

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ  
МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМ.С.З.ГЖИЦЬКОГО  
ФАКУЛЬТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ ГІГІЄНИ, ЕКОЛОГІЇ ТА ПРАВА

Кафедра фармації та біології

ДИПЛОМНА РОБОТА  
за ОС «Магістр»

на тему: «ХІМІЯ НАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ  
ЯК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

Виконав: студент 6 курсу  
спеціальність 226 *«Фармація, промислова фармація»*

Стибель Тарас Володимирович

Керівник:

к.фарм.н., доцент \_\_\_\_\_ Новікевич О. Т.

Рецензент:

завідувач кафедри аналітичної і токсикологічної хімії

ЛНМУ імені Данила Галицького

к.фарм.н., доцент Галькевич І.Й.

ЛЬВІВ 2025

## З М І С Т

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА НАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ ЯК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ ТА МЕХАНІЗМ ДІЇ	7
1.1.Рекомендації та підходи до раціональної фармакокорекції хронічного больового синдрому (ХБС)	8
1.2.Механізм дії наркотичних анальгетиків. Класифікація та функціональне значення опіатних рецепторів	
1.2.1.Нейрофізіологічні основи виникнення та передачі болю	10
1.2.2.Класифікація та локалізація опіатних рецепторів	11
1.2.3.Функціональне значення опіатних рецепторів	12
1.2.4.Механізм дії наркотичних анальгетиків	12
1.3.Класифікація та загальна характеристика наркотичних анальгетиків .	14
1.3.1.Класифікація наркотичних анальгетиків	14
1.3.2.Поширення в природі похідних морфіану	15
1.3.3.Вплив л юрфіну на організм людини	16
1.3.4.Агоністи опіатних рецепторів	18
1.3.5.Агоністи-антагоністи опіатних рецепторів	19
1.3.6.«Чисті» антагоністи опіатних рецепторів	20
1.3.7.Наркотичні анальгетики «неморфіанової» структури	20
1.4. Фармакотерапевтична характеристика опіатних анальгетиків, які використовують для терапії хронічного больового синдрому в онкохворих	21
1.5. Особливості застосування в медичній практиці лікарських форм з модифікованим вивільненням, що вміщують наркотичні анальгетики..	24
1.6.Побічні ефекти наркотичних анальгетиків	26
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОБУВАННЯ ТА СИНТЕЗУ, ВЛАСТИВОСТІ,	

ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ, ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ НАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ, ПОХІДНИХ МОРФІНАНУ	29
2.1. Похідні морфіану як агоністи опіатних рецепторів	34
2.1.1. Морфіну гідрохлорид	34
2.1.2. Кодеїн	42
2.1.3. Кодеїну фосфат	47
2.1.4. Етилморфіну гідрохлорид	48
2.2. Агоністи-антагоністи опіатних рецепторів	51
2.2.1. Налорфіну гідрохлорид	51
2.2.2. Нальбуфін	52
2.2.3. Буторфанол	53
2.3. Лікарські засоби з групи антагоністів опіатних рецепторів	54
2.3.1. Налоксону гідрохлорид	55
2.3.2. Налтрексон	56
2.4. Зв'язок між хімічною структурою похідних морфіану та їх фармакологічною активністю. Морфінове правило	58
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ, МЕТОДИ АНАЛІЗУ І ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ НАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ З ГРУПИ ПОХІДНИХ МОРФАНУ, ПІПЕРИДИНУ ТА ЦИКЛОГЕКСАНОЛУ	60
3.1. Похідні морфану - замінники морфіну	63
3.1.1. Пентазоцин	63
3.2. Наркотичні анальгетики, похідні піперидину	65
3.2.1. Промедол	65
3.2.2. Просидол	68
3.2.3. Фентанілу цитрат	69
3.3. Наркотичні анальгетики, похідні циклогексанолу	71
3.3.1. Трамадол	71
3.3.2. Тилідин	74

ВИСНОВКИ 75

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 76

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Незважаючи на суттєві досягнення в створенні нових лікарських засобів, проблема лікування гострого та хронічного болю залишається актуальною. Це пов'язано, перш за все, із зростанням кількості оперативних втручань, захворювань різного генезу, зокрема онкологічних, а також техногенних аварій та катастроф, терористичних актів тощо. Окрім хворих на рак, від болю страждають інші пацієнти, у тому числі ті, що живуть з ВІЛ, туберкульозом або мають різні інфекції або хвороби, та можуть відчувати сильний гострий або хронічний біль. Для усунення болю різного походження використовуються три основні групи препаратів. До них належать наркотичні анальгетики, місцеві анестетики, нестероїдні протизапальні засоби. Найбільш поширеними є наркотичні анальгетики. В значній мірі ефективність знеболення зумовлена правильним вибором медикаментозних фармакологічних засобів, раціональне призначення препарату на підставі врахування патогенезу болю, а також динамічної оцінки інтенсивності болю.

Незважаючи на наявність великої кількості різних анальгетиків, застосування морфіну гідрохлориду та його синтетичних аналогів складає основну частку знеболювання у хворих із післяопераційним болем, при травматичних ушкодженнях, опікових травмах, пологовому болю. Тому знання номенклатури, принципів дозування, уміння розбиратися в механізмах дії на молекулярному рівні, особливостях фармакодинаміки, вирішувати питання раціонального застосування і взаємозаміни лікарських засобів з групи наркотичних анальгетиків є необхідними для фахової практичної діяльності сучасного кваліфікованого провізора та лікаря.

**Мета і задані дослідження.** Метою даної роботи був детальний огляд та дослідження класифікації та механізму дії, методів добування та синтезу, фізико-хімічних властивостей, особливостей якісного та кількісного аналізу, застосування в медицині та особливостей взаємозв'язку «структура - дія» лікарських засобів з групи наркотичних анальгетиків.

Для досягнення мети були поставлені такі завдання:

>на основі літературних даних розглянути процес виникнення, поширення та сприйняття больових відчуттів, а також можливі шляхи їх пригнічення;

>дослідити класифікацію та функціональне значення опіатних рецепторів;

> проаналізувати класифікацію та механізм дії наркотичних анальгетиків;

>розглянути методи добування та синтезу, якісного та кількісного аналізу, застосування в медицині наркотичних анальгетиків, похідних морфінану;

>дослідити закономірності в контексті кореляції «структура - активність» для агоністів/антагоністів опіатних рецепторів серед похідних морфінану;

>розглянути методи синтезу, дослідження ідентичності, визначення кількісного вмісту та особливості фармакологічної дії похідних морфану, піперидину та циклогексанолу як аналогів наркотичних анальгетиків.

**Об'єкти дослідження:** наркотичні (опіодні) анальгетики як лікарські засоби.

**Предметом дослідження:** похідні морфінану, бензоморфану, піперидину та циклогексанолу як агоністи, синергоагоністи або антагоністи опіатних рецепторів, які проявляють анальгетичну дію на центральному рівні.

**Наукова новизна роботи.** Проведено порівняльну характеристику наркотичних анальгетиків з різних хімічних груп. Систематизовано методи їх одержання та синтезу, якісного та кількісного аналізу, досліджено особливості фармакологічної дії, встановлено певні закономірності в контексті залежності «структура - активність».

**Структура роботи.** Дипломна робота викладена на 80 сторінках тексту і складається зі вступу, 3-ох розділів, висновків та списку використаних джерел, містить дві таблиці і п'ять рисунків.

## РОЗДІЛ 1.

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА НАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ ЯК ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ ТА МЕХАНІЗМ ДІЇ

Біль - це неприємне сенсорне та емоційне відчуття, пов'язане з поточним або потенційним пошкодженням тканин (<https://www.iasp-pain.org>). Біль є найбільш поширеною суб'єктивною ознакою захворювання. Його поділяють на гострий і хронічний.

Згідно визначення Українська асоціація з вивчення болю (УАВБ) (<https://confy.cc/o/uasp>), під гострим болем варто розуміти біль, обумовлений гострим захворюванням або травмою, який припиняється по мірі одужання або загоєння ран; хронічний біль пов'язаний з тривало існуючим патологічним процесом або посттравматичним станом, він триває від 1-3 місяців до декількох років. Відчуття болю формує цілий комплекс захисних реакцій, направлених на усунення пошкодження. Хронічний біль - це більше, ніж фізичний симптом. Його постійна присутність має численні прояви, включаючи поглинення пацієнта болем, обмеження особистої, соціальної і професійної діяльності, прийом великої кількості медикаментів і часте звертання за медичною допомогою, коли людина в цілому зживається з роллю хворого. Крім того, біль часто призводить до тяжких страждань, інвалідизації та, як наслідок, до зниження якості життя (Hempenstall, Nurmikko, Johnson [et al.], 2005; Dieleman, Kerklaan, Huygen [et al.], 2008).

Сильне, тривале і нестерпне больове подразнення, яке спостерігається, наприклад, при рості злоякісних новоутворень або в зв'язку з іншими причинами, формує стійкі патологічні реакції в периферичній та центральній нервовій системі. Хронічний біль представляє ризик для організму, викликає нейрофізіологічні зміни і порушення гомеостазу всього організму. При тривалому наявному болю розвивається хронічний больовий синдром (ХБС), що характерно для багатьох хронічних захворювань і практично всіх поширених

видів злоякісних пухлин III-IV клінічної стадії (<https://confy.cc/o/uasp>; Ripamonti, Bandieri, Roila, 2011; Davies, Dickman, Reid et al., 2009)

Правильне і своєчасне етіотропне або патогенетичне лікування в більшості випадків здатне усунути біль. Тим не менше існують ситуації, при яких показана симптоматична терапія болю: при вираженому больовому синдромі, який потребує негайного лікування, або у випадках, коли причину болю усунути неможливо. Багато гострих і хронічних захворювань, медичні втручання і травми пов'язані з болем і потребують використання анальгетичних засобів (Хайтович, Зайченко, Афанасьєва та ін, 2024).

Анальгетики (болетамувальні засоби) - лікарські речовини, які знімають або зменшують відчуття болю і від'ємні зміни у діяльності органів, викликані больовим подразненням (речовини, які усувають больову чутливість, не виключаючи свідомості і не пригнічуючи інші види чутливості). Під впливом анальгетиків вибірково пригнічуються больові реакції при збереженні функції органів відчуття, свідомості і координації рухової діяльності ЦНС (Чекман, Горчакова, Казак, 2017).

Основою терапії сильного гострого і хронічного болю були і на даний час залишаються опіюїдні (наркотичні) анальгетики. Це признаний Всесвітньою організацією охорони здоров'я постулат, підтверджений в сучасних підручниках і рекомендаціях по лікуванню онкологічного та неонкологічного болю у всіх країнах. За даними Міжнародного комітету по контролю за наркотиками (МККН) 6 самих розвинутих країн споживають 77% всього світового виробництва медичних опіюїдних препаратів (Odeli, Skorac, McCluskey, 2008). Водночас, незважаючи на свою високу ефективність, наркотичні анальгетики (морфін, фентаніл, бупренорфін та ін.) мають строго регламентоване й обмежене застосування. Насамперед це пов'язано з тим, що, впливаючи на опіюїдні рецептори, вони викликають фізичну і психічну залежність, наркоманію (Fallon M. et al., 2018; Brunton, Knollmann, 2023).

## **1.1. Рекомендації та підходи до раціональної фармакокорекції хронічного больового синдрому (ХБС)**

Хронічний больовий синдром (ХБС) віднесений до самостійного захворювання, що проголошено декларацією Європейської Федерації членів Міжнародної асоціації по вивченню болю. На думку А. Trescot, хронічний біль в розвинутих країнах розглядається не тільки як прояв тієї чи іншої хвороби, але і як фактор, який суттєво обмежує право людини на достойне існування, у випадку незадоволення пацієнта відносно наданої йому медичної допомоги (Trescot, Helm, Hansen et al., 2008).

Однією з важливих умов адекватної терапії ХБС є відповідність характеристик анальгетиків основним параметрам болю. До уваги беруться ряд основних факторів: застосування дозування основних і допоміжних анальгетичних засобів; тривалість анальгетичного ефекту разової дози основного анальгетика; необхідність використання для тривалої терапії ХБС наркотичних анальгетиків в неінвазивних формах (таблетки для прийому всередину, букально, сублінгвально; суппозиторії; трандермальні терапевтичні системи) (Хайтович, Зайченко, Афанасьєва та ін, 2024).

Згідно програми ВООЗ, всі анальгетики, які застосовують для тривалої терапії ХБС, повинні мати тільки неінвазивні шляхи введення. Дана вимога являється одним з основних постулатів Рекомендацій ВООЗ «Обезболювання при раку», всіх сучасних рекомендацій для онкологів і спеціалістів з паліативної допомоги і практики паліативної допомоги в різних країнах світу (World Health Organization, 2018). Це підтверджується роботами ряду сучасних вчених, які акцентують увагу на необхідності використання у онкологічних хворих в 70-90% випадків при тривалій (більше 3 місяців) терапії сильних опіоїдів в неінвазивних лікарських формах (Fallon et al., 2018).

Для забезпечення раціональної терапії больового синдрому в країнах Європейського Союзу застосовують 59 різних опіоїдних препаратів у неінвазивних формах із 23 різних молекул опіоїдів (EFIC Committee «European Reimbursement Policies»). Аналіз даних обов'язкового медичного страхування

Німеччини, проведений А. Хоером, продемонстрував суттєвий ріст використання ТТС з метою обезболення у онкологічно хворих. Результати досліджень показали, що лікарі Німеччини надають перевагу трансдермальним опіатам, якщо призначення сильнодіючих препаратів необхідне і обгрунтоване для купування больового синдрому (Höer, Kurerkat, Gottberg et al., 2008).

## **1.2. Механізм дії наркотичних анальгетиків. Класифікація та функціональне значення опіатних рецепторів**

### ***1.2.1. Нейрофізіологічні основи виникнення та передачі болю.***

Біль сприймається спеціальними ноцицептивними (больовими) рецепторами - ноцицепторами, які утворені закінченнями аферентних нервових волокон, що розміщені в шкірі, м'язах, суглобових капсулах, внутрішніх органах (Хайтович, Зайченко, Афанасьєва та ін, 2024). Спричинені больовими подразненнями імпульси надходять по мієлінізованих волокнах групи А (поверхневий біль) і по безмієлінових волокнах групи С (глибокий біль) до задніх рогів спинного мозку, де передаються на «вставні» нейрони. Звідси у складі спинномозковоталамічного шляху протилежного боку імпульси досягають таламуса, де формується відчуття болю. Подальший шлях больових імпульсів проходить через довгастий мозок, середній мозок, ретикулярну формацію, гіпоталамус, таламус, лімбічну систему, кору головного мозку. У вищих центрах кори головного мозку проявляється кінцева больова реакція. Активація лімбічної системи надає негативного емоційного забарвлення болю, формування якої контролює антиноцицептивна система. Ця система дозволяє «відтермінувати» переживання, пов'язані з болем, і дозволяє виграти деякий час для порятунку організму (продовжити боротьбу, втечу та ін.). Доведено, що активація центральної речовини середнього мозку, ядер шва, гігантоклітинного ядра ретикулярної формації і соматосенсорної зони кори великого мозку призводить до зниження больової чутливості. Ці структури здійснюють

гальмівний вплив на рівні вставних нейронів спинного мозку за участю серотонінергічних і пептидергічних (енкефалінергічних та ін.) нейронів.

До ендогенних речовин, які проявляють знеболювальну дію, відносять: ендорфіни, енкефаліни, динорфіни, ендоморфіни. Ці сполуки, взаємодіючи з «опіатними» рецепторами, збуджують їх (Хайтович, Зайченко, Афанасьєва та ін, 2024).

### ***1.2.2. Класифікація та локалізація опіатних рецепторів.***

В сучасній науці виділяють 4 основні типи опіатних рецепторів:  $\mu$ - (м'ю),  $\delta$ - (дельта),  $\kappa$ -(капа) і  $\sigma$ -(сигма). Їх активаторами, відповідно, є: мет-енкефалін, лей-енкефалін, динорфіни і невістановлені сполуки. Встановлено, що в деяких випадках основними агоністами є опіати, а не опіодні пептиди. Проте, немає лігандів опіатних рецепторів з абсолютною специфічністю, а при виникненні сильних больових відчуттів відбувається посилений викид ендогенних антиноцицептивних пептидів (Чекман, Горчакова, Казак, 2017).

Таблиця 1.1.

Класифікація опіатних рецепторів

Тип (підтип) опіатного рецептора	Ефект, який досягається при його стимуляції
$\mu_1$ - (м'ю 1)	Супраспінальна анальгезія
$\mu_2$ - (м'ю 2)	Фізична залежність, ейфорія, пригнічення дихання
$\kappa$ (капа)	Спінальна анальгезія, міоз, седативна дія
$\delta$ - (дельта)	Підвищення артеріального тиску, тахікардія
$\sigma$ - (сигма)	Дисфорія, галюцинації, стимуляція травлення та серцево-судинної системи

Максимальна кількість опіатних рецепторів знаходиться у лімбічній системі, височній долі, супраорбітальній звивині, парагіпокампі, фронтальній

зоні кори головного мозку. У стволі мозку найбільша кількість опіатних рецепторів локалізована в ядрах tractus solidarius, які містять вісцеральні сенсорні волокна від блукаючого нерва (Чекман, Горчакова, Казак, 2017).

Висока щільність опіатних рецепторів відмічена у гіпоталамусі, гіпофізі. Очевидно, що цей шлях може мати значення для регуляції біосинтезу або дії ендорфінів, які синтезуються у задній долі гіпофіза.

У спинному мозку опіатні рецептори знайдені у синапсах тонких мієлінових волокон, які відповідають за проведення сенсорної інформації.

Опіатні рецептори різних ділянок ЦНС мають неоднакову чутливість до ендорфінів та енкефалінів. Клітини гіпофіза мають приблизно у 40 разів більшу спорідненість з  $\beta$ -ендорфінами, ніж з енкефалінами, тоді як клітини головного мозку мають більшу спорідненість з енкефалінами

### ***1.2.3. Функціональне значення опіатних рецепторів :***

$\mu_1$  - рецептори - гальмують проведення болю на супрасп і пальному рівні, підвищують тонус гладеньких м'язів, викликають міоз, седацію, ейфорію і психічну залежність;

$\mu_2$  - рецептори- пригнічують дихання, спричиняють розвиток фізичної залежності;

$\delta$  - рецептори - регулюють проведення больових імпульсів, емоційну поведінку, активність судинорухового центру;

$\kappa$  -рецептори- гальмують проведення болю на рівні спинного мозку, спричиняють седацію, слабкий міоз, а також беруть участь у розвитку лікарської залежності;

$\sigma$  -рецептори - спричиняють розвиток дисфорії, галюцинацій, стимулюють дихання, серцево-судинну систему і гладенькі м'язи шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, в організмі існує складна антиноцицептивна система. Однак при надмірно виражених больових відчуттях доводиться застосовувати знеболювальні засоби (Чекман, Горчакова, Казак, 2017).

#### *1.2.4. Механізм дії наркотичних анальгетиків.*

Пов'язаний з пригніченням ноцицептивної інформації та посиленням ролі антиноцицептивної системи. При цьому підвищується функціональна активність коркових утворень, що обумовлює підвищення контролю, гальмування ноцицептивних рецепторів. Крім того, посилюються різні види чутливості, що також сприяє пригніченню системи больового відчуття (Висоцький, Храмова, 2009; Чекман, Горчакова, Казак, 2017).

З відкриттям опіатних рецепторів усі наркотичні анальгетики на основі особливостей їх взаємодії з опіатними рецепторами поділяють на агоністи, антагоністи та часткові агоністи.

Морфін та його похідні діють на ділянки скупчення опіатних рецепторів, що веде до зменшення проведення ноцицептивної імпульсації на станціях її переключення. Встановлено, що агоністи опіатних рецепторів активують усі типи рецепторів. Агоністи-антагоністи, як правило, активують  $\kappa$  - та  $\sigma$  - рецептори і блокують  $\mu$  - та  $\delta$  - рецептори. Антагоністи блокують усі типи опіатних рецепторів.

Наркотичні анальгетики пригнічують процеси міжнейронної передачі больових імпульсів в центральній частині аферентних шляхів, проведення больових імпульсів у таламусі, сповільнюють проведення больових імпульсів у ретикулярній формації головного мозку, а від неї - до кори головного мозку, порушення суб'єктивно-емоційного сприйняття, оцінки болю та реакції на нього. Наркотичні анальгетики змінюють психічну оцінку відчуття болю, знімаючи страх відчуття болю. На відміну від загальних анестетиків, препарати даної групи викликають анальгетичний ефект без порушення свідомості, без м'язового розслаблення і без порушення збудливості рецепторного апарату. Вони порушують динамічну рівновагу між окремими ділянками кори і тому викликають стан ейфорії.

$\mu$  - Рецептори функціонально пов'язані з аденілатциклазою. Під впливом наркотичних анальгетиків Активність цього ферменту зменшує аденілатциклаза. При цьому гальмується вхід кальцію до клітин і взаємодія

його із синаптичною мембраною. Одночасно активується функція калієвих каналів, що спричиняє розвиток гіперполяризації мембрани, а також зменшується викид «медіаторів болю» в синаптичну щілину. «Медіаторами болю» виступають ендogenous пептиди (холецистокінін, речовина P, соматостатин). Внаслідок чого порушується передача больових імпульсів і розвиток знеболюючої дії наркотичних анальгетиків.

Реалізація фармакологічного ефекту наркотичних анальгетиків відбувається у сірій речовині середнього та проміжного мозку. Препарати цієї групи пригнічують передачу больового сигналу на рівні желатинозної субстанції задніх рогів спинного мозку і частково - в підкіркових структурах (таламусі, гіпоталамусі, гіпокампі, мозковому мигдалику), а також корі головного мозку (Чекман, Горчакова, Казак, 2017).

### **1.3. Класифікація та загальна характеристика наркотичних анальгетиків**

*Наркотичні анальгетики* - це лікарські засоби природного (рослинного і тваринного), напівсинтетичного і синтетичного походження, що мають значний болезаспокійливий ефект з переважаючим впливом на ЦНС, а також здатність викликати психічну і фізичну залежність (наркоманію).

#### ***1.3.1. Класифікація наркотичних анальгетиків.***

До наркотичних анальгетиків належать різні за хімічною структурою речовини (похідні фенантренохіноліну, бензоморфану, фенілпіперидину, циклогексанолу). Вони бувають рослинного, тваринного та синтетичного походження. їх всіх об'єднує спільний механізм дії - взаємодія з опіатними рецепторами (агоністична або конкурентна), в результаті чого вони володіють сильними знеболювальними властивостями (Висоцький, Храмова, 2009; Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Казак, 2017).

Поряд з цим, наркотичним анальгетикам притаманні також серйозні побічні негативні впливи, такі як пригнічення дихання та розвиток пристрасті - наркоманія (за винятком чистих антагоністів).

Наркотичні анальгетики класифікують згідно наступних критеріїв:

**I. За впливом на опіатні рецептори:**

- > чисті агоністи (морфін, кодеїн, етилморфін);
- > синергоантагоністи (пентазоцину гідрохлорид і лактат, налорфіну гідрохлорид, бупренорфін, буторфанол);
- > антагоністи (налоксон, налтрексон);

**II. За походженням:**

У рослинного походження, які в свою чергу поділяють на:

- > галенові препарати (порошок та екстракт опію);
- > неогаленові препарати (омнопон);
- > алкалоїди опію (морфіну гідрохлорид, кодеїну фосфат);
- > тваринного походження (похідні енкефалінів, ендорфінів);
- > синтетичні і напівсинтетичні (етилморфіну гідрохлорид, меперидин, промедол, фентаніл, трамадол, піритрамід);

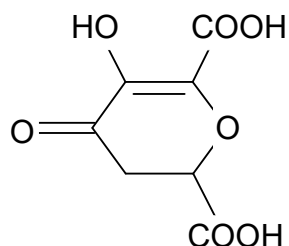
**III. За хімічною структурою:**

- > похідні фенантрени (морфін, кодеїн, омнопон, налоксон, (gmu.ks.ua) налорфін);
- > похідні фенілпіперидину (промедол, просидол, фентаніл);
- > похідні бензоморфану (пентазоцин);
- > похідні циклогексанолу (трамадол, тилідин)

**1.3.2. Поширення в природі похідних морфінану.**

Основним природнім джерелом алкалоїдів з групи похідних морфінану є опій (від. грец. *opos* - сік) - молочний сік, який отримують із недозрілих головок снодійного маку (*Papaver somniferum*), висушений на повітрі (Odeli, Skoroc, McCluskey, 2008).

Опій є складною сумішшю мінеральних і органічних речовин: алкалоїдів, білків, слизу, пектинів, кислот, каучуку, барвників. Головними сполуками опію є алкалоїди - сполуки, що містять азот і можуть утворювати солі з кислотами; з опію їх отримано понад 20. Алкалоїди в опію знаходяться у вигляді солей меконової кислоти:



Алкалоїди (основи) - це неполярні сполуки, не розчинні у воді; їхні солі набувають полярних властивостей: розчиняються у воді і використовуються у рідких лікарських формах.

Усі алкалоїди опію за своєю хімічною будовою поділяються на дві групи: похідні *піперидинфенантрени* (морфін, кодеїн, тебаїн) і *бензилізохіноліну* (папаверин, наркотин, носкапін тощо).

Похідні фенантрени мають чітку нейротропну дію, викликають зменшення відчуття болю, а також зумовлюють наркоманію. Алкалоїдам другої групи властива спазмолітична активність - здатність усувати спазм гладких м'язів кишок, бронхів, судин, внаслідок цього їх застосовують при захворюваннях травної системи, дихальної і системи кровообігу.

Представником алкалоїдів фенантренового ряду є *морфін* - основний алкалоїд опію, який був отриманий у чистому вигляді В.А. Сертюрнером в 1806 році, який встановив снодійний ефект препарату і дав йому назву за ім'ям бога сну - Морфея. Опій може вміщувати до 10-20% морфіну. Деяка його кількість міститься у маковій соломці і, можливо, в інших видах маку. Синтез морфіну було здійснено тільки в 1952 р., але цей метод не мав поширення внаслідок складності і низької економічності.

Морфін є еталонним препаратів з групи наркотичних анальгетиків. Оскільки його отримують з опію, тому препарати цієї групи мають також назву опіатів (ті, що містяться в опії) та опіоїдів (їх синтетичні аналоги). Наркотичні анальгетики іноді називають морфіноподібними засобами (Дрогозов С. М., 2013; Тржецинський, Гречана, Носуленко та ін., 2021).

### ***1.3.3. Вплив морфіну на організм людини.***

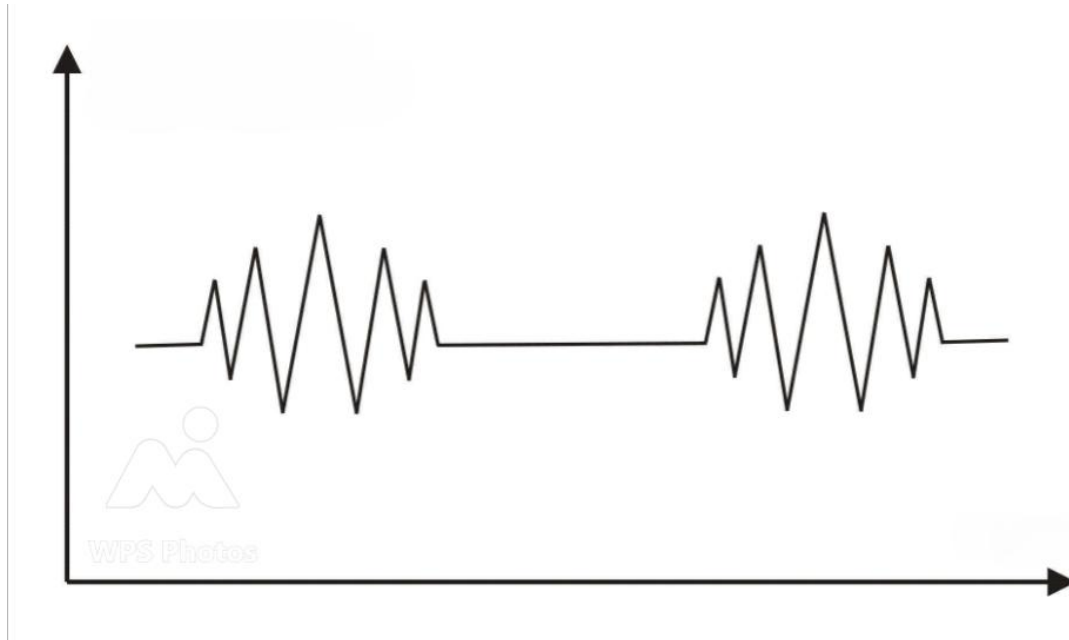
Суть механізму дії морфіну полягає у тому, що він взаємодіє з опіатними (морфіновими, енкефаліновими) рецепторами - з  $\mu$ -рецепторами. Специфічне зв'язування ліганди призводить до трансформації сигналу у біохімічну відповідь клітини. Під впливом морфіну відбувається пригнічення ферменту аденілатциклази, а також одночасно може спостерігатись активація гуанінових нуклеотидів (Висоцький, Храмова, 2009; Дроговоз С. М, 2013; Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Казак, 2017).

Велике значення в механізмі дії морфіну має іонізований кальцій. Внаслідок взаємодії морфіну з опіатними рецепторами гальмується надходження кальцію в клітини та його зв'язування з синаптичними мембранами. Одночасно активізується функція каналів калію, що викликає процес деполяризації. При дії на пресинаптичні опіатні рецептори не тільки відкриваються калієві та блокуються кальцієві канали, але й гальмується викид медіаторів болю.

Морфін вибірково пригнічує центри кори головного мозку і підкірки, яким належить провідна роль у сприйманні і відтворенні больових відчуттів. Він змінює структуру фосфоліпідів, мембран нейронів, що є рецепторами морфіноподібних сполук. Внаслідок цього, морфін усуває негативні психічні емоції, послаблює відчуття спраги, втоми, голоду, холоду. В результаті цього виникає ефект морфінної ейфорії - відчуття фізичного і душевного комфорту. Після введення морфіну спостерігається загальне заспокоєння людини, виникає апатія, байдужість, послаблюється увага, зникає бажання працювати розумово і фізично, знижується рухова активність, настає сонливість.

Морфін і його аналоги пригнічують кашльовий центр довгастого мозку, тому його призначають у деяких екстремальних ситуаціях (при травмах грудної клітки, під час легеневої кровотечі). В малих дозах

морфін вибірково пригнічує центр дихання, завдяки чому зменшується частота дихання. Дихання стає неправильним, своєрідно переривчастим (так зване дихання *Чейна-Стокса*, рис. 1.1.), поки не наступить смерть від паралічу дихального центру.



**Рис. 1.1. Типове Чейн-Стоксове дихання у людини після введення морфіну.**

Пригнічення дихання пов'язане зі зниженням чутливості інспіраторних нейронів до вуглекислоти та аферентних подразнень через вплив на  $\mu$ -рецептори, знижує збудливість кашльового центру. Окрім того, морфін збуджує центри око- рухових нервів, що веде до звуження зіниці ока (Висоцький, Храмова, 2009).

Морфін впливає на роботу шлунково-кишкового тракту. Зокрема: скорочуються сфінктери, внаслідок чого затримується проходження хімусу по кишечнику, сповільнюється виділення жовчі і панкреатичного соку. Під впливом морфіну сечовиділення стає нечастим.

Морфін сповільнює частоту серцевих скорочень, тому що підвищує тонус блукаючого нерва. Проте, застосування морфіну при травмах голови не рекомендують, тому що він викликає розширення судин головного мозку, внаслідок чого підвищується тиск цереброспінальної рідини.

Введення морфіну також відображається на стані ендокринної системи. Він підвищує виділення вазопресину в надзоровому ядрі гіпоталамуса, що призводить до зниження діурезу. Під впливом морфіну пригнічується виділення кортикотропіну та гонадотропінів передньої частки гіпофіза. Знижується вміст у плазмі крові та мозку 17-гідрокортикостероїдів, але чутливість органів до дії цих гормонів не порушується. Морфіну також властива універсальна антистресова дія. Під впливом морфіну на структури стовбура мозку виникає центральна гіперглікемія.

Таблиця 1.2.

### Вплив морфіну на системи організму людини

Основна дія морфіну	
<i>Гальмівні ефекти</i>	<i>Стимулюючі ефекти</i>
<i>Центральні</i>	
Пригнічення болю Седативна та снодійна дія Депресія центру дихання Пригнічення кашльового центру Ослаблення секреції гонадотропних гормонів Пригнічення центру терморегуляції	Ейфорія Стимуляція центрів окорухових нервів Стимуляція центрів блукаючих нервів Підвищення продукції пролактину та АДГ Можлива стимуляція рецепторів пускової зони блювотного центру
<i>Периферичні</i>	
Пригнічення моторики шлунка Пригнічення пропульсивної перистальтики кишківника Пригнічення секреції залоз шлунка Пригнічення секреції залоз кишківника Пригнічення секреції залоз підшлункової залози Пригнічення полісинаптичних рефлексів	Підвищення тонуусу сфінктерів ШКТ Підвищення тонуусу м'язів кишківника Підвищення тонуусу сфінктера Одді Підвищення тонуусу бронхіальних м'язів Підвищення тонуусу сфінктерів сечового міхура Посилення моносинаптичних рефлексів

#### 1.3.4. Агоністи опіатних рецепторів.

Крім морфіну, як *наркотичні агоністи* застосовують кодеїн, етилморфін та інші синтетичні анальгетики морфіноподібного ряду (Висоцький, Храмова, 2009; Чекман, Горчакова, Казак, 2017).

*Оmnopон* - новогаленовий препарат опію. У ньому вміст морфіну становить 50%. В даному препараті крім алкалоїдів фенантренового ряду присутні алкалоїди ізохінолінової природи, тому він, на відміну від морфіну впливає на гладенькі м'язи внутрішніх органів і чинить спастичний вплив. Тому його призначають при болях, що викликані спазмом гладеньких м'язів кишківника, жовчовивідних та сечовивідних шляхів.

*Кодеїну фосфат* на відміну від морфіну, має вдвічі нижчу токсичність, меншу наркотичну дією (в 20 разів) і проявляє незначне пригнічення дихального центру. До нього рідко виникає звикання та медикаментозна залежність. Він не викликає міоз, менше впливає на кишківник, обмінні процеси. Призначають як протикашлевий засіб.

### ***1.3.5. Агоністи-антагоністи опіатних рецепторів.***

Значний інтерес викликає група *синергоантагоністів*, або *часткових антагоністів*, напівсинтетичних аналогів морфіну, що застосовують у медичній практиці (Висоцький, Храмова, 2009; Дроговоз С. М, 2013; Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Казак, 2017).

*Налорфін* - напівсинтетична сполука, похідне морфіну. Налорфін у терапевтичних дозах викликає явний анальгетичний ефект, подібний з ефектом морфіну, якщо пацієнти до цього не отримували морфіну. На відміну від морфіну, налорфін не викликає лікарської залежності. На відміну від лікування морфіном або його аналогами, налорфін швидко знімає провокуючі ними ейфорію, анальгезію, сонливість, пригнічення дихання, міоз, порушення координації рухів, блювання.

*Механізм антагонізму* налорфіну з морфіном полягає в тому, що налорфін діє як частковий агоніст - викликає анальгезію і пригнічення

дихання, витісняє морфін із зв'язку з опіатними рецепторами (конкурентний антагонізм) у ЦНС. Налорфіну гідрохлорид має переважно антагоністичну дію, проте він також здатний підвищувати поріг больового відчуття. Негативною властивістю є його психотоміметична дія - здатність викликати психічні розлади, навіть галюцинації, що обмежує застосування препарату для анальгезії.

*Бупторфанол* належить до групи агоністів-антагоністів. Стимулює κ- і блокує μ-рецептори. За інтенсивністю і тривалістю анальгетичної дії подібний до морфіну, але меншою мірою пригнічує дихання, має менший наркогенний потенціал.

*Бупренорфін* має високий афінітет до μ- та κ-опіатних рецепторів. Наявність бутильного радикалу в положенні C-7 надає йому схожості з енкефалінами. Препарат має досить тривалу безпечну дію. Сила анальгетичної дії наближається до фентанілу. Пригнічує дихання, викликає іноді блювання, нудоту, сонливість.

До синергоантагоністів належить також похідне бензоморфану - *пентазоцин*, що діє переважно на κ-рецептори. Він за анальгетичною дією у 3-6 разів поступається морфіну і так само викликає пригнічення дихання. Внаслідок підвищення тонуусу симпатичної нервової системи підвищує артеріальний тиск, викликає тахікардію, погіршує в'язковий кровообіг. Слабке проникнення пентазоцину через плаценту дає змогу застосовувати його в акушерській практиці. Він позитивно діє на організм дитини. Цей препарат поєднує досить ефективну анальгезію з незначною токсичністю.

### **1.3.6. «Чисті» антагоністи опіатних рецепторів.**

Представниками цієї групи препаратів є налоксон і налтрексон. Вони не володіють анальгетичною активністю, але дозволяють успішно боротися з гострим отруєнням морфіном та його аналогами. При

хронічному отруєнні ці антагоністи не проявляють лікувальної дії, блокують рецептори, можуть викликати абстиненцію.

*Налоксон* є чистим опіатним антагоністом конкурентного типу. При тривалому його введенні не спостерігається звикання до нього. При відміні морфіну препарат зменшує важкість абстинентного синдрому. Використовується як препаратом вибору при лікуванні отруєнь наркотичними анальгетиками. При внутрішньовенному введенні 1 мл налоксону конкурентно знімаються ефекти 5 мг морфіну, тривалість дії 3-4 години.

*Налтрексон* - антагоніст опіатних рецепторів, який діє триваліше від налоксону гідрохлориду і який приймають всередину для лікування опіатної наркоманії та алкоголізму.

### ***1.3.7. Наркотичні анальгетики «неморфінанової» структури***

До наркотичних анальгетиків «неморфінанової» структури належать похідні фенілпіперидину, зокрема промедол і фентаніл (Висоцький, Храмова, 2009; Дроговоз С. М, 2013; Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Казак, 2017).

*Промедол* як анальгетик у 4 рази слабший за морфін, але менше пригнічує дихальний центр. Толерантність і залежність до нього розвиваються повільніше, ніж у морфіну. Препарат менше тонізує гладенькі м'язи жовчовивідних шляхів та шлунково-кишкового тракту, понижує тонус бронхів, сечоводів, розслаблює м'язи шийки матки. Промедол більш активний при спастичних, ніж при травматичних болях. Його можна використовувати в акушерській практиці для знеболення і прискорення пологів, тому що промедол також посилює скорочення тіла матки. Промедол несумісний з антигістамінними засобами, тубокурарином.

*Фентаніл* є анальгетиком короткочасної дії. Ефект починається через 2-3 хв після внутрішньовенного введення і триває 30-40 хв. За

силою анальгетичної дії у 100 разів перевершує морфін і більш токсичний. Викликає значне пригнічення дихання, іноді навіть апное. Може спричинити спазм бронхіальної мускулатури, ригідність м'язів грудної клітки і кінцівок, синусну брадикардію.

*Трамадол* - похідне циклогексанолу, за анальгетичною активністю у 5-10 разів поступається морфіну. Трамадол має подвійний механізм дії: збуджує опіатні рецептори та впливає на активність моноамінергічних систем (гальмує зворотне захоплення серотоніну і норадреналіну). При парентеральному введенні ефект розвивається через 5-10 хвилин, при прийомі всередину - через 30 хвилин. Тривалість дії 3-5 годин. У терапевтичній дозі не пригнічує дихання, не має негативного впливу на кровообіг. Парентеральне введення трамадолу несумісне з розчином сибазону, нітрогліцерину.

#### **1.4. Фармакотерапевтична характеристика опіатних анальгетиків, які використовують для терапії хронічного больового синдрому в онкохворих**

Системна фармакотерапія являється основним методом лікування хронічного больового синдрому (ХБС) у онкологічно хворих, оскільки більш за все відповідає необхідним вимогам: ефективність, неінвазивність, зручність для довготривалого самостійного застосування важкохворими.

Наркотичні лікарські засоби традиційно займають вагоме місце у купуванні ХБС у пацієнтів, що страждають злоякісними новоутвореннями. Клас сучасних наркотичних анальгетиків опіоїдної групи включає засоби з різною анальгетичною активністю і різним спектром побічних явищ, що має велике значення в здійсненні правильного вибору їх в конкретній ситуації (Fallon M. et al., 2018).

Рекомендації ВООЗ передбачають, що на початковому етапі для купування ХБС слід використовувати неопіоїдні анальгетики (*перший*

*ступінь*), а при їх неефективності додатково призначають слабкі опіоїди (кодеїн, трамадол), при їх недостатньому ефекті застосовують сильні наркотичні анальгетики (морфін, фентаніл, бупренорфін) (National Comprehensive Cancer Network (Version 2.2021): WHO, 1996).

Опіоїдом середньої анальгетичної активності є кодеїн (0,1 потенціалу морфіну), який застосовують при болях помірної інтенсивності. Окремий інтерес представляє напівсинтетичний аналог дигідрокодеїн, який за силою дії відповідає до 150% кодеїну. Дигідрокодеїн має надзвичайно активні метаболіти - дигідроморфін та дигідроморфін-6-глюкуронід (в 100 разів активніший).

Синтетичним опіоїдним анальгетиком являється просидол, який за силою болетамувальної дії перевищує трамадол, співставимий з промедолом та уступає наркотичним опіоїдам: морфіну, фентанілу та бупренорфіну (0,3 потенціалу морфіну) (Fallon M. et al., 2018). Він відзначається швидко наступаючим ефектом (через 5-10 хв) при болю помірної та сильної інтенсивності, який триває 4-6 год, хорошою переносимістю, відсутністю ряду побічних ефектів, характерних для опіоїдів, а також невисокою вартістю.

Для лікування сильних болей в якості лікарського засобу *другого ступеня* поряд з сильними опіоїдами використовують трамадол. Він володіє середньою анальгетичною дією, що становить 0,15 потенціалу морфіну, та седативним ефектом, оскільки гальмує зворотне захоплення норадреналіну і серотоніну в структурах ЦНС (Пулик О.Р., Гирявець М.В., 2008). Середня тривалість дії разової дози трамадолу у вигляді розчину для ін'єкцій, капсул, капель та суппозиторіїв становить 6 год, таблеток ретард - 10-12 год.

Препаратами *третього ступеня* обезболювання в онкологічно хворих згідно рекомендацій ВООЗ є сильні опіоїдні анальгетики.

Для тривалої терапії сильного ХБС варто застосовувати таблетки морфіну сульфату пролонгованої дії, тривалість їх знеболюючого ефекту

досягає 12 год, що дозволяє приймати препарат 2 рази на добу. Безпечність прийому високих доз морфіну забезпечується поступовим штучним сповільненим вивільненням препарату протягом 12 год із лікарської форми, де морфін розміщений на матриці гідроксіалкілцелюлози і поступає із цього депо з постійною швидкістю, яка не залежить від прийому їжі та рівня кислотності шлункового та кишкового вмісту. Пероральна форма випуску морфіну пролонгованої дії являється першою неінвазивною лікарською формою наркотичного анальгетика, яка і надалі вважається «золотим стандартом» для лікування сильного ХБС у онкологічно хворих. Однак варто враховувати, що багато пацієнтів не можуть приймати пероральні лікарські форми через дисфагії та побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювота, закріп) (Warren, 1996), а деякі віддають перевагу зручним ТТС, які потрібно змінювати лише раз на 72 год.

Сильною анальгетичною дією, співставимою з морфіном, володіє бупренорфін, який є напівсинтетичним похідним алкалоїду тебаїну. Як частковий опіатний агоніст, бупренорфін проявляє дію, аналогічну морфіну, проте відрізняється більш тривалим ефектом - в середньому 8 год. Для лікування ХБС препарат призначають у вигляді ТТС (*трансдермальних терапевтичних систем*) або сублінгвальних таблеток в індивідуальній дозі від 0,6 до 3,0 мг/добу (Зайченко, 2021; Наказ. 06.04.2023 № 643 ).

Одним з найбільш сильних опіїдних анальгетиків є фентаніл, який у формі пластирів (ТТС) призначають для тривалого лікування сильного хронічного болю в онкохворих, оскільки тривалість дії одного пластира становить 72 год.

Для лікування сильного болю широко використовують наркотичний анальгетик промедол, який не рекомендовано застосовувати тривало при ХБС. Це пов'язано з утворенням в результаті біотрансформації нейротоксичного *N*- дезметильованого метаболіту нормепердину, який

стимулює ЦНС (можливі тремор, подьоргування м'язів, гіперрефлексія, судоми). Метаболіт має тривалий період напіввиведення (15-20 год), тому може спостерігатись кумулятивний ефект (Зайченко, 2021; Наказ. 06.04.2023 № 643).

Для терапії сильного ХБС переважно приймають неінвазивні форми наркотичних анальгетиків: трамадол в капсулах або таблетках ретард, морфіну сульфат в таблетках пролонгованої дії, ТСС фентанілу або бупренорфіну, сублінгвальні таблетки фентанілу.

Ін'єкційні лікарські форми в зв'язку з вираженим наркогенним потенціалом мають достатньо високий ризик немедичного використання, що знижує їх нормативну доступність, підвищує ступінь контролю і ускладнює роботу медичного персоналу. Опіодні анальгетики в ін'єкціях обґрунтовано застосовують для лікування «ривків» болю як додаткове до основного сильного за дією анальгетика. Також допускається нетривале використання ін'єкційних форм наркотичних анальгетиків для обезболювання у хворих в термінальній стадії захворювання (Наказ МОЗ. 06.04.2023 № 643).

### **1.5. Особливості застосування в медичній практиці лікарських форм з модифікованим вивільненням, що вміщують наркотичні анальгетики**

Суттєві зміни в області лікування ХБС в другій половині ХХ століття, коли *А. Дзаффароні* була розроблена концепція технології контрольованого вивільнення діючої речовини з лікарської форми. Найбільш вдалимими і популярними серед них виявились *трансдермальні терапевтичні системи* (ТТС). Вже в кінці минулого століття для лікування ХБС з успіхом почали застосовувати неінвазивні лікарські форми наркотичних анальгетиків тривалої дії: морфін у вигляді таблеток ретард (тривалість дії 12 год), фентаніл у вигляді ТТС (тривалість дії 72 год).

ТТС (пластирі) являються високотехнологічними лікарськими формами введення опіоїдного анальгетика з високою анальгетичною ефективністю і достатнім рівнем безпеки (Vons, Chubka, Hroshovyi, 2017). Трансдермальна доставка анальгетиків для терапії хронічного болю є важливою альтернативою для перорального і внутрішньовенного призначення препаратів.

Крім того, використання наркотичних анальгетиків у вигляді ТТС значно підвищує організаційну доступність адекватного забезпечення пацієнта необхідним лікарським засобом на термін до наступного лікарського огляду. Таким чином, наркотичні анальгетики у вигляді ТТС дають можливість забезпечити необхідний двох-трьохтижневий запас (5 пластирів x 72 год) знеболюючого препарату для пацієнта, що важливо при лікуванні сильного ХБС, особливо у віддалених районах.

Серед інших переваг трансдермальної доставки препарату відмічають: забезпечення постійної концентрації діючої речовини в крові; покращення комплаєнтності пацієнтів (легкий спосіб застосування препарату); зменшення необхідної дози препарату за рахунок зниження втрати, пов'язаної з метаболізмом; можливість забезпечити більш швидку дію препарату порівняно з пероральними формами; можливість уникнути інактивації або зниження активності препарату; можливість негайного припинення лікування у випадку розвитку небажаних реакцій (Бучинський, 2017).

Найпоширенішим опіоїдним анальгетиком, який використовують для купування ХБС онкохворих у вигляді ТТС, є фентаніл. Передумовою для створення ТТС на основі фентанілу стали деякі особливості його молекули: низька молекулярна маса, висока фармакологічна активність та ліпофільність. Фентаніл не метаболізується в шкірі і добре проходить через неї, створюючи депо в підшкірній клітковині з наступною абсорбцією з неї в системний кровообіг, оминаючи систему ворітної вени (Бучинський, 2017; Губський Ю.І. Головенко

М. Я. Зіменковський А. Б., 2020). В результаті цього ефект «першого проходження» є відсутній, а трансдермальна біодоступність фентанілу становить 92%. При аплікації пластира на шкіру пацієнта фентаніл поступово дифундує через всі шари шкіри, поступаючи в системний кровотік і створюючи тривалу аналгезію (протягом 3 діб).

Численні клінічні дослідження підтверджують ефективність і хорошу переносимість ТТС фентанілу при лікуванні ХБС онкологічного генезу. Здатність ТТС підтримувати в плазмі крові відносно стабільний рівень фентанілу дозволяє очікувати зменшення частоти і важкості побічних ефектів порівняно з аналогічними показниками при їх пероральному застосуванні (Portenoy, Southam, Gupta et al., 1993; Korte, N. de Stoutz, Morant, 1996; Губський Ю.І. Головенко М.Я. Зіменковський А. Б., 2020).

Починаючи з 90-х років минулого століття ТТС фентанілу перенесли ряд конструктивних змін. ТТС першого покоління являли собою мембранні (резервуарні) моделі ТТС - системи «равіоллі» (*raviolli systems*), що вміщували прозорий гель з опіюдом, який проникав у шкіру через спеціальну напівпроникну мембрану. Недоліком даної модифікації є наявний ризик неконтрольованого вивільнення препарату при пошкодженні резервуару. ТТС фентанілу другого покоління містять діючу речовину в проникній мембрані з адгезивним (липким) шаром. Дана модифікація не містить рідкої субстанції і дозволяє повністю виключити можливість неконтрольованого витоку опіюду при пошкодженні ТТС. Третє покоління ТТС з фентанілом являє собою оригінальну матрикс-контрольовану (дозовану) мембрану і містить мікрокапельну структуру лікарського засобу в матриксі. Нова форма ТТС відзначається меншим розміром самого пластира, зниженим вмістом фентанілу (1/3) в ньому та має широкий діапазон доз 75 і 100 мкг/год)

(Наказу МОЗ № 643 від 06.04.2023; Мазур, Хайтович, Голопихо, 2019; Nempenstall, Nurmikko, Johnson et al.], 2005; Губський Ю.І. Головенко М.Я. Зіменковський А. Б., 2020)

## **1.6. Побічні ефекти наркотичних анальгетиків**

При використанні в медичній практиці наркотичних анальгетиків і більшості препаратів із групи їх антагоністів, крім основної

терапевтичної знеболювальної дії, характерними є деякі побічні реакції, які можуть зустрічатись в різних співвідношеннях.

Одним з найбільш характерних і небезпечних з медичної і соціальної точки зору побічним ефектом є розвиток психічної та фізичної залежності (розвиток толерантності, звикання). Здатністю впливати на психіку і викликати залежність обумовлене широке немедичне зловживання наркотичних анальгетиків та деяких їх антагоністів. Це зловживання призводить до великого числа побічних реакцій та ускладень (в основному інфекційних), пов'язаних з використанням препаратів невідомого складу, в тому числі без дотримання асептичних умов при парентеральному введенні.

Морфінізм призводить до тяжких порушень психічного стану, руйнування особистості. Ін'єкції морфіну часто виконуються в нестерильних умовах, внаслідок чого з'являються абсцеси і флегмони. Спостерігаються вегетативні розлади. Знижується рефлекторна збудливість: хода стає млявою, розвивається інсомнія (безсоння), імпотенція, тяжке виснаження (Мазур, Хайтович, Голопихо, 2019; Чекман, Горчакова, Казак та ін., 2017).

Одна з причин розвитку пристрасті й абстиненції полягає у зменшенні вмісту енкефалінів і ендорфінів у головному мозку, тобто відбувається механізм негативного зворотного зв'язку: морфін пригнічує звільнення енкефалінів і зникнення їх із синаптичної щілини. Тому раптова відміна морфіну призводить до дефіциту енкефалінів, не компенсованого введенням екзогенного ліганда. Симптоми хвороби припиняються після відновлення процесу утворення природного нейромодулятора.

Розвиток синдрому залежності в багатьох випадках проявляється частотою приймання наркотичних анальгетиків. У зв'язку з цим потрібно приймати дані препарати якомога рідше, а для посилення і пролонгування анальгетичної дії потрібно комбінувати їх з препаратами,

які впливають суб'єктивно на біль, наприклад, ненаркотичними анальгетиками, транквілізаторами, а також з іншими методами знеболення.

Наркотичні анальгетики дуже часто викликають пригнічення дихання. При застосуванні їх в терапевтичних дозах пригнічення дихання зазвичай не являється небезпечним. Небезпека цього побічного ефекту різко зростає при захворюваннях органів дихання, що супроводжуються дихальною недостатністю.

Натомість у дозах, що перевищують терапевтичні, морфін та його аналоги мають пряму дію на центри спинного мозку, а саме на драглисту речовину задніх стовпів. Пригнічення дихального центру проявляється патологічним періодичним диханням Чейна-Стокса. Знижується артеріальний тиск, розвивається брадикардія, гіпотермія, анурія, міоз.

Велику небезпеку становить одночасне застосування наркотичних анальгетиків і алкоголю. Це співвідношення нерідко стає смертельним, особливо з такими препаратами як пропоксифен і декстропропоксифен.

Нудота та блювання являються характерними для наркотичних анальгетиків побічними ефектами, які можуть бути не тільки неприємні, але й небезпечні при таких станах як інфаркт міокарду, відшарування сітківки і при операціях на шлунково-кишковому тракті. При тривалому застосуванні наркотичних анальгетиків дуже часто виникають закрепи.

Післяопераційна затримка сечі також збільшується під дією наркотичних анальгетиків. Зі здатністю викликати вивільнення гістаміну пов'язані такі побічні реакції як тремор та шкірні висипи.

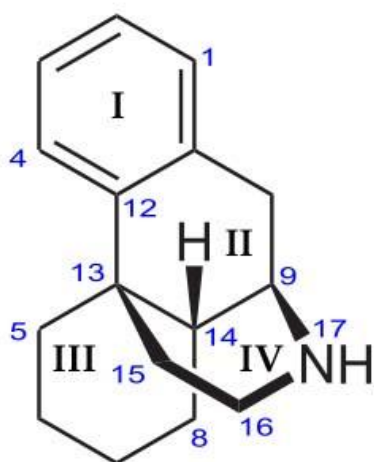
Вплив різних препаратів із групи наркотичних анальгетиків та їх антагоністів на серцево-судинну систему клінічно маловажливий. Потрібно враховувати можливість виникнення ортостатичної гіпотонії під час дії цих препаратів. При ішемічних захворюваннях серця протипоказано приймати пентазоцин, який збільшує потребу серця в кисні.

З обережністю потрібно призначати наркотичні анальгетики вагітним та під час пологів, оскільки вони легко проникають через плацентарний бар'єр і проявляють дію на плід. Найбільш підходящими препаратами для знеболення пологів є мепередин та тримепередин, які не розслабляють скоротливість матки.

## РОЗДІЛ 2

### МЕТОДИ ДОБУВАННЯ ТА СИНТЕЗУ, ВЛАСТИВОСТІ, ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ, ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ НАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ, ПОХІДНИХ МОРФІНАНУ

Морфінан - продукт конденсації частково гідрованого фенантрени з піперидином (із трьома спільними атомами вуглецю в положеннях 9, 13, 14).



I, II, III - фенантрен, частково гідрований;  
III, IV - ізохінолін гідрований;  
II, IV - морфан;  
IV - піперидин;  
I, II, IV - бензоморфан

До похідних морфінану належать агоністи опіатних рецепторів як анальгетичні (*морфіну гідрохлорид*) та протикашлеві (*кодеїн, кодеїну фосфат, етилморфіну гідрохлорид*) засоби, а також агоністи-антагоністи (*налорфіну гідрохлорид, нальбуфін, буторфанол*) та повні антагоністи (*налуксону гідрохлорид, налтрексон*) опіатних рецепторів (рис. 2.1) (Безуглий, Георгіянц, Гриценко та ін., 2017; Туркевич, Владзімірська, Лесик, 2003).

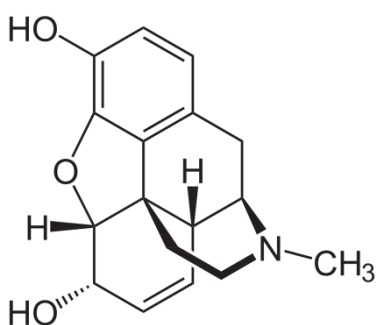
Алкалоїди морфін, кодеїн та їх напівсинтетичний аналог - етилморфін, є наркотичними анальгетиками (опіатами). Вони подібні за хімічною структурою і являються у V-метильними похідними морфінану. В молекулі морфіну містяться дві гідроксильні групи, одна з яких має фенольний характер (в ароматичному ядрі), а інша - спиртовий. Кодеїн за хімічною структурою є монометилним ефіром морфіну, а етилморфін,

відповідно, - моноетиловим. Вміст кодеїну в опію незначний, тому його отримують синтетично метилюванням морфіну. Етилморфін отримують дією на морфін різноманітними етилюючими агентами (Туркевич, Владзімірська, Лесик, 2003; Химическая энциклопедия, 1988).

Налтрексон та налоксон - напівсинтетичні аналоги алкалоїдів, похідних морфінану, відрізняються наявністю в молекулі циклопропілметильного та алільного радикалів, відповідно, а також оксогрупою в положенні 6. Такі зміни в хімічній структурі обумовлюють їх дію як повних антагоністів морфіну.

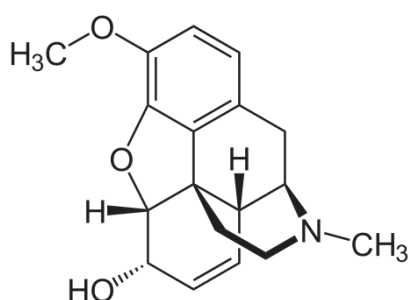
Крім ядра морфінану, більшість наведених похідних (крім буторфанолу) містять в структурі ще один гетероцикл - фурановий, утворений епоксигрупою між атомами Карбону в положеннях 4 та 5.

### *Агоністи опіатних рецепторів*



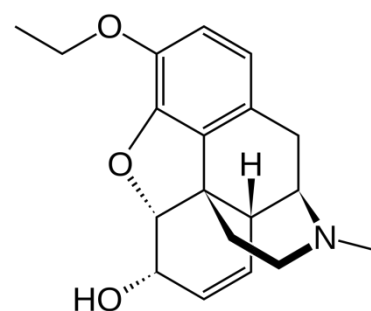
*Морфін*

(анальгетичний засіб)



*Кодеїн*

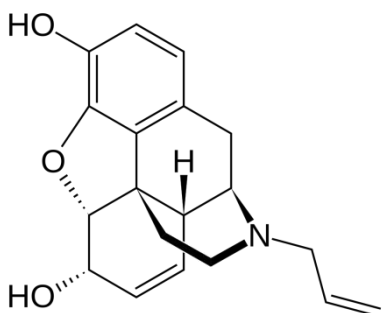
(анальгетичний та  
протикашлевий засіб)



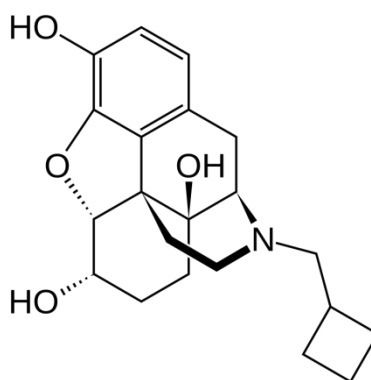
*Етилморфін*

(в офтальмології як  
протизапальний засіб)

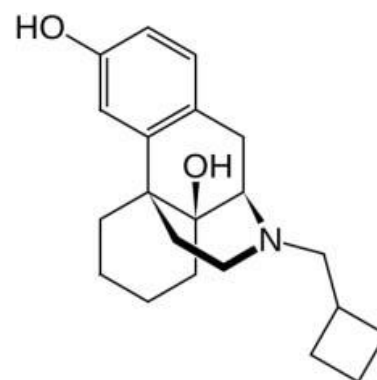
### *Агоністи-антагоністи опіатних рецепторів*



*Налорфін*



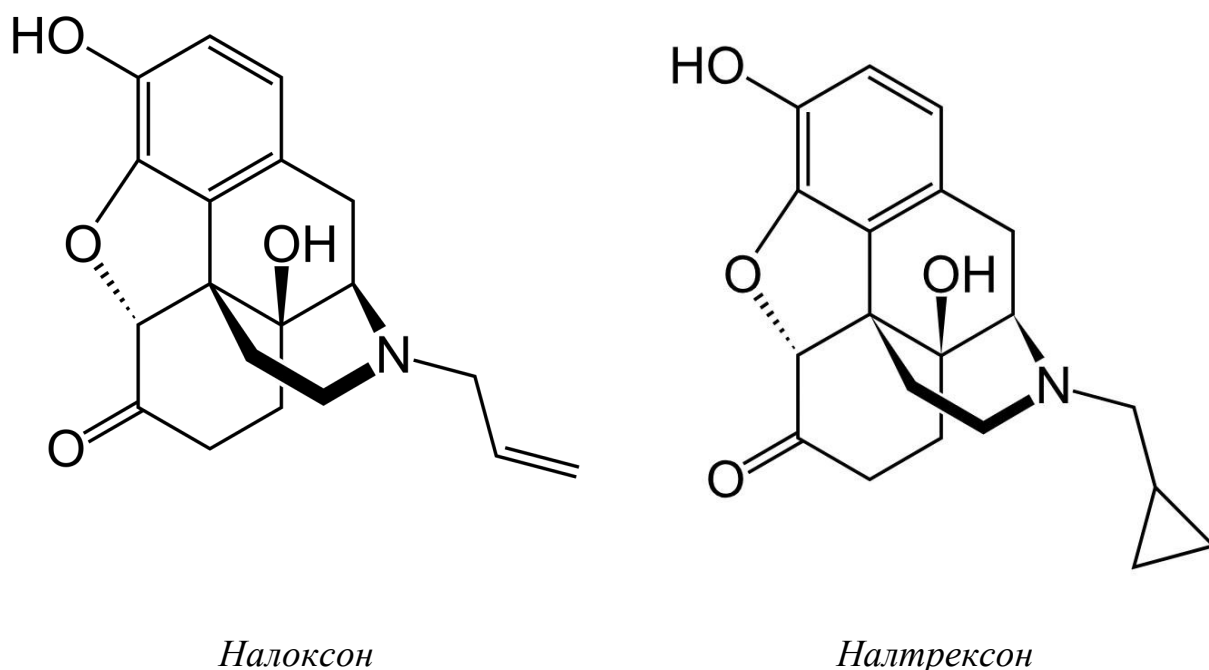
*Нальбуфін*



*Бупорфанол*

Застосовують як анальгетичні засоби, а також антидоти при отруєннях опіатами.

*«Чисті» антагоністи опіатних рецепторів*



Застосовують при отруєннях опіатами, а також для зняття явищ інтоксикації при застосуванні агоністів-антагоністів

**Рис. 2.1. Структурні формули та особливості фармакологічного ефекту лікарських засобів, похідних морфіану.**

В медичній практиці похідні морфіану застосовують у вигляді гідрохлоридів, за винятком кодеїну, який використовують як чисту основу або фосфат. Утворення солей обумовлено наявністю третинного атому Нітрогену в положенні 17, який надає основні властивості алкалоїдам та їх синтетичним аналогам.

За фізичними властивостями похідні морфіану являють собою білі кристалічні порошки без запаху. Кодеїн та його фосфат на повітрі поступово вивітрюються, втрачаючи кристалізаційну воду. Вони можуть існувати у вигляді оптичних ізомерів та рацематів, тому з метою ідентифікації окремих препаратів рекомендовано визначати питоме оптичне обертання їх розчинів.

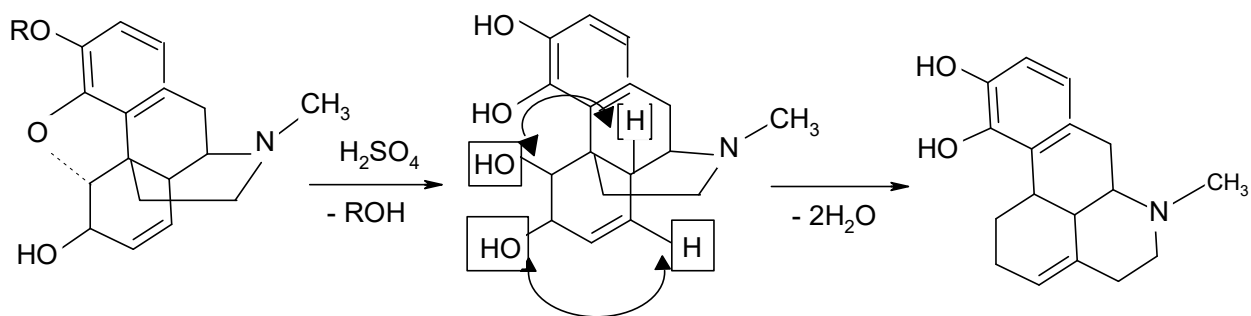
За винятком кодеїну, який мало і повільно розчинний у воді, похідні морфінану легко розчиняються у воді, налтрексон розчинний у воді, морфіну гідрохлорид - повільно розчинний. В етанолі і хлороформі легко розчинною є тільки основа кодеїну. Решта важко або мало розчинні в етанолі, дуже мало або практично не розчинні в ефірі та хлороформі (етилморфіну гідрохлорид - мало розчинний в хлороформі).

Морфін та його похідні мають в УФ-області спектр поглинання, характерний для всіх речовин даної групи. Тому спектрофотометрію також застосовують з метою ідентифікації та кількісного визначення в максимумах поглинання морфіну гідрохлориду (розчинник вода або 0,1 М розчин кислоти хлоридної - при 285 нм, розчинник 0,1 М розчин натрію гідроксиду - при 297 нм), кодеїну (розчинник етанол - при 284 нм або 0,01 М розчин кислоти хлоридної - при 285 нм), кодеїну фосфату (розчинник етанол - при 284 нм або вода - при 285 нм), етилморфіну гідрохлориду (розчинник вода - при 285 нм або етанол - при 284 нм). УФ-спектр налтрексону гідрохлориду порівнюють із стандартним зразком, максимум поглинання якого знаходиться при 280 нм.

Дослідження тотожності похідних морфінану ґрунтується на використанні їх відновних та кислотно-основних властивостей, обумовлених наявністю в молекулах третинного атому Нітрогену, фенольного гідроксилу (морфін), метокси- (кодеїн) та етокси- (етилморфін) груп, а також зв'язаних з органічними основами мінеральних кислот (хлоридної або фосфатної). Більшість описаних кольорових реакцій ґрунтуються на відновних властивостях похідних морфінану, які обумовлені наявністю частково гідрованих циклів фенантренизохінолінового ядра. У морфіну відновні властивості виражені більшою мірою завдяки наявності фенольного гідроксилу в молекулі.

З метою ідентифікації похідних морфінану використовують реакцію утворення апоморфіну, яка відбувається під дією концентрованих

сульфатної або хлоридної кислот. Для етерифікованих по фенольному гідроксилу похідних морфіну (кодеїн, етилморфін) одночасно відбувається омилення (гідроліз) відповідної етерної групи:



### Апоморфін

**R = H (морфін), CH<sub>3</sub> (кодеїн), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (етилморфін)**

Морфін, на відміну від кодеїну, дає позитивну реакцію на фенольний гідроксил (синє забарвлення при взаємодії з розчином заліза (III) хлориду). Відновні властивості морфіну гідрохлориду проявляються при взаємодії з розчином калію йодату. Після додавання розведеної сульфатної кислоти і хлороформу шар останнього набуває рожево-фіолетового забарвлення за рахунок утвореного йоду.

При розтиранні в фарфоровій чашці рівних кількостей похідного морфіану та калію арсенату в присутності декількох крапель концентрованої сульфатної кислоти після обережного нагрівання в присутності морфіну виникає темно-зелене забарвлення, а кодеїну і етилморфіну - синє.

Для ідентифікації використовують також спеціальні алкалоїдні реактиви. Похідні морфіану дають позитивну реакцію з реактивом Маркі (розчин формальдегіду в концентрованій сульфатній кислоті) - спостерігається пурпурове забарвлення, яке переходить в синьо-фіолетове. Однак механізм цієї реакції є різним. Так, у випадку морфіну, що вміщує в молекулі вільний фенольний гідроксил, виникає спочатку пурпурове забарвлення (продукт окиснення сульфатною кислотою), яке швидко переходить в синьо-фіолетове за рахунок утворення ауринового барвника. У випадку кодеїну та етилморфіну

спочатку відбувається гідроліз метоксильної або етоксильної групи, а потім вже реакція утворення ауринового барвника (фіолетове забарвлення).

Загальним випробуванням на солі алкалоїдів, похідних морфіану, являється реакція осадження із розчинів при додаванні аміаку або розчину натрію гідроксиду їх основ, які мають характерну температуру топлення. Основа морфіну відрізняється від інших препаратів цієї групи тим, що розчиняється в надлишку натрію гідроксиду завдяки наявності фенольного гідроксилу з утворенням феноляту. Ця особливість хімічної структури морфіну дозволила розробити для нього і ряд інших відмінних реакцій. Так, при взаємодії з солями діазонію морфін утворює азобарвник, наприклад, з діазотованою сульфаніловою кислотою.

Етилморфіну гідрохлорид, на відміну від морфіну та кодеїну, дає реакцію утворення йодоформу після гідролізу етоксильної групи і взаємодії утвореного етанолу з йодом в лужному середовищі.

При проведенні випробування на чистоту визначають допустимий вміст домішок інших опіатних алкалоїдів, використовуючи для цього різні методи. В морфіну гідрохлориді домішку сторонніх алкалоїдів (основ) визначають в хлороформній витяжці методом нейтралізації або за допомогою тонкошарової хроматографії, порівнюючи з морфіном і кодеїном (не більше 0,6%). В етилморфіну гідрохлориді визначають домішку морфіну та інших алкалоїдів (наркотин, тебаїн, нарцеїн) за допомогою кольорових реакцій.

Кількісний вміст похідних морфіану визначають методом ацидиметрії в безводному середовищі. Гідрохлориди (морфін, етилморфін та ін.) титрують 0,1М розчином хлоридної кислоти в середовищі льодяної ацетатної кислоти після додавання ртуті (II) ацетату та індикатора кристалічного фіолетового. Кодеїну фосфат титрують без додавання ртуті (II) ацетату.

Визначати солі алкалоїдів та їх напівсинтетичних аналогів можна також методом нейтралізації у водно-спиртовому середовищі з додаванням хлороформу для екстрагування виділеної основи. Відомі також способи аргентометричного визначення похідних морфіану за хлорид-іоном.

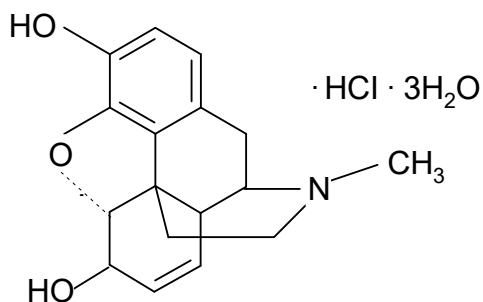
Кодеїн порівняно з іншими похідними являє собою сильну основу, константа дисоціації водних розчинів кодеїну становить  $9 \times 10^{-7}$ . Це дає можливість титрувати його у водно-спиртовому середовищі 0,1 М розчином кислоти хлоридної до утворення гідрохлориду (індикатор - метиловий червоний).

Для кількісного визначення налтрексону гідрохлориду Фармакопея СІПА рекомендує метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням стандартного зразка налтрексону. Рухомою фазою служить система розчинників 1 -октансульфонат натрію - ацетат натрію - триетаноламін - метанол - кислота ацетатна льодяна (до рН 6,5). Детектують при довжині хвилі 280 нм.

## 2.1. Похідні морфіану як агоністи опіатних рецепторів

### 2.1.1. Морфіну гідрохлорид (*Morphini hydrochloridum*)

**Синонімні назви:** Duromorph, Meconium, Morphine hydrochloride, Morphinum.



**Опис.** Морфіну гідрохлорид - білі шовковисті кристали або білий кристалічний порошок, розчинний у 25 ч. холодної і 1 ч. кип'ячої води, 42 ч. етанолу, в хлороформі; в ефірі не розчиняється .

*Тригідрат гідрохлориду 3,6а-діокси-4,5а-епокси-17-метилморфінену-7*

Морфін є першим відкритим алкалоїдом, саме з нього почалась ера подальшого відкриття алкалоїдів як великого самостійного класу природних органічних сполук. Виділення (*Сеген, 1804*) та перший

детальний опис (*Сертюрнер, 1806*) змінили існуючий на той час погляд про наявність в рослинах сполук тільки кислого або нейтрального характеру (Туркевич, Владзімірська, Лесик; за ред. Б.С. Зіменковського, 2003; Безуглий та інші, 2017).

Через більш ніж 100 років після відкриття морфіну було встановлено його структурну формулу, яка пізніше була підтверджена синтезом. Над встановленням структури морфіну працювало не одне покоління великих хіміків того часу (*Кнор, Фрейд, Фонгеріхтен*, пізніше *Робінсон*).

Наявність 5-ти асиметричних атомів Карбону (5, 6, 9, 13 та 14) надає молекулі морфіну оптичну активність. Питоме оптичне обертання  $[\alpha]_D^{20}$  водного розчину становить від  $-97^\circ$  до  $-99^\circ$ .

Водні розчини морфіну можна стерилізувати при  $100^\circ\text{C}$ .

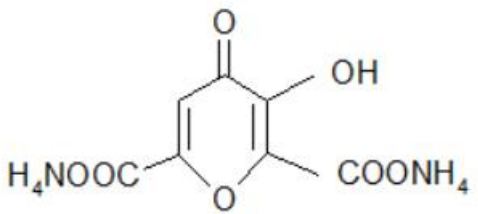
Поширення в природі. Морфін міститься в опію в кількості 3-20%. В обмолоченій соломці маку та в макових головках міститься приблизно 0,5% морфіну.

Виділення морфіну полягає в тому, що він, як слабка основа (містить ОН- групу фенольного характеру), виділяється аміаком (в етанолі розчинний у відношенні 1:256), проте, на відміну від слабшої основи - наркотину, утворює водорозчинний ацетат морфіну. Повний синтез морфіну проведений тільки в 1952 р. Гейтсом і співпрацівниками.

Для *добування* морфіну осад, одержаний змішуванням водного екстракту опію зі спиртовим розчином аміаку, переробляють за схемою (рис. 2.2)

Кислотно-основні властивості морфіну обумовлені наявністю в його структурі третинного атому Нітрогену (центр основності) і фенольного гідроксилу (центр кислотності). Основні властивості морфіну виражені слабше, ніж в аміаку, а кислотні - дещо сильніше, ніж у фенолу.

Як і солі інших органічних основ, морфіну гідрохлорид взаємодіє із загальноалкалоїдними осаджувальними реактивами.

ОСАД (нагрівають з розбавленим етанолом при 70°C і фільтрують)			
↓		↓	
ОСАД (екстрагують ацетатною кислотою; наркотин як дуже слаба основа не утворює солі і залишається у вигляді осаду)		ФІЛЬТРАТ (містить меконат амонію)	
			
↓		↓	
ОСАД НАРКОТИК (очищують кристалізацією з етанолу або ацетону)	ФІЛЬТРАТ (містить ацетат морфіну, додають амоніак і фільтрують)	→	МОРФІН (очищують кристалізацією з розбавленої хлоридної кислоти)

**Рис. 2.2. Схема добування морфіну з опію.**

Кислотно-основні властивості морфіну обумовлені наявністю в його структурі третинного атому Нітрогену (центр основності) і фенольного гідроксилу (центр кислотності). Основні властивості морфіну виражені слабше, ніж аміаку, а кислотні - дещо сильніші, ніж у фенолу.

Як і солі інших органічних основ, морфіну гідрохлорид взаємодіє із загальноалкалоїдними осаджувальними реактивами.

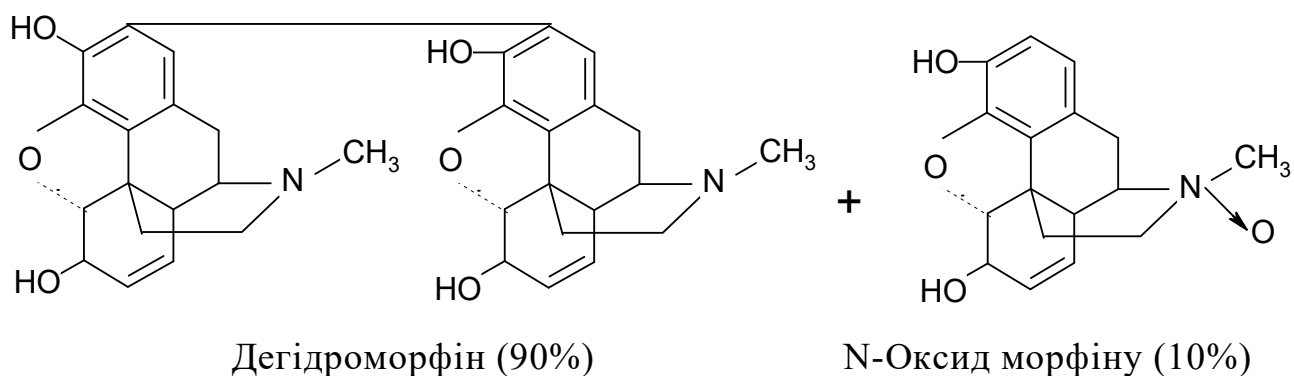
Виражені відновні властивості обумовлені наявністю в структурі морфіну частково гідрованої системи фенантрону, фенольного гідроксилу і вторинної спиртової ОН-групи.

Висока реакційна здатність оксигруп, епоксидного містка, ненасиченого зв'язку в молекулі морфіну дозволяє отримати велику кількість його напівсинтетичних похідних. Найбільше значення серед

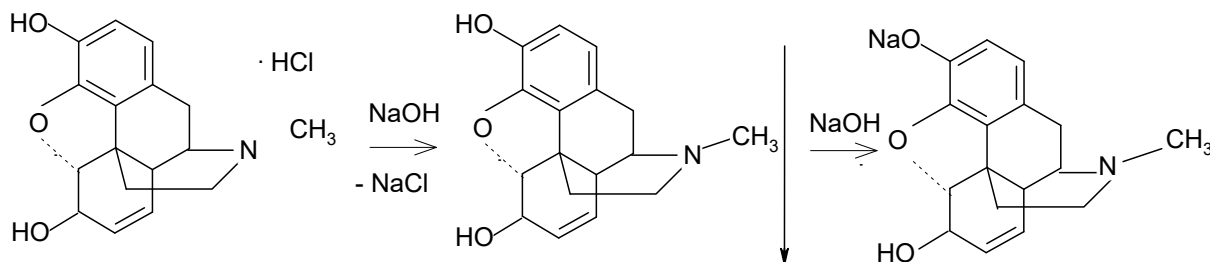
них мають ефіри морфіну, утворені за рахунок метилювання або етилювання фенольного гідроксилу - кодеїн та етилморфін, відповідно. З інших похідних морфіну в медичній практиці застосовують апоморфін, який отримують із морфіну шляхом відщеплення двох молекул води та перегрупуванням піперидинового циклу при нагріванні в кислому середовищі.

Розчини морфіну гідрохлориду дуже легко окислюються, особливо на світлі і в лужному середовищі. Найбільша стійкість розчинів препарату спостерігається при рН 2,5. Взаємодія морфіну гідрохлориду та інших препаратів підгрупи морфінану з сильними окисниками призводить до утворення забарвлених продуктів окиснення.

В результаті вільного окиснення морфіну гідрохлориду утворюються дегідроморфін (псевдоморфін) та N-оксид морфіну у співвідношенні 9:1.

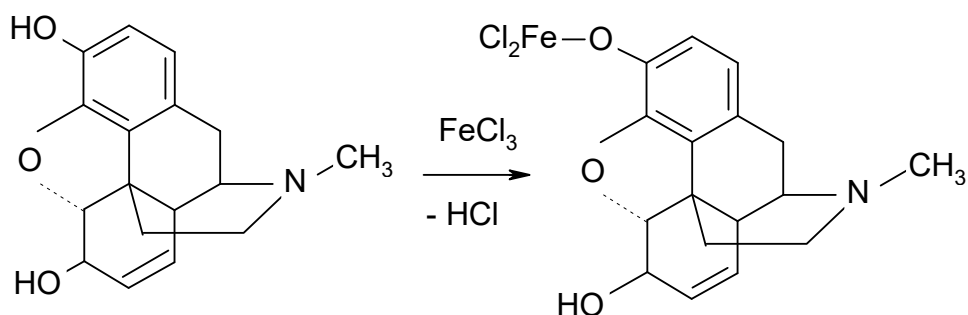


При додаванні розчину лугу до розчину морфіну гідрохлориду випадає білий осад морфін-основи, який розчиняється у надлишку реактиву {утворення феноляту}



Наявністю в молекулі морфіну фенольного та вторинного спиртового гідроксилів обумовлені характерні для даних функціональних груп реакції. Так, при взаємодії розчину препарату з

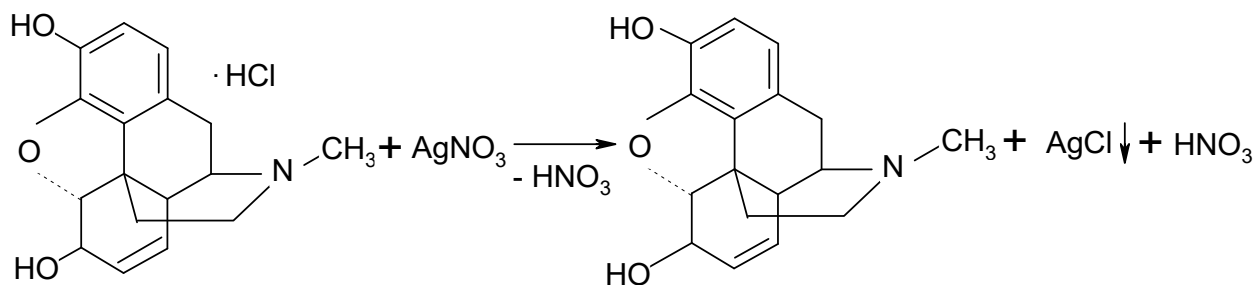
розчином заліза (III) хлориду виникає синьо-фіолетове забарвлення (утворення комплексної сполуки за фенольним гідроксилем), яке швидко зникає через окиснення морфіну реактивом:



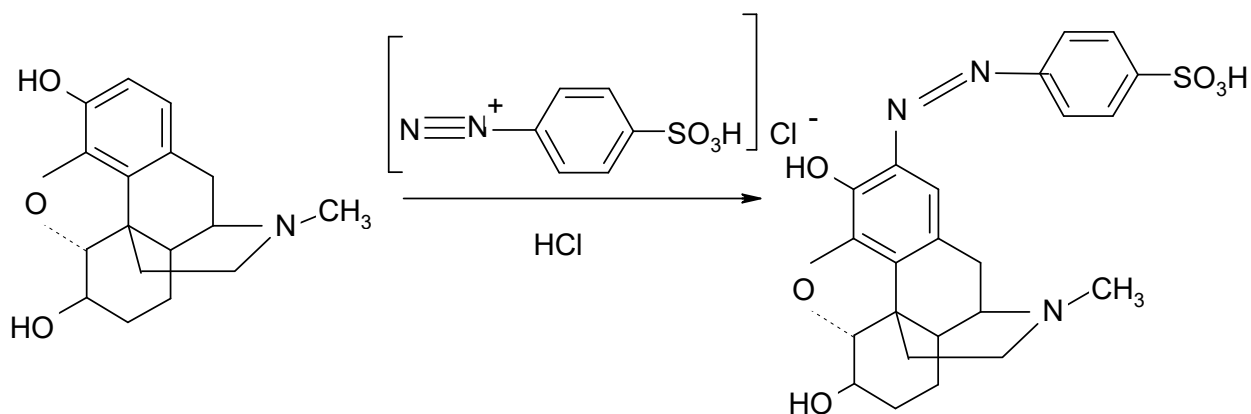
Як і інші феноли, для морфіну характерними є реакції електрофільного заміщення (галогенування, азосполучення з солями діазонію та ін.). Можливим також є окиснення вторинного спиртового гідроксилу до кетону з наступним утворенням оксидів, гідразонів, семікарбазонів. Морфін легко етерифікується і по фенольному, і по вторинному спиртовому гідроксилах.

Крім вищенаведених, з метою підтвердження ідентичності морфіну гідрохлориду використовують наступні реакції:

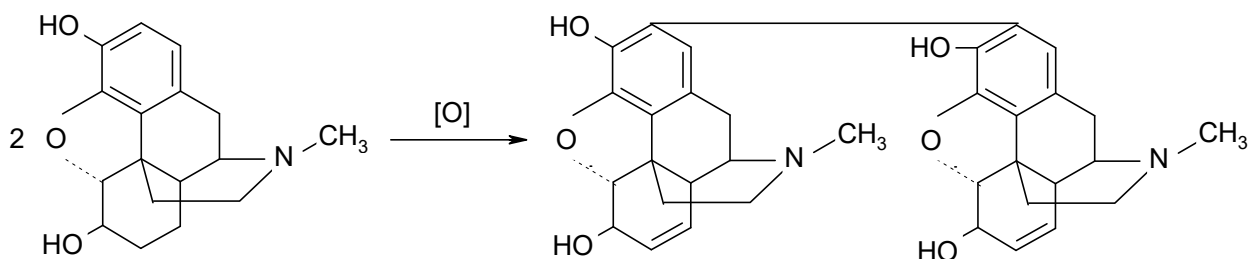
1) При додаванні до розчину морфіну гідрохлориду нітратної кислоти і  $\text{AgNO}_3$  утворюється білий осад хлориду срібла (наявність хлорид-іонів):



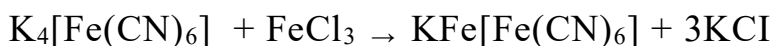
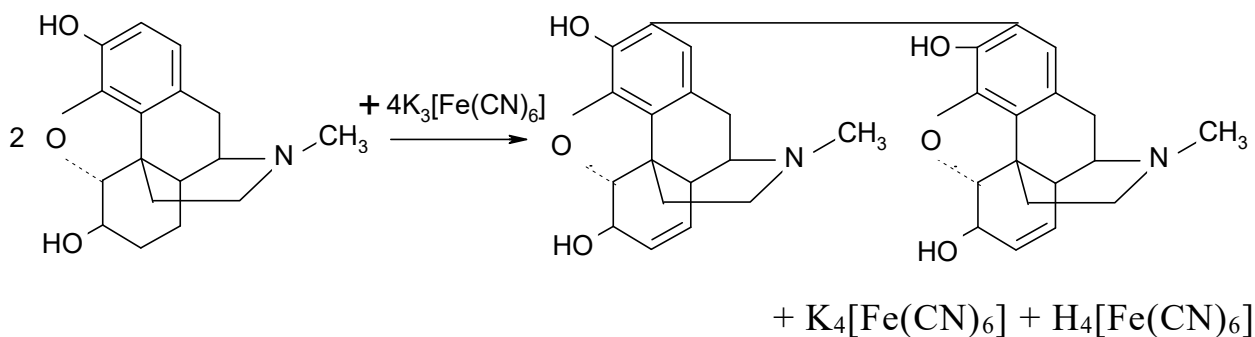
2) Завдяки наявності ОН-групи фенольного характеру морфін легко конденсується з солями діазонію, утворюючи азобарвник:



3) Морфін, аналогічно іншим фенолам, легко оксидується, наприклад, при взаємодії з  $\text{HIO}_3$  виділяється вільний йод. Лужні розчини морфіну легко оксидуються з утворенням оксидиморфіну (дегідроморфіну, оксиморфіну, псевдоморфіну):

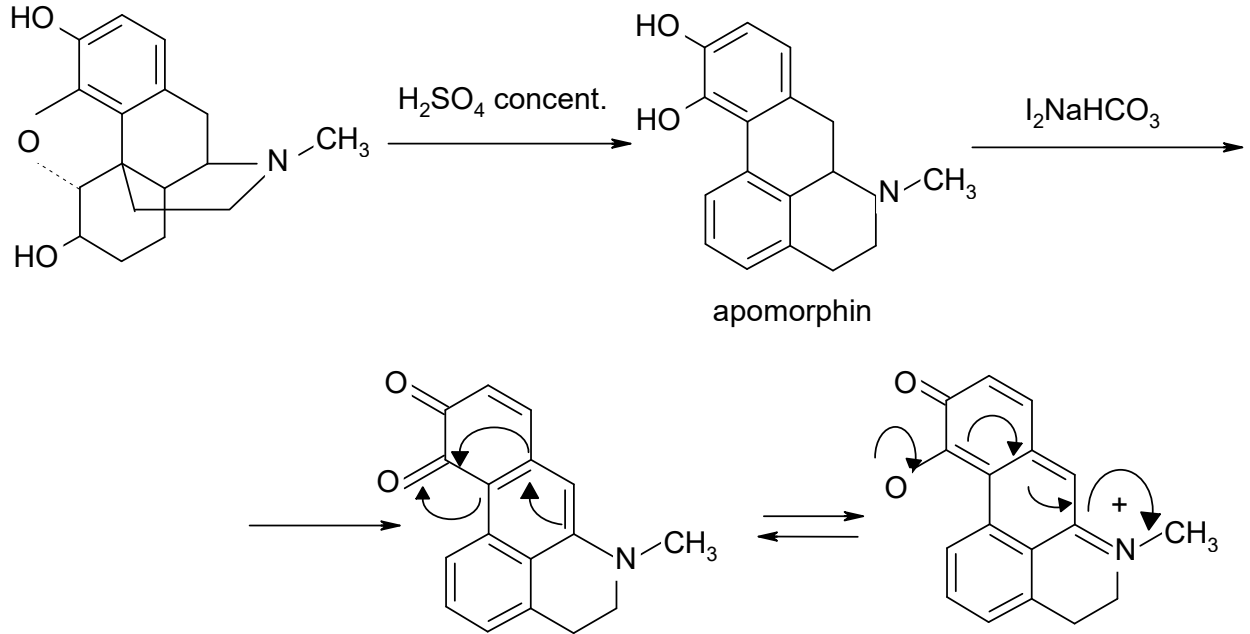


4) При додаванні до водного розчину морфіну гідрохлориду  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  та  $\text{FeCl}_3$ , утворюється синій осад або синє забарвлення, обумовлене утворенням берлінської блакиті. Реакція полягає в тому, що гексаціаноферат (III) калію оксидує морфін до оксидиморфіну, а сам відновлюється до гексаціаноферату (II) калію, який утворює з розчином заліза (III) хлориду берлінську блакить:

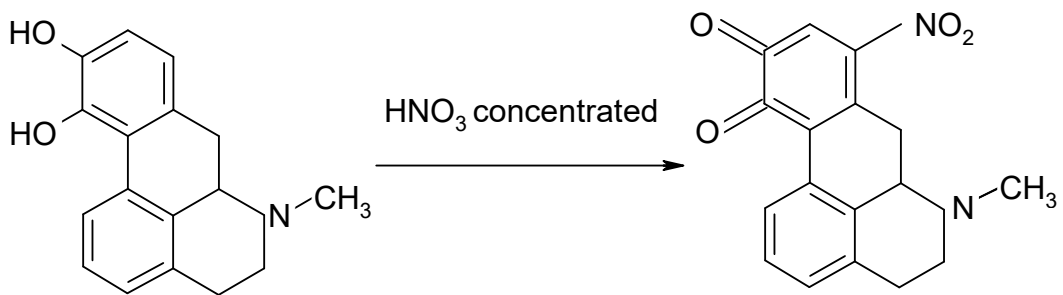


5) Реакція Пелагрі полягає в окисненні морфіну розчином йоду і проходить в дві стадії. На першій стадії при нагріванні з концентрованою

сульфатною кислотою морфін перетворюється в апоморфін. Потім надлишок кислоти нейтралізують і додають розчин йоду і натрію гідрокарбонату, в результаті чого утворюється мезомерно стабілізований орто-хінон червоного кольору:

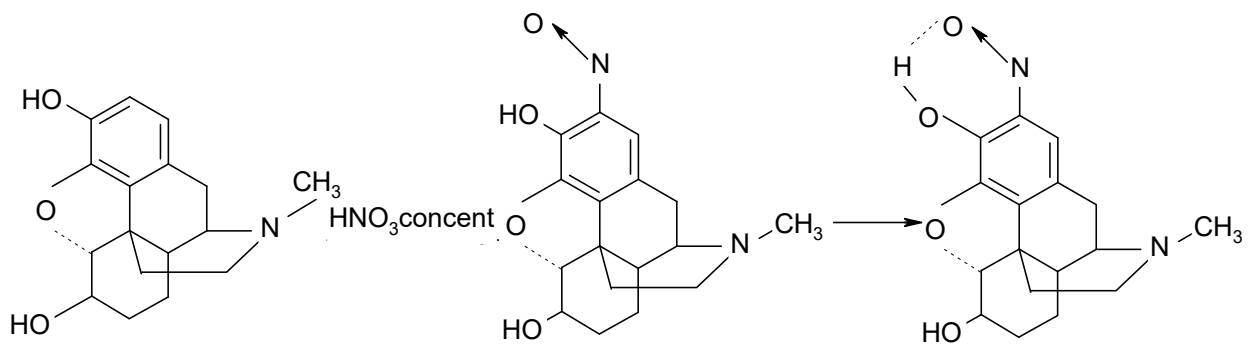


б) Реакція морфіну гідрохлориду з реактивом Ердмана (суміш концентрованих нітратної та сульфатної кислот) відбувається з утворенням апоморфіну та його подальшим нітруванням, що супроводжується формуванням відповідного нітропохідного о/7/ло-хіноїдної структури червоного кольору:

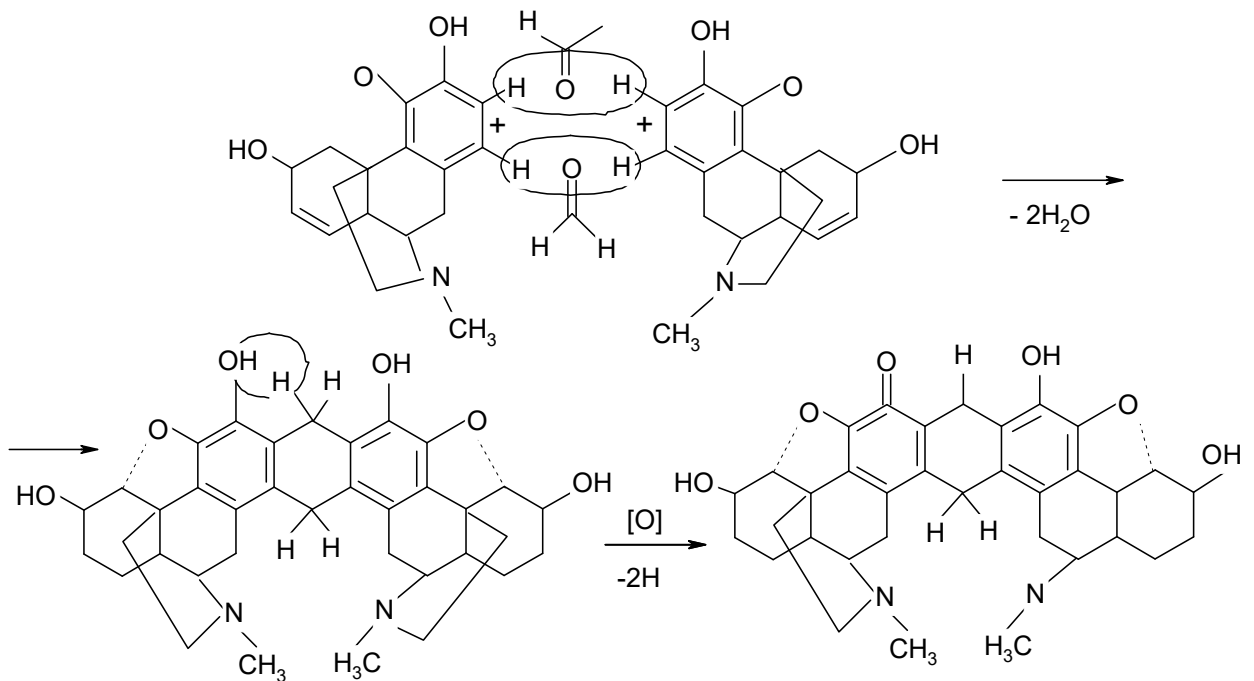


**апоморфін**

б) Взаємодія морфіну з нітратною кислотою супроводжується утворенням оранжево-червоного внутрішньомолекулярного хелатного комплексу:

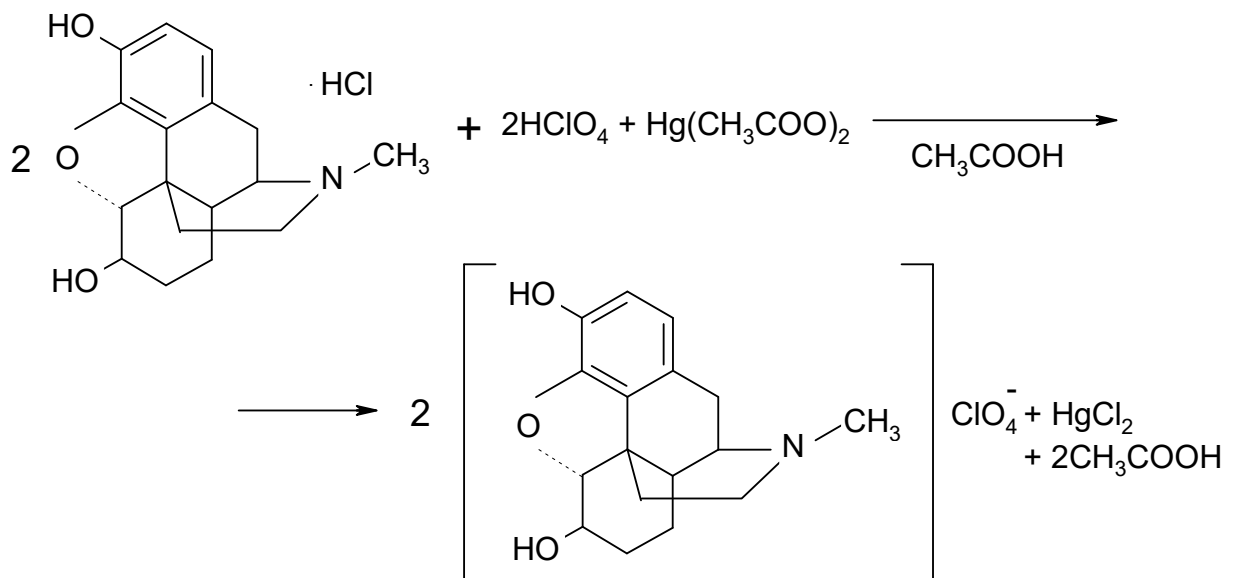


При взаємодії морфіну з реактивом Маркі утворюється пурпурове забарвлення, що швидко переходить в фіолетове:

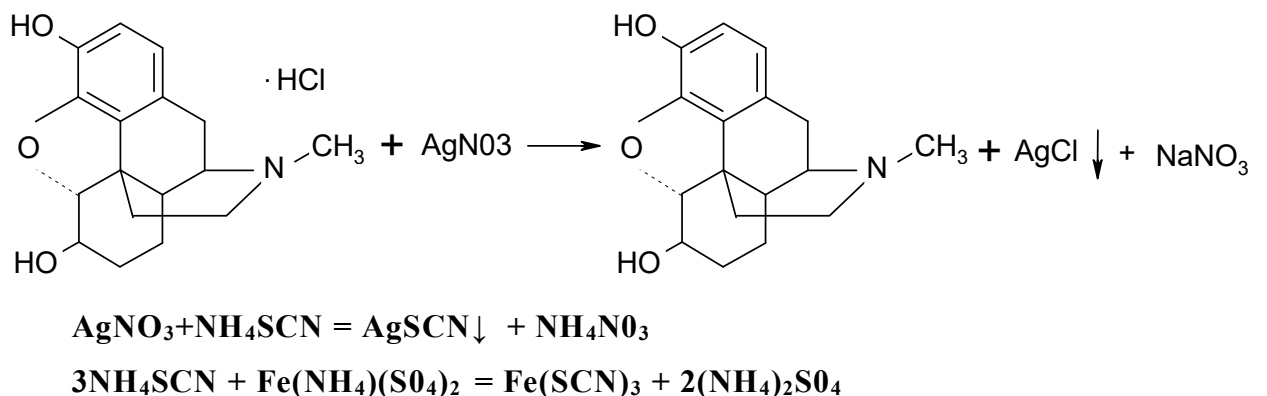


Відомі також інші (неофіційальні) реакції морфіну гідрохлориду з різними окисниками. Так, в результаті взаємодії препарату з реактивом Фреде (розчин амонію молібдату в концентрованій сульфатній кислоті) виникає фіолетове забарвлення, що переходить в синє, а при стоянні - в зелене. Окиснення морфіну реактивом Манделіна (розчин ванадату амонію в концентрованій сульфатній кислоті) призводить до утворення продукту фіолетового кольору.

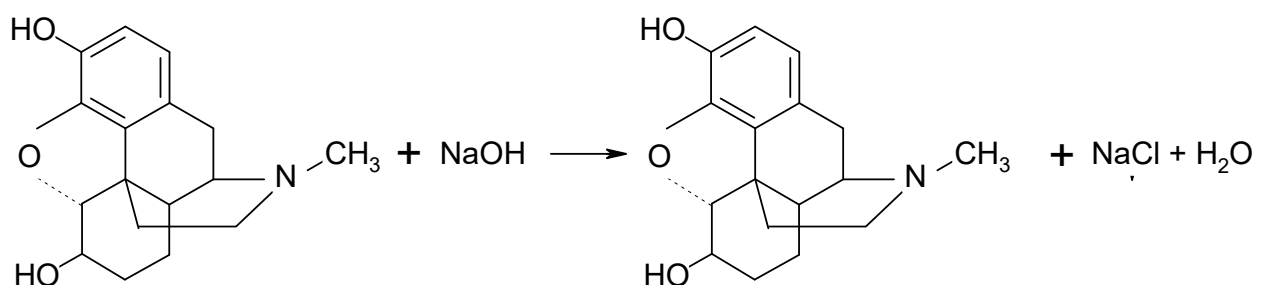
Кількісне визначення морфіну гідрохлориду проводять методом кислотно-основного титрування в середовищі льодяної ацетатної кислоти з додаванням ртуті (II) ацетату, титрант - 0,1 М розчином  $\text{HClO}_4$  індикатор - кристалічний фіолетовий (I),  $E = \text{M.m.}$



II. Аргентометрія за методом Фольгарда,  $E = M.m.$



III. Алкаліметрія в спиртово-хлороформному середовищі,  $E = M.m.$



*Фармакокінетика.* Швидкість та інтенсивність дії морфіну залежать від шляху введення. Введення всередину викликає недостатню анальгезію у зв'язку з низькою біодоступністю, підшкірно - ефект настає через 15-20 хв і триває протягом 4-5 год, внутрішньовенно - ефект настає

відразу, але тривалість його зменшується до 1,5-2 год. У крові морфін частково зв'язується з білками плазми, порогова концентрація його становить 30 мг/мл. Нагромаджується у різних органах (легені, нирки, печінка), лише незначна частина (0,01 %) надходить до головного мозку, що пов'язано з низькою його ліпідofilією (Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Біотрансформація відбувається в печінці з утворенням глюкуронідів і деметилуванням. Головний шлях елімінації - через нирки. Протягом першої доби виділяється 90 % препарату, решта - через 48 год; 7-10 % початкової дози виділяється з жовчю і потім з калом. Невелика кількість морфіну виділяється потовими і молочними залозами, тому його не слід призначати жінкам у період лактації. Дуже важливо пам'ятати про здатність морфіну виділятися залозами шлунка із крові. Тому при отруєнні морфіном слід промивати шлунок незалежно від шляху і часу надходження отрути.

*Фармакодинаміка* морфіну залежить від біологічного виду і функціонального стану організму. Відомі особливості впливу морфіну на тварин різних видів. Так, людина, мавпа, собака, кріль, щур після введення препарату заспокоюються і засинають; кіт, корова, вівця, коза, кінь, свиня, а також деякі великі хижаки (лев, ведмідь, тигр), навпаки, різко збуджуються.

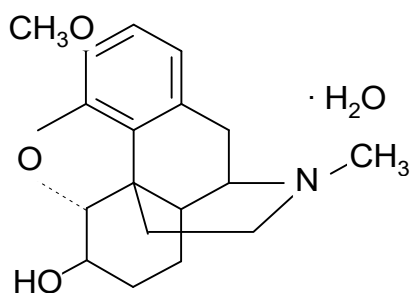
Застосовують морфін як знеболюючий засіб при підготовці до операції і після операції, при травмах, злоякісних захворюваннях, інфаркті міокарду, іноді при сильному кашлю, сильній задусі, викликаній гострою серцевою недостатністю. Не застосовують для знеболювання пологів.

Приймають всередину по 10-20 мг у порошках або краплях, вводять підшкірно по 1 мл 1% розчину. Не вводять при загальному сильному виснаженні, недостатності дихального центру, обережність необхідна

при введенні людям старшого віку в зв'язку із сповільненим обміном і виведенням морфіну з організму.

Випускають у таблетках по 10 мг, 1% розчин в ампулах і шприц-тубах по 1 мл. Пролонгованим препаратом морфіну є морфілонг - 0,5% розчин морфіну гідрохлориду в 30%-ому водному розчині полівінілпіролідону.

### 2.1.2. Кодеїн (*Codeinum*)



Синонімні назви: Codeine, Codicsept, Kodein, Methilmorphin, Tussipan.

Опис. Кодеїн - безбарвні кристали або білий кристалічний порошок з температурою топлення 154-157°C, без запаху, гіркий на смак.

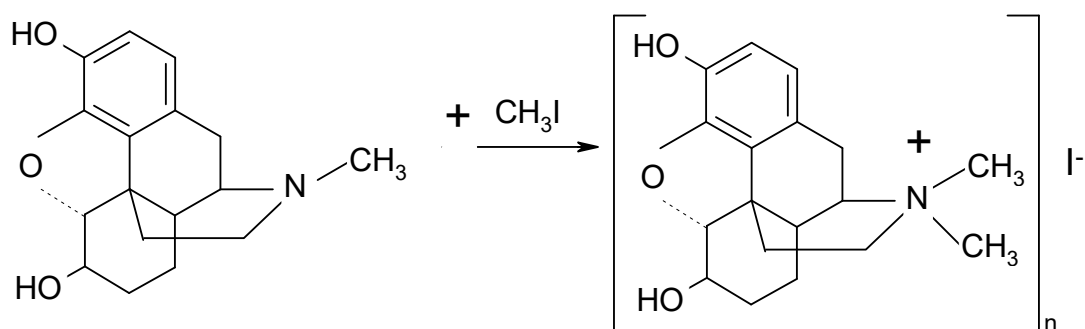
*Гідрат монометилового етеру морфіну або*

*ба-окси-3-метокси-17-метил- 4,5а-епоксиморфінену- 7*

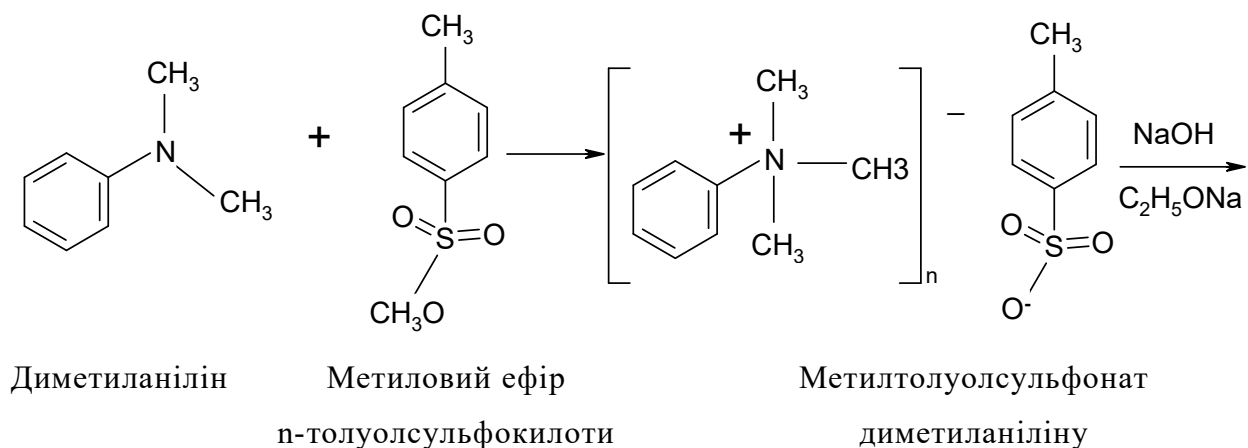
Кодеїн розчинний у 120 ч. холодної і 17 ч. кип'ячої води, в 2 ч. етанолу, 0,5 ч. хлороформу, 10 ч. бензолу. Питоме оптичне обертання  $[\alpha]$  Детанольного розчину становить  $-137,7^\circ$ . Водні розчини мають лужну реакцію (Туркевич, Владзімірська, Лесик; за ред. Б.С. Зіменковського, 2003; Безуглий та інші, 2017).

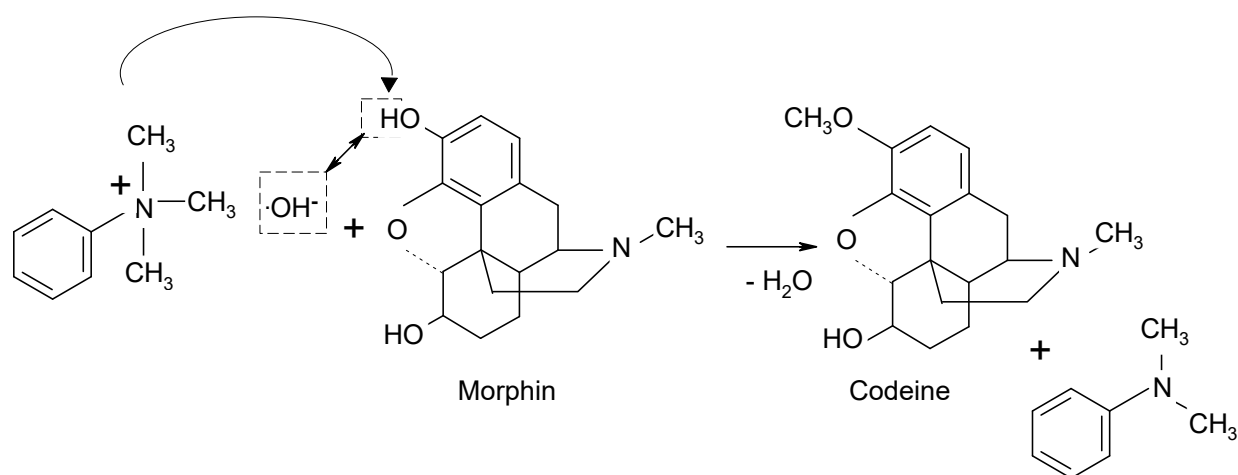
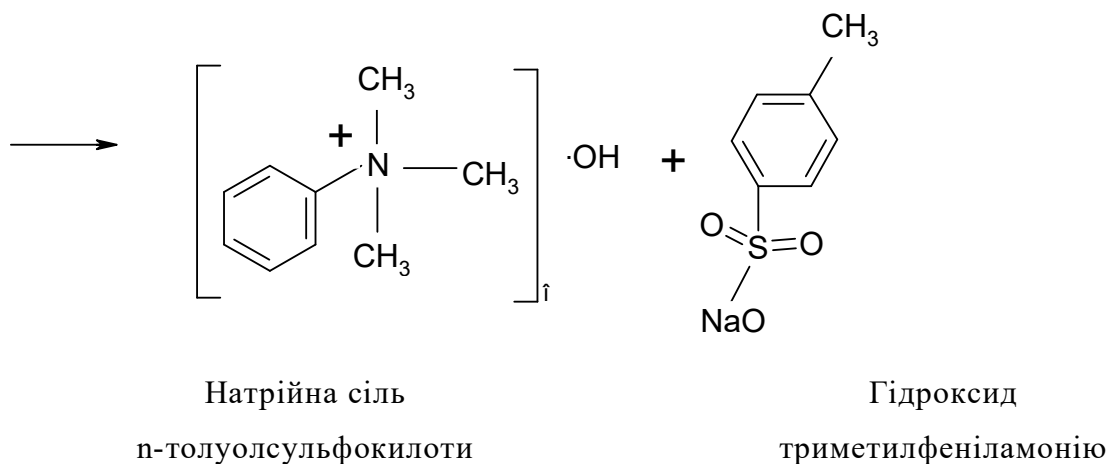
Міститься в опію в кількості 0,2-2,0% (у деяких сортах індійського опію навіть приблизно 6%). Завдяки заблокуванню фенольної групи кодеїн належить до сильних основ і не осаджується аміаком. Цю властивість використовують для виділення кодеїну з водного екстракту опію, який містить кодеїн і тебаїн. При додаванні до екстракту розчину аміаку в осад випадає тебаїн, а кфдеїн залишається в розчині. З амоніачного розчину кодеїн добувають екстракцією і очищують кристалізацією.

Вміст кодеїну в опію незначний, тому препарат отримують напівсинтетично — метилюванням морфіну. Однак не всі метилюючі агенти можуть бути використані з цією метою, наприклад, метилйодид  $\text{CH}_3\text{I}$  не може застосовуватись для синтезу кодеїну, оскільки вступає в реакцію з третинним атомом Нітрогену з утворенням йодметилату. При метилюванні іншими метилюючими засобами (диметилсульфат, метил-я-толуолсульфонат та ін.) утворюється суміш різних метилпохідних.



Тому в якості метилюючих агентів можна використовувати тільки ті, які не реагують з третинним атомом Нітрогену, наприклад, четвертинні амонієві солі. Так, для метилювання фенольної групи найкращим метилюючим засобом виявився гідроксид триметилфеніламонію, який отримують із диметиланіліну за методом В.М. Родіонова та Д.А. Шапошникова:

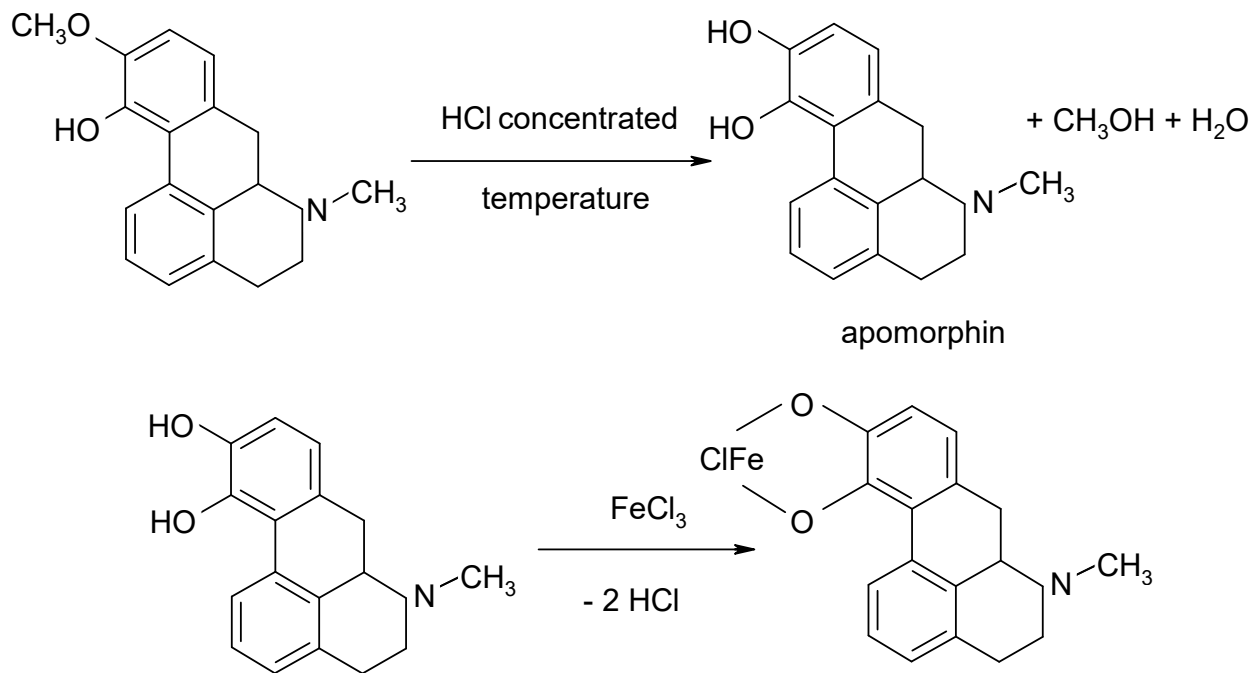




Структурною подібністю кодеїну з морфіном можна пояснити взаємодію обидвох препаратів з однаковими окисниками, проте відмінність в забарвленні отриманих продуктів реакції дозволяє розрізняти зазначені препарати. Крім того, будучи метиловим ефіром морфіну, кодеїн вже не розчиняється в лугах, реакцію з розчином заліза (III) хлориду дає лише після омилення метоксигрупи. Реакція з реактивом Маркі проходить краще при нагріванні і більш тривала в часі (сульфатна кислота спочатку гідролізує метоксильну групу). На відміну від морфіну, при дії на кодеїн концентрованої нітратної кислоти виникає оранжеве забарвлення.

#### Реакції ідентифікації:

1) При нагріванні кодеїну з концентрованою хлоридною кислотою і невеликою кількістю  $\text{FeCl}_3$  з'являється синє забарвлення, обумовлене утворенням апоморфіну, який вміщує фенольні групи:



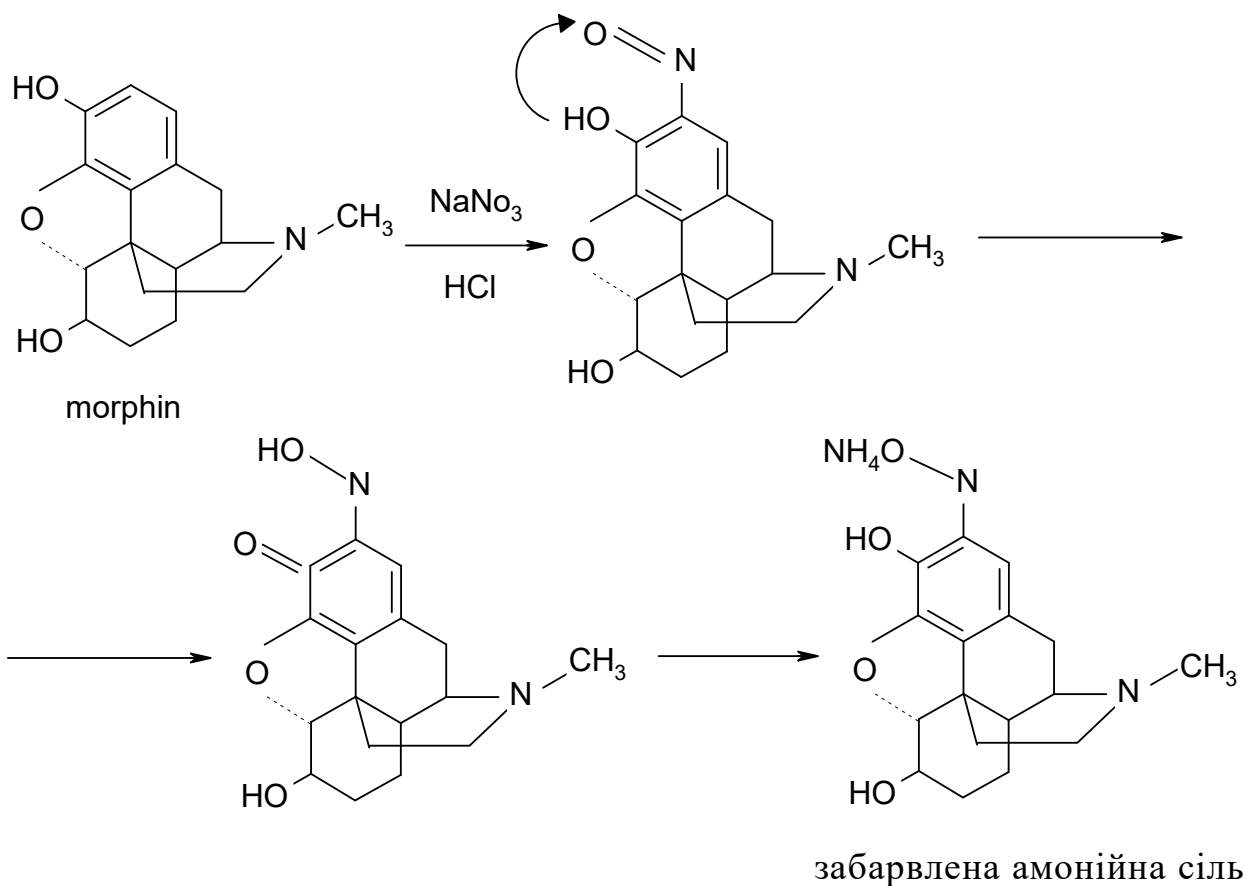
2) З реактивом Маркі кодеїн утворює синьо-фіолетове забарвлення, яке посилюється при стоянні;

3) В результаті реакції кодеїну з концентрованою нітратною кислотою виникає оранжеве забарвлення, яке переходить в жовте; якщо кодеїн спочатку нагріти з концентрованою сульфатною кислотою, тоді утворюється темно- червоне забарвлення;

4) З концентрованою сульфатною кислотою утворюється синьо-фіолетове забарвлення.

5) З реактивом Фреде кодеїн реагує з утворенням фіолетового забарвлення, з реактивом Ердмана - червоного.

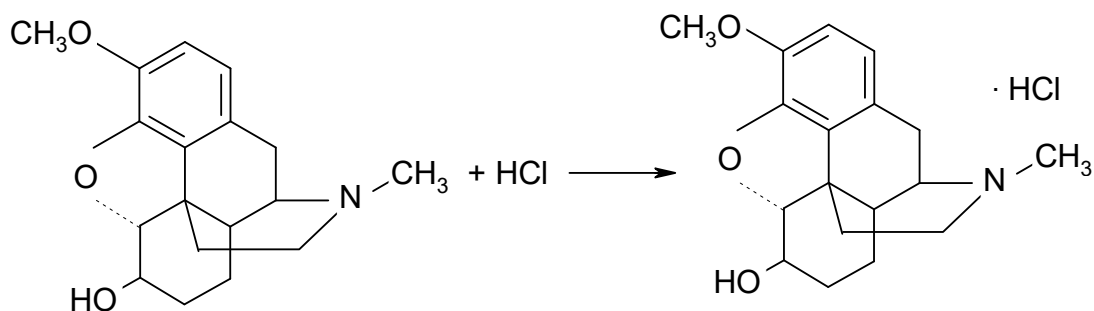
Специфічною домішкою в кодеїні є морфін, наявність якого визначають за реакцією з розчином натрію нітриту в кислому середовищі і наступному додаванні розчину аміаку. Інтенсивність отриманого в результаті реакції забарвлення порівнюють із забарвленням еталонного розчину морфіну після взаємодії з відповідними реактивами:



Кодеїн, будучи метиловим ефіром морфіну по фенольному гідроксилу, в реакцію з натрію нітритом не вступає.

Кількісне визначення кодеїну проводять методом ацидиметрії.

Відмінність від інших алкалоїдів за силою основності (рН водного розчину препарату знаходиться в межах 9,0) дозволяє визначати кодеїн методом нейтралізації. Оскільки препарат погано розчиняється у воді, масу наважки спочатку розчиняють при слабкому нагріванні в невеликій кількості спирту, потім додають свіжокип'ячену охоложену воду і титрують 0,1 М розчином кислоти хлоридної, індикатор - метиловий червоний, E = М.м.



За характером дії кодеїн близький до морфіну, але має слабку знеболюючу дію, сильніше пригнічує збудливість кашлевого центру, менше пригнічує дихання. Кодеїн в значно меншій мірі викликає привикання і значно менше токсичний. Тим не менш, у великих дозах і при тривалому застосуванні може викликати наркоманію.

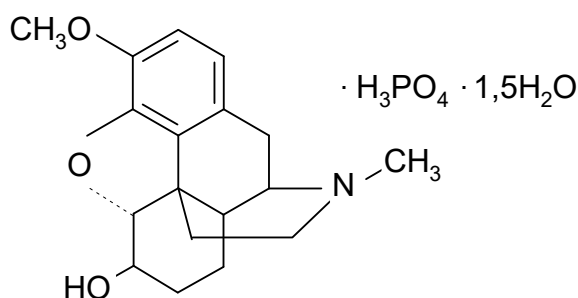
Фармакологічна дія: протикашлевий засіб центральної дії, агоніст опіатних рецепторів. Протикашлевий ефект пов'язаний з пригніченням кашлевого центру, анальгетична активність зумовлена збудженням опіатних рецепторів в різних відділах ЦНС і периферичних тканинах, які призводять до стимуляції антиноцицептивної системи і зміни емоційного сприйняття болю (Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Застосовують для заспокоєння кашлю. Разом з анальгіном, кофеїном, фенобарбіталом застосовують при болях голови, невралгіях. Приймають всередину в порошках, таблетках і розчинах по 10-20 мг; дітям до 2 років не призначають; дітям, старшим 2 років, призначають по 1-7,5 мг.

Випускають у порошках і таблетках по 15 мг (з гідрокарбонатом натрію). Входить до складу комбінованих таблеток «Кодтерпін», «Таблетки від кашлю», «Пентальгін», «Седальгін».

### 2.1.3. Кодеїну фосфат (*Codeini phosphas*)

Синонімні назви: Codeine phosphate.



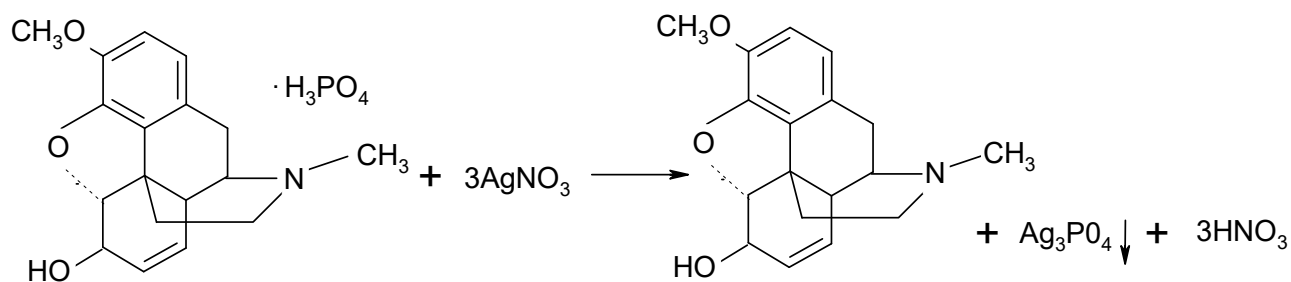
Опис. Білий кристалічний порошок гіркуватого смаку з температурою топлення 235°C з розкладом, розчинний у 2,5 ч. води, 350 ч. етанолу, 1500 ч. ефіру і 7000 ч. хлороформу.

*Гідрат фосфату 3-метокси-ба-окси-4,5а-епокси-17-метилморфінену-7*

Для кодеїну фосфату характерними є ті ж самі реакції ідентифікації, що і для основи кодеїну, а також додатково в препараті визначають фосфат-іони (Туркевич, Владзімірська, Лесик; за ред. Б.С. Зіменковського, 2003; Безуглий та інші, 2017)).

Реакції ідентифікації:

1) В результаті реакції водного розчину кодеїну фосфату з розчином срібла нітрату утворюється жовтий осад  $\text{Ag}_3\text{PO}_4$



2) Водний розчин кодеїну фосфату не дає синього забарвлення з розчином заліза (III) хлориду і  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  і не виділяє вільного йоду з розчину  $\text{HIO}_3$ ;

3) При нагріванні кодеїну фосфату з концентрованою хлоридною кислотою і невеликою кількістю  $\text{FeCl}_3$  виникає синє забарвлення {аналогічно кодеїну};

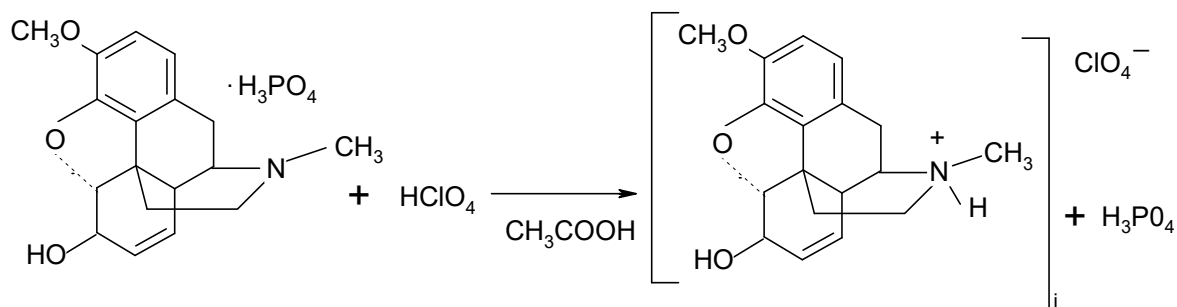
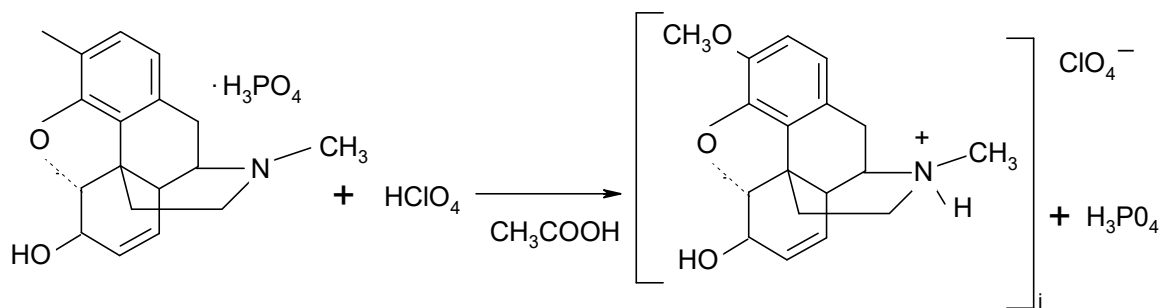
4) Завдяки утворенню апоморфіну дає реакцію Пелагрі;

5) Реактив Ерדмана з кодеїну фосфатом дає жовто-буре забарвлення, яке переходить у синє;

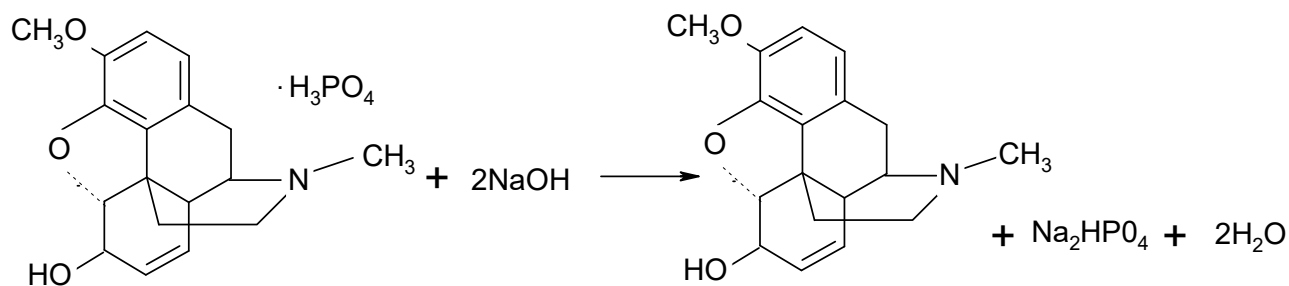
6) З реактивом Фреде утворюється зелене забарвлення, яке переходить у синє.

7) Під дією на кодеїну фосфат розчину лугу випадає в осад основа кодеїну, яку відфільтровують, висушують і визначають температуру топлення.

Кількісне визначення кодеїну фосфату проводять методом кислотно-основного титруванням в середовищі кислоти ацетатної льодяної (I), титрант - 0,1 М розчин  $\text{HClO}_4$ , індикатор - кристалічний фіолетовий,  $E = \text{M.m.}$



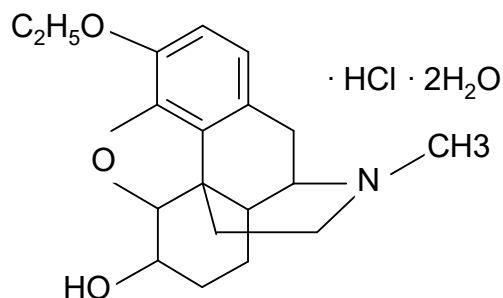
II. Алкаліметрично в середовищі спиртово-хлороформної суміші (1:2), індикатор - фенолфталеїн, Е = 1/2 М.м.



Застосовують у тих випадках, що й кодеїн-основу. Менше токсичний (вміщує приблизно 80% кодеїн-основи) і тому його можна приймати дітям, старшим 6 місяців, по 2-10 мг. Для дорослих доза становить 10-20 мг.

Випускають у вигляді порошку. Зберігають в затемненому місці (Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

#### 2.1.4. Етилморфіну гідрохлорид (*Aethylmorphini hydrochloridum*)

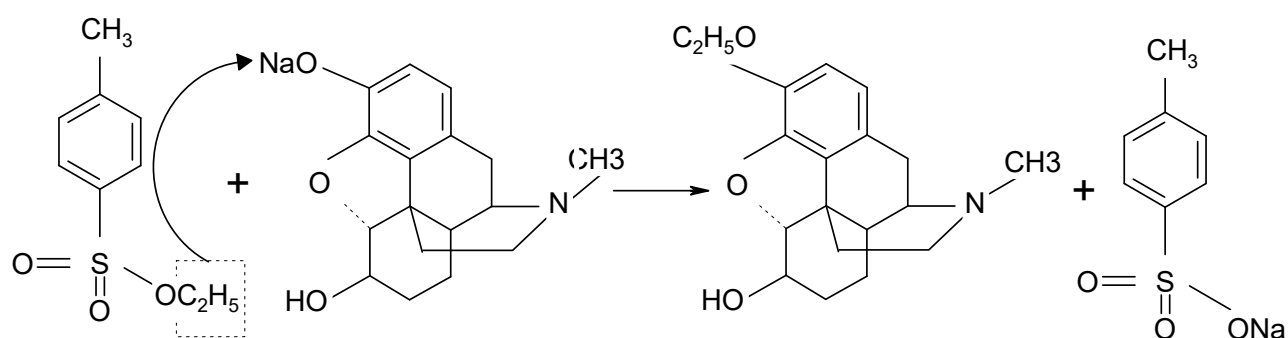


Синонімні назви: Діонін, Aethylmorphin, Codethylin, Diolan, Dioninum, Ethylmorphin.

Дигідрат гідрохлориду ба-окси-3-етокси-4,5а-епокси-17-метилморфінену-7

Опис. Білий кристалічний порошок з температурою топлення 170°C, гіркої смаку. Розчиняється у 12 ч. води, 25 ч. етанолу, майже нерозчинний в ефірі та хлороформі. (Туркевич, Владзімірська, Лесик; за ред. Б.С. Зіменковського, 2003; Безуглий та інші, 2017).

Етилморфіну гідрохлорид отримують аналогічно кодеїну - етилюванням морфіну, який розчиняють в етанольному розчині NaOH і нагрівають з діетилсульфатом, етилбромідом або (за методом С.І. Лур'є і А.М. Беркенгейма) з етиловим естером я-толуолсульфоїкислоти (вихід 90%):

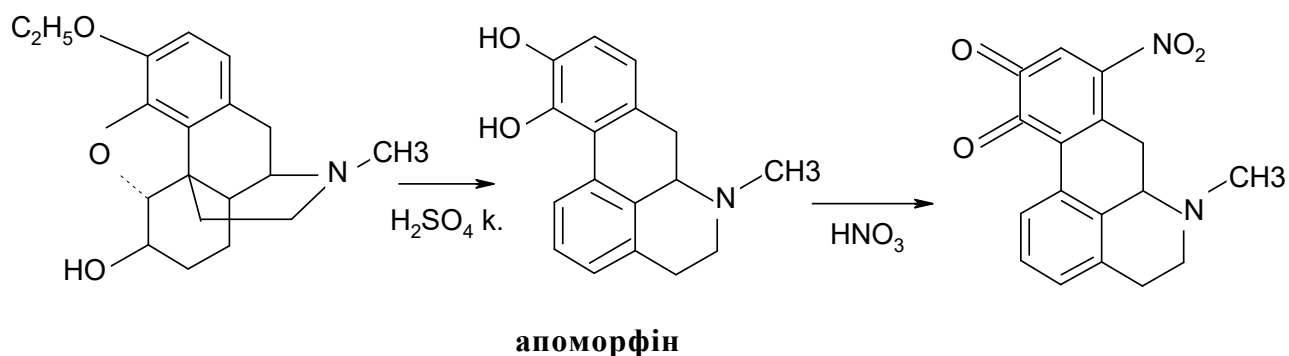


На відміну від кодеїну фосфату, при додаванні до водного розчину етилморфіну амонію хлориду випадає вільна основа етилморфіну.

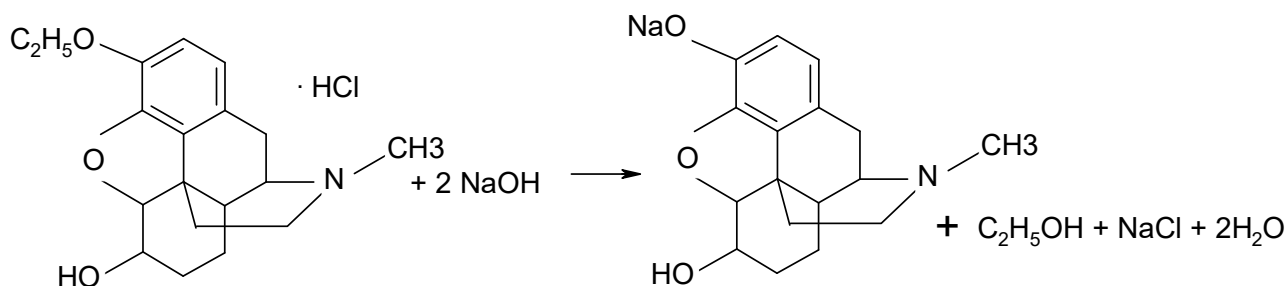
#### *Реакції ідентифікації:*

1) При додаванні до водного розчину етилморфіну нітратної кислоти та срібла нітрату випадає білий осад AgCl;

2) При нагріванні з концентрованою сульфатною кислотою і розчином заліза (III) хлориду виникає зелене забарвлення, що переходить у червоне від додавання 1 краплі розведеної HNO<sub>3</sub> (утворення апоморфіну):



3) При нагріванні до кипіння суміші етилморфіну, кристалічного йоду і розчину натрію гідроксиду з'являється характерний запах йодоформу {виявлення етанолу після лужного гідролізу препарату):



4) З реактивом Маркі етилморфін дає зелене забарвлення, яке переходить у синє та фіолетово-червоне;

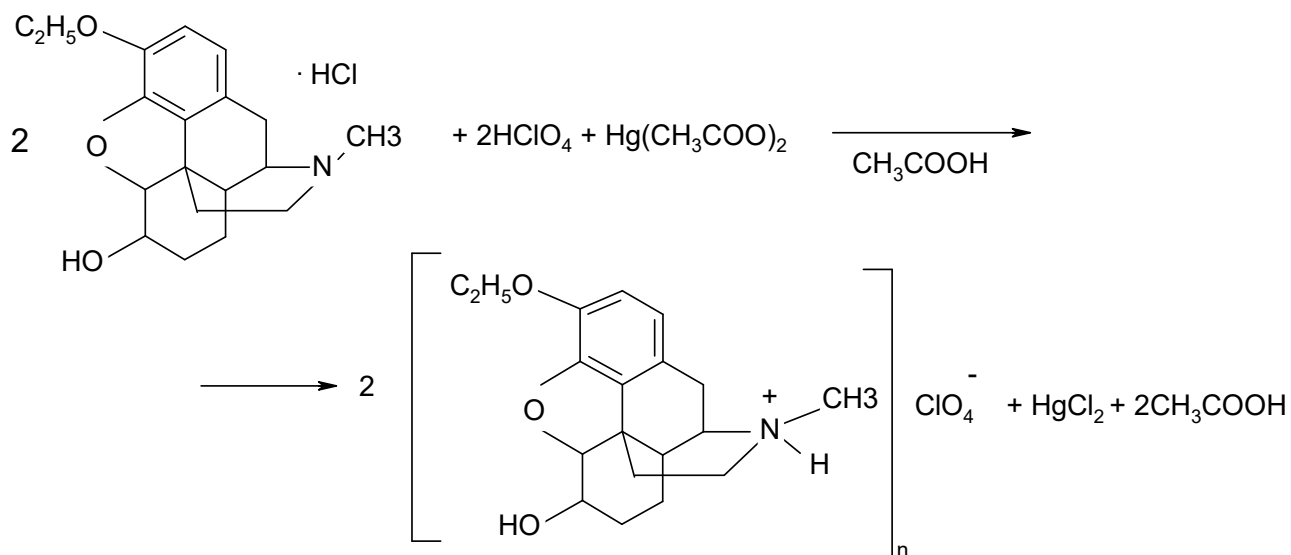
5) В результаті реакції етилморфіну з концентрованою сульфатною кислотою виникає брудно-жовте забарвлення;

6) При взаємодії з концентрованою нітратною кислотою етилморфін утворює оранжеве забарвлення;

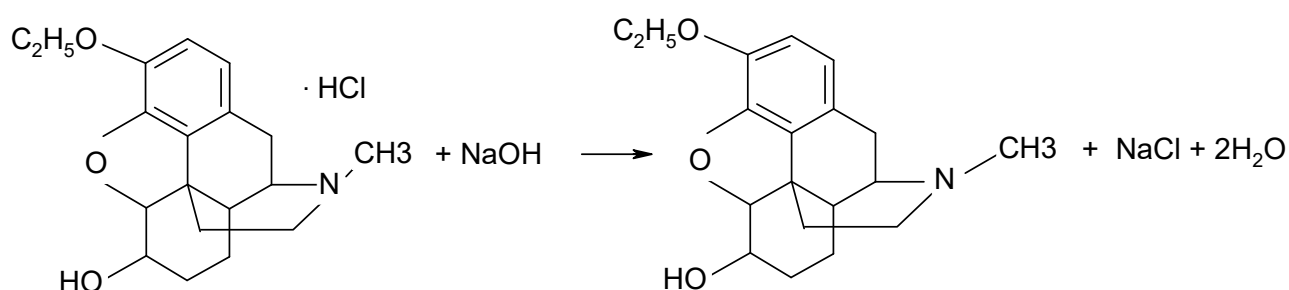
7) З реактивом Ерדмана виникає брудно-жовте забарвлення, яке переходить у зелене та синє;

8) В результаті реакції препарату з реактивом Фреде з'являється зелене забарвлення.

Кількісне визначення проводять за методом ацидиметрії в безводному середовищі (I). Титрування проводять у безводній ацетатній кислоті 0,1 М розчином  $\text{HCl}_4$  при наявності ртуті (II) ацетату і кристалічного фіолетового.



II. Алкаліметрія в спиртово-хлороформному середовищі, E = M.m.



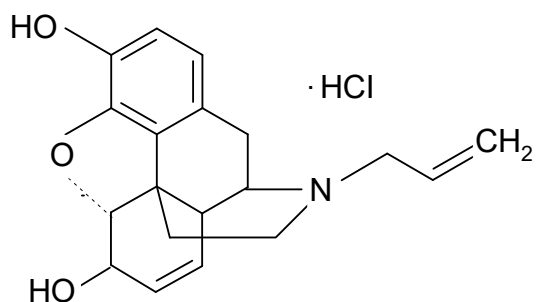
Приймають всередину для заспокоєння кашлю при хронічних бронхітах, туберкульозі легенів та інших захворюваннях і як знеболюючий засіб по 10-30 мг. Дози для дітей, старших 2 років - 1-7,5 мг. В офтальмології застосовують етилморфін у вигляді крапель (1-2%) і мазей як протизапальний засіб.

Випускають у порошку і таблетках по 10 і 15 мг. Зберігають порошок в посуді з оранжевого скла, таблетки - в затемненому місці (Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

## 2.2. Агоністи-антагоністи опіатних рецепторів

Препарати цієї групи відрізняються від агоністів певними особливостями, їх болезаспокійлива дія і здатність пригнічувати дихання наростає до певного рівня, а далі збільшується незначно (ефект «плато»). Вони мають менший наркогенний потенціал, тому порівняно з морфіном є безпечнішими щодо розвитку залежності.

### 2.2.1. Налорфіну гідрохлорид (*Nalorphini hydrochloridum*)



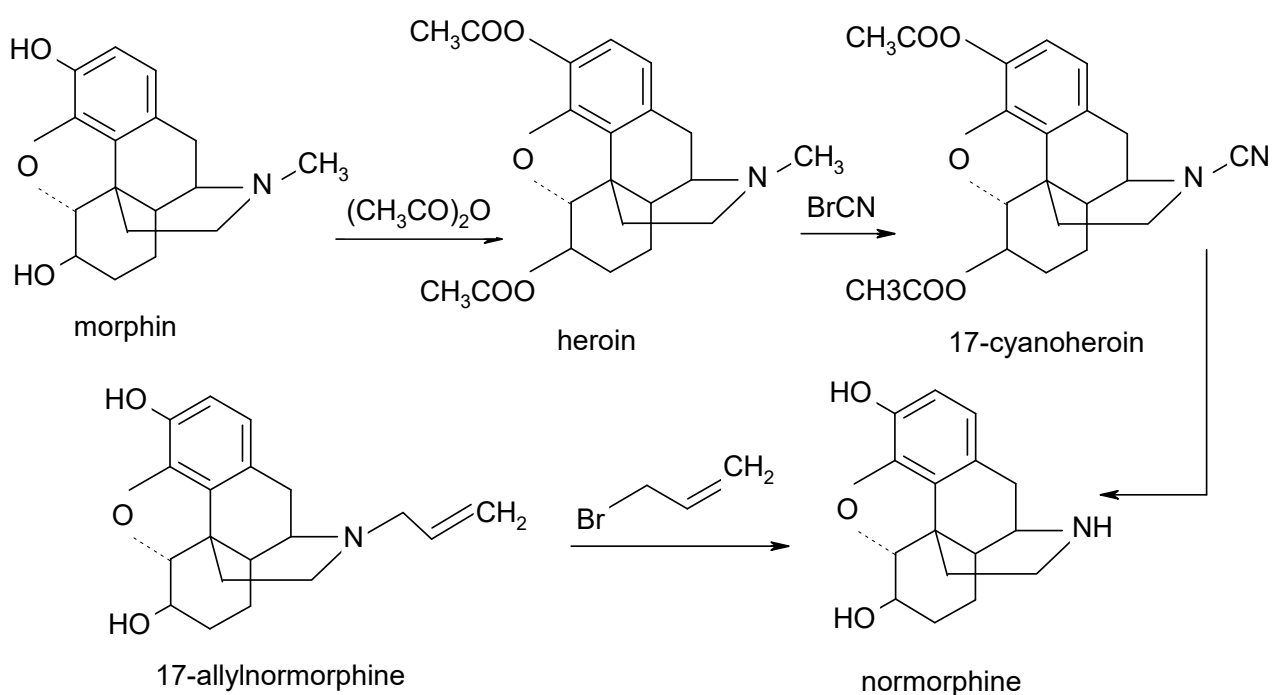
Синонімні назви: Анторфін, Nalorphine hydrochloride, Anarcon, Nalline, Norfin.

Опис. Налорфін - біла кристалічна речовина, з температурою топлення 258-260°C, добре розчинна у воді.

#### *Гідрохлорид 3,6а-діокси-4,5а-епокси-17-алілморфінену-7*

За хімічною структурою налорфін подібний до морфіну, відрізняється від нього наявністю при атомі Нітрогену в положенні 17 алільної групи, замість метальної. Ця невелика зміна в структурі молекули морфіну привела до одержання речовини, яка є не тільки агоністом, але і антагоністом у відношенні до опіатних рецепторів (Туркевич, Владзімірська, Лесик; за ред. Б.С. Зіменковського, 2003; Безуглий та інші, 2017).

Синтез налорфіну здійснюють за схемою:



Фармакологічна дія. Налорфін завдяки агоністичній дії виявляє анальгетичний ефект, хоч значно слабший від морфіну. Як антагоніст морфіну, він послаблює викликане морфіном пригнічення дихання, зниження артеріального тиску. Налорфін ліквідує викликані морфіном аритмії серця, зменшує анальгетичну дію морфіну та інших наркотичних анальгетиків (Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

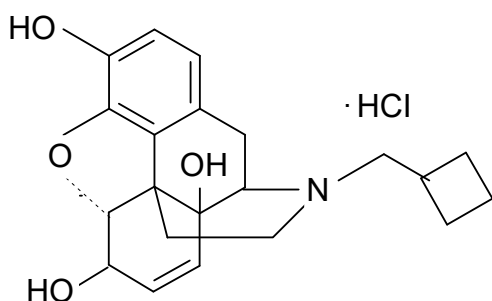
Викликає у морфіністів характерні явища абстиненції.

Показання та спосіб застосування. Як антидот опіатів налорфін вводять інтравенозно, внутрішньом'язово або підшкірно по 1-2 мл 0,5% розчину. Новонародженим вводять у пупкову вену 0,2-0,5 мл 0,05% розчину.

Випускають у вигляді 0,5% розчину в ампулах по 1 мл для дорослих і 0,05% розчину в ампулах по 0,5 мл для новонароджених.

### 2.2.2. Нальбуфін (Nalbuphine)

Гідрохлорид 17-циклобутилметил-4,5а-епокси-3,6а, 14-тріоксиморфінану



Синонімні назви: Нубаїн, Nubain.

Опис. Білий кристалічний порошок, розчинний у воді (35,5 мг/мл при 25 °С) та етанолі (0,8%), нерозчинний у хлороформі та ефірі.

Від морфіну нальбуфін відрізняється наявністю метилциклобутильного замість метильного субституенту в положенні 17 і оксигрупи в положенні 14, а також відсутністю подвійного зв'язку в положенні 7. (Туркевич, Владзімірська, Лесик; за ред. Б.С. Зіменковського, 2003; Безуглий та інші, 2017).

Фармакологічні властивості. У фармакологічному відношенні нальбуфін є агоністом-антагоністом опіатних рецепторів. Анальгетична дія пов'язана з агоністичним впливом на κ-рецептори. Поруч з цим нальбуфін є антагоністом ς-рецепторів і завдяки цьому не виявляє

ейфоричної дії. За загальним характером дії він подібний до пентазоцину, але виявляє сильнішу анальгетичну дію при менших побічних ефектах (Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

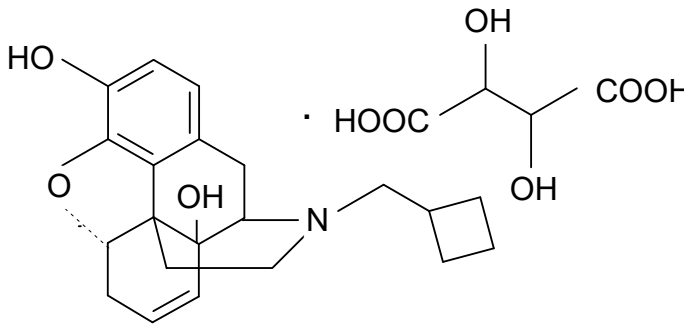
Пригнічує дихання подібно до морфіну. В зв'язку з цим необхідно обережно застосовувати препарат хворими з пригніченим диханням, розладами функцій печінки і нирок, при підвищеному внутрішньочерепному тискові і вагітними. Застосовують не довше, як 3 дні. У наркоманів може провокувати гострі напади абстиненції.

При внутрішньом'язовому введенні виявляє таку ж анальгетичну активність, як морфін і в 2,5-3 рази активніший від пентазоцину.

Застосовують нальбуфін при болях середньої і сильної важкості після операцій, при інфаркті міокарду. Вводять інтравенозно або внутрішньом'язово по 0,15-0,3 мг на 1 кг маси тіла.

*Випускають* в ампулах по 10 і 20 мг речовини в 1 мл.

### 2.2.3. Буторфанол (*Butorphanol*)

	<p><u>Синонімні назви:</u> Бефорал, Морадол, COOH Beforal, Moradol, Stadol, Torate, Torgesic, Torbutrol, Verstadol.</p> <p><u>Опис.</u> Білий кристалічний порошок, розчинний у воді.</p>
---	---

*Гідротартрат (-)-17-(циклобутилметил)-3,14-діоксиморфінану*

Фармакологічні властивості. Сильний наркотичний анальгетик для парентерального введення з групи агоністів-антагоністів опіатних рецепторів. За силою дії переважає морфін, за швидкістю настання ефекту та тривалості дії -наближається до нього. Має дещо нижчу здатність провокувати лікарську залежність.

Застосовують буторфанол при сильних болях в післяопераційний період, в онкологічних хворих, при коліках, сильних травмах. Може

пригнічувати дихання, подібно до морфіну, сприяє підвищенню артеріального тиску і тиску в легеневій артерії, посилює серцеві скорочення. Препарат не призначають особам до 18 років та тим, що мають залежність до наркотичних анальгетиків. З обережністю використовують у хворих з підвищеним артеріальним тиском.

Приймають внутрішньовенно/внутрішньом'язево по 2 мл кожні 4 год.

Випускають в ампулах по 1 мл (вміщує 2 мг речовини) (Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017; Туркевич, Владзімірська, Лесик; за ред. Б.С. Зіменковського, 2003; Безуглий та інші, 2017).

### **2.3. Лікарські засоби з групи антагоністів опіатних рецепторів**

Гостре отруєння наркотичними анальгетиками часто спостерігається в наркоманів. При передозуванні будь-якого препарату з цієї групи смерть настає від пригнічення дихання. Вже в дозі 0,1 г морфін може викликати тяжке отруєння, а доза 0,2-0,4 г є смертельною для людини, яка не має звикання до препарату (Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

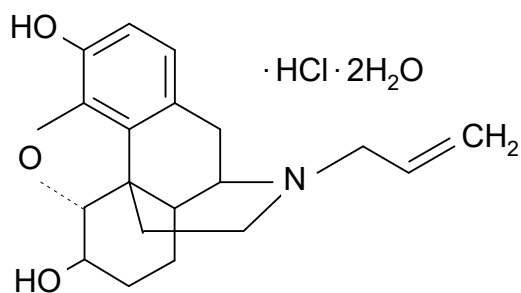
В осіб з гострою інтоксикацією морфіном після короткочасної ейфорії з'являються запаморочення, іноді - нудота, блювання, сильне потовиділення, загальна слабкість, сонливість, яка переходить і глибокий сон і кому. Шкірні покриви бліді, ціанотичні, температура тіла знижена, пульс слабкий, малого наповнення, артеріальний тиск знижений, дихання нечисте, поверхневе. Подібна симптоматика спостерігається і при отруєнні іншими засобами пригнічуючої дії, зокрема снодійними. У процесі диференціальної діагностики враховують тріаду симптомів, яка характерна для отруєння морфіном. При цьому на фоні коматозного стану розвивається різкий міоз за рахунок збудження окорухових нервів. Характерне патологічне дихання типу Чейна- Стокса.

Зберігаються, а іноді навіть поживляються, сухожилкові рефлекс за рахунок активації вставних нейронів спинного мозку.

У програму надання медичної допомоги при таких інтоксикаціях включають, перш за все, засіб антидотної терапії - налоксон або налтрексон, які є «чистими» антагоністами опіатних рецепторів.

Крім того, незалежно від шляху надходження отрути в організм, багаторазово промивають шлунок. Промивання проводять 0,05-1% розчином калію перманганату, який окислює морфін до нетоксичного оксиморфіну, та 0,5% розчином таніну. В кінці промивання вводять через зонд суспензію 20-30г активованого вугілля, сольове проносне (натрію сульфат). Здійснюють заходи, спрямовані на виведення отрути з організму. Для зменшення тонузу блукаючого нерва вводять атропіну сульфат. Хворим дають вдихати карбоген (суміш, що містить 5-7% CO<sub>2</sub> і 93-95% кисню).

### 2.3.1. Налоксону гідрохлорид (*Naloxoni hydrochloridum*)



Синонімні назви: Інтренон, Intrenon, Наркан, Narcan, Narcanti, Naloxone hydrochloride.

Опис. Білий кристалічний гігроскопічний порошок, легко розчинний у воді, розчинний в етанолі, практично не розчинний в толуолі.

*Дигідрат гідрохлориду 17-аліл-4,5α-епокси-3,14-діоксиморфінону-6*

Від налорфіну налоксон відрізняється наявністю оксогрупи в положенні 6 і оксигрупи в положенні 14, відсутністю подвійного зв'язку в положенні 7. Це «чистий» опіатний антагоніст, він не має морфіноподібної активності (Туркевич, Владзімірська, Лесик; за ред. Б.С. Зіменковського, 2003; Безуглий та інші, 2017).

Реакції ідентифікації:

Інфрачервоний спектр поглинання субстанції повинен відповідати спектру стандартного фармакопейного зразка налоксону гідрохлориду дигідрату;

2) До розчину субстанції у воді додають розведену нітратну кислоту і розчин срібла нітрату - випадає білий осад срібла хлориду, розчинний в розчині аміаку;

3) Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії, використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю G.

Одним із випробувань на чистоту, регламентованим ДФУ, є визначення питомого оптичного обертання 2% водного розчину, що має становити від  $-170^{\circ}$  до  $-181^{\circ}$ . Супровідні домішки інших похідних морфінану визначають методом рідинної хроматографії.

Кількісне визначення проводять методом алкаліметрії в спиртовому середовищі. Наважку субстанції розчиняють в 96% спирті з додаванням 0,01 М розчину хлоридної кислоти і титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду з потенціометричною індикацією точки еквівалентності.

Застосовують як антагоніст опіатів по 0,4-0,8 мг; для зняття явищ інтоксикації при застосуванні агоністів-антагоністів (пентазоцину, нальбуфіну, буторфанолу) - по 10-15 мг; для діагностики наркоманії - 0,5 мг при застосуванні агоністів і більш високі дози при застосуванні агоністів-антагоністів (Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Вводять внутрішньо м'язово у початковій дозі 0,4-1,2 мг. Упродовж 3 хвилин уважно спостерігають за станом хворого (дихання, просвіт зіниць, свідомість). Якщо стан покращується, але не нормалізується, препарат вводять повторно, до нормалізації дихання. Ефективний також при алкогольній комі і різних видах шоку. У наркоманів викликає характерні напади абстиненції.

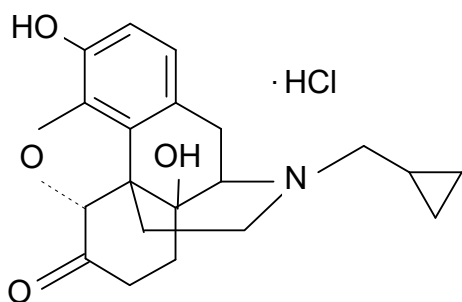
При застосуванні налоксону можливі такі побічні ефекти: алергічні реакції, при швидкому внутрішньовенному введенні - тремтіння,

потовиділення, тахікардія, артеріальна гіпертензія, нудота, блювота, рідко (при введенні великих доз) - аритмії і набряк легень.

З обережністю призначають препарат хворим із серцево-судинними захворюваннями та вагітним.

Форми випуску. 0,04% розчин в ампулах по 1 мл (вміщує 0,4 мг налоксону гідрохлориду). Випускають також спеціальні лікарські форми для новонароджених - Narcan neonatal з вмістом 0,02 мг налоксону в 1 мл (0,002%) розчину в ампулах по 2 мл.

### 2.3.2. Налтрексон (Naltrexone)



Синонімні назви: Naltrexone

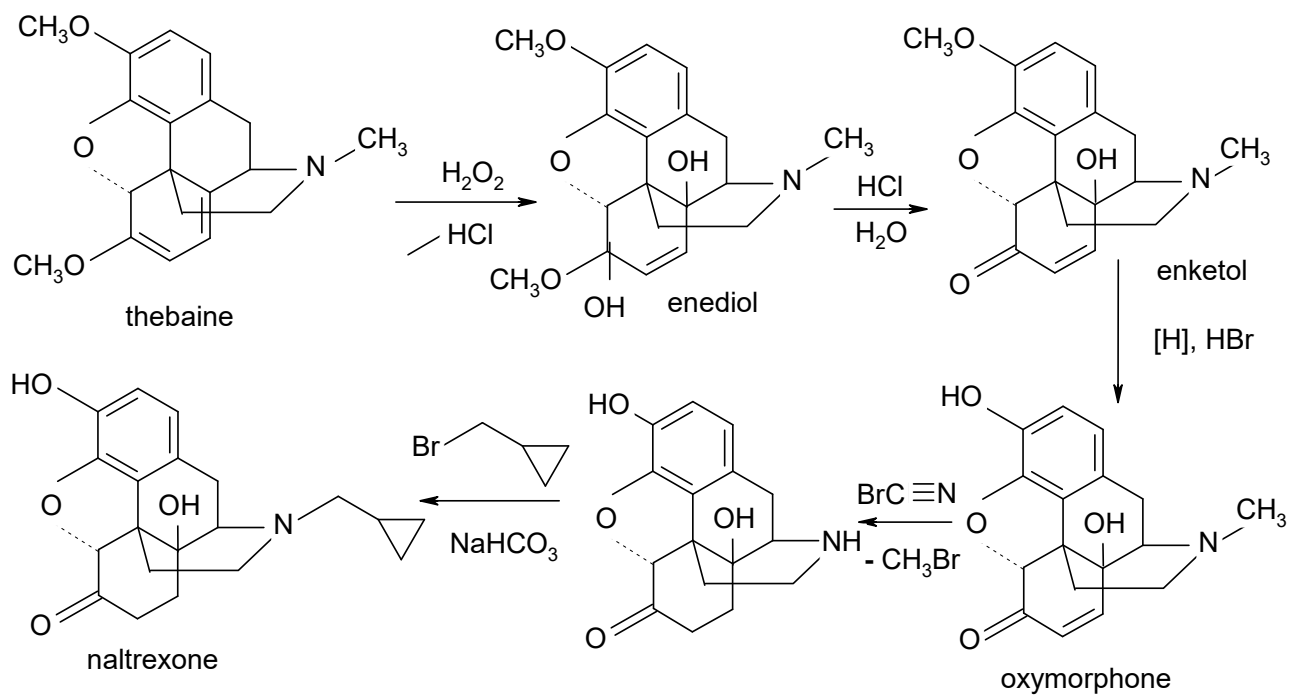
hydrochloride, Antaxone, Nalorex, Trexan.

Опис. Білий або майже білий порошок, легко розчинний у воді, мало розчинний в етанолі, практично не розчинний в метиленхлориді.

*Гідрохлорид 17-циклопропілметил-4,5 α-епокси-3,14-діоксиморфінону-6*

Структурно відрізняється від налоксону тим, що містить в молекулі замість алільної групи метилциклопропільний радикал (Туркевич, Владзімірська, Лесик; за ред. Б.С. Зіменковського, 2003; Безуглий та інші, 2017).

Синтез налтрексону здійснюють із опійного алкалоїду тебаїну, при дії на який пероксиду водню відбувається дигідроксилювання дієнової групи з утворенням ендіолу. Шляхом кислотного гідролізу напівкетольну групу в ендіолі перетворюють в кетонну і одночасно гідролізують метоксильну групу. Гідруванням подвійного зв'язку в енкетолі отримують оксиморфон, потім дією ціанброміду витісняють метильну групу і проводять N-алкілювання циклопропілметилбромідом:



Налтрексон - «чистий» антагоніст опіатних рецепторів, ефективний при застосуванні всередину. Дія препарату розпочинається через 1-2 год, триває до 24-48 год. Має більшу активність порівняно з налоксоном. Застосовується у комплексному лікуванні хворих, які мають залежність до опіатів.

Практично повністю всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Повна біотрансформація відбувається в печінці, утворені метаболіти виводяться переважно з сечею і калом.

Призначають внутрішньо в дозі 0,025-0,05 г 1-2 рази в день.

Побічні явища: диспепсія, порушення сну, депресії, галюцинації, спазм бронхів, кашель, носові кровотечі, болі в суглобах та м'язах.

Протипоказання: гострий гепатит, печінкова недостатність, вагітність та годування грудьми, не призначають дітям.

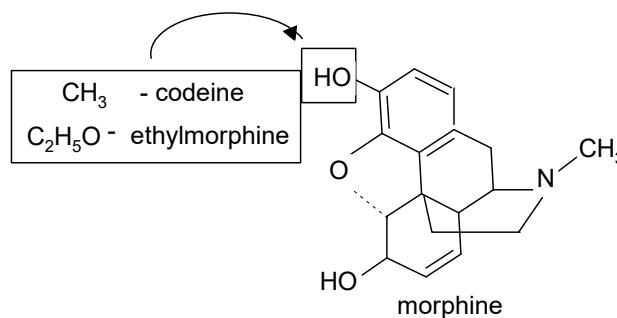
Форма випуску, капсули по 50 мг (Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

## 2.4. Зв'язок між хімічною структурою похідних морфіану та їх фармакологічною активністю. Морфінове правило.

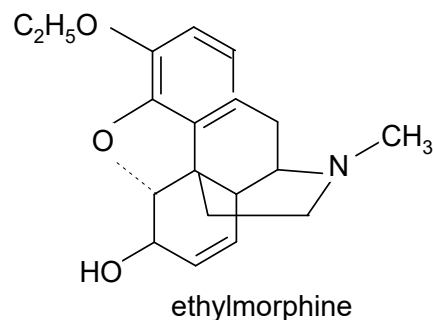
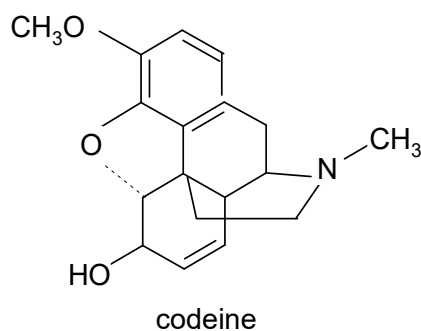
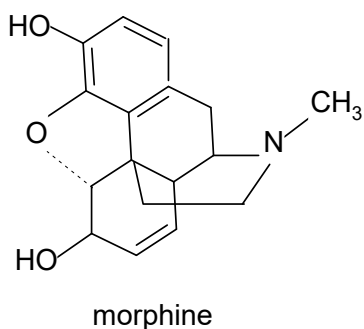
За хімічною будовою морфін складається з кількох груп.

Четвертинний атом Карбону зв'язаний з фенільною групою і з'єднаний з атомом Нітрогену ланцюжком з двох атомів Карбону. Одна група біля атома Нітрогену є невеликим алкільним радикалом. Певний вплив на дію морфіну має фенольний гідроксил, що міститься у негідрованому кільці фенантренового ядра. Заміна його метокси- (кодеїн) або етокси-групою (етилморфін) спричинюється до ослаблення анельгізуючої дії і появою виразного протикашльового ефекту (Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017; Бабак, Біловол, Безугла та ін., 2010; Шоріков, Шумко, Хухліна та ін., 2019).

*Заміна фенолоного гідроксилу метокси- або етокси-групою зумовлює:*



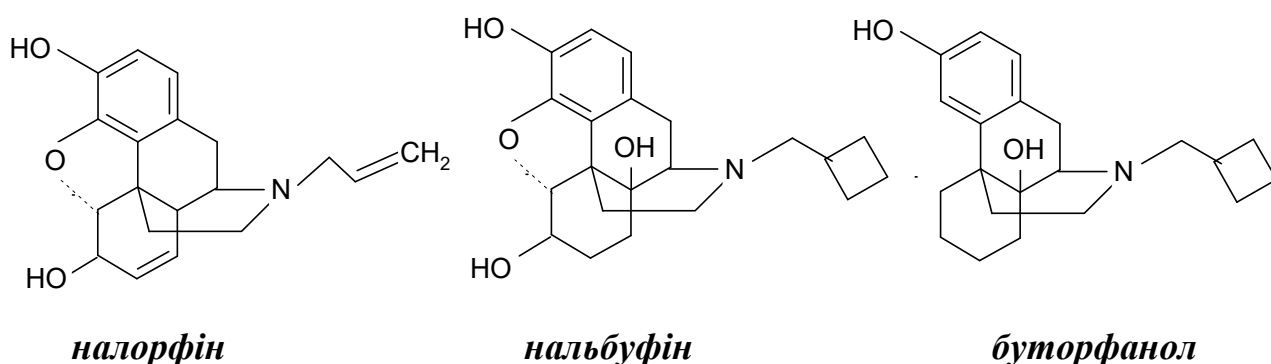
- 1) *ослаблення анельгізуючої дії*
- 2) *появу виразного протикашльового ефекту.*



За хімічною структурою подібним до морфіну є налорфін, який відрізняється від нього наявністю при атомі Нітрогену в положенні 17 алільної групи замість метальної. Ця невелика зміна в структурі морфіну привела до одержання речовини, яка є не тільки агоністом, але і антагоністом у відношенні до опіатних рецепторів.

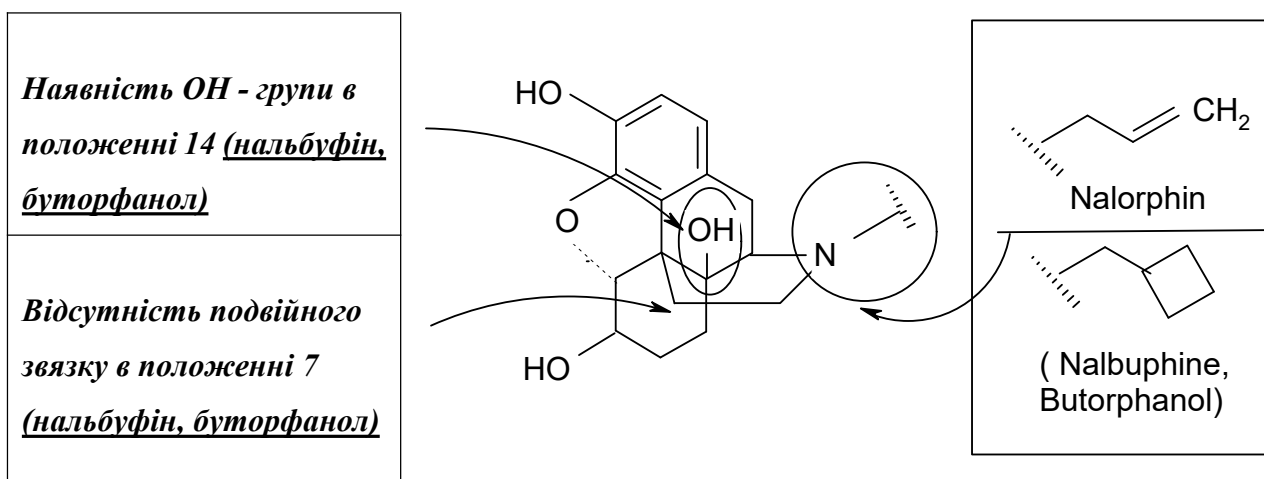
Налорфін завдяки агоністичній дії виявляє анальгетичний ефект, хоч значно слабший від морфіну. Як антагоніст морфіну, він послаблює викликане морфіном пригнічення дихання, зниження артеріального тиску. Налорфін ліквідує викликані морфіном аритмії серця, зменшує анальгетичну дію морфіну та інших наркотичних анальгетиків.

Ще одним агоністом-антагоністом опіатних рецепторів є нальбуфін. Від морфіну останній відрізняється наявністю метилциклобутильного замість метильного субституенту в положенні 17 і оксигрупи в положенні 14, відсутністю подвійного зв'язку в положенні 7.



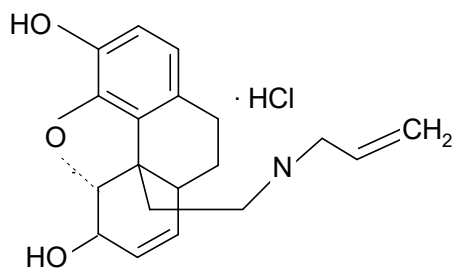
Структурні особливості похідних морфіану, які разом з агоністичною дією забезпечують появу антагоністичного впливу щодо опіатних рецепторів

*Зміна метильної групи в положення 17 алільною (налорфін)  
або циклобутилметильною (нальбуфін, буторфанол)*

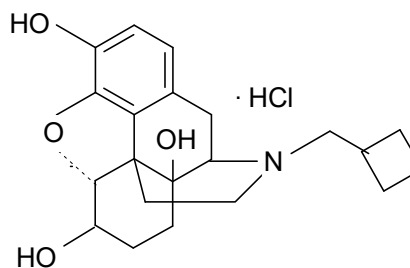


Налоксон відрізняється від налорфіну наявністю оксигрупи в положенні 6 і оксигрупи в положенні 14, відсутністю подвійного зв'язку її положенні 7. Це «чистий» опіатний антагоніст, який не має морфіноподібної активності. Заміна алільного радикалу в молекулі налоксону на інклопропілметильну

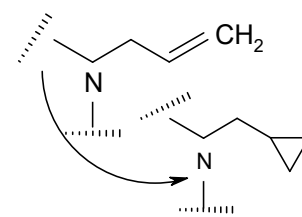
групу (налтрексон) призводить до посилення аніаіоністичної активності відносно опіатних ренеиторів.



**налуксон**



**нальтрексон**



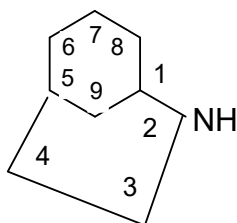
**Посилення антагоністичної активності відносно опіатних рецепторів.**

## РОЗДІЛЗ

### СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ, МЕТОДИ АНАЛІЗУ І ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ НАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ З ГРУПИ ПОХІДНИХ МОРФАНУ, ПІПЕРИДИНУ ТА ЦИКЛОГЕКСАНОЛУ

З давніх часів вчені намагалися створити нові анальгетичні засоби, які б не мали недоліків морфіну. Найефективнішими з них були аналоги морфіну (леморан, текодин та ін.), які, як і морфін, викликували ейфорію та пристрасть.

В останні роки був використаний принцип модифікації молекули морфіну шляхом її спрощення, щоб зберегти знеболюючі властивості без недоліків морфіну. Таким виявився лікарський засіб пентазоцин, похідне морфану (Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017; Бабак, Біловол, Безугла та ін., 2010; Шоріков, Шумко, Хухліна та ін., 2019).

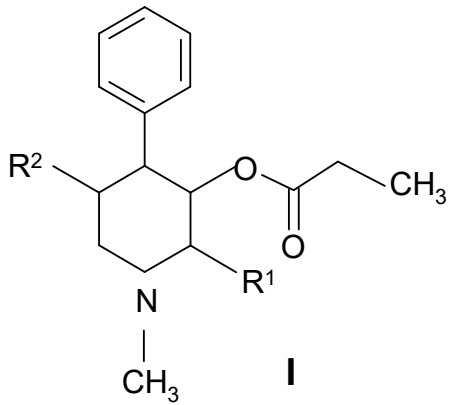


**Морфан (циклогексано-1,5,9-піперидин)**

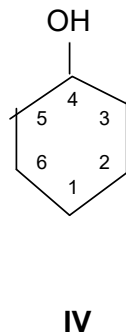
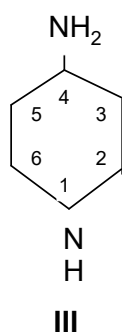
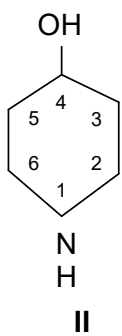
Морфан є складовою частиною морфінану. Це біциклічна система, в якій піперидиновий цикл конденсований з циклогексановим трьома положеннями (1, 5, 9).

З урахуванням ступеня соціального негативу, пов'язаного з опіоїдними анальгетиками, в багатьох лабораторіях світу приділяється велика увага до створення синтетичних аналогів морфіну за фармакологічною дією. Вирішення проблеми отримання фармакологічних аналогів морфіну, що не викликають побічних ефектів, зокрема привикання, здійснювалось серед різних груп органічних сполук, в тому числі похідних піперидину та циклогексану.

В результаті проведення численних хімічних та фармакологічних досліджень встановлено, що ряд синтезованих сполук володіє суттєвою анальгетичною активністю, а в інших вона була відсутньою.



Найбільш перспективними виявились похідні фенілпіперидину з загальною формулою **(I)**. Ідея створення ефективних анальгетичних засобів серед наведеної групи сполук виникла в результаті дослідження хімічної будови фенантренохінолінової структури морфіну та інших алкалоїдів, що містяться в опію. Загальна формула анальгетичних засобів, похідних фенілпіперидину **(I)**, може розглядатись як синтетичний аналог феніл-*N*-метилпіперидинової частини молекули морфіну.



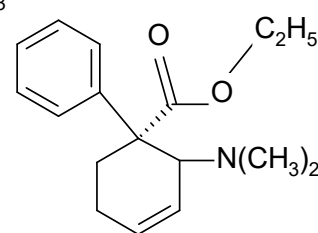
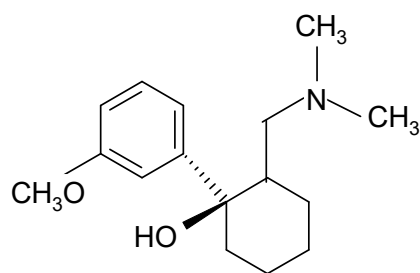
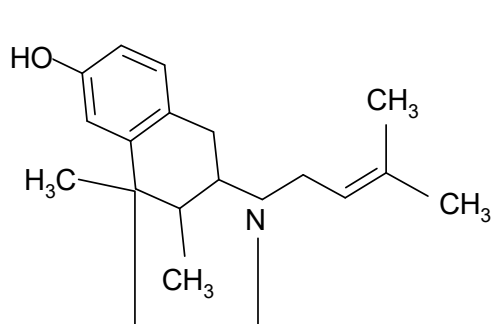
Високоактивним, проте не позбавленим всіх побічних ефектів морфіну, серед похідних фенілпіперидину **(I)** виявився тримеперидину гідрохлорид (промедол). Дуже

близьким до нього за хімічною структурою і дією є фентаніл, а також трамадол, який відрізняється наявністю в молекулі ядра циклогексану замість піперидину. Наведені лікарські препарати являються похідними 4-оксипіперидину **II** (піперидолу), 4-амінопіперидину **III** та циклогексанолу **IV**.

Порівняння їх структур (рис. 3.1.) демонструє певну подібність хімічної будови з морфіном, хоча трамадол не являється навіть гетероциклічною сполукою. Однак, варто відзначити, що вони напевніше діють на ті ж центри кори головного мозку, що і морфін.

*Похідні циклогексану*

*Похідні бензоморфану*

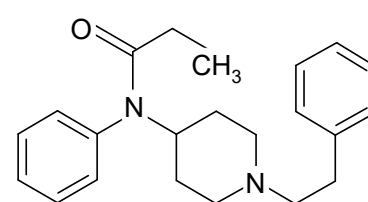
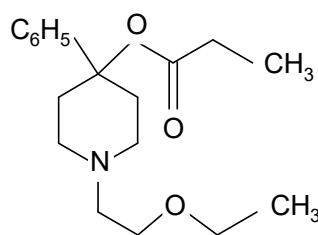
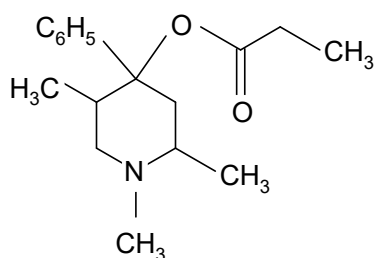


*Пентазоцин*

*Трамадол*

*Тилідин*

*Наркотичні анальгетики, похідні піперидин-4-олу та 4-амінопіперидину*



*Промедол*

*Просидол*

*Фентаніл*

**Рис. 3.1. Структурні формули наркотичних анальгетиків, похідних морфану, піперидину та циклогексану**

За фізичними властивостями наведені лікарські препарати є білими або з жовтуватим відтінком порошками. Промедол і трамадол легко розчинні у воді, фентаніл - практично нерозчинний. Всі вони розчинні або легко розчинні в метанолі, етанолі, хлороформі. Промедол практично нерозчинний в ефірі.

Ідентичність похідних піперидину та циклогексанолу встановлюють за допомогою 14- та УФ-спектрофотометрії. ІЧ-спектри знімають після пресування в таблетках з калію бромідом в області 4000-400 см<sup>-1</sup> і порівнюють зі спектрами фармакопейних зразків або зі спектром стандартного зразка, знятого в тих же умовах.

Водний розчин тримеперидину гідрохлориду характеризується в області 250-280 нм наявністю максимуму світлопоглинання при 255 нм, а його розчин в 0,1 М кислоті хлоридній - трьома максимумами при 251, 257 та 262 нм. Дуже подібним до нього УФ-спектр фентанілу в

0,03%-ому розчинні лимонної кислоти - він повинен мати два максимуми поглинання при 251 та 257 нм, та перегин при 262 нм. Водний розчин трамадолу має максимум поглинання при 272 нм і плече в області від 276 до 279 нм.

Для випробування на тотожність використовують також кольорові та осадкові реакції, основані на наявності третинного атому Нітрогену, хлоридної кислоти, зв'язаної з органічною основою, а також відновних властивостей. Солі органічних основ можуть бути ідентифікованими за допомогою осадкових (загальноалкалоїдних) реактивів. Промедол у водному розчині під дією насиченого розчину пікринової кислоти утворює жовтий осад пікрату, з реактивом Мейєра - білий осад, а з реактивом Фреде - рожево-червоний (при нагріванні).

Наявність сторонніх домішок встановлюють методом тонкошарової (ТШХ) або високоефективної рідинної (ВЕРХ) хроматографії, вміст сторонніх розчинників визначають методом газорідинної хроматографії. В промедолі допускається не більше 0,5% сторонніх домішок, встановлених шляхом порівняння зі свідком. В трамадолі методом ВЕРХ встановлюють наявність домішки цис-ізомеру (не більше 0,3%).

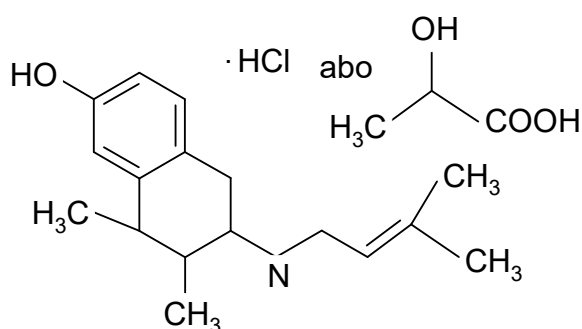
Кількісне визначення прохідних морфану, піперидину та циклогексану проводять методом неводного титрування. Тримеперидину гідрохлорид визначають, подібно іншим гідрохлоридам органічних основ, використовуючи в якості розчинника льодяну ацетатну кислоту в присутності ртуті (II) ацетату. Розчинником при визначенні фентанілу служить ацетангідрид, трамадол титрують в суміші мурашиної кислоти та ацетангідриду (1:2). Індикатором у всіх випадках являється кристалічний фіолетовий, титрант - 0,1 М розчин кислоти перхлоратної.

Промедол можна визначити кількісно за допомогою зворотнього аргентометричного або йодометричного методу, основанийого на осадженні поліїодиду. В лікарських формах промедол рекомендовано визначати спектрофотометрично за довжини хвилі 255 нм або

уніфікованим екстракційно- фотоколориметричним методом з використанням реактиву метилового оранжевого.

### 3.1. Похідні морфану - замітники морфіну

#### 3.1.1. Пентазоцин (*Pentazocinum*)



Синонімні назви: Лексир, Фортрал,

Dolapení, Fortal, Fortral, Lexir, Magadolin.

Опис. Білий або майже білий порошок, помірно розчинний у воді, розчинний в етанолі, помірно розчинний в дихлорметані.

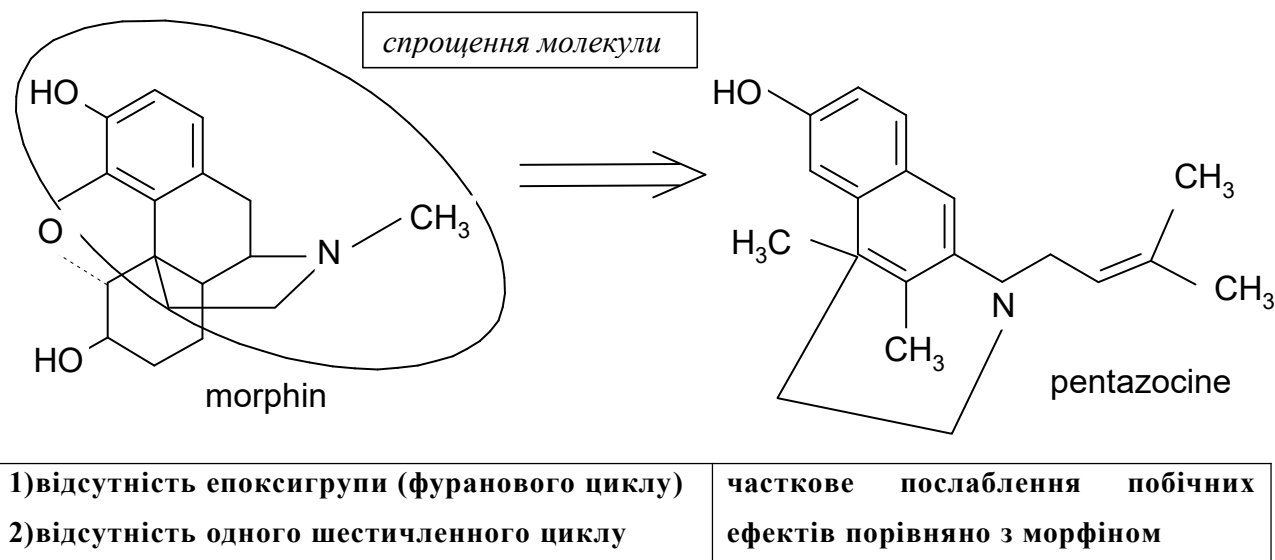
*Гідрохлорид або лактат 2'-окси-5,9-диметил-2-(3'',3''-диметилаліл)-6,7-бензоморфану*

Пентазоцин - це синтетична сполука, яка вміщує бензоморфанову систему, що знаходиться в молекулі морфіну, але на відміну від морфіну не має епоксигрупи і третього шестичленного циклу. Крім цього, при атомі Нітрогену замість метальної пентазоцин вміщує диметилалільну групу (Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017; Бабак, Біловол, Безугла та ін., 2010; Шоріков, Шумко, Хухліна та ін., 2019).

Фармакологічні властивості. Пентазоцин діє переважно на κ-рецептори. За анальгетичною дією у 3-6 разів поступається морфіну, викликає аналогічне за силою пригнічення дихання. Має здатність підвищувати артеріальний тиск внаслідок підвищення тону симпатичної нервової системи. Викликає тахікардію, погіршує в'язкість кровообігу. Перевагою пентазоцину є слабке проникнення крізь плаценту, що дає змогу застосовувати його в акушерській практиці. Сприятливо діє на організм дитини; поєднує досить ефективну анальгезію з незначною токсичністю. Пентазоцин мало відрізняється від морфіну за знеболюючими властивостями, але менше пригнічує дихання.

Привикання і пристрасть до пентазоцину спостерігаються рідше, як до морфіну, проте можливі явища абстиненції.

Пентазоцин показаний при болях середньої інтенсивності у тих випадках, що й інші наркотичні анальгетики. При сильному болю його застосування обмежене, оскільки при підвищенні дози препарату з'являються психоміметичні ефекти (тривога, збудження). На відміну від морфіну, пентазоцин може викликати підвищення артеріального тиску і тахікардію, тому його не радять застосовувати при гострому інфаркті міокарда. У зв'язку з подразнюючими властивостями препарат не рекомендують вводити підшкірно. При гострому отруєнні пентазоцином застосовують налоксон; налорфін при цьому неефективний, оскільки подібний до пентазоцину. Не бажано застосовувати пентазоцин як анальгетик у пацієнтів, які отримують наркотичні препарати з групи чистих агоністів, внаслідок можливого розвитку ознак абстиненції (взаємодія на рівні  $\mu$ -рецепторів).



**Рис. 3.2. Особливості взаємозв'язку «структура - активність» на прикладі морфіну та пентазоцину**

Призначають пентазоцин дорослим по 0,05 г 3-4 рази на день перед їдою. При сильних болях разову дозу інколи збільшують до 0,1 г. Добова доза не повинна перевищувати 0,35 г.

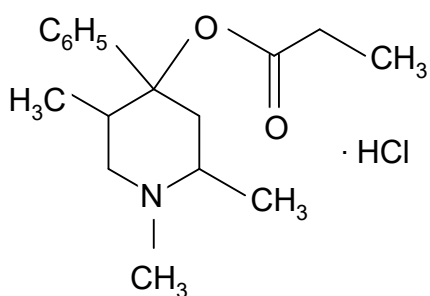
Дітям віком від 1 до 6 років препарат призначають парентерально: внутрішньом'язево і підшкірно не більше 1 мг на 1 кг маси тіла на добу, внутрішньовенно - не більше 0,5 мг/кг на добу. Дітям від 6 до 12 років призначають внутрішньо по 0,025 г кожні 3-4 год.

Побічні явища: при прийманні препарату можливі нудота, блювання, закрепи, головокружіння, збільшене потовиділення, почервоніння шкіри, пригнічення дихання, аритмії. Рідко спостерігається ейфорія, заплутана свідомість, затримка сечовипускання.

Форми випуску, таблетки по 50 мг пентазоцину гідрохлориду; ампули по 1 і 2 мл 3% розчину пентазоцину лактату.

### 3.2. Наркотичні анальгетики, похідні піперидину

#### 3.2.1. Промедол (*Promedolum*)



Синонімні назви: Trimeperidine hydrochloride.

Опис. Білий кристалічний порошок без запаху або зі слабким запахом, гіркою смаку, розчинний у воді, етанолі, хлороформі, нерозчинний в ефірі і бензолі.

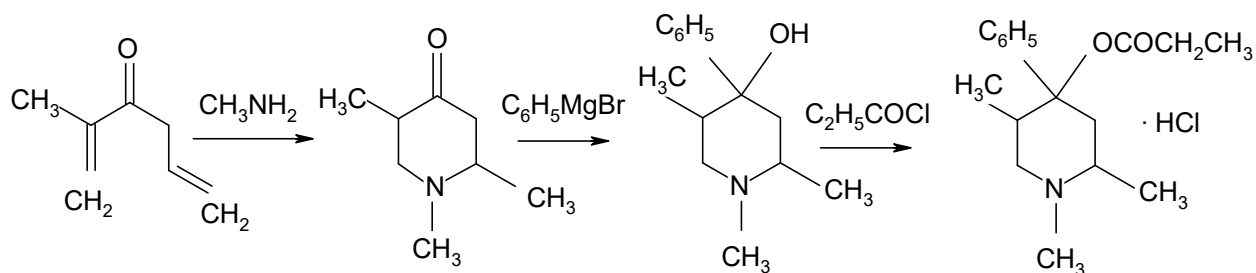
Гідрохлорид 1,2,5-триметил-4-феніл-4-пропіонілоксипіперидину

Водні розчини стійкі, їх можна стерилізувати при температурі 100°C.

В хімічному відношенні промедол являється складним ефіром

1,2,5-триметил-4- феніл-у-піперидолу та пропіонатної кислоти (За заг. ред. П. О. Безуглого, 2017).

Синтезують промедол за методом І.Н. Назарова:



метилвінілалілкетон

1,2,5-триметилпіперидон-4  
4-оксипіперидин

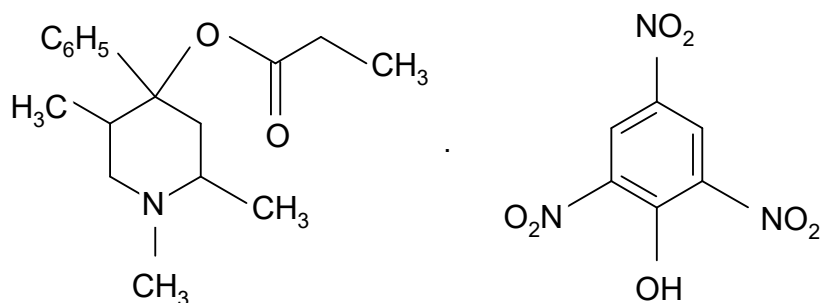
1,2,5-триметил-4-феніл-

промедол

Реакції ідентифікації:

1) Хлорид-іони виявляють з розчинами  $\text{AgNO}_3$  і  $\text{HNO}_3$  - випадає білий осад  $\text{AgCl}$ , розчинний у розчині аміаку;

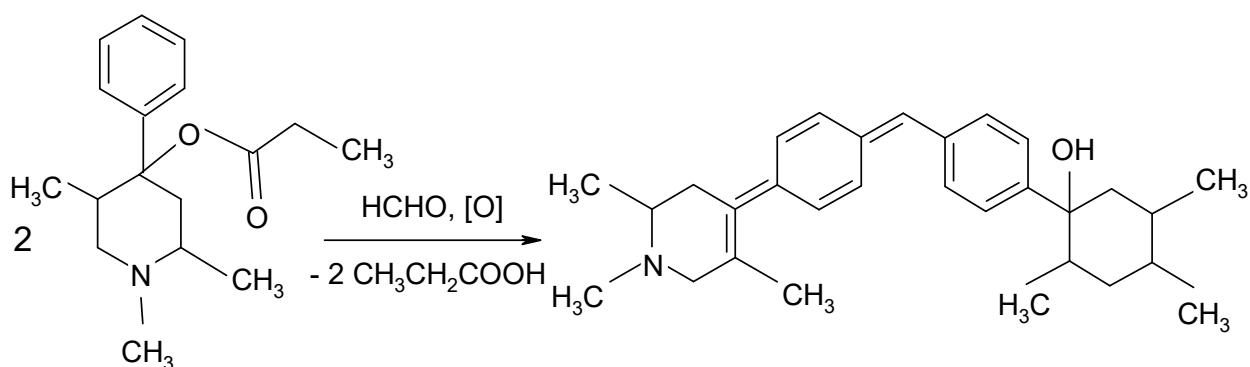
2) При взаємодії препарату з насиченим розчином пікратної кислоти за рахунок наявності в його структурі третинного атому Нітрогену випадає жовтий осад пікрату:



*осад жовтого кольору*

3) При додаванні до декількох крупинок промедолу 3-4 крапель 1%-ого розчину натрію кобальтинітриту в концентрованій сульфатній кислоті виникає вишневе забарвлення;

4) Хлороформний розчин промедолу обережно додають по стінках пробірки до реактиву Маркі (розчин формальдегіду в концентрованій сульфатній кислоті) - на межі двох фаз з'являється кільце червоного кольору:

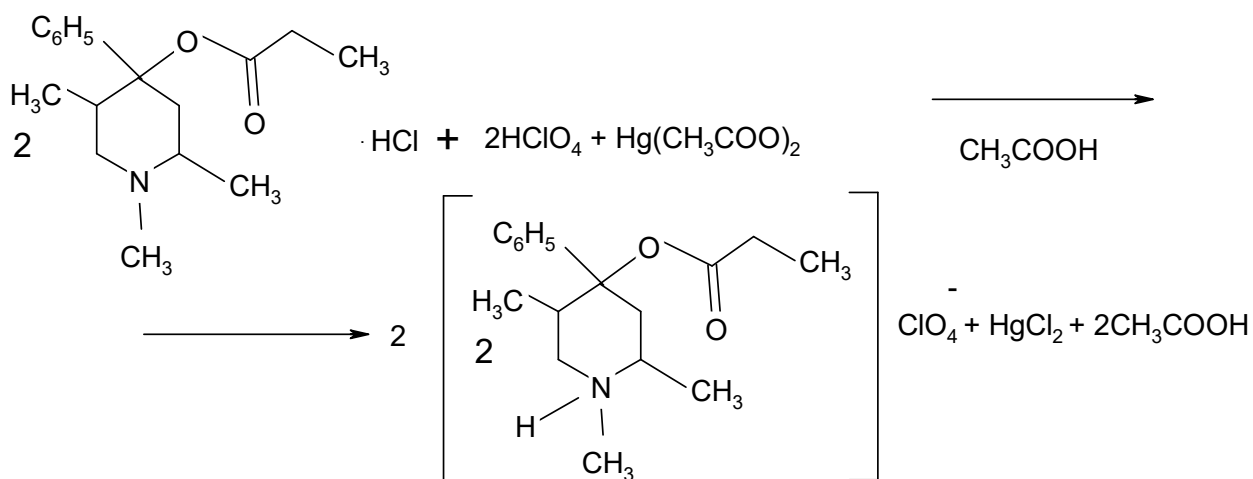


Якщо замість розчину формальдегіду взяти 2%-ий розчин гексаметилентетраміну, то він набуває червоного забарвлення.

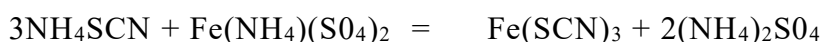
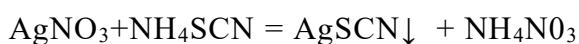
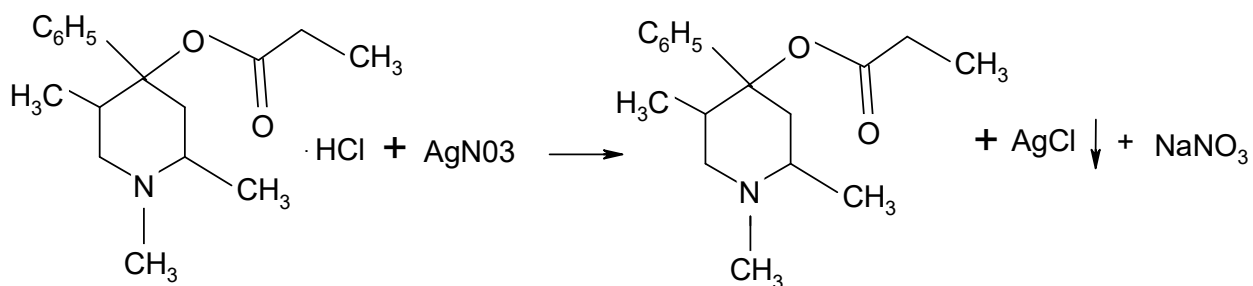
5) В результаті реакції з амонію ванадатом у концентрованій сульфатній кислоті виникає зелене забарвлення;

б) На естрове угруповання проводять гідроксаматну реакцію.

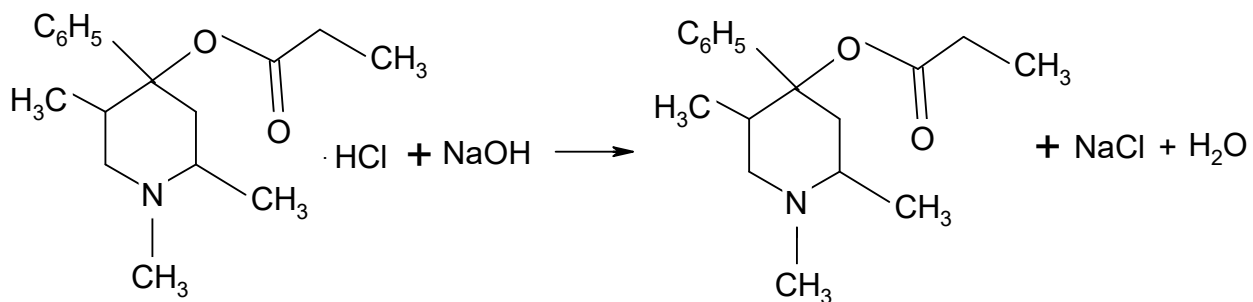
Кількісне визначення промедолу проводять за методом ацидиметрії в неводному середовищі (I) в присутності ртуті (II) ацетату, титрант - 0,1 М розчин кислоти перхлоратної, індикатор - кристалічний фіолетовий,  $E = M.M.$



II. Аргентометрія за методом Фольгарда,  $E = M.M.$



III. Алкаліметрія в спиртово-хлороформному середовищі,  $E = M.M.$



Промедол є синтетичним препаратом, за характером знеболювальної дії близький до морфіну. Тривалість анальгезуючого

ефекту становить 3-4 год. Проявляє помірний спазмолітичний вплив на гладку мускулатуру внутрішніх органів, водночас стимулює ритмічні скорочення матки. Враховуючи, що препарат практично не пригнічує дихання, його можна використовувати для знеболення і стимуляції пологів. Ефективний також у випадку болювого синдрому, що пов'язаний з спазмом гладкої мускулатури внутрішніх органів.

Застосовують при травмах, операціях, в акушерській практиці, при болях, зв'язаних зі спазмами гладкої мускулатури (стенокардія, інфаркт міокарда, печінкові, ниркові, кишкові коліки), виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, в анестезіології.

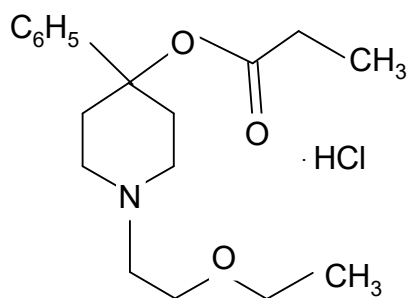
Внутрішньо призначають дорослим по 0,025-0,05 г на один прийом; підшкірно - 0,01-0,02 г (по 1 мл 1% або 2% розчину), при сильних болях, особливо у хворих зі злякисними пухлинами, з тяжкими травмами.

Дітям старшим 2 років промедол призначають по 0,003-0,01 г на прийом в ін'єкціях; дітям до 2 років препарат не призначають.

Побічні ефекти. Промедол зазвичай добре переноситься. В рідкісних випадках можуть бути легка нудота, інколи головокружіння, слабкість, відчуття легкого сп'яніння. Ці явища проходять самостійно. Якщо побічні дії спостерігаються при повторному прийманні препарату, потрібно зменшити дозу. При тривалому застосуванні промедол викликає звикання. Препарат протипоказаний при пригніченні дихання.

Випускають в таблетках по 25 мг, ампулах і шприц-тубах по 1 мл 1% і 2% розчинів (Бабак, Біловол, Безугла та ін., 2010).

### 3.2.2. Просидол (*Prosidolum*)



Гідрохлорид 1-(2'-етоксіетил)-4-феніл-4-пропіонілоксипіперидину

Опис. Білий з жовтуватим відтінком кристалічний порошок, розчинний у воді.

За структурою і фармакологічними властивостями подібний до промедолу.

Застосовують як знеболюючий засіб при травмах і захворюваннях, що супроводжуються вираженим больовим синдромом (інфаркті міокарда, панкреатиті, ниркових, печінкових і кишкових коліках).

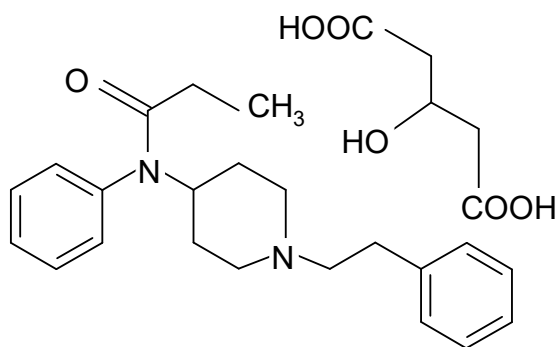
Призначають внутрішньом'язево, підшкірно і внутрішньовенно. В останньому випадку вводять повільно (крапельно).

Застосовують в дозах 0,005-0,01 г (0,5-1 мл 1% розчину), при сильних болях - в більших дозах (1,5-4 мл 1% розчину).

Можливі побічні дії, протипокази та міри застереження - такі ж, як і при прийманні промедолу.

Форма випуску: ампулах по 1 мл 1% розчину.

### 3.2.3. Фентанілу цитрат (*Phentanyli citras*)

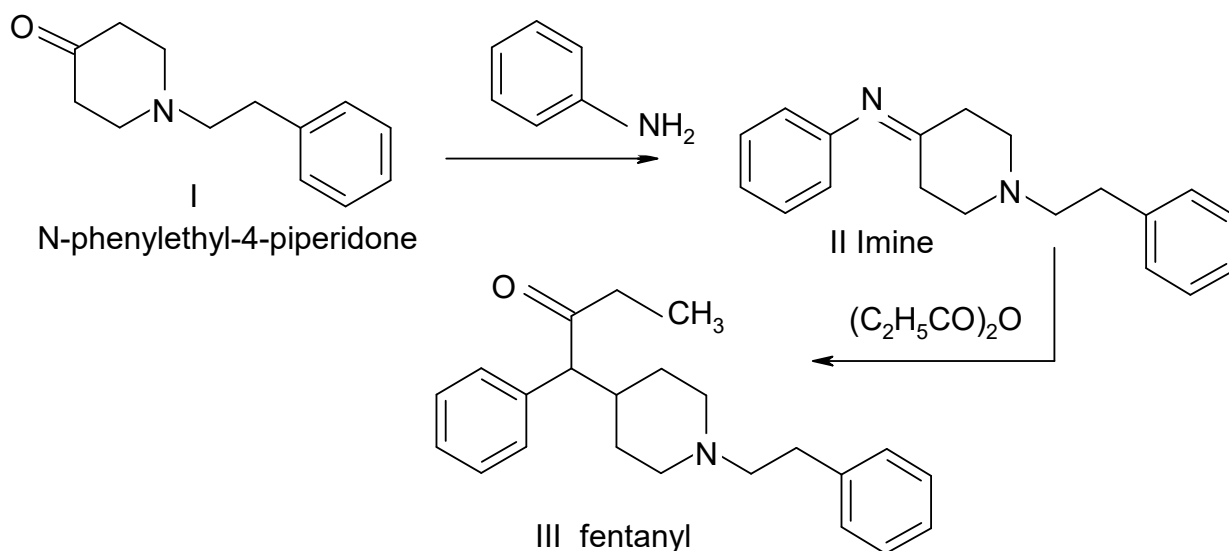


Синонімні назви: Сентоніл, Fentanyl citrate, Fentanest, Leptanal, Sentonyl.

Опис. Білі гранули або білий кристалічний порошок, розчинний у воді, етанолі, хлороформі та метанолі.

*Цитрат 1-(2, -фенілетил)-4-(N-пропіоніл-N-феніламіно)-піперидину*

Фентаніл синтезують відновленням іміну **II**, отриманого в результаті конденсації аніліну з N-фенілетил-у-піперидоном **I** і наступною дією на нього пропіоновим ангідридом:



### Реакції ідентифікації:

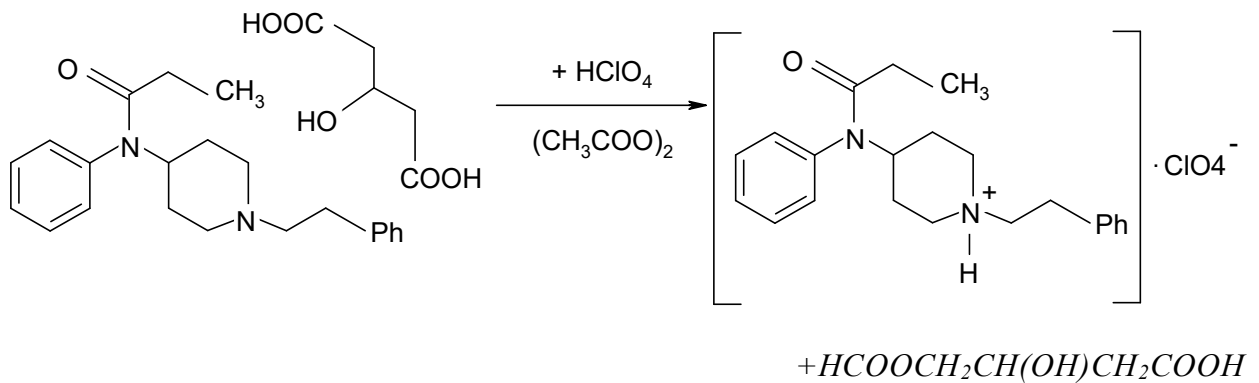
1) При нагріванні на водяному огрівнику фентанілу з 1%-им розчином лимонної кислоти в ацетангідриді реакційна суміш набуває червоно-фіолетового забарвлення (наявність третинного атому Нітрогену);

2) Хлороформний екстракт фентанілу при рН = 5 в присутності метилового оранжевого після додавання 5 мл 1 М розчину кислоти хлоридної утворює червоне забарвлення.

3) Досліджують ІЧ-спектр фентанілу цитрату в таблетках з КВг, який повинен мати максимуми поглинання при 1660, 701, 1493, 1263, 1273, 1236  $\text{cm}^{-1}$ .

Встановлено, що в інтервалі рН 1,5-7,0 фентаніл утворює іонний асоціат фентаніл-метиловий оранжевий, який екстрагується хлороформом. На цьому розроблено методику екстракційно-фотоколориметричного визначення фентанілу в 0,005%-ому розчині.

Кількісне визначення фентанілу проводять методом ацидиметрії в середовищі ацетангідриду, титрант - 0,1 М розчин кислоти перхлоратної, індикатор - кристалічний фіолетовий, Е = М.м.



Фентаніл є синтетичним наркотичним анальгетиком короткої дії. Його анальгезуюча активність у 300 разів вища, ніж у морфіну. Знеболюючий ефект після внутрішньовенного введення розвивається через 1-3 хвилини і триває до 30 хвилин. В подальшому протягом декількох годин може зберігатись зниження больової чутливості. При введенні фентанілу в м'яз або підшкірно ефект розвивається через 10-15 хвилин і триває довше, ніж при введенні у вену.

Застосовується разом з нейролептиком дроперидолом (комплексний препарат називається таламонал) для нейролептанальгезії - різновиду загального знеболення.

Хворим, що проводять лікування інсуліном, кортикостероїдами та гіпотензивними засобами, препарат вводять в менших дозах.

Вводять внутрішньом'язово для медикаментозної підготовки до операції 1-2 мл 0,005% розчину. При операціях під місцевою анестезією вводять як додатковий знеболюючий засіб інтравенозно або внутрішньом'язово 0,5-1 мл 0,005% розчину. При гострих болях при інфаркті міокарду, стенокардії, інфаркті легенів і печінкових кольках вводять інтравенозно або внутрішньом'язово 0,5-1-2 мл 0,005% розчину.

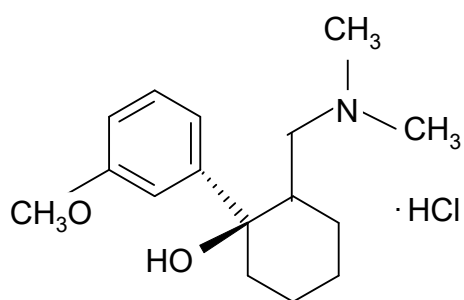
При прийманні фентанілу, особливо при швидкому введенні у вену, можливе пригнічення дихання, яке може бути усунуте внутрішньовенним введенням налоксону. Може спостерігатись спазм м'язів грудної клітки і кінцівок, бронхоспазм, гіпотензія, синусова брадикардія. Остання припиняється після введення 0,5-1 мл 0,1% розчину атропіну сульфату.

Прийом фентанілу протипоказаний при серцевих операціях, екстракції плоду та інших акушерських операціях, при вираженій гіпертензії в малому колі кровообігу, при пригніченні дихального центру, пневмонії, бронхіальній астмі, захворюваннях екстрапірамідинової системи.

Випускають 0,005% розчин в ампулах по 2 і 5 мл.

### 3.3. Наркотичні анальгетики, похідні циклогексанолу

#### 3.3.1. Трамадол (*Tramadolum*)



Синонімні назви: Маброн, Протрадон,

Традол, Трамал, Crispin, Mabron, Tramagi.

Опис. Білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак; Т. пл=180-184°C, рН 1% водного розчину дорівнює 5,4; рK<sub>a</sub>=9,4.

*(±)-Транс-2-[(диметиламіно)метил] -1-(*m*-метоксифеніл)циклогексанолу гідрохлорид*

Розчинність трамадолу в (г/100 мл) при 20°C у воді становить 29,8 ч.; в 0,1 М розчині кислоти хлоридної - 34,9 ч.; метанолі - 30,3 ч.; хлороформі - 1,96 ч.; в ацетоні та петролейному ефірі - 0,93 ч. та 0,38 ч., відповідно.

Трамадол є рацемічною сумішшю 2 енантіомерів - правообертаючого (+) і лівообертаючого (-), кожен з яких виявляє відмінну від іншого рецепторну спорідненість. (+)-Трамадол є селективним агоністом  $\mu$ -опіатних рецепторів, а також вибірково гальмує зворотне нейрональне захоплення серотоніну. Натомість лівообертаючий ізомер гальмує зворотне нейрональне захоплення норадреналіну. Спорідненість трамадолу до опіоїдних рецепторів в 10 разів слабша, ніж у кодеїну, і в 6000 разів слабша, ніж у морфіну. Вираженість анальгетичної дії в 5-10 разів слабша порівняно з морфіном.

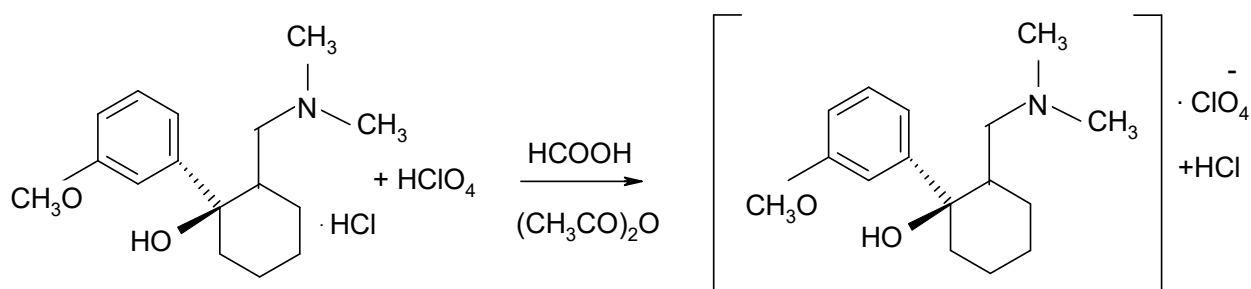
### Реакції ідентифікації:

1) Виявляють хлорид-іони за утворенням білого осаду з розчином срібла нітрату в присутності нітратної кислоти;

2) При розчиненні трамадолу в концентрованій сульфатній кислоті виникає яскраво-жовте забарвлення;

3) Реакція нітрування бензольного кільця нітратною кислотою в присутності кислоти сульфатної.

Кількісне визначення трамадолу проводять за методом ацидиметрії в середовищі кислоти мурашиної та ацетангідриду (1:2), титрант - 0,1 М розчин кислоти перхлоратної, індикатор - кристалічний фіолетовий, E = М.м.



Фармакологічні властивості. Трамадол є агоністом опіатних (Чекман, Горчакова, Казак та ін., 2017). рецепторів у центральній нервовій системі, пригнічує зворотнє захоплення норадреналіну, стимулюючи норадренергічну систему. Поряд зі знеболювальною, препарат виявляє протикашлеву та легку седативну дію. У терапевтичних дозах практично не викликає пригнічення дихання, не змінює моторику кишківника та не впливає на серцево-судинну систему. Ефективний при застосуванні внутрішньо та парентерально. Анальгезуюча дія настає через 15-30 хвилин після приймання та триває кілька годин. При внутрішньовенному введенні дія проявляється через 5-10 хв.

Фармакокінетика. Трамадол швидко всмоктується після внутрішнього приймання. Максимальна концентрація в крові досягається через 2 години, біодоступність становить приблизно 70%;

анальгетичні концентрації препарату в крові досягаються через 40-50 хвилин і підтримуються протягом 9 годин. Уявний об'єм (mozdocs.kiev.ua) розподілу становить близько 300 л після внутрішнього і близько 200 л після внутрішньовенного введення. Трамадол добре проникає крізь гематоенцефалічний (mozdocs.kiev.ua) та плацентарний бар'єри. Період напіввиведення з крові становить 6-7 годин, зв'язування з білками плазми - 20%, метаболізується шляхом деметилування та кон'югації (30% препарату виводиться у вигляді метаболітів), один з них - моно-О-дезметилтрамадол, що позначається як М 1, - є фармакологічно активним. Трамадол виводиться з сечею (90%) і з калом (10%). Трамадол проникає в грудне молоко (0,1%).

Показання до застосування. Больовий синдром різної етіології та інтенсивності при злоякісних пухлинах; травмах, невралгії, міалгії; больових симптомах у післяопераційний період; при гострому інфаркті міокарда; діагностичних та терапевтичних процедурах.

Спосіб застосування та дози. Встановлюють індивідуально залежно від інтенсивності характеру болю. Дорослим і дітям віком старше 14 років для одноразового застосування трамадол призначають по 1 капсулі (50 мг) незалежно від прийому їжі. Капсули слід запивати водою у незначній кількості. У разі необхідності повторно препарат можна призначати через 30-60 хвилин (1 капсула 50 мг), добова доза не повинна перевищувати 400 мг (8 капсул по 50 мг). У разі застосування різних лікарських форм препарату разом, добова доза не повинна перевищувати 400 мг. Можна застосовувати ректально по 1 свічці до 4 разів на добу. Дітям до 14 років препарат не призначають. Препарат не варто приймати довготривало.

Трамадол відносно добре переноситься, не викликає в звичайних дозах вираженого пригнічення дихання і суттєво не впливає на кровообіг і шлунково-кишковий тракт. Але може викликати нудоту, блювання,

головокружіння, пітливість; підвищений артеріальний тиск може дещо знижуватись.

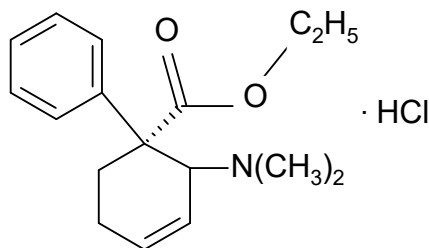
**Не можна призначати трамадол** при гострій алкогольній інтоксикації, хворим з підвищеною чутливістю до наркотичних анальгетиків та особам, що приймають інгібітори MAO. Вагітним призначення трамадолу можливе при особливій обережності.

Передозування. Найбільш небезпечними наслідками передозування трамадолу є пригнічення дихання (аж до апное), а також судоми, міоз, колапс, блювання. Перша допомога при передозуванні полягає в підтримці адекватної легеневої вентиляції та функції серцево-судинної системи в умовах спеціалізованого відділення. У разі внутрішнього застосування трамадолу.

необхідне промивання шлунка або застосування блювотних лікарських засобів. Опіатні ефекти усуваються введенням налоксону, при судомомах доцільно використовувати діазепам.

Форми випуску, капсули по 0,05 г в упаковці по 10 і 20 штук; капсули (з вмістом в 1 мл 0,1 г препарату) у флаконах в упаковці по 10 штук; 5% розчин в ампулах по 1 і 2 мл в упаковці по 5 і 50 ампул; ректальні свічки по 0,1 г в упаковці по 5 штук.

### 3.3.2. *Тудідин (Tilidine)*



Синонімні назви: Валорон, Centrac, Kitadol, Tilidate, Tilifort, Valoron, Volaren, Vilidin.

Має елементи структурної подібності до промедолу та трамадолу.

*Гідрохлорид етилового ефіру (±)-транс-2-(диметиламіно)-1-феніл-3-циклогексен-1-карбонової кислоти*

Призначають при гострому та хронічному больовому синдромі, в тому числі в післяопераційний період в загальній хірургії, травматології, ортопедії, стоматології та щелепно-лицевій хірургії. Також

використовують для зняття спастичних болей черевної порожнини і малого тазу, при проведеннях болючих діагностичних та лікувальних процедур, запальних захворюваннях бактеріального та небактеріального характеру.

Внутрішньо призначають дорослим по 0,05 г (20 крапель або 1 капсула) 4 рази в день. Капсули можна розжовувати (для прискорення ефекту). Дітям дають із розрахунку 1 крапля на 1 рік життя 3-4 рази в день (не більше 10 крапель на прийом дітям віком до 14 років).

Підшкірно вводять по 0,05-0,1 г (1-2 мл 5% розчину) 1-2 рази на день (дорослим). Ректально вводять по 1 свічці 4 рази на день (дорослим).

*Форми випуску*, капсули і свічки по 0,05 г; розчин, який містить в 10 краплях 25 мг тилідину, в флаконах по 10 мл; 5% розчин в ампулах по 1 і 2 мл.

## ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз літературних джерел, на основі якого досліджено класифікацію, локалізацію та функціональне значення опіатних рецепторів. Виділено 4 основні типи опіатних рецепторів:  $\mu$ -( $\mu$ 'ю),  $\sigma$ -( $\sigma$ 'ю),  $\kappa$ -( $\kappa$ 'ю) і  $\delta$ -( $\delta$ 'ю). Досліджено, що максимальна кількість опіатних рецепторів знаходиться у лімбічній системі, височній долі, супраорбітальній звивині, парагіпокампі, фронтальній зоні кори головного мозку.

2. Встановлено, що до наркотичних анальгетиків належать різні за хімічною структурою речовини (похідні фенантренизохіноліну, бензоморфану, фенілпіперидину, циклогексанолу). Їх всіх об'єднує механізм дії - взаємодія з опіатними рецепторами (агоністична або конкурентна), в результаті чого вони володіють сильними знеболювальними властивостями.

3. Розглянуто та систематизовано методи синтезу, якісного та кількісного аналізу лікарських засобів з групи наркотичних анальгетиків, похідних морфану, піперидину та циклогексанолу.

4. Специфічною реакцією ідентифікації для похідних морфіну є утворення апоморфіну, яка відбувається під дією концентрованих мінеральних кислот і супроводжується дегідратацією та розривом епоксидного містка.

5. Досліджено закономірності в контексті кореляції «структура - активність» для агоністів/антагоністів опіатних рецепторів серед похідних морфіну. Зокрема встановлено, що заміна фенольного гідроксилу в положенні 3а молекули морфіну метоксильною або етоксильною групою обумовлює послаблення анальгезуючої дії та виникнення протикашлевого ефекту.

6. Заміна метальної групи в положенні 17 алільною або циклобутилметильною забезпечує появу не тільки агоністичного, але й антагоністичного впливу відносно опіатних рецепторів (налорфін,

нальбуфін, буторфанол). Натомість введення оксогрупи в положенні 6 і оксигрупи в положенні 14 разом з відсутністю подвійного зв'язку в положенні 7 призводить до посилення антагоністичної активності відносно опіатних рецепторів (налоксон, налтрексон).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1.Абузарова Г.Р. [Алгоритм фармакотерапии хронического болевого синдрома в онкологической клинике / \(dlib.rsl.ru\)](#) Г.Р. Абузарова, М. Пчелинцев, З. Галлингер // Врач. - 2011. - № [\(dspace.uzhnu.edu.ua\)](#) 6. - С. 55-57.
- 2.Абузарова Г.Р. Современный алгоритм терапии хронической боли у онкологических больных. 2012г. 1369046357\_b750851664.pdf.
- 3.Абузарова Г.Р. ТТС фентанила (Фендивия) в терапии болевого синдрома на этапах лучевого лечения рака языка (клиническое наблюдение) / Г.Р. Абузарова, А.Р. Геворков, Р.Р. Сарманаева // Российский медицинский журнал. Онкология. - 2012. - №2. - С. 56-58.
- 4.Анализ данных по назначению опиоидных анальгетиков в рамках региональной льготы в Санкт-Петербурге за 9 месяцев 2006 года амбулаторным пациентам, страдающим болями при онкопатологии / М.В. Пчелинцев, А.Н. Кубынин, З.З. Звартау [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2009. -№4. - С. 8-13.
- 5.Введенская Е.С. Паллиативная помощь: быть рядом с больным до конца / Е.С. Введенская. - Н. Новгород: Издательство НГМА, 2011. - 356 с.
- 6.Возвращение [отечественного опиоидного анальгетика просидола в \(dlib.rsl.ru\)](#) клиническую практику российской онкологии / Г.Р. Абузарова, Н.А. Осипова, Т.В. Данилова [и др.] // Российский онкологически журнал. - 2010.-№ 6.-С. 42-46.
- 7.Густов А.В. Современная фармакотерапия в неврологии / А.В. Густов, С.В. Кононова, С.В. Копошинская; 5-изд., доп. и перераб. - Н. Новгород: Издательство Ремедиум Приволжье. - 2012. - С. 192-193.
- 8.Данилов [А.Б. Биопсихосоциальная модель и хроническая боль / А.Б. Данилов // Российский журнал боли. - 2010. - \(dspace.zsmu.edu.ua\)](#) № 1 (26). - С. 3-7.

9. Державна фармакопея України. - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - С. 68-73, 336-338, 370-371, 415-417.

10. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - С. 380-381, 471-472.

11. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Доповнення 2. - Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. - С. (sphu.org) 441-442.

12. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. - 3-е изд., доп. и перераб. / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. - (dspace.zsmu.edu.ua) М.: ГЗОТАР-Медиа, 2012. - 832 с.

13. Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патогенез, клиника, лечение. Клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Н.Н. (www.med-sovet.pro) Яхно. М.: ИМА-пресс, 2011. - 79 с.

14. Лечение хронической боли онкологического генеза. Учебное пособие. Под редакцией проф. Г.А. Новикова и проф. Н.А. Осиповой. М. - 2005. - 82 с.

15. Мелентьева Г.А., Антонова Л.А. Фармацевтическая химия. - М.: Медицина, 1985. - С. (sphu.org) 316-317, 345-354.

16. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли: метод, указания. - М., 2005. - 79 с.

17. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли. Клинические рекомендации. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2010. - (www.med-sovet.pro) 67 с.

18. От редакции. Трансдермальные терапевтические системы // Качественная клиническая практика. - 2001. - №1. - С. 2-7.
19. Падалкин В.П., Абузарова Г.Р., Николаева Н.М. и др. Правила назначения и использования наркотических и психотропных лекарственных препаратов в медицинских организациях. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. -2012.-56 с.
20. Палехов А.В. Наркотические лекарственные средства в России / А.В. Палехов // Врач. - 2013. - №4. - С. 2-5.
21. Палехов А.В. Основные проблемы применения опиоидных анальгетиков в терапии хронического болевого синдрома и пути их решения / А.В. Палехов, Н.А. Осипова // Медицинский вестник. - 2008. - №16 (443). - С. 18-19.
22. Палехов А.В. Социальная значимость критериев назначения опиоидных анальгетиков. 2011г.
23. Патури Ф.Р. Зодчие XXI века: Смелые проекты ученых, изобретателей и инженеров: пер. с нем. - М.: Прогрессе, 1983. - С. 253-262.
24. Пчелинцев М.В. Длительность лечения хронической боли наркотическими анальгетиками у амбулаторных онкологических больных в ряде районов Санкт Петербурга / М.В. Пчелинцев, А.Н. Кубнин, З.З. Звартау // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2007. - № 2. - С. 29-33.
25. Пчелинцев М.В. Трансдермальные терапевтические системы с фентанилом при хронической боли / М.В. Пчелинцев, Г.Р. Абузарова // Врач. - 2011. - №6.-С. ([dspace.uzhnu.edu.ua](http://dspace.uzhnu.edu.ua)) 39-42.
26. Руководство ВОЗ «Обезболивание при раке, второе издание» на русском языке доступно на сайте: [www.hospiciday.ru](http://www.hospiciday.ru).
27. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як

лікарські засоби). Підручник. - ([dspace.uzhnu.edu.ua](http://dspace.uzhnu.edu.ua)) Вінниця: НОВА КНИГА, 2003. ([www.vnmu.edu.ua](http://www.vnmu.edu.ua)) - С. 267-269, 310-323.

28. Уніфікований клінічний протокол паліативної медичної допомоги при хронічному ([medmuv.com](http://medmuv.com)) больовому синдромі, затверджений Наказом МОЗ України від 25.04.2012 ([www.vnmu.edu.ua](http://www.vnmu.edu.ua)) №311.

29. Фармакоэкономические аспекты применения трансдермальной терапевтической системы фендивия у российских пациентов со злокачественными новообразованиями на этапе паллиативной помощи / В.В. Ряженев, Г.Р. Абузарова, С.Г. Горохова [и др.] // Терапевтический архив. - 2014. - №2. - С. 63-68.

30. Фармакологія: Підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. освіти ([dspace.zsmu.edu.ua](http://dspace.zsmu.edu.ua)) III-IV рівнів акредитації / М.П. Скакун, К.А. Посохова. - Т: Укрмедкн., 2003. - 739 с.

31. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / ([dspace.zsmu.edu.ua](http://dspace.zsmu.edu.ua)) Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін: за ред. І.С. Чекмана. / Видання 2-ге - Вінниця: Нова Книга, 2011. ([www.vnmu.edu.ua](http://www.vnmu.edu.ua)) - С. ([dspace.zsmu.edu.ua](http://dspace.zsmu.edu.ua)) 162-172.

32. Фармакопєя X изд. - М.: Медицина, ([dspace.uzhnu.edu.ua](http://dspace.uzhnu.edu.ua)) 1968. - С. 194-195 (кодеїну фосфат).

33. Фармацевтична хімія: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П.О. Безуглий, І.В. Українець, С.Г. Таран та ін.; За заг. ред. П.О. Безуглого. - Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002. - С. ([www.vnmu.edu.ua](http://www.vnmu.edu.ua)) 263, 320-325.

34. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под. ред. А.П. Арзамасцева. ([eprints.pharm.zt.ua](http://eprints.pharm.zt.ua)) - М.: ([ppt-online.org](http://ppt-online.org)) ГЗОТАР-МЕД, 2004. - С. 413-421.

35. Фармацевтическая химия. В 2 ч; Учебн. пособие / В.Г. Беликов - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, ([eprints.pharm.zt.ua](http://eprints.pharm.zt.ua)) 2007. - С. 500-511.

36. EFIC Committee «European Reimbursement Policies». Task Force. Prof. Hans Kress MD; PhD, Lona Loring Christrup MsC., Ph.D. Vilvoorde, 7 November 2012.

37. Feasibility Study on Ópium Licensing in Afghanistan for the Production of Morphine and Other Essential Medicines . ([etd.lib.metu.edu.tr](http://etd.lib.metu.edu.tr)) ICoS; 2005.

38. Goodman A. ([doi.org](http://doi.org)) The pharmacological basis of Therapeutic (9th ed.) / A. Goodman, L. Gilman. - New York: McGraw-Hill, 1996. - Ch. 27. - P. 836-932.

39. IASP Committee on Taxonomy, 2012 Международная ассоциация по изучению боли IASP; <http://www.iasp-pain.org>.

40. Incidence rates and treatment of neuropathic ([www.med-sovet.pro](http://www.med-sovet.pro)) pain conditions in the general ([www.scielo.br](http://www.scielo.br)) population / J.P. Dieleman, J. Kerklaan, F.J.P.M. Huygen [et al.] // Pain. - 2008.- 137, №3.-P. 681-688.

41. Korte W. Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patients with cancer pain: short- and longerm experiences in a prospective study of 39 patients / ([vista-mediclub.com](http://vista-mediclub.com)) W. Korte, N. de Stoutz, R. Morant // Journal of Pain Symptom Manage. - ([static-0.rosminzdrav.ru](http://static-0.rosminzdrav.ru)) 1996.-№11.-P. ([vista-mediclub.com](http://vista-mediclub.com)) 139-146.

42. Odeli L.R. Isolation and identification of unique marker compounds from the Tasmanian poppy Papaver somniferum N. Implications for the identification of illicit heroin of Tasmanian origin / L.R. Odeli, J. Skopec, A. McCluskey // Forensic Science International. - 2008. - Vol. 175, ([dspace.uzhnu.edu.ua](http://dspace.uzhnu.edu.ua)) Iss. 2-3. - P. 202-208.

43. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: An update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines /

([www.scielo.br](http://www.scielo.br)) A. Trescot, S. Helm, H. Hansen [et al.] // Pain Physic. - 2008. - (Opioids Special Issue)ll.-P. 5-62.

44.Parsons T. Definitions of health and illness in the light of American values and social structure. In: E.G. Jaco (ed.). Patients, physicians and illness. - 1958. - P. 3-29.

45.Ripamonti ([dspace.zsmu.edu.ua](http://dspace.zsmu.edu.ua)) C.I. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines / ([static-0.rosminzdrav.ru](http://static-0.rosminzdrav.ru)) C.I. Ripamonti, E. Bandieri, F. Roila // Annals of Oncology. - 2011. - № ([dspace.uzhnu.edu.ua](http://dspace.uzhnu.edu.ua)) 22 (Suppl. 6). - vi69-vi77.

46.The management of cancer-related break-through pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland / ([static-0.rosminzdrav.ru](http://static-0.rosminzdrav.ru)) A.N. Davies, A. Dickman, C. Reid [et al.] // European Journal of Pain. - 2009 Apr. -№ 13, Iss. 4. - P. 331-338.

47.Transdermal and oral opioids for outpatient pain therapy. Comparing patients' characteristics by a claims data analysis / A. Hôer, M. Kurepkat, A. Gottberg [et al.] // Schmerz. - 2008 Apr. - №22 (2). - P. 156-163.

48.Transdermal fentanyl or cancer pain: Repeated dose pharmacokinetics / R.K. Portenoy, M.A. Southam, S.K. Gupta [et al.] // Anesthesiology. - 1993. - №78. -P. 36-43.

49.Warren D.E. Practical use of rectal medications in palliative care / D.E. Warren //Journal of Pain Symptom Manage. - ([static-0.rosminzdrav.ru](http://static-0.rosminzdrav.ru)) 1996. -№11. - P. 378-387.

50.Which treatment for postherpetic neuralgia? / K. Hempenstall, T.J. Nurmikko, R.W. Johnson [et al.] // PloS Medicine (PloS Med). - 2005. - 2, № 7. - P. 238.

World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: ([rusoncohem.ru](http://rusoncohem.ru)) WHO, 1996; 70

51.p.

## SUMMARY

### CHEMISTRY ([doi.org](#)) OF NARCOTIC ANALGESICS AS DRUGS

*Scientific supervisor:* Olga Novikevych, Senior lecturer, PhD

*Keywords:* opioid receptors, morphine, opioid peptides, narcotic analgesics, opiates.

*Introduction.* Narcotic analgesics are drugs that relieve pain, can cause numbness and induce a state of unconsciousness. They work by binding to opioid receptors, which are present in the central and peripheral nervous system. There are three types of opioid receptors, which are all G-protein linked and either facilitate opening of potassium channels (causing hyperpolarization) or inhibit calcium channel opening (so inhibits release of excitatory neurotransmitters such as substance P). Morphine and its analogues, and some synthetic derivatives are classed as narcotic analgesics. Narcotic analgesics are used to relieve acute and chronic, severe pain. Some narcotics are more potent than others. They also have the tendency to cause tolerance and dependence. The aim ([docplayer.net](#)) of the study was a detailed review and description of the classification and ([doi.org](#)) mechanism of action, methods of extraction and synthesis, physicochemical properties, characteristics of qualitative and quantitative analysis, application in medicine and features of the «structure - activity relationship» of narcotic analgesics which include morphine, ([doi.org](#)) benzomorfan, piperidine and cyclohexanol derivatives.

*Results.* Opioid receptors are distributed widely in the brain, and are found in the spinal cord and digestive ([doi.org](#)) tract. There ([en.wikipedia.org](#)) are three principal classes of opioid receptors,  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  (mu, kappa, and delta), although up to seventeen have been reported, and include the  $\epsilon$ ,  $i$ ,  $X$ , and  $C$ , (epsilon, iota, lambda and zeta) receptors. Conversely,  $\sigma$  (sigma) receptors are no longer considered to be opioid ([doi.org](#)) receptors because their activation is not reversed by the opioid inverse-agonist naloxone, they do not exhibit

high-affinity binding for classical opioids, and they are stereoselective for dextro-rotatory isomers while the other opioid receptors are stereo-selective ([en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org)) for levo-rotatory isomers. In addition, there are three subtypes of  $\mu$ -receptor: ([en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org))  $\mu_1$  and  $\mu_2$ , and  $\mu_3$ . ([doi.org](https://doi.org/))

The endogenous opioids are dynorphins, enkephalins, endorphins, endomorphins and nociceptin. Morphine ([en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org)) is the prototype narcotic drug and is the standard against which all other opioids are tested. It interacts predominantly with the  $\mu$ -opioid ( $\mu$ -delta) receptor heteromer. Morphine is a phenanthrene opioid receptor agonist - its main effect is binding to and activating the  $\mu$ -opioid receptors in the central nervous system. Activation of the  $\mu$ -opioid receptors is associated with analgesia, sedation, euphoria, physical dependence, and respiratory depression. There ([tarek.kakhia.org](http://tarek.kakhia.org)) are a number of broad ([www.who.int](http://www.who.int)) classes of opioids: 1) natural opiates: alkaloids contained in the resin of the opium poppy, primarily morphine, codeine, and thebaine; 2) esters of morphine: slightly chemically altered but more natural than the semi-synthetics. as most are morphine prodrugs, diacetylmorphine (heroin), ethylmorphine, morphine dipropionate, acetylpropionylmorphine, desomorphine; 3) semi-synthetic opioids: created from either the natural opiates or morphine esters, such as hydromorphone, hydrocodone, oxycodone, oxymorphone, buprenorphine and 4) fully synthetic opioids: such as fentanyl, ([www.who.int](http://www.who.int)) levorphanol, methadone, tramadol and ([en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org)) dextropropoxyphene. Conclusions. Based on literature data a comparative description of morphine derivatives as agonists (morphine, codeine, ethylmorphine), synergic antagonists (nalorphine, nalbuphine, butorphanol) and antagonists (naloxone, naltrexone) of opioid receptors was considered. It was also described the drugs from other chemical groups that exhibit analgesic effects on the central level, ([tarek.kakhia.org](http://tarek.kakhia.org)) including benzomorfan (pentazocinum), piperidine (promedol, prosidol and phentanyl) and cyclohexanol (tramadol, tilidine) derivatives. As a result, the methods for their production and synthesis, qualitative and quantitative analysis, the

features of the pharmacological actions established certain patterns in the context of dependence «structure - activity» were systematized.