

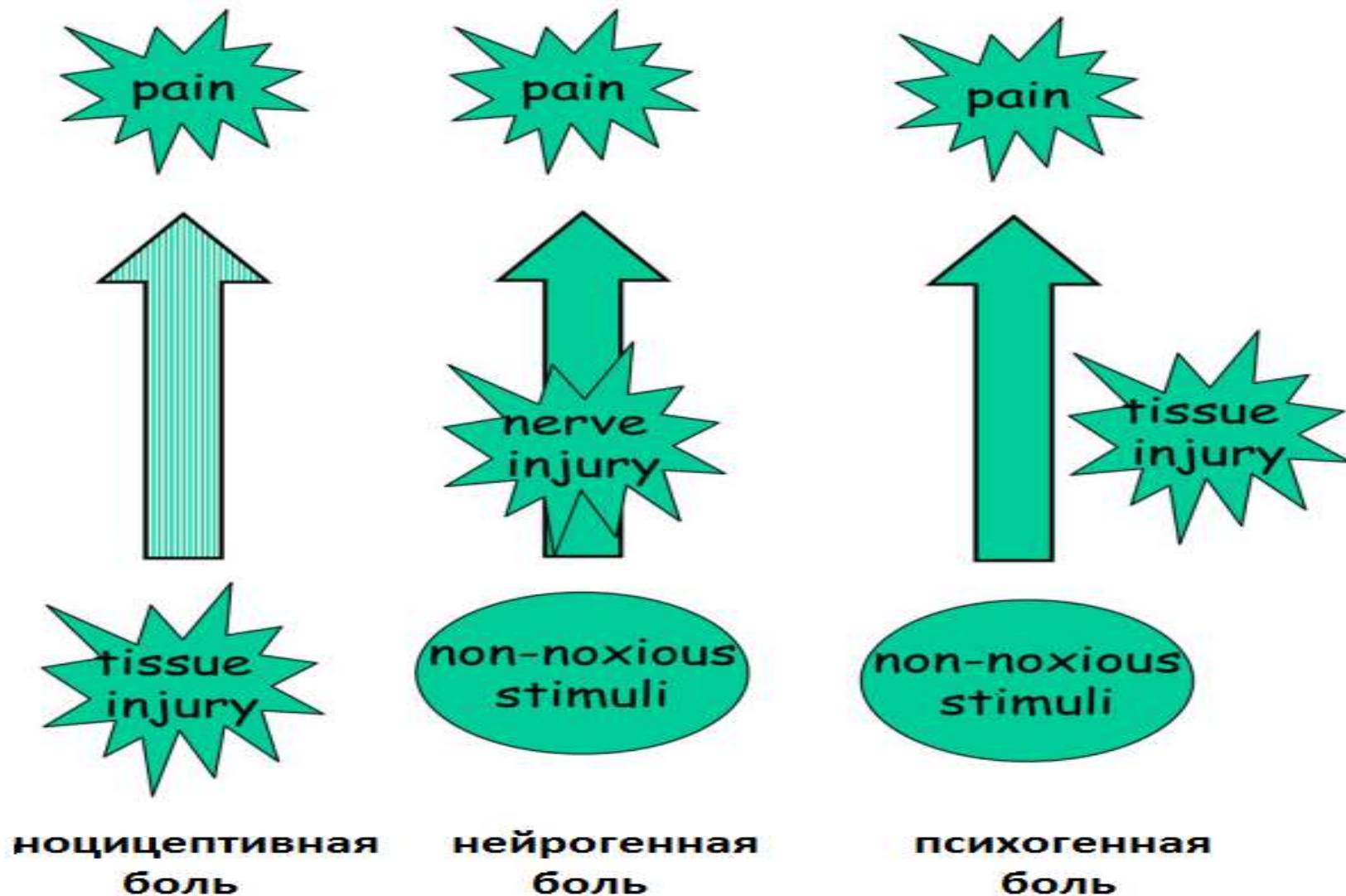


Пептидергическая система. Молекулярная фармакология опиоидных анальгетиков.

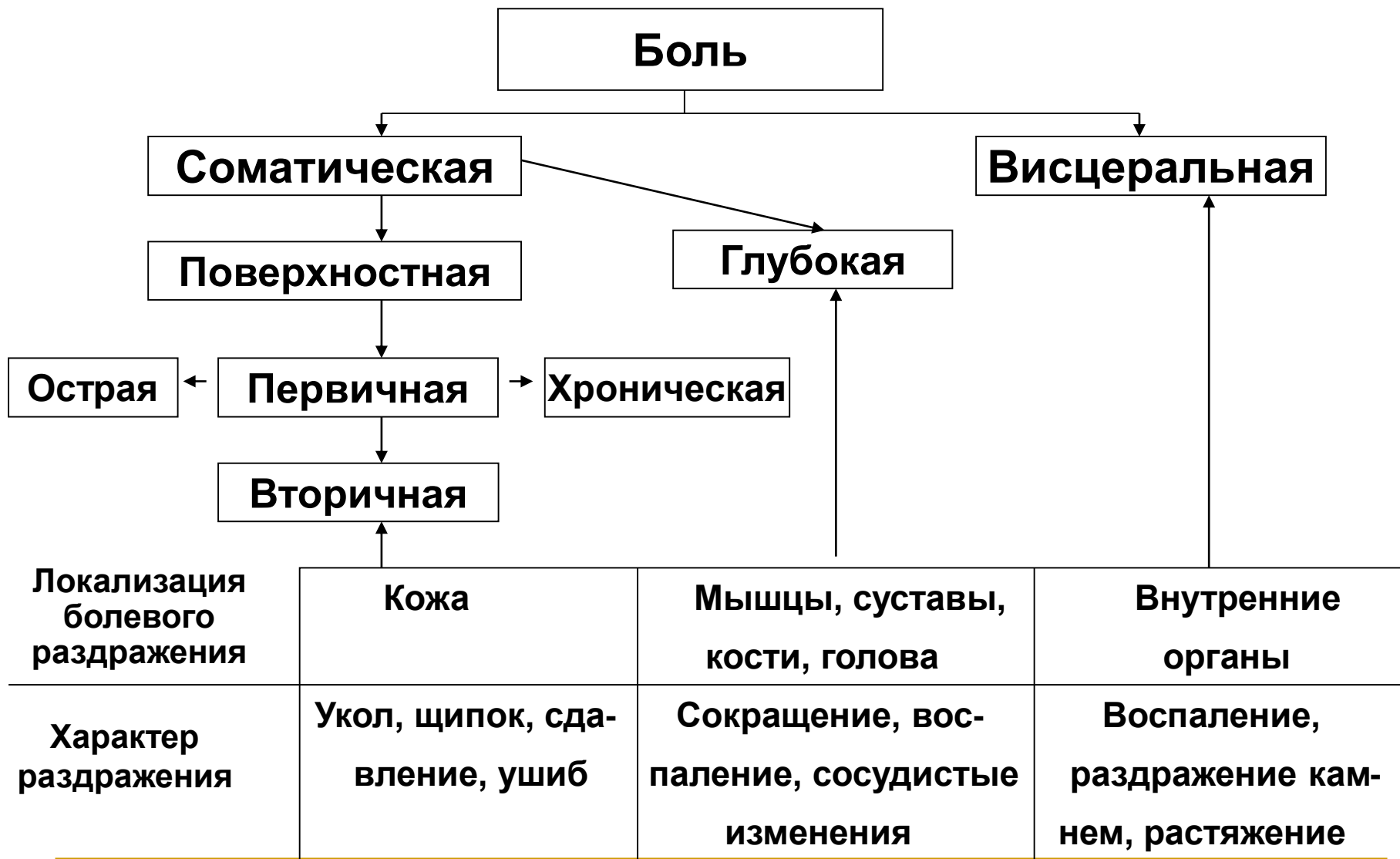
Медико-биологический факультет

-
- ❑ **Боль - это неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное действительным или возможным повреждающим воздействием на ткани (Mersky et al., 1979)**
-

Классификация болевых синдромов



Классификация ноцицептивной боли по ее характеру и локализации



Анатомо-физиологические особенности ноцицептивной системы

- **Первичная боль (эпикритическая)**
- **Вторичная боль (протопатическая)**

Первичная боль

- *Первичная боль* в большинстве случаев *соматическая* поверхностная или глубокая, имеет адаптационное значение)
- Активирует воспалительные процессы, не нарушает трофику тканей, не вызывает их гипоксию, стимулирует пролиферативные процессы
- *Короткий* латентный период (*0,1 с*)
- Хорошо *локализована* и *детерминирована* по *качеству* (порез, укол, щипок и т.д.) с *точной оценкой* длительности и интенсивности ноцицептивного стимула
- Имеет *острый* характер и *исчезает* после прекращения действия раздражителя

Пути проведения первичной боли

- Воспринимается специфическими А – ноцицепторами (механорецепторами, расположенными в коже, суставных сумках и др.)
- Передача болевой импульсации осуществляется тонкими *миелинизированными* волокнами типа Аδ (группа III) со скоростью *2,5–30 м/с*
- Путь проведения филогенетически новый (*неоспиноталамический*) 3-х нейронный (расположен латерально, проводит импульсы с *большой скоростью*, состоит из длинных волокон, заканчивается в вентролатеральном ядерном комплексе таламуса – *неоталамусе*, проецируется в *соматосенсорную кору*)

Вторичная боль

- *Протопатическая боль* в большинстве случаев *висцеральная*, является дезадаптирующей, дезинтегрирующей в деятельности функциональных систем
- Вызывает тоническое сокращение мышц, тормозит активность репаративных процессов, развитие коллатералей, приводит к гипоксии тканей, ацидозу, изменению трофики тканей
- *Длительный* латентный период (возникает через *20-30* с после болевого стимула)
- *Плохо* локализована и детерминирована по *качеству*, сопровождается *висцеромоторными, эмоционально-аффективными* и *психическими* проявлениями
- Носит диффузный, тягостный характер (ощущение *тупой* боли), сохраняется после прекращения действия раздражителя

Пути проведения вторичной боли

- Регистрируется С – полимодальными рецепторами, воспринимающими различные раздражители по качеству, интенсивности (механические, термические, химические)
- Передача болевой импульсации осуществляется тонкими *немиелинизированными* волокнами типа С (группа IV) со скоростью *0,5–2 м/с*
- Путь проведения филогенетически старый (*палеоспиноталамический*), включающий спиноретикуло- и спиномезенцефалоталамические полинейрональные пути организованные *не по проекционному* типу (расположен медиально, состоит из коротких волокон и представляет мультисинаптические нейронные сети *ретикулярной* формации с проекцией в *гипоталамус*, *стриопаллидарную* систему, *неспецифические* ядра *таламуса* (*палеоталамус*), связывается со структурами *лимбической системы* и *диффузно* распространяется в различные *корковые* поля)

Боль

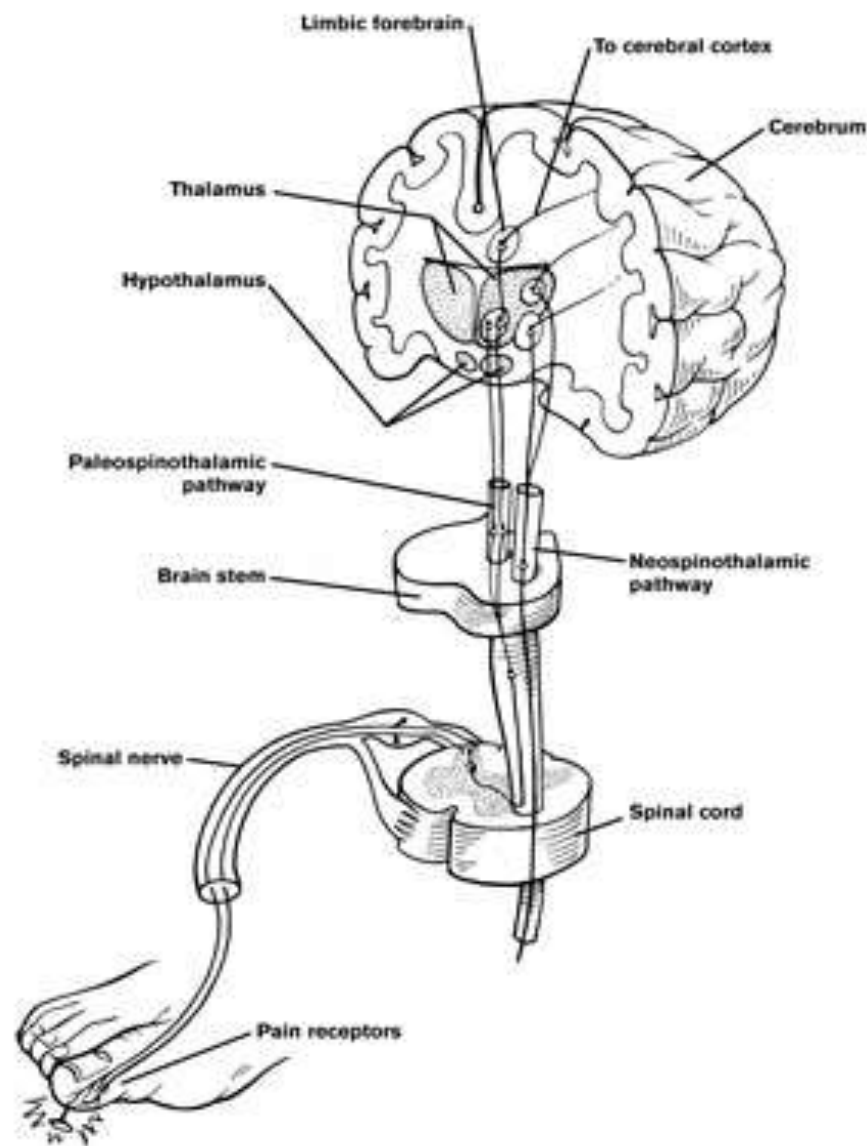


Субъективное восприятие боли зависит не только от силы повреждающего воздействия, но и в значительной мере от баланса активности систем ноцицепции и антиноцицепции:

- **Повышение функциональной активности ноцицептивной системы или снижение активности антиноцицептивной системы вызывает уменьшение болевого порога**
- **Снижение активности ноцицептивной системы при одновременном повышении активности антиноцицептивной системы обеспечивает повышение болевого порога**

Ноцицептивная (болевая) система

- **Возбуждение: ноцицептор**
- **Проведение возбуждения:**
(первичной боли)
 - ❑ **волокна А-дельта**
 - ❑ **задние рога спинного мозга**
 - ❑ **неоспиноталамический тракт**
 - ❑ **неоталамус**
 - ❑ **соматосенсорная кора**
- **Проведение возбуждения:**
(вторичной боли)
 - ❑ **волокна С**
 - ❑ **желатинозная субстанция**
 - ❑ **палеоспиноталамический тракт**
 - ❑ **ретикулярная формация**
 - ❑ **гипоталамус**
 - ❑ **палеоталамус**
 - ❑ **лимбическая система**
 - ❑ **лобные, теменные, височные зоны коры головного мозга**



Химические медиаторы, участвующие в ноцицептивной передаче

■ **Нейротрансмиттеры:**

- 5-гидрокситриптамиин (5-НТ)
- гистамин

■ **Кинины:**

- брадикинин – мощный продуцент боли, способствующий высвобождению простагландинов, усиливающих болевой эффект (агонист специфических рецепторов, сопряженных с G-белком)
- каллидин (вызывает аналогичные эффекты)

■ **Низкий pH** способствует открытию протонактивируемых катионных каналов ноцицептивных афферентных нейронов

■ **АТФ** стимулирует открытие АТФ-активируемых катионных каналов чувствительных нейронов

■ **Молочная кислота** стимулирует открытие протонактивируемых катионных каналов ноцицептивных афферентных нейронов, является потенциальным медиатором ишемической боли

Химические медиаторы, участвующие в ноцицептивной передаче

- **Ионы K^+** стимулируют катионные обменники (K^+/H^+ , K^+/Na^+), потенциальные медиаторы ишемической боли
- **Простагландины** непосредственно не вызывают ощущения боли, однако существенно повышают болевой эффект серотонина ($5-HT$) или брадикинина. Простагландины E и F_{2a} (PGE и PGF_{2a}) высвобождаются при воспалении и тканевой ишемии, повышают чувствительность нервных окончаний к другим агентам, подавляют активность K^+ -каналов и вызывают открытие катионных каналов
- **Такинины** - ноцицептивные чувствительные нейроны экспрессируют субстанцию P (SP) и нейрокинин А (NKA) (SP - агонист NK_1 , NKA - агонист NK_2)

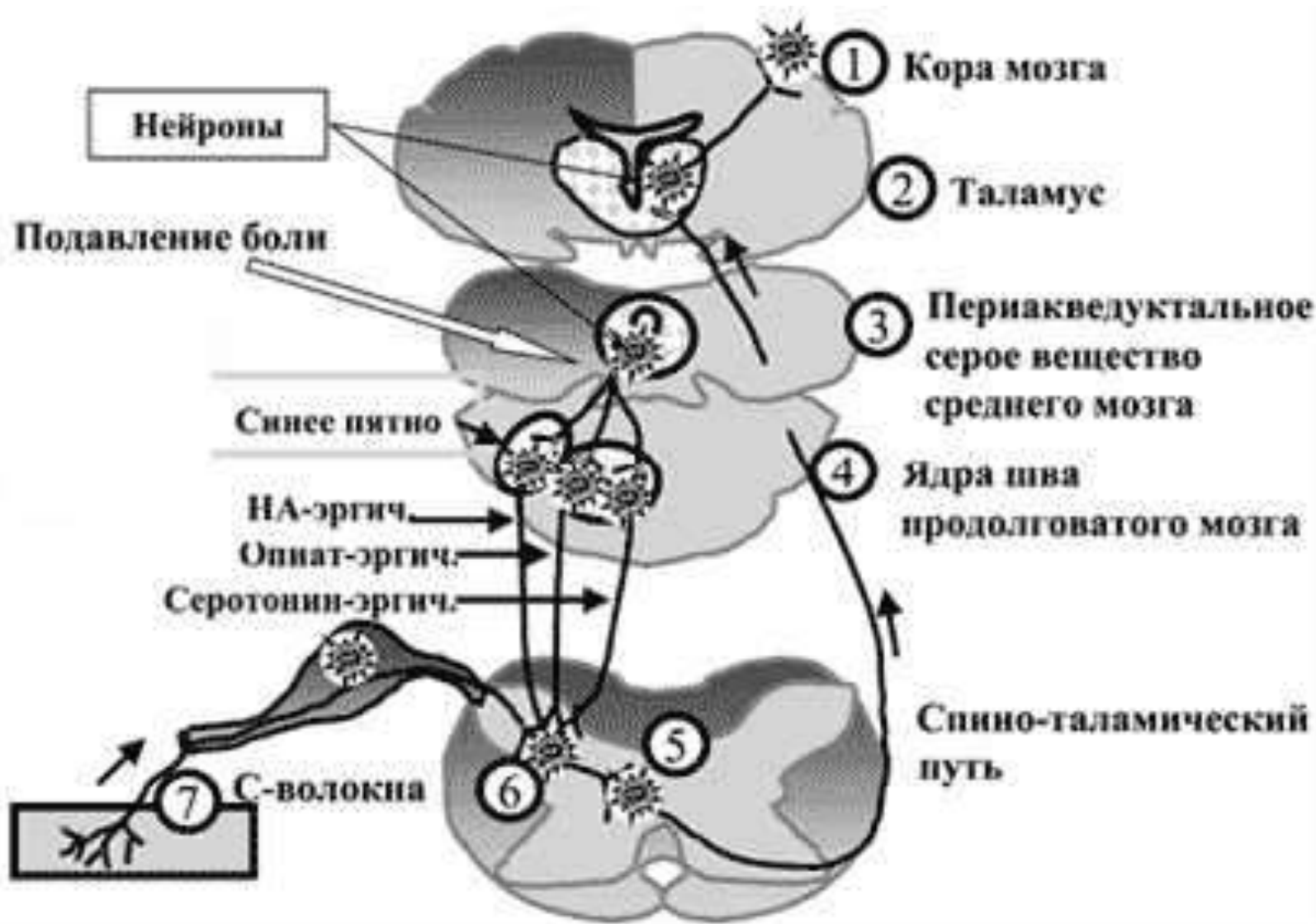
Значение надсегментарных структур ЦНС в проведении вторичной боли

- Надсегментарные структуры ЦНС – кора, лимбическая система, ствол-о-диэнцефальные образования формируют **мотивационно–аффективные, вегетативно-гуморальные, когнитивные** компоненты болевого поведения
- Ноцицептивная информация на уровне **ствола** мозга (*ретикулярная формация*) определяет *гемодинамические, вегетативные* проявления боли и включает *системные* реакции (*сосудодвигательные, дыхательные, поведенческие, гуморальные*)
- На уровне **гипоталамуса** и образований **лимбического** комплекса происходит формирование *эмоциональных и поведенческих реакций, вегетативных и эндокринных сдвигов*, сопровождающих боль

Значение надсегментарных структур ЦНС в проведении вторичной боли

- *Окончательный анализ* поступающей ноцицептивной информации осуществляется **корой** *теменных, лобных и височных* долей головного мозга:
- **соматосенсорная** кора осуществляет *пространственно-временной анализ* болевой информации
- **фронтальные** отделы коры:
 - обеспечивают *когнитивные и поведенческие* компоненты интегративной *реакции* на боль
 - участвуют в формировании *мотивационно-аффективной оценки* болевого ощущения
- **височные** отделы коры формируют *сенсорную* память (оценка актуального болевого ощущения в сравнении с предыдущими)

Антиноцицептивная система



Нейромедиаторные антиноцицептивные системы

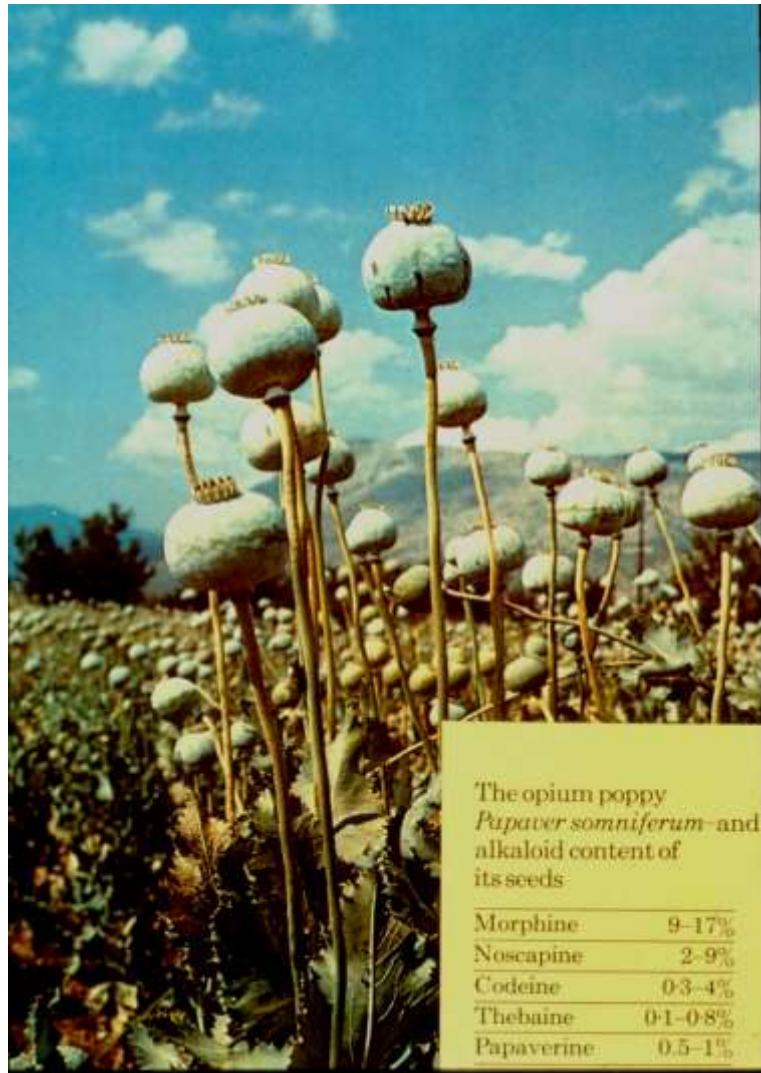
Нисходящая тормозная система

- **Опиатная**
 - **Энкефалинергическая**
- **Неопиатная**
 - **Норадренергическая**
 - **Серотонинергическая**
 - **Дофаминергическая**
 - **Холинергическая**
 - **ГАМК-ергическая**

Гуморальные механизмы регуляции болевой чувствительности

- **Опиатная**
 - **Энкефалины, эндорфины, эндоморфины, динарфины и т.д.**
- **Неопиатная**
 - **Пептиды и другие регуляторы**

Алкалоиды опия



Источник получения опиатов (сок мака снотворного)

Papaver somniferum – используется более 6000 лет (клинописи Шумера, IV тыс. до н.э.).

Опий содержит более 20 алкалоидов (20% от веса опия) и балласт (сапонины, 80% от веса опия).

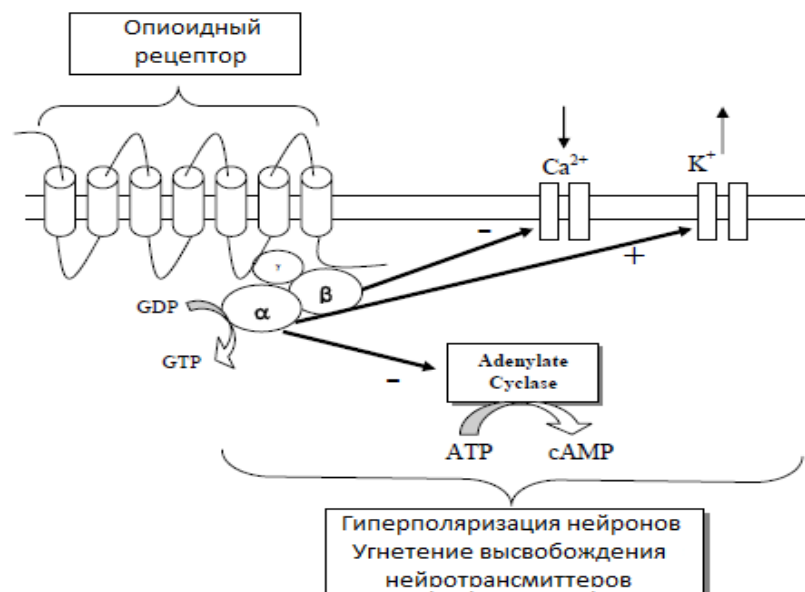
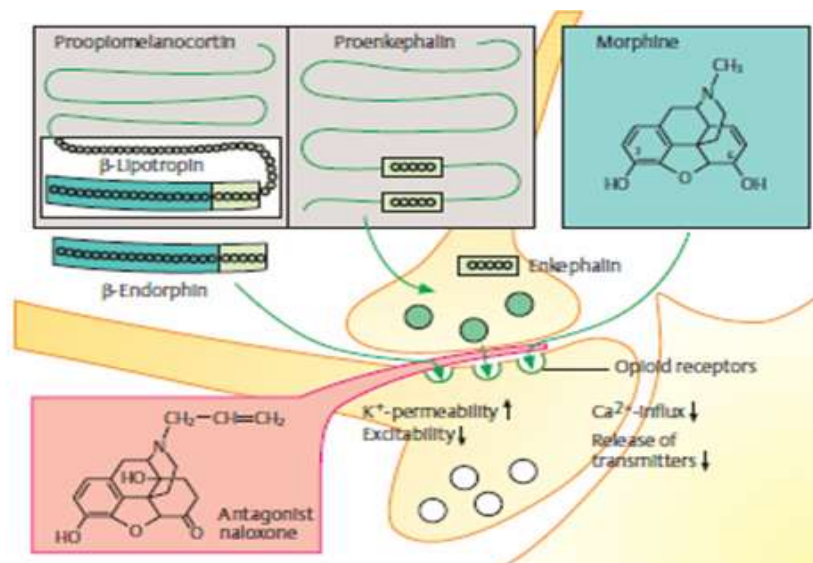


Опиоидные рецепторы, их лиганды, эффекты

Типы опиоидных рецепторов	Эндогенные лиганды	Локализация в ЦНС рецепторов, принимающих участие в регуляции ноцицепции	Эффекты, связанные с активацией рецепторов
μ , MOR*	β -эндорфин Энкефалины Эндоморфин-1 Эндоморфин-2	Кора головного мозга, гиппокамп, миндалевидное тело, неостриатум, таламус, центральное серое вещество, большое ядро шва, спинной мозг	Анальгезия, седация, эйфория, зависимость, угнетение дыхания, снижение моторики ЖКТ, брадикардия, миоз
δ , DOR*	Энкефалины β -эндорфин	Кора головного мозга, миндалевидное тело, неостриатум, таламус, гипоталамус, спинной мозг	Анальгезия, психотомиметический эффект, угнетение дыхания, тахикардия, судороги, зависимость
κ , KOR*	Динорфин А Динорфин В α -неоэндорфин β -неоэндорфин	Кора головного мозга, гиппокамп, миндалевидное тело, неостриатум, таламус, центральное серое вещество, большое ядро шва, спинной мозг	Анальгезия, дисфория, седация, миоз, угнетение секреции АДГ
ORL ₁ , NOP*	Ноцицептин/ орфанин FQ	Кора головного мозга, гиппокамп, миндалина, неостриатум, таламус, большое ядро шва, спинной мозг	Анальгезия/гиперальгезия, седация, депрессия

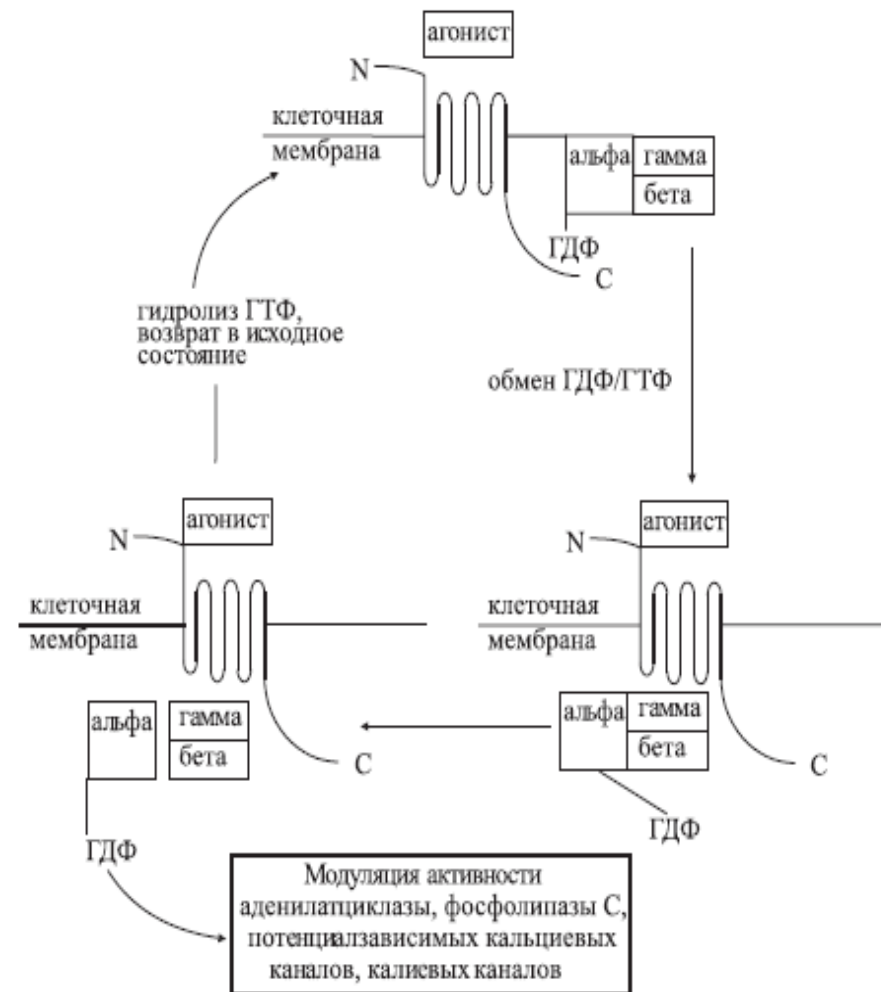
Молекулярные механизмы действия опиатов

- Болевой импульс
- Секреция опиоидных пептидов (*энкефалинов, эндорфинов, динарфинов и др.*)
- Взаимодействие с опиоидными рецепторами
- Угнетение *аденилатциклазной* активности
- Повышение *калиевого* тока
- Снижение открытия *кальциевых* каналов
- *Гиперполяризация* мембраны
- Угнетение высвобождения медиаторов боли (*глутамата, кальцитонин-ген-родственного пептида, субстанции P*)
- Блок передачи ноцицептивных стимулов
- Анальгезия



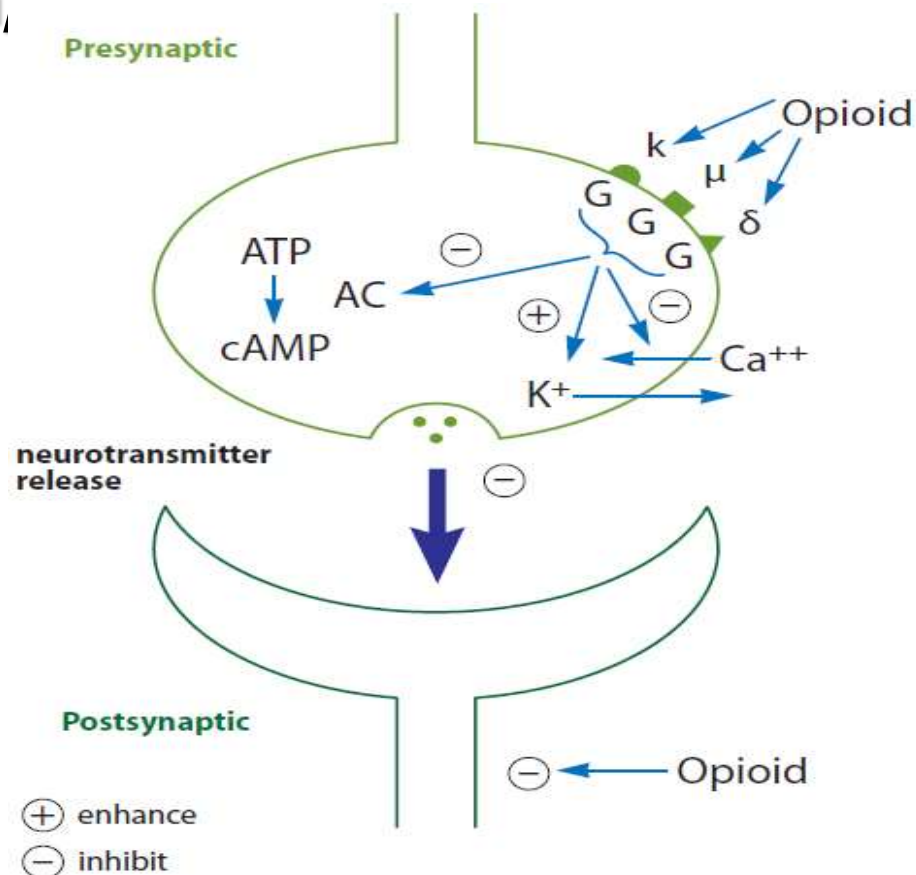
Молекулярные механизмы действия опиоидов

- Активация *рецептора*
- Диссоциация *G*-белка на α и $\beta\gamma$ -субъединицы
- Связывание с *мишенями* (ферменты, ионные каналы)
- Фосфорилирования белков посредством угнетение *цАМФ*
- активация протеинкиназ (кратковременные эффекты)
- транскрипция генов (долговременные эффекты)



Молекулярные механизмы действия опиатов

- Пресинаптический уровень угнетение высвобождения нейротрансмиттеров (глутамата, дофамина, ацетилхолина, серотонина, SP и др.) за счет ингибции аденилатциклазы, потенциалзависимых Ca^{2+} каналов, уменьшения входа Ca^{2+} в пресинаптические окончания
- Постсинаптический уровень снижение нейрональной возбудимости (активация K^+ -каналов) за счет гиперполяризации и торможения постсинаптических нейронов



Фармакологические методы обезболивания

■ Средства для общего обезболивания:

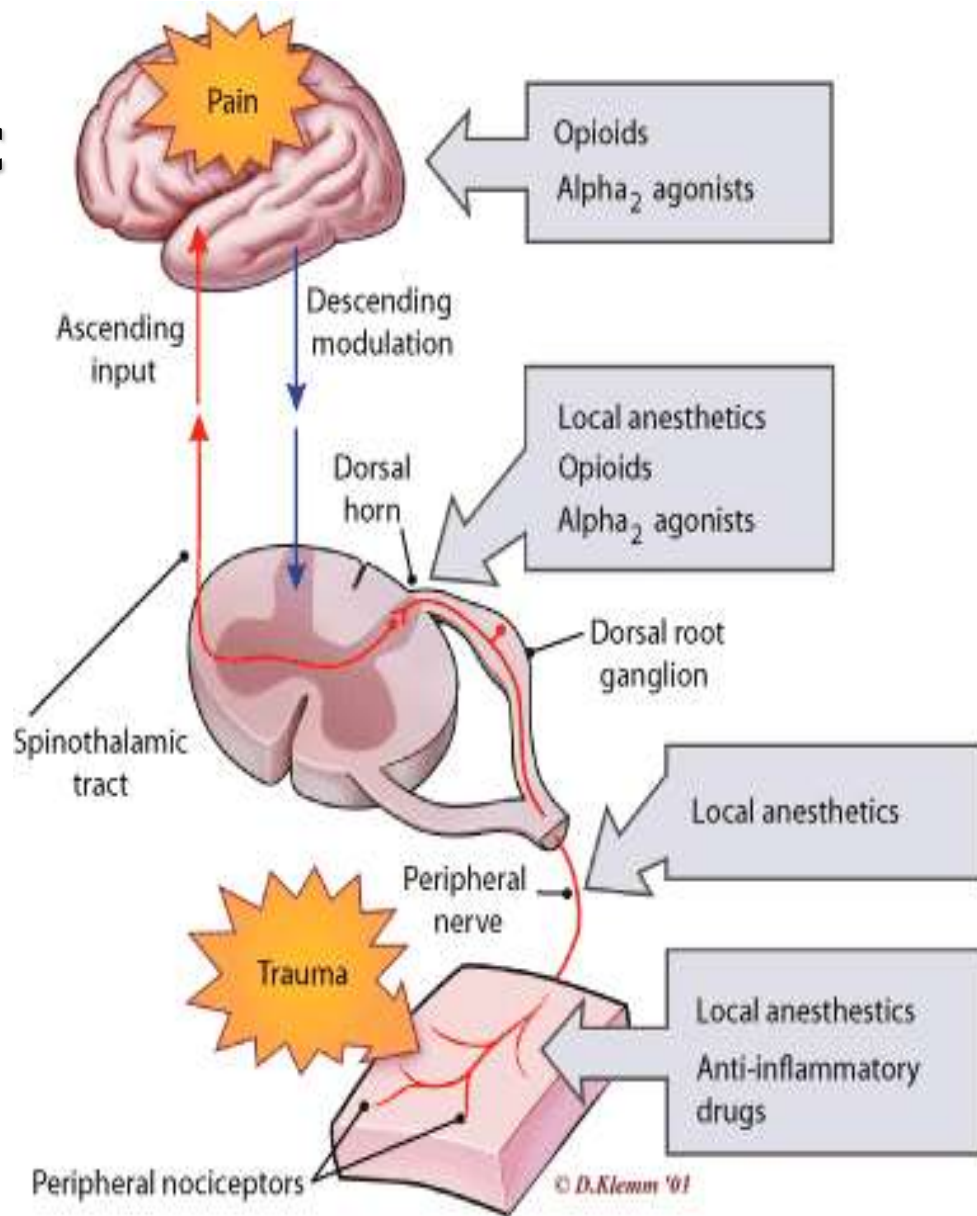
- средства для наркоза (для ингаляционного и неингаляционного наркоза – фторотан, азота закись, гексенал и т.д.)**
- наркотические и ненаркотические (в том числе смешанного типа) анальгетики (морфин, промедол, парацетамол, трамадол и т.д.)**
- препараты разных фармакологических групп с анальгетической активностью (клофелин, карбамазепин и т.д.)**

Фармакологические методы обезболивания

- Средства для местного обезболивания (местные анестетики)
 - новокаин, анестезин
- Средства комбинированного действия:
 - Нейролептаналгезия
нейролептик + наркотический анальгетик
(таламонал = фентанил + дроперидол)
 - Сбалансированная анестезия (атаралгезия)
анксиолитик + наркотический анальгетик
(сибазон + фентанил)
 - Диссоциативная анестезия (кетамин).

Анальгетики

- **обезболивающие ЛС резорбтивного действия**
- **избирательно подавляют болевую чувствительность**
- **не выключают сознание**
- **не угнетают другие виды чувствительности**



Классификация анальгетиков

I. Опиоидные (наркотические) анальгетики

□ Агонисты опиоидных рецепторов

- Морфина гидрохлорид*
- Тримеперидина гидрохлорид* (Промедол)
- Фентанил*
- Суфентанил (не зарегистрирован в РФ)

□ Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов

- Пентазоцин
- Налбуфин*
- Бупренорфин*
- Бупренорфин*

Классификация анальгетиков

II. Неопиоидные препараты центрального действия с анальгетической активностью

- **Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики**

Производные парааминофенола

- **Парацетамол***

Классификация анальгетиков

- Препараты из различных фармакологических групп с анальгетической активностью
 - Карбамазепин* (противоэпилептическое средство)
 - Клонидин* (α_2 -адреномиметик, антигипертензивное средство)
 - Amitриптилин* (антидепрессант)
 - Кетамин* (антагонист NMDA-рецепторов, диссоциативная анестезия)
 - Динитроген оксид* (закись азота, средство для ингаляционного наркоза)
- Анальгетики смешанного механизма действия (опиоидный и неопиоидный компоненты)
 - Трамадол

Классификация наркотических (опиоидных) анальгетиков по химической структуре

■ производные фенантрена

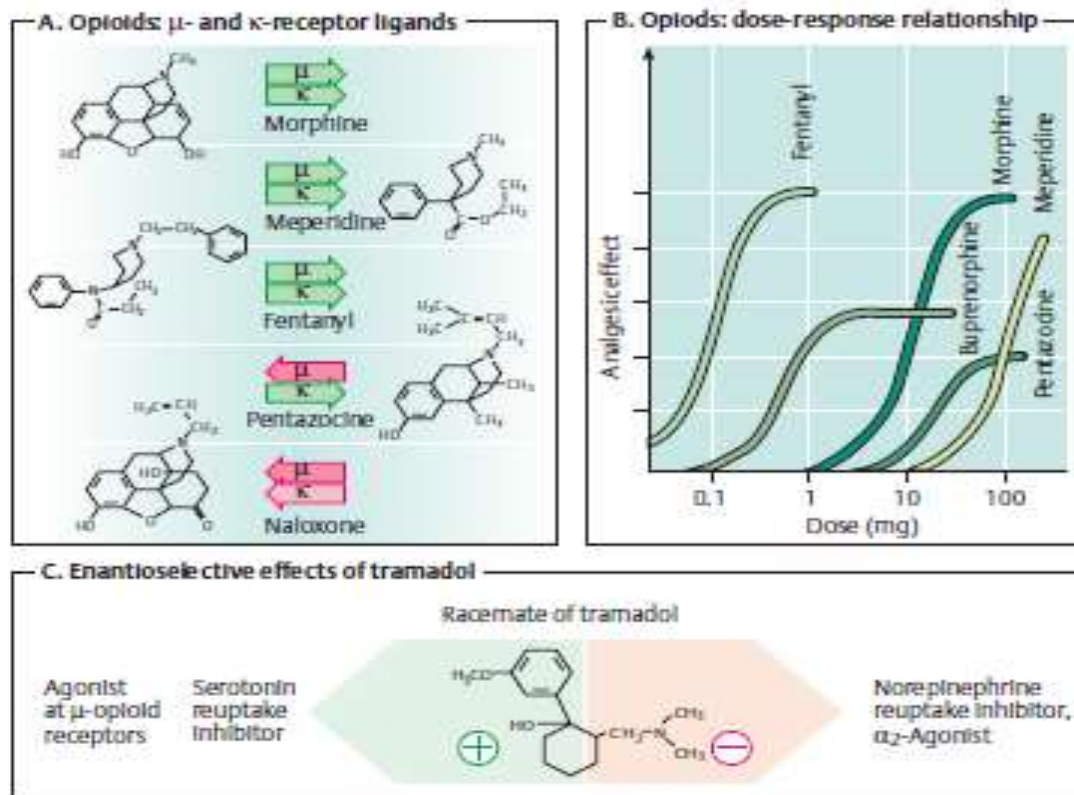
- морфин (μ -рецепторы +++; κ +++; δ +++)
- бупренорфин (μ -рецепторы +++; κ -; δ -)

■ производные пиперидина

- промедол (μ -рецепторы ++; κ +; δ +)
- фентанил (μ -рецепторы +++; κ +; δ +)

■ производные морфанов

- буторфанол (μ -рецепторы -/+; κ +++; δ -)



Отличительные особенности наркотических анальгетиков

- **Высокая анальгетическая активность**
- **Влияние на психические функции (эйфория, дисфория)**
- **Физическая зависимость (абстинентный синдром при отмене препарата)**
- **Развитие толерантности при повторном применении**
- **Психическая зависимость (аддикция)**
- **Специфические антагонисты**

Показания к применению наркотических анальгетиков

■ Обезболивание

- При стойких сильных болях (травмы, злокачественные новообразования, перенесенные операции, инфаркт миокарда)
- Обезболивание родов (промедол)
- Печеночные и почечные колики, спастическая непроходимость (промедол)

■ Отек легких, острая левожелудочковая недостаточность (морфин)

■ Шок (в комбинации с другими препаратами)

■ Кашель

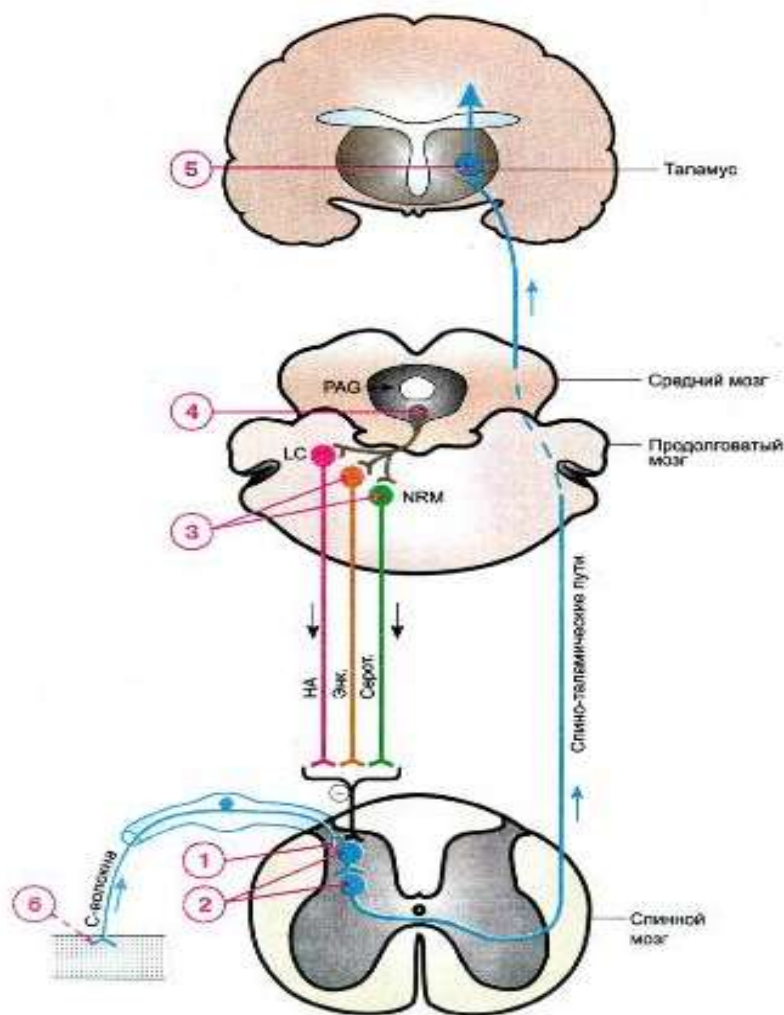
- для подавления непродуктивного кашля (кодеин, этилморфин, декстрометорфан, морфин)

■ Премедикация

■ Для эпидуральной и субарахноидальной анестезии (морфин)

■ Нейролепттанальгезия (таламонал)

Возможные точки приложения действия морфина



Возможные точки приложения действия морфина. Анальгетический эффект морфина обусловлен его стимулирующим влиянием на опиоидные рецепторы на разных уровнях ЦНС: 1 — влияние на пресинаптические рецепторы первичных афферентов (приводит к снижению высвобождения медиаторов, например, субстанции P); 2 — влияние на постсинаптические рецепторы нейронов заднего рога спинного мозга, приводящее к угнетению их активности; 3, 4 — активация антиноцицептивной системы среднего и продолговатого мозга (центральное серое вещество, ядра шва) усиливает нисходящее тормозное влияние на проведение болевых импульсов в задних рогах спинного мозга; 5 — угнетение межнейронной передачи болевых импульсов на уровне таламуса; 6 — при воспалении — снижение чувствительности окончаний афферентных нервов.

PAG — околосолитарное серое вещество; LC — голубое пятно; NRM — большое ядро шва; HA — адренергические волокна; Энк. — энкефалинергические волокна; Серот. — серотонинергические волокна; (—) — тормозное влияние.

Основные эффекты морфина (центральные)

❖ Угнетающие

- Подавление боли
- Седативный и снотворный эффекты
- Угнетение центра дыхания
- Угнетение кашлевого рефлекса
- Угнетение центра терморегуляции
- Снижение секреции АКТГ, гонадотропных гормонов

❖ Стимулирующие

- Эйфория
- Стимуляция центров глазодвигательных нервов (миоз)
- Стимуляция центров блуждающих нервов
- Повышение продукции пролактина, СТГ, антидиуретического гормона
- Стимуляция рецепторов пусковой зоны рвотного центра

Основные эффекты морфина (периферические)

❖ Угнетающие

- Угнетение моторики желудка и пропульсивной перистальтики кишечника
- Угнетение секреции желез желудка, поджелудочной железы, кишечника

❖ Стимулирующие

- Повышение тонуса сфинктеров ЖКТ
- Повышение тонуса мышц кишечника
- Повышение тонуса сфинктера Одди
- Повышение тонуса мышц бронхов
- Повышение тонуса сфинктеров мочеточников и мочевого пузыря

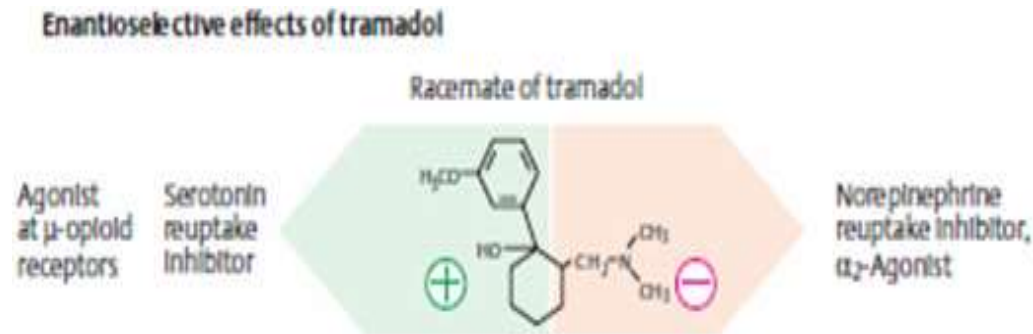
Побочные эффекты морфина

- **Физическая и психическая зависимость**
- **Угнетение центра дыхания**
- **Ваготония**
- **Брадикардия, снижение АД**
- **Бронхоспазм**
- **Диспептические расстройства
(тошнота, рвота, обстипация)**
- **Атония кишечника, холестаз**
- **Нарушение оттока мочи**

Трамал

- **Трамadol 4-фенил-пиперидиновый аналог кодеина**
неселективный агонист опиоидных рецепторов с
наибольшим сродством к мю-рецепторам

- **не угнетает дыхание**
и кровообращение
- **не нарушает моторику ЖКТ**
и мочевыводящих путей
- **при длительном применении**
не вызывает зависимость
- **стимулирует высвобождение норадреналина,**
серотонина (усиление нисходящих тормозных влияний)
- **является агонистом α_2 -адренорецепторов**
- **влияет на ГАМК-ергическую передачу**



- **Показания**

- **согласно критериям ВОЗ о трехступенчатой терапии боли, находится на**
второй ступени (опиоид средней анальгетической потенции):
- **купирование умеренных и сильных болевых синдромов различного**
генеза (при злокачественных опухолях, остром инфаркте миокарда,
невралгиях, травмах), при противопоказаниях/отсутствии эффекта НПВС

Антагонисты опиоидных рецепторов

- **Налоксон, налтрексон - полные конкурентные антагонисты мю-, дельта- и каппа-опиоидных рецепторов, вытесняет агонисты из связи с ними**

Имеют сравнительно высокое сродство к мю-рецепторам и меньший аффинитет к другим подтипам опиоидных рецепторов

- **Налоксон**
 - **мало эффективен при приеме внутрь, имеет короткую продолжительность действия (1-2 часа в/в)**
 - **полностью устраняет эффекты морфина в течение 1-3 мин**
 - **вызывает абстиненцию у морфин-зависимых пациентов**
 - **при передозировке эффективно нормализует дыхание, сознание, величину зрачков, активность кишечника и т.д.**
 - **показания**
 - **острая интоксикация наркотическими анальгетиками (обычная доза 0,1-0,4 мг в/в)**
- **Налтрексон используется в комплексной терапии опиоидной зависимости после купирования абстинентного синдрома**