

ТЕМА ЛЕКЦИИ:



ОПИОИДНЫЕ (НАРКОТИЧЕСКИЕ) АНАЛЬГЕТИКИ.

Неопиоидные ЛС центрального действия с анальгетической активностью.

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Романов Борис Константинович,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры фармакологии

АНАЛЬГЕЗИЯ - обезболивание

БОЛЬ (ноцицепция) - это неприятные ощущения, являющиеся защитной сигнальной реакцией организма на процесс повреждения, снижающие качество жизни (боль - «сторожевой пес здоровья»). Более 90% заболеваний связаны с болью.

Виды боли:

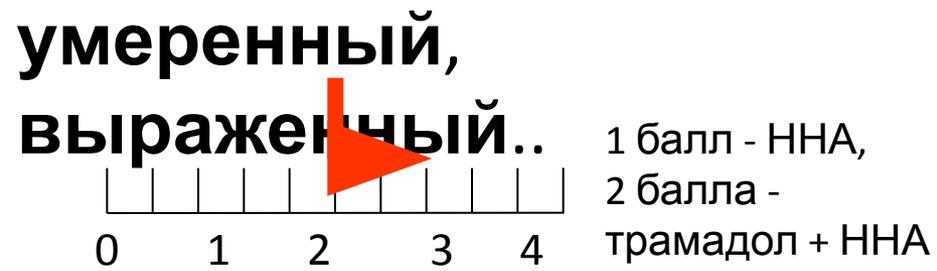
по длительности

по интенсивности
болевого синдрома

– Острая боль
(до 2-3 месяцев)
Может иррадиировать («отдавать») - болит не там, где очаг поражения !!!

– Хроническая боль
(свыше 2-3 месяцев)
Снижение эффективности анальгетиков

– от 0 до 10 баллов
по визуально-аналоговой шкале (ВАШ):



Боли нет, Слабая, Умеренная, Сильная, Очень сильная

Виды боли:

Соматическая (травматическая, воспалительная)

опорно-двигательный аппарат, кожа, слизистые оболочки - Характерна постоянная боль, уменьшающаяся в покое.

Висцеральная (ишемическая, спастическая, конгестивная) -

внутренние органы

- Характерна приступообразная боль (колики).

Нейропатическая «фантомная» - эффективен Габапентин

Психогенная

Онкологическая



Не существует «идеального» анальгетика, универсального для всех видов боли.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ЛС (анальгетики) –

это обезболивающие ЛС резорбтивного действия, не выключающие сознание, и не нарушающие двигательные функции.

Анальгезирующее действие могут оказывать различные группы лекарственных средств:

- Средства для наркоза
- Местные анестетики
- **Наркотические анальгетики – ЭКЗОГЕННЫЕ АГОНИСТЫ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**
- Ненаркотические анальгетики,
- Спазмолитики,
- Протоишемические средства и т.д.

Наркотические анальгетики – это экзогенные агонисты опиатных рецепторов, включенные в перечень ПККН.

Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации (№ 681 от 30.06.98):

4 Списка (наркотических средств и психотропных веществ):

Список I - запрещенные (152 наркотика + 12 психотропных)

Список II - ограниченные с полным контролем оборота (44+10)

Список III - -//- с исключением некоторых мер контроля (18)

Список IV - **прекурсоры** с ограниченным оборотом (26)

1. Ноцицептивная афферентная система:

1. Ноцицепторы (греч. *носео* - повреждаю)

Неинкапсулированные, 3 видов - механические, термические и хеморецепторы, которые активируются теплом, электро-током и аллогенами (брадикинин, гистамин, серотонин, ионы K^+ и H^+ , ПГЕ, АХ, цитокины, аденозин, лейкотриены, субстанция Р).

Вариант хеморецепторов - ванилоидные (капсаициновые) рецепторы VRPV 1 (открыты в 1997 году, как Ca^{2+} -каналы).

2. Болевые нервные волокна – A_{β} и С

A_{β} – миелинизированные (35-100 м/с) - от механо- и терморецепторов к мотонейронам передних рогов спинного мозга и в ЦНС (чувство острой локализованной боли).

2 главных антиноцицептивных системы – опиатная и каннабиоидная (еще - глициновая и ГАМК)

1. Опиатная система - участки связывания 5 пептидов:

- Лей-энкефалин (5 АМК: **Тир**-Гли-Гли-Фен-Лей),
- Мет-энкефалин (5 АМК: **Тир**-Гли-Гли-Фен-Мет),
- Динорфин А (17 АМК),
- Динорфин В (13 АМК),
- β-Эндорфин (31 АМК).

Локализация опиатных рецепторов - пресинаптическая мембрана ноцицепторов (70%), окончания С-волокон, спинной и головной мозг.

2. Каннабиоидная система – CB₁ и CB₂ рецепторы. Их активируют производные арахидоната –

3 типа опиатных рецепторов (сопряжены с G-белками):

1. **μ (мю) – мет-энкефалиновые и β –эндорфиновые рецепторы** (подтипы - μ_1 , μ_2 и μ_3). Агонисты – морфин, α -метил-фентанил (в 600 раз наркотеннее морфина). Антагонист – СТОР (8 АМК)

Эффекты активации – угнетение аденилатциклазы (\downarrow цАМФ) и открытие K^+ каналов \rightarrow

μ_1 - **Супраспинальная анальгезия** (изменение эмоционального восприятия, «переключение»). \uparrow выделения пролактина.

μ_2 – **Спинальная анальгезия**. Обстипация (запор).
 \uparrow выделения гормона роста. Угнетение дыхания.

μ_3 – Супраспинальная и спинальная анальгезия.

Все 3 подтипа мю-рецепторов вызывают:

угнетение центра термо-регуляции (снижение t тела ниже нормы),
повышение тонуса гладких мышц (миоз),
седативный эффект (сон),
развитие эйфории (психическая зависимость),
угнетение синтеза эндорфинов (физическая зависимость)

2. δ (δ_1, δ_2 , дельта) – рецепторы для динорфина А.

Ген DOR-1.

Агонист – Дельторфин, Антагонист – Налтриндол

Эффекты активации – также: угнетение аденилатциклазы
(↓ цАМФ) и открытие K^+ каналов →

δ_1 - Развитие **супраспинальной анальгезии**
(выражена в 15 раз слабее по сравнению с
эффектом активации μ -рецепторов).

δ_2 – **Супраспинальная и спинальная анальгезия.**

δ_3 – **Спинальная анальгезия.**

Все 3 подтипа дельта-рецепторов вызывают:

дисфорию, галлюцинации, запор, ↓ АД

Нарушают познавательную деятельность,

настроение, обоняние, двигательную активность

3. κ ($\kappa_1, \kappa_2, \kappa_3$, каппа) – лей-энкефалиновые рецепторы

Агонисты – Кетоциклозоцин, Налбуфин (не проникает через ГЭБ!).

Антагонист – нор-биналторфимин (*Nor-BNI*)

Эффекты активации:

закрываются Ca^{2+} каналы →

κ_1 – Спинальная анальгезия. Увеличение диуреза.

κ_2 – Спинальная и супраспинальная анальгезия. ↑ диуреза.

κ_3 – Супраспинальная анальгезия.

Все 3 подтипа каппа-рецепторов вызывают:

спазм гладких мышц (миоз), запор.

Изменяют питьевую и пищевую мотивации.

Другие типы опиатных

рецепторов –

опиато-подобные рецепторы

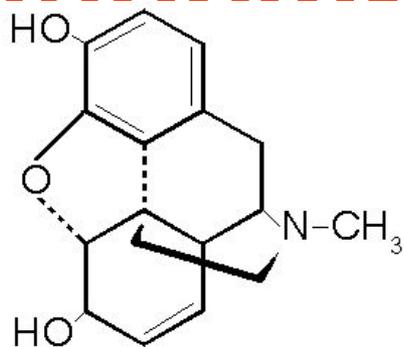
(орфан-рецепторы, ОПР) - ϵ , λ , τ , ζ

Другие ингибиторы болевых

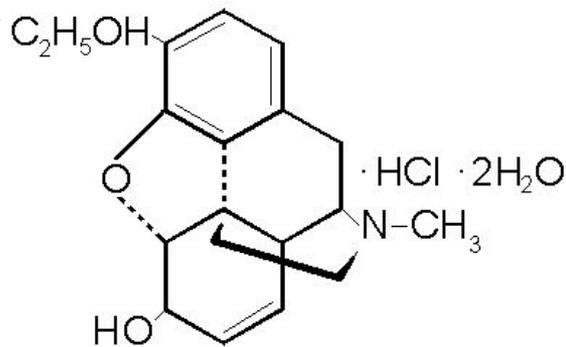
импульсов - ГАМК, глицин,

серотонин, дофамин и др.

ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА НАРКОТИКОВ должна обладать структурным и конформационным **сходством с тирозиновым остатком энкефалинов, динарфинов и эндорфина**



МОРФИН



ЭТИЛМОРФИН

Классификация

I. Полные агонисты опиоидных р-ров

а. Природные (опиаты) - мю- и каппа агонисты:

Морфин (1% - 1,0), Омнопон (1% - 1,0).

Этилморфин (Дионин) - анальгезия слабее морфинной в 5-7 раз.

Метилморфин (Кодеин) - слабее морфина в 5-7 раз.

б. Синтетические (опиоиды) – мю-агонисты:

Пиперидины –

Тримеперидин (Промедол-2%-1,0) - слабее в 3-4 раза. Фентанил, Ремифентанил (Ултива),

Пиритрамид (Дипидолор) – сильнее в 100-300 раз.

Циклозексаноны - Трамадол (150 мг) слабее в

II. Опиоиды с комбинированным действием

Производные фенантрена –

Бупренорфин (Бутранол, Норфин) - частичный (парциальный) мю-агонист, каппа-антагонист– сильнее в 25-50 раз.

Бупорфанол (Морадол, Стадол) - частичный мю-агонист и каппа-агонист– сильнее в 5-раз.

Налорфин, Налбуфин (Нубаин) - мю-антагонист и каппа-агонист– обезболивающий эффект такой же, как и у морфина.

Производные бензоморфана –

Пентазоцин (Лексир, Фортрал) - частичный мю-агонист, каппа-агонист– слабее в 3-4 раза.

III. Антагонисты опиатных рецепторов

Мю-, каппа-, дельта- антагонисты

Налоксон (Наркан, 2-4 часа), **Налтрибен**

(дельта-2) **Налтрексон** (24 часа)

Неопиоидные препараты центрального действия с анальгетической активностью:

Средства для наркоза - Азота закись, Кетамин,
Антидепрессанты - Амитриптилин (триптизол)
Ингибиторы ЦОГ-3 - Ацетаминофен
(парацетамол), Противосудорожные -
Карбамазепин,
Активаторы альфа-2-рецепторов - Клонидин.

НАРКОТИКИ МАЛОЭФФЕКТИВНЫ при
постампутационной «фантомной» боли
(пересечение крупных нервов ведет к гибели
афферентных клеток спинного мозга и
деградации соответствующих рецепторов)

Механизм действия опиатов и опиоидов:

1. Взаимодействие с опиатными рецепторами

→

активация эндогенной антиноцицептивной системы → гиперполяризация нейронов задних рогов → нарушение выделения медиаторов боли → нарушение межнейронной передачи болевых импульсов.

2. Угнетение энкефалиназ – ферментов, разрушающих энкефалины.

Перспективные наркотические анальгетики -

агонисты каппа-рецепторов, не проникающие

через ГЭБ → выраженная анальгезия с

дисфорией без побочных эффектов.

Центральные эффекты НА (10)*:

1. **Анальгезия** - при любых видах боли.
2. **Подавление кашлевого рефлекса** (быстрое привыкание).
3. **Эйфория**

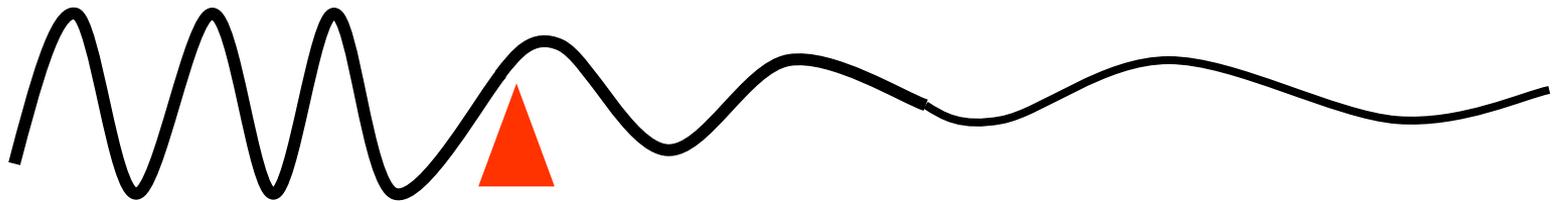
4. **Появление привыкания** (даже после однократного приема).

Физическая зависимость проявляется абстинентным синдромом (синдром лишения).

Развивается при прекращении повторных приемов наркотика (угнетение выработки эндогенных лигандов опиатных рецепторов)

5. **Седативный эффект** — сонливость

6. **Угнетение дыхания** - подавление реакции дыхательного центра на двуокись углерода. **Дыхание редкое и глубокое** при терапевтических дозах. В токсических дозах - очень редкое поверхностное дыхание, вплоть до полной его остановки.



7. Повышение тонуса скелетных мышц

8. Снижение температуры тела ниже нормы

(снижение теплопродукции).

9. Тошнота и рвота (усиливающиеся при движении) – активация триггерной хеморецепторной зоны рвотного центра в продолговатом мозге.

10. Миоз (сужение зрачков)

характерный признак приема наркотиков !

Привыкание в отношении миоза не развивается.

Периферические эффекты (5)*:

1. На вегетативную систему:

Активация биосинтеза и выделения ацетилхолина, серотонина и гистамина – **сухость во рту, расширение сосудов конъюнктивы глаз, покраснение и зуд кожи.**

2. На сердечно-сосудистую систему:

- угнетение проводимости миокарда - **брадикардия,**
- увеличение мозгового кровотока - **головная боль.**

3. На ЖКТ: **запор + колики.**

4. На мочеполовую систему:

снижение почечного кровотока, активация секреции и высвобождения антидиуретического гормона, повышение тонуса сфинктеров мочевого пузыря и мочеточников (уменьшение образования мочи и **задержка мочи**).

Источник получения опиатов – опий (сок мака снотворного) *Papaver somniferum* - используется более 6000 лет (клинописи Шумера, IV тыс. до н.э.).

Выращивается по разрешению ООН в разных странах.
Ежегодное производство опия - 2000 т.

Опий содержит **более 20 алкалоидов (20% от веса опия) и балласт (сапонины, 80% от веса опия)**.

Алкалоиды фенантренового ряда - морфин–10%,
кодеин–0,5% - обладают анальгезирующей и
противокашлевой
активностью; тебаин – 0,2% - сырье
для полусинтетических «опиоидов».

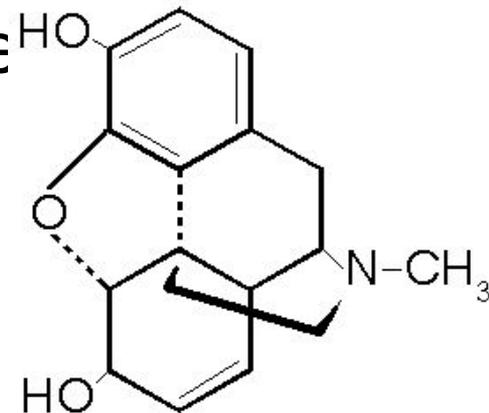
Алкалоиды изохинолинового ряда
спазмолитический эффект
(папаверин – 1%, носкапин – 6%,
лауданозин)



Морфин – производное фенантрена, основной алкалоид опия (10% концентрации).

Выделен из опия в 1806 году ганноверским фармацевтом Сертюрнером, который назвал его по имени древнегреческого бога сновидений Морфея (*Morpheus*, греч. *morphe* – форма, образ людей, животных и природных стихий), сына бога сна Гипноса.

Химическая структура морфина была установлена в 1925 году, а в 1952 году был осуществлен (в промышленных масштабах более целесообразно его получение из растительного сырья).



Морфин (как и все другие опиаты) –
хорошо всасывается из ЖКТ,
со слизистых оболочек полости носа,
из подкожной клетчатки, из мышц.

Накапливается в активно крово-
снабжающихся органах и тканях –
печень, легкие, селезенка, скелетные
мышцы.

Морфин –

плохо преодолевает тканевые барьеры, но при ацетилировании в организме двух гидроксильных групп превращается в активный метаболит – диацетилморфин (героин).

Героин – хорошо проникает через ГЭБ.

В мозге диацетилморфин гидролизуется до моноацетилморфина, и далее – до морфина.

Героин: в США – 1 млн. потребителей, в 2 раза дороже золота по весу.

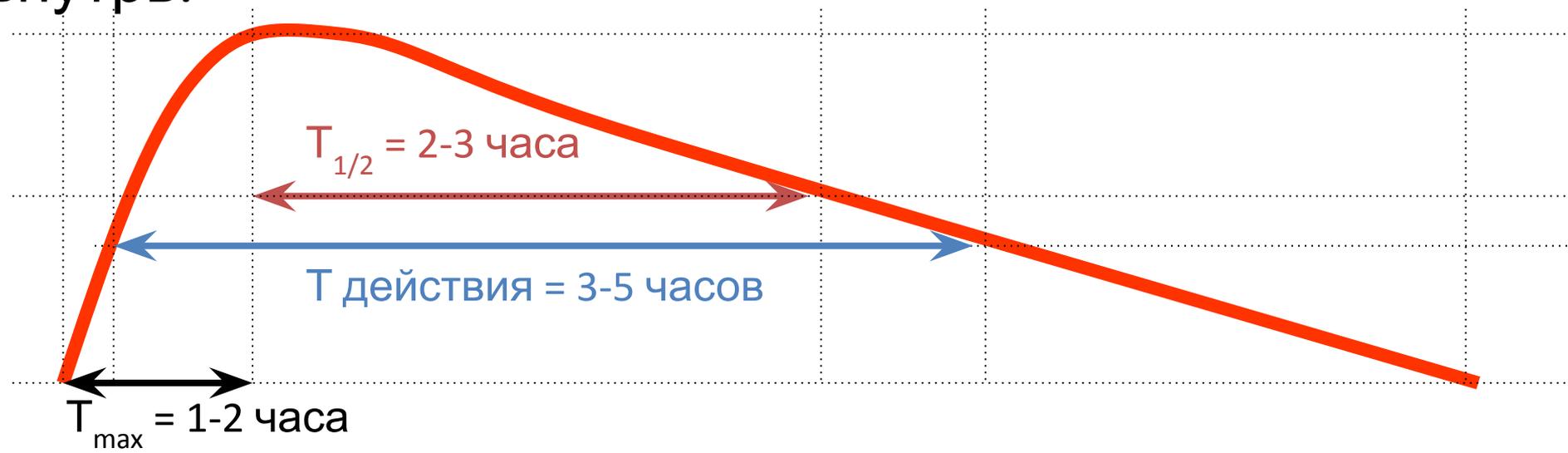
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ МОРФИНА –

через 10-15 минут после введения под кожу,
и через 20-30 минут после приема внутрь.

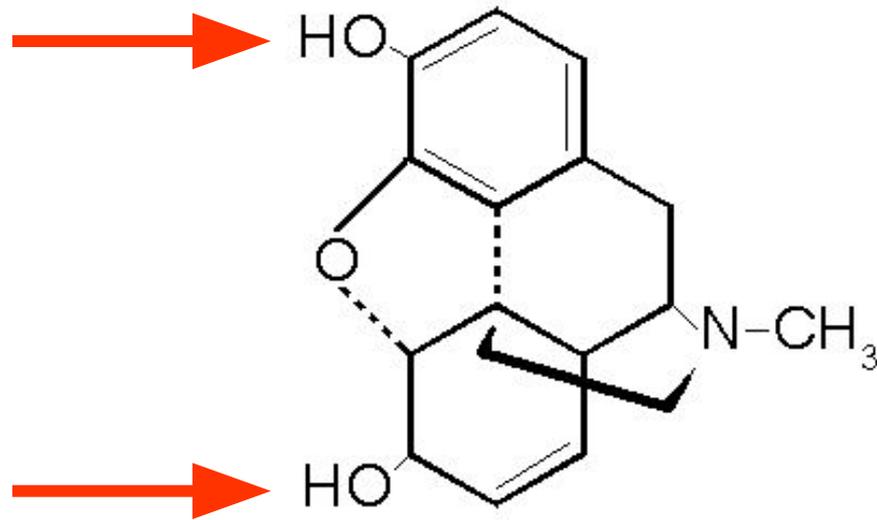
Пик концентрации в плазме - через 10-30 минут
после п/к введения и через 1-2 часа после приема
внутри.

Действие однократной дозы - 3-5 часов.

Период полувыведения - 2-3 часа при приеме
внутри.



В молекуле морфина - **две свободных гидроксильных группы** - легко конъюгируют с глюконовой кислотой.



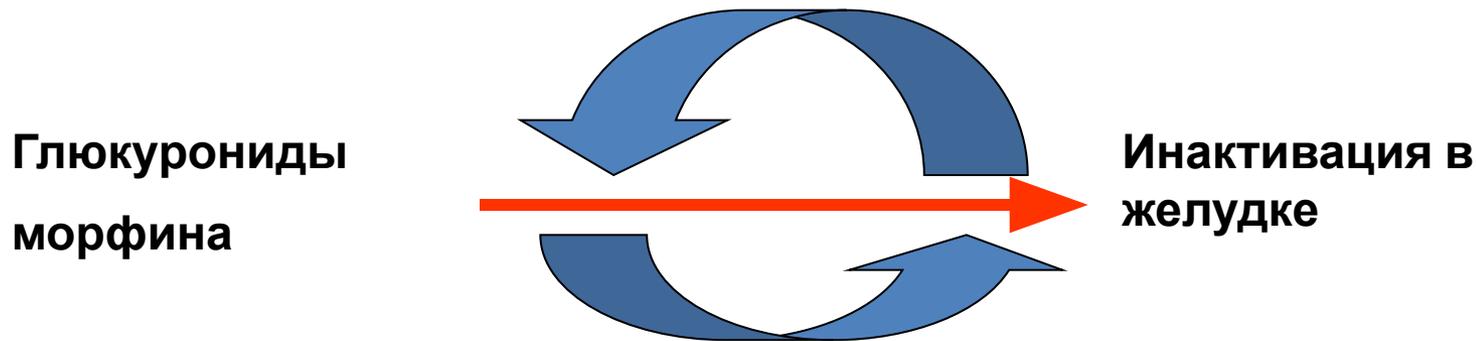
Морфин-глюкуронид **обладает более выраженным анальгетическим эффектом** по сравнению с морфином.

При почечной недостаточности -
накопление активных метаболитов →
длительная выраженная анальгезия.

Морфин, как и все опиаты, на 85%
превращается в полярные метаболиты,
которые затем быстро экскретируются
почками.

9-12% морфина - выводится в
неизменном виде.

7-10% глюкуронидов морфина - **эксcretируется в желчь** и поступает в просвет желудка, откуда может снова всосаться в кровь, или (при лечении отравления морфином) **может быть удален** (промыванием желудка), **или инактивирован** (раствором калия перманганата).



Показания к применению морфина: выраженные болевые синдромы (онкологические больные, операции, тяжелые травмы, инфаркт миокарда).

Противопоказания:

1. Дыхательная недостаточность,
2. Паралитические, спастические и обструктивные заболевания ЖКТ,
3. Детский (и старше 60 лет) возраст,
4. Беременность,
5. Черепно-мозговая травма и хирургические заболевания органов брюшной полости (до установления диагноза).

Побочные эффекты: лекарственная зависимость, тошнота, запор, миоз, гипотония, угнетение дыхательного центра, спазм гладкой мускулатуры.

Омнопон – смесь алкалоидов опия

(морфин, кодеин, наркотин, папаверин и тебаин).

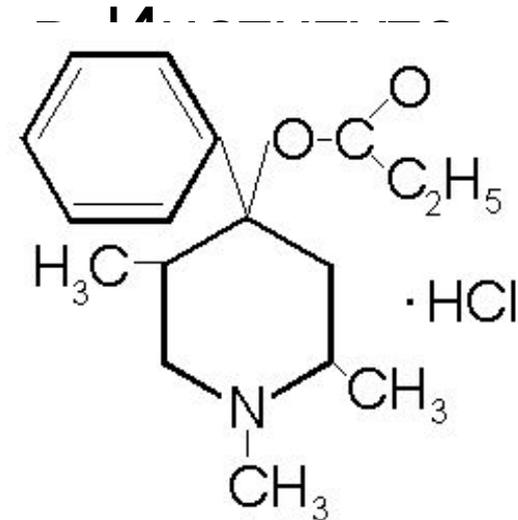
По фармакологическим свойствам близок к морфину. За счет папаверина **обладает спазмолитическим действием на гладкомышечные органы.**

Кодеин (метилморфин) – производное фенантрена, алкалоид опия (0,5% концентрации), синтезируется из морфина. Обладает всеми свойствами наркотических анальгетиков.

По сравнению с морфином, кодеин **в большей степени угнетает кашлевой рефлекс**

Синтетические наркотические анальгетики

Тримеперидин (промедол) –
синтетический опиоид, производное N-
метилпиперидина (гидрохлорид-1,2,4-триметил-4-
пропионилокси-4-фенилпиперидин), **оригинальный**
отечественный наркотический анальгетик,
синтезированный в 50-х годах XX века
органической химии АН СССР.



В отличие от морфина:

1. **Меньше угнетает дыхательный центр** (поэтому может быть использован при беременности, в родах, и у детей),
2. **Повышает тонус маточной мускулатуры,**
3. **Оказывает спазмолитический эффект** (поэтому может использоваться при почечных и печеночных коликах).

Показания: выраженный болевой синдром (травмы, злокачественные новообразования, послеопераци-онный период и др.), подготовка к операции, роды.

Противопоказания: дыхательная недостаточность.

Побочные действия: тошнота, рвота, слабость,

Фентанил – производное фенилпиперидина, полный агонист опиатных рецепторов. Высоко липофильный → **быстро проникает в ткани мозга.**

Накапливается в жировой ткани и медленному метаболизму.

Применяется парентерально (внутривенно) **для быстрого обезболивания** перед и во время хирургической операции, во время инфаркта миокарда, назначая в комбинации с нейролептиком дроперидолом (нейролептаналгезия).

Показания: премедикация перед хирургическими операциями, осуществление вводного наркоза,

Метадон – производное фенил-гептил-амина.

По сравнению с морфином:

- оказывает **более длительный эффект**,
- медленнее вызывает привыкание и физическую

зависимость.

- вызывает менее выраженную (мягкую), но более длительную абстиненцию

Применяется для детоксикации и поддерживающего лечения героиновых наркоманов с частыми рецидивами.

Левометадила ацетат (1- α -ацетил-метадон)

Еще более длительное действие (внутри один раз в 2-3 дня).

Наиболее целесообразен для

детоксикации в клиниках

Пентазоцин – производное бензоморфанов.

Синтетический наркотический анальгетик, агонист-антагонист опиоидных рецепторов.

Способен вытеснять морфин из связи с опиатными рецепторами.

Вызывает абстинентный синдром у лиц с физической зависимостью к наркотическим анальгетикам.

Антагонисты наркотических анальгетиков

Налоксон – производное фенантрена.

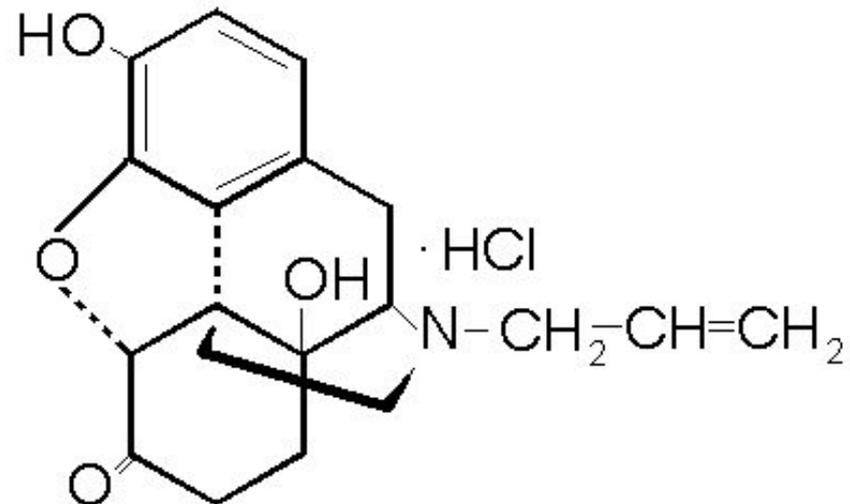
Полный конкурентный антагонист μ , δ , и κ -опиатных рецепторов, вытесняет агонисты из связи с ними.

Вызывает абстиненцию у опиатных и героиновых наркоманов.

Показания: интоксикация наркотическими анальгетиками (тяжелой степени) для конкурентного вытеснения их из связи с дыхательным центром.

Противопоказания:

гиперчувствительность



ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА –

это ЛС, останавливающие кашель.

Применяются при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, легких и плевры.

1. Центрального наркотического действия

(угнетают активность нейронов кашлевого центра)

Кодеин, Этилморфин (Дионин) - в Перечне

2. Центрального ненаркотического действия

(не активируют опиатную систему, не вызывают зависимости) - **Глауцина гидрохлорид, Окселадина цитрат (Тусупрекс)**

3. Периферического действия

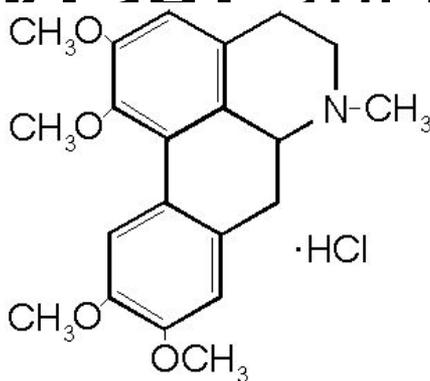
(местные анестетики, снижают чувствительность слизистой дыхательных путей) - **Преноксдиазина гидрохлорид (Либексин)** - действует 3-4 часа

Отхаркивающие ЛС (муколитики) –

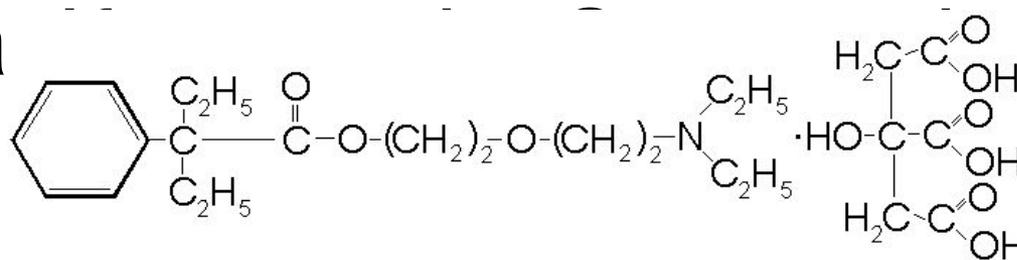
Амброксол, Ацетилцистеин (АЦЦ),
Бромгексин, Гвайфенезин, Месна,
Мукалтин

Сурфактанты (недоношенным детям)

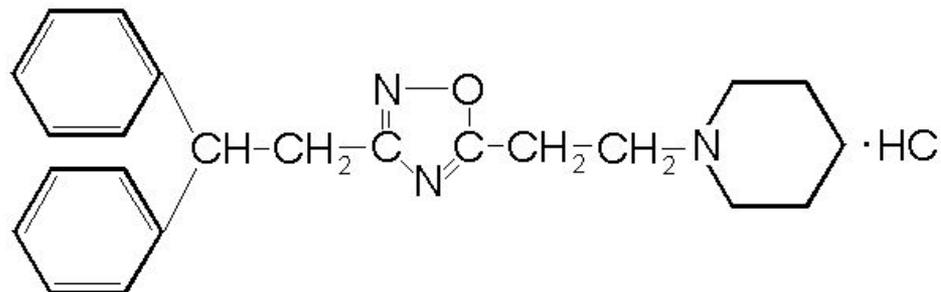
Поражающая фа



Глауцина гидрохлорид



Окселадина цитрат (Тусупрекс)



Преноксдиазина гидрохлорид (Либексин)