

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»**

Кафедра общей и клинической фармакологии

Авторы:

А.В. Сенникова, старший преподаватель

Е.И. Михайлова, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

для проведения практического занятия

по дисциплине «Фармакология» со студентами

3 курса лечебного факультета и факультета иностранных студентов,
обучающихся по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело»

ТЕМА 12: «АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА»

Время: 3 часа

Утверждено на заседании кафедры общей и клинической фармакологии
протокол № 18 от 30.06.2022г.

УЧЕБНЫЕ И ВОСПИТАТЕЛЬНЫЕ ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ, МОТИВАЦИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Боль – одна из наиболее частых жалоб, с которой приходится сталкиваться врачам всех специальностей. При этом известно, например, что выраженная послеоперационная боль ассоциируется с более высоким риском периоперационных осложнений, в то время как адекватная послеоперационная аналгезия обеспечивает раннюю безболезненную активизацию пациента и позволяет в целом улучшить исходы хирургического вмешательства. Однако, если с острой болью врачи справляются достаточно успешно с помощью современных анальгетиков, то в вопросах терапии хронической боли остается еще немало белых пятен. Поэтому проблеме боли и обезболивания во всем мире до сего момента уделяется немалое внимание.

Наркотические анальгетики характеризуются сильным обезболивающим действием, что обеспечивает возможность их использования при травмах и таких заболеваниях, которые сопровождаются выраженным болевым синдромом, например, злокачественных новообразованиях, инфаркте миокарда и т.д. Однако, наряду с аналгетическим эффектом, они оказывают влияние на центральную нервную систему человека, проявляющееся в развитии эйфории, а при повторном применении привыкания и лекарственной зависимости. Кроме того, увеличение дозы лекарственного препарата сопровождается повышенным риском появления угнетения дыхательного центра. Поэтому знание фармакологических особенностей, правил хранения, выписывания и отпуска из аптек лекарственных средств этой группы необходимы врачам разного профиля.

Ненаркотические анальгетики имеют противовоспалительное, жаропонижающее и периферическое аналгетическое действия и в отличие от наркотических анальгетиков не влияют на дыхательный центр и не вызывают при длительном приеме развития лекарственной зависимости. Эта особенность обеспечила их широкое применение в клинике. Более того, многие пациенты используют ненаркотические анальгетики при головной, зубной, мышечной и суставной болях в качестве самолечения. Безрецептурная выдача этих препаратов в аптеках требует активной санитарно-просветительной работы со стороны врачей, которые должны объяснять пациентам пользу и возможные риски от их использования.

В ряде случаев для уменьшения боли могут быть использованы и, так называемые, коанальгетики, т.е. такие лекарственные препараты, которые кроме своего основного действия могут оказывать и аналгезирующий эффект (клофелин, карбамазепин, амитриптилин и др.). Знание и успешное применение коанальгетиков поможет врачу своевременно и эффективно справиться с болевым синдромом с тех ситуациях, когда основные аналгезирующие средства не оказывают должного эффекта.

Учебная цель:

– формирование специализированных компетенций применения знаний об классификации, фармакокинетических и фармакодинамических свойствах, показаниях к назначению и побочных эффектах анальгетиков.

Воспитательная цель:

– развить свой ценностно-личностный, духовный потенциал, сформировать качества патриота и гражданина, готового к активному участию в экономической,

производственной, социально-культурной и общественной жизни страны; осознать социальную значимость своей будущей профессиональной деятельности, научиться соблюдать учебную и трудовую дисциплину, нормы медицинской этики и деонтологии.

Задачи:

В результате проведения учебного занятия студент должен

знать:

классификацию и основные характеристики анальгезирующих средств, фармакодинамику и фармакокинетику, показания и противопоказания к их применению, побочные эффекты; зависимость фармакотерапевтического эффекта от свойств лекарственных средств, условий их применения в зависимости от особенностей и состояния организма;

— особенности фармакокинетики и фармакодинамики средств по теме занятия, достоинства и недостатки различных лекарственных форм, используемых для терапии неотложных состояний;

— принципы изыскания и испытания новых анальгезирующих средств; информационно-справочные и поисковые системы;

уметь:

— анализировать показатели фармакокинетики и особенности фармакодинамики анальгезирующих средств, оценивать возможность развития эффекта при их применении;

— анализировать действие средств по теме занятия по совокупности их фармакологических свойств и возможность их использования для терапевтического лечения; выписывать их в рецептах;

— использовать различные лекарственные формы анальгезирующих средств при лечении патологических состояний, исходя из особенностей их фармакодинамики и фармакокинетики;

— работать с научной литературой, вести поиск информации о применении и действии изучаемых препаратов;

владеть:

— навыками использования основных фармакокинетических параметров и сведений о зависимости фармакодинамики от свойств анальгезирующих средств, условий их применения, особенностей их форм выпуска, дозового режима и путей доставки лекарственных препаратов в организм;

— правилами назначения изучаемых лекарственных препаратов при лечении, профилактике различных заболеваний и патологических состояний с учетом показаний;

— навыками выбора анальгезирующих средств для лечебных мероприятий при наиболее часто встречающихся заболеваниях и состояниях у взрослого населения и подростков;

— навыками поиска, анализа и обобщения информации о применении и действии средств по теме занятия.

Мотивация для усвоения темы:

Специфика подготовки врачей по данной специальности определяет необходимость целенаправленного изучения студентами знаний об классификации, фармако-

кинетических и фармакодинамических свойствах, показаниях к назначению и побочных эффектах анальгезирующих средств.

МАТЕРИАЛЬНОЕ ОСНАЩЕНИЕ

Справочная и информационная литература, схемы, таблицы, презентации, коллекция лекарственных препаратов.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИЗ СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН

1. Современные представления о системах восприятия и регулирования боли в организме. Ноцицептивная система – специфический и неспецифический пути проведения болевого импульса; медиаторы боли.
2. Антиноцицептивная система, медиаторы антиноцицептивной системы и их предшественники, механизмы купирования боли.
3. Опиатные рецепторы – локализация, гетерогенность (μ -, κ -, δ -, σ -), эффекты активации, эндогенные лиганды.
4. Понятие о лекарственной зависимости.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ

1. Классификация анальгезирующих средств.
2. Наркотические анальгетики (опиоиды) и их антагонисты. Агонисты опиоидных рецепторов (морфин, кодеин, тримеперидин, фентанил, метадон). Агонисты-антагонисты (пентазоцин) и частичные агонисты опиоидных рецепторов (бупренорфин). Антагонисты опиоидов (налоксон, налтрексон). Молекулярные и клеточные механизмы действия, основные фармакологические эффекты, фармакокинетика опиоидов.
3. Характеристика основных групп опиоидов. Области медицинского применения наркотических анальгетиков, побочные и токсические эффекты, противопоказания.
4. Острое отравление опиоидами и принципы его фармакотерапии. Хроническая токсичность и лекарственная зависимость. Принципы фармакотерапии наркомании и абстинентного синдрома. Взаимодействие опиоидов с другими лекарственными средствами.
5. Ненаркотические анальгетики (нефопам, парацетамол, ибупрофен, кетороллак, ацетилсалициловая кислота, комбинированные средства) и анальгетики смешанного типа действия (трамадол): механизмы болеутоляющего действия, другие фармакологические эффекты, применение, побочные эффекты, противопоказания.
6. Сравнительная характеристика ненаркотических и наркотических анальгетиков, критерии выбора для купирования болевых синдромов различного генеза. Понятие о нейролептаналгезии.
7. Средства, используемые при нейропатических болевых синдромах.
8. Принципы фармакотерапии мигрени. Средства для купирования острых приступов: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, агонисты 5HT₁-рецепторов (суматриптан), алкалоиды спорыньи (эрготамин), противорвотные средства (метоклопрамид). Средства для профилактики приступов мигрени: пизотифен, β -

адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты, вальпроевая кислота, блокаторы кальциевых каналов, ципрогептадин.

9. Средства для лечения острых и хронических болевых синдромов (вспомогательные средства): клонидин, amitриптилин, карбамазепин, кетамин, бензофуорокин, баклофен, дифенгидрамин, фенитоин, вальпроевая кислота. Механизмы болеутоляющего действия, применение средств для лечения болевых синдромов.

ХОД ЗАНЯТИЯ

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.

Теоретическая часть

Теоретические вопросы изложены в приложении к методическим рекомендациям.

Практическая часть

1. Законспектировать теоретический материал, демонстрируемый преподавателем;

2. Освоить методику решения задач и выписывания рецептов по теме занятия.

Контроль усвоения темы

Проводится в форме самостоятельной письменной работы (решение практических задач и выписывания рецептов по индивидуальному заданию).

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ СРС

Время, отведенное на самостоятельную работу, может использоваться студентами на:

- подготовку к практическим занятиям;
- выполнение заданий по теме занятия в рабочей тетради;
- подготовку тематических докладов, рефератов, презентаций;
- конспектирование учебной литературы.

Основные методы организации самостоятельной работы:

– выполнение тестовых заданий и практических задач ЭУМК для самоконтроля и самооценки.

Перечень заданий СРС:

- решение практических задач ЭУМК;
- выполнение тестовых заданий ЭУМК.

Контроль СРС осуществляется в виде:

- оценки устного ответа на вопрос, сообщения, доклада или решения задачи на практических занятиях;
- индивидуальной беседы.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ УСРС

Рекомендуемые формы организации УСРС:

- выполнение заданий по теме занятия в рабочей тетради;
- написание реферата на заданную тему;
- подготовка доклада и мультимедийной презентации по заданной теме.

Перечень заданий УСРС:

Темы рефератов / мультимедийных презентаций:

1. Наркомания – глобальная социальная проблема и ее оценка.
2. Социальное значение наркомании и основы его фармакотерапии.

Формы контроля выполнения УСРС:

- проверка и оценивание реферата по заданной теме;
- проверка и оценивание мультимедийной презентации по заданной теме.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Харкевич, Д. А. Фармакология : учебник для использования в учеб. процессе образоват. организаций, реализующих программы высш. образования по специальностям 33.05.01 "Фармация", 31.05.01 "Лечеб. дело", 31.05.02 "Педиатрия", 32.05.02 "Мед.-профилат. дело", 31.05.03 "Стоматология" / Д. А. Харкевич. - 12 изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 754 с. : ил., табл., фот. - Рек. ФГАУ "ФИРО".

2. Конорев, М. Р. Курс лекций по фармакологии. В 2 т. Т. 2, ч. 1 : для студентов 3 и 4 курсов фармацевт. фак. учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 08 "Фармация" / М. Р. Конорев, И. И. Крапивко, Д. А. Рождественский ; УО "ВГМУ", Каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПКипК. - Витебск: ВГМУ, 2019. - 294 с.: ил., табл. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.

3. Конорев, М. Р. Курс лекций по фармакологии. В 2 т. Т. 2, ч. 2 : для студентов 3 и 4 курсов фармацевт. фак. учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1-79 01 08 "Фармация" / М. Р. Конорев, И. И. Крапивко, Д. А. Рождественский ; УО "ВГМУ", Каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПКипК. - Витебск: ВГМУ, 2019. - 165 с.: ил. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.

4. Кратко о лекарственных средствах: учебно – методическое пособие для студентов 3 курса лечебного., мед.-диагност., фак. подг. спец. для зарубеж. стран, 6 курса лечебного факультета и фак. подг. спец. для зарубеж. стран, аспирантов, магистрантов, учреждений мед. образования: в 2 ч. / Е. И. Михайлова [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2019. – Ч. 1. – 56 с.

5. Кратко о лекарственных средствах: учебно – методическое пособие для студентов 3 курса лечебного., мед.-диагност., фак. подг. спец. для зарубеж. стран, 6 курса лечебного факультета и фак. подг. спец. для зарубеж. стран, аспирантов, магистрантов, учреждений мед. образования: в 2 ч. / Е. И. Михайлова [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2019. – Ч. 2. – 84 с.

Опиоидные (наркотические) анальгетики – лекарственные средства, блокирующие или ослабляющие передачу болевых импульсов на различных уровнях ЦНС, в том числе и в коре больших полушарий, изменяющие эмоциональную окраску боли и реакцию на нее

Классификация	Агонисты опиоидных рецепторов		Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов и частичные агонисты*	Со смешанным механизмом действия	Чистые антагонисты опиоидных рецепторов
	Сильные агонисты	Слабые агонисты			
Препараты	1. Морфин 2. Тримеперидин (промедол) 3. Метадон 4. Фентанил 5. Суфентанил	6. Кодеин 7. Оксикодон 8. Гидрокодон	9. Пентазоцин 10. Буторфанол 11. Бупренорфин* 12. Лоперамид (имодиум)*	13. Трамадол	14. Налоксон 15. Налмефен 16. Налтрексон
Механизм действия	Связываются с опиоидными рецепторами ЦНС (μ , δ , κ), что приводит к угнетению выделения альгогенов (медиаторов боли) на всем пути прохождения болевых импульсов. Угнетают вставочные нейроны спинного мозга, ретикулярную формацию, таламические болевые центры, лимбическую систему, суммационную способность коры головного мозга		1. Возбуждают κ -рецепторы, блокируют μ -рецепторы (9,10). 2. Имеет большое сродство к μ -рецепторам, но возбуждает их слабо (11). 3. Возбуждает периферические μ -рецепторы (12).	1. Возбуждает опиоидные рецепторы (в большей степени μ -рецепторы). 2. Ингибирует обратный захват серотонина.	Блокируют опиоидные рецепторы
Фармакологические эффекты	<p>Центральные эффекты: 1. Эффекты угнетения ЦНС (анальгезия, дисфория, эйфория; угнетение дыхательного и кашлевого центров; сон) (1-11,13); 2. Эффекты возбуждения ЦНС (рвота, миоз, судороги, ригидность мышц туловища) (1-11,13).</p> <p>Периферические эффекты: 1. Запор, спазм мускулатуры желчевыводящих путей и мочеточников, выделение гистамина из тучных клеток, снижение выделительной функции почек, снижение тонуса матки (1, 3-11, 13); 2. Антидиарейный (замедляет перистальтику кишечника) (12).</p>				Предотвращают, ослабляют или устраняют эффекты опиоидных агонистов
Показания	1. Обезболивание: а) сильная острая боль (инфаркт миокарда, отек легких, травмы, ожоги); б) сильная хроническая боль невоспалительного происхождения (рак); в) боль при хирургических операциях (премедикация и непосредственно во время операции) 2. Печеночная, кишечная, почечная колика (2, остальные – в комбинации со спазмолитиками) 3. Боль при родах (2) 4. Сухой кашель (1, 6) 5. Неинфекционная диарея (12)				1. Отравление наркотическими анальгетиками 2. Прекращение действия опиоидов в послеоперационный период 3. Алкогольная кома
Побочные эффекты	1. Лекарственная зависимость (1-11, 13-16) 2. Толерантность 3. Угнетение дыхания (1-11, 13-16) 4. Судороги (1,2,13) 5. Тошнота, рвота, запор 6. Психотомиметические реакции (галлюцинации, ночные кошмары и тревога) (9-10)				1. Тошнота, рвота 2. АГ, тахикардия, остановка сердца
Противопоказания	1. Гиперчувствительность 2. Угнетение дыхательного центра, выраженное угнетение ЦНС 3. Высокое ВЧД, травмы головного мозга 4. Абдоминальная боль неясной этиологии				1. Гиперчувствительность

NB!	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нейролептаналгезия – комбинация наркотического анальгетика (например, фентанила) и нейролептика (например, дроперидола). Атаралгезия – разновидность нейролептаналгезии, при которой достигается состояние угнетения сознания и болевой чувствительности, вызванное сочетанным действием наркотических анальгетиков и транквилизаторов. 2. Фентанил действует значительно сильнее морфина, но кратковременно (до 30 минут). 3. Тримеперидин (промедол) слабее морфина и, что важно, меньше угнетает дыхательный центр (считается препаратом выбора в акушерстве, педиатрии и гериатрии), а также обладает умеренным спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру (может применяться для купирования почечной, печеночной и кишечной колики). 4. Метадон из-за длительного действия вызывает более мягкий абстинентный синдром, поэтому используется для лечения опиоидной зависимости. 5. Лоперамид не обладает морфиноподобным действием на ЦНС, не оказывает выраженного анальгетического эффекта.
------------	--

Отравление морфином и его аналогами

Основные причины	<p>Острое отравление:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Случайная или преднамеренная передозировка при наркомании. 2. Передозировка при премедикации или в послеоперационном периоде у пациентов с хронической дыхательной или печеночной недостаточностью, а также при быстром болюсном введении наркотических анальгетиков для лечения отека легких, инфаркта миокарда и т. д. 3. Повышенная чувствительность к наркотическим анальгетикам. 4. У детей чаще в результате несчастных случаев или передозировки противокашлевых препаратов. <p><u>Смертельная доза морфина при приёме внутрь 0,5—1 г, при внутривенном введении 0,2 г. Смертельная концентрация в крови –0,14 мг/л.</u></p> <p>Хроническое отравление: длительный прием морфина и его аналогов (опиоидная зависимость).</p>
Клиника	<ol style="list-style-type: none"> 1. Острое отравление: покраснение лица, шеи, груди, одутловатость лица, кожный зуд, обморочное состояние («медиаторный» синдром). Вместо эйфории наступает дисфория с развитием галлюцинаций. Затем развивается угнетение сознания вплоть до комы, дыхание редкое (ЧД до 10 в мин), поверхностное с апное. Выражен «холинэргический» синдром — брадикардия, задержка мочеиспускания. Основными диагностическими симптомами опиатного отравления являются «точечные» зрачки и утрата их реакции на свет (за исключением тримеперидина). Однако при тяжелой гипоксии мозга зрачки расширяются (!). При длительной гипоксии развивается отек легких и мозга с гиперкинезами или тонико-клоническими судорогами. Смерть чаще всего наступает в результате блокады дыхательного центра. 2. При хронической интоксикации прекращение введения наркотиков приводит к развитию абстинентного синдрома (признак наличия физической лекарственной зависимости). Вначале возникают признаки психической зависимости: нервозность, потливость, необходимость принятия наркотика. Затем появляются признаки тяжелой физической зависимости, большей частью связанные с нарушением функций вегетативной нервной системы («вегетативная буря»): мидриаз, тахикардия, «гусиная кожа», кишечная колика, боли в мышцах, рвота, понос, одышка, лихорадка, зевота, тремор, слезотечение, а также анорексия и депрессия. Длительность абстинентного синдрома зависит от конкретного ЛС (например, у морфина – около 5 дней, пик приходится на 1-2 сутки). Смерть может наступить от болевого шока, инфаркта миокарда.
Меры помощи	<ol style="list-style-type: none"> 1. При остром отравлении: внутривенное введение антагонистов опиоидных анальгетиков – налоксон, налмефен. Действие налоксона непродолжительно (1-2 часа), поэтому при отравлении длительно действующими опиоидами (метадоном и др.) необходимо повторное введение налоксона (!) или введение антагониста с большей продолжительностью действия – налмефен (8-10 часов). Показано также восстановление проходимости дыхательных путей (ИВЛ и др. методы), оксигенотерапия, патогенетическая, дезинтоксикационная и симптоматическая терапия. 2. Лечение наркомании проводят метадоном. Это длительно действующий сильный агонист опиоидных рецепторов, по свойствам близок к морфину. Пик абстинентного синдрома – 1-я неделя (протекает более мягко, в отличие от морфина), длительность – 3 недели. Вместо метадона нередко используют бупренорфин. Оба вещества назначаются внутрь с постепенным снижением суточной дозы до полной их отмены. Для лечения наркомании с целью устранения смысла приема наркотиков-опиоидов используется также длительно действующий (48 часов) антагонист опиоидных анальгетиков – налтрексон. В комплексном лечении наркомании применяется клонидин (клофелин), который устраняет наблюдаемые при опиоидной абстиненции симптомы гиперактивности симпатической нервной системы.

АГ – артериальная гипертензия ВЧД – внутричерепное давление ЛС – лекарственное средство ЦНС – центральная нервная система ЧД – частота дыхания
 Ненаркотические анальгетирующие средства **см.** учебно-методические рекомендации к занятию по теме «Противовоспалительные и противоподагрические средства»