

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА НОВЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Балашова Татьяна Викторовна
доцент кафедры реанимации,
анестезиологии, интенсивной терапии,
скорой медицинской помощи, ФПК, ППС
ТГМУ
г. Владивосток

Эпидемиологические исследования,
проведенные в США, Англии, Франции,
Норвегии, Дании, Финляндии, Швеции,
Испании, России и других странах показали,
что от боли страдает
от 7 до 64% населения.

Частота развития хронической послеоперационной боли

Вмешательства	Частота (%)	Авторы
Операции на молочной железе	22-56	Wallace et al, 1996
Паховая грыжа	19	Callsenetal, 1999
Паховая грыжа с использованием сетки	43 (35*)	Nienhuij et al, 2005
АКШ	56 44	Eisenberg et al, 2001 Bar-El et al, 2005
Травмы таза	48	Meyhoffetal,2006
Бедренно-подколенное протезирование	23	Greiner et al, 2004
Артропластика бедренного сустава	28	Nikolajsen et al, 2006

Классификация болеутоляющих средств

(В.Чурюканов, М. Чурюканов, 2002)

А. Вещества, преимущественно центрального действия

I. Опиоидные (наркотические аналгетики)

- 1. Агонисты опиоидных рецепторов (морфин, фентанил)**
- 2. Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов**

II. Неопиоидные средства центрального действия с аналгетической активностью:

- 1. α_2 -адреномиметики (Клофелин)**
- 2. Блокаторы натриевых каналов клеточных мембран (Карбамазепин, Дифенин)**
- 3. Ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов (серотонина, норадреналина)**
- 4. Антагонисты возбуждающих аминокислот (Кетамин, Мемантин, Мидантан, Тизанидин)**

Классификация болеутоляющих средств

(В.Чурюканов, М. Чурюканов 2002)

- 5. Закись азота**
 - 6. Блокаторы гистаминовых H1-рецепторов, проникающие через гематоэнцефалический барьер (Димедрол)**
 - 7. ГАМК-В-миметики (Баклофен)**
 - 8. Блокаторы кальциевых каналов (L-типа: Верапамил, Нимодипин; N- типа: Зикотид)**
 - 9. Габапентин**
 - 10. Ингибиторы ЦОГ преимущественно в центральной нервной системе – производные парааминофенола – парацетамол**
- III. Аналгетики смешанного механизма действия (опиоидный и неопиоидный компоненты) - трамадол**

Классификация болеутоляющих средств

(В.Чурюканов, М. Чурюканов 2002)

Б. Вещества преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительного действия)

- 1. Вещества неизбирательного действия (ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2) (ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен, диклофенак, кетопрофен)**
- 2. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб)**
- 3. Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид)**

Направления поиска новых препаратов с аналгетической активностью



Специалистами института биорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН в сотрудничестве с дальневосточными коллегами из тропической актинии был выделен полипептидный токсин, ингибирующий функциональную активность TRPV1 (ванилоидный рецептор). Этот рецептор считается одним из важнейших интеграторов болевых и воспалительных стимулов.

Актинии на рисунке Эрнста Геккеля (1904)

Направления поиска новых препаратов с аналгетической активностью



©Warren Photographic

Пауки Lycosidae (тарантулы)

Из яда паука тарантула выделен селективный пептидный модулятор кальциевых каналов.

Из яда паука-волка *Geolycosa* был выделен пуротоксин-1, который селективно ингибирует одну из изоформ пуринергического рецептора, являющегося важным звеном болевых процессов, как в центральной, так и периферической нервной системе.

Направления поиска новых препаратов с аналгетической активностью



Черная мамба

Короткие пептиды, входящие в состав яда черной мамбы (названные мамбалгинами) блокируют протон-чувствительные ионные каналы в центральных и периферических нейронах и работают не хуже морфина.

Протон-чувствительные рецепторы связаны с передачей болевых стимулов.

Направления поиска новых препаратов с аналгетической активностью



**Красноголовая китайская
сколопендра**

**Яд китайских красноголовых
сколопендр содержит короткую
белковую молекулу Ssmба,
которая избирательно блокирует
потенциал-чувствительные
натриевые каналы в нейронах,
участвующих в передаче боли.**

Направления поиска новых препаратов с аналгетической активностью



ЛОСОСЬ

Кальцитонин, выделенный из лосося обладает самым сильным действием. Анальгезией обладает не вся молекула кальцитонина, а только небольшая ее часть, названная активным центром

Состав опия

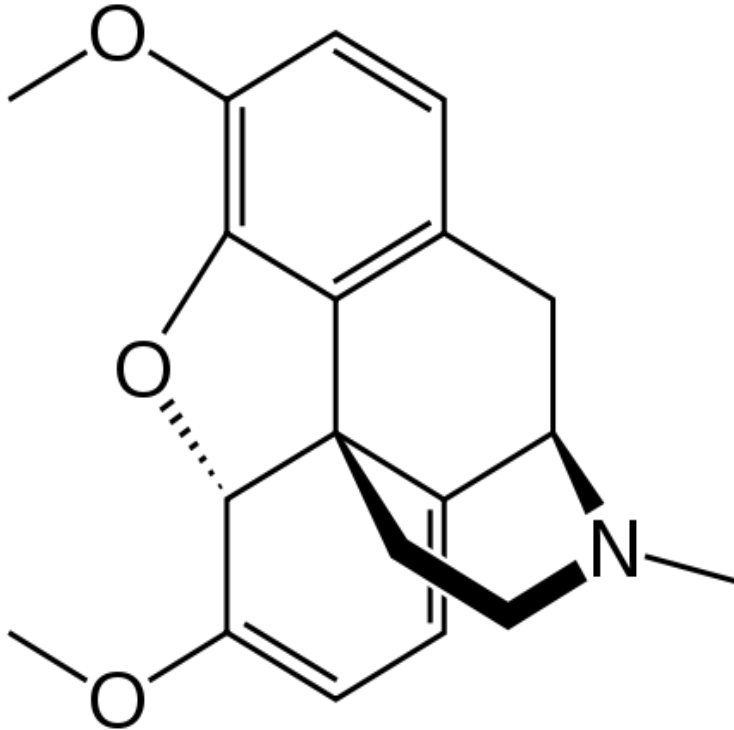


Мак опийный. Ботаническая иллюстрация из книги [«Köhler's Medizinal-Pflanzen»](#), 1887

- смолистые вещества
- слизистые вещества
- 26 алколоидов:
 1. морфин (0,3-0,5 %),
 2. апоморфин, кодеин (до 0,07 %),
 3. папаверин (до 0,05 %),
 4. тебаин, лауданин, наркотин, редин и другие.

По химическому строению алкалоиды мака относятся к производным фенантрена и изохинолина. В растении содержатся также β -ситостерин и органические кислоты. В зрелых семенах найдено около 40—56 % жирного масла

тебаин



Из тебаина, при помощи реакции

Дильса-Альдера синтезируются

- бупренорфин
- дипренорфин
- эторфин

через реакцию окисления

- оксикодон
- налоксон
- налтрексон
- налбуфин

Входит в состав омнопона.

Биполярные модуляторы функции опиатов (биполярные анальгетики)

- **центральные симпатомиметики - агонисты α_2 -адренорецепторов (клофелин, мевазерол, декстметомидин)**
- **агонисты имидазолиновых рецепторов (гуанфацин, эндогенный амин агматин)**
- **антагонисты NMDA-глутаматных рецепторов (неспецифический антагонист - кетамин)**
- **ингибиторы NO-синтазы**

Общие свойства опиоид-модулирующих средств

- **потенцируют анальгезию, вызванную наркотическими анальгетиками;**
- **препятствуют нарастанию толерантности;**
- **блокируют вегетативные и поведенческие симптомы абстинентного синдрома;**
- **обладают собственной антиболевым активностью.**

Эндогенный полиамин - агматин

- **продукт декарбоксилирования аминокислоты аргинина**
- **по современным представлениям выполняет роль нейротрансмиттера:**
 1. **агматин синтезируется в нервных клетках**
 2. **депонируется в синаптических везикулах**
 3. **высвобождается из аксонов при деполяризации Са-зависимым механизмом**
 4. **инактивируется путем обратного захвата при участии ферментов деградации**
 5. **действует на соответствующие постсинаптические рецепторы**

АГМАТИН

что известно сегодня о биогенном полиамине?

- доказана вовлеченность данного нейроаминна в реализацию депрессии, судорожной активности, наркотической зависимости;**
- единодушно признана антиболевая активность экзогенно введенного агматина;**
- агматин является ингибитором всех трех типов NO-синтаз и антагонистом NMDA-глутаматных рецепторов (эти эффекты возможно обеспечивают некоторые антиболевые свойства агматина, нейропротекторный эффект при нейротравме);**

АГМАТИН

что известно сегодня о биогенном полиамине?

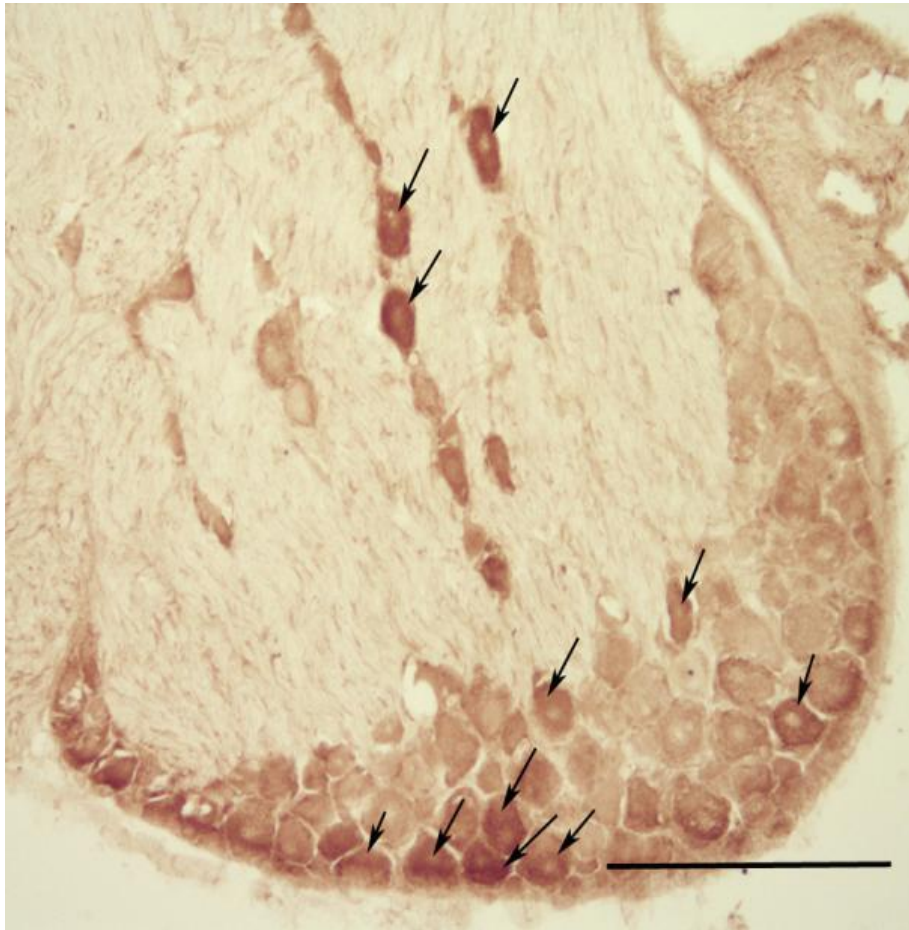
- **предполагается косвенное участие агматина в механизмах ангиоцицепции, опосредованной системой α_2 -адренорецепторов и имидазолиновых-1 рецепторов;**
- **источником образования NO и агматина является единый предшественник – аминокислота аргинин;**
- **цитостатическому эффекту NO противостоит про-пролиферативная активность агматина;**
- **в процессах регуляции артериального давления NO и агматин выступают в роли синергистов;**

АГМАТИН

ЧТО ИЗВЕСТНО СЕГОДНЯ О БИОГЕННОМ ПОЛИАМИНЕ?

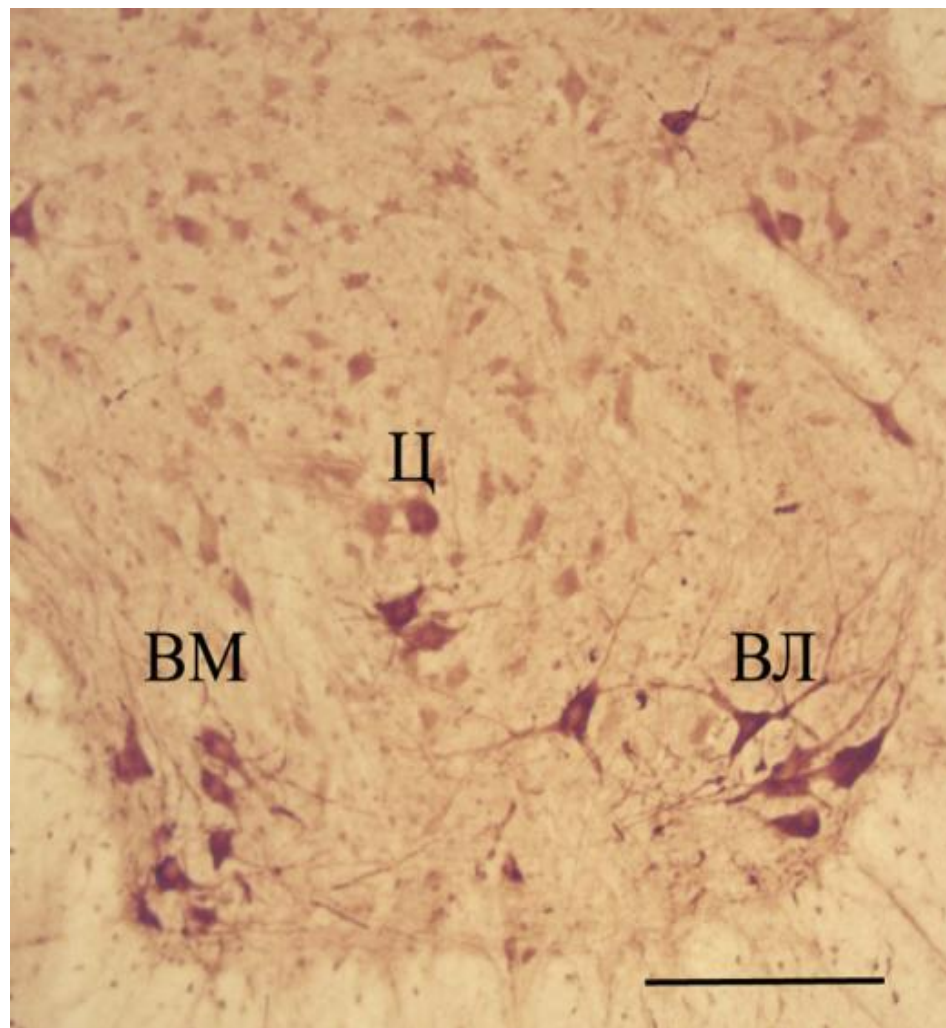
- **распределение агматиназы (ключевого фермента деградации агматина) не имеет единодушного мнения:**

автор/авторы	локализация агматиназы в мозге
Sastre et al., (1996)	преимущественная локализация в гипоталамусе, меньшую активность в продолговатом мозге и гиппокампе и минимальную в коре и стриатуме.
Bernstein et al., (2011)	агматиназа-позитивные корковые и гиппокампальные интернейроны представлены достаточно обширной популяцией, фермент синтезируют практически все нейроны Пуркинье в мозжечке, и небольшую активность имеют некоторые ядра эпителиума и гипоталамуса.



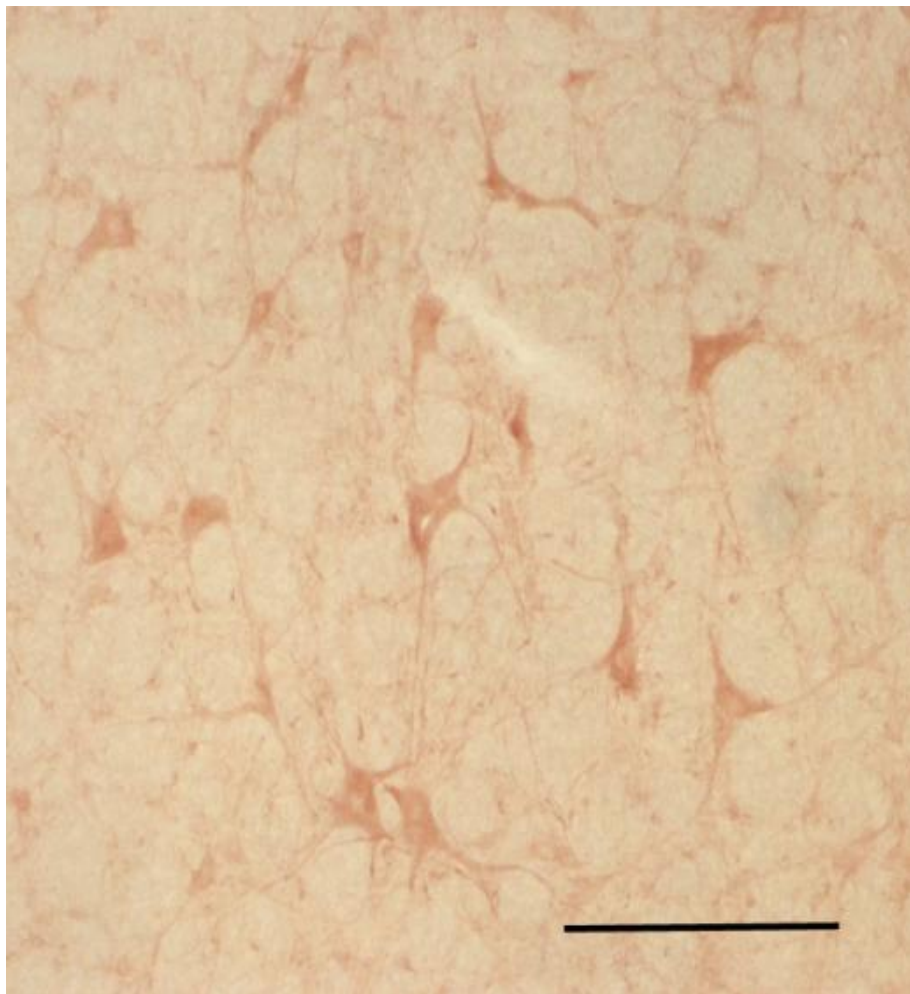
**Фермент со средней и
высокой активностью
локализуется в
крупных
псевдоуниполярных
нейронах**

СПИННОМОЗГОВОЙ ГАНГЛИЙ



**локализация
агматиназы в
мотонейронах вендро-
медиального (ВМ),
вендро-латерального
(ВЛ) и центрального (Ц)
ядер переднего рога
спинного мозга**

**ядра переднего рога
спинного мозга**



**Агматиназа в
популяции крупных
мультиполярных
нейронов
рострального вентро-
медиального ядра
ретикулярной
формации
продолговатого мозга**

**вентро-медиального ядра
ретикулярной формации
продолговатого мозга**

АГМАТИН

какие вопросы не решены?

- неизвестна роль агматина в процессах нормального функционирования мозга;**
- до настоящего времени отсутствует детальная характеристика нейронов, синтезирующих данный нейротрансмиттер в головном и спинном мозге человека и животных;**
- полностью отсутствуют данные о реакции агматинергической системы человека на боль;**

АГМАТИН

какие вопросы не решены?

- не известны механизмы реализации антиболевого активности агматина при острой и нейропатической боли;**
- не понятны особенности взаимодействия агматина с про- и антиболевыми нейротрансмиттерными системами;**
- неизвестна со-локализация и топографические взаимодействия агматина с известными нейромедиаторами в различных регионах ЦНС;**

Спасибо за внимание!