

ВГМУ
Кафедра общей и
клинической фармакологии

Анальгезирующие средства

ЛЕКЦИЯ
ДЛЯ СТУДЕНТОВ 3 КУРСА ЛЕЧЕБНОГО
ФАКУЛЬТЕТА

Боль



неприятное сенсорное и (или)
эмоциональное переживание,
связанное с фактическим или
потенциальным повреждением
тканей

Классификация боли



- по причине: онкологическая и неонкологическая;
- по длительности: острая (до 3 месяцев), хроническая (более 3 месяцев), прорывная;
- по интенсивности: слабая – 1–3 балла, умеренная – 4–6 баллов, сильная – 7–10 баллов, в соответствии с Нумерологической Оценочной Шкалой боли (НОШ);
- по механизму возникновения: ноцицептивная, нейропатическая, дисфункциональная, смешанная.

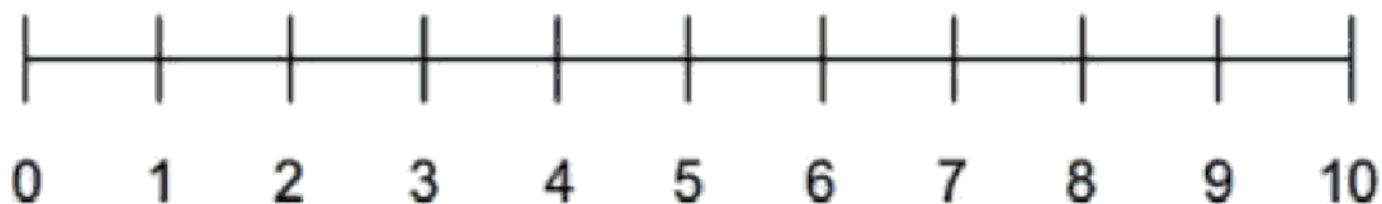
Шкала НОШ



НОШ (баллы)

Нет
боли

Нестерпимая
боль



- 0 – отсутствие боли,
- 1–3 балла – слабая боль,
- 4–6 баллов – умеренная боль,
- 7–10 баллов – сильная боль.

Типы хронической боли

№ п/п	Тип		Нейрональный механизм	Пример
1	Ноцицептивная	Соматическая	Стимуляция болевых рецепторов на нормальных окончаниях чувствительных нейронов	Метастазы в кости
		Висцеральная		Растяжение капсулы печени
2	Нейропатическая боль	Компрессия нерва	Возбуждение <i>nervi nervorum</i> ; сниженный порог возбуждения чувствительных нейронов – деафферентационная боль	Компрессия седалищного нерва при метастазах в кости позвоночника
		Повреждение нерва	Периферическая; сниженный порог возбуждения чувствительных нейронов; деафферентационная боль	Инфильтрация опухоли в плечевое сплетение
			Центральная; повреждение структур ЦНС	Сдавление опухолью спинного мозга
		Смешанный тип; повреждение центральной и периферической нервной системы	Центральная сенситизация из-за непрекращающейся периферической нейропатической боли	
3	Дисфункциональная (ноципластическая)	Симпатически поддерживаемая боль		Посттравматические боли

Термины и понятия



- адъюванты – лекарственные препараты, которые не оказывают непосредственного обезболивающего действия, однако способствуют уменьшению боли и обладают морфинсберегающим эффектом;
- опиоид-наивный пациент – пациент, никогда не получавший опиоидную терапию, либо принимающий менее 60 мг перорального морфина в сутки не более 2 недель или эквивалентную дозу другого опиоидного анальгетика;
- опиоид-толерантный пациент – пациент, принимающий, как минимум, 60 мг перорального морфина в сутки или эквивалентную дозу другого опиоидного анальгетика на протяжении 2 недель и более;

Термины и понятия



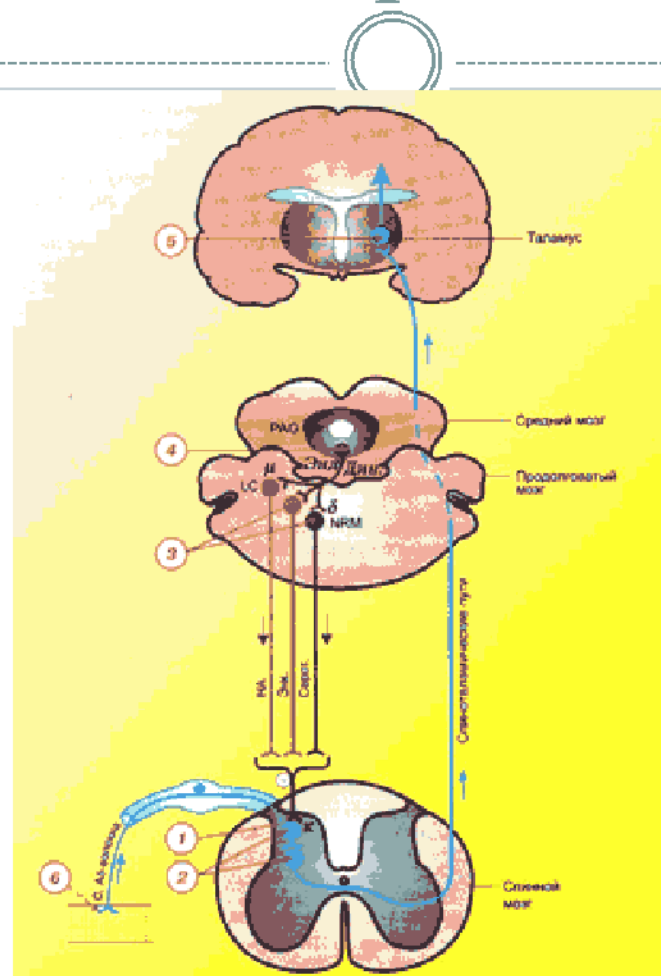
- привыкание (толерантность) – снижение чувствительности к лекарственному препарату после повторных введений, когда для получения прежнего эффекта требуется повышение дозы;
- синдром отмены (абстинентный синдром) – комплекс симптомов, возникающих при резком прекращении приема или снижении дозы лекарственного препарата, применяемого в высоких дозах или длительно; может быть вызван применением препарата-антагониста; является критерием сформировавшейся физической зависимости;

Термины и понятия



- титрование дозы опиоидного анальгетика – выбор лекарственного препарата и подбор его дозы, обеспечивающей адекватное обезболивание;
- хронический болевой синдром – патологический синдром, формирующийся при персистирующей боли, сопровождающейся нейрофизиологическими и психическими изменениями, которые обуславливают сохранение болевых ощущений даже после ликвидации первичной зоны повреждения;
- эквивалентная (эквивалентная) доза – доза наркотического лекарственного средства, вызывающая анальгезию, соответствующую по эффекту дозе перорального морфина.

Ноцицептивная и антиноцицептивная системы организма



Ноцицептивная и антиноцицептивная система. PAG—околотоводопроводное серовещество; NRM—большое ядро шва; LC—синее пятно; HA—норадреналин; Серот.—серотонин; Энк.—энкефалины; Энд.—эндорфины; Дин.—динорфины. Цифрами на схеме показаны участки приложения действия опиоидных анальгетиков на соответствующие рецепторы: 1, 2—угнетение нейронов задних рогов спинного мозга; 3, 4—стимуляция антиноцицептивных нейронов ретикулярной фармации ствола мозга; 5—торможение нейронов таламических ядер. ¶

Анальгетики



- Препараты, избирательно подавляющие болевую чувствительность, называются анальгетиками (греч. an – отрицание и algos – боль).



В зависимости от механизма действия, особенностей фармакодинамики их разделяют на **опиоидные (наркотические)** и **неопиоидные (ненаркотические) анальгетики**.



- Опиоидные анальгетики уменьшают или полностью устраняют боль, в больших дозах могут вызывать сон, при повторных введениях к ним развиваются привыкание, психическая и физическая зависимость – наркомания. Эталонным препаратом опиоидных анальгетиков является морфин – алкалоид опия.

- К опиоидным анальгетикам относят природные и полусинтетические производные алкалоидов опия, а также синтетические вещества, имитирующие действие морфина.

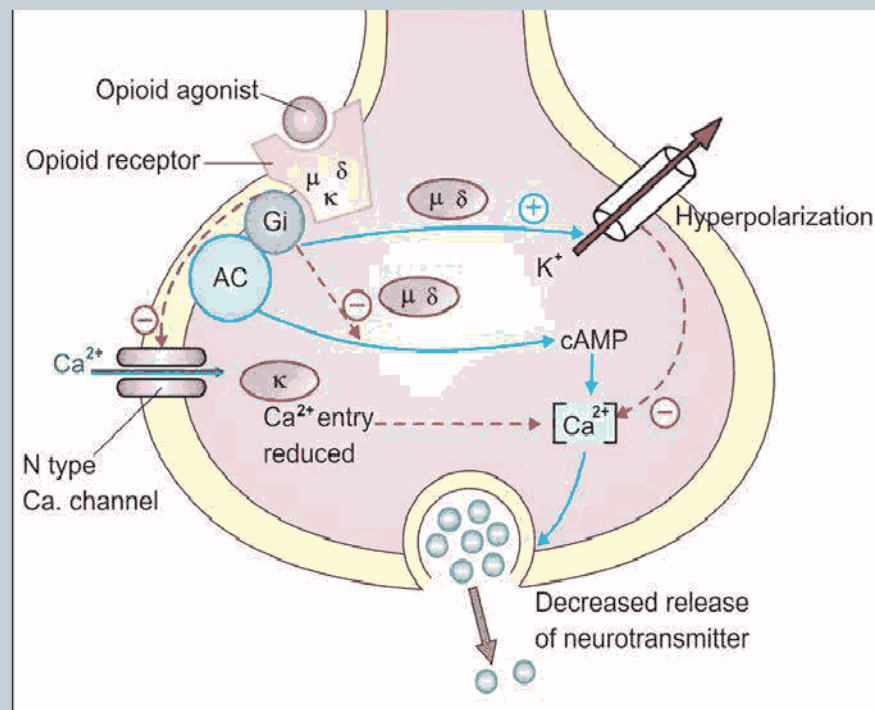
Типы опиоидных рецепторов



- μ - (МЮ) рецепторы. - Идентифицировано 3 подтипа μ -рецепторов - μ_1 μ_2 μ_3 . Эндогенным лигандом μ -рецепторов является β -эндорфин. Активация μ рецепторов приводит к активации механизмов подавления боли, возникновению седативного эффекта, угнетению дыхания, брадикардии, миозу, снижению моторики желудочно-кишечного тракта, эйфории и лекарственной зависимости. Показано также, что активация μ_1 -рецепторов ответственна за возникновение анальгезии и эйфории и лекарственной зависимости, в то время как μ_2 -опосредуют способность опиоидов вызывать брадикардию и угнетение дыхания
- δ ДЕЛЬТА -рецепторы. Активируются мет-энкефалином и лейэнкефалином. Стимуляция δ -рецепторов сопровождается подавлением спинальных механизмов формирования боли, угнетением дыхания, снижением моторики ЖКТ и модуляцией толерантности к опиоидам
- κ - КАППА рецепторы. Эндогенными лигандами являются динорфины. Активация κ -рецепторов сопровождается угнетением проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга (спинальная анальгезия), седативным эффектом, миозом, дисфорией, замедлением перистальтики кишечника.

Механизм действия опиоидных анальгетиков

Механизм действия опиоидных анальгетиков основан на возбуждении опиоидных рецепторов (ОР). После взаимодействия с ОР они способствуют открытию калиевых каналов, блокаде кальциевых каналов, уменьшению высвобождения медиаторов боли из пресинаптических мембран, угнетению активности аденилатциклазы и гиперполяризации постсинаптической мембраны. В результате возбуждения пресинаптических ОР уменьшается выделение субстанции Р и других альгогенов, что ведет к нарушению передачи болевых импульсов на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга



По влиянию на систему опиоидных рецепторов все опиоидные вещества подразделяются

Агонисты

- сильные (морфин, героин, метадон, меперидин, фентанил, суфентанил)
- умеренные (кодеин)
- слабые (пропоксифен, дифеноксилат, лоперамид)

Смешанные агонисты-антагонисты

- бупренорфин, пентазоцин, буторфанол, налбуфин

Антагонисты

- налтрексон, налоксон

Полные агонисты возбуждают все опиоидные рецепторы, но в разной степени: $\mu > \kappa \approx \delta$ (Морфина гидрохлорид, Тримеперидин, Фентанил, Суфентанил Метадон)

Агонисты-антагонисты:

μ -антагонист, κ и δ -агонист (Пентазоцин)

μ -антагонист, κ -агонист (Бупрофанола тартрат)

μ -слабый антагонист, κ -агонист (Налбуфин)

Частичные агонисты:

парциальный μ -агонист (Бупренорфина гидрохлорид)

Антагонисты Налоксон, Налтрексон

Морфина гидрохлорид (Morphini hydrochloridum)



- Алкалоид мака снотворного, производное фенантрена.
- Анальгетический эффект;
- Эйфория
- Седативный эффект
- Противокашлевой эффект как следствие угнетения кашлевого центра;
- Угнетение дыхания, при передозировке – наступает остановка дыхания;
- Сужение зрачков (миоз). Является характерным диагностическим признаком приема морфина.
- Брадикардия вследствие повышения тонуса блуждающего нерва.
- Тошнота и рвота, усиливающиеся при движении. Развиваются вследствие стимуляции рецепторов триггерной зоны рвотного центра, расположенной на дне IV желудочка мозга. Непосредственно на рвотный центр морфин действует угнетающе.
- Морфин повышает секрецию пролактина, антидиуретического гормона, соматотропного гормона, но понижает продукцию гонадотропных гормонов и адренкортикотропного гормона;
- Развитие гипотермии связывают с угнетением центра терморегуляции в гипоталамусе и снижением теплопродукции;
- Повышение тонуса скелетной мускулатуры (преимущественно мышц-сгибателей и дыхательной мускулатуры);
- Возникновение лекарственной зависимости при повторном введении морфина в организм.
- Развитие запора
- Повышение тонуса мочеточников, что может спровоцировать приступ почечной колики, а повышение тонуса сфинктеров уретры может привести к задержке мочеиспускания;
- Стимуляция высвобождения гистамина приводит к расширению сосудов кожи и конъюнктивы глаз, крапивнице. У больных бронхиальной астмой морфин может спровоцировать бронхоспазм;

Морфина гидрохлорид (Morphini hydrochloridum)



- Ф.в.: 1% р-р в амп. по 1 мл, табл. 0,01.
- Применение
- при травматических болях, болях при инфаркте миокарда, послеоперационном периоде (п/к, в/мыш., в/в по 0,005–0,01, при необходимости повторно с интервалом 4–6 часов)
- при болях, обусловленных злокачественными опухолями (внутри по 0,015–0,03, ректально 0,005–0,02, при необходимости под кожу)
- для премедикации (п/к, в/мыш. 0,1 мг/кг)
- при отеке легких (в/в 0,003–0,005)



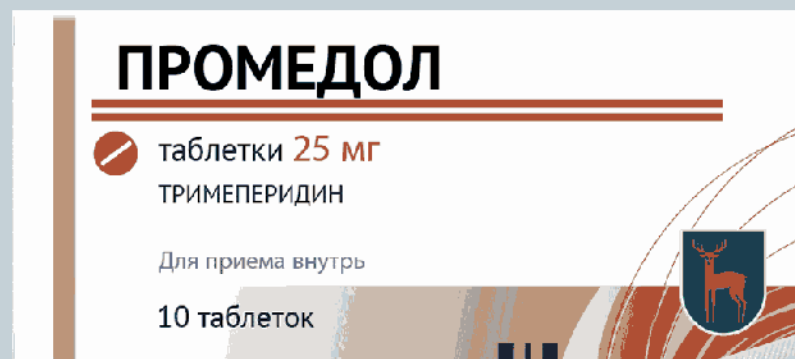
Метадон (Metadone, син. Dolofine)

- Применение
- опиоидная наркомания (для снижения явлений синдрома отмены). Назначают внутрь по 0,02–0,04 в день.
- умеренно сильные и сильные боли (внутри по 0,025–0,05 через 6–8 часов. Макс. суточная доза – 0,08).
- Ф.в.: табл. 0,005 и 0,01, р-р для приема внутрь, содержащий 0,4 мг/мл.



Тримеперидин (Trimeperidin)

- Применение
- выраженный болевой синдром при травмах, тяжелых заболеваниях (п/к 0,01–0,02, внутрь 0,025–0,05, при необходимости повторно через 4–6 часов)
- при подготовке к операции (п/к, в/мыш. 0,02–0,03)
- Ф.в.: табл. 0,025, 1%, 2% р-р в амп. по 1 мл.



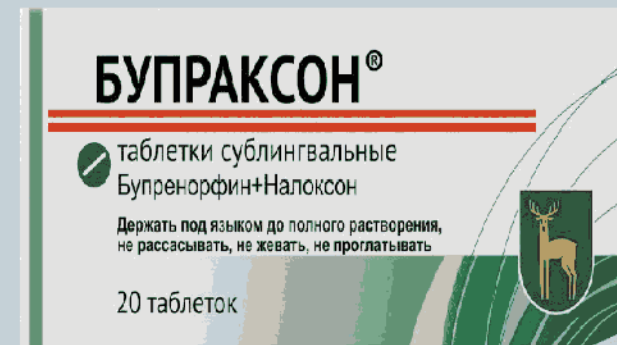
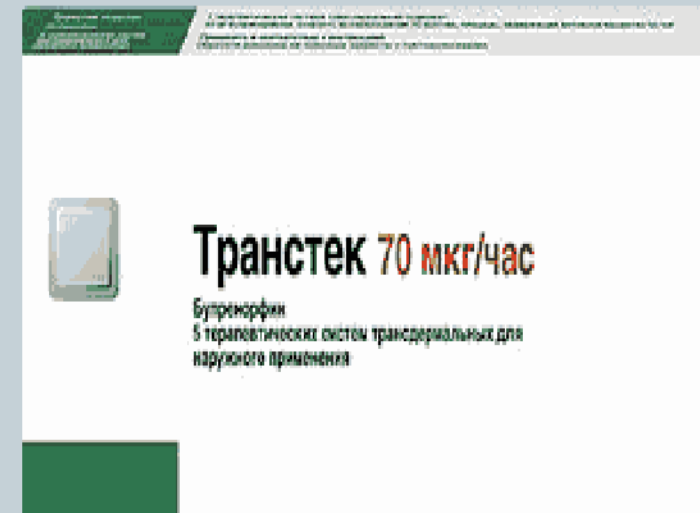
Фентанила цитрат (Phentanyl citrate)

- Применение:
- для быстрого обезболивания перед и во время хирургических операций, при инфаркте миокарда, острой левожелудочковой недостаточности и отеке легких (внутривенно по 0,5–1 мл 0,005% р-ра)
- для создания нейролептанальгезии (разновидность общей анестезии, при которой, в отличие от наркоза у пациентов сохраняется сознание. Достигается комбинированном введении опиоидного анальгетика и нейролептика, обычно дроперидола). Вводят в/в 0,5–1 мл 0,005% р-ра на каждые 5–10 кг массы пациента после введения нейролептика, при необходимости- повторно через 10–30 минут в дозе 1–3 мл 0,0005% р-ра.
- при хронических болях (накожно)
- Ф.в.: 0,005% р-р в амп. по 1, 2 и 10 мл, трансдермальная терапевтическая система, высвобождающая 25, 50, 75 или 100 мкг фентанила в час (Дюрогезик/Durogesic).



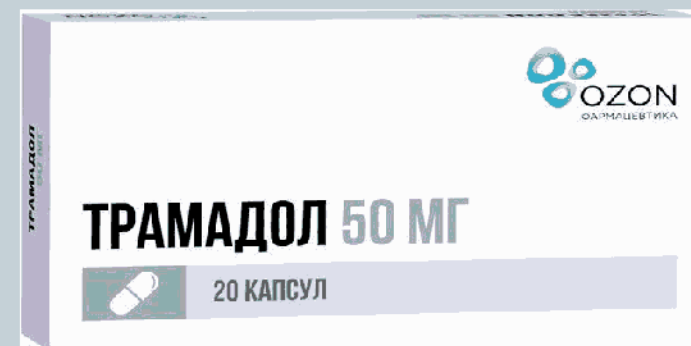
Бупренорфина гидрохлорид (Buprenorphine hydrochloride)

- Является парциальным агонистом μ -рецепторов.
- Применение:
- умеренно сильные и сильные боли.
- Назначают сублингвально по 0,0002-0,0004 каждые 6–8 часов, а также в/м и в/в по 0,0003, при необходимости каждые 6 часов.



Трамадол (Tramadol)

- Аффинность к μ -рецепторам умеренная, а для κ и δ – слабая.
- В отличие от опиоидов трамадол ингибирует обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина и таким образом активирует адренергическую и серотонинергическую передачу в нисходящих путях антиноцицептивной системы.
- Трамадол показан при умеренно интенсивных кратковременных болях во время диагностических процедур, травмах, операциях и т.п., а также при хронических болях у онкобольных, но не достаточно эффективен при сильных болях.
- Ф.в.: табл. и капс. по 0,05, 10% р-р для приема внутрь во флак. по 10, 20, 30, 50 и 100 мл, 5% р-р для инъекций в амп. по 1 и 2 мл и 10% в амп. по 1 мл, суппозитории по 0,1.



Налоксон (Naloxone)

- Является антагонистом μ , κ и дельта опиоидных рецепторов. При отравлении опиоидными веществами вызывает восстановление дыхания, сознания, ширины зрачков, моторики кишечника и т.п. У лиц, с опиоидной зависимостью, вызывает синдром отмены.
- Применение
- острое отравление опиоидными анальгетиками.
- Назначают в/в 0,4-2 мг каждые 2-3 минуты до восстановления дыхания или до общей дозы 10 мг.
- Ф.в.: 0,04% р-р в амп. по 1 мл в виде гидрохлорида.



Налтрексон (Naltrexone)



- Антагонист опиоидных рецепторов
- Продолжительность действия (до 24 часов после однократного введения) и эффективен при приеме внутрь.
- Применение
- для лечения опиоидной зависимости
- Назначают внутрь по 0,05 1 раз в день или по 0,1 через день.
- Ф.в.: табл. 0,05, капс 0,01 и 0,05.



Сравнительная характеристика наркотических анальгетиков



Препараты	Анальгезия	Длительность эффекта (ч)	Угнетение дыхания	Пристрастие
Морфин (М)	Эталон	6	++	++
Фентанил	В100-200раз>М	0,5	++	++
Бупренорфин	В 20-30 раз > М	6	±	±
Бупрофанол	В3-5раз>М	6	+	±
Тримеперидин	< М	4	+	+
Кодеин	< М	6	+	±
Пентазоцин	< М	5	±	±
Трамадол	< М	9	-	±

. НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ



- **Ненаркотические анальгетики (ННА) – это препараты с умеренным анальгезирующим эффектом. Данная группа делится на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и анальгетики–антипиретики (АА). Разделение ННА на эти группы условно и вытекает из особенностей преобладающего действия и клинического применения препаратов.**

Сравнительная характеристика наркотических и ненаркотических анальгетиков

Эффект	Наркотические	Ненаркотические
Анальгезирующий	Эффективны при сильной боли любого происхождения	Эффективны, в основном, при боли воспалительного генеза
Жаропонижающий	Не имеют	Имеют
Противовоспалительный		
Снотворный	Вызывают	Не вызывают
Угнетение дыхания		
Эйфория		
Пристрастие		
Привыкание		

Анальгетики–антипиретики (АА)

- АА проявляют анальгезирующее действие за счет угнетения активности циклооксигеназы (ЦОГ), синтеза простагландинов (ПГ) в ЦНС (центральный механизм) и очаге воспаления (периферический). АА, блокируя синтез ПГ в нервной системе, вызывают угнетение синаптической передачи ноцицептивных импульсов по афферентным волокнам и снижают возбудимость болевых центров. Уменьшается сенсibilизация ноцицепторов к действию альгогенов, что приводит к нарушению восприятия боли. Периферический механизм анальгезирующего действия АА связан с ограничением экссудации и прекращением сдавливания болевых окончаний в замкнутых полостях.
- Жаропонижающий эффект АА обусловлен торможением передачи процесса возбуждения в гипоталамусе (центр терморегуляции) за счет блокады синтеза ПГ, снижения выделения серотонина, адреналина, ацетилхолина.

Ацетаминофен (Acetaminofen, син. Paracetamol)

Механизм действия: блокирует ЦОГ 3 в ЦНС

Ф.в.: табл. 0,2 и 0,5, супп. 0,25.

Максимальная разовая доза – 1,0

Максимальная суточная доза 4,0

Основной недостаток парацетамола – небольшая широта терапевтического действия. Токсические дозы превышают максимальные терапевтические дозы в 2-3 раза. При остром отравлении парацетамолом происходит накопление его токсичного метаболита – N- метил-n-бензохинонимина (в терапевтических дозах этот метаболит инактивируется за счет конъюгации с глутатионом). В токсических дозах полной инактивации данного метаболита не происходит, и он вызывает некроз клеток печени и почечных канальцев (развивается через 24-48 ч после отравления).

Антидот парацетамола - ацетилцистеин



Метамизол (Metamizol, син. Analgin,)



- Применяют обычно для разового снятия болей или для кратковременной (1-2 дня) анальгетической терапии.
- Назначают внутрь, внутримышечно и внутривенно. Разовая доза для взрослых 500-1000 мг при пероральном приеме. Парентеральная разовая доза может быть увеличена до 2,0. Максимально рекомендуемая суточная доза 3,0. При особой необходимости может быть введено внутривенно до 5,0 за сутки в несколько приемов.
- Ф.в.: табл. 0,5, 50% р-р в амп. по 2 мл.
- П.Р. Гематотоксичен, инфильтраты в области введения





- Средства для лечения острых и хронических болевых синдромов (адьювантные средства)

Клонидин (Clonidine, син. Clophelinum)

- Возбуждает пресинаптические α_2 адренорецепторы в ЦНС и уменьшает высвобождение из нейронов норэпинефрина (а также NMDA), что приводит к понижению тонуса центральных звеньев симпатического отдела нервной системы и ослаблению потока импульсов в ноцицептивной системе)



Амитриптилин (Amitriptyline)

- трициклический антидепрессант
- За счет ингибирования обратного захвата норадреналина и серотонина повышается активность антиноцицептивной системы



Карбамазепин (Carbamazepin)

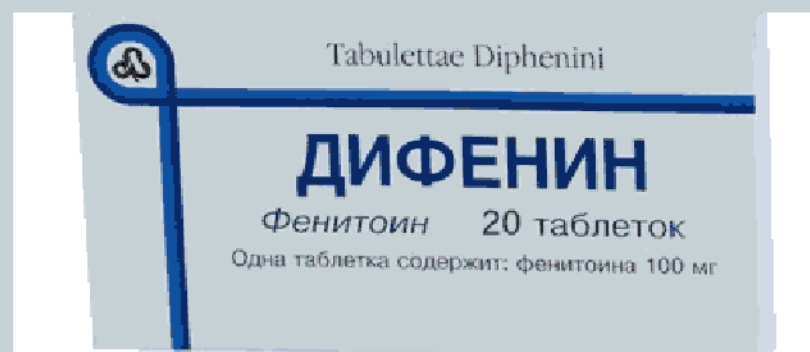
- избирательно блокирует натриевые (в меньшей степени кальциевые) каналы мембран нервных клеток. Действует на пресинаптические мембраны и угнетает синаптическую передачу, а также потенцирует действие ГАМК.



Фенитоин (Phenytoin)



- Связывается с натриевыми каналами и пролонгирует время их инактивации, препятствуя тем самым деполяризации мембран нейронов. Ограничивая возбуждение в ЦНС снижает проведение импульсов по ноцицептивной системе.



Габапентин (Gabapentin)

- Механизм действия связывают с усилением высвобождения из нейронов ГАМК через активирующее влияние на кальциевые каналы N типа



Вальпроевая кислота (Valproic acid)

- Вальпроаты блокируют натриевые каналы, пролонгируют время их инактивации, подавляют функции потенциалзависимых кальциевых каналов Т-типа мембран таламических нейронов, вызывают повышение содержания ГАМК в ЦНС, что связывают с усилением ее синтеза (из-за повышения активности глутаматдекарбоксилазы) и замедлением инактивации (из-за ингибирования ГАМК-трансферазы).
- Показано также, что вальпроаты активируют выход K^+ из клеток, что приводит к гиперполяризации мембран нейронов и понижению их возбудимости.



Баклофен (Baclofen, син. Lioresal)



- Является ГАМК-миметиком. Связывается и возбуждает ГАМК_B рецепторы.
- Активация ГАМК_B-рецепторов вызывает усиление выхода ионов K⁺ из клетки, что, как и повышение выхода ионов Cl⁻, приводит к гиперполяризации мембран нейронов.
- Гиперполяризация пресинаптической мембраны афферентного нейрона рефлекторной дуги рефлекса на растяжение вызывает затруднение открытия потенциалзависимых каналов для ионов Ca²⁺, что вызывает угнетение высвобождения медиатора, стимулирующего α-мотонейроны передних рогов спинного мозга и приводит к подавлению их избыточной активности и снижению потока импульсов к скелетной мускулатуре.
- Кроме ослабления тонуса скелетной мускулатуры, баклофен уменьшает болевые ощущения, возникающие как следствие мышечного спазма. Полагают, что это может быть связано с подавлением высвобождения субстанции P в спинном мозге.



.Ступени обезболивания

- Принципы фармакотерапии хронической боли разработаны в соответствии с «трехступенчатой лестницей обезболивания», рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения

Ступени обезболивания

3-я ступень – сильная боль, 7–10 баллов
«Сильные» опиоидные анальгетики ± парацетамол или НПВП ± адьювантная терапия
2-я ступень – умеренная боль, 4–6 баллов
«Слабые» опиоидные анальгетики ± парацетамол или НПВП «Сильные» опиоидные анальгетики в низких дозах ± парацетамол или НПВП ± адьювантная терапия
1-я ступень – слабая боль, 1–3 балла
Парацетамол или НПВП ± адьювантная терапия