

**ПРОТИВОБОЛЕВЫЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
АНАЛЬГЕТИКИ
(ANALGETICA)**

БОЛЬ - это психофизиологическая реакция организма, возникающая при сильном раздражении чувствительных нервных окончаний, заложенных в органах и тканях.

Это самая старая в эволюционном отношении защитная реакция организма.

Она сигнализирует о неблагополучии и вызывает ответную реакцию организма, направленную на устранение причины боли.

Боль является одним из наиболее ранних симптомов некоторых заболеваний

Классификация боли

1. По локализации:

- соматическую поверхностную, глубокую (в случае повреждения кожных покровов, костно-мышечной системы),
- висцеральную (при повреждении внутренних органов).

2. По месту повреждения структур нервной системы:

- Боли, возникающие
 - при повреждении периферических нервов, называют нейропатическими болями
 - при повреждении структур ЦНС - центральными болями

3. При не совпадении боли с местом повреждения выделяют:

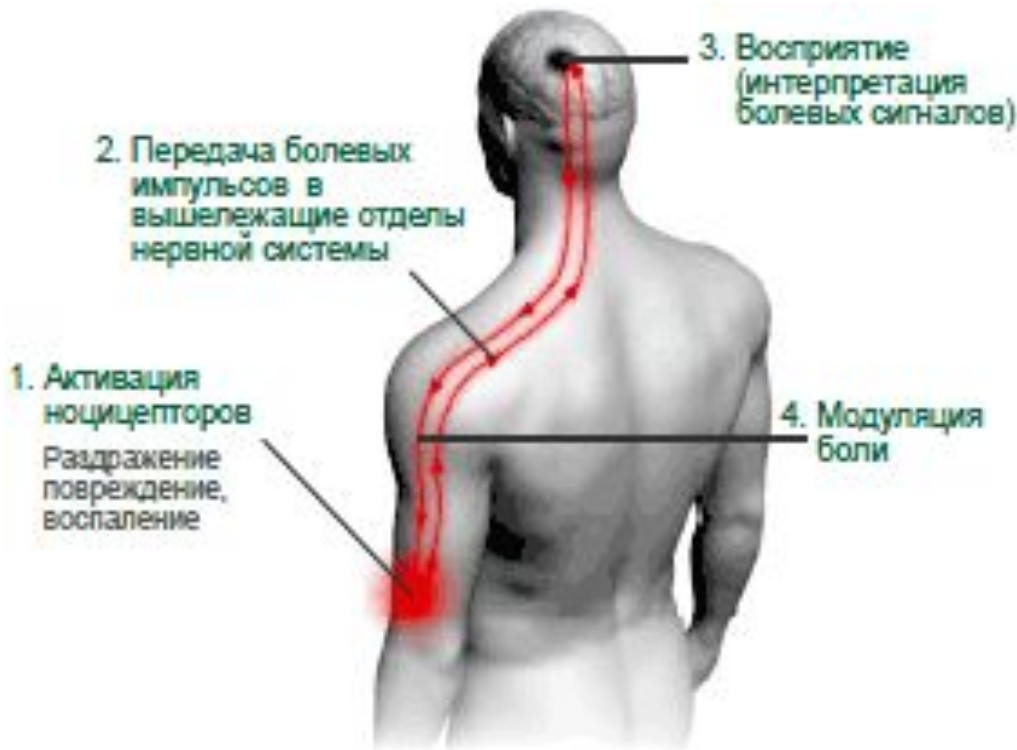
- **проецируемую боль** (например, при сдавлении спинномозговых корешков, боль проецируется в иннервируемые ими области тела).
- **отраженную боль** (возникает вследствие повреждения внутренних органов и локализуется в отдаленных поверхностных участках тела.)

4. По временным характеристикам:

- **Острая боль** - это новая, недавняя боль, неразрывно связанная с вызвавшим ее повреждением и, как правило, является симптомом какого-либо заболевания. Такая боль исчезает при устранении повреждения.
- **Хроническая боль** часто приобретает статус самостоятельной болезни, продолжается длительный период времени даже после устранения причины, вызвавшей острую боль. Наиболее приемлемым сроком для оценки боли как хронической, считается ее продолжительность более 3 мес.

Боль и анальгезия (обезболивание) обеспечивается 2 системами:

- 1. Ноцицептивная система** – воспринимает и передаёт боль
Рецепторы боли – ноцицепторы (расположены в коже, мышцах, капсулах суставов, внутренних органов, надкостнице) стимулируются механическими, термическими и химическими раздражителями.



Медиаторы

ноцицептивной системы:

субстанция P

кинины

серотонин

гистамин

простагландины

соматостатин

нейротензин

тканевые метаболиты

ионы калия, водорода

продукты воспаления и т.д.

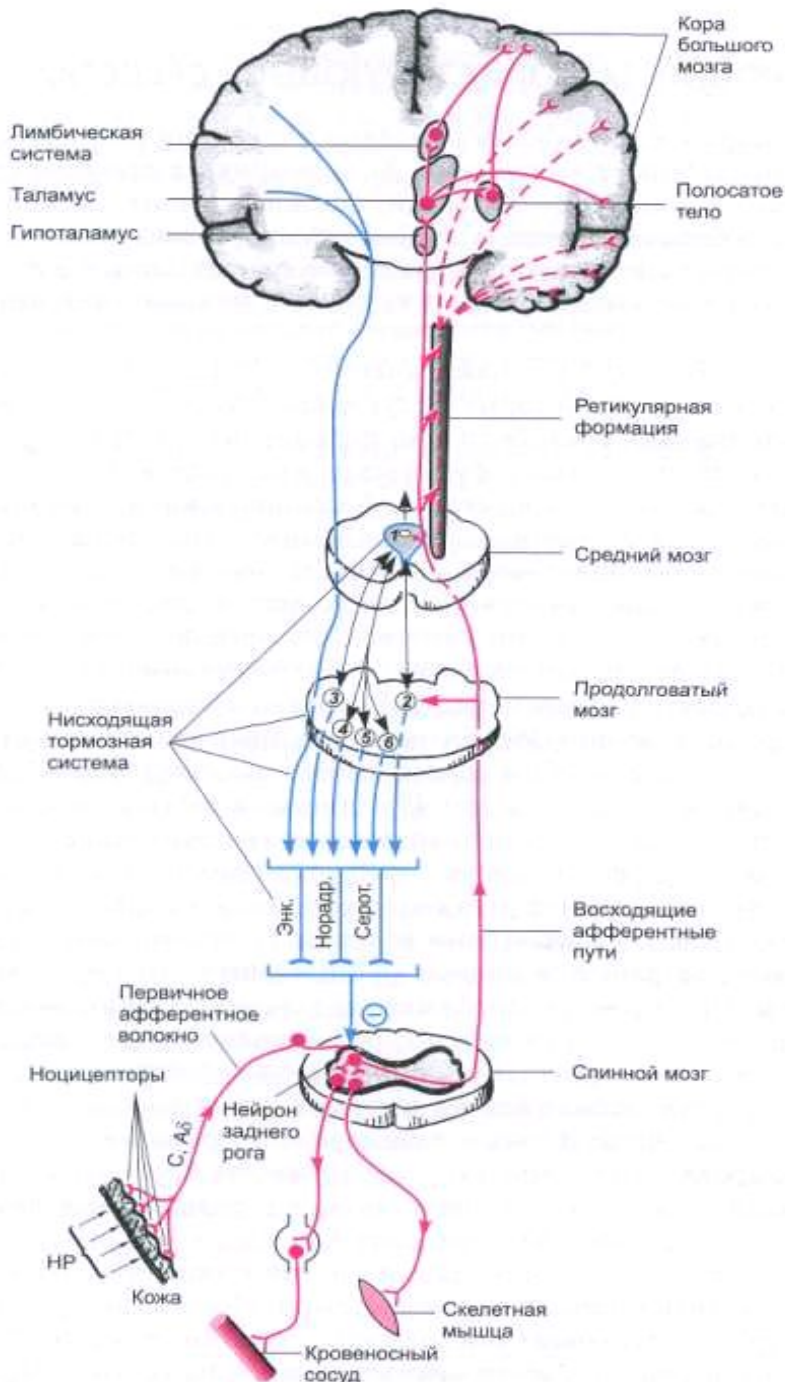
ПУТИ БОЛИ

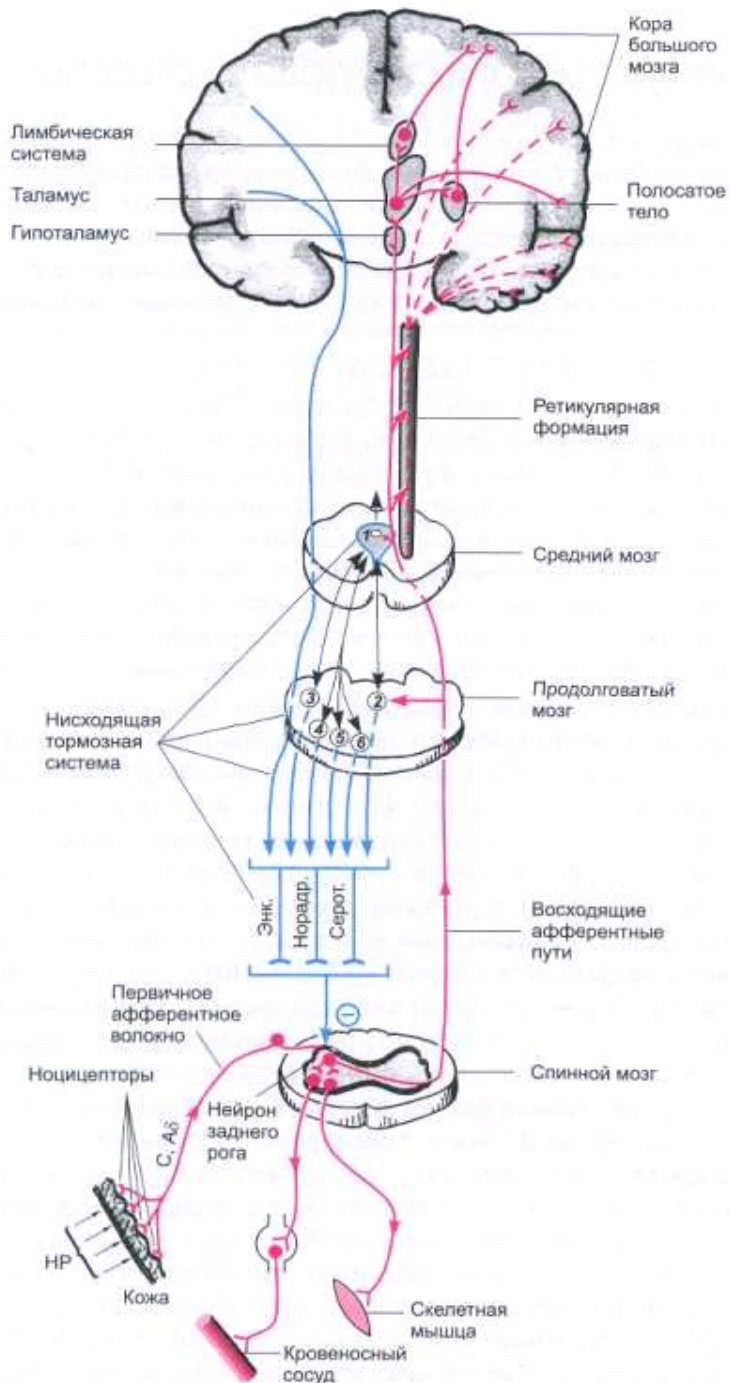
НОЦИЦЕПТОРЫ (баро-, термо-, хеморецепторы)

↓
АФФЕРЕНТЫ (А-дельта, С)

↓
НЕЙРОНЫ ЗАДНИХ РОГОВ СПИННОГО
МОЗГА

1. В головной мозг по восходящим афферентным путям к высшим структурам восприятия и оценки боли (ретикулярной формации, таламусу, гипоталамусу, к базальным ганглиям, лимбической системе, коре головного мозга).
2. В передние рога спинного мозга на двигательные мотонейроны (двигательный рефлекс).
3. В боковые рога спинного мозга на вегетативные нейроны симпатического отдела нервной системы (функциональная адаптация внутренних органов, например ↑ АД)





2. Антиноцицептивная система

—(околоводопроводное серое вещество, большое ядро шва, голубое пятно) тормозит передачу болевых стимулов с афферентных волокон на вставочные нейроны, что повышает порг болевой чувствительности.

Опиоидные рецепторы (ОР) – противоболевые R – находятся в пресинаптической мембране.

Медиаторы антиноцицептивной системы:

эндогенные опиаты (естественные анальгетики):
 энкефалины
 эндорфины
 динарфины
 эндоморфины

5 типов опиатных рецепторов

1. μ (мю) – анальгезия, седативный эффект, ↓ дыхания, ↓ пищеварительного тракта, миоз, брадикардия, эйфория, физическая зависимость, (μ_1 , μ_2 , μ_3) – лиганды эндоморфины
2. δ (дельта) – анальгезия, ↓ дыхания, ↓ пищеварительного тракта – лиганды мет- и лей-энкефалины
3. κ (капа) – анальгезия, седативный эффект, дисфория, возможна физическая зависимость, лекарственная зависимость, миоз. лиганды – динорфины
4. ϵ (эпсилон) – анальгезия
5. σ (сигма) – анальгезия, галлюцинации, ↑ пищеварительного тракта

АНАЛЬГЕТИКИ

ЛС, при резорбтивном действии избирательно подавляющие болевую чувствительность.

Не выключают сознание и не угнетают другие виды чувствительности.

Классификация

1.1. Анальгезирующие средства преимущественно центрального действия

II. А. Опиоидные (наркотические) анальгетики

- I. 1. Агонисты
- II. 2. частичные агонисты
- III. 3. агонисты – антагонисты

Б. Неопиоидные препараты с анальгетической активностью

- 1. Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики (производные парааминофенола)
- 2. препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия

2. Анальгезирующие средства преимущественно периферического действия

ANALGETICA

НАРКОТИЧЕСКИЕ

1. Обладают сильным противоболевым действием, показаны при болях, угрожающих жизни
2. Механизм: угнетение *подкоркового* центра и *корковых* структур, воспринимающих боль, в связи с возбуждением опиатных рецепторов
3. Противоболевое действие сопровождается снотворным эффектом
4. Свойственно привыкание с развитием лекарственной зависимости
5. Другими полезными свойствами не обладают
6. Угнетают дыхание
7. Показания ограничены
8. Специфическим антагонистом является *наллоксон, налтрексон*
9. Представлены природными соединениями морфина и его синтетическими и полусинтетическими аналогами

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ

1. Обладают менее сильным противоболевым действием, показаны при головной, зубной, суставной, мышечной болях воспалительного генеза
2. Механизм: угнетение *подкоркового* центра боли в сочетании с угнетением ЦОГ и метаболизма арахидоновой кислоты в очаге воспаления
3. Сна не вызывают
4. Привыкания и лекарственной зависимости не вызывают
5. Кроме противоболевого, обладают жаропонижающим, противовоспалительным действием
6. Дыхание не угнетают
7. Показания широкие
8. Специфических антагонистов нет
9. Представлены синтетическими соединениями, не имеющих аналогов в природе

АНАЛЬГЕТИКИ НАРКОТИЧЕСКИЕ



Papaver somniferum

1. АГОНИСТЫ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

А. Природные (опиаты)

Новогаленовый препарат опия

Оmnopон

Алколоиды опия пиперидин-фенантреновой

структуры

- *Морфина г/х*

- *Кодеина фосфат*

Б. Полусинтетические

Этилморфина г/хл (Дионин)

В. Синтетические – производные пиперидина
(опиоиды)

Тримеперидин (Промедол)

Фентанил

Пиритрамид

Дименоксадола г/хл (Эстоцин)

2. АНТАГОНИСТЫ ОПИАТНЫХ

РЕЦЕПТОРОВ

Пентазоцина г/хл

Буторфанол

Налорфина г/хл

4. Препараты двойного механизма действия

Трамадол (Трамал)

5. АНТАГОНИСТЫ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Налоксона г/х

Налтрексон



Опиоиды	Опиоидные рецепторы		
	μ	δ	κ
<i>Эндогенные опиоиды – агонисты</i>			
β-Эндорфин	+++	+++	+++
Лейэнкефалин	+	+++	
Метэнкефалин	++	+++	
Динорфины (А, В)	+ / ++	+	+++
Эндоморфины (1, 2)	+++	+	+
<i>Опиоидные препараты</i>			
Агонисты			
Морфин	+++	+	+
Промедол	++	+	+
Фентанил	+++	+	+
Агонисты-антагонисты и частичные агонисты¹			
Пентазоцин	–	+	++
Налбуфин	–	++	++
Бупренорфин	–	+	+++
Бупренорфин	(+++)	+	--
Антагонисты			
Налоксон	---	–	--
Налтрексон	---	–	---

Морфин

Мак опийный принес медицине благо, как ни одно из растений. Первым, открывшим в растении алкалоид и выделившим его в виде соли, был немецкий аптекарь Сертюнер. Фридриху Вильгельму Сертюнеру, родившемуся в 1783 г., было всего 20 лет, когда ему удалось совершить это открытие. В лаборатории своего отца, занимавшегося алхимией, он еще мальчиком увлекся химическими опытами. Возможно, что ореол таинственности, сопровождавший это растение, привлек юного исследователя. Во всяком случае ему удалось выделить из него белый кристаллический порошок, обладавший основными свойствами, легко дававший соли и имевший известную связь с аммиаком.

Будучи не только химиком, но и аптекарем, молодой Сертюнер стал ловить для опытов на улицах собак, которые и стали его пациентами. Примешивая к пище собак открытый им порошок, экспериментатор убедился, что собаки не только впадают в глубокий сон, но и не чувствуют щипков, которыми он их угощал. В честь греческого бога сна Сертюнер назвал его морфием.



Морфина г/х

Механизм действия

Угнетение передачи болевых импульсов в спинном мозге с первичных афферентных волокон на вставочные нейроны:

1. Усиление нисходящих тормозных влияний
2. Прямое угнетающее действие на межнейронную передачу в спинном мозге.

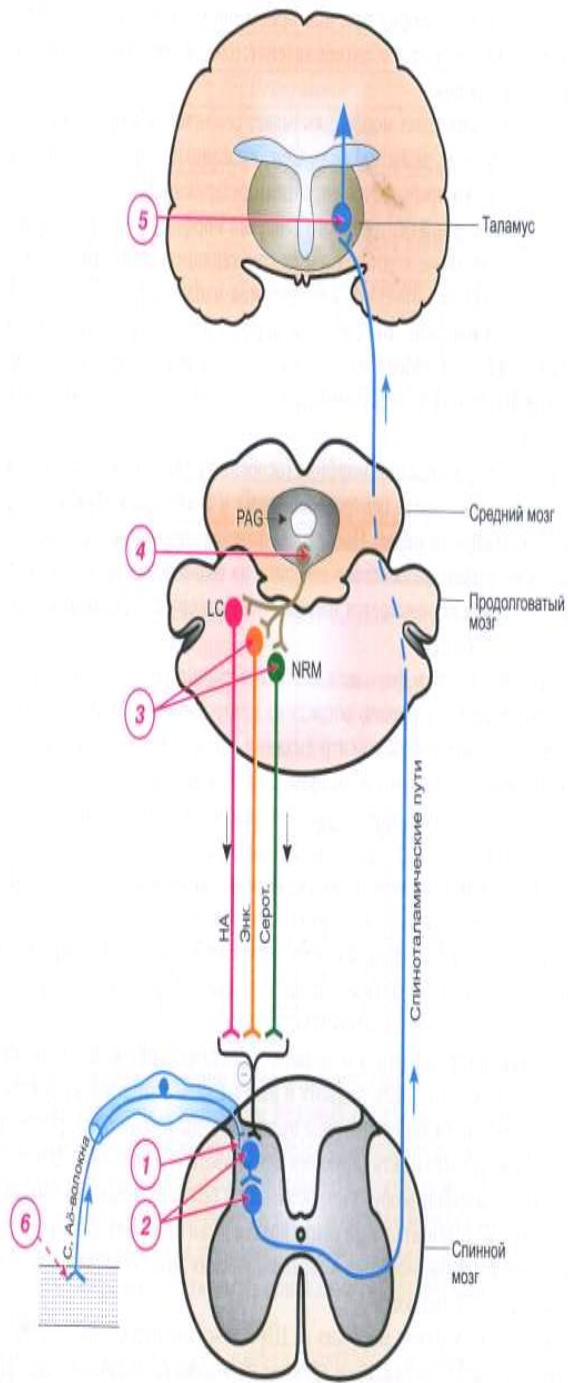
Стимулируя пресинаптические ОР окончаний

первичных афферентов, уменьшает высвобождение медиаторов, принимающих участие в передаче ноцицептивных стимулов.

Торможение постсинаптических нейронов

обусловлено их гиперполяризацией (за счет активации ионных K^+ каналов).

Нарушение морфином межнейронной



Морфина г/х



Фармакологические эффекты, вызванные возбуждением центральных опиоидных рецепторов

1. Анальгезия
2. Эйфория
3. Седативный эффект
4. Противокашлевое действие (к эффекту быстро развивается привыкание)
5. Угнетение дыхания (снижение чувствительности дыхательного центра к CO₂)
6. Миоз (*характерный диагностический признак приема морфина. Привыкание в отношении миоза развивается медленно*)
7. Брадикардия (повышение тонуса центра блуждающего нерва)
8. Тошнота и рвота (усиливается при движении). Развивается за счет стимуляции рецепторов триггерной зоны рвотного центра. Рвотный центр угнетает.
9. Продукция гормонов ↑ (пролактин, антидиуретического гормона, гормона роста). ↓ гонадотропных гормонов, АДКТ.
10. Снижение температуры тела ниже нормы (угнетение центра терморегуляции и снижением теплопродукции)
11. Повышение тонуса скелетных мышц (сгибателей и дыхательных)
12. Лекарственная зависимость (психическая и физическая) → абстинентный синдром.



Морфина г/х

Фармакологические эффекты, вызванные возбуждением периферических опиоидных рецепторов

1. Стимуляция выделения гистамина (расширение сосудов кожи и конъюнктивы глаз, крапивница). Бронхоспазм.
2. ↓ моторики ЖКТ, ↑ тонуса сфинктеров кишечника, ↓ секреции поджелудочной железы и выделения желчи. Обстипация. Колики.
3. ↑ тонуса мочеточников → почечная колика. ↑ тонуса сфинктера уретры → задержка мочеиспускания.

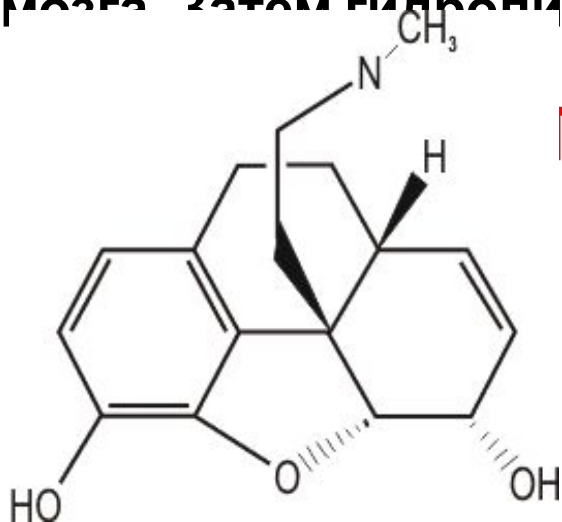
Применение

1. Стойкие боли, опасные болевым шоком:- травмы;
 - послеоперационные боли;
 - переломы трубчатых костей.
2. Злокачественные новообразования
3. Инфаркт миокарда
4. Премедикация
5. Острый отек легких.
6. При почечной и кишечной коликах вместе со спазмолитиками.



Морфина г/х

- Действие ч/з 10-15 мин продолжительность 3-6 ч. при п/к введении
- Накапливается в наибольших концентрациях в хорошо кровоснабжаемых органах (печень, легкие, селезенка). В скелетных мышцах меньше, но они основной резервуар морфина вследствие большой их массы.
- Морфин плохо проникает в ГЭБ, но при ацетилировании двух гидроксильных групп превращается в активный метаболит – Героин (диацетилморфин), который быстро проникает в ткани головного мозга. Затем гидролизуется до Морфина.



Побочные эффекты

- Тошнота
- Рвота
- Спазм гладких мышц
- Обстипация
- Брадикардия
- Артериальная гипотония
- Урежение дыхания
- Привыкание, лекарственная зависимость



Морфина г/х

Противопоказания

Артериальная гипотония

Дыхательная недостаточность

Гипертрофия простаты

Повышенное внутричерепное давление

Травмы черепа

Беременность

Не рекомендуется для обезболивания родов

Детям до 2 лет и пожилым старше 60 лет

Кормящие женщины

Отравление морфином

Токсический эффект морфина в дозе свыше 120 мг

Симптомы

- Оглушение, потеря сознания
- Нарастающее угнетение дыхания (Чейна – Стокса), цианоз слизистых оболочек, кожные покровы бледные, холодные
- Морфиновая кома (АД↓, брадикардия, гипотермия, анурия, миоз (при выраженной гипоксии зрачки расширяются)
- Нарушение кровообращения
- Повышение сухожильных рефлексов (локтевого, коленного, ахиллова)

Смерть – от паралича дыхательного центра

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ.

Введение антагониста – **Налоксона г/х.**

Независимо от путей и времени введения морфина необходимо промыть желудок 0,05% раствора калия перманганата (окисляет морфин в неактивную форму – оксиморфин)

Адсорбирующие средства, Солевые слабительные, форсированный диурез

Повторное введение Атропина сульфата для снижения тонуса парасимпатической нервной системы

Искусственное дыхание

Если смерть при отравлении опиоидами не наступила в первые 6-12 ч, прогноз считается благоприятным, т.к. за это время большая часть введенного препарата инактивируется.

Омнопон

- Смесь 5 алкалоидов опия фенантренового (морфин, кодеин, тебаин) и изохинолинового ряда (папаверин, наркотин) ряда
- Содержание Морфина в Омнопоне до 50%

Применение

По тем же показаниям что и Морфина г/х

+

почечная, печеночная, кишечная колики

(за счет папаверина обладает спазмолитическими свойствами)

Кодеин

- По анальгетическому действию в 10 раз слабее морфина
- В большей степени угнетает кашлевой центр

Применение

- Противокашлевое средство центрального типа действия при сильном сухом изнуряющем кашле
- Анальгетическое средство в комбинации с ненаркотическими анальгетиками (Солпадеин, Седалгин и др.)

Тримеперидина г/х (Промедол)

Синтетический наркотический анальгетик

Оригинальный препарат (Машковский М.Д., Ищенко В.И.)

По анальгетической активности в 2-4 раза слабее Морфина

Продолжительность действия 3-4 ч.

В меньшей степени угнетает дыхательный центр (может быть использован у детей и беременных для обезболивания родов)

Повышает тонус и сократительную активность миометрия

В отличие от Морфина оказывает спазмолитический эффект на мочеточники и бронхи и менее выраженное спазмогенное действие на кишечник и желчевыводящие пути.

При биотрансформации Промедола образуется нейротоксичный метаболит (возможны тремор, подергивания мышц, гиперрефлексия, судороги).

$T_{1/2} = 15-20$ ч. Поэтому рекомендуется применять кратковременно (до 48 ч)

Фентанил

- **Синтетический наркотический анальгетик**
в 100-400 раз по активности превосходит Морфин
- При в/в введении анальгетический эффект наступает через 1-3 мин
продолжительность 20-30 мин
- Высоко липофильный, быстро проникает в ткани мозга, но затем перераспределяется и накапливается в жировой ткани и медленно метаболизируется
- Выраженное угнетение дыхания (вплоть до остановки) **(сильнее чем Морфин)** но непродолжительное
 - Повышает тонус скелетных мышц, в т.ч. грудной клетки

Применение

Анальгезия отдельно или в комплексе с нейролептиком Дроперидолом (нейролептанальгезия- метод обезболивания при хирургических операциях с сохранением сознания)

Таламонал (Фентанил + Дроперидол)

Дроперидол – потенцирует обезболивающее действие фентанила, устраняет у пациента чувство страха, тревоги, напряжения перед оперативным вмешательством)

Суфентанила цитрат

Алфентанил

- **Активные аналоги Фентанила**

Фентанил (T_{1/2}=1,3ч)
(T_{1/2}=3,6ч)>Суфентанил (T_{1/2}=2,7ч)>Алфентанил

Алфентанил + гипотензивный эффект

Бупренорфин (Бупренекс)

Частичный агонист μ – рецепторов

По анальгетической активности в 20-30 раз превышает Морфин

Действие 6-8 ч. При парентеральном введении

Сублингвально - эффект наступает через 25-30 мин,
продолжается 8-12 ч.

Применение

Для неотложной помощи при массовых
травматических поражениях – оказывает
противошоковое действие, облегчает
транспортировку пострадавших

Пентазоцин (Лексир, Фортрал)

Синтетический наркотический анальгетик, производное бензоморфана

Агонист-антагонист опиоидных рецепторов

(агонист κ – и δ - рецепторов , антагонист μ – рецепторов)

- По анальгетической активности и длительности действия уступает Морфину
 - В меньшей степени угнетает дыхание
- Вызывает дисфорию (меньше риск лекарственной зависимости)
- Вызывает повышение давления в легочной артерии, возрастает центральное венозное давление → ↑ преднагрузки на сердце
 - Вытесняет морфин из связи с опиоидными рецепторами, обуславливая развитие абстинентного синдрома у лиц с физической зависимостью к наркотическим анальгетикам

Противопоказания к применению

Инфаркт миокарда

Бронхиальная астма

Черепно-мозговая травма

Эпилепсия

Желчно- и мочекаменная болезни

Недостаточности печени и почек

Ограничения к применению: беременность, грудное вскармливание,

возраст до 1 года

Налоксона г/х

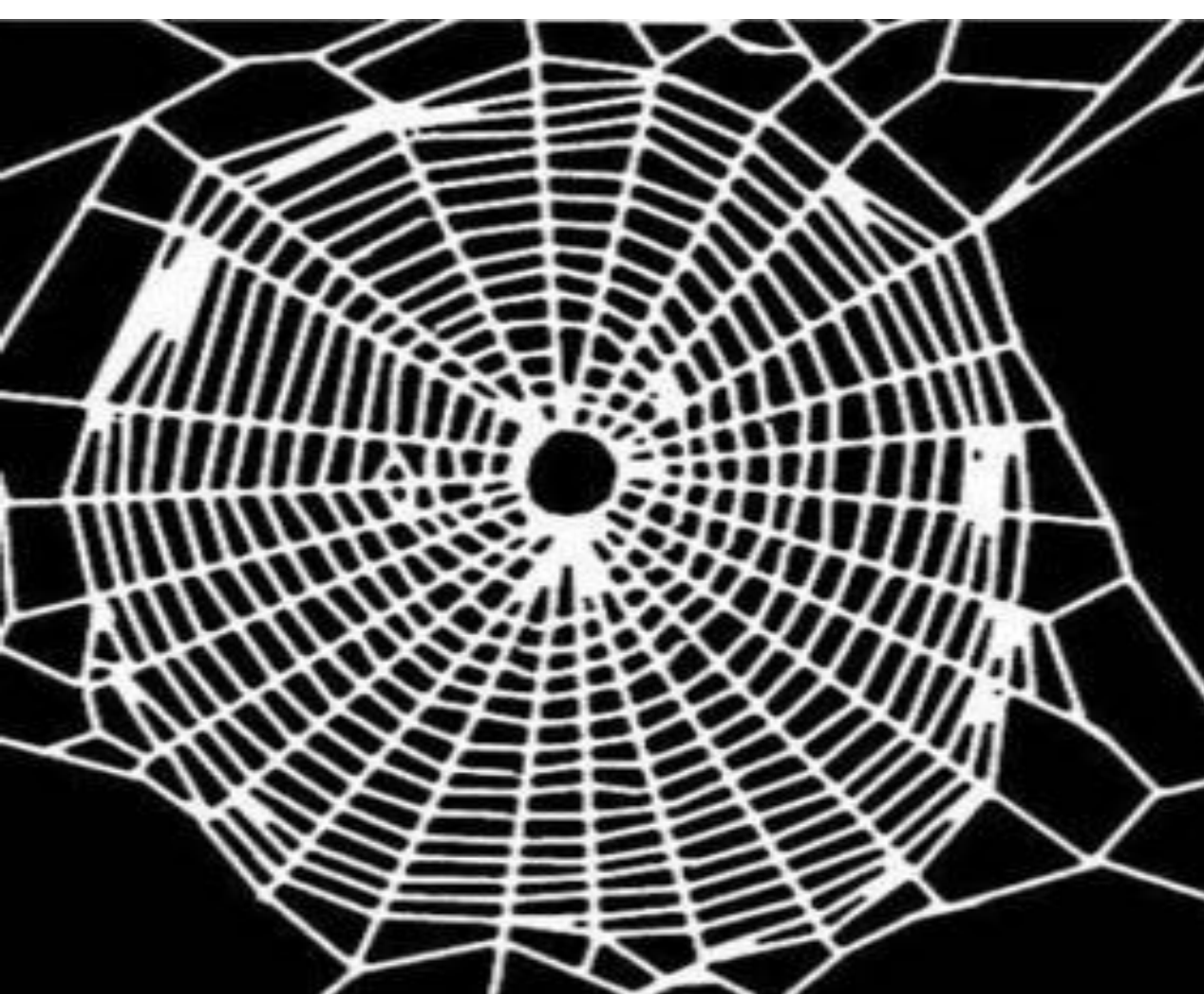
Налтрексон

Полные антагонисты опиоидных рецепторов

Устраняют как анальгезирующее действие наркотических анальгетиков так и вызываемые ими эйфорию, угнетение дыхания и др. эффекты

Налоксона г/х - действует 2-4 ч. Менее эффективен при передозировке бупренорфина. Вызывает синдром абстиненции у лиц с лекарственной зависимостью к опиатам

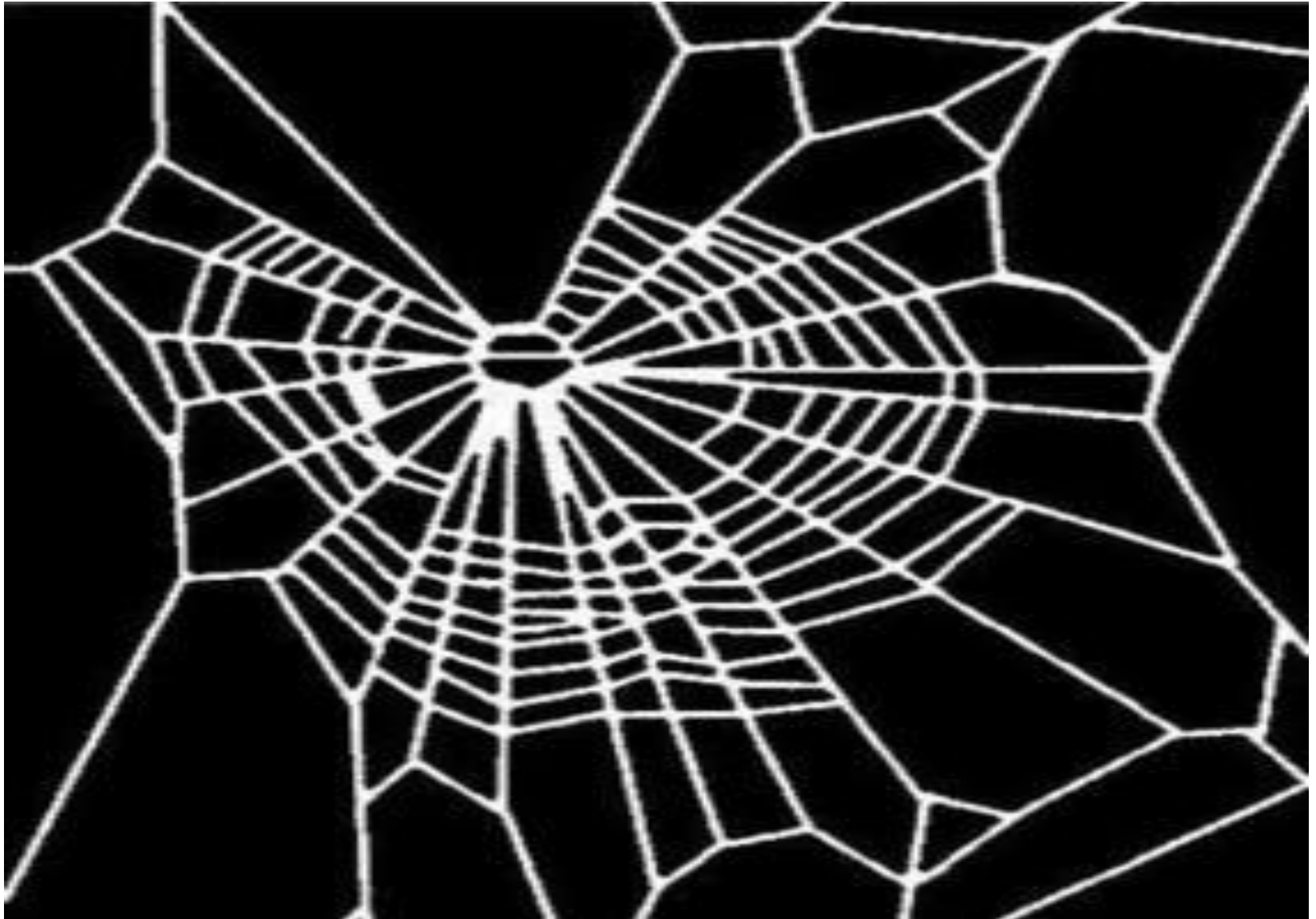
Налтрексон - в 2 раза активнее Налоксона г/х, действует до 24-48 ч. при приеме внутрь. Используется в комплексном лечении опиоидных наркоманий.



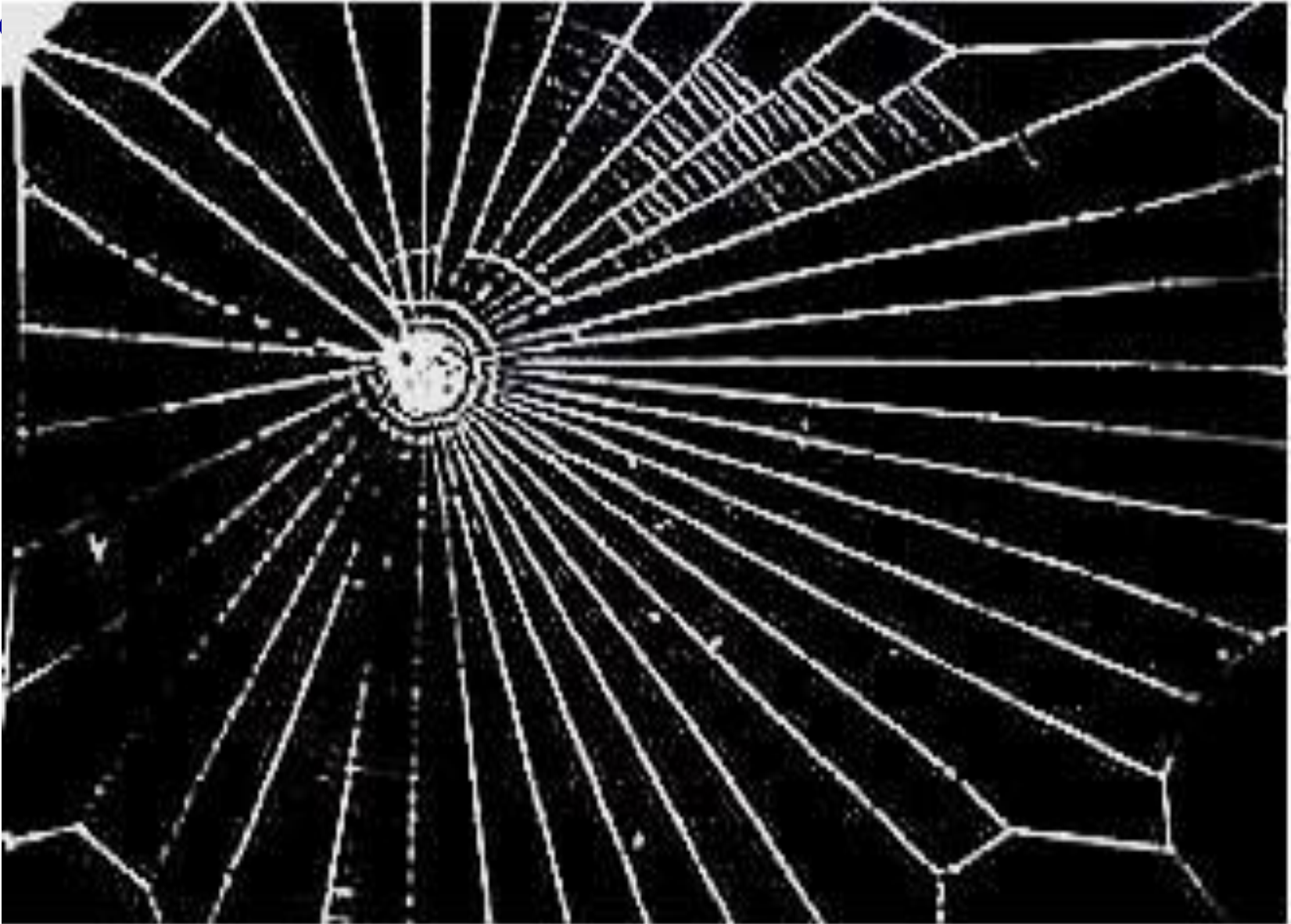
Паутина сплетенная обычным "трезвым" пауком

В 60-ых годах прошлого века Др. Peter Witt давал наркотические вещества паукам и анализировал последующее их влияние на плетение паутин
Для того, чтобы ввести паукам наркотики, ими начиняли мух и подсовывали паукам. Откушав зелье, пауки начинали плести паутину, внешний вид которых и интересовал ученых.

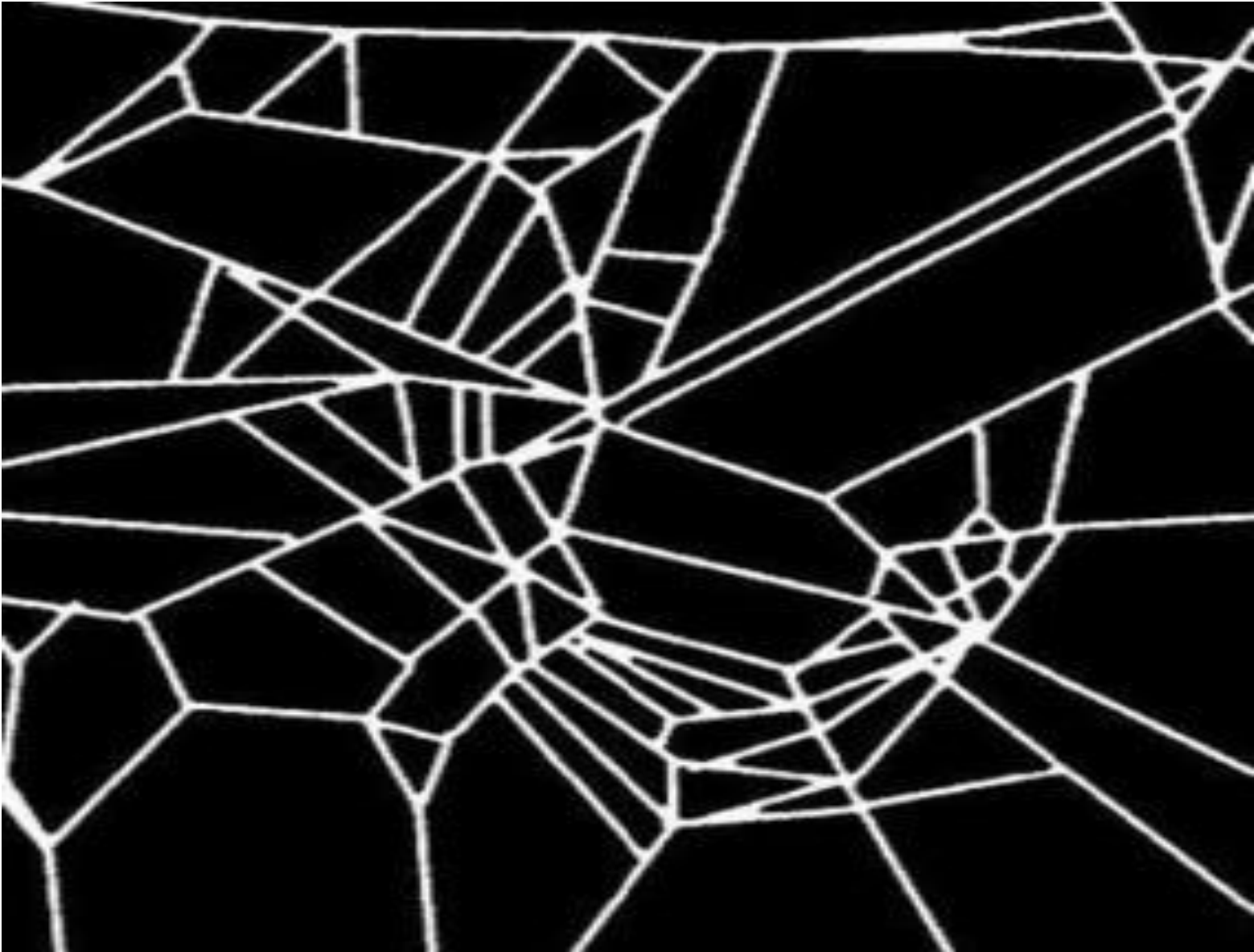
От марихуаны паук на половине паутины остановился, подумал, что жизнь прекрасна и без паутины и мух, и бросил плести



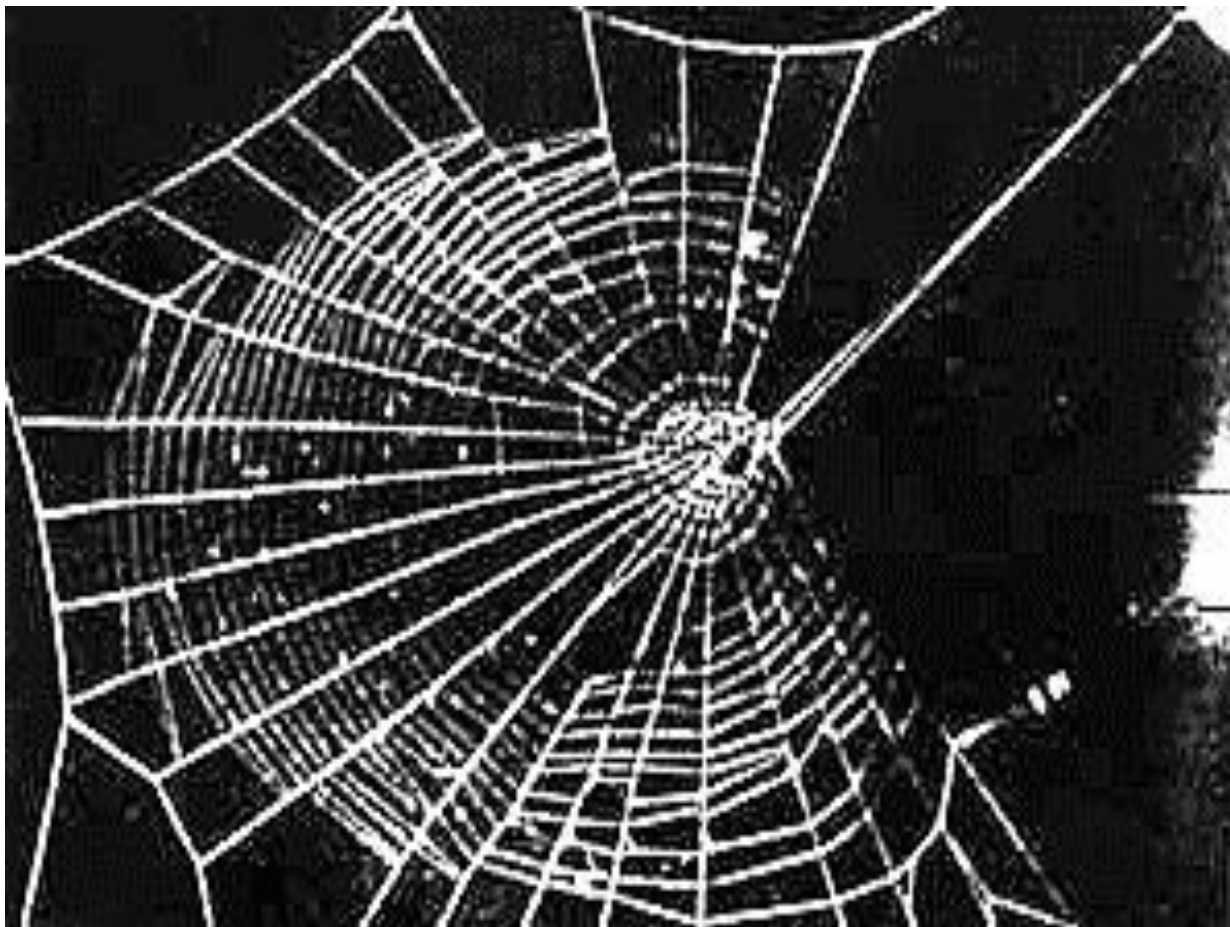
С ЛСД у паука начались пространственные иллюзии. И мир, в представлении пауков изменился. Паутине уже стали не нужны поперечные ниточки. Зачем бесполезная трата паутины, если она и так



Жестче всего пауку было после кофеина. Паутина получилась рваной и путаной, кофеин, особенно в больших дозах вызывает беспокойство, нервозность, раздражительность и бессонницу



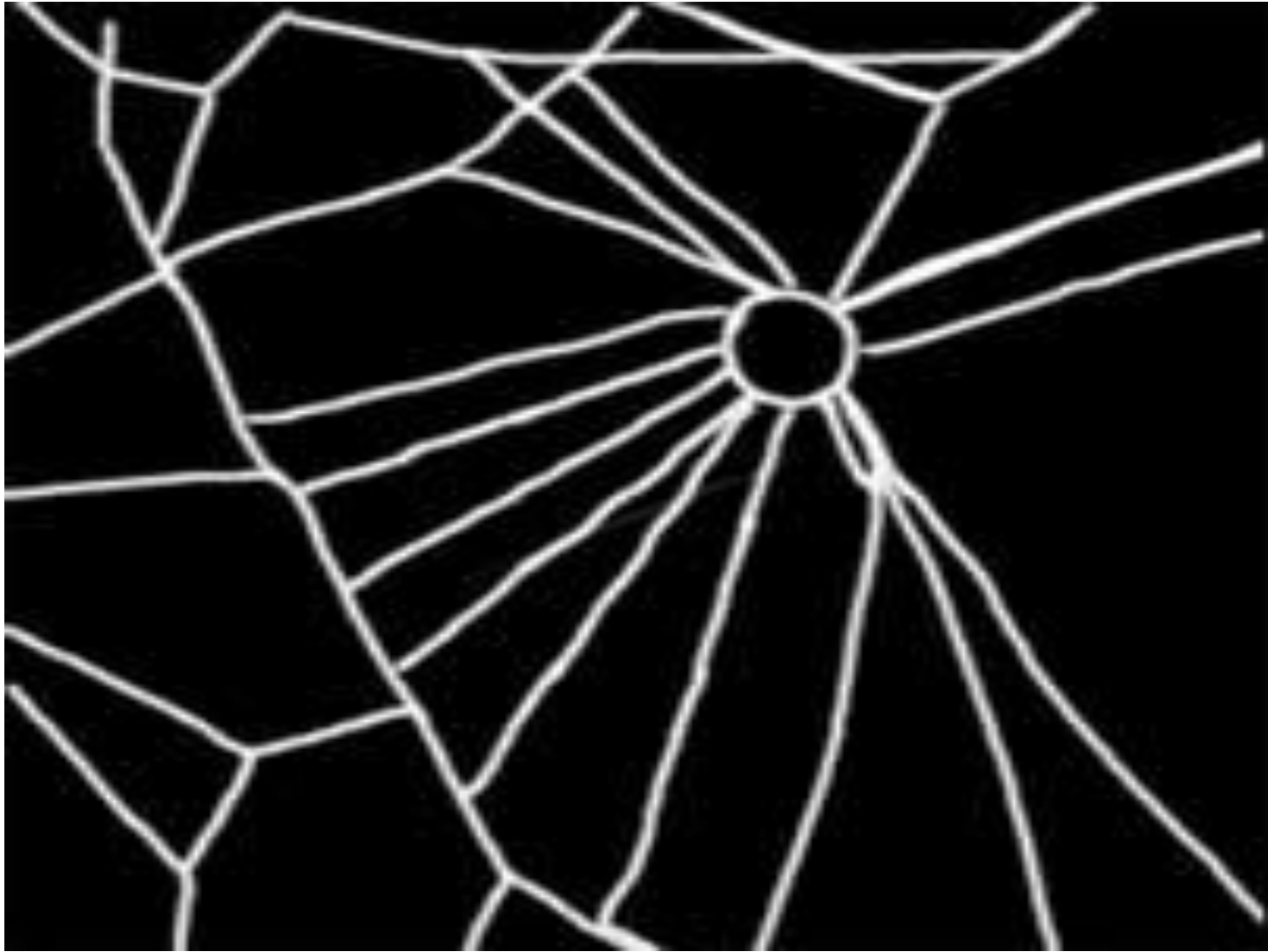
Паутина паука под мескалином



А это после бензедрина:



Паутинка после снотворного хлоралгидрата, паук уснул



Анальгетики со смешанным механизмом действия (опиоидный + неопиоидный)

Трамадол (Трамал)

Фармакодинамика

1. агонист μ , δ , κ – опиоидных рецепторов
2. Влияние на адренергическую и серотонинергическую передачу (нарушается нейрональный захват норадреналина и серотонина в нисходящих антиноцицептивных путях → усиливаются нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов на уровне спинного мозга)

Трамадол (Трамал)

- В 5 – 10 раз менее активен чем Морфин
- Продолжительность действия сходна с таковой Морфина
- Метаболит О-дезметилтрамадол в 2-4 раза активнее Трамадола
- По анальгетической эффективности в средних терапевтических дозах сопоставим с агонистами опиоидных рецепторов
- Мало влияет на дыхание и функции пищеварительного тракта.
- Наркогенный потенциал (риск лекарственной зависимости) значительно меньше чем у Морфина.

Применение

При средних и сильных болях по интенсивности хронических и острых болях (внутри, ректально, парентерально)

Побочные эффекты

Головная боль, головокружение, заторможенность. Снижение скорости двигательных реакций, усиление потоотделения, гипотензия, тахикардия, сухость во рту, запор, боли в области живота, кожные высыпания, в больших дозах – судороги.

Слабым антидотом – **Налоксона г/х**
п/к 0,4мг-0,8мг

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !

