



ТЕМА ЛЕКЦИИ  
**«АНАЛЬГЕТИКИ»**

*доцент Кадырова Д.М.*

*Алматы, 2017*

□ **Боль** – это субъективное неприятное ощущение, вызванное угрозой повреждения или повреждением тканей, сопровождающееся изменением двигательной, вегетативной и эмоциональной сфер организма для защиты от повреждения.

□ **Виды боли:**

□ -физиологическая

□ - патологическая

□ - хроническая

□ - острая

□ -первичная

□ - вторичная



??????????



**Способность  
организма  
человека  
испытывать  
боль - его  
достоинство  
или  
недостаток?**





**Ноцицептивная  
система**

**Антиноцицептивная  
система**



# НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

## ▣ *Рецепторный аппарат боли:*

Ноцицепторы (механоноцицепторы, термоноцицепторы и полимодальные ноцицепторы)

## ▣ *Центральный аппарат болевой рецепции:*

- ядра таламуса, гипоталамуса, ретикулярной формации, центральное серое вещество, кора большого мозга (соматосенсорную зону)
- **Медиаторы и модуляторы:** субстанция Р, кинины (брадикинин, калидин, энтеротоксин), гистамин, серотонин, простагландин Е6, нейротензин, соматостатин, тканевые метаболиты, ионы калия, водорода, продукты воспаления и т.п.





# НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

Ноцицепторы

Афферентные волокна

Нейроны задних рогов спинного мозга

*Специфический болевой путь*

Ядра продолговатого мозга

Вентральные ядра таламуса

Задняя центральная извилина коры головного мозга

*Неспецифический болевой путь*

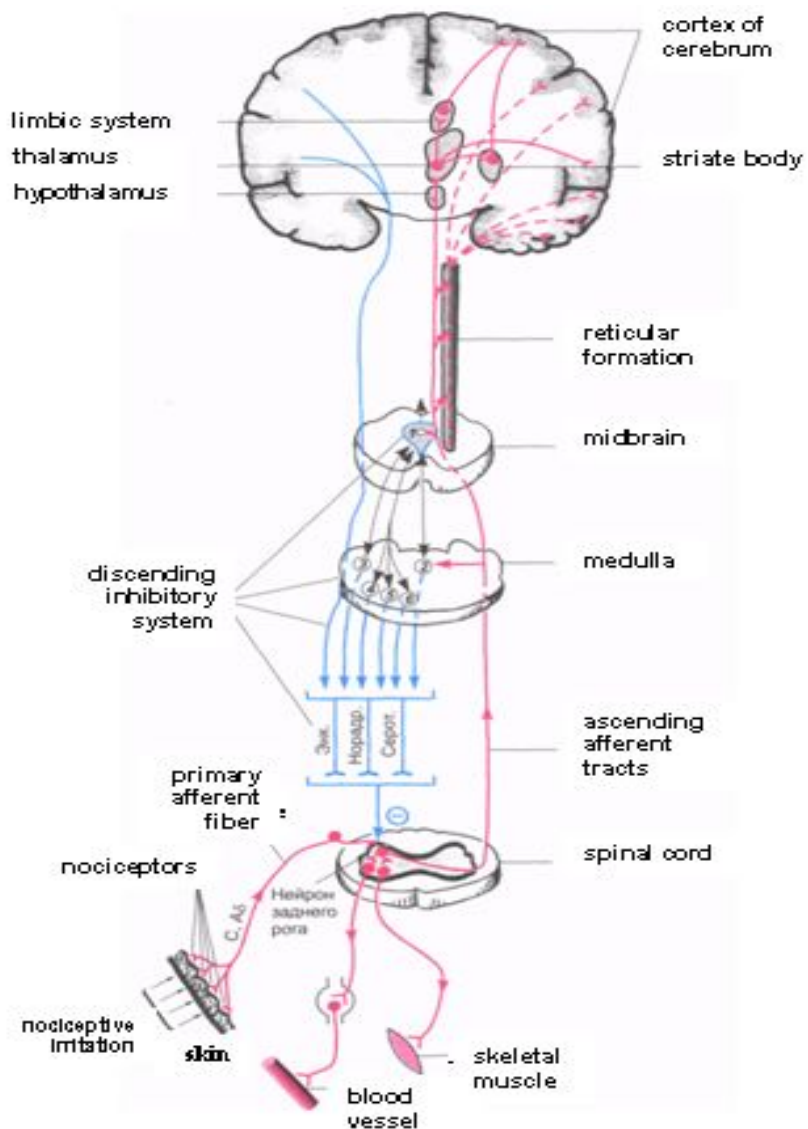
Ретикулярная формация

Гипоталамус, таламус

Верхняя лобная и теменная извилины коры головного мозга

<http://схемо.рф>

# ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ БОЛИ



# АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

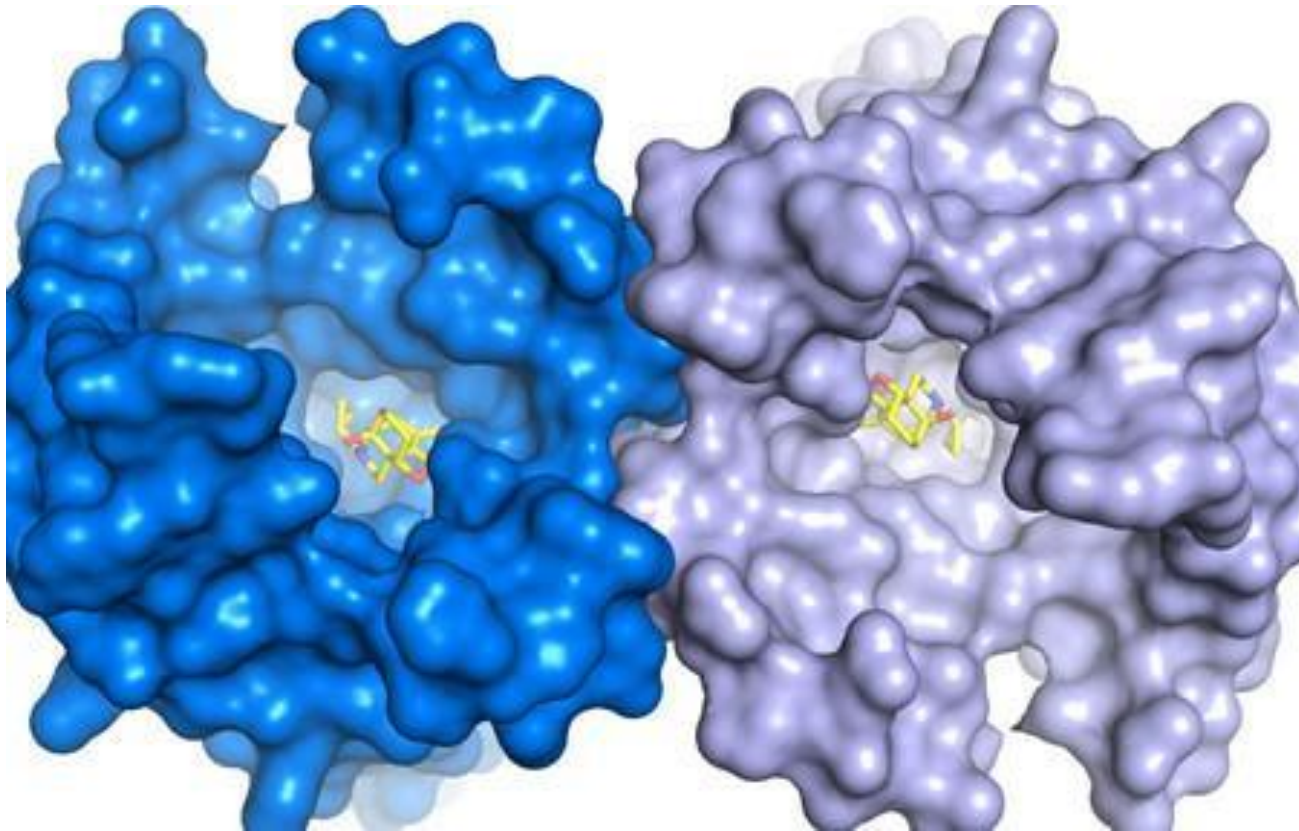
- **1. Опиоидные (опиатные) рецепторы.**
- **2. В среднем мозге, мосту и промежуточном мозге располагаются нейроны, выделяющие эндогенные опиоиды (опиодергические нейроны) *Эндоопиоиды*:**
  - - энкефалин;
  - - эндорфин;
  - - динорфин.
- **3. *Неопиоидные пептиды*:**
  - нейротензин
  - серотонин
  - катехоламины (норадреналин, адреналин, дофамин)





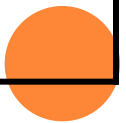
# АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

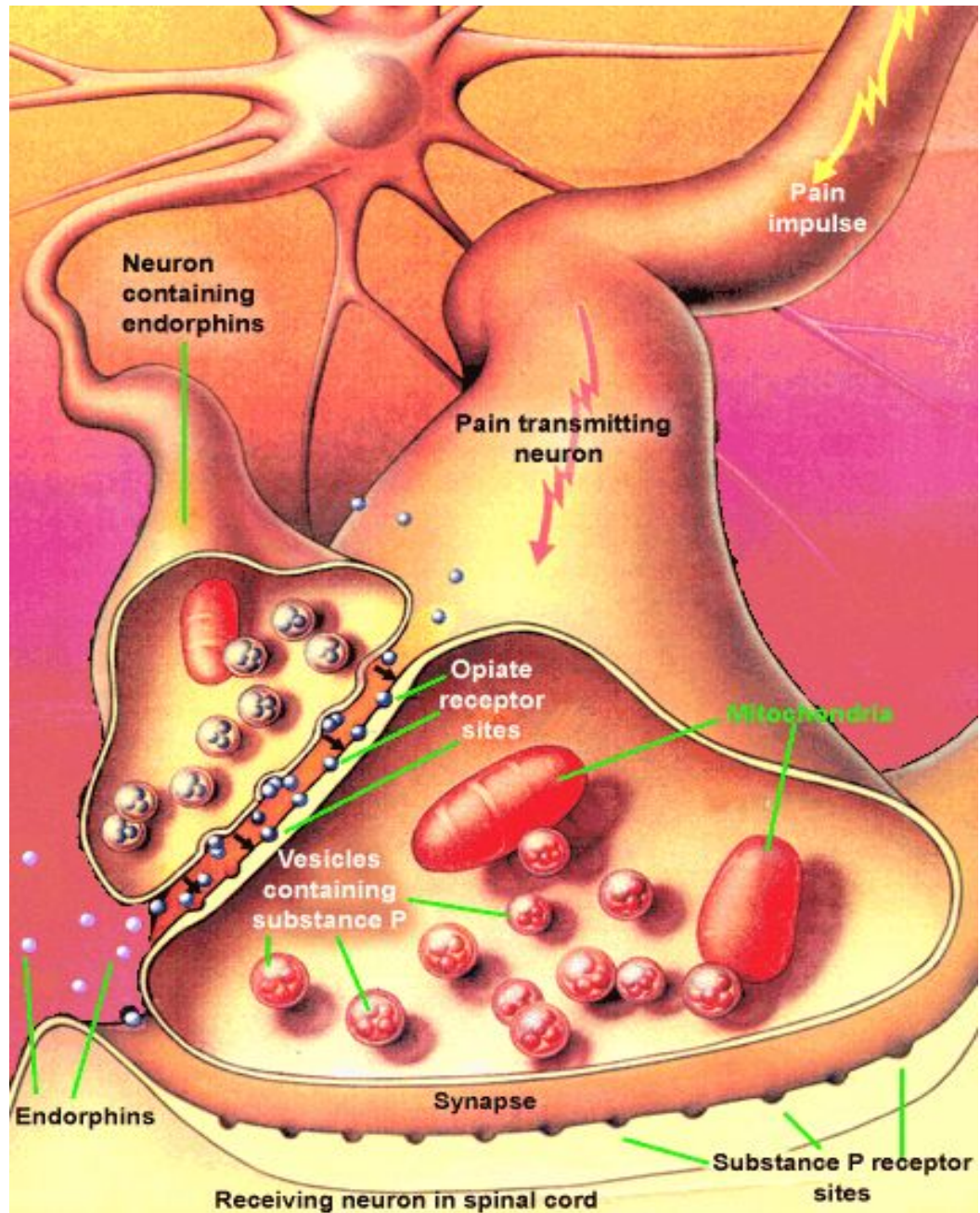
- **Опиоидные (опиатные) рецепторы.**



# ТИПЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Тип рец-ра	Эндогенные лиганды	Эффекты возбуждения
μ-мю	эндорфины	Анальгезия, седативный, угнетение дыхания, миоз, зависимость, эйфория снижение моторики ЖКТ, брадикардия
Дельта	энкефалины	Анальгезия, угнетение дыхания, снижение моторики ЖКТ
Каппа	динорфины	Анальгезия, миоз седативный, дисфория,





# АНАЛЬГЕТИКИ

- Анальгетиками называют лекарственные средства, при резорбтивном применении избирательно ослабляющие или устраняющие чувство боли, сохраняя при этом другие виды чувствительности и сознание.



# КЛАССИФИКАЦИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ

## А. Средства преимущественно центрального действия

### **I. Опиоидные (наркотические) анальгетики**

#### **1. Агонисты:**

морфин, промедол, фентанил, метадон, алфентанил, суфентанил, просидол

#### **2. Агонист-антагонисты:**

пентазоцин, буторфанол

**3. Антагонисты:** налоксон, налтрексон,  
налмефен



## **II. Неопиоидные (ненаркотические) препараты с анальгетической активностью центрального действия**

- ▣ **1. Ненаркотический анальгетик центрального действия, производное пара-аминофенола**

Парацетамол

- ▣ **2. Препараты разных фармакологических групп с анальгетической активностью центрального действия**

- антидепрессанты (имизин, amitриптилин)
- блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов (димедрол)
- закись азота
- ингибиторы кальциевых каналов (нимодипин, верапамил)
- противосудорожные средства (ламотриджин, дифенин, карбамазепин)
- альфа-адреномиметики (клофелин, гуанфацин)

## **III. Средства смешанного типа действия (с опиоидным и неопиоидным компонентом)**

Трамадол



## Б. Средства преимущественно периферического действия

### □ 1. Производные салициловой кислоты

Ацетилсалициловая кислота

### 2. Производные пиразолона

Анальгин

### 3. Производные арилуксусной кислоты

Кеторолак

### 4. Производные фенилпропионовой кислоты

ибупрофен

и др.....





# ***КЛАССИФИКАЦИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ (ИСТОЧНИК ПОЛУЧЕНИЯ)***

## **1. Природные**

1.1. Алколоиды – *Морфин Кодеин*

1.3. Новогаленовые препараты – *Оmnopон*

## **2. Полусинтетические средства – *Этилморфин***

## **3. Синтетические средства**

*Промедол Фентанил*

*Просидол*

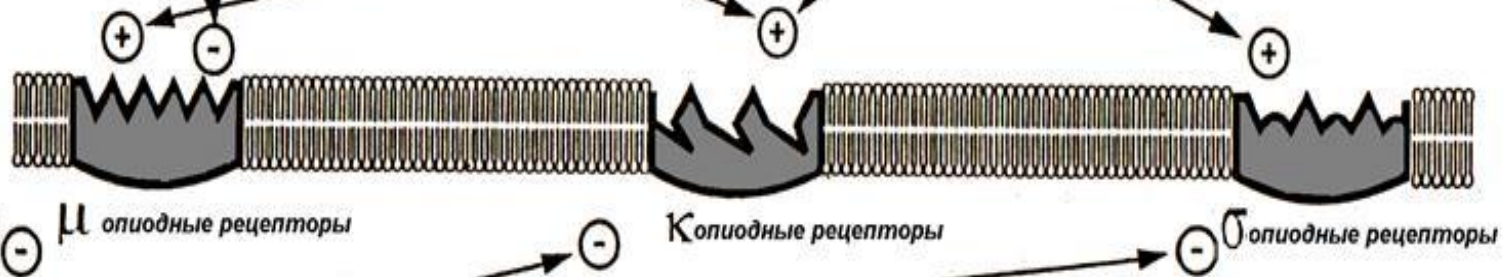




А  
Г  
О  
Н  
И  
С  
Т  
Ы

Пентазоцин

Морфин  
Фентанил  
Кодеин



А  
Н  
Т  
А  
Г  
О  
Н  
И  
С  
Т  
Ы

$\mu$  опиодные рецепторы

$\kappa$  опиодные рецепторы

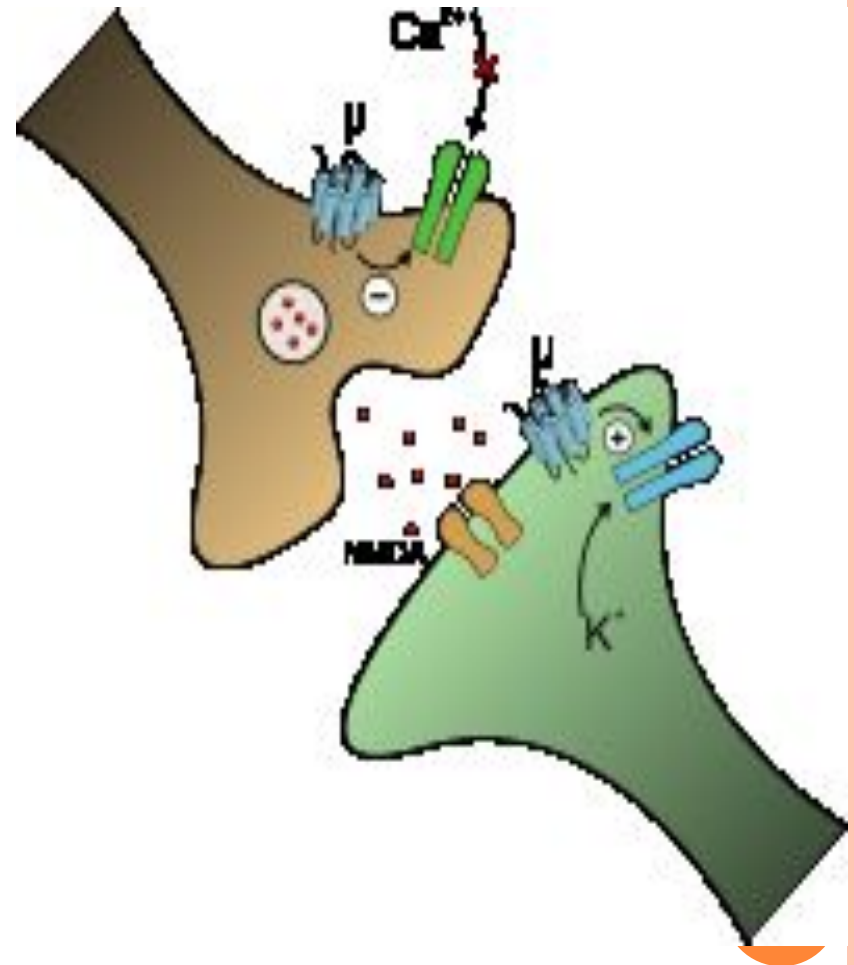
$\sigma$  опиодные рецепторы

Налтрексон  
Налоксон



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

1. НА понижают активность аденилатциклазы и синтез цАМФ;
2. Действуя через фосфолипазу, способствуют открыванию хемочувствительных  $K^+$ -каналов; в результате активность  $Ca^{2+}$ -каналов снижается, поскольку она зависит и от количества цАМФ, и от потенциала на мембране. Количество входящего кальция падает, это уменьшает выброс везикул с глутаматом и веществом P, и передача боли ослабляется.
3. Усиливается выработка эндогенных опиоидов и нарушается синтез энкефалиназы



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Таким образом, активация антиноцицептивной системы приводит к угнетению межнейронная передача болевых стимулов на разных уровнях цнс.

Нарушение проведения болевого импульса в коре больших полушарий головного мозга связано со способностью анальгетиков повышать порог болевой чувствительности и ослаблять процессы суммации допороговых болевых импульсов на уровне таламуса.

На уровне лимбического отдела мозга (эмоциональное восприятие) нарушаются межцентральные взаимоотношения и нарушается эмоциональная и психическая оценка боли, устраняется страх, ужас.

НА угнетают проведение болевых импульсов также на уровне ретикулярной формации среднего и спинного мозга.



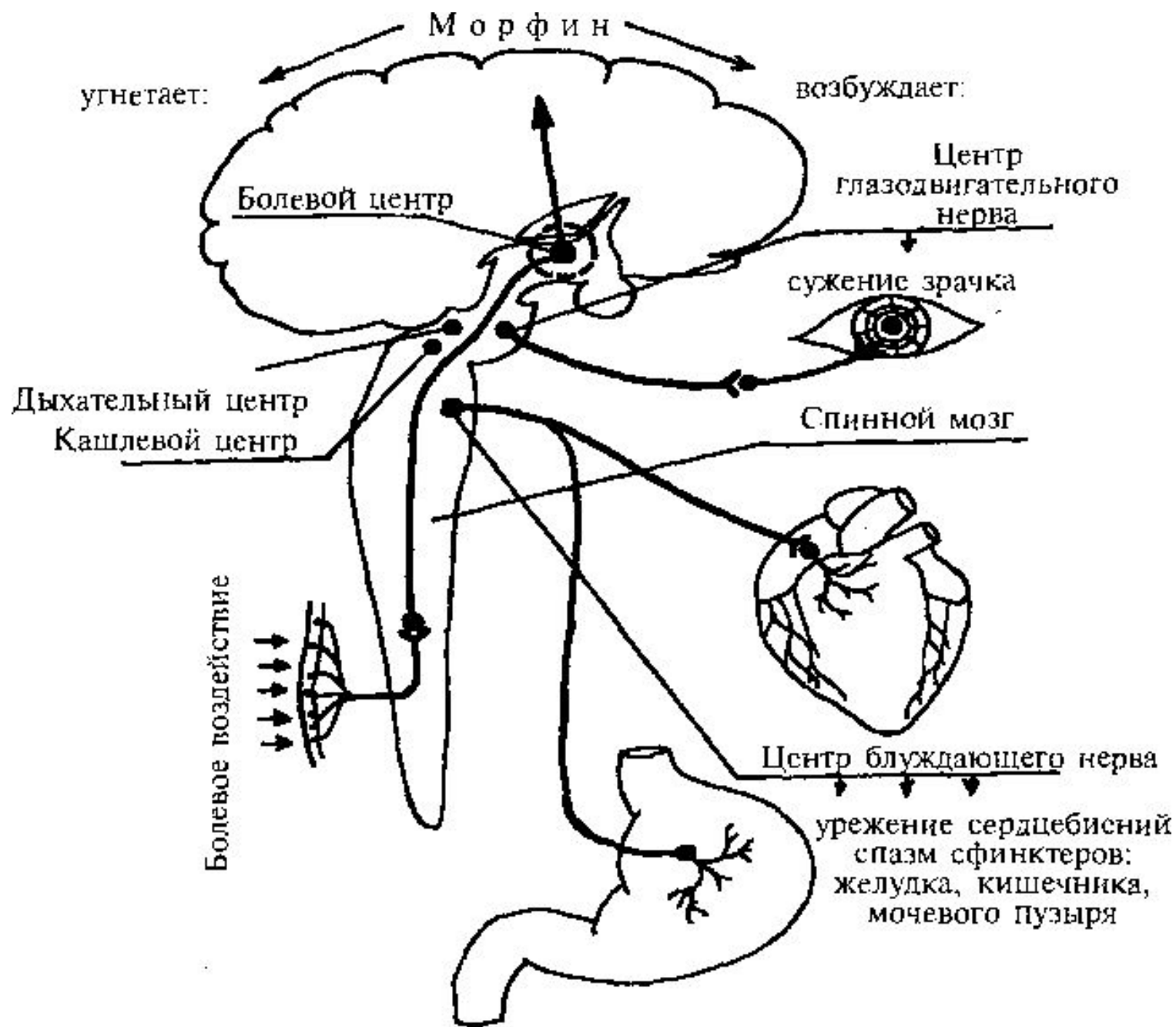
# МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ЗАВИСИМОСТИ

- Анальгетический эффект носит временный характер, поскольку проводящий боль нейрон быстро «нарабатывает» дополнительное количество аденилатциклазы, т.е. для достижения эффекта нужно вводить все большее количество препарата. При применении НА с каждым разом активность аденилатциклазы растет, что требует увеличения вводимой дозы для достижения анальгезии (привыкание). При попытке отказа от НА количество цАМФ в пресинаптическом окончании может оказаться гораздо выше нормы. Это приведет к более интенсивной передаче болевых импульсов.



????????????????





# ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА

- Анальгезия
- Эйфория (редко-дисфория)
- Седативный эффект
- Снотворный эффект
- Угнетение кашлевого центра
- Угнетение дыхательного центра (патологическое дыхание и апноэ при передозировке)
- Угнетение рвотного центра (иногда провоцирует рвоту)
- Снижение температуры тела (угнетение центра терморегуляции)
- Возбуждение центра глазодвигательного нерва – миоз (диагностический признак отравления морфином!)
- Возбуждение центра блуждающего нерва - брадикардия
- 



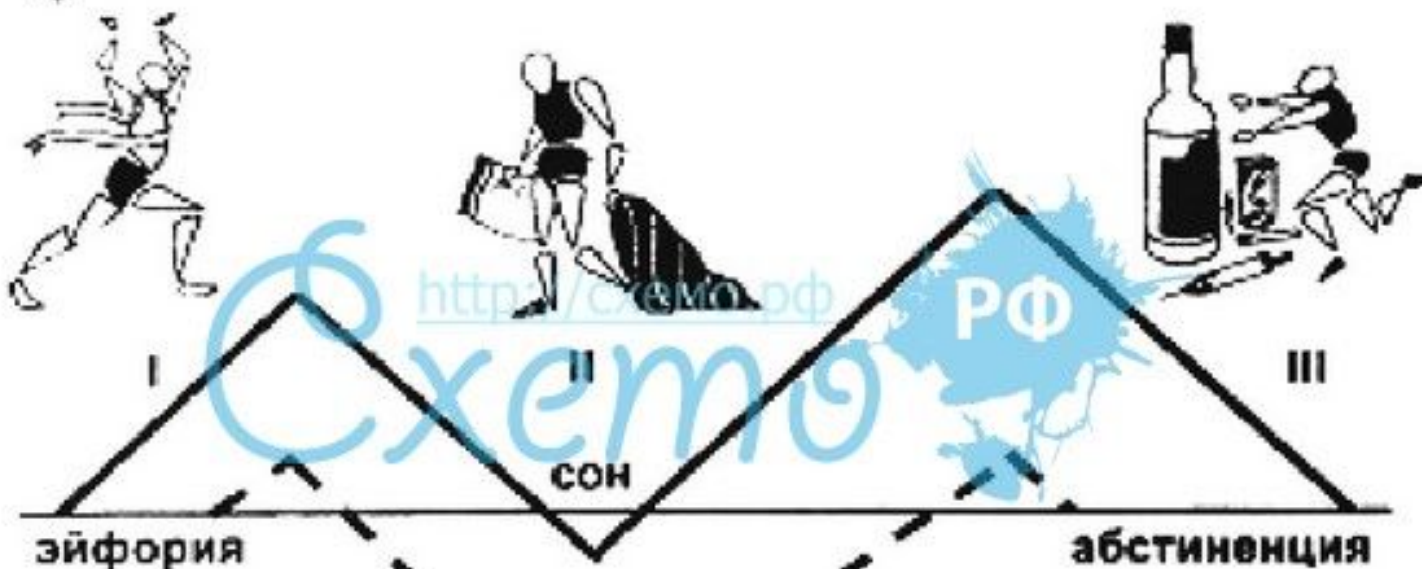
# ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА

- Спазмогенный эффект: повышение тонуса гладких мышц ЖКТ, мочевыводящих путей, желчевыводящих путей (запоры, колики, )
- бронхоспазм
- вегетативная НС – сухость во рту, расширение сосудов конъюнктивы глаз, покраснение и зуд кожи
- Снижение диуреза (повышение уровня антидиуретического гормона)
- Снижение тонуса мускулатуры матки





# ФАЗЫ ДЕЙСТВИЯ МОРФИНА



аналгезия

--- у впервые получившего анальгетик  
— у наркомана



# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МОРФИНА.

- ▣ **Предупреждение болевого шока** при:
  - инфаркте миокарда;
  - остром панкреатите;
  - перитоните;
  - ожогах, механических травмах.
- ▣ **Для премедикации**, в предоперационном периоде.
- ▣ **Для обезболивания** в послеоперационном периоде (при неэффективности ненаркотических анальгетиков).
- ▣ Купирование боли у **онкологических** больных.
- ▣ Приступы почечной и печеночной **колики**.



# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Тошнота, рвота
- Брадикардия
- Бронхоспазм
- Угнетение дыхания, апноэ
- Обстипация
- Снижение диуреза
- Миоз
- **Привыкание**
- **Лекарственная зависимость**



# ОМНОПОН

- Новогаленовый препарат
- Содержит 48-50% морфина.
- **Особенности фармакокинетики и фармакодинамики:**  
Мало угнетает дыхательный центр. содержит в составе, помимо алкалоидов фенантренового ряда, изохинолины (папаверин), поэтому обладает спазмолитическим эффектом. Мало влияет на дыхательный центр.



# ПРОМЕДОЛ

- Синтетический анальгетик, производное метилпиперидина.
- Фармакологические эффекты схожи с морфином.
- **Особенности фармакокинетики и фармакодинамики:** анальгетическая активность ниже, чем у морфина. Мало влияет на дыхательный и рвотный центры, блуждающий нерв, сужение зрачка не выражено.
- Расслабляет шейку матки, повышает ее сократительную активность.
- Время действия 2-4 сағат.
- Показания к применению: как у морфина.  
Дополнительно: в акушерской практике – для обезболивания родов.



# ФЕНТАНИЛ

- Производное фенилпиперидина.
- Анальгетическая активность выраженная, превышает морфин в 200-400 раз.
- Время действия – 30-40 мин.
- Выраженное угнетение дыхательного центра, вплоть до апноэ.
- Применяется для быстрого обезболивания (инфаркт миокарда) и для нейролептоанальгезии совместно с нейролептиком дроперидолом (таламонал).



# АГОНИСТ-АНТАГОНИСТЫ

- ❑ **Пентозацин** – является агонистом каппа и дельта рецепторов и антагонистом мю-рецепторов.
- ❑ Мало влияет на дыхательный центр, реже вызывает запоры, снижение диуреза, привыкание и зависимость.
- ❑ Стимулирует работу сердца, поэтому не применяется при инфаркте миокарда.
- ❑ Вызывает синдром абстиненции у наркозависимых людей,
- ❑ Показания к применению: как у морфина.
- ❑ Не применяется при инфаркте миокарда, гипертензии и наркозависимости



# ***АНТАГОНИСТЫ***

- **Налоксон** – угнетает все опиоидные рецепторы, поэтому устраняет эффекты агонистов и агонист-антагонистов.
- Налоксон вводится парентерально.
- Эффект начинается в течение 1 минуты, длится 2-4 часа.
- Применяется при остром отравлении наркотическими анальгетиками.
- **Налтрексон** - эффект выраженный и длительный (до 24-48 часов).
- Препарат назначается энтерально, применяется в основном при хроническом отравлении (наркомании).





# ТРАМАДОЛ

- Анальгетический эффект выражен, но слабее, чем у НА.
- Мало влияет на дыхательный центр и ЖКТ.
- **Применяется** при болях средней и сильной интенсивности различного происхождения (после хирургических операций, травм, при болях у онкологических больных); в качестве обезболивающего средства при проведении некоторых диагностических или лечебных манипуляций, сопровождающихся болями.



# НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- Ненаркотические анальгетики (ННА) – синтетические вещества, оказывающие болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, не влияют на ЦНС и при повторном введении не вызывают зависимость.

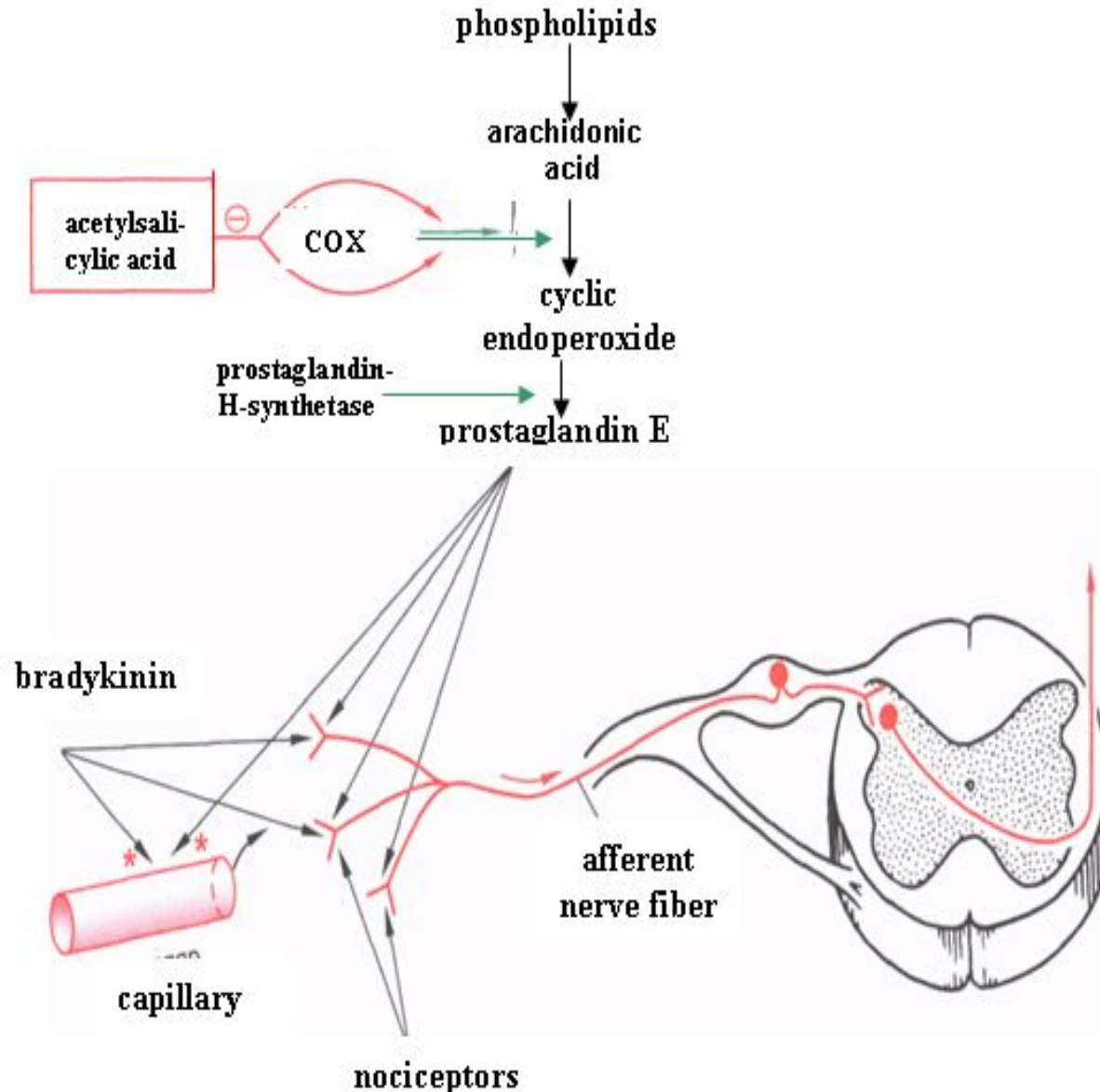


# ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ННА

- Анальгетическая активность значительно ниже, чем у НА;
- Эффективны при болях воспалительного характера;
- Не оказывают седативного и снотворного эффектов;
- Не вызывают эйфорию, привыкание и зависимость.
- Наряду с анальгетическим действием оказывают противовоспалительный и жаропонижающий эффекты.



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ННА



# ИЗОМЕРЫ ЦОГ

- **ЦОГ-1** является конститутивным (естественным) ферментом во многих тканях, регулирует синтез гомеостатических и цитопротекторных простагландинов в слизистой ЖКТ, эндотелии, тромбоцитах и канальцев почек (регулирует физиологические реакции организма).
- **ЦОГ-2** является естественной для костной ткани, половых желез, юкстагломерулярного аппарат почек, но продукция данного фермента увеличивается под влиянием бактериальных токсинов, факторов роста опухоли, цитокинов и катализирует синтез провоспалительных простагландинов, ведущих к развитию воспаления (вырабатывается при патологии).
- Недавно описанная **ЦОГ-3** является ферментом нервной системы и, по-видимому, участвует в процессах регуляции температуры тела, влияя на синтез простагландинов в гипоталамусе.



# СЕЛЕКТИВНОСТЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЦОГ

- А. Селективные ингибиторы **ЦОГ-1** (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты).
- Б. Ингибиторы **ЦОГ-1** и **ЦОГ-2** (большинство НПВС).
- В. Селективные ингибиторы **ЦОГ-2** (нимесулид, мелоксикам, этодолак).
- Г. Высокоселективные ингибиторы **ЦОГ-2** (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб, люмирококсиб).
- Д. Ингибиторы **ЦОГ-3** (парацетамол).



## ▣ Парацетамол

- ▣ Производное пара-аминофенола, угнетает ЦОГ-3 в ЦНС
- ▣ **Эффекты:** анальгетический, жаропонижающий. Противовоспалительный эффект не выражен.
- ▣ **Показания к применению:** миалгия, невралгия, артралгия, послеоперационная боль, лихорадка.
- ▣ **Побочные эффекты:** аллергические реакции, в печени в результате биотрансформации образуются токсичные метаболиты (под действием цитохрома P450), которые оказывают гепатотоксическое и нефротоксическое действие.



# АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

- Производное салициловой кислоты.
- **Фарм.эффекты:**
- Обезболивающий
- Жаропонижающий
- Противовоспалительный
- Антиагрегантный (угнетает ЦОГ-1 тромбоцитов необратимо)
- **Применение:**
- невралгия, миалгия, артралгия;
- Гипертермия
- Воспалительные заболевания: миозит, неврит, артрит, ревматизм.
- Профилактика тромбозов





# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ:

- Диспептические нарушения (тошнота, рвота)
- Ульцерогенное действие
- Аллергические реакции (ангионевротический отек, бронхоспазм, кожные высыпания)
- Респираторный алкалоз
- Шум в ушах, снижение слуха



# АНАЛЬГИН

- Производное пиразолона
- Угнетает кроветворение, вызывает лейкопению, агранулоцитоз, анемию

