

Кафедра фармакологии ИФМХ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский университет)

Методическая разработка

для аудиторной и внеаудиторной работы
студентов III курса лечебного, педиатрического и
фармацевтического факультетов

Тема: «Анальгетические средства»

Составители:

доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава
России (Пироговский университет), к.м.н. Д.Е. Юров
профессор кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский университет), к.м.н. Г.В. Кукушкин

Москва 2025

Глава 1. Анальгетические средства

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕРМИНЫ

Аδ-афферентные нервные волокна – миелинизированные волокна с быстрой проводимостью (15 м/с), ассоциируются с острой локализованной болью.

С-афферентные нервные волокна – немиелинизированные волокна с медленной проводимостью (1 м/с), ассоциируются с тупой, ноющей, плохо локализованной болью.

Анальгезия (греч. *an* отсутствие, отрицание, *algos* боль) – потеря болевой чувствительности в ответ на раздражитель, который ее обычно вызывает.

Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения (Международная ассоциация по изучению боли, IASP, 2020)

Дисфория – чувство дискомфорта или неприятного ощущения

Нейропатическая боль – реакция на повреждение или заболевание соматосенсорной нервной системы, связанная с аномальной активностью нейронов. В зависимости от локализации поражения (ЦНС или периферическая нервная система), она может быть центральной или периферической.

Ноцицептивная боль – реакция на повреждение тканей, вызванная травмой, незаживающей раной или воспалением. Она возникает при активации ноцицепторов и подразделяется на соматическую, связанную с опорно-двигательным аппаратом, и висцеральную, исходящую от внутренних органов.

Ноцицепторы – чувствительные к повреждению тканей нервные окончания, которые избирательно реагируют на болезненные стимулы и передают болевые сигналы в мозг для интерпретации боли

Психическая опиоидная зависимость – непреодолимое желание вновь испытать эффект, вызываемый опиоидом.

Физическая опиоидная зависимость – обусловлена адаптацией нейронов головного мозга к воздействиям опиоидов и способностью нейроцитов функционировать только в их присутствии

Слабая боль – мешает повседневной жизни, однако к ней можно адаптироваться.

Умеренная боль – мешает повседневной жизни, ее невозможно игнорировать

Сильная боль – значительно ограничивает повседневную жизнь, возможность сосредоточиться, выполнять обычные действия, вызывает трудности в общении с окружающими.

Синдром отмены (абстинентный синдром) – ложное или искаженное восприятие явлений, которые кажутся реальными.

Синдром ригидности грудной клетки – чрезмерная стимуляция спинальных двигательных нейронов →, мощное и быстрое повышение тонуса дыхательной мускулатуры, включая межреберные мышцы и диафрагму → затруднение дыхания.

Эйфория (*euphoria*; *eu-* + греч. *phero-* нести, переносить) – повышенное благодушное настроение, сочетающееся с беспечностью и недостаточной критической оценкой своего состояния

Эндорфины – эндогенные пептиды (эндорфины, энкефалины и динарфины), ингибирующие восприятие и передачу болевых сигналов

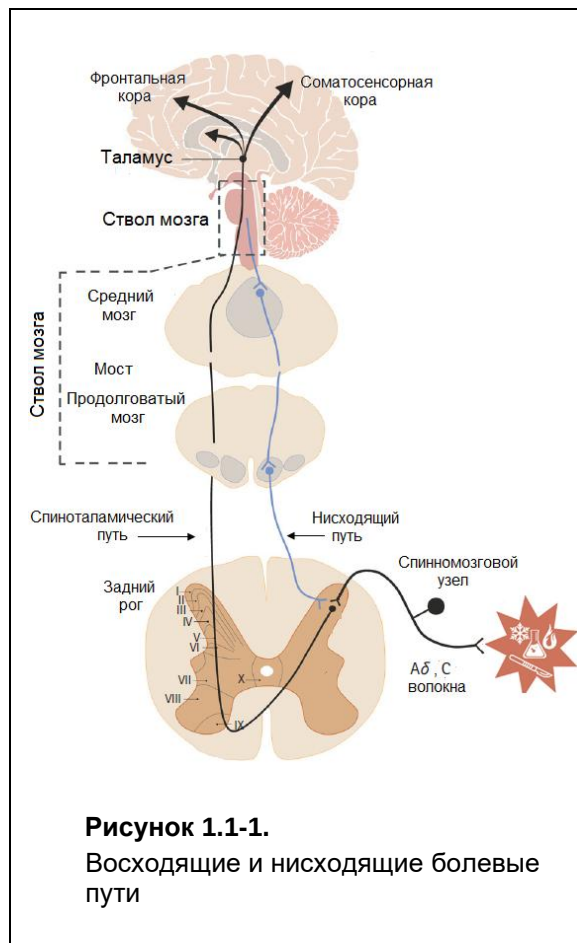
Из-за многообразия боли существует несколько ее классификаций: по длительности, интенсивности и патофизиологическим механизмам. **Острая боль** часто возникает из-за внезапного повреждения и обычно проходит *в течение трех месяцев*. Она служит защитной реакцией организма на конкретное повреждение или травму. Основной ее особенностью является самоограничение – уменьшение по мере заживления или восстановления тканей. **Хроническая боль** длится *более трех месяцев*. Болевые ощущения сохраняются даже после полного восстановления тканей после повреждения или травмы, или же когда явная причина отсутствует. В отличие от острой, хроническая боль обычно не выполняет защитной функции и иногда может рассматриваться как самостоятельное заболевание.

Интенсивность боли определяется как степень испытываемого болевого ощущения. В зависимости от этого боль классифицируют на **слабую, умеренную и сильную**.

С патофизиологической точки зрения боль классифицируют на **ноцицептивную и нейропатическую**. Ноцицептивная боль возникает при повреждениях тканей (травмы, артрит, ишемия органов, состояние в послеоперационном периоде), а нейропатическая связана с поражением нервной системы (постгерпетическая невралгия, региональные боли в конечностях после инсульта, невралгия тройничного нерва, диабетическая нейропатия). Иногда боль может иметь смешанный характер, например при опоясывающем лишае, мигрени или некоторых болях в спине.

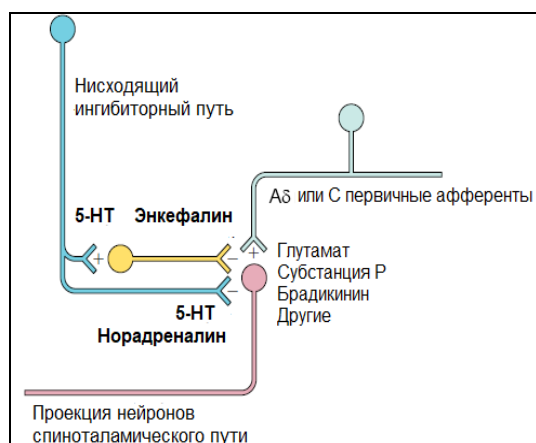
1.1 Анатомия и физиология болевых путей

Путь боли от стимула до ее осознания можно разделить на пять этапов: (1) восприятие и передача болевого сигнала к спинному мозгу; (2) обработка боли в заднем роге спинного мозга; (3) передача сигнала по восходящим путям к мозгу (ноцицептивная система); (4) обработка болевых сигналов в мозге; (5) запуск нисходящего анальгетического пути, инициированного болевым процессом (антиноцицептивная система).



1. Термические, механические или химические раздражители → ↑ медиаторы из поврежденных тканей (брадикинин, гистамин, нейрокинин А, простагландины, ионы K^+ и вещество Р) → ↑ ноцицепторы ⇒ генерация ПД → Аδ- и С-чувствительные нервные волокна → первичные нейроны в заднем корешке спинного мозга.
2. Поступление сигнала во вторичные нейроны в желатинозной субстанции заднего рога спинного мозга → восходящие пути → аксоны нейронов либо пересекают среднюю линию спинного мозга и поднимаются к третичным нейронам в таламусе (спиноталамический путь), либо не переходят на противоположную сторону, а поднимаются к ретикулярной формации, где образуют синапсы с нейронами третьего порядка (спиноретикулярный путь).
- 3, 4. Таламус передает сигналы в соматосенсорную кору (восприятие боли), лимбическую систему (эмоциональная реакция на боль) и перивентрикулярное серое вещество. Нейроны ретикулярной формации проецируются в различные подкорковые и корковые области. Основными нейротрансмиттерами, участвующими в восходящей передаче болевых сигналов между нейронами, являются глутамат, вещество Р и пептид, связанный с геном кальцитонина.
5. Контроль боли обеспечивается нисходящими ингибиторными путями, которые берут начало в среднем мозге, стволе мозга и заканчиваются в заднем роге спинного мозга. Ключевые области этих путей включают околоспинальное серое вещество (ОСВ) с проекциями в голубое пятно и ростромедиальный вентральный продолговатый мозг.

Ингибирование передачи болевых сигналов происходит благодаря действию нейромедиаторов, таких как эндогенные опиоидные пептиды (эндорфины, энкефалины и динарфины), серотонин (5-НТ) и норадреналин (НА), тормозное действие оказывают также ГАМК, глицин, эндоканнабиноиды. Эти нейромедиаторы играют важную роль в модуляции болевых сигналов, уменьшая их интенсивность и способствуя анальгезии.



Эндогенные опиоидные пептиды:

синтез в различных областях головного и спинного мозга, в том числе в околоспинальном сером веществе (ОСВ), заднем роге спинного мозга) →
 ↑ рецепторы → ↓ высвобождение глутамата и вещества Р
 ↓ активность нейронов заднего рога, передающих болевые сигналы

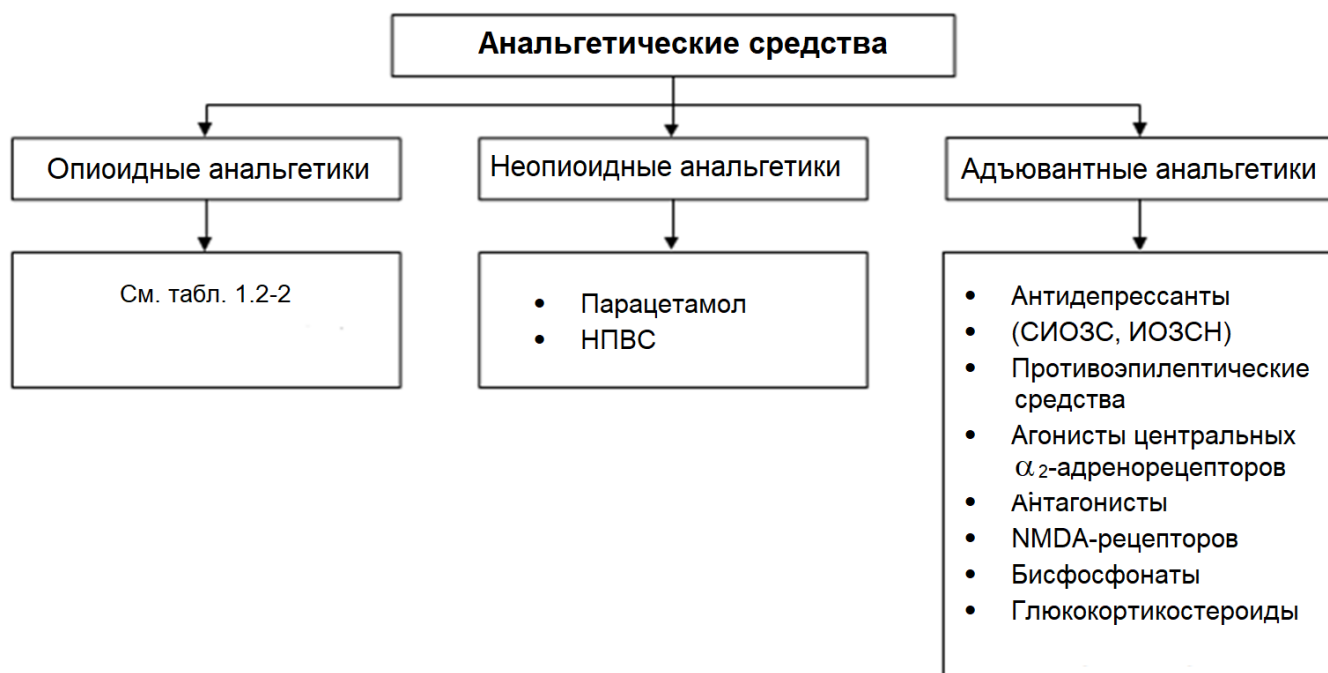
Серотонин (5-НТ):

синтез в ядрах шва (скопления нейронов в стволе мозга) → ↑ 5-НТ-рецепторы в заднем роге спинного мозга →
 ↑ высвобождение эндогенных опиоидов (энкефалинов) из интернейронов, расположенных рядом с синапсами первичных и вторичных нейронов ↓ высвобождение глутамата и вещества Р

Норадреналин (НА):

синтез в голубом пятне (скопления нейронов в стволе мозга) → ↑ α_2 -адренорецепторы в заднем роге спинного мозга
 ↓ высвобождение глутамата и вещества Р
 ↑ отрицательный заряд (гиперполяризация) нейронов в заднем роге → ↓ передача болевого импульса

Схема 1.1-1. Классификация анальгетических средств



1.2. Опиоидные анальгетики

Опиоидные анальгетики представляют собой группу ЛС с избирательным сродством к опиоидным рецепторам, которые подразделяются на три подтипа – μ -, δ - и κ - (табл. 2.1). Эти рецепторы расположены в различных областях ЦНС, периферических афферентных нервных окончаниях, а также во многих других органах. Эффекты опиоидных анальгетиков имитируют действие эндогенных пептидных нейротрансмиттеров (эндорфины, энкефалины, и динарфины), которые ингибируют восходящие ноцицептивные и активируют нисходящие антиноцицептивные пути. ЛС этой группы обладают различной анальгетической активностью и разным спектром дополнительных фармакологических свойств, что приобретает особую важность при назначении опиоидного анальгетика в конкретной клинической ситуации. Главным представителем этой группы ЛС является морфин – первый природный алкалоид, нашедший применение в медицинской практике. Он содержится в млечном соке, получаемом из надрезов незрелых головок снотворного мака *Papaver somniferum*.

Таблица 1.2-1. Опиатные рецепторы и эффекты их стимуляции

Подтипы рецепторов	Мю- (μ -, MOR)	Дельта- (δ -, DOR)	Каппа- (κ -, KOR)
Эндогенные лиганды	эндорфины	энкефалины	динорфины
Тип рецептора	G-белок сопряженные рецепторы ($\downarrow$ цАМФ, $\downarrow$ Ca ²⁺ -канал, $\downarrow$ K ⁺ -канал)		
Эффекты			
Анальгезия:			
спинальная	+		+
супраспинальная	+	+	+
Угнетение дыхания	+	+	–
Миоз	+		+
Угнетение моторики ЖКТ	+	+	+
Седация	+	–	+
Эйфория	+	–	–
Дисфория	–	–	+
Зависимость	+	–	+
Брадикардия	+	–	–

Таблица 1.2-2. Классификация опиоидных анальгетиков и их антагонистов

ЛС	Действие на опиоидные рецепторы			Анальгетическая активность	Риск зависимости
	μ	δ	κ		
Полные агонисты					
Морфин	+	+	+	1	высокий
Кодеин*	+			0,2	средний
Оксикодон**	+			2	средний
Фентанил	+			100	высокий
Тримеперидин	+			0,3	средний
Частичные агонисты-антагонисты / агонисты-антагонисты					
Бупренорфин	±		х	30	низкий
Пентазоцин***	х		+	0,3	низкий
Анальгетики смешанного действия					
Трамадол	+			0,1	низкий
Тапентадол	+			0,3	низкий
Антагонисты					
Налоксон	х	х	х	—	—
Налтрексон	х	х	х	—	—

Примечание:

«+» агонисты; « $\pm$ » – частичные агонисты; «x» – антагонисты.

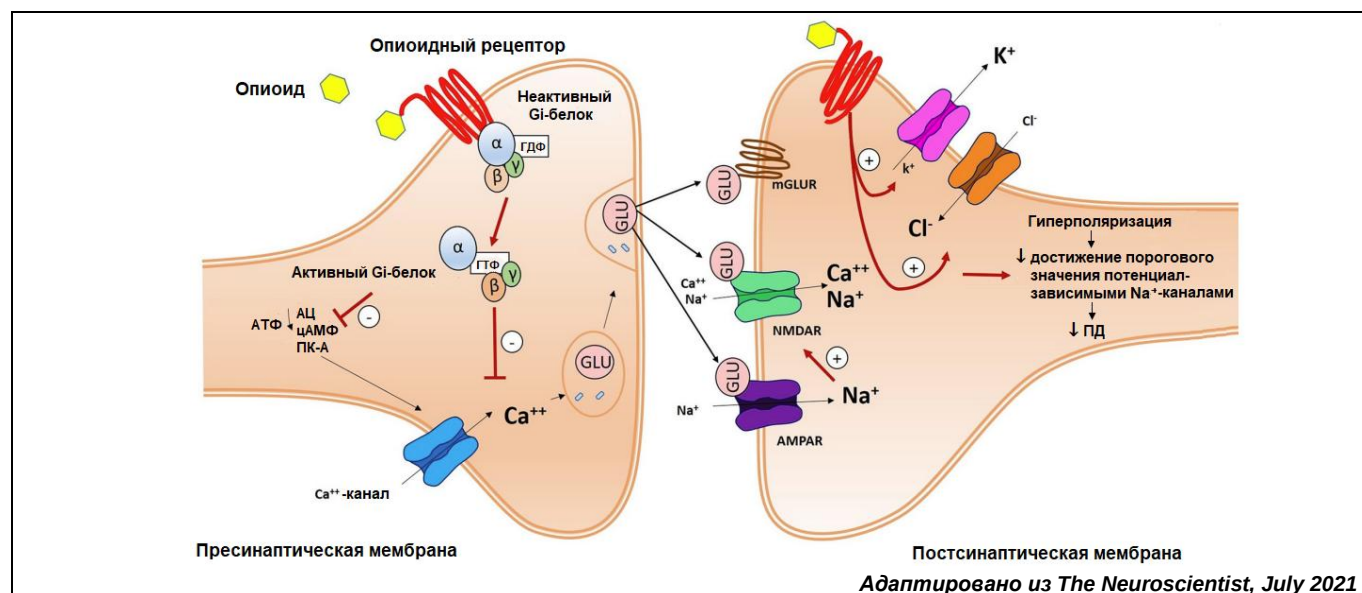
В Российской Федерации:

* – зарегистрирован только в составе комбинированных лекарственных препаратов

** – зарегистрирован в комбинации с налоксоном

*** – не зарегистрирован

Рисунок 1.2-1. Механизм действия опиоидных анальгетиков



На пресинаптической мембране опиоиды связываются с рецепторами, сопряженными Gi/G-белками → диссоциация тримерного G-белка и его переход из неактивного в активное состояние → субъединицы G- $\beta\gamma$ непосредственно тормозят вход Ca^{++} в клетку, G- α ингибирует аденилатциклазу (АЦ) и $\downarrow$ цАМФ → $\downarrow$ Ca^{++} ⇒ $\downarrow$ возбуждающие медиаторы, включая глутамат (Glu) в синаптическую щель → $\downarrow$ активность стимулирующих NMDA и AMPA рецепторов. Связывание с рецепторами на постсинаптической мембране → $\uparrow$ выход K^+ и $\uparrow$ поступление Cl^- в клетку → гиперполяризация ⇒ $\downarrow$ потенциал действия (ПД) и $\downarrow$ передача болевого импульса.

Фармакологические свойства опиоидных анальгетиков и антагонистов

Полные агонисты опиоидных рецепторов

Классическим представителем полных агонистов опиоидных рецепторов является **морфин**. Помимо **анальгетического действия**, он оказывает множество фармакологических эффектов на различные органы и системы (табл.3-3, 3-4). Морфин остается **стандартом**, с которым сравнивают другие опиоиды.

Табл. 1.2-3. Фармакологические эффекты морфина на ЦНС

Эффекты	Возможные механизмы действия
Анальгезия	• ↓ проведение болевых сигналов в таламус и кору головного мозга ⇒ передача болевых импульсов на уровне substantia gelatinosa задних рогов спинного мозга • ↑ порог болевой чувствительности ⇒ изменение восприятия боли в стволе мозга • воздействие на лимбическую систему ⇒ изменение эмоциональной окраски боли • действие в ОСВ и других участках нисходящей тормозной системы ⇒ ↓ восприятие боли (боль больше не воспринимается как неприятное ощущение)
Эйфория	• ↓ ГАМКергические интернейроны среднего мозга → ↑ дофамин
Седация	• ↓ нейроны восходящей части ретикулярной формации
Физическая зависимость	• ↑ дофамин в вентральной области покрышки и прилежащем ядре → чувство удовольствия
Миоз	• ↑ ядро глазодвигательного нерва в среднем мозге (III пара ЧМН) → ↑ Ach
Угнетение дыхания	• ↓ чувствительность нейронов ДЦ на рСО ₂ в крови. Дозолимитирующий эффект! Накопление СО ₂ в сосудах головного мозга → вазодилатация ⇒ ↑ ВЧД
↓ кашель	• ↓ кашлевой центр продолговатого мозга
Гипотермия	• ↓ центр терморегуляции гипоталамуса (высокие дозы)
Судороги	• ↓ высвобождение ГАМК интернейронами гиппокампа (высокие дозы)

Табл. 1.2-4. Фармакологические эффекты морфина на другие органы и системы

Эффекты	Органы и системы
Сердечно-сосудистая система	
Гипотензия	• гистаминолиберация → ↓ тонус сосудов
Брадикардия	• ↑ n. vagus
↓ потребности миокарда в O ₂	• вазодилатация ⇒ ↓ преднагрузка; ↓ ЧСС
Органы дыхания	
Бронхи	• ↑ тонус (может спровоцировать приступ БА)
Желудочно-кишечный тракт	
Запор	• ↑ тонические сокращения гладких мышц ЖКТ → ↓ пропульсивная перистальтика; ↑ тонус анального сфинктера; ↑ абсорбция воды
Желчевыводящая система	• ↑ тонус гладких мышц → ↑ сфинктер желчного пузыря (сфинктер Одди) ⇒ ↑ давление в желчевыводящей системе
Тошнота и рвота	• ↑ триггерная зона хеморецепторов (однако ↓ рвотный центр ⇒ конечный эффект непредсказуем); гастростаз
Мочеполовая система	
Задержка мочи	• ↑ тонуса сфинктера мочевого пузыря и мочеточников • ↑ вазопрессин (АДГ)
Замедление родов	• ↓ силы, продолжительности и частоты маточных сокращений
Нейроэндокринные эффекты	
Нарушение половой и фертильной функции	• ↓ ЛГ → ↓ тестостерон у мужчин, ↓ эстрогены у женщин • ↑ пролактин
Другие эффекты	• ↑ вазопрессин (АДГ); ↓ окситоцин; ↓ АКТГ ⇒ ↓ эндогенный кортизол
Кожный покров	
Зуд, крапивница	• ↑ высвобождение гистамина из тучных клеток

Табл. 1.2-5. Особенности фармакологии некоторых полных агонистов

Кодеин	Оксикодон
• F=50% (per os) • Очень низкое сродство к опиоидным рецепторам; • Пролекарство → активный метаболит морфин (около 10%) <u>Показания:</u> умеренная боль, непродуктивный кашель	Налоксон+Оксикодон • F=70% – оксикодон (per os) • F=2% – налоксон (per os) • Антагонистический эффект налоксона → ↓ опиоидные рецепторы кишечника → ↓ запоры, вызываемые оксикодоном. <u>Показание:</u> сильная боль
Фентанил	Тримеперидин
• Высокая липофильность → - быстрое начало действия (через 1–2 мин.); - быстрое перераспределение в организме → короткая продолжительность анальгетического эффекта (30–60 мин.) • ↑↑ угнетение дыхательного центра • Синдром «ригидности грудной клетки» (купируется налоксоном) • Минимальная гистаминолиберация → меньше ↓АД, чем другие опиоиды • Нет активных метаболитов, элиминирующихся почками → препарат выбора у пациентов с нарушенной функцией почек <u>Показание:</u> умеренная и сильная боль • Имеет трансдермальную ЛФ	• Спазмолитическое действие (возможен М-холиноблокирующий эффект) на гладкую мускулатуру бронхов и мочеточников; в меньшей степени, чем морфин, повышает тонус кишечника и желчевыводящих путей. • Судорожная активность (↓ ГАМКергическое торможение в гиппокампе, возможно наличие нейротоксичного N- деметилированного метаболита) • Способствует раскрытию шейки матки во время родов, ↑ тонус и сократительную активность миометрия <i>Не используется для длительной терапии.</i> <u>Показание:</u> умеренная и сильная боль

Частичные агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов

Частичные агонисты-антагонисты имеют более низкую внутреннюю активность, чем полные агонисты и не могут вызывать максимального биологического ответа. Это объясняет наличие у них предельного («потолочного») анальгетического эффекта (увеличение дозы не усиливает анальгезию), а также меньшее угнетение дыхания и развитие зависимости. У пациентов, получающих полные агонисты, частичный агонист-антагонист бупренорфин способен вызвать синдром отмены и/или уменьшить их анальгетический эффект. Это объясняется тем, что он обладает очень высоким сродством к μ -рецепторам (основная мишень для создания эйфории и анальгезии) и вытесняет полный агонист из связи с рецептором, но при этом его более низкая внутренняя активность не способна максимально стимулировать рецептор. Резкое снижению стимуляции μ -рецептора приводит к развитию абстинентного синдрома и одновременному ослаблению анальгетического эффекта.

Табл. 1.2-6. Частичные агонисты-антагонисты

Бупренорфин
Частичный агонист μ -R и антагонист κ -R
• Длительная продолжительность действия. • ↑↑ липофильность. • Высокая аффинность и очень медленная диссоциация с μ-рецепторами. • «Потолочный» анальгетический эффект. • Меньший риск угнетения дыхания (может быть не полностью обратим при приеме налоксона). • Вызывает абстиненцию у пациентов, получающих длительную опиоидную терапию (вытесняет ЛС из связи с рецепторами). <u>Показание:</u> умеренная и сильная боль • Имеет трансдермальную ЛФ

Анальгетики со смешанным механизмом действия

ЛС этой группы обладают двумя механизмами действия: 1) стимуляция μ -рецепторов и 2) ингибирование обратного захвата серотонина и/или норадреналина, активируя нисходящие антиноцицептивные моноаминергические пути.

Табл. 1.2-7. Анальгетики смешанного действия

Трамадол	Тапентадол
• F=70% (per os) • Агонист μ-рецепторов + ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина • Биотрансформация (CYP 2D6, 3A4) → активный метаболит с более высокой аффинностью к μ-рецептору, чем исходное соединение. Выведение почками и печенью. • Меньше, чем у морфина угнетение дыхания, запор, зависимость. • Взаимодействие с серотонинергическими ЛС (ИМАО, СИОЗС, ТАД, триптаны, линезолид) → ↑ ЦНС, судороги, серотониновый синдром. • Увеличивает риск развития судорог → противопоказан при неконтролируемой эпилепсии <u>Показание:</u> умеренная и сильная боль	• F=40% (per os) • Агонист μ-рецепторов + ингибитор обратного захвата норадреналина • не образует активных метаболитов • на обратный захват серотонина влияет мало → меньше риск взаимодействий и развития серотонинового синдрома <u>Показание:</u> умеренная и сильная боль

Антагонисты опиоидных рецепторов

Конкурентные антагонисты опиатных рецепторов предотвращают взаимодействие опиоидов с участком связывания на опиатных рецепторах трех типов μ , κ и δ . Основная показание к их назначению – прекращение действия опиоидных агонистов.

Табл. 1.2-8. Антагонисты опиоидных рецепторов

Налоксон	Налтрексон
• F=2% (per os) ⇒ только парентеральное введение • Начало действия через 2 мин. (в/в) • Кратковременное действие (1-2 часа) • Устраняет угнетение дыхательного центра, миоз и анальгезию. <u>Показания:</u> • острая передозировка опиоидов (может потребоваться повторное введение) • ускорение выхода из общей анестезии, если использовались опиоидные анальгетики • восстановление дыхания у новорожденных после введения роженице опиоидных анальгетиков • дифференциальная диагностика токсических ком при подозрении на опиоидную зависимость («налоксоновая проба»)	F=5-40% (per os) Начало действия – через 15-30 мин. Длительность действия – 24 ч В/м (ЛФ с пролонгированным высвобождением) F=95% Начало действия – 2-3 ч Пиковая концентрация – 2-3 дня Продолжительность действия – до 4-х недель Побочное действие Гепатотоксичность <u>Показание:</u> лечение наркозависимости и хронического алкоголизма

Периферический синтетический опиоид **лоперамид** применяется исключительно в качестве антидиарейного средства. Он стимулирует μ -опиоидные рецепторы круговых и продольных мышц кишечника и повышает тонус прямой кишки. Лоперамид подвергается значительной пресистемной биотрансформации (F<1%) и в терапевтических дозах не проникает через ГЭБ, т.к. является субстратом Р-гликопротеина.

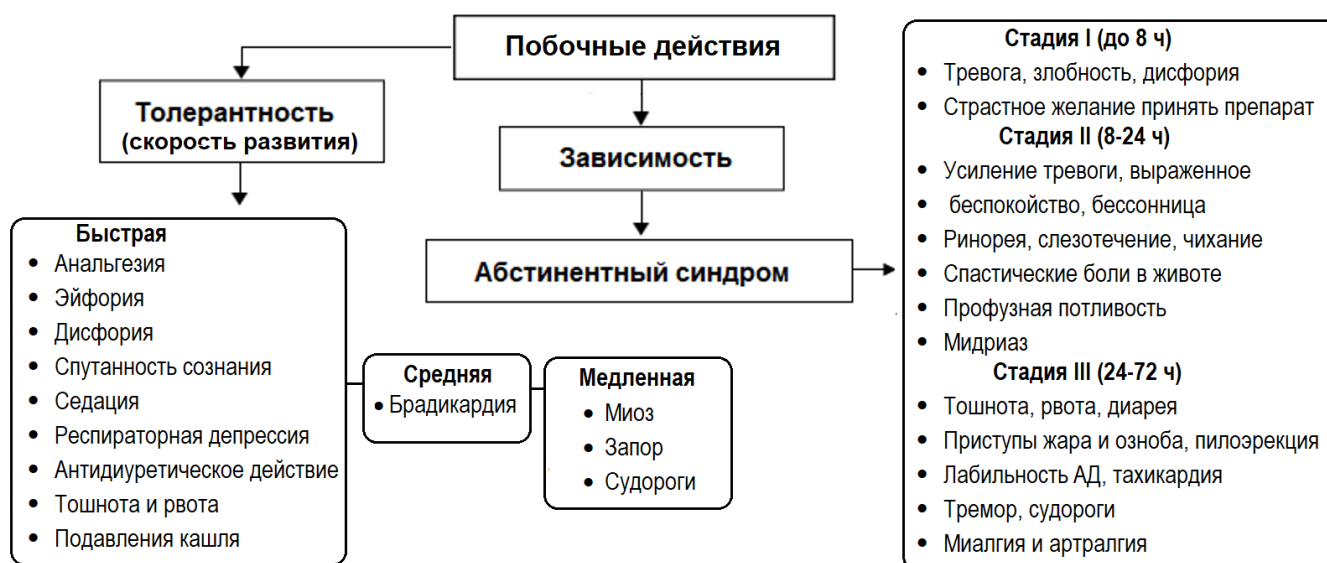
Табл. 1.2-9. Показания к применению опиоидных агонистов и их основные побочные эффекты

Показания	
Болевой синдром	
	острая боль (инфаркт миокарда, травмы, ожоги, печеночная и почечная колики)
	хроническая боль (в т.ч. злокачественные новообразования)
	адекватная анальгезия в операционном и послеоперационном периодах
	обезболивание родов (возможно применение тримеперидина)
Острая левожелудочковая недостаточность (отек легких) Возможно применение морфина (вазодилатация → ↓пред- и постнагрузка на сердце; седация → устранение вегетативных реакций)	
Непродуктивный кашель (кодеин)	
Диарея (лоперамид)	

Побочные действия
Органы дыхания Угнетение дыхания, возможное обострение бронхиальной астмы; <u>ЦНС</u> Седация, дезориентация, эйфория, дисфория Психическая и физическая зависимость, толерантность ↑ ВЧД <u>ССС</u> Артериальная гипотензия, брадикардия <u>ЖКТ</u> Тошнота, рвота, запор, спазм желчных путей <u>Мочеполовая система</u> Задержка мочи <u>Кожа</u> зуд, крапивница

При длительном использовании опиоидных анальгетиков развиваются психическая и физическая зависимость, толерантность и синдром отмены. Скорость развития толерантности к различным эффектам опиоидов индивидуальна.

Схема 1.2-1. Побочные действия опиоидных анальгетиков, связанные с зависимостью, толерантностью и синдромом отмены (абстинентный синдром)



1.3. Неопиоидные и адъювантные анальгетики

Неопиоидные анальгетики обычно применяются для лечения легкой и умеренной острой и хронической боли. Их можно использовать в качестве монотерапии, но в ряде клинических ситуаций они более эффективны в сочетании с опиоидами. В отличие от последних, длительное применение этих ЛС не вызывает физической зависимости.

Адъювантные (вспомогательные) анальгетики представляют собой различные группы ЛС, для которых обезболивание не является основным показанием. Однако наличие анальгетической активности позволяет использовать эти ЛС для усиления действия основных обезболивающих средств, особенно при нейропатической боли.

Таблица 1.3-1. Неопиоидные и атипичные анальгетики

Группа ЛС	ЛС	Механизм действия
Неопиоидные анальгетики		
Неопиоидные анальгетики	Парацетамол	↓ ЦОГ-3 → ↓ синтез ПГЕ ₂ → ↓ стимуляция нейронов задних рогов спинного мозга спиноталамического пути и проведение болевого импульса
НПВС	Ибупрофен Кеторолак Эторикоксиб	↓ ЦОГ-1, ↓ ЦОГ-2 или ↓ ЦОГ-2 → ↓ синтез ПГЕ ₂ → ↓ чувствительность ноцицепторов и гипералгезия в очаге воспаления
Адъювантные анальгетики		
Антидепрессанты ТЦА ИОЗСН	Амитриптилин Дулоксетин	↓ обратный нейрональный захват НА и 5-НТ → ↑ нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов. При плохой переносимости ТАД из-за антихолинергических эффектов → дулоксетин
Противоэпилептические средства	Карбамазепин	↓ потенциалзависимых Na ⁺ -каналов в мембранах нейронов ЦНС
	Габапентин	Взаимодействие с α2δ-субъединицей потенциалзависимого Ca ²⁺ -канала → ↓ глутамат и субстанция Р ⇒ ↓ гипервозбудимость в заднем роге
Местные анестетики	Лидокаин	↓ потенциалзависимых Na ⁺ -каналов как периферически, так и центрально. ↓ NMDA, ↑ эндогенные опиоиды ⇒ ↑ нисходящей ингибиторной активности.
Агонисты центральных α ₂ -адренорецепторов	Клонидин Дексметедомидин	↑ α ₂ -AR нейронов задних рогов спинного мозга → ↑ нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов. Дексметедомидин в 8 раз селективнее клонидина в отношении α ₂ -адренорецепторов.
Антагонисты NMDA-рецепторов	Кетамин	↓ NMDA-рецепторы глутамата — нейромедиатора ноцицептивного пути, снижая проведения болевого импульса
Бисфосфонаты	Алендроновая кислота	↓ активность остеокластов оказывают (анальгетическое действие при остеопорозе и остеолизе при метастазах в кости). Механизм до конца не выяснен.
Глюкокортикостероиды	Дексаметазон	↓ простагландины ↓ потенциалзависимые Ca ²⁺ -каналы → ↓ глутамат, субстанция Р

Вопросы и задания по теме: «Анальгетические средства»

- Как классифицируются анальгетические средства?
- Как классифицируются опиоидные анальгетики?
- Опишите механизм действия опиоидов.
- Опишите фармакологические эффекты морфина и проследите их взаимосвязь с клиническим применением, побочными действиями и противопоказаниями.
- Дайте краткое описание полных агонистов, частичных агонистов-антагонистов, антагонистов опиатных рецепторов.
- Дайте краткое описание агонистов опиатных рецепторов смешанного действия.
- Какие ЛС могут спровоцировать абстинентный синдром у пациентов с зависимостью к морфину?
- Какое ЛС используют при передозировке опиоидных анальгетиков?
- Назовите адъювантные анальгетики и опишите их механизм действия.

1. Выберите правильные утверждения, касающиеся опиоидных анальгетиков:
 - 1) могут вызвать спутанность сознания
 - 2) среди побочных эффектов физическая и психическая зависимость
 - 3) оказывают стимулирующее действие на дыхательный центр
 - 4) используются для устранения только острой боли
 - 5) используются для устранения острой и хронической боли
2. Выберите правильные утверждения, касающиеся морфина:
 - 1) является антагонистом опиатных рецепторов
 - 2) вызывает мидриаз
 - 3) может спровоцировать рвоту
 - 4) используют при отеке легких, так как он расширяет бронхи
 - 5) при передозировке вызывает угнетение дыхания
3. Показаниями к назначению морфина являются:
 - 1) отек легких
 - 2) болевой синдром при остром инфаркте миокарда
 - 3) бронхиальная астма
 - 4) гипотермия
 - 5) депрессия
4. Укажите побочные эффекты морфина:
 - 1) физическая зависимость
 - 2) психическая зависимость
 - 3) диарея
 - 4) гипертензия
 - 5) угнетение дыхания
5. Симптомами абстиненции при зависимости к морфину являются:
 - 1) мидриаз
 - 2) угнетение дыхания
 - 3) брадикардия
 - 4) слезотечение и ринорея
 - 5) мышечная боль
6. Выберите правильные утверждения, касающиеся трамадола:
 - 1) является анальгетиком со смешанным механизмом действия
 - 2) угнетает обратный захват норадреналина и серотонина в ЦНС
 - 3) стимулирует все типы опиатных рецепторов
 - 4) его использование сопряжено с высоким риском зависимости
 - 5) используется как противокашлевое средство
7. Выберите правильные утверждения, касающиеся тапентадола:
 - 1) агонист μ -рецепторов и ингибитор обратного захвата норадреналина
 - 2) агонист μ -рецепторов и ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина
 - 3) агонист NMDA-рецепторов
 - 4) в отличие от трамадола может спровоцировать серотониновый синдром
 - 5) показан при умеренной и сильной боли
8. Выберите правильные утверждения, касающиеся дексметомидина:
 - 1) стимулирует α_2 -адренорецепторы нейронов задних рогов спинного мозга
 - 2) взаимодействует с $\alpha_2\delta$ -субъединицей потенциалзависимого Ca^{2+} -канала
 - 3) оказывает анальгетическое действие
 - 4) блокирует потенциалзависимые Na^+ -каналы
 - 5) угнетает обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина
9. Выберите правильные утверждения, касающиеся фентанила:
 - 1) является полным агонистом опиатных рецепторов
 - 2) в 100 раз превышает морфин по анальгетической активности
 - 3) меньше, чем другие опиоиды вызывает снижение АД, вызванное гистаминолиберацией

- 4) не угнетает дыхательный центр, т.к. действует кратковременно
 - 5) уступает по анальгетическому эффекту морфину
10. Выберите утверждения, касающиеся тримеперидина:
- 1) является частичным агонистом опиатных рецепторов
 - 2) анальгетическая активность меньше, чем у морфина
 - 3) способствует раскрытию шейки матки во время родов
 - 4) применяется при почечной колике
 - 5) провоцирует развитие абстиненции у лиц с зависимостью к морфину
11. Какие ЛС могут спровоцировать развитие абстинентного синдрома у больного с зависимостью к морфину?
- 1) налоксон
 - 2) тримеперидин
 - 3) фентанил
 - 4) флумазенил
 - 5) бупренорфин
12. Какие ЛС обладают анальгетическим эффектом?
- 1) клонидин
 - 2) дексмететомидин
 - 3) диазепам
 - 4) карбамазепин
 - 5) трамадол
13. Какое ЛС назначают при угнетении дыхания, вызванном передозировкой опиоидных анальгетиков?
- 1) кофеин
 - 2) трамадол
 - 3) налоксон
 - 4) флумазенил
 - 5) диазепам
14. Какие ЛС облегчают течение абстинентного синдрома, вызванного отменой морфина?
- 1) флумазенил
 - 2) тримеперидин
 - 3) налоксон
 - 4) фентанил
 - 5) налтрексон
15. Определите лекарственное средство по указанным свойствам: // частичный агонист – антагонист опиатных рецепторов с очень высоким сродством к μ -рецепторам; // превышает морфин по анальгетической активности; // увеличение дозы не усиливает его анальгетического действия («потолочный» эффект); // вызывает менее выраженную эйфорию, чем морфин; // риск угнетения дыхания меньше, чем у морфина:
- 1) тапентадол
 - 2) трамадол
 - 3) кодеин
 - 4) бупренорфин
 - 5) оксикодон

Ситуационные задачи

Задача 1.

Пациенту 68 лет с метастазирующим раком назначена трансдермальная терапевтическая система (ТДТС) с фентанилом.

1. Какова цель назначения препарата?
2. К какой группе лекарственных средств он относится?
3. Какие фармакологические эффекты он вызывает?
4. Каковы его побочные эффекты?

Задача 2.

45-летний мужчина доставлен в приемное отделение стационара с диагнозом: Мочекаменная болезнь. Камень левой почки. Почечная колика. С целью обезболивания введен тримеперидин. Болевой синдром заметно уменьшился, однако у пациента появились тошнота и рвота.

1. Можно ли связать возникновение этих симптомов с применением тримеперидина?
2. К какой группе лекарственных средств он относится?
3. Каковы фармакодинамические особенности тримеперидина по сравнению с препаратами группы?

Задача 3.

30-летний мужчина, злоупотребляющий опиатами в течение 5 лет, госпитализирован в стационар с абстинентным синдромом.

1. Какие симптомы характеризуют данное состояние?

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПС	– антипаркинсонические средства
АГ	– артериальная гипертензия
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ГФ	– гипофиз
ДГПЖ	– доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДОФА	– диоксифенилаланин
ДОФА-ДК	– ДОФА-декарбоксилаза
ДЦ	– дыхательный центр
ИМАО	– ингибиторы моноаминоксидазы
ИОЗСН	– ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
ЛФ	– лекарственная форма
ЛС	– лекарственное средство
мРНК	– матричная РНК
МНН	– международное непатентованное наименование
МТ	– мелатонин
НА	– норадреналин
ПД	– потенциал действия
ПФК	– префронтальная кора
ПК-А	– протеинкиназа А
ПЭС	– противоэпилептические средства
СИОЗС	– селективный ингибитор обратного захвата серотонина
СДЦ	– сосудодвигательный центр
ТЦА	– трициклические антидепрессанты
ХТЗ	– хеморецепторная триггерная зона
ЦНС	– центральная нервная система
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
ЭПР	– экстрапирамидные расстройства
ЯБЖ	– язвенная болезнь
Ach	– ацетилхолин
AMPA	– α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
AR	– адренорецептор
BDNF	– нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor)
CREB	– транскрипционный фактор (cAMP-response element binding protein)
DA	– дофамин
DR	– дофаминовый рецептор
5-HT	– серотонин
MAP	– митоген-активируемый протеин (mitogen-activated protein)
NE	– норэпинефрин (норадреналин)
NMDA	– N-метил-D-аспартат

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фармакология: учебник / под. ред. Р.Н. Аляутдина. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1152 с.
2. Фармакология: учебник / Д. А. Харкевич. – 12-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 760 с.
3. Фармакология: учебник / А.И. Венгеровский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 848 с.
4. Атлас по анестезиологии /Н. Рёвер, Х. Тиль; пер. с нем. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2022. – 416 с.
5. B.G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A.J. Trevor. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review – 12th ed. – McGraw-Hill Education, 2019. – 585 p.
6. Todd W. Vanderah. Katzung's Basic and Clinical Pharmacology. – 16th ed. – McGraw-Hill Education, 2023.
7. Brenner George M., Craig W. Stevens. Brenner and Stevens' Pharmacology. – 6th ed. – Elsevier saunder, 2023. – 594 p.
8. D.E. Golan, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. – 4th ed. – Wolters Kluwer, 2017. – 1020 p.

9. K. Whalen, Sarah M. Lerchenfeldt, R. Radhakrishnan. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. – 8th ed. – Wolters Kluwer, 2022. – 704 p.
10. K.D. Tripathi. Essentials of Medical Pharmacology – 8th ed. – Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2019. – 1064 p.
11. Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. – 14th ed. – McGraw-Hill Education / Medical, 2023. – 1645 p.
12. J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. Rang & Dale's Pharmacology. – 10th ed. – Elsevier, 2023. – 872 p.
13. Derek G. Waller. Medical pharmacology&therapeutics. – 5th ed. – Elsevier, 2018. – 729 p.
14. H. Thiel, N. Roewer. Anästhesiologische Pharmakotherapie. Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis. Georg Thieme Verlag Stuttgart • New York. – 4. unveränderte Auflage – Elsevier, 2018. – 496 p.
15. Manuel C. Pardo. Miller's Basics of Anesthesia. – 8th ed. – Elsevier, 2023. – 919 p.