

Анальгетики
(ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА)
(АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА)

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

**Врач должен служить больному до конца
с состраданием и с последними средствами помощи:
обезболиванием и вселением надежды.
Это самая прямая обязанность врача**

**ГАЛЬПЕРИН
Эдуард Израилевич**



Определение понятия «боль»

ØБоль – это неприятное субъективное ощущение, обладающее в зависимости от его локализации и силы различной эмоциональной окраской, сигнализирующее о повреждении или об угрозе существованию организма и мобилизующее системы его защиты, направленные на осознанное избегание действия вредоносного фактора и формирование неспецифических реакций, обеспечивающих это избегание.

Виды боли:

Ø Соматическая (травматическая, воспалительная) **опорно-двигательный аппарат, кожа, слизистые оболочки -**
Характерна постоянная боль, уменьшающаяся в покое.

Ø Висцеральная (ишемическая, спастическая, конгестивная)
- внутренние органы. Характерна приступообразная боль (колики).

Ø Нейропатическая «фантомная» - **эффективен Габапентин**

Ø Психогенная

Ø Онкологическая



Не существует «идеального»
анальгетика, универсального для
всех видов боли.

БОЛЬ (ноцицепция) - это неприятные ощущения, являющиеся защитной сигнальной реакцией организма на процесс повреждения, снижающие качество жизни (боль - «сторожевой пес здоровья»). Более 90% заболеваний связаны с болью.

Виды боли:

по длительности

– **Острая боль**

(до 2-3 месяцев)

Может иррадиировать («отдавать») -

болит не там, где очаг поражения !!! —

Хроническая боль

(свыше 2-3 месяцев)

Снижение эффективности анальгетиков

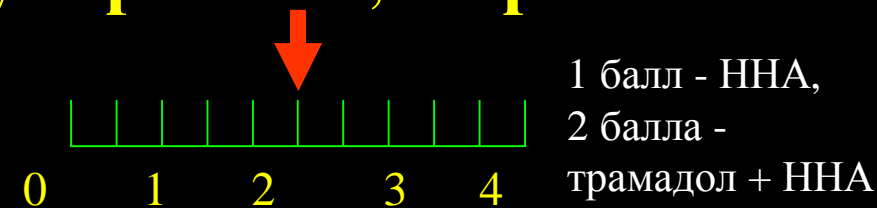
по интенсивности

болевого синдрома

– **от 0 до 10 баллов**

по визуально-аналоговой шкале (ВАШ):

умеренный, выраженный..



Боли нет, Слабая, Умеренная, Сильная, Очень сильная

Теории боли

ТЕОРИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ –

специфические болевые нейроны и рецепторы отсутствуют, боль возникает при действии сверхсильных раздражителей на различные рецепторы

А. Голдштейнер, 1886

ТЕОРИЯ СПЕЦИФИЧНОСТИ –

наличие специфических болевых рецепторов и волокон проведения болевой импульсации

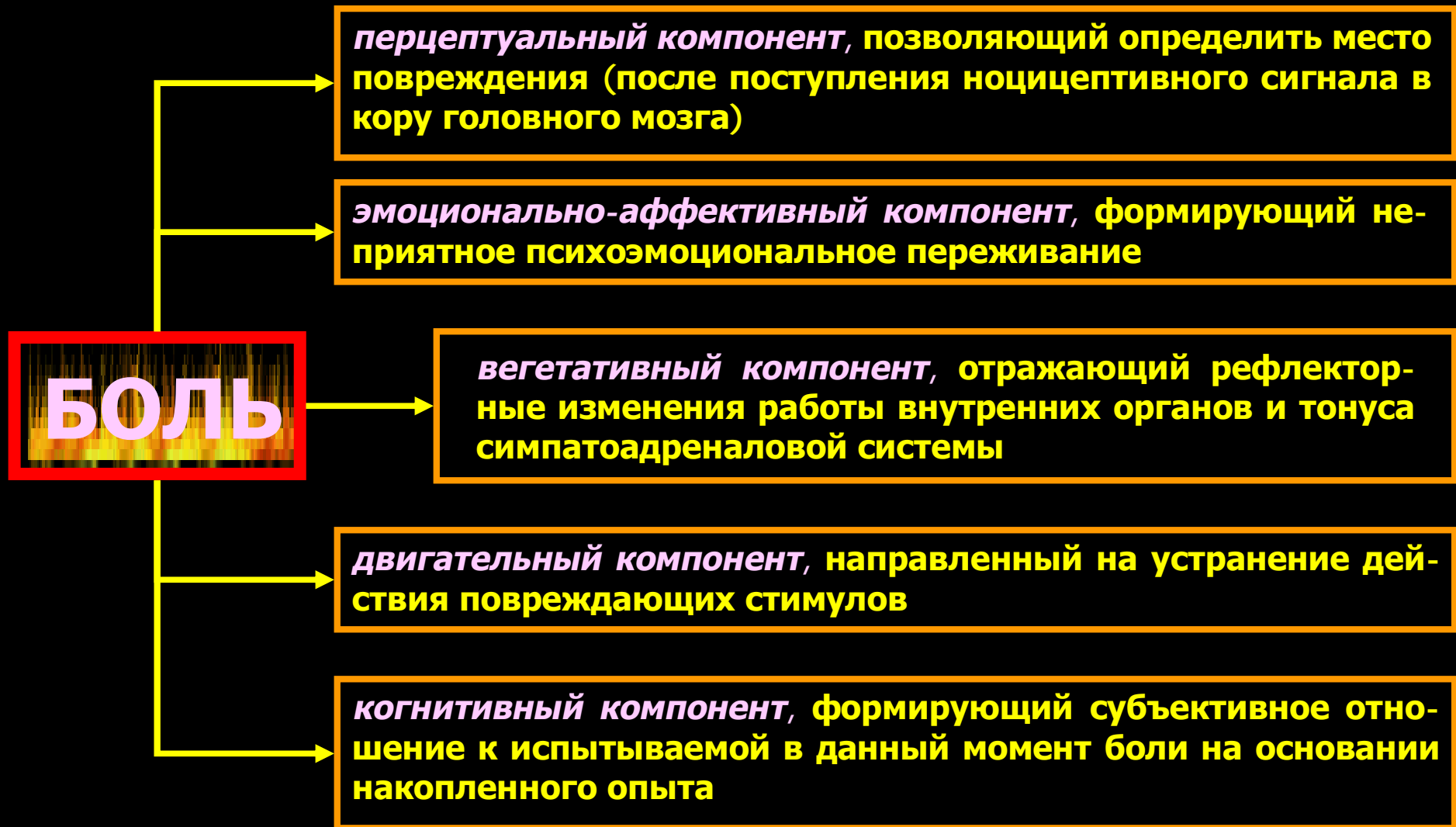
М.Фрей, 1894

СОВРЕМЕННАЯ ТЕОРИЯ БОЛИ

базируется преимущественно на теории специфичности с элементами теории интенсивности.



Компоненты боли



НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА воспринимает, проводит болевой импульс и формирует реакции на боль.

При достаточной силе раздражения боль могут воспринимать:

Ø специальные болевые рецепторы (ноцицепторы)

Ø баро-, термо-, и хеморецепторы

Ноцицептивная система *представлена:*

ü специфическим путем

ü неспецифическим путем

Рецепция болевого раздражителя

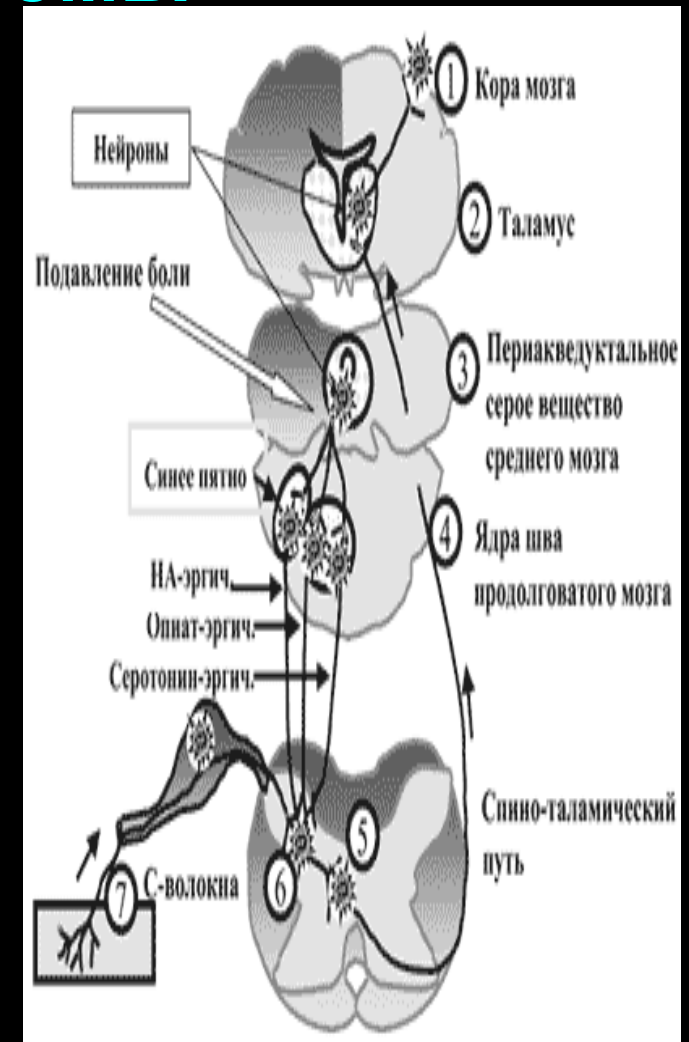
Болевые рецепторы (ноцицепторы) – первичночувствующие рецепторы – свободные окончания чувствительных нервных волокон.

Типы ноцицепторов и волокон :

- 1. Механотермические ноцицепторы - от них отходят миелиновые волокна А β . Реагируют на сильные механические и термические раздражители, проводят раннюю (эпикритическую) боль, способны адаптироваться.**
- 2. Полимодальные ноцицепторы (хемоноцицепторы) – от них отходят немиелиновые волокна С. Реагируют на механические, термические и химические раздражители. Специфическими раздражителями являются химические вещества освобождающиеся при разрушении клеток (K $^{+}$, H $^{+}$, гистамин, брадикинин и т.д.). Проводят позднюю (протопатическую) боль. Не адаптируются, наоборот, склонны к сенситизации – повышению чувствительности при длительном раздражении.**

Проводниковый отдел болевой сенсорной системы

- ❌ Сомы первого нейрона – в чувствительных ганглиях
- ❌ Второй нейрон в задних рогах спинного мозга, аксон второго нейрона переходит на противоположную сторону и поднимается в составе спиноталамического пути.
- ❌ По коллатералям импульсация поступает в ретикулярную формацию ствола мозга.
- ❌ Третий нейрон специфического пути – в таламусе.



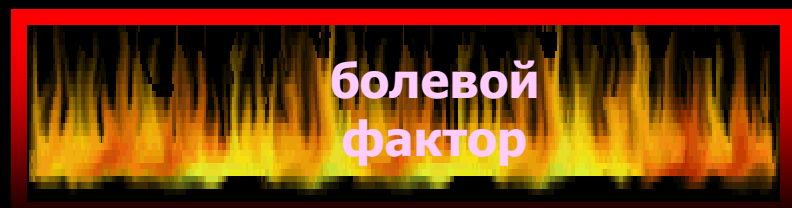
Корковый отдел болевой сенсорной системы

- ∅ **Расположен в соматосенсорной зоне – задней центральной извилине.**
- ∅ **Лобная доля обеспечивает оценку боли и формирует направленное поведение.**
- ∅ **Лимбическая система формирует эмоциональный компонент боли.**

Медиаторы боли

Ø Медиаторы боли - вещество Р (пептид из аминокислот), холецистокинин, соматостатин, брадикинин, серотонин, гистамин, простагландин.

Патогенез боли



болевой фактор

ТКАНЕВЫЕ АЛЛОГЕНЫ:
гистамин, серотонин,
ацетилхолин, простаглан-
дины, лейкотриены, ионы
K⁺ и Na⁺

ПЛАЗМЕННЫЕ АЛЛОГЕНЫ:
брадикинин,
каллидин

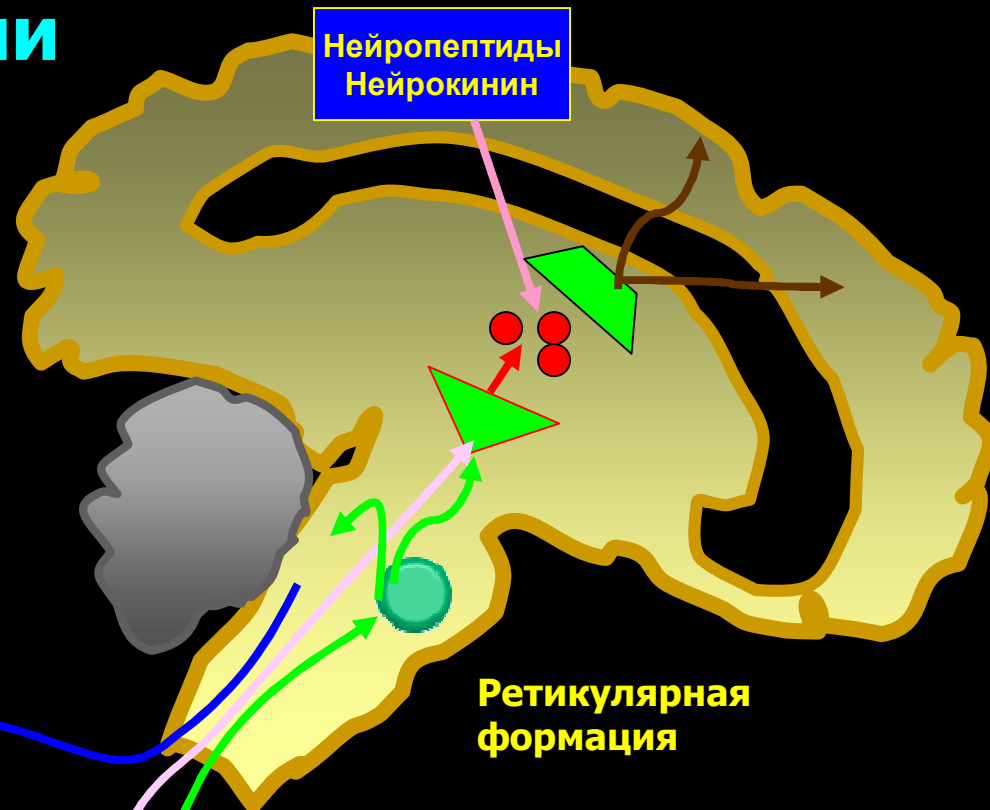
**АЛЛОГЕНЫ,
ВЫДЕЛЯЮЩИЕСЯ ИЗ
НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЙ:**
субстанция P,
нейрокинин A



болевой импульс

A-дельта и
C-волокна (+)

СПИНОЙ МОЗГ



Ретикулярная
формация

Неоспинулоталамический
путь

Палеоспинулоталамический
путь

Вегетативная реакция

Антиноцицептивная система

Нейрональная

Гуморальная

Опиоидная
Энкефалины
и эндорфины
ЦНС

Неопиоидная
Серотонин,
норадреналин,
дофамин ЦНС

Опиоидная
Бета-эндорфин
гипофиза,
выделяющийся
в кровь

Неопиоидная
Вазопрессин

Антиноцицептивная система

- ∅ В настоящее время это целый класс из 10-15 веществ, имеющих в составе своей молекулы от 5 до 31 аминокислоты.
- ∅ Основным эффектом, биологической функцией эндорфинов является торможение освобождения "нейромедиаторов боли" из центральных окончаний афферентных немиелинизированных С-волокон (в том числе и норадреналина, и ацетилхолина, допамина).
- ∅ Конечным результатом действия эндогенных пептидов на опиатные рецепторы является повышение порога болевой чувствительности.
- ∅ Эндогенные пептиды очень активны, они в сотни раз активнее морфина.

Антиноцицептивная система

- ∅ В 1975 году Х. Костерлиц и Р. Хьюз в нервной системе у человека и животных были открыты специфические "опиатные" рецепторы нескольких типов.
- ∅ В настоящее время выделяют 5 типов этих опиатных рецепторов: мю, дельта, каппа, сигма, эпсилон.
- ∅ Далее были обнаружены в экстрактах мозга вещества, обладающие опиатной активностью.
- ∅ В настоящее время их называют опиоидными нейропептидами (эндогенными морфиноподобными соединениями).

Антиноцицептивная система

- ∅ В связи с тем, что эндогенные пептиды обладают высоким сродством, их еще называют по отношению к опиатным рецепторам **ЛИГАНДАМИ**, то есть (от лат. - *ligo* - связываю) непосредственно связывающиеся с рецепторами.
- ∅ Эндогенных лигандов несколько, они все являются олиго-пептидами, содержащими разное количество аминокислот и объединенными названием **ЭНДОРФИНЫ** (то есть эндогенные морфины).
- ∅ Пептиды, в состав которых входит пять аминокислот, называют **ЭНКЕФАЛИНАМИ** (метионин-энкефалин, лизин-энкефалин).

Антиноцицептивная система

1. Опиатная система - участки связывания 5 пептидов:

∅ Лей-энкефалин (5 АМК: Тир-Гли-Гли-Фен-Лей),

∅ Мет-энкефалин (5 АМК: Тир-Гли-Гли-Фен-Мет),

∅ Динорфин А (17 АМК),

∅ Динорфин В (13 АМК),

∅ β-Эндорфин (31 АМК).

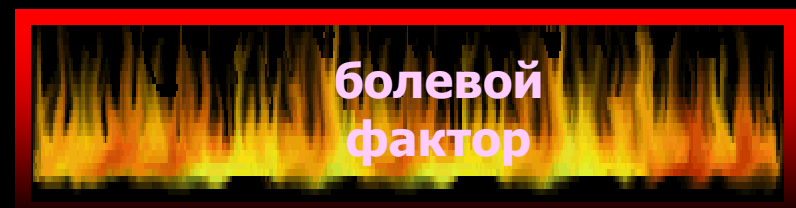
∅ Локализация опиатных рецепторов - пресинаптическая мембрана ноцицепторов (70%), окончания С-волокон, спинной и головной мозг.

2. Каннабиоидная система – CB1 и CB2 рецепторы.

∅ Их активируют производные арахидоната – анандамид (*ананда* – блаженство) и 2-арахидонил-глицерол.

∅ Психотропный агонист – Δ9-тетра-гидро-каннабиол.

Патогенез боли



ТКАНЕВЫЕ АЛЛОГЕНЫ:
гистамин, серотонин,
ацетилхолин, простаглан-
дины, лейкотриены, ионы
K⁺ и Na⁺

ПЛАЗМЕННЫЕ АЛЛОГЕНЫ:
брадикинин,
каллидин

**АЛЛОГЕНЫ,
ВЫДЕЛЯЮЩИЕСЯ ИЗ
НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЙ:**
субстанция P,
нейрокинин A



Болевой импульс

A-дельта и
C-волокна (+)

СПИНОЙ МОЗГ



Антиноцицептивная система

- ∅ **Эндогенные опиоиды принимают самое непосредственное участие в формировании мотиваций и системе памяти.**
- ∅ **Энкефалины, так же, как и эндорфины, обладают множеством физиологических функций.**

Типы опиатных рецепторов

Рецептор	Эндогенный агонист	Экзогенный агонист
μ (мю)	Бета – эндорфин Эндоморфин	Морфин Фентанил
δ (дельта)	Лей – энкефалин Мет – энкефалин	DPDPE Дельторфин
κ (каппа)	Динорфин	Бупренорфин Пентазоцин
Ноцицептиновые	Ноцицептин	

Антагонистом первых трех типов рецепторов является налоксон.

μ (мю) - рецептор

- ∅ Основной тип опиоидного рецептора.**
- ∅ Имеет семь трансмембранных доменов и связан с мессенджерным белком класса G_o/i – основным трансдуктором сигнала.**
- ∅ Структура остальных рецепторов аналогична, гомология аминокислотного состава достигает 50 – 70%.**

μ (мю) - рецептор

- ∅ В настоящее время только изучается полиморфизм генов, кодирующих рецепторы.**
- ∅ Описанной мутацией в популяции является A118G, вызывает замену аспарагина в положении 40 на аспартат.**
- ∅ При этом мю – рецептор сохраняет чувствительность к морфину, но утрачивает ее к морфин-6-глюкурониду.**
- ∅ Это повышает потребность в опиоидах, сокращает продолжительность действия морфина.**
- ∅ Наследование аутосомно-рецессивное, частота у белой расы 1 : 4600 населения.**

μ (мю) – рецептор (сопряжены с G-белками):

m (мю) – мет-энкефалиновые и β-эндорфиновые рецепторы (подтипы - μ₁, μ₂ и μ₃).

Эффекты активации – угнетение аденилатциклазы (↓ цАМФ) и открытие K⁺ каналов ®

μ₁ - Супраспинальная анальгезия (изменение эмоционального восприятия, «переключение»). ↑ выделения пролактина.

μ₂ – Спинальная анальгезия. Обстипация (запор).
↑ выделения гормона роста. **Угнетение дыхания, вазодилатацию.**

μ₃ – Супраспинальная и спинальная анальгезия.

Все 3 подтипа мю-рецепторов вызывают:

- ∅ угнетение центра терморегуляции (снижение t тела ниже нормы),
- ∅ повышение тонуса гладких мышц (миоз),
- ∅ седативный эффект (сон),
- ∅ развитие эйфории (психическая зависимость),
- ∅ угнетение синтеза эндорфинов (физическая зависимость)

d (δ_1 , δ_2 , дельта) – рецепторы для диноρφина А.

Ген DOR-1.

Агонист – Дельторфин, Антагонист – Налтриндол

Эффекты активации – также: угнетение аденилатциклазы (\downarrow цАМФ) и открытие K^+ каналов $\text{\textcircled{R}}$

δ_1 - Развитие **супраспинальной анальгезии** (выражена в 15 раз слабее по сравнению с эффектом активации μ -рецепторов).

δ_2 – **Супраспинальная и спинальная анальгезия.**

δ_3 – **Спинальная анальгезия.**

Все 3 подтипа дельта-рецепторов вызывают:

дисфорию, галлюцинации, запор, \downarrow АД

Нарушают познавательную деятельность, настроение, обоняние, двигательную активность

κ (κ₁, κ₂, κ₃, каппа) – лей-энкефалиновые рецепторы

Агонисты – Кетоциклозацин, Налбуфин (не проникает через ГЭБ!).

Антагонист – нор-биналторфимин (*Nor-BNI*)

Эффекты активации:

закрываются Ca²⁺ каналы ®

κ₁ – Спинальная анальгезия. Увеличение диуреза.

κ₂ – Спинальная и супраспинальная анальгезия. ↑ диуреза.

κ₃ – Супраспинальная анальгезия.

Все 3 подтипа каппа-рецепторов вызывают:

спазм гладких мышц (миоз), запор.

Изменяют питьевую и пищевую мотивации, вызывают дисфорию.

Другие типы опиатных рецепторов –

**опиато-подобные рецепторы
(орфан-рецепторы, ОНР) - ϵ , λ , τ , ζ**

**Другие ингибиторы болевых
импульсов - ГАМК, глицин,
серотонин, дофамин и др.**

Эффекты, связанные со стимуляцией разных типов опиоидных рецепторов

В настоящее время описано 5 типов опиоидных рецепторов: мю, каппа, дельта, сигма, эпсилон.

<i>Типы рецепторов</i>	<i>Предполагаемые эффекты</i>
μ-(мю)	Анальгезия, эйфория, физическая зависимость, угнетение дыхания, снижение моторики пищеварительного тракта, брадикардия, миоз
κ-(каппа)	Анальгезия, седативный эффект, дисфория, психозомиметический эффект
δ-(дельта)	Анальгезия

АНАЛЬГЕТИКИ

- ∅ Проблема боли и ее снятия является одной из наиболее актуальных проблем медицины
- ∅ Существуют различные методы борьбы с болью
- ∅ Фармакологический способ борьбы с болью – использование анальгетиков

АНАЛЬГЕТИКИ

- ∅ **АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ЛС** (анальгетики) – это **обезболивающие ЛС резорбтивного действия, не выключающие сознание, и не угнетающие другие виды чувствительности.** (анальгезия - утрата болевой чувствительности; an - отрицание, algos - боль).
- ∅ Издавна врачи старались избавить больного от боли. Гиппократ 400 лет до н. э. писал: "... удаление боли есть труд божественный".
- ∅ Исходя из фармакодинамики соответствующих препаратов, современные обезболивающие средства подразделяют на 2 большие группы:

АНАЛЬГЕТИКИ

Ø I-я - наркотические анальгетики или группа морфина.

Данная группа средств характеризуется:

- 1) обладают сильной анальгезирующей активностью, позволяющей использовать их как высокоэффективные болеутоляющие средства;
- 2) эти средства могут вызвать наркоманию, то есть пристрастие, лекарственную зависимость связанную с особым их влиянием на ЦНС, а также развитие болезненного состояния (абстиненции) у лиц с развившейся зависимостью;
- 3) при передозировке у больного развивается глубокий сон, переходящий последовательно в наркоз, кому и, наконец, заканчивающийся остановкой деятельности дыхательного центра. Поэтому они и получили свое название - наркотические анальгетики.

Наркотические анальгетики

— ЭТО ЭКЗОГЕННЫЕ АГОНИСТЫ
ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ,
ВКЛЮЧЕННЫЕ В ПЕРЕЧЕНЬ ПКЖН.

Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации (№ 681 от 30.06.98):

4 Списка (наркотических средств и психотропных веществ):

∅ Список I - запрещенные (152 наркотика + 12 психотропных)

∅ Список II - ограниченные с полным контролем оборота (44+10)

∅ Список III - -//- с исключением некоторых мер контроля (18)

∅ Список IV - прекурсоры с ограниченным оборотом (26)

АНАЛЬГЕТИКИ

Ø II-я группа средств - это ненаркотические анальгетики:

ü классическими представителями которых являются: аспирин или ацетилсалициловая кислота.

ü Препаратов здесь много, но все они не вызывают привыкания, т. к. обладают иными механизмами действия.

Наркотические анальгетики



ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

- Ø **Опий** – застывший на солнце млечный сок незрелых головок опийного (снотворного) мака.
- Ø Лучшие сорта опия содержат: до 20% морфина (в среднем 10%), 20% других алкалоидов (кодеин, наркотин, папаверин).
- Ø **Первые упоминания** (сок мака снотворного) *Papaver somniferum* - используется более 6000 лет (клинописи Шумера, IV тыс. до н.э.).
- Ø В средние века опий повсеместно применялся в медицине как универсальное средство.
- Ø Несмотря на широкое применение опия, наркоманий, по-видимому, тогда не знали.
- Ø Широкое распространение наркоманий (курение опия) – возникает в Азии в XVII в. с приходом европейцев.



ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

Ø 1803 г. ганноверский фармацевт Сертюнер выделил в кристаллическом виде главный алкалоид опия – морфин. (назвал в честь греческого бога сна Морфея).

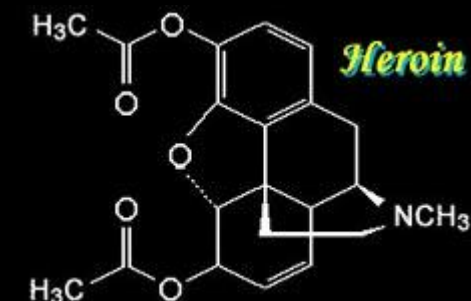
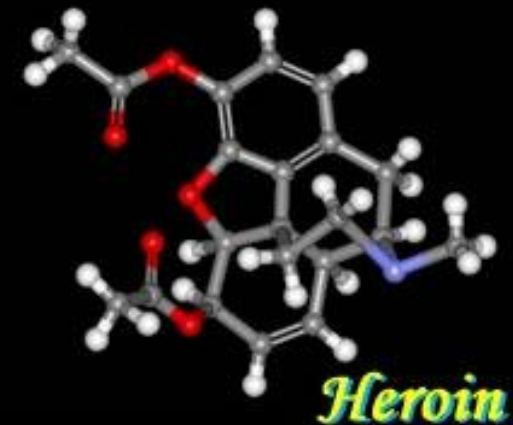


ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

- ∅ Синтез морфина осуществлён в 1952 г., промышленно нерентабелен.
- ∅ До сих пор морфин получают из опия, производство которого разрешено лишь некоторым странам (ООН)

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

- ∅ Подпольно из морфина получают *героин* (белая смерть) – может вызвать пристрастие после 1 приёма.
- ∅ Его производство запрещено, хотя по анальгетической активности значительно превышает морфин.
- ∅ По весу вдвое дороже золота.
- ∅ Действует 2-3 часа. (Необходимо 4 ежедневных дозы).



**BAYER
PHARMACEUTICAL
PRODUCTS.**

**Send for
samples and
Literature to**



**FARBENFABRIKEN OF
ELBERFELD CO.**

**40 STONE ST
NEW YORK.**

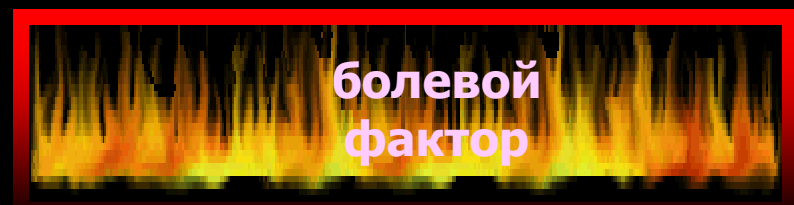
Механизм болеутоляющего действия

- Ø Наркотические анальгетики играя роль эндогенных опиатных пептидов, являясь имитаторами действия эндогенных лигандов (эндорфинов и энкефалинов), *повышают активность антиноцицептивной системы и усиливают тормозное ее влияние на систему боли. Морфин и другие препараты этой группы преимущественно подавляют ноющую, тянущую боль.*
- Ø **Взаимодействие опиоидных анальгетиков с пресинаптическими опиатными рецепторами приводит к торможению высвобождения «болевых» медиаторов из пресинаптических окончаний (наибольшее значение имеет пептид из 11 аминокислот – вещество P).**
- Ø **Активация постсинаптических опиатных рецепторов сопровождается снижением возбудимости нервных клеток, воспринимающих болевые импульсы.**

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- Ø Подавляя эту боль, препараты *тормозят эмоциональную реакцию на нее*, в результате чего наркотические анальгетики предупреждают нарушения функции сердечно-сосудистой системы, возникновение страха, страдания, связанные с болью.
- Ø Сильные анальгетики (фентанил) способны подавить проведение возбуждения и по специфическому ноцицептивному пути.

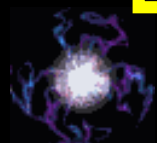
М-м действия опиатов



ТКАНЕВЫЕ АЛЛОГЕНЫ:
гистамин, серотонин,
ацетилхолин, простаглан-
дины, лейкотриены, ионы
K⁺ и Na⁺

ПЛАЗМЕННЫЕ АЛЛОГЕНЫ:
брадикинин,
каллидин

**АЛЛОГЕНЫ,
ВЫДЕЛЯЮЩИЕСЯ ИЗ
НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЙ:**
субстанция P,
нейрокинин A



Болевой импульс

**A-дельта и
C-волокна (+)**

СПИНОЙ МОЗГ



Перспективные наркотические анальгетики

∅ - агонисты каппа-рецепторов, не проникающие через ГЭБ ®
выраженная анальгезия с дисфорией без побочных эффектов.

∅ Это - ADL-10, TRK-820, и Налбуфин.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Центральные эффекты

- Ø Анальгезия
- Ø Угнетение дыхания
- Ø Подавление кашлевого рефлекса
- Ø Седативный эффект
- Ø Снотворный эффект
- Ø Эйфория
- Ø Тошнота и рвота
- Ø Ригидность мышц туловища
- Ø Повышение спинальных рефлексов
(коленного и др.)
- Ø Миоз

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Периферические эффекты

- ∅ **Обстипационный**
- ∅ **Брадикардия и артериальная гипотензия**
- ∅ **Повышение тонуса гладкой мускулатуры билиарного тракта и сфинктера Одди**
- ∅ **Повышение тонуса гладкой мускулатуры мочеточников, мочевого пузыря и сфинктера уретры, уменьшение мочеотделения**
- ∅ **Гипотермия**

НЕ ОПИАТНЫЕ ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Препарат	Сайт связывания	Эффект
Морфин	На канал кардиомиоцитов	Брадикардия
Морфин	5HT – рецептор (+)	Угнетение моторики и секреции кишки
Меперидин Тримеперидин	Альфа 2 – адренорецептор (+)	Седация Гипотензия
Морфин Кодеин Фентанил (и его группа)	N – метил – D – аспартатные (NMDA) рецепторы к глутамату (-)	Резкое ограничение входа кальция в нейроны коры Нейропротекция Эйфория

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

ПРЕПАРАТЫ АЛКАЛОИДОВ ОПИЯ ФЕНАНТРЕНОВОГО РЯДА

- ∅ Морфин
- ∅ Метилморфин
- ∅ Тебаин
- ∅ Омнопон

ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- ∅ Этилморфин;
- ∅ Бупренорфин;
- ∅ Налбуфин
- ∅ Диацетилморфин (героин)

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

СИНТЕТИЧЕСКИЕ НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- Производные фенилпиперидина
 - Тримеперидин=Промедол
 - Фентанил
- Производные морфинана
 - Бупрофанол=Морадол=Стадол
- Производные бензморфана
 - Пентазоцин=Лексир=Фортрал
- Производные разных химических групп
 - Тилидин=Валорон
 - Трамал=Трамадол
 - Просидол

Природные опиаты

Алкалоид	Процент в опиуме - сырце
Морфин	18 – 22
Папаверин	24 – 46
Кодеин	11 – 19
Тебаин	4 – 12

Содержание конкретных алкалоидов зависит от сорта *Papaver somniferum* и от условий произрастания растения

В России неочищенная смесь алкалоидов опиума выпускается под названием «Омнопон»

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

В отношении рецепторов препараты могут быть подразделены на:

∅ Полные агонисты

∅ Частичные агонисты

∅ Частичные агонисты – антагонисты

∅ Полные антагонисты



ПО ХАРАКТЕРУ ДЕЙСТВИЯ НА ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

∅ **АГОНИСТЫ** (активируют все типы рецепторов).

Морфин, тримеперидин, фентанил, трамадол, просидол

∅ **ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ** (активируют преимущественно мю- и каппа – рецепторы).

Бупренорфин

∅ **АГОНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ** (активируют каппа-рецепторы и блокируют мю- рецепторы).

Пентазоцин, буторфанол, налбуфин.

АНТАГОНИСТЫ (блокируют все типы опиатных рецепторов) Налоксон, налтрексон.

МОРФИН

- ∅ **Morphini hydrochloridum (амп. 1% - 1 мл). Родина мака - Малая Азия, Китай, Индия, Египет. Морфин свое название получил от имени древнегреческого бога сновидений Морфея, являющегося, согласно легенде, сыном бога сна Гипноса.**
- ∅ **Морфина в опиоиде содержится 10-11%, что составляет почти половину доли всех имеющихся в нем 20 алкалоидов.**
- ∅ **Применяются в медицине давно 5000 лет назад.**



Действие морфина на ЦНС

оказывает обезболивающее действие, существенно не изменяющие функции ЦНС.

- 1. Он повышает порог болевой чувствительности, снижая, таким образом, восприятие боли. Анальгетическое действие морфина сопровождается чувством благополучия (эйфории).**
 - 2. Изменяет эмоциональную реакцию на боль. В терапевтических дозах он может даже не полностью устранять ощущения боли, но больные воспринимают ее как нечто постороннее.**
- ∅ Анальгезия, не сопровождается смазанностью речи, нарушениями координации движений, не ослабляются осязание, вибросенситивность, слух.**

Действие морфина на ЦНС

- Ø Болеутоляющий эффект является для морфина основным. В современной медицине это одно из самых сильных обезболивающих средств.
- Ø Эффект развивается через несколько минут после инъекции.
- Ø Чаще морфин вводят в/м, п/к, но можно и в/в.
- Ø Действие длится 4-6 часов.

Анальгетические эквиваленты опиоидов.

Опиоиды	Пути введения	Эквивалентные дозы
Морфин	Парентерально	10 мг
Кодеин	Парентерально Энтерально	130 мг 200 мг
Леворфанол	Парентерально Энтерально	2 мг 4 мг
Гидроморфон	Парентерально Энтерально	1,5 мг 7,5 мг
Меперидин	Парентерально Энтерально	75 мг 300 мг
Мегадон	Парентерально Энтерально	10 мг 20 мг
Фентанил	Парентерально Энтерально	100 мкг не выпускается

Действие морфина на ЦНС

успокаивающее и снотворное действие.

- ∅ **Седативный эффект морфина выражен очень четко и заключается в развитии сонливости, некоторого затемнения сознания, нарушении способности логического мышления.**
- ∅ **От сна, вызванного морфином, больные легко пробуждаются.**
- ∅ **Сочетание морфина со снотворными или другими седативными средствами делает угнетение ЦНС более выраженным.**

Действие морфина на ЦНС

влияние на настроение.

- ∅ При повторном введении морфина, обычно развивается явление эйфории: возникает повышение настроения с чувством блаженства, легкости, положительных эмоций, приятности по всему телу, возникает чувство безразличия к окружающему миру.
- ∅ Желание испытать это состояние еще раз и является причиной возникновения психической зависимости человека от препарата. Таким образом, именно эйфория ответственна за развитие наркомании. Эйфория может наступить даже после одной инъекции.

Влияние морфина на гипоталамус

- ∅ Тормозит центр терморегуляции, что может приводить к резкому снижению температуры тела при отравлениях морфином.
- ∅ С влиянием на гипоталамус связана также и стимуляция высвобождения антидиуретического гормона, что приводит к задержке мочи.
- ∅ Стимулирует освобождение пролактина и соматотропина, однако задерживает освобождение лютеинизирующего гормона.
- ∅ Снижается аппетит.

Действие морфина на ЦНС

оказывает выраженное влияние на центры продолговатого мозга.

- ∅ Угнетение дыхательного центра связано со снижением его чувствительности к углекислому газу.
- ∅ По времени пик угнетающего действия морфина на дыхание проявляется на 7-10 минуте после в/в инъекции, на 30-й после в/м на 60-90-й после п/к в терапевтических дозах.
- ∅ Активность дыхательного центра и минутный объём вентиляции восстанавливаются через 4-5 часов.
- ∅ Опиоидные анальгетики хорошо проникают через плацентарный барьер – угнетают дыхание плода.

Действие морфина на ЦНС

оказывает выраженное влияние на центры продолговатого мозга.

- Ø Угнетает центральные звенья кашлевого рефлекса и обладает выраженной противокашлевой активностью.
- Ø Стимуляция нейронов хеморецепторной триггерной (пусковой) зоны дна IV желудочка, вызывает тошноту и рвоту. Сам рвотный центр морфин в больших дозах угнетает, поэтому повторное введение морфина не вызывает рвоту. В этой связи применение рвотных средств при отравлении морфином бесполезно.

Действие морфина на ЦНС

возбуждение центра
глазодвигательного нерва

Ø **Опиоидные анальгетики способны
вызвать значительное сужение зрачка
(миоз), что может иметь
диагностическое значение.**

Периферические эффекты морфина

влияние на сосуды.

- ∅ **Терапевтические дозы оказывают незначительное воздействие на АД и сердце, токсические могут вызвать гипотензию.**
- ∅ **Вызывает расширение периферических кровеносных сосудов, особенно капилляров, частично за счет прямого действия и частично за счет высвобождения гистамина.**
- ∅ **Таким образом, он может вызывать покраснение кожи, повышение ее температуры, отек, зуд, потливость.**

Периферические эффекты морфина

влияние на сердце

Ø Урежение ЧСС.

Ø Один из препаратов выбора при инфаркте миокарда.

Периферические эффекты морфина

влияние на ЖКТ

- ∅ в основном за счет повышения активности нейронов центра n. vagus, и в меньшей степени за счет прямого влияния на нервные элементы стенки ЖКТ.
- ∅ Вызывает сильный спазм гладкой мускулатуры кишечника, сфинктеров и одновременно снижает двигательную активность, уменьшая перистальтику.
- ∅ Секреция слюны, соляной кислоты и секреторная активность слизистой оболочки кишечника уменьшаются.
- ∅ Замедляется прохождение каловых масс, возрастает всасывание воды из них, что ведет к запорам.
- ∅ Повышает тонус желчного пузыря, способствуют развитию спазма сфинктера Одди.
- ∅ Поэтому, хотя анальгетический эффект облегчает состояние больного при желчных коликах, течение самого патологического процесса усугубляется.

Периферические эффекты морфина

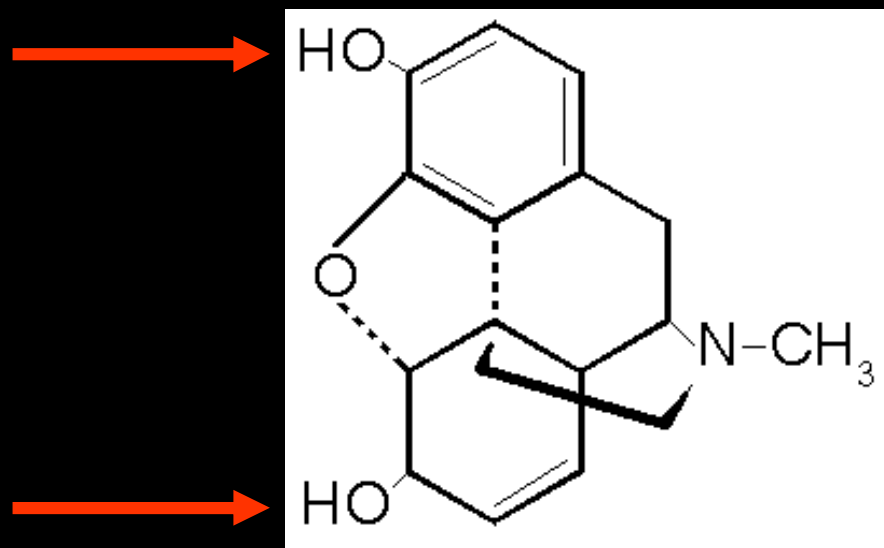
- ∅ **Повышает тонус матки и мочевого пузыря, мочеточников, сокращается висцеральный сфинктер, что ведет к задержке мочи.**
- ∅ **Повышает тонус бронхов и бронхиол.**

При использовании наркотических анальгетиков для купирования болей спастического происхождения их комбинируют: с М-холиноблокаторами и миотропными спазмолитиками.

Фармакокинетика морфина

- ∅ Из ЖКТ всасывается недостаточно хорошо.
- ∅ Значительная часть его инактивируется при первом прохождении печени.
- ∅ **Морфин** – плохо преодолевает тканевые барьеры, но при ацетилировании в организме двух гидроксильных групп превращается в активный метаболит – диацетилморфин (героин).
- ∅ **Героин** – хорошо проникает через ГЭБ.
- ∅ В мозге диацетилморфин гидролизуется до моноацетилморфина, и далее – до морфина.
- ∅ Самое наркогенное вещество – α -метил-фентанил (наркогенный потенциал в 600 раз больше, чем у морфина).

В молекуле морфина - две свободных гидроксильных группы - легко конъюгируют с глюкуроновой кислотой.



Морфин-глюкуронид обладает более выраженным анальгетическим эффектом по сравнению с морфином.

Фармакокинетика морфина

- ∅ В неизмененном виде (10%) и его конъюгаты (90%) выделяются преимущественно почками и в небольшом количестве (7 - 10%) — ЖКТ.
- ∅ Длительность анальгезирующего определяется биотрансформацией морфина в печени и выведением его из организма, также вариабельной генетически детерминированной фармакологической активностью его активного метаболита .

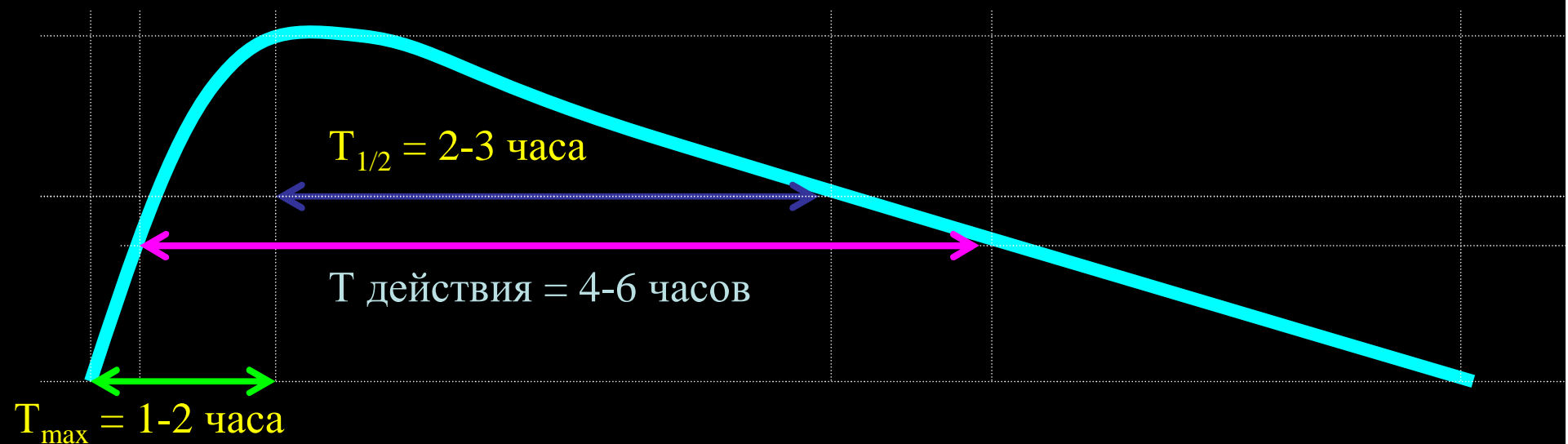
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ МОРФИНА –

через 10-15 минут после введения под кожу,
и через 20-30 минут после приема внутрь.

Пик концентрации в плазме - через 10-30 минут после
п/к введения и через 1-2 часа после приема внутрь.

Действие однократной дозы - 4-6 часов.

Период полувыведения - 2-3 часа при приеме внутрь.



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ∅ Тяжёлые травмы и ожоги.
- ∅ Хронические боли у онкологических больных.
- ∅ Перед операцией в составе премедикации.
- ∅ В послеоперационном периоде в качестве обезболивающего.
- ∅ Инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность (сердечная астма).
- ∅ Приступы почечной колики, желчнокаменной болезни (вводят вместе со спазмолитиком атропином),
- ∅ Острый панкреатит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Абсолютных нет, но есть целая группа относительных противопоказаний:

- ∅ **Ранний детский возраст (до 3-х лет) - опасность угнетения дыхания;**
- ∅ **У беременных женщин (особенно в конце беременности, во время родов);**
- ∅ **Угнетение дыхания, острые заболевания органов брюшной полости (до постановки диагноза).**
- ∅ **При черепно-мозговых травмах (высокая вероятность угнетения дыхания и провокация отёка мозга)**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА

- ∅ Дисфория, запор, сухость во рту, затуманенность мышления, головокружение, тошнота и рвота, угнетение дыхания, головная боль, повышенная утомляемость, парестезии, брадикардия.
- ∅ Иногда встречаются непереносимость в виде тремора и бреда, а также аллергических реакций.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА

уменьшаются или устраняются препаратами симптоматической терапии:

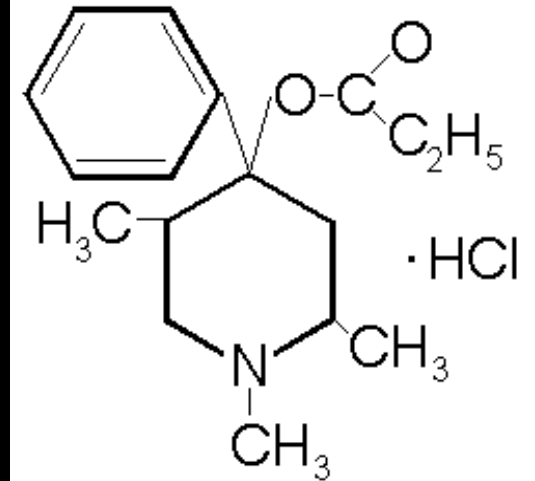
- ∅ Антибрадикардитическими (атропин).
- ∅ аналептиками (кофеин).
- ∅ противорвотными (метоклопрамид).
- ∅ слабительными (лист сенны).
- ∅ миотропными спазмолитиками (папаверин).
- ∅ антигистаминными ЛС.

ОМНОПОН

- Ø Отпоропит в амп. по 1 мл - 1% и 2% раствор Новогаленов препарат в виде смеси 5-ти алкалоидов опия:
- Ø 50% морфина + 32-35% кодеин + тебаин – фенантроновый ряд (на 50% меньше анальгетическая активность)
- Ø папаверин + наркотин – изохинолиновый ряд.
- Ø В этой связи обладает меньшим спазмогенным действием.
- Ø Фармакодинамика аналогична морфину.
- Ø Показания к применению практически те же. При коликах используют вместе с атропином.

ТРИМЕПЕРИДИН

- ∅ Ампл. по 1 мл - 1% и 2% раствор.
- ∅ Из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо.
- ∅ По обезболивающей активности уступает морфину в 2-4 раза. Продолжительность действия 3-4 часа.
- ∅ Реже вызывает тошноту и рвоту, в меньшей степени угнетает дыхательный центр.



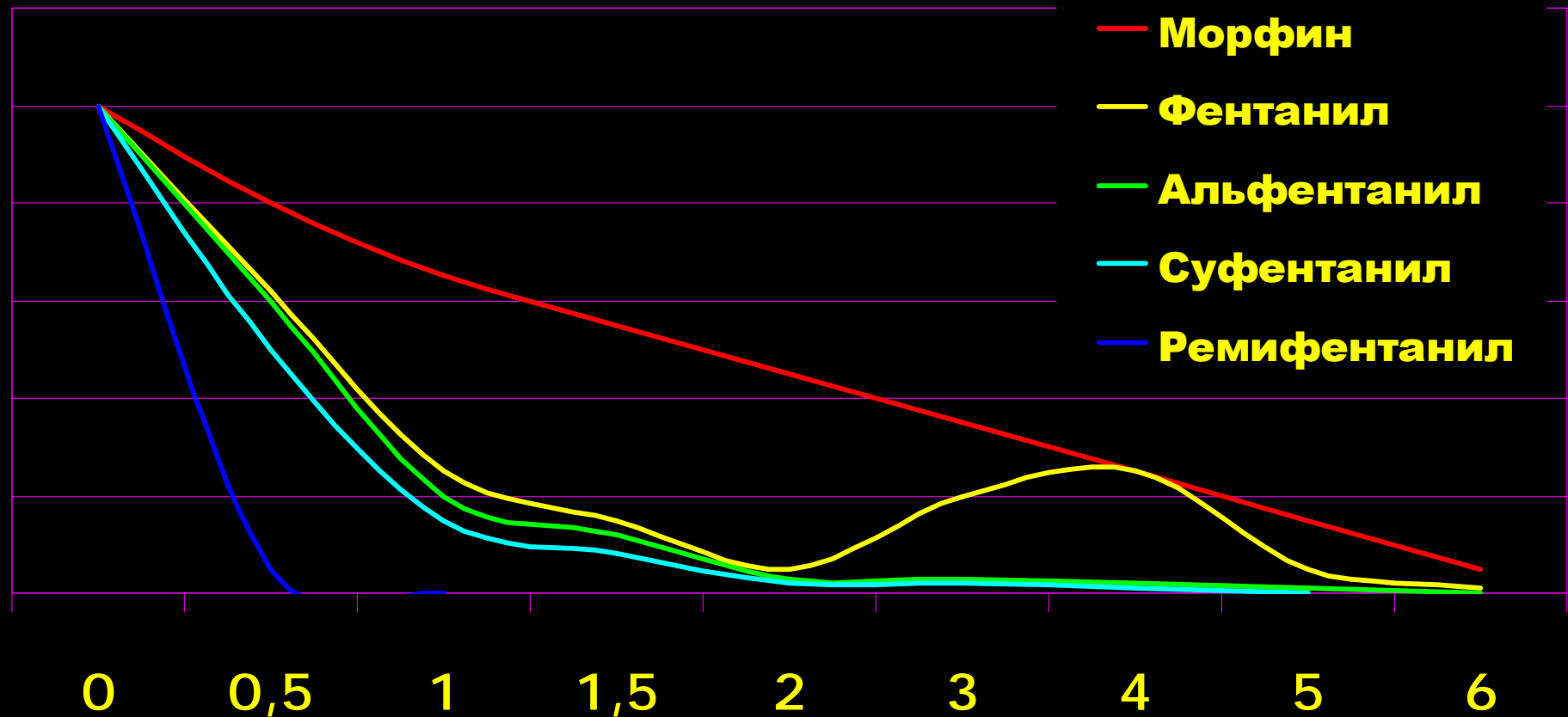
ТРИМЕПЕРИДИН

- ∅ В отличие от морфина снижает тонус мочеточников и бронхов, расслабляет шейку матки и немного усиливает сокращения стенки матки и повышает тонус кишечника, желчевыводящих путей.
- ∅ В связи с этим промедолу отдается предпочтение при коликах.
- ∅ Кроме того, он может применяться во время родов (по показаниям, так как в меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание плода, а также расслабляет шейку матки).

ФЕНТАНИЛ

- ∅ Превосходит по активности морфин в 100-400 раз.
- ∅ Биодоступность при пероральном приеме высокая (90%).
- ∅ Высоко липофильный, возможно сублингвальное и транскутанное применение.
- ∅ Эффект первого прохождения через печень.
- ∅ Метаболизм печеночный, метаболиты неактивны
- ∅ Возможны секреция части препарата с желчью и повторное всасывание.
- ∅ Этим обусловлен вторичный поздний пик концентрации.
- ∅ Кратковременность вызываемого им обезболивания (20-30 минут). Эффект развивается через 1-3 минуты.

Концентрация опиоидов в плазме



ФЕНТАНИЛ

- ∅ Применяют для нейролептанальгезии совместно с нейролептиком дроперидолом (таламонал).
- ∅ Такой вид анальгезии используют тогда, когда больной должен быть в сознании, например, при инфаркте миокарда.
- ∅ Сама форма обезболивания очень удобна, так как больной не реагирует на болевое раздражение (анальгезирующий эффект) и с полным безразличием относится ко всему происходящему (нейролептический эффект).

ФЕНТАНИЛ

АТАРАЛГЕЗИЯ

- ∅ Сочетание транквилизатора бензодиазепинового ряда (диазепама) с промедолом (реже с фентанилом).
- ∅ Применяют у детей.

ФЕНТАНИЛ

- ∅ **Выраженное, но кратковременное угнетение центра дыхания (вплоть до остановки).**
- ∅ **Повышает тонус скелетных мышц, в том числе мышц грудной клетки, что ухудшает лёгочную вентиляцию.**
- ∅ **Нередко возникает брадикардия.**
- ∅ **Прекращение эффекта связано с перераспределением в организме (снижение концентрации в ЦНС, повышение в периферических тканях).**

ФЕНТАНИЛ

∅ Возможно
сублингвальное
и транскутанное
применение.



АЛЬФЕНТАНИЛ

- ∅ По действию очень похож на фентанил;
- ∅ Аналгетический эффект слабее в 5 раз, но продолжительность действия короче, чем у фентанила;
- ∅ Нет необходимости коррекции дозы при почечной недостаточности.

АЛЬФЕНТАНИЛ

- Ø Высокая жирорастворимость;
- Ø Высокая связь с белками (90%);
- Ø Объем распределения 0,4-1 л/кг;
- Ø Биодоступность 100%;
- Ø Метаболизм печеночный;
- Ø Нет вторичного позднего пика;
- Ø Метаболиты неактивны.

АЛЬФЕНТАНИЛ

Показания к применению:

- ∅ Все виды анестезии;
- ∅ Особенно показан при выраженной почечной недостаточности;
- ∅ Необходимо осторожное применение при гипопроотеинемии;
- ∅ Применение у ослабленных больных.

СУФЕНТАНИЛ

- ∅ Аналгетический эффект сильнее в 10 раз, продолжительность действия короче, чем у фентанила;
- ∅ Нет необходимости коррекции дозы при почечной недостаточности;
- ∅ Содержит атом серы, у чувствительных лиц может вызывать аллергические реакции.

СУФЕНТАНИЛ

- Ø Высокая жирорастворимость;
- Ø Высокая связь с белками (90%);
- Ø Объем распределения 1-1,5 л/кг;
- Ø Биодоступность 100%;
- Ø Метаболизм печеночный;
- Ø Нет вторичного позднего пика;
- Ø Метаболиты неактивны.

СУФЕНТАНИЛ

Показания к применению:

- ∅ Анестезия при особо травматичных операциях;
- ∅ Особенно показан при выраженной почечной недостаточности;
- ∅ Необходимо осторожное применение при гипопротеинемии;
- ∅ Применение у ослабленных больных.

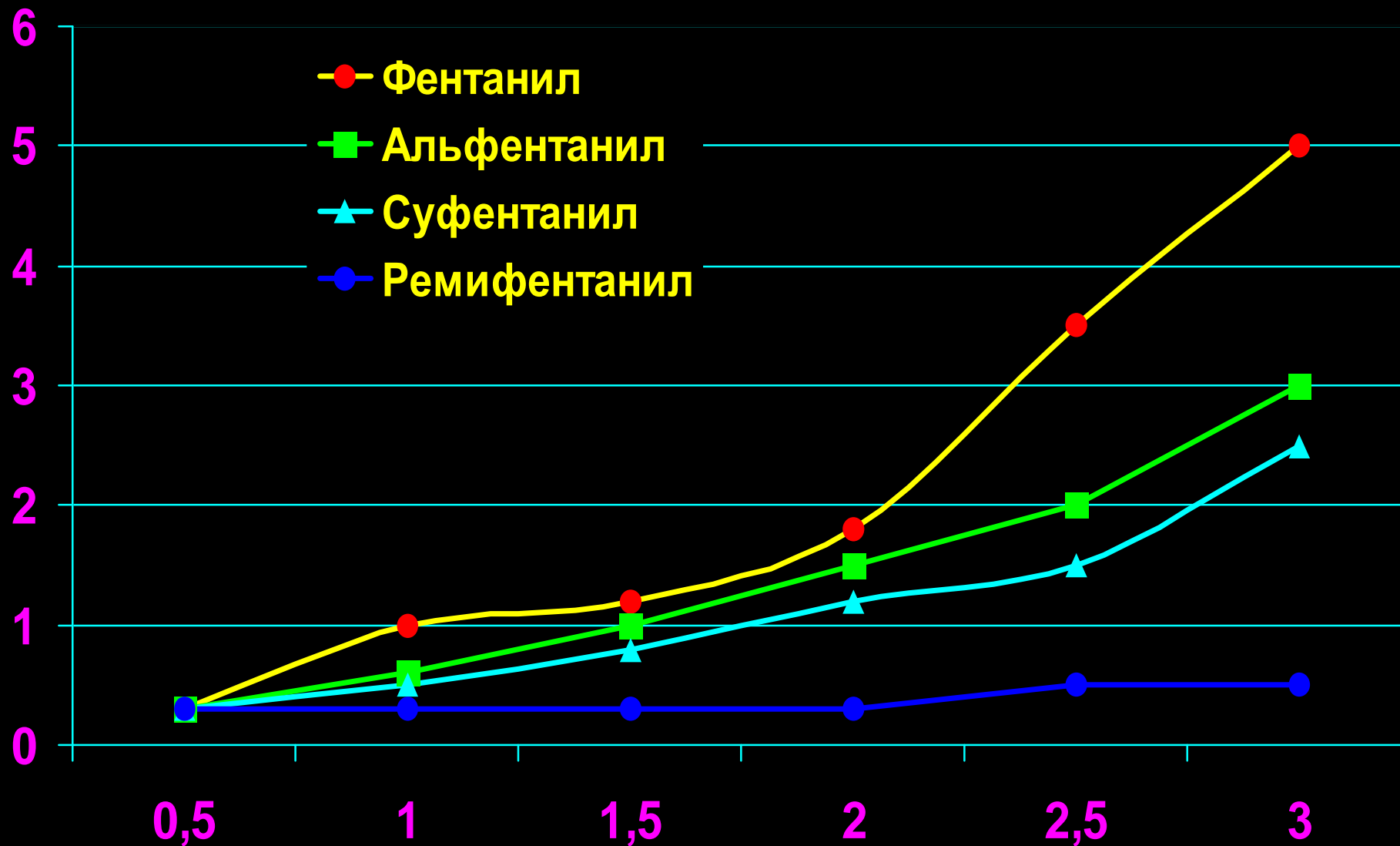
РЕМИФЕНТАНИЛ

- ∅ Аналгетический эффект как у фентанила, продолжительность действия короче, чем у всех опиоидов;
- ∅ Нет необходимости коррекции дозы при печеночной недостаточности;
- ∅ Продолжительность действия не зависит от дозировки и длительности введения.

РЕМИФЕНТАНИЛ

- Ø Высокая жирорастворимость;
- Ø Средняя связь с белками (70%);
- Ø Объем распределения 0,3-0,4 л/кг;
- Ø Только внутривенное введение;
- Ø Уникальный метаболизм – гидролиз неспецифическими холинэстеразами;
- Ø Метаболиты неактивны.

Длительность действия опиоидов в зависимости от дозы



РЕМИФЕНТАНИЛ

Показания к применению:

- ∅ Анестезия при особо травматичных операциях любой длительности;
- ∅ Особенно показан при выраженной печеночной недостаточности;
- ∅ Необходимо постоянное внутривенное введение, нет других форм;
- ∅ Применение у самых тяжелых больных.

Карфентанил

- ∅ Синтетический опиоид, с длительным периодом действия.
- ∅ В 5000 раз сильнее морфина.
- ∅ Применяется в ветеринарии для введения в наркоз крупного рогатого скота.
- ∅ Препарат можно использовать, как водный раствор, так и аэрозоль.
- ∅ Действие прерывается антагонистами морфина, правда необходимы чрезвычайно высокие дозы.
- ∅ По сообщениям СМИ, при освобождении заложников Театрального центра на Дубровке в Москве (2002г.), одна из заложниц скончалась после введения аэрозоля карфентанила, поскольку не оказалось достаточного количества антидота.

Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов

Бупренорфин (Buprenorphine) бупренорфина гидрохлорид

- Ø наркотический анальгетик, производное тебаина.
- Ø Фармакологическое действие:
Наркотический анальгетик, частичный агонист мю- и каппа-опиоидных рецепторов. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхательный центр. В плане развития лекарственной зависимости при длительном применении менее опасен, чем морфин. Начало действия после в/в введения - 15 мин, после в/м и сублингвального - 30 мин. При сублингвальной аппликации C_{max} в плазме достигается в среднем через 1 ч. $T_{1/2}$ при в/м и сублингвальном применении — 3–6 ч. Равномерно распределяется по тканям, проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени, продукты метаболизма выделяются с желчью, незначительное количество экскретируется почками. Продолжительность действия: при внутривенном и внутримышечном введении - 6 часов.
- Ø Лекарственная форма:
раствор для внутривенного и внутримышечного введения, таблетки подъязычные, трансдермальная терапевтическая система
- Ø Показания:
Болевой синдром (сильной и средней интенсивности): у онкологических больных, послеоперационная боль, стенокардия, инфаркт миокарда, почечная колика, ожоги.

Бупренорфин (Buprenorphine) бупренорфина гидрохлорид

⊘ Противопоказания:

Гиперчувствительность, лекарственная зависимость физическая, угнетение дыхательного центра, беременность, период лактации, детский возраст (до 12 лет). С осторожностью. Дыхательная недостаточность, печеночная и/или почечная недостаточность, микседема, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, угнетение ЦНС, ЧМТ, токсический психоз, гиперплазия предстательной железы, стриктура мочеиспускательного канала, алкоголизм, пожилой возраст.

⊘ Побочные действия:

Дыхательная система: угнетение дыхательного центра.

Сердечно-сосудистая система: брадикардия, тахикардия, гипотензия, артериальная гипертензия.

ЦНС: седативный эффект, головокружение, головная боль, эйфория, спутанность сознания, депрессия, одышка, заторможенность, замедление скорости психических и двигательных реакций; галлюцинации.

ЖКТ: тошнота, рвота, повышенное потоотделение, сухость во рту,

Глаз: миоз.

Вегетативная нервная система: красный дермографизм, сухость во рту, повышенная чувствительность к холоду. Кожная сыпь.

Бупренорфин (Buprenorphine) бупренорфина гидрохлорид

- ∅ **Передозировка. Симптомы:** тошнота, рвота, сонливость, выраженный миоз.
- ∅ **Симптомы интоксикации.** Сонливость, кома, остановка дыхания, апноэ, нарушение сердечного ритма, дыхательный и метаболический ацидоз, возникновение синдрома отмены наркотических анальгетиков (схваткообразные боли в животе, рвота, парестезии, заложенность носа, слезотечение, зевота, потливость, тремор, миалгии), сосудистый коллапс, остановка сердца, возможен летальный исход.
Лечение: промывание желудка, налоксон (в/в), стимуляторы дыхания (доксапрам в/в).
- ∅ **Взаимодействие:**
Усиливает действие наркотических анальгетиков, фенотиазинов, анксиолитиков, седативных, снотворных, общих анестетиков, этанола, ингибиторов МАО.

Бупренорфин (Buprenorphine) бупренорфина гидрохлорид

- ∅ **Способ применения и дозы.**
- ∅ **В качестве обезболивающего средства:**
внутривенно/внутримышечно 0,3 -0,6 мг (6 -12 мкг/кг) каждые 6-8 часов, внутривенно капельно 25 - 250 мкг/ч.
Эпидурально капельно 5-50 мкг/ч.
Эпидурально болюсно 50 - 60 мкг (1 мкг/кг).
- ∅ При сублингвальном приеме — 200–400 мкг с интервалом между приемом 6–8 ч.
- ∅ У пациентов с нарушением функции печени или почек элиминация препарата замедлена, что приводит к накоплению его в организме и усилению его седативного эффекта.
- ∅ Для усиления анальгетического эффекта возможно сочетание с наркотическими анальгетиками, антидепрессантами, а также с немедикаментозными средствами, например, с чрезкожной электростимуляцией нерва.
- ∅ **Применение.**
- ∅ Эпидурально болюсно: 60 мкг бупренорфина в 10 мл местного анестетика или изотонического раствора натрия хлорида без консервантов. Капельно: 500 мкг бупренорфина в 100 мл воды для инъекций или изотонического раствора натрия хлорида (5 мкг/мл).

Буторфанол (морадол)

Ø Является агонистом к - рецепторов и слабым антагонистом m - рецепторов. Активнее морфина в 3 - 5 раз, T_{1/2} — порядка 3 ч.

Ø Вводят в/в или в/м через 3-4 часа. Эффект развивается сразу после в/в введения и достигает максимума через несколько минут, после в/м – через 10 минут, максимум через 30-60 минут.

Ø Стимулирует рвотный центр, вызывает миоз, повышает системное АД, давление в легочной артерии, КДД в левом желудочке и ОПСС. Незначительно влияет на гладкую мускулатуру кишечника, не угнетает диурез, не спазмирует сфинктер Одди.

Бупрофанол (морадол)

- ∅ **Показания к применению:** болевой синдром средней и сильной выраженности любой этиологии, в т.ч. Послеоперационный, во время родов, премедикация и сбалансированная анестезия.
- ∅ **Противопоказания:** гиперчувствительность, беременность (за исключением болевого синдрома при родах), грудное вскармливание.
- ∅ **Ограничения к применению:** наркотическая зависимость, ЧМТ, возраст до 18 и после 65 лет, внутричерепная и легочная гипертензия, дыхательная, печеночная и/или почечная недостаточность, ХСН, ОИМ, АГ, коронарная недостаточность, лекарственная зависимость от опиоидных анальгетиков.

Бупрофен (морфол)

∅ Побочные реакции:

- ∅ Со стороны ЦНС – сонливость, головокружение, беспокойство, спутанность сознания, эйфория, бессонница, сонливость, враждебность, нервозность, парестезия, галлюцинации, тремор, головная боль.
- ∅ Со стороны ЖКТ – тошнота, рвота, анорексия, запор.
- ∅ Со стороны ССС – вазодилатация, сердцебиение, снижение АД, обморок, повышение АД, тахикардия, боль в грудной клетке.
- ∅ Аллергические реакции.

Пентазоцин (*лексир, фортрал*)

- ∅ По сравнению с фенантреновыми производными в структуре пентазоцина отсутствует один из циклов.
- ∅ Он является агонистом κ-рецепторов и антагонистом μ-рецепторов.
- ∅ *Препарат уступает морфину по анальгетической активности в 3-4 раза и длительности действия.*
- ∅ *Несколько меньше, чем морфин, угнетает дыхание, реже развиваются запоры.*

Пентазоцин (лексир, фортрал)

- Ø Привлек внимание в связи с тем, что при его применении относительно невелик риск возникновения лекарственной зависимости по сравнению с другими наркотическими анальгетиками (так как он не вызывает эйфорию; может вызывать дисфорию).
- Ø *Вызывает повышение давления в легочной артерии, возрастает ЦВД, что приводит к увеличению преднагрузки на сердце. Повышается также работа сердца. В связи с этими гемодинамическими эффектами пентазоцин не следует применять при инфаркте миокарда.*
- Ø Из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо.

Пентазоцин (*лексир, фортрал*)

- ∅ Пентазоцин является также антагонистом наркотических анальгетиков (агонистов), однако этот вид действия выражен у пентазоцина в небольшой степени.
- ∅ Проявляется антагонизм, в частности, в том, что при введении пентазоцина лицам с лекарственной зависимостью к наркотическим анальгетикам у них развивается абстинентный синдром.

Налбуфин (нубаин).

Ø является агонистом сигма - рецепторов и слабым антагонистом m - рецепторов. По активности примерно соответствует морфину. Фармакокинетика сходна с таковой для морфина. $T_{1/2} = 2 - 3$ ч. Вводят парентерально через 3 - 6 ч.

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

- Ø У взрослого человека отравление вызывает морфин в дозе *60 мг* и более, летальная доза составляет *250 мг*.
- Ø Основные признаки: спутанное сознание, поверхностное уреженное дыхание, гипотония, резко суженные зрачки, понижение температуры тела и мочеотделения, в конце отравления - снижение АД, кожа бледная, холодная, цианотичная.
- Ø Смерть - в результате паралича дыхательного центра или шока, отека легких и вторичной инфекции.

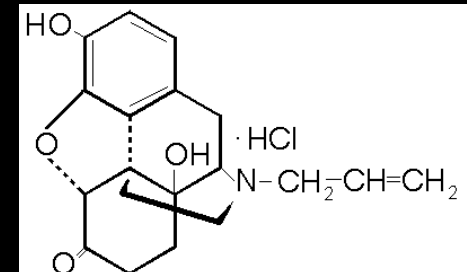
ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

Специфические антагонисты:

- ∅ **Налоксон, налтрексон** - полные антагонисты по всем эффектам; Вызывает абстиненцию у опиатных и героиновых наркоманов.
- ∅ **Налорфин** - на уровне центра дыхания (при отравлении пентазоцином - только налоксон).
- ∅ **Налорфин**, частичный антагонист морфина, в чистом виде действует как морфин (вызывает анальгетический эффект, но слабее, угнетает дыхание, дает брадикардию, суживает зрачки).
- ∅ Но на фоне введенного морфина налорфин проявляет себя как его антагонист. Обычно применяют в/в в дозе от 3 до 5 мг, при необходимости повторяя инъекции через 30 минут. Эффект его буквально возникает на "кончике иглы" - в течение первой минуты введения. При передозировке этих средств у отравленного морфином, может быстро развиться синдром отмены.

Налоксон

- Ø блокирует все типы опиоидных рецепторов. Свойствами агониста опиоидных рецепторов не обладает.
- Ø Устраняет не только угнетение дыхания, но и большинство других эффектов наркотических анальгетиков, в том числе и агонистов-антагонистов. При введении внутрь налоксон всасывается, но большая часть его разрушается при прохождении через печень.
- Ø Вводят внутривенно и внутримышечно.
- Ø Действие наступает быстро (через 1 мин) и продолжается до 2 - 4 ч.



Налтрексон

- ∅ также универсальный антагонист опиоидных анальгетиков.
- ∅ Примерно в 2 раза активнее налоксона и действует значительно более продолжительно (24 - 48 ч).
- ∅ Из побочных эффектов может вызывать бессонницу, тошноту, спастические боли в области живота, суставные боли.
- ∅ Предназначен только для энтерального применения.
- ∅ Используется в основном в комплексе лечения опиоидных наркоманий.

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

Симптоматическая терапия:

- ∅ Промывание желудка (даже при парентеральном введении морфина, так как происходит частичное его выделение слизистой ЖКТ в просвет кишечника), согревание, опорожнение мочевого пузыря (катетер), спазмолитики - для устранения спазмогенного влияния на ЖКТ и мочевыводящие пути.
- ∅ Необходимо согревание больного, если возникают судороги, используют противосудорожные.
- ∅ При глубоком угнетении дыхания производят искусственную вентиляцию легких.

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Толерантность

- ∅ Продолжительный прием опиоидов в больших дозах приводит к ослаблению их действия. Поэтому требуются все возрастающие количества препарата для достижения одной и той же степени анальгезии.
- ∅ Данный феномен, называемый толерантностью, характерен для всех препаратов из группы опиоидов.
- ∅ Толерантность может возникать при назначении любого из них и сопровождаться перекрестной устойчивостью к действию также и остальных опиоидов.
- ∅ Толерантность совсем не обязательно сопровождается физической зависимостью.

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- Ø Привыкание к препарату появляется параллельно с развитием наркомании. Для получения эффекта необходимы всё возрастающие дозы препарата (до 10,0-14,0 морфина!);
- Ø Скорость развития толерантности и зависимости для разных препаратов отличается.
- Ø Высокая - морфин, фентанил.
- Ø Средняя - кодеин, этилморфин, промедол.
- Ø Низкая - пентазоцин, бупренорфин, буторфанол, трамадол.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

КОМПЛЕКС СРЕДСТВ ДЛЯ ПРЕМЕДИКАЦИИ

∅ Комбинация наркотических анальгетиков
с нейролептиками = нейролептаналгезия

∅ с траквилизаторами = транквилоаналгезия
= атаралгезия.

∅ Применяют для усиления и
продлонгирования эффекта.

∅ Но - усиление угнетающего влияния на
ЦНС сопровождается усилением
торможения дыхания.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АМФЕТАМИНА С НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

- ∅ усиливает действие анальгетиков у больных с хронической болью.

ИНГИБИТОРЫ МАО И НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- ∅ не рекомендуют вводить одновременно из-за высокой частоты гиперпирексической комы.
- ∅ Гиперпирексия - состояние организма, характеризующееся повышением температуры тела выше 41°C .

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ

- ∅ увеличивают биотрансформацию опиоидов (усиливают печеночный кровоток).

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- ∅ уменьшают биотрансформацию опиоидов (снижают печеночный кровоток).

СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ОПИОИДА АГОНИСТА С АГОНИСТОМ-АНТАГОНИСТОМ

- ∅ должно быть очень осторожным, так как возможно уменьшение степени анальгезии или возникновение состояния абстиненции.

ТРАМАДОЛ

Стимулирует
m - рецепторы

ТРАМАДОЛ
происходит нарушение
проведения болевых
импульсов по
афферентным
путям и нарушается
восприятие болевых
импульсов в ЦНС.

Ингибитор
обратного
захват
норадреналина
и серотонина

ТРАМАДОЛ

- ∅ Видимо, в связи с низким сродством к μ -рецепторам, трамадол считают анальгетиком средней силы действия, которая составляет около трети анальгетического потенциала морфина и эквивалентна потенциалу пентазоцина.
- ∅ Анальгетическое действие развивается через 15-30 минут после приема и продолжается 3-5 часов.
- ∅ Эффект 1 мг/кг трамадола сравним с таковым у бупренорфина в дозе 3 мкг/кг, налбуфина (1 мг/кг), морфина (1 мг/кг).

ТРАМАДОЛ

- ∅ Является очень схожим препаратом с тримеперидином;
- ∅ Практически все фармакокинетические показатели совпадают;
- ∅ Значительно снижен аффинитет к μ рецепторам;
- ∅ Центральные эффекты практически отсутствуют.

ТРАМАДОЛ

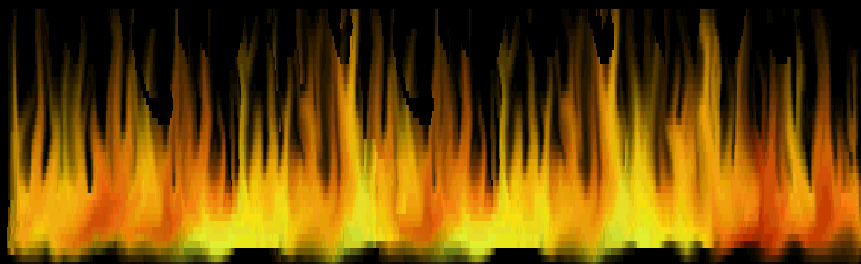
- ∅ Отсутствует влияние на дыхательный центр, нет тошноты и рвоты;
- ∅ Не угнетает моторику ЖКТ;
- ∅ Не вызывает седации, эйфории и галлюцинаций;
- ∅ Не вызывает привыкания.

ТРАМАДОЛ

Показания к применению:

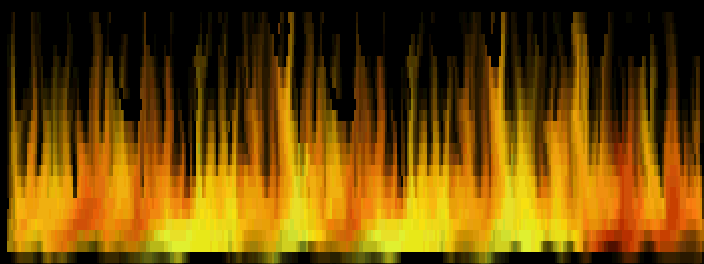
- Ø Умеренная послеоперационная боль;
- Ø Хроническая боль, умеренная и тяжелая;
- Ø При аллергии на НПВС у пациентов с болевым синдромом;
- Ø Преимущественно соматическая боль.

Алгоритм выбора анальгезии



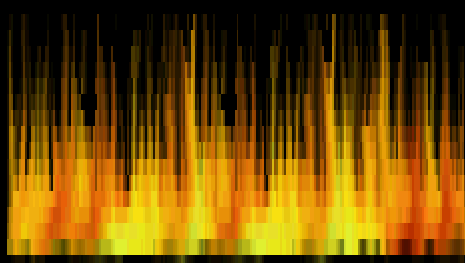
Третья степень – сильная боль

- Ø Сильные опиоиды
- Ø± Неопиоидные анальгетики
- Ø± Адьювантные препараты



Вторая степень – умеренная боль

- Ø Слабые опиоиды
- Ø± Неопиоидные анальгетики
- Ø± Адьювантные препараты



Первая степень – слабая боль

- Ø± Неопиоидные анальгетики
- Ø± Адьювантные препараты

A photograph of a person lying in a hospital bed, looking upwards with their hands clasped together. The person is wearing a white hospital gown. The background is a plain, light-colored wall. The text is overlaid on the left side of the image.

**Человек умирает
не от болезней,
а от тайного
решения
не оказывать
им сопротивления**

**НАГИБИН
Юрий Маркович**