

**Анальгетики**  
**(ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА)**  
**(АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА)**

**составитель:**

**д.м.н., доцент**

*С.В. Дьяченко*

*Хабаровск, 2016*

**Врач должен служить больному до конца  
с состраданием и с последними средствами помощи:  
обезболиванием и вселением надежды.  
Это самая прямая обязанность врача**

**ГАЛЬПЕРИН  
Эдуард Израилевич**



# Определение понятия «боль»

**ØБоль** – это неприятное субъективное ощущение, обладающее в зависимости от его локализации и силы различной эмоциональной окраской, сигнализирующее о повреждении или об угрозе существованию организма и мобилизующее системы его защиты, направленные на осознанное избегание действия вредоносного фактора и формирование неспецифических реакций, обеспечивающих это избегание.

## Виды боли:

Ø Соматическая (травматическая, воспалительная) **опорно-двигательный аппарат, кожа, слизистые оболочки -**  
**Характерна постоянная боль, уменьшающаяся в покое.**

Ø Висцеральная (ишемическая, спастическая, конгестивная)  
**- внутренние органы. Характерна приступообразная боль (колики).**

Ø Нейропатическая «фантомная» - **эффективен Габапентин**

Ø Психогенная

Ø Онкологическая



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

**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

– **Острая боль**

(до 2-3 месяцев)

Может иррадиировать («отдавать») -

болит не там, где очаг поражения !!! —

**Хроническая боль**

(свыше 2-3 месяцев)

Снижение эффективности анальгетиков

по интенсивности

болевого синдрома

– **от 0 до 10 баллов**

по визуально-аналоговой шкале (ВАШ):

**умеренный, выраженный..**



1 балл - ННА,

2 балла -

трамадол + ННА

Боли нет, Слабая, Умеренная, Сильная, Очень сильная

# Теории боли

## **ТЕОРИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ –**

специфические болевые нейроны и рецепторы отсутствуют, боль возникает при действии сверхсильных раздражителей на различные рецепторы

*А. Голдштейнер, 1886*

## **ТЕОРИЯ СПЕЦИФИЧНОСТИ –**

наличие специфических болевых рецепторов и волокон проведения болевой импульсации

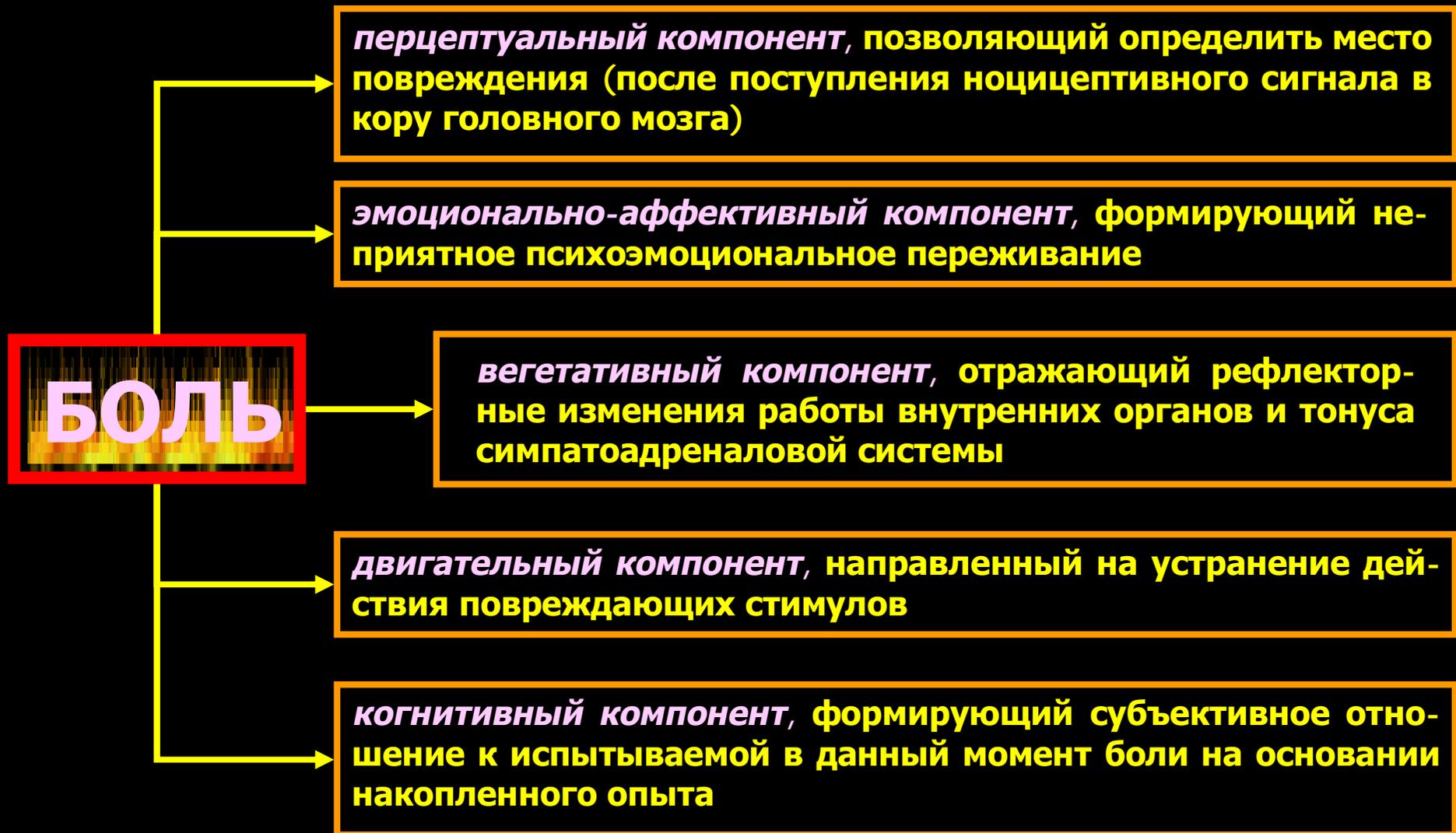
*М.Фрей, 1894*

## **СОВРЕМЕННАЯ ТЕОРИЯ БОЛИ**

базируется преимущественно на теории специфичности с элементами теории интенсивности.



# Компоненты боли



# НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

**НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА** воспринимает, проводит болевой импульс и формирует реакции на боль.

При достаточной силе раздражения боль могут воспринимать:

Ø специальные болевые рецепторы (ноцицепторы)

Ø баро-, термо-, и хеморецепторы

Ноцицептивная система *представлена:*

ü специфическим путем

ü неспецифическим путем

# Рецепция болевого раздражителя

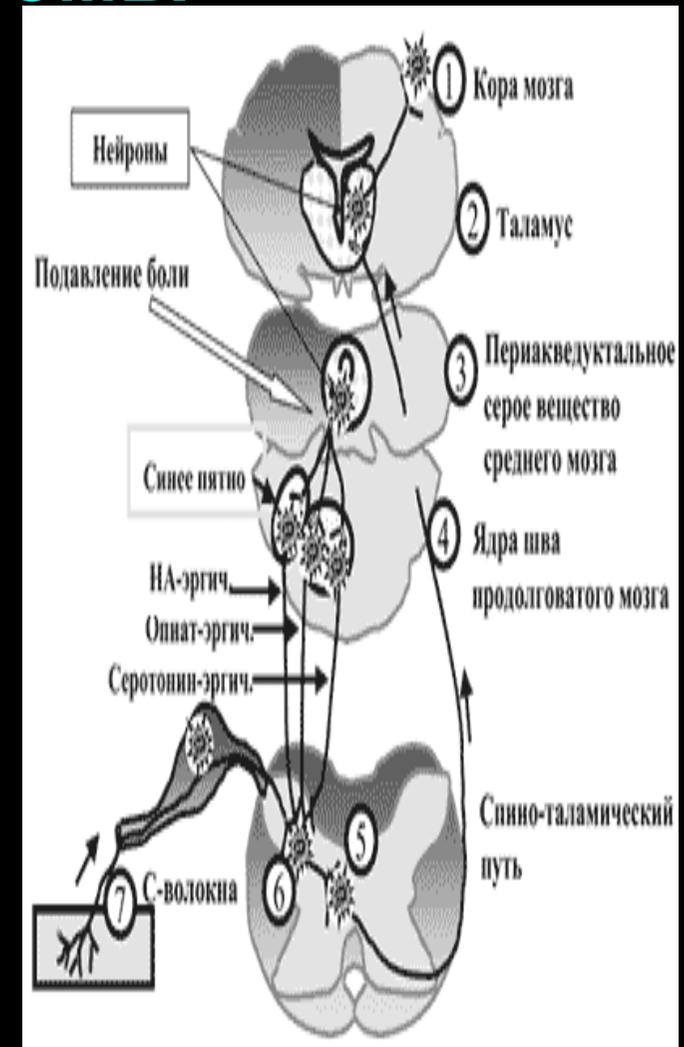
Болевые рецепторы (ноцицепторы) – первичночувствующие рецепторы – свободные окончания чувствительных нервных волокон.

## *Типы ноцицепторов и волокон :*

- 1. Механотермические ноцицепторы - от них отходят миелиновые волокна А $\beta$ . Реагируют на сильные механические и термические раздражители, проводят раннюю (эпикритическую) боль, способны адаптироваться.**
- 2. Полимодальные ноцицепторы (хемоноцицепторы) – от них отходят немиелиновые волокна С. Реагируют на механические, термические и химические раздражители. Специфическими раздражителями являются химические вещества освобождающиеся при разрушении клеток (K $^+$ , H $^+$ , гистамин, брадикинин и т.д.). Проводят позднюю (протопатическую) боль. Не адаптируются, наоборот, склонны к сенситизации – повышению чувствительности при длительном раздражении.**

# Проводниковый отдел болевой сенсорной системы

- ❌ Сомы первого нейрона – в чувствительных ганглиях
- ❌ Второй нейрон в задних рогах спинного мозга, аксон второго нейрона переходит на противоположную сторону и поднимается в составе спиноталамического пути.
- ❌ По коллатералям импульсация поступает в ретикулярную формацию ствола мозга.
- ❌ Третий нейрон специфического пути – в таламусе.



## Корковый отдел болевой сенсорной системы

- ∅ **Расположен в соматосенсорной зоне – задней центральной извилине.**
- ∅ **Лобная доля обеспечивает оценку боли и формирует направленное поведение.**
- ∅ **Лимбическая система формирует эмоциональный компонент боли.**

# Медиаторы боли

Ø Медиаторы боли - вещество Р (пептид из аминокислот), холецистокинин, соматостатин, брадикинин, серотонин, гистамин, простагландин.

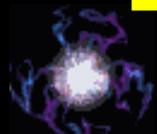
# Патогенез боли



**ТКАНЕВЫЕ АЛЛОГЕНЫ:**  
гистамин, серотонин,  
ацетилхолин, простаглан-  
дины, лейкотриены, ионы  
K<sup>+</sup> и Na<sup>+</sup>

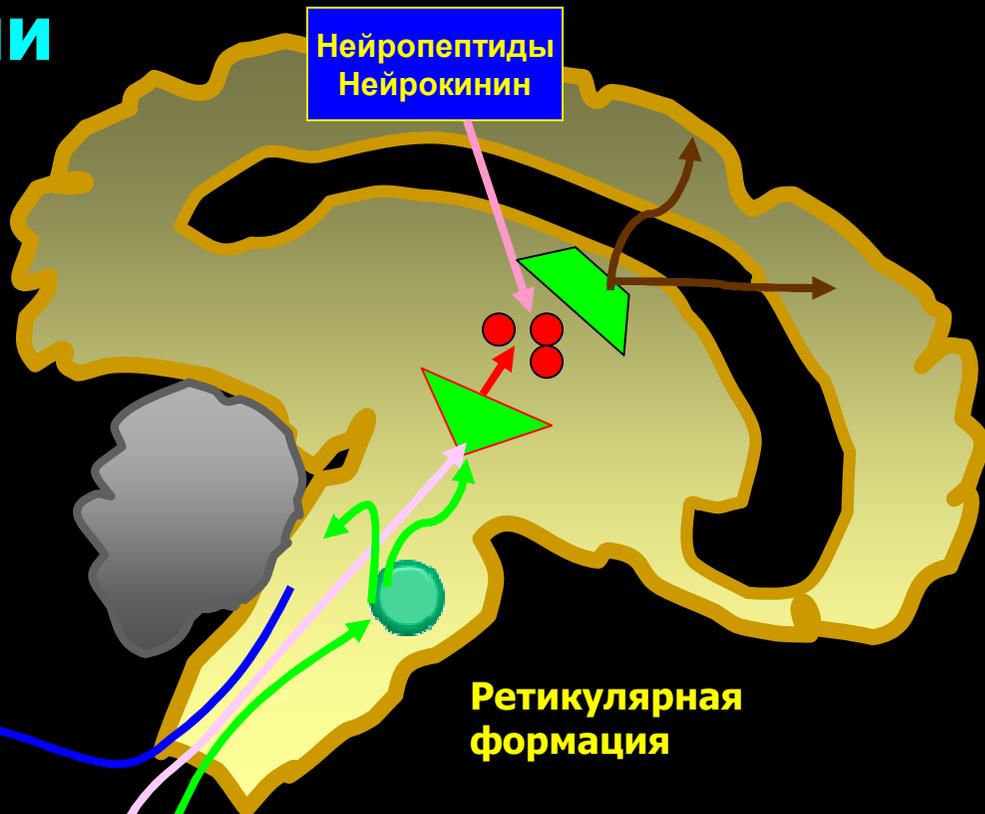
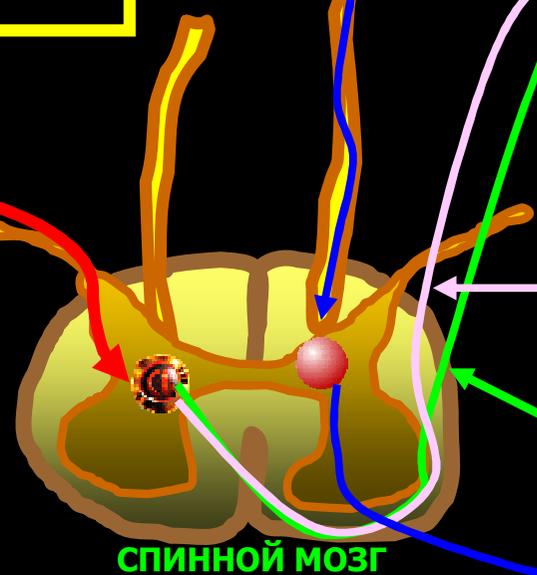
**ПЛАЗМЕННЫЕ АЛЛОГЕНЫ:**  
брадикинин,  
каллидин

**АЛЛОГЕНЫ,  
ВЫДЕЛЯЮЩИЕСЯ ИЗ  
НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЙ:**  
субстанция P,  
нейрокинин A



Болевой импульс

A-дельта и  
C-волокна (+)



Неоспинулоталамический  
пути

Палеоспинулоталамический  
пути

Вегетативная реакция

# Антиноцицептивная система

Нейрональная

Гуморальная

*Опиоидная*  
Энкефалины  
и эндорфины  
ЦНС

*Неопиоидная*  
Серотонин,  
норадреналин,  
дофамин ЦНС

*Опиоидная*  
Бета-эндорфин  
гипофиза,  
выделяющийся  
в кровь

*Неопиоидная*  
Вазопрессин

# Антиноцицептивная система

- ∅ В настоящее время это целый класс из 10-15 веществ, имеющих в составе своей молекулы от 5 до 31 аминокислоты.
- ∅ Основным эффектом, биологической функцией эндорфинов является торможение освобождения "нейромедиаторов боли" из центральных окончаний афферентных немиелинизированных С-волокон (в том числе и норадреналина, и ацетилхолина, допамина).
- ∅ Конечным результатом действия эндогенных пептидов на опиатные рецепторы является повышение порога болевой чувствительности.
- ∅ Эндогенные пептиды очень активны, они в сотни раз активнее морфина.

# Антиноцицептивная система

- ∅ В 1975 году Х. Костерлиц и Р. Хьюз в нервной системе у человека и животных были открыты специфические "опиатные" рецепторы нескольких типов.
- ∅ В настоящее время выделяют 5 типов этих опиатных рецепторов: мю, дельта, каппа, сигма, эпсилон.
- ∅ Далее были обнаружены в экстрактах мозга вещества, обладающие опиатной активностью.
- ∅ В настоящее время их называют опиоидными нейропептидами (эндогенными морфиноподобными соединениями).

# Антиноцицептивная система

- ∅ В связи с тем, что эндогенные пептиды обладают высоким сродством, их еще называют по отношению к опиатным рецепторам ЛИГАНДАМИ, то есть (от лат. - ligo - связываю) непосредственно связывающиеся с рецепторами.
- ∅ Эндогенных лигандов несколько, они все являются олиго-пептидами, содержащими разное количество аминокислот и объединенными названием ЭНДОРФИНЫ (то есть эндогенные морфины).
- ∅ Пептиды, в состав которых входит пять аминокислот, называют ЭНКЕФАЛИНАМИ (метионин-энкефалин, лизин-энкефалин).

# Антиноцицептивная система

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 – СВ1 и СВ2 рецепторы.

∅ Их активируют производные арахидоната – анандамид (ананда – блаженство) и 2-арахидонил-глицерол.

∅ Психотропный агонист – Δ9-тетра-гидро-каннабиол.

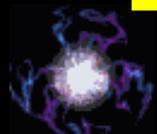
# Патогенез боли



**ТКАНЕВЫЕ АЛЛОГЕНЫ:**  
гистамин, серотонин,  
ацетилхолин, простаглан-  
дины, лейкотриены, ионы  
K<sup>+</sup> и Na<sup>+</sup>

**ПЛАЗМЕННЫЕ АЛЛОГЕНЫ:**  
брадикинин,  
каллидин

**АЛЛОГЕНЫ,  
ВЫДЕЛЯЮЩИЕСЯ ИЗ  
НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЙ:**  
субстанция P,  
нейрокинин A



**болевой импульс**

**A-дельта и  
C-волокна (+)**

**СПИНОЙ МОЗГ**



# Антиноцицептивная система

- ∅ **Эндогенные опиоиды принимают самое непосредственное участие в формировании мотиваций и системе памяти.**
- ∅ **Энкефалины, так же, как и эндорфины, обладают множеством физиологических функций.**

# Типы опиатных рецепторов

Рецептор	Эндогенный агонист	Экзогенный агонист
$\mu$ (мю)	Бета – эндорфин Эндоморфин	Морфин Фентанил
$\delta$ (дельта)	Лей – энкефалин Мет – энкефалин	DPDPE Дельторфин
$\kappa$ (каппа)	Динорфин	Бупренорфин Пентазоцин
Ноцицептиновые	Ноцицептин	

Антагонистом первых трех типов рецепторов является налоксон.

## **μ (мю) - рецептор**

- Ø Основной тип опиоидного рецептора.**
- Ø Имеет семь трансмембранных доменов и связан с мессенджерным белком класса G<sub>o</sub>/i – основным трансдуктором сигнала.**
- Ø Структура остальных рецепторов аналогична, гомология аминокислотного состава достигает 50 – 70%.**

## **μ (мю) - рецептор**

- ∅ В настоящее время только изучается полиморфизм генов, кодирующих рецепторы.**
- ∅ Описанной мутацией в популяции является A118G, вызывает замену аспарагина в положении 40 на аспартат.**
- ∅ При этом мю – рецептор сохраняет чувствительность к морфину, но утрачивает ее к морфин-6-глюкурониду.**
- ∅ Это повышает потребность в опиоидах, сокращает продолжительность действия морфина.**
- ∅ Наследование аутосомно-рецессивное, частота у белой расы 1 : 4600 населения.**

**μ (мю) – рецептор** (сопряжены с G-белками):

**m (мю) – мет-энкефалиновые и β-эндорфиновые рецепторы** (подтипы - μ<sub>1</sub>, μ<sub>2</sub> и μ<sub>3</sub>).

**Эффекты активации** – угнетение аденилатциклазы (↓ цАМФ) и открытие K<sup>+</sup> каналов ®

**μ<sub>1</sub> - Супраспинальная анальгезия** (изменение эмоционального восприятия, «переключение»). ↑ выделения пролактина.

**μ<sub>2</sub> – Спинальная анальгезия.** Обстипация (запор).  
↑ выделения гормона роста. **Угнетение дыхания, вазодилатацию.**

**μ<sub>3</sub> – Супраспинальная и спинальная анальгезия.**

**Все 3 подтипа мю-рецепторов вызывают:**

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

**d** ( $\delta_1$ ,  $\delta_2$ , дельта) – рецепторы для диноρφина А.

Ген DOR-1.

Агонист – Дельторфин, Антагонист – Налтриндол

**Эффекты активации** – также: угнетение аденилатциклазы ( $\downarrow$  цАМФ) и открытие  $K^+$  каналов  $\text{\textcircled{R}}$

$\delta_1$  - Развитие **супраспинальной анальгезии** (выражена в 15 раз слабее по сравнению с эффектом активации  $\mu$ -рецепторов).

$\delta_2$  – **Супраспинальная и спинальная анальгезия.**

$\delta_3$  – **Спинальная анальгезия.**

**Все 3 подтипа дельта-рецепторов вызывают:**

дисфорию, галлюцинации, запор,  $\downarrow$  АД

Нарушают познавательную деятельность, настроение, обоняние, двигательную активность

# к ( $k_1$ , $k_2$ , $k_3$ , каппа) – лей-энкефалиновые рецепторы

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

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

Эффекты активации:

закрываются  $Ca^{2+}$  каналы  $\text{\textcircled{R}}$

$k_1$  – Спинальная анальгезия. Увеличение диуреза.

$k_2$  – Спинальная и супраспинальная анальгезия.  $\uparrow$  диуреза.

$k_3$  – Супраспинальная анальгезия.

**Все 3 подтипа каппа-рецепторов вызывают:**

спазм гладких мышц (миоз), запор.

Изменяют питьевую и пищевую мотивации, вызывают дисфорию.

## **Другие типы опиатных рецепторов –**

**опиато-подобные рецепторы  
(орфан-рецепторы, ОНР) -  $\epsilon$ ,  $\lambda$ ,  $\tau$ ,  $\zeta$**

**Другие ингибиторы болевых  
импульсов - ГАМК, глицин,  
серотонин, дофамин и др.**

# Эффекты, связанные со стимуляцией разных типов опиоидных рецепторов

В настоящее время описано 5 типов опиоидных рецепторов: мю, каппа, дельта, сигма, эпсилон.

<i>Типы рецепторов</i>	<i>Предполагаемые эффекты</i>
<b>μ-(мю)</b>	<b>Анальгезия, эйфория, физическая зависимость, угнетение дыхания, снижение моторики пищеварительного тракта, брадикардия, миоз</b>
<b>κ-(каппа)</b>	<b>Анальгезия, седативный эффект, дисфория, психозомиметический эффект</b>
<b>δ-(дельта)</b>	<b>Анальгезия</b>

## АНАЛЬГЕТИКИ

- ∅ Проблема боли и ее снятия является одной из наиболее актуальных проблем медицины
- ∅ Существуют различные методы борьбы с болью
- ∅ Фармакологический способ борьбы с болью – использование анальгетиков

# АНАЛЬГЕТИКИ

- ∅ **АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ЛС** (анальгетики) – это **обезболивающие ЛС резорбтивного действия, не выключающие сознание, и не угнетающие другие виды чувствительности.** (анальгезия - утрата болевой чувствительности; an - отрицание, algos - боль).
- ∅ Издавна врачи старались избавить больного от боли. Гиппократ 400 лет до н. э. писал: "... удаление боли есть труд божественный".
- ∅ Исходя из фармакодинамики соответствующих препаратов, современные обезболивающие средства подразделяют на 2 большие группы:

# АНАЛЬГЕТИКИ

Ø I-я - наркотические анальгетики или группа морфина.

Данная группа средств характеризуется:

- 1) обладают сильной анальгезирующей активностью, позволяющей использовать их как высокоэффективные болеутоляющие средства;
- 2) эти средства могут вызвать наркоманию, то есть пристрастие, лекарственную зависимость связанную с особым их влиянием на ЦНС, а также развитие болезненного состояния (абстиненции) у лиц с развившейся зависимостью;
- 3) при передозировке у больного развивается глубокий сон, переходящий последовательно в наркоз, кому и, наконец, заканчивающийся остановкой деятельности дыхательного центра. Поэтому они и получили свое название - наркотические анальгетики.

# Наркотические анальгетики

— ЭТО ЭКЗОГЕННЫЕ АГОНИСТЫ  
ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ,  
ВКЛЮЧЕННЫЕ В ПЕРЕЧЕНЬ ПКЖН.

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)

## АНАЛЬГЕТИКИ

*Ø II-я группа средств - это ненаркотические анальгетики:*

**ü классическими представителями которых являются: аспирин или ацетилсалициловая кислота.**

**ü Препаратов здесь много, но все они не вызывают привыкания, т. к. обладают иными механизмами действия.**

# Наркотические анальгетики



# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

- Ø **Опий** – застывший на солнце млечный сок незрелых головок опийного (снотворного) мака.
- Ø Лучшие сорта опия содержат: до 20% морфина (в среднем 10%), 20% других алкалоидов (кодеин, наркотин, папаверин).
- Ø **Первые упоминания** (сок мака снотворного) *Papaver somniferum* - используется более 6000 лет (клинописи Шумера, IV тыс. до н.э.).
- Ø В средние века опий повсеместно применялся в медицине как универсальное средство.
- Ø Несмотря на широкое применение опия, наркоманий, по-видимому, тогда не знали.
- Ø Широкое распространение наркоманий (курение опия) – возникает в Азии в XVII в. с приходом европейцев.



## ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

Ø 1803 г. ганноверский фармацевт Сертюнер выделил в кристаллическом виде главный алкалоид опия – морфин. (назвал в честь греческого бога сна Морфея).

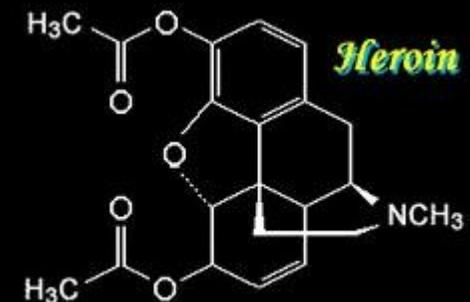
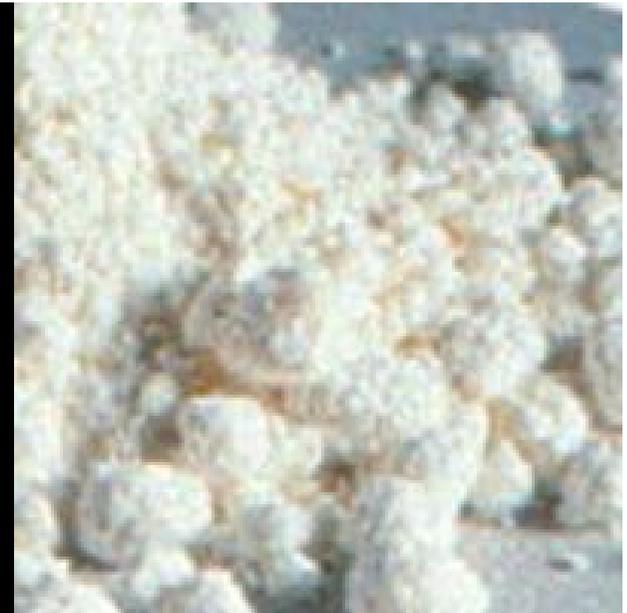


## ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

- ∅ Синтез морфина осуществлён в 1952 г., промышленно нерентабелен.
- ∅ До сих пор морфин получают из опия, производство которого разрешено лишь некоторым странам (ООН)

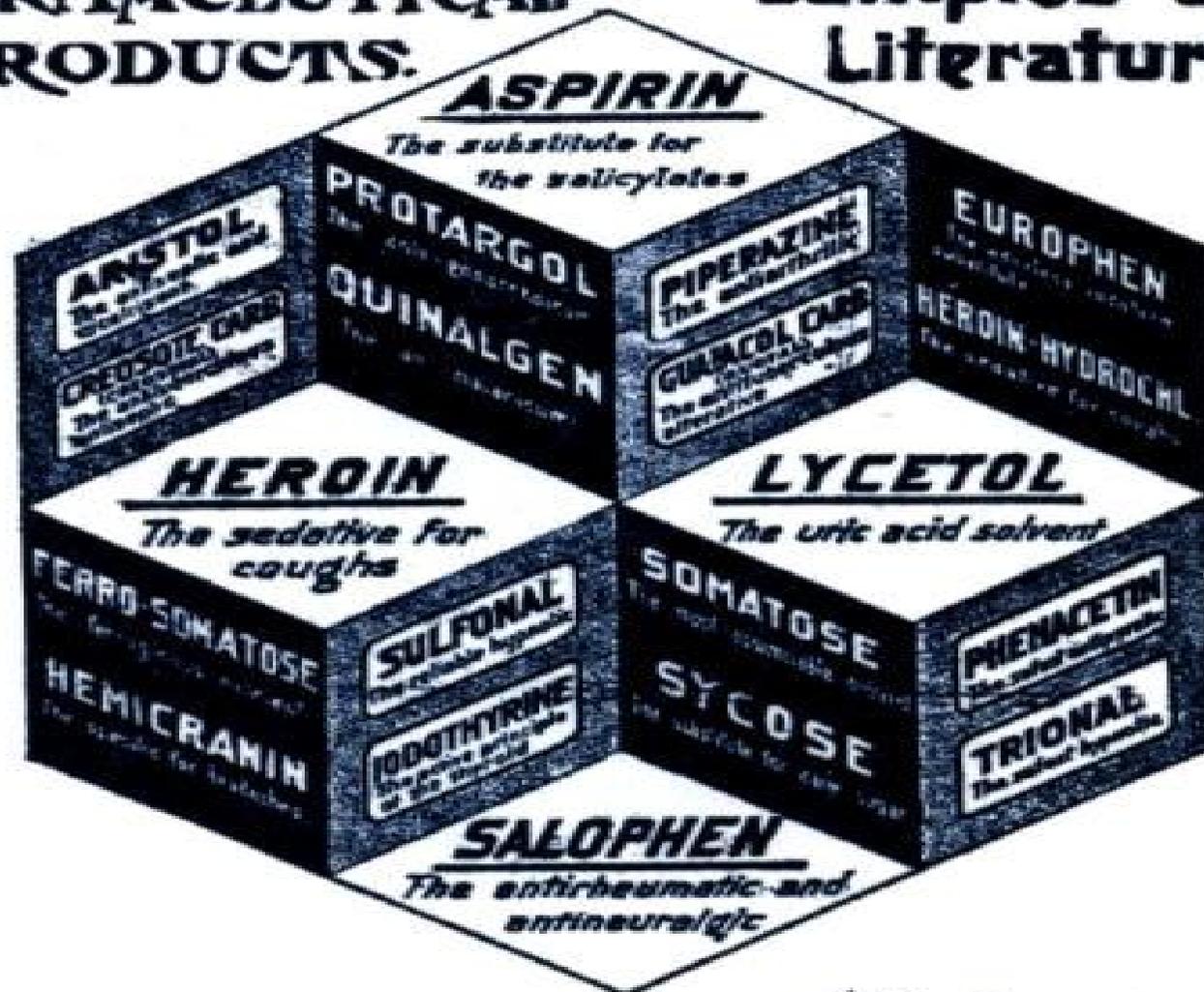
# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

- ∅ Подпольно из морфина получают *героин* (белая смерть) – может вызвать пристрастие после 1 приёма.
- ∅ Его производство запрещено, хотя по анальгетической активности значительно превышает морфин.
- ∅ По весу вдвое дороже золота.
- ∅ Действует 2-3 часа. (Необходимо 4 ежедневных дозы).



# BAYER PHARMACEUTICAL PRODUCTS.

Send for  
samples and  
Literature to



FARBENFABRIKEN OF  
ELBERFELD CO.

40 STONE ST  
NEW YORK.

## Механизм болеутоляющего действия

- Ø Наркотические анальгетики играя роль эндогенных опиатных пептидов, являясь имитаторами действия эндогенных лигандов (эндорфинов и энкефалинов), *повышают активность антиноцицептивной системы и усиливают тормозное ее влияние на систему боли. Морфин и другие препараты этой группы преимущественно подавляют ноющую, тянущую боль.*
- Ø **Взаимодействие опиоидных анальгетиков с пресинаптическими опиатными рецепторами приводит к торможению высвобождения «болевых» медиаторов из пресинаптических окончаний (наибольшее значение имеет пептид из 11 аминокислот – вещество P).**
- Ø **Активация постсинаптических опиатных рецепторов сопровождается снижением возбудимости нервных клеток, воспринимающих болевые импульсы.**

## НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- Ø Подавляя эту боль, препараты *тормозят эмоциональную реакцию на нее*, в результате чего наркотические анальгетики предупреждают нарушения функции сердечно-сосудистой системы, возникновение страха, страдания, связанные с болью.
- Ø Сильные анальгетики (фентанил) способны подавить проведение возбуждения и по специфическому ноцицептивному пути.

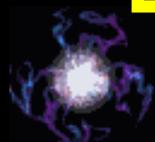
# М-м действия опиатов



**ТКАНЕВЫЕ АЛЛОГЕНЫ:**  
гистамин, серотонин,  
ацетилхолин, простаглан-  
дины, лейкотриены, ионы  
K<sup>+</sup> и Na<sup>+</sup>

**ПЛАЗМЕННЫЕ АЛЛОГЕНЫ:**  
брадикинин,  
каллидин

**АЛЛОГЕНЫ,  
ВЫДЕЛЯЮЩИЕСЯ ИЗ  
НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЙ:**  
субстанция P,  
нейрокинин A



**болевой импульс**

**A-дельта и  
C-волокна (+)**

**СПИНОЙ МОЗГ**



# Перспективные наркотические анальгетики

∅ - агонисты каппа-рецепторов, не проникающие через ГЭБ ®  
выраженная анальгезия с дисфорией без побочных эффектов.

∅ Это - ADL-10, TRK-820, и Налбуфин.

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

## Центральные эффекты

- ∅ Анальгезия
- ∅ Угнетение дыхания
- ∅ Подавление кашлевого рефлекса
- ∅ Седативный эффект
- ∅ Снотворный эффект
- ∅ Эйфория
- ∅ Тошнота и рвота
- ∅ Ригидность мышц туловища
- ∅ Повышение спинальных рефлексов  
(коленного и др.)
- ∅ Миоз

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

## Периферические эффекты

- ∅ **Обстипационный**
- ∅ **Брадикардия и артериальная гипотензия**
- ∅ **Повышение тонуса гладкой мускулатуры билиарного тракта и сфинктера Одди**
- ∅ **Повышение тонуса гладкой мускулатуры мочеточников, мочевого пузыря и сфинктера уретры, уменьшение мочеотделения**
- ∅ **Гипотермия**

# НЕ ОПИАТНЫЕ ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Препарат	Сайт связывания	Эффект
Морфин	На канал кардиомиоцитов	Брадикардия
Морфин	5HT – рецептор (+)	Угнетение моторики и секреции кишки
Меперидин Тримеперидин	Альфа 2 – адренорецептор (+)	Седация Гипотензия
Морфин Кодеин Фентанил (и его группа)	N – метил – D – аспартатные (NMDA) рецепторы к глутамату (-)	Резкое ограничение входа кальция в нейроны коры Нейропротекция Эйфория

# КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

## *ПРЕПАРАТЫ АЛКАЛОИДОВ ОПИЯ ФЕНАНТРЕНОВОГО РЯДА*

- ∅ Морфин
- ∅ Метилморфин
- ∅ Тебаин
- ∅ Омнопон

## *ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ*

- ∅ Этилморфин;
- ∅ Бупренорфин;
- ∅ Налбуфин
- ∅ Диацетилморфин (героин)

# КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

## СИНТЕТИЧЕСКИЕ НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- ü Производные фенилпиперидина
  - ∅ Тримеперидин=Промедол
  - ∅ Фентанил
- ü Производные морфинана
  - ∅ Бупрофанол=Морадол=Стадол
- ü Производные бензморфана
  - ∅ Пентазоцин=Лексир=Фортрал
- ü Производные разных химических групп
  - ∅ Тилидин=Валорон
  - ∅ Трамал=Трамадол
  - ∅ Просидол

# Природные опиаты

Алкалоид	Процент в опиуме - сырце
<b>Морфин</b>	<b>18 – 22</b>
<b>Папаверин</b>	<b>24 – 46</b>
<b>Кодеин</b>	<b>11 – 19</b>
<b>Тебаин</b>	<b>4 – 12</b>

Содержание конкретных алкалоидов зависит от сорта *Papaver somniferum* и от условий произрастания растения

В России неочищенная смесь алкалоидов опиума выпускается под названием «Омнопон»

# НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

В отношении рецепторов препараты могут быть подразделены на:

∅ Полные агонисты

∅ Частичные агонисты

∅ Частичные агонисты – антагонисты

∅ Полные антагонисты



## ПО ХАРАКТЕРУ ДЕЙСТВИЯ НА ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

∅ **АГОНИСТЫ** (активируют все типы рецепторов).

Морфин, тримеперидин, фентанил, трамадол, просидол

∅ **ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ** (активируют преимущественно мю- и каппа – рецепторы).

Бупренорфин

∅ **АГОНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ** (активируют каппа-рецепторы и блокируют мю- рецепторы).

Пентазоцин, буторфанол, налбуфин.

**АНТАГОНИСТЫ** (блокируют все типы опиатных рецепторов) Налоксон, налтрексон.

# МОРФИН

- ∅ **Morphini hydrochloridum (амп. 1% - 1 мл). Родина мака - Малая Азия, Китай, Индия, Египет. Морфин свое название получил от имени древнегреческого бога сновидений Морфея, являющегося, согласно легенде, сыном бога сна Гипноса.**
- ∅ **Морфина в опиоиде содержится 10-11%, что составляет почти половину доли всех имеющихся в нем 20 алкалоидов.**
- ∅ **Применяются в медицине давно 5000 лет назад.**



## Действие морфина на ЦНС

*оказывает обезболивающее действие, существенно не изменяющие функции ЦНС.*

- 1. Он повышает порог болевой чувствительности, снижая, таким образом, восприятие боли. Анальгетическое действие морфина сопровождается чувством благополучия (эйфории).**
  - 2. Изменяет эмоциональную реакцию на боль. В терапевтических дозах он может даже не полностью устранять ощущения боли, но больные воспринимают ее как нечто постороннее.**
- ∅ Анальгезия, не сопровождается смазанностью речи, нарушениями координации движений, не ослабляются осязание, вибросенситивность, слух.**

## Действие морфина на ЦНС

- Ø Болеутоляющий эффект является для морфина основным. В современной медицине это одно из самых сильных обезболивающих средств.
- Ø Эффект развивается через несколько минут после инъекции.
- Ø Чаще морфин вводят в/м, п/к, но можно и в/в.
- Ø Действие длится 4-6 часов.

## Анальгетические эквиваленты опиоидов.

Опиоиды	Пути введения	Эквивалентные дозы
<b>Морфин</b>	<b>Парентерально</b>	<b>10 мг</b>
<b>Кодеин</b>	<b>Парентерально</b>	<b>130 мг</b>
	<b>Энтерально</b>	<b>200 мг</b>
<b>Леворфанол</b>	<b>Парентерально</b>	<b>2 мг</b>
	<b>Энтерально</b>	<b>4 мг</b>
<b>Гидроморфон</b>	<b>Парентерально</b>	<b>1,5 мг</b>
	<b>Энтерально</b>	<b>7,5 мг</b>
<b>Меперидин</b>	<b>Парентерально</b>	<b>75 мг</b>
	<b>Энтерально</b>	<b>300 мг</b>
<b>Мегадон</b>	<b>Парентерально</b>	<b>10 мг</b>
	<b>Энтерально</b>	<b>20 мг</b>
<b>Фентанил</b>	<b>Парентерально</b>	<b>100 мкг</b>
	<b>Энтерально</b>	<b>не выпускается</b>

## Действие морфина на ЦНС

*успокаивающее и снотворное действие.*

- ∅ **Седативный эффект морфина выражен очень четко и заключается в развитии сонливости, некоторого затемнения сознания, нарушении способности логического мышления.**
- ∅ **От сна, вызванного морфином, больные легко пробуждаются.**
- ∅ **Сочетание морфина со снотворными или другими седативными средствами делает угнетение ЦНС более выраженным.**

## Действие морфина на ЦНС

*влияние на настроение.*

- ∅ При повторном введении морфина, обычно развивается явление эйфории: возникает повышение настроения с чувством блаженства, легкости, положительных эмоций, приятности по всему телу, возникает чувство безразличия к окружающему миру.
- ∅ Желание испытать это состояние еще раз и является причиной возникновения психической зависимости человека от препарата. Таким образом, именно эйфория ответственна за развитие наркомании. Эйфория может наступить даже после одной инъекции.

## Влияние морфина на гипоталамус

- Ø Тормозит центр терморегуляции, что может приводить к резкому снижению температуры тела при отравлениях морфином.
- Ø С влиянием на гипоталамус связана также и стимуляция высвобождения антидиуретического гормона, что приводит к задержке мочи.
- Ø Стимулирует освобождение пролактина и соматотропина, однако задерживает освобождение лютеинизирующего гормона.
- Ø Снижается аппетит.

## Действие морфина на ЦНС

оказывает выраженное влияние на центры продолговатого мозга.

- ∅ Угнетение дыхательного центра связано со снижением его чувствительности к углекислому газу.
- ∅ По времени пик угнетающего действия морфина на дыхание проявляется на 7-10 минуте после в/в инъекции, на 30-й после в/м на 60-90-й после п/к в терапевтических дозах.
- ∅ Активность дыхательного центра и минутный объём вентиляции восстанавливаются через 4-5 часов.
- ∅ Опиоидные анальгетики хорошо проникают через плацентарный барьер – угнетают дыхание плода.

## Действие морфина на ЦНС

оказывает выраженное влияние на центры продолговатого мозга.

- Ø Угнетает центральные звенья кашлевого рефлекса и обладает выраженной противокашлевой активностью.
- Ø Стимуляция нейронов хеморецепторной триггерной (пусковой) зоны дна IV желудочка, вызывает тошноту и рвоту. Сам рвотный центр морфин в больших дозах угнетает, поэтому повторное введение морфина не вызывает рвоту. В этой связи применение рвотных средств при отравлении морфином бесполезно.

## Действие морфина на ЦНС

возбуждение центра  
глазодвигательного нерва

**Ø** Опиоидные анальгетики способны  
вызвать значительное сужение зрачка  
(миоз), что может иметь  
диагностическое значение.

## Периферические эффекты морфина

влияние на сосуды.

- ∅ **Терапевтические дозы оказывают незначительное воздействие на АД и сердце, токсические могут вызвать гипотензию.**
- ∅ **Вызывает расширение периферических кровеносных сосудов, особенно капилляров, частично за счет прямого действия и частично за счет высвобождения гистамина.**
- ∅ **Таким образом, он может вызывать покраснение кожи, повышение ее температуры, отек, зуд, потливость.**

# Периферические эффекты морфина

влияние на сердце

Ø Урежение ЧСС.

Ø Один из препаратов выбора при инфаркте миокарда.

## Периферические эффекты морфина

### влияние на ЖКТ

- ∅ в основном за счет повышения активности нейронов центра n. vagus, и в меньшей степени за счет прямого влияния на нервные элементы стенки ЖКТ.
- ∅ Вызывает сильный спазм гладкой мускулатуры кишечника, сфинктеров и одновременно снижает двигательную активность, уменьшая перистальтику.
- ∅ Секреция слюны, соляной кислоты и секреторная активность слизистой оболочки кишечника уменьшаются.
- ∅ Замедляется прохождение каловых масс, возрастает всасывание воды из них, что ведет к запорам.
- ∅ Повышает тонус желчного пузыря, способствуют развитию спазма сфинктера Одди.
- ∅ Поэтому, хотя анальгетический эффект облегчает состояние больного при желчных коликах, течение самого патологического процесса усугубляется.

## Периферические эффекты морфина

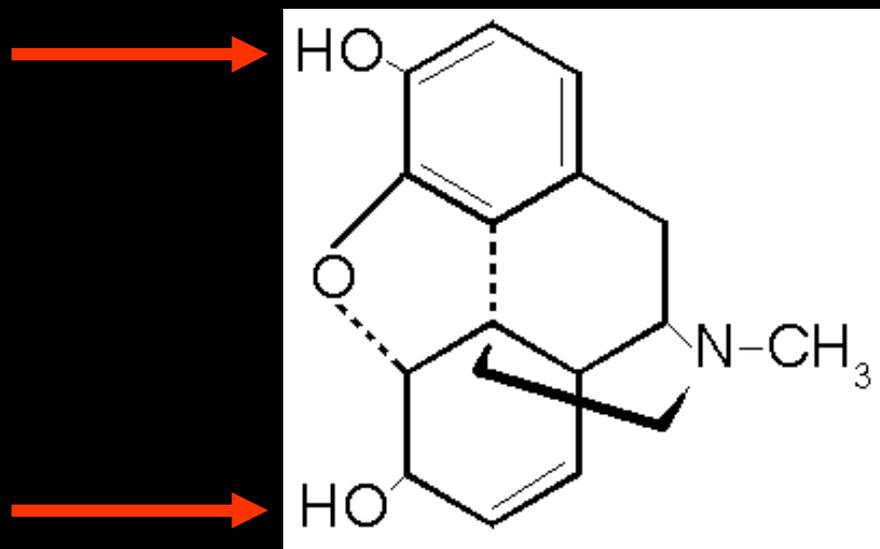
- ∅ **Повышает тонус матки и мочевого пузыря, мочеточников, сокращается висцеральный сфинктер, что ведет к задержке мочи.**
- ∅ **Повышает тонус бронхов и бронхиол.**

*При использовании наркотических анальгетиков для купирования болей спастического происхождения их комбинируют: с М-холиноблокаторами и миотропными спазмолитиками.*

## Фармакокинетика морфина

- ∅ Из ЖКТ всасывается недостаточно хорошо.
- ∅ Значительная часть его инактивируется при первом прохождении печени.
- ∅ 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.
- ∅ Самое наркогенное вещество –  $\alpha$ -метил-фентанил (наркогенный потенциал в 600 раз больше, чем у морфина).

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



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

## Фармакокинетика морфина

- ∅ В неизменном виде (10%) и его конъюгаты (90%) выделяются преимущественно почками и в небольшом количестве (7 - 10%) — ЖКТ.
- ∅ Длительность анальгезирующего определяется биотрансформацией морфина в печени и выведением его из организма, также вариабельной генетически детерминированной фармакологической активностью его активного метаболита .

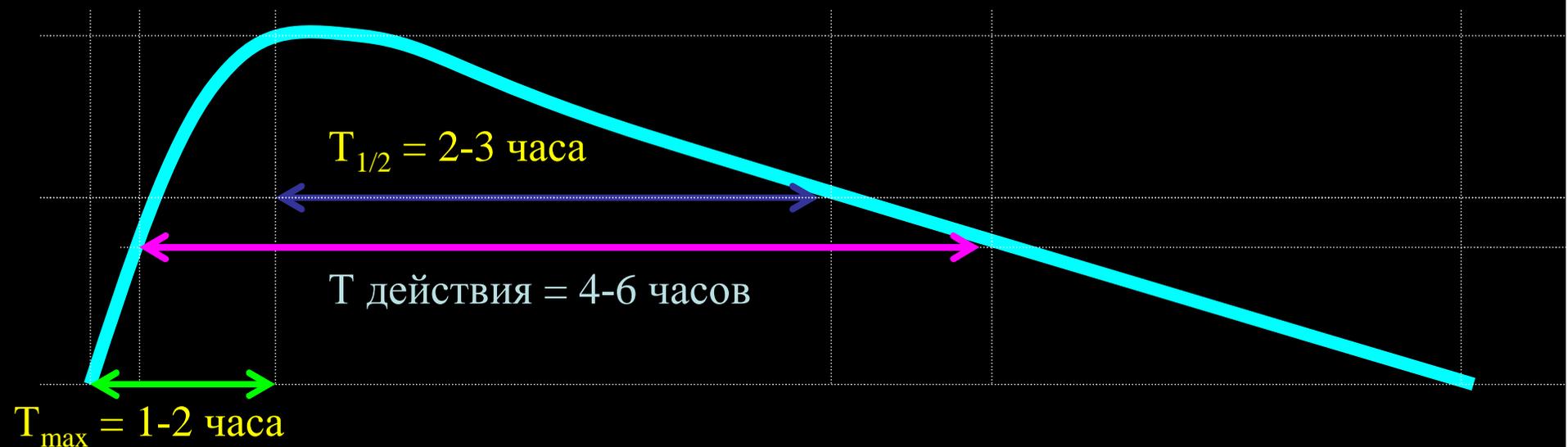
## НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ МОРФИНА –

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 внутрь.

Действие однократной дозы - 4-6 часов.

Период полувыведения - 2-3 часа при приеме внутрь.



## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ∅ Тяжёлые травмы и ожоги.
- ∅ Хронические боли у онкологических больных.
- ∅ Перед операцией в составе премедикации.
- ∅ В послеоперационном периоде в качестве обезболивающего.
- ∅ Инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность (сердечная астма).
- ∅ Приступы почечной колики, желчнокаменной болезни (вводят вместе со спазмолитиком атропином),
- ∅ Острый панкреатит.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

*Абсолютных нет, но есть целая группа относительных противопоказаний:*

- ∅ **Ранний детский возраст (до 3-х лет) - опасность угнетения дыхания;**
- ∅ **У беременных женщин (особенно в конце беременности, во время родов);**
- ∅ **Угнетение дыхания, острые заболевания органов брюшной полости (до постановки диагноза).**
- ∅ **При черепно-мозговых травмах (высокая вероятность угнетения дыхания и провокация отёка мозга)**

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА

- ∅ Дисфория, запор, сухость во рту, затуманенность мышления, головокружение, тошнота и рвота, угнетение дыхания, головная боль, повышенная утомляемость, парестезии, брадикардия.
- ∅ Иногда встречаются непереносимость в виде тремора и бреда, а также аллергических реакций.

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА

уменьшаются или устраняются препаратами симптоматической терапии:

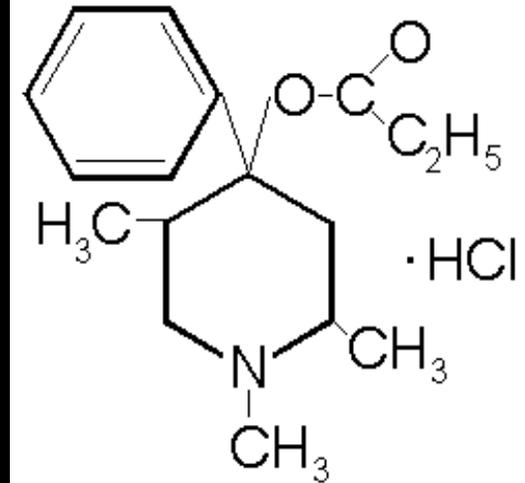
- ∅ Антибрадикардитическими (атропин).
- ∅ аналептиками (кофеин).
- ∅ противорвотными (метоклопрамид).
- ∅ слабительными (лист сенны).
- ∅ миотропными спазмолитиками (папаверин).
- ∅ антигистаминными ЛС.

## ОМНОПОН

- Ø Отпоропит в амп. по 1 мл - 1% и 2% раствор Новогаленов препарат в виде смеси 5-ти алкалоидов опия:
- Ø 50% морфина + 32-35% кодеин + тебаин – фенантроновый ряд (на 50% меньше анальгетическая активность)
- Ø папаверин + наркотин – изохинолиновый ряд.
- Ø В этой связи обладает меньшим спазмогенным действием.
- Ø Фармакодинамика аналогична морфину.
- Ø Показания к применению практически те же. При коликах используют вместе с атропином.

## ТРИМЕПЕРИДИН

- ∅ Ампл. по 1 мл - 1% и 2% раствор.
- ∅ Из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо.
- ∅ По обезболивающей активности уступает морфину в 2-4 раза. Продолжительность действия 3-4 часа.
- ∅ Реже вызывает тошноту и рвоту, в меньшей степени угнетает дыхательный центр.



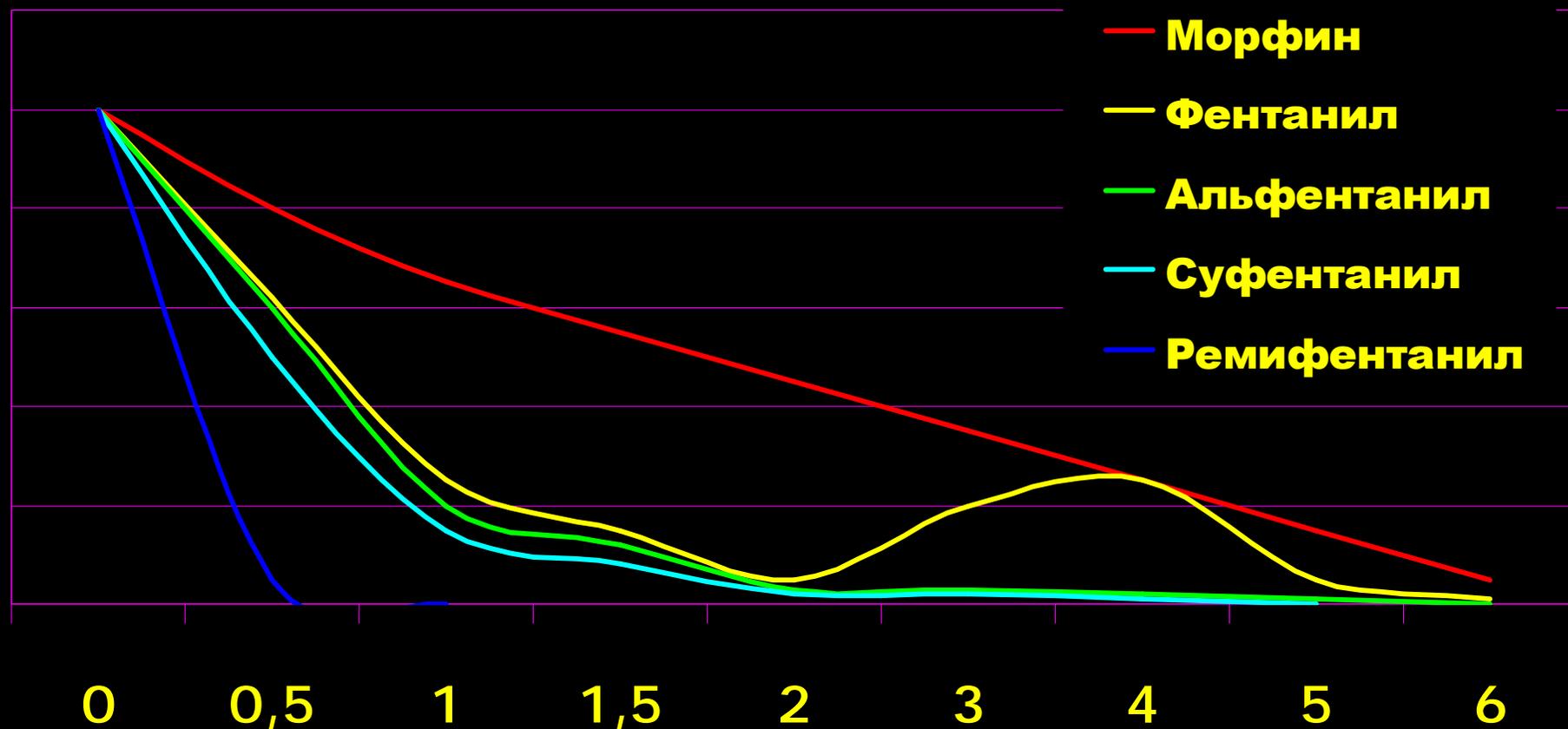
## ТРИМЕПЕРИДИН

- ∅ В отличие от морфина снижает тонус мочеточников и бронхов, расслабляет шейку матки и немного усиливает сокращения стенки матки и повышает тонус кишечника, желчевыводящих путей.
- ∅ В связи с этим промедолу отдается предпочтение при коликах.
- ∅ Кроме того, он может применяться во время родов (по показаниям, так как в меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание плода, а также расслабляет шейку матки).

## ФЕНТАНИЛ

- Ø Превосходит по активности морфин в 100-400 раз.
- Ø Биодоступность при пероральном приеме высокая (90%).
- Ø Высоко липофильный, возможно сублингвальное и транскутанное применение.
- Ø Эффект первого прохождения через печень.
- Ø Метаболизм печеночный, метаболиты неактивны
- Ø Возможны секреция части препарата с желчью и повторное всасывание.
- Ø Этим обусловлен вторичный поздний пик концентрации.
- Ø Кратковременность вызываемого им обезболивания (20-30 минут). Эффект развивается через 1-3 минуты.

# Концентрация опиоидов в плазме



## ФЕНТАНИЛ

- ∅ Применяют для нейролептанальгезии совместно с нейролептиком дроперидолом (таламонал).
- ∅ Такой вид анальгезии используют тогда, когда больной должен быть в сознании, например, при инфаркте миокарда.
- ∅ Сама форма обезболивания очень удобна, так как больной не реагирует на болевое раздражение (анальгезирующий эффект) и с полным безразличием относится ко всему происходящему (нейролептический эффект).

## ФЕНТАНИЛ

### *АТАРАЛГЕЗИЯ*

- ∅ Сочетание транквилизатора бензодиазепинового ряда (диазепама) с промедолом (реже с фентанилом).
- ∅ Применяют у детей.

## ФЕНТАНИЛ

- ∅ **Выраженное, но кратковременное угнетение центра дыхания (вплоть до остановки).**
- ∅ **Повышает тонус скелетных мышц, в том числе мышц грудной клетки, что ухудшает лёгочную вентиляцию.**
- ∅ **Нередко возникает брадикардия.**
- ∅ **Прекращение эффекта связано с перераспределением в организме (снижение концентрации в ЦНС, повышение в периферических тканях).**

# ФЕНТАНИЛ

**∅** Возможно  
сублингвальное  
и транскутанное  
применение.



# АЛЬФЕНТАНИЛ

- ∅ По действию очень похож на фентанил;
- ∅ Аналгетический эффект слабее в 5 раз, но продолжительность действия короче, чем у фентанила;
- ∅ Нет необходимости коррекции дозы при почечной недостаточности.

# АЛЬФЕНТАНИЛ

- Ø Высокая жирорастворимость;
- Ø Высокая связь с белками (90%);
- Ø Объем распределения 0,4-1 л/кг;
- Ø Биодоступность 100%;
- Ø Метаболизм печеночный;
- Ø Нет вторичного позднего пика;
- Ø Метаболиты неактивны.

# АЛЬФЕНТАНИЛ

Показания к применению:

- ∅ Все виды анестезии;
- ∅ Особенно показан при выраженной почечной недостаточности;
- ∅ Необходимо осторожное применение при гипопротеинемии;
- ∅ Применение у ослабленных больных.

## СУФЕНТАНИЛ

- ∅ Аналгетический эффект сильнее в 10 раз, продолжительность действия короче, чем у фентанила;
- ∅ Нет необходимости коррекции дозы при почечной недостаточности;
- ∅ Содержит атом серы, у чувствительных лиц может вызывать аллергические реакции.

# СУФЕНТАНИЛ

- Ø Высокая жирорастворимость;
- Ø Высокая связь с белками (90%);
- Ø Объем распределения 1-1,5 л/кг;
- Ø Биодоступность 100%;
- Ø Метаболизм печеночный;
- Ø Нет вторичного позднего пика;
- Ø Метаболиты неактивны.

# СУФЕНТАНИЛ

Показания к применению:

- ∅ Анестезия при особо травматичных операциях;
- ∅ Особенно показан при выраженной почечной недостаточности;
- ∅ Необходимо осторожное применение при гипопротеинемии;
- ∅ Применение у ослабленных больных.

## РЕМИФЕНТАНИЛ

- ∅ Аналгетический эффект как у фентанила, продолжительность действия короче, чем у всех опиоидов;
- ∅ Нет необходимости коррекции дозы при печеночной недостаточности;
- ∅ Продолжительность действия не зависит от дозировки и длительности введения.

## РЕМИФЕНТАНИЛ

- Ø **Высокая жирорастворимость;**
- Ø **Средняя связь с белками (70%);**
- Ø **Объем распределения 0,3-0,4 л/кг;**
- Ø **Только внутривенное введение;**
- Ø **Уникальный метаболизм – гидролиз неспецифическими холинэстеразами;**
- Ø **Метаболиты неактивны.**

# Длительность действия опиоидов в зависимости от дозы



# РЕМИФЕНТАНИЛ

Показания к применению:

- ∅ Анестезия при особо травматичных операциях любой длительности;
- ∅ Особенно показан при выраженной печеночной недостаточности;
- ∅ Необходимо постоянное внутривенное введение, нет других форм;
- ∅ Применение у самых тяжелых больных.

# Карфентанил

- ∅ Синтетический опиоид, с длительным периодом действия.
- ∅ В 5000 раз сильнее морфина.
- ∅ Применяется в ветеринарии для введения в наркоз крупного рогатого скота.
- ∅ Препарат можно использовать, как водный раствор, так и аэрозоль.
- ∅ Действие прерывается антагонистами морфина, правда необходимы чрезвычайно высокие дозы.
- ∅ По сообщениям СМИ, при освобождении заложников Театрального центра на Дубровке в Москве (2002г.), одна из заложниц скончалась после введения аэрозоля карфентанила, поскольку не оказалось достаточного количества антидота.

# **Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов**

# Бупренорфин (Buprenorphine) бупренорфина гидрохлорид

- Ø наркотический анальгетик, производное тебаина.
- Ø Фармакологическое действие:  
**Наркотический анальгетик, частичный агонист мю- и каппа-опиоидных рецепторов. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхательный центр. В плане развития лекарственной зависимости при длительном применении менее опасен, чем морфин. Начало действия после в/в введения - 15 мин, после в/м и сублингвального - 30 мин. При сублингвальной аппликации C<sub>max</sub> в плазме достигается в среднем через 1 ч. T<sub>1/2</sub> при в/м и сублингвальном применении — 3–6 ч. Равномерно распределяется по тканям, проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени, продукты метаболизма выделяются с желчью, незначительное количество экскретируется почками. Продолжительность действия: при внутривенном и внутримышечном введении - 6 часов.**
- Ø Лекарственная форма:  
**раствор для внутривенного и внутримышечного введения, таблетки подъязычные, трансдермальная терапевтическая система**
- Ø Показания:  
**Болевой синдром (сильной и средней интенсивности): у онкологических больных, послеоперационная боль, стенокардия, инфаркт миокарда, почечная колика, ожоги.**

# Бупренорфин (Buprenorphine) бупренорфина гидрохлорид

## ⊘ Противопоказания:

Гиперчувствительность, лекарственная зависимость физическая, угнетение дыхательного центра, беременность, период лактации, детский возраст (до 12 лет). С осторожностью. Дыхательная недостаточность, печеночная и/или почечная недостаточность, микседема, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, угнетение ЦНС, ЧМТ, токсический психоз, гиперплазия предстательной железы, стриктура мочеиспускательного канала, алкоголизм, пожилой возраст.

## ⊘ Побочные действия:

*Дыхательная система:* угнетение дыхательного центра.

*Сердечно-сосудистая система:* брадикардия, тахикардия, гипотензия, артериальная гипертензия.

*ЦНС:* седативный эффект, головокружение, головная боль, эйфория, спутанность сознания, депрессия, одышка, заторможенность, замедление скорости психических и двигательных реакций; галлюцинации.

*ЖКТ:* тошнота, рвота, повышенное потоотделение, сухость во рту,

*Глаз:* миоз.

*Вегетативная нервная система:* красный дермографизм, сухость во рту, повышенная чувствительность к холоду. Кожная сыпь.

# Бупренорфин (Buprenorphine) бупренорфина гидрохлорид

- ∅ **Передозировка. Симптомы:** тошнота, рвота, сонливость, выраженный миоз.
- ∅ **Симптомы интоксикации.** Сонливость, кома, остановка дыхания, апноэ, нарушение сердечного ритма, дыхательный и метаболический ацидоз, возникновение синдрома отмены наркотических анальгетиков (схваткообразные боли в животе, рвота, парестезии, заложенность носа, слезотечение, зевота, потливость, тремор, миалгии), сосудистый коллапс, остановка сердца, возможен летальный исход.  
Лечение: промывание желудка, налоксон (в/в), стимуляторы дыхания (доксапрам в/в).
- ∅ **Взаимодействие:**  
Усиливает действие наркотических анальгетиков, фенотиазинов, анксиолитиков, седативных, снотворных, общих анестетиков, этанола, ингибиторов МАО.

# Бупренорфин (Buprenorphine) бупренорфина гидрохлорид

- ∅ **Способ применения и дозы.**
- ∅ **В качестве обезболивающего средства:**  
внутривенно/внутримышечно 0,3 -0,6 мг (6 -12 мкг/кг) каждые 6-8 часов, внутривенно капельно 25 - 250 мкг/ч.  
Эпидурально капельно 5-50 мкг/ч.  
Эпидурально болюсно 50 - 60 мкг (1 мкг/кг).
- ∅ При сублингвальном приеме — 200–400 мкг с интервалом между приемом 6–8 ч.
- ∅ У пациентов с нарушением функции печени или почек элиминация препарата замедлена, что приводит к накоплению его в организме и усилению его седативного эффекта.
- ∅ Для усиления анальгетического эффекта возможно сочетание с наркотическими анальгетиками, антидепрессантами, а также с немедикаментозными средствами, например, с чрезкожной электростимуляцией нерва.
- ∅ **Применение.**
- ∅ Эпидурально болюсно: 60 мкг бупренорфина в 10 мл местного анестетика или изотонического раствора натрия хлорида без консервантов. Капельно: 500 мкг бупренорфина в 100 мл воды для инъекций или изотонического раствора натрия хлорида (5 мкг/мл).

## Буторфанол (морадол)

Ø Является агонистом к - рецепторов и слабым антагонистом m - рецепторов. Активнее морфина в 3 - 5 раз, T<sub>1/2</sub> — порядка 3 ч.

Ø Вводят в/в или в/м через 3-4 часа. Эффект развивается сразу после в/в введения и достигает максимума через несколько минут, после в/м – через 10 минут, максимум через 30-60 минут.

Ø Стимулирует рвотный центр, вызывает миоз, повышает системное АД, давление в легочной артерии, КДД в левом желудочке и ОПСС. Незначительно влияет на гладкую мускулатуру кишечника, не угнетает диурез, не спазмирует сфинктер Одди.

## Бупрофанол (морадол)

- ∅ **Показания к применению:** болевой синдром средней и сильной выраженности любой этиологии, в т.ч. Послеоперационный, во время родов, премедикация и сбалансированная анестезия.
- ∅ **Противопоказания:** гиперчувствительность, беременность (за исключением болевого синдрома при родах), грудное вскармливание.
- ∅ **Ограничения к применению:** наркотическая зависимость, ЧМТ, возраст до 18 и после 65 лет, внутричерепная и легочная гипертензия, дыхательная, печеночная и/или почечная недостаточность, ХСН, ОИМ, АГ, коронарная недостаточность, лекарственная зависимость от опиоидных анальгетиков.

## Бупрофен (морадол)

### Ø Побочные реакции:

- Ø Со стороны ЦНС – сонливость, головокружение, беспокойство, спутанность сознания, эйфория, бессонница, сонливость, враждебность, нервозность, парестезия, галлюцинации, тремор, головная боль.
- Ø Со стороны ЖКТ – тошнота, рвота, анорексия, запор.
- Ø Со стороны ССС – вазодилатация, сердцебиение, снижение АД, обморок, повышение АД, тахикардия, боль в грудной клетке.
- Ø Аллергические реакции.

## Пентазоцин (*лексир, фортрал*)

- ∅ По сравнению с фенантреновыми производными в структуре пентазоцина отсутствует один из циклов.
- ∅ Он является агонистом κ-рецепторов и антагонистом μ-рецепторов.
- ∅ *Препарат уступает морфину по анальгетической активности в 3-4 раза и длительности действия.*
- ∅ *Несколько меньше, чем морфин, угнетает дыхание, реже развиваются запоры.*

## Пентазоцин (лексир, фортрал)

- Ø Привлек внимание в связи с тем, что при его применении относительно невелик риск возникновения лекарственной зависимости по сравнению с другими наркотическими анальгетиками (так как он не вызывает эйфорию; может вызывать дисфорию).
- Ø *Вызывает повышение давления в легочной артерии, возрастает ЦВД, что приводит к увеличению преднагрузки на сердце. Повышается также работа сердца. В связи с этими гемодинамическими эффектами пентазоцин не следует применять при инфаркте миокарда.*
- Ø Из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо.

## Пентазоцин (*лексир, фортрал*)

- ∅ Пентазоцин является также антагонистом наркотических анальгетиков (агонистов), однако этот вид действия выражен у пентазоцина в небольшой степени.
- ∅ Проявляется антагонизм, в частности, в том, что при введении пентазоцина лицам с лекарственной зависимостью к наркотическим анальгетикам у них развивается абстинентный синдром.

## Налбуфин (нубаин).

Ø является агонистом сигма - рецепторов и слабым антагонистом  $m$  - рецепторов. По активности примерно соответствует морфину. Фармакокинетика сходна с таковой для морфина.  $T_{1/2} = 2 - 3$  ч. Вводят парентерально через 3 - 6 ч.

## ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

- Ø У взрослого человека отравление вызывает морфин в дозе *60 мг* и более, летальная доза составляет *250 мг*.
- Ø Основные признаки: спутанное сознание, поверхностное уреженное дыхание, гипотония, резко суженные зрачки, понижение температуры тела и мочеотделения, в конце отравления - снижение АД, кожа бледная, холодная, цианотичная.
- Ø Смерть - в результате паралича дыхательного центра или шока, отека легких и вторичной инфекции.

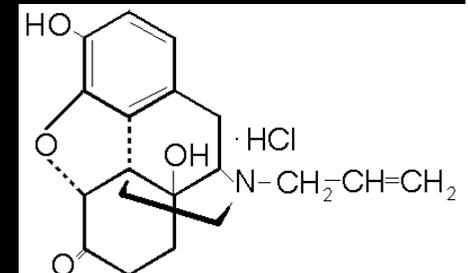
# ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

*Специфические антагонисты:*

- ∅ **Налоксон, налтрексон** - полные антагонисты по всем эффектам; Вызывает абстиненцию у опиатных и героиновых наркоманов.
- ∅ **Налорфин** - на уровне центра дыхания (при отравлении пентазоцином - только налоксон).
- ∅ **Налорфин**, частичный антагонист морфина, в чистом виде действует как морфин (вызывает анальгетический эффект, но слабее, угнетает дыхание, дает брадикардию, суживает зрачки).
- ∅ Но на фоне введенного морфина налорфин проявляет себя как его антагонист. Обычно применяют в/в в дозе от 3 до 5 мг, при необходимости повторяя инъекции через 30 минут. Эффект его буквально возникает на "кончике иглы" - в течение первой минуты введения. При передозировке этих средств у отравленного морфином, может быстро развиться синдром отмены.

# Налоксон

- Ø блокирует все типы опиоидных рецепторов. Свойствами агониста опиоидных рецепторов не обладает.
- Ø Устраняет не только угнетение дыхания, но и большинство других эффектов наркотических анальгетиков, в том числе и агонистов-антагонистов. При введении внутрь налоксон всасывается, но большая часть его разрушается при прохождении через печень.
- Ø Вводят внутривенно и внутримышечно.
- Ø Действие наступает быстро (через 1 мин) и продолжается до 2 - 4 ч.



## Налтрексон

- ∅ также универсальный антагонист опиоидных анальгетиков.
- ∅ Примерно в 2 раза активнее налоксона и действует значительно более продолжительно (24 - 48 ч).
- ∅ Из побочных эффектов может вызывать бессонницу, тошноту, спастические боли в области живота, суставные боли.
- ∅ Предназначен только для энтерального применения.
- ∅ Используется в основном в комплексе лечения опиоидных наркоманий.

# ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

## *Симптоматическая терапия:*

- ∅ Промывание желудка (даже при парентеральном введении морфина, так как происходит частичное его выделение слизистой ЖКТ в просвет кишечника), согревание, опорожнение мочевого пузыря (катетер), спазмолитики - для устранения спазмогенного влияния на ЖКТ и мочевыводящие пути.
- ∅ Необходимо согревание больного, если возникают судороги, используют противосудорожные.
- ∅ При глубоком угнетении дыхания производят искусственную вентиляцию легких.

# НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

## *Толерантность*

- ∅ Продолжительный прием опиоидов в больших дозах приводит к ослаблению их действия. Поэтому требуются все возрастающие количества препарата для достижения одной и той же степени анальгезии.
- ∅ Данный феномен, называемый толерантностью, характерен для всех препаратов из группы опиоидов.
- ∅ Толерантность может возникать при назначении любого из них и сопровождаться перекрестной устойчивостью к действию также и остальных опиоидов.
- ∅ Толерантность совсем не обязательно сопровождается физической зависимостью.

## НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- Ø Привыкание к препарату появляется параллельно с развитием наркомании. Для получения эффекта необходимы всё возрастающие дозы препарата (до 10,0-14,0 морфина!);
- Ø Скорость развития толерантности и зависимости для разных препаратов отличается.
- Ø Высокая - морфин, фентанил.
- Ø Средняя - кодеин, этилморфин, промедол.
- Ø Низкая - пентазоцин, бупренорфин, буторфанол, трамадол.

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

## *КОМПЛЕКС СРЕДСТВ ДЛЯ ПРЕМЕДИКАЦИИ*

∅ Комбинация наркотических анальгетиков  
с нейролептиками = нейролептаналгезия

∅ с траквилизаторами = транквилоаналгезия  
= атаралгезия.

∅ Применяют для усиления и  
продолгования эффекта.

∅ Но - усиление угнетающего влияния на  
ЦНС сопровождается усилением  
торможения дыхания.

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

## *СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АМФЕТАМИНА С НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ*

- ∅ усиливает действие анальгетиков у больных с хронической болью.

## *ИНГИБИТОРЫ МАО И НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ*

- ∅ не рекомендуют вводить одновременно из-за высокой частоты гиперпирексической комы.
- ∅ Гиперпирексия - состояние организма, характеризующееся повышением температуры тела выше  $41^{\circ}\text{C}$ .

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

## *БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ*

- ∅ увеличивают биотрансформацию опиоидов (усиливают печеночный кровоток).

## *БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ*

- ∅ уменьшают биотрансформацию опиоидов (снижают печеночный кровоток).

## *СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ОПИОИДА АГОНИСТА С АГОНИСТОМ-АНТАГОНИСТОМ*

- ∅ должно быть очень осторожным, так как возможно уменьшение степени анальгезии или возникновение состояния абстиненции.

# ТРАМАДОЛ

Стимулирует  
m - рецепторы

**ТРАМАДОЛ**  
происходит нарушение  
проведения болевых  
импульсов по  
афферентным  
путям и нарушается  
восприятие болевых  
импульсов в ЦНС.

Ингибитор  
обратного  
захват  
норадреналина  
и серотонина

# ТРАМАДОЛ

- ∅ Видимо, в связи с низким сродством к  $\mu$ -рецепторам, трамадол считают анальгетиком средней силы действия, которая составляет около трети анальгетического потенциала морфина и эквивалентна потенциалу пентазоцина.
- ∅ Анальгетическое действие развивается через 15-30 минут после приема и продолжается 3-5 часов.
- ∅ Эффект 1 мг/кг трамадола сравним с таковым у бупренорфина в дозе 3 мкг/кг, налбуфина (1 мг/кг), морфина (1 мг/кг).

# ТРАМАДОЛ

- ∅ Является очень схожим препаратом с тримеперидином;
- ∅ Практически все фармакокинетические показатели совпадают;
- ∅ Значительно снижен аффинитет к  $\mu$  рецепторам;
- ∅ Центральные эффекты практически отсутствуют.

# ТРАМАДОЛ

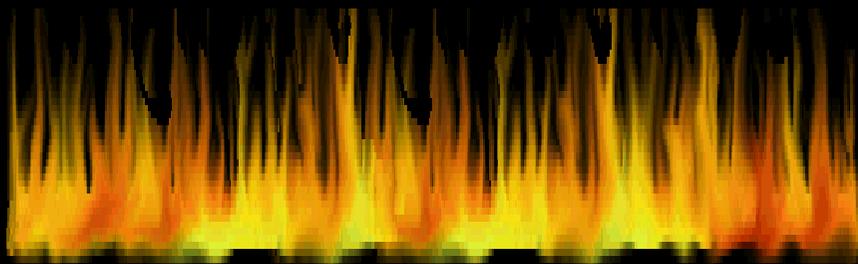
- ∅ Отсутствует влияние на дыхательный центр, нет тошноты и рвоты;
- ∅ Не угнетает моторику ЖКТ;
- ∅ Не вызывает седации, эйфории и галлюцинаций;
- ∅ Не вызывает привыкания.

# ТРАМАДОЛ

Показания к применению:

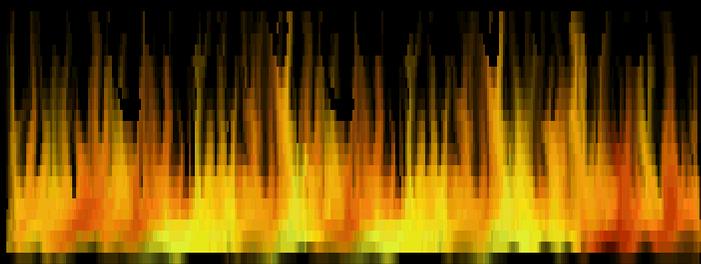
- Ø Умеренная послеоперационная боль;
- Ø Хроническая боль, умеренная и тяжелая;
- Ø При аллергии на НПВС у пациентов с болевым синдромом;
- Ø Преимущественно соматическая боль.

# Алгоритм выбора анальгезии



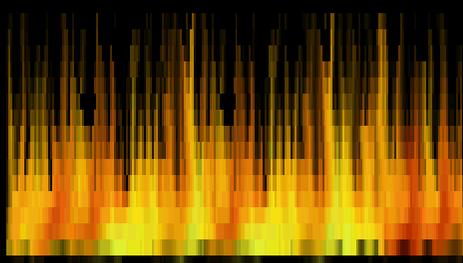
**Третья степень – сильная боль**

- Ø Сильные опиоиды
- Ø± Неопиоидные анальгетики
- Ø± Адьювантные препараты



**Вторая степень – умеренная боль**

- Ø Слабые опиоиды
- Ø± Неопиоидные анальгетики
- Ø± Адьювантные препараты



**Первая степень – слабая боль**

- Ø± Неопиоидные анальгетики
- Ø± Адьювантные препараты

A photograph of a person lying in a hospital bed, looking upwards with their hands clasped together. The person is wearing a white hospital gown. The background is a plain, light-colored wall. The text is overlaid on the left side of the image.

**Человек умирает  
не от болезней,  
а от тайного  
решения  
не оказывать  
им сопротивления**

**НАГИБИН  
Юрий Маркович**