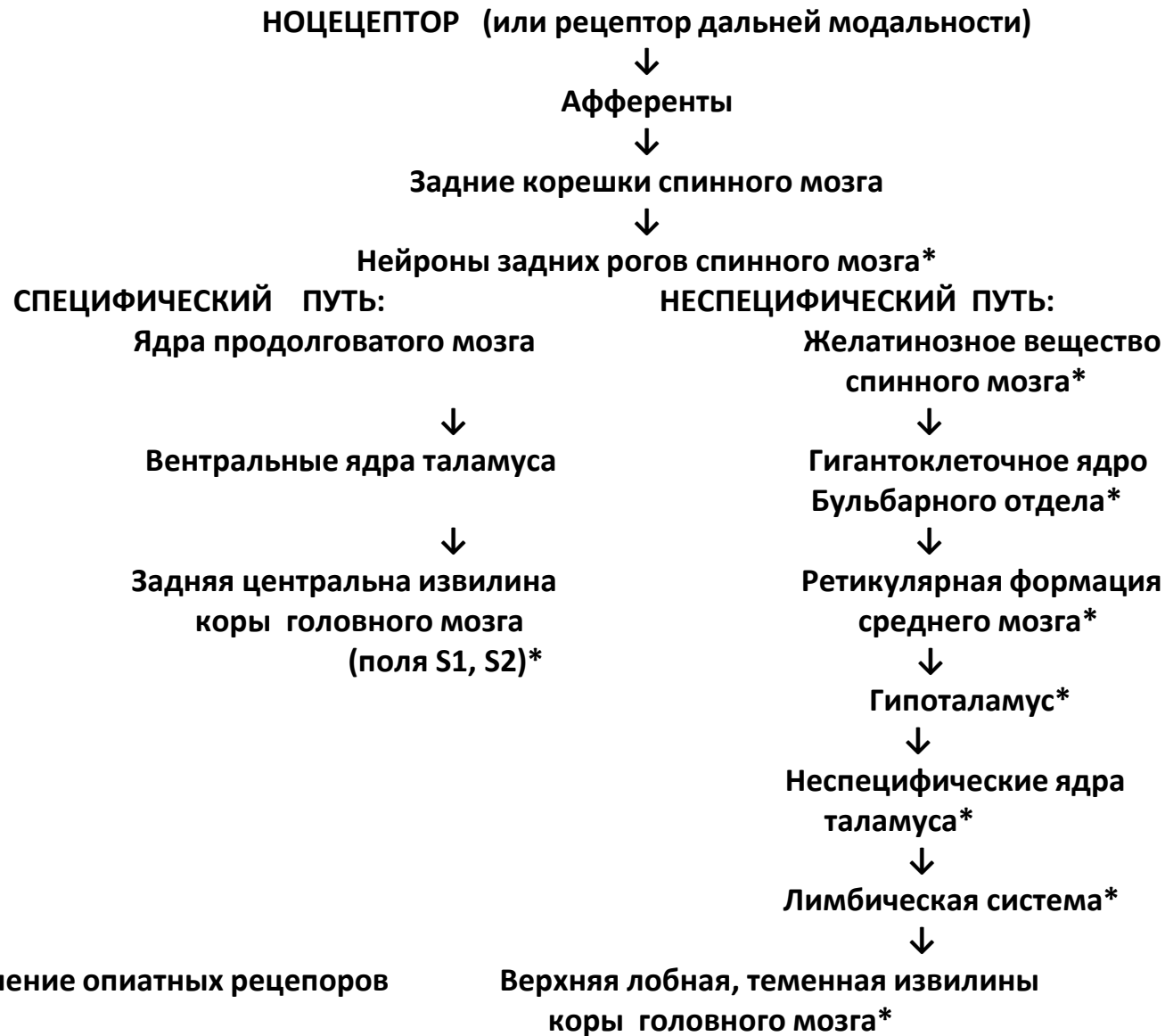


# Анальгетики

Д.б.н., профессор Н.М. Киселева

# Схема ноцицептивной системы



# Специфический путь – неоспиналоталамический

- Быстрый
- Малонейронный
- Воспринимает эпикритическую («светлая»; пороговая) боль  
(эмоционально не окрашена; хорошо локализована; отвечает на вопрос: «Где болит?»; сопровождается двигательной реакцией)

## Неспецифический путь – палеоспиналоталамический

- Медленный
- Многонейронный
- Воспринимает протопатическую (надпороговую; «темную») боль (эмоционально окрашена; плохо локализована; отвечает на вопрос: «Как болит?»; сопровождается вегетативными и звуковыми реакциями)

# Возможные медиаторы боли

- Вещество Р
- Холицистокинин
- Соматостатин
- L-глутамат

# АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

## ● ПЕРВЫЙ УРОВЕНЬ

- система центрального серого околосводного вещества (ЦСОВ) и ядер шва (ЯШ) продолговатого и среднего мозга

## ● ВТОРОЙ УРОВЕНЬ

- гипоталамус

## ● ТРЕТИЙ УРОВЕНЬ

- кора больших полушарий (S2)

# Основные медиаторы

- Медиаторы опиоидной системы:  
эндорфины, энкефалины и др.
- Серотонин

# КЛАССИФИКАЦИЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

- **Опиоидные (наркотические) анальгетики**
- **Анальгетики со смешанным механизмом действия (опиоидным + неопиоидным) - трамадол**
- **Неопиоидные анальгетики**



# Неопиоидные анальгетики

## I. Ингибиторы ЦОГ

а) преимущественно центрального действия:

- парацетамол

б) преимущественно периферического действия:

- ацетилсалициловая кислота

- метамизол (анальгин)

## II. Средства для наркоза с выраженной анальгетической активностью

- азота закись

- кетамин

## III. Препараты разных групп с анальгетической активностью

- клонидин – центральный  $\alpha_2$ - А

- amitriptilin - антидепрессант

- imipramin - антидепрессант

противоэпилептические средства:

- карбамазепин

- ламотриджин

# КЛАССИФИКАЦИЯ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ И ИХ АНТАГОНИСТОВ

## ● АГОНИСТЫ

- Кодеин
- Морфин
- Фентанил
- Тримепиредин / Промедол
- Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин (Просидол)

## ● ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ И АГОНИСТЫ- АНТАГОНИСТЫ

- Бупренорфин
- Пентазоцин
- Налорфин

## ● АНТАГОНИСТЫ

- Налоксон
- Налтрексон

# Фармакокинетика

## Всасывание:

- хорошо всасываются при п/к и в/м введении
- при введении через ЖКТ биодоступность снижается из-за выраженного эффекта первого прохождения; трудно рассчитать дозы (вариабельность уровня ферментов, ответственных за этот процесс)
- трансдермальный путь – биодоступность достаточно высокая для некоторых препаратов (фентанил)

# Фармакокинетика

## Распределение

- Легкие, печень, почки, селезенка
- Скелетная мускулатура (*фиксируются в меньшей степени, но ввиду большой массы – это основной резервуар*)
- Жировая ткань (*фентанил*)
- Головной мозг (*героин, кодеин*)

# Фармакокинетика

## **Метаболизм**

Образуют высокоактивные метаболиты

## **Экскреция**

Полярные метаболиты экскретируются почками

Часть неизмененного вещества выводится с мочой

Малая часть конъюгирует с глюкуроновой кислотой и выводится с желчью

# Механизм действия

## **ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ (G-белок ассоциированные)**

- **μ [мю]**
- **κ [капа]**
- **δ [дельта]**

### **Одновременно опиоиды**

- **тормозят распространение болевого импульса  
(взаимодействуя с рецепторами ноцицептивной системы)**
- **активируют антиноцицептивную систему**

# **ЭФФЕКТЫ МОРФИНА (ЦЕНТРАЛЬНЫЕ угнетающие)**

- **Анальгезия**
- **Седативный**
- **Угнетение дыхания**
- **Подавление кашля**
- **Снижение основного обмена**
- **Снижение секреции ЛГ, ФСК, АКТГ**

# ЭФФЕКТЫ МОРФИНА (ЦЕНТРАЛЬНЫЕ стимулирующие)

- Эйфория (реже дисфория)
- Миоз
- Активация ядер вагуса (брадикардия, умеренная гипотония)
- Стимуляция триггерной зоны рвотного центра (тошнота и рвота)
- Стимулирует секрецию пролактина, АДГ



# ЭФФЕКТЫ МОРФИНА (ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ)

## **Угнетающие**

- Снижение моторики ЖКТ
- Снижение секреции желез ЖКТ

## **Стимулирующие**

- Повышение тонуса сфинктров ЖКТ и мочевыводящей системы
- Стимуляция дегрануляции тучной клетки (повышение уровня гистамина)

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Физическая и психическая зависимость
- Толерантность (кросс-толерантность)
- Угнетение дыхания
- Эйфория
- Спутанность сознания, седация
- Тошнота и рвота
- Миоз
- Запор
- Задержка мочи
- Постуральная гипотензия (особенно при гиповолемии)
- Повышение внутричерепного давления
- Зуд в области крыльев носа, крапивница, бронхоспазм
- Ригидность скелетных мышц

# Применение

- Боли (при опасности развития болевого шока, у онкологических больных, терминальных состояниях и др.) – морфин и фентанил – не применять при почечной или печеночной колики
  - морфин противопоказан при ЧМТ
- Отек легкого (ОЛЖН)
- Кашель
- Диарея

# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- **Черепно-мозговые травмы**
- **Нарушения функции легких**
- **Нарушение функции почек и печени (относительное)**
- **Больные с эндокринными заболеваниями**
- **Совместное применение чистых агонистов и смешанных агонистов-анагонистов**

# Передозировка морфина

## Симптомы

- **Миоз**
- Тошнота, рвота
- **Угнетение дыхания**
- ↓ артериального давления, аритмии
- Ступор, переходящий в **кому**
- Судороги (у детей)

## Лечение

- Назначение антагонистов: налоксон, налтрексон
- ИВЛ

# Абстинентный синдром

- Гипервентиляция легких
- Дисфория, депрессия
- Возбуждение
- Тошнота, рвота
- Мидриаз
- Диарея
- Полиурия
- Повышение АД, ЧСС
- Гипертермия
- Слезотечение, ринорея
- Боли в мышцах, суставах (ломка)

# Полные агонисты $\mu, \delta, \kappa$ -рецепторов

Препарат	Анальгетический эффект	Длительность анальгетической активности	Угнетение дыхательного центра	Особенности
Морфин	1	4–6 часов	+	Плохо проникает через ГЭБ
Промедол (тримеперидин)	0,5	3–4 часа	Меньше чем морфин угнетает дыхательный центр	<ul style="list-style-type: none"><li>• Обладает спазмолитической активностью (мочеточник, бронхи)</li><li>• Способствует раскрытию шейки матки</li><li>• Меньше чем морфин: влияет на тонус сфинктеров миоз</li></ul>
Фентанил	100–400	20–30 минут (60 мин max)	+	Хорошо проникает через ГЭБ Часто используют вместе с антипсихотическим средством (дроперидолом) для создания нейролептанальгезии
Кодеин	Очень слабый		+/- (у детей)	Выраженный противокашлевой эффект Обычно используют в качестве

# Пентазоцин

- Агонист  $\delta$ , $\kappa$ -рецепторов и антагонист  $\mu$ -рецепторов
- Уступает морфину по анальгетическому действию и длительности
- Не вызывает эйфории
- Вызывает дисфорию
- Повышает давление в легочной артерии, увеличивает преднагрузку на сердце (противопоказан при инфаркте миокарда)
- Может вызвать абстинентный синдром у больных с опиатной зависимостью



# Антагонисты $\mu, \delta, \kappa$ -рецепторов

Препарат	Путь введения	Начало действия	Продолжительность	Применение/ Особенности
Налоксон	Вводят в/в и в/м	через 1 мин	2–4 ч	Вызывает абстинентный синдром у больных с опиатной зависимостью Применяется при передозировке опиатов
Налтрексон	Энтеральное применение	через 1 – 2 часа	24–48 ч	В 2 раза активнее налксона Вызывает абстинентный синдром у больных с опиатной зависимостью Применяется главным образом в комплексном лечении опиоидных наркоманий Применяется для лечения алкоголизма

# Трамадол

- **Механизм действия:**
  1. Слабый агонист  $\mu$ -опиатных рецепторов
  2. Уменьшение нейронального захвата серотонина и норадреналина
- **Эффективность – сопоставима с опиоидами**
- **Мало влияет на дыхание, ЖКТ, развитие зависимости**
- **Продолжительность действия 3–5 ч**
- **Антидот – налоксон**