

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ



- **Боль –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**

НЕРВНЫЕ ПУТИ МЕДИЦИРОВАННИЯ БОЛИ И МЕСТА ДЕЙСТВИЯ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИХ СРЕДСТВ



Анальгетики – препараты, которые при резорбтивном действии избирательно подавляют болевую чувствительность. Они не выключают сознания и не угнетают другие виды чувствительности.

- **Наркотические (опиоидные) анальгетики**
- **Ненаркотические анальгетики**
- **Анальгетики смешанного механизма действия (опиоидного+неопиоидного)**

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- Сильная анальгезирующая активность
- Способность вызывать эйфорию, психическую и физическую зависимость
- Развитие абстиненции при отмене препарата у лиц с физической зависимостью
- Развитие толерантности при повторном их применении
- Наличие специфических антагонистов

ОСНОВНЫЕ АЛКАЛОИДЫ ОПИЯ

- **Производные
фенантрена**

Морфин, Кодеин, Тебаин

Характерно

**анальгетическое,
противокашлевое действие**

(Искл. Тебаин)

- **Производные
изохинолина**

Папаверин, Наркотин

**Не обладают анальгетическим
действием**

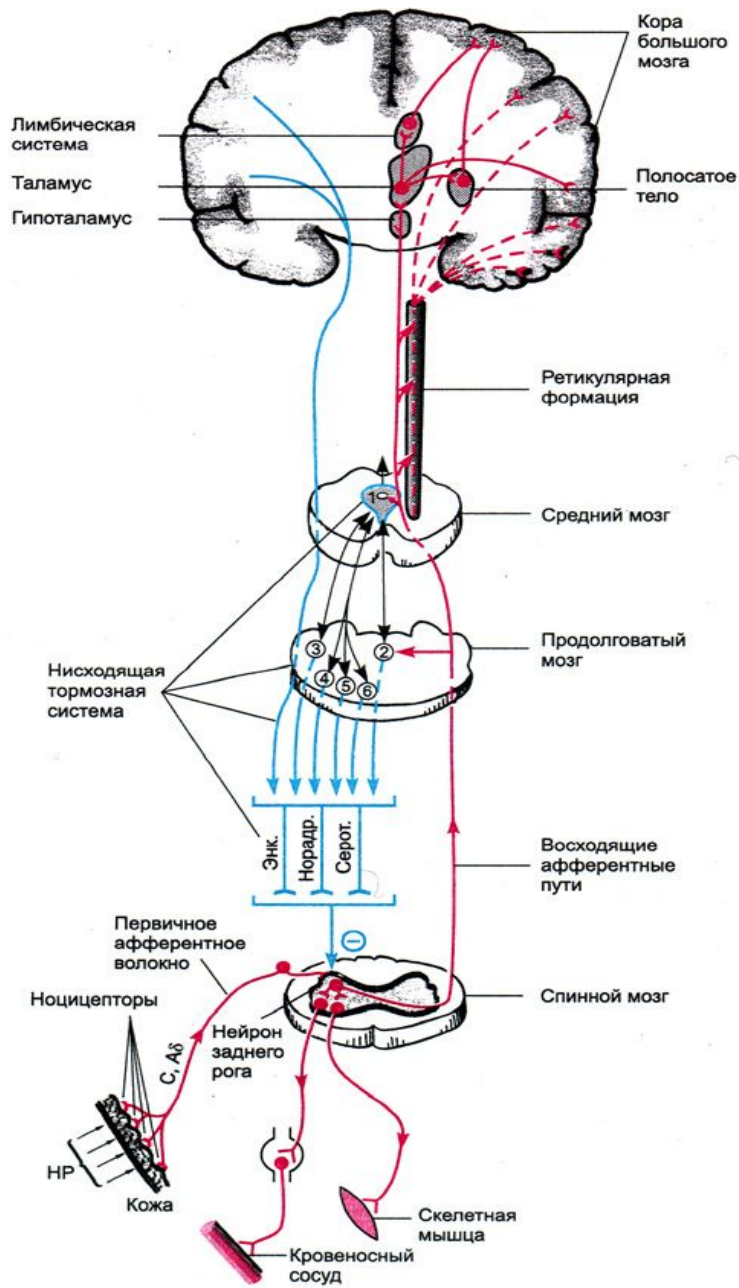
**Оказывают прямое
спазмолитическое действие
на гладкие мышцы**

КЛАССИФИКАЦИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ (ОПИОИДНЫХ) АНАЛЬГЕТИКОВ ПО ОСОБЕННОСТЯМ ПОЛУЧЕНИЯ

- **Галеновые препараты**
**Настойка и экстракт опия*
- **Новогаленовые препараты**
**Оmnopон (содержит все алкалоиды опия)*
- **Алкалоиды опия**
**Морфин, *Кодеин*
- **Полусинтетические аналоги морфина**
**Этилморфина гидрохлорид, оксиморфон,*
- **Синтетические заменители морфина**
**Тримепиридин (промедол), просидол, *фентанил, суфентанил (суфента), *метадон, пиритрамид (дипидолор) *пентазоцин, *дименоксадола гидрохлорид (эстоцин), *нальбуфин (нубаин), *буторфанол (стадол, торгезик), *бупренорфин (бупренекс), *трамадол (трамал).*
- **Антагонисты опиоидных анальгетиков**
**Налоксон, *налтрексон.*

КЛАССИФИКАЦИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ И МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

Химический класс соединений	Сильные агонисты	Умеренные агонисты	Агонисты-антагонисты	Антагонисты
Производные фенантрена	Морфин Морфилонг МСТ Континус Оmnopон	Кодеин Дигидрокодеин	Нльбуфин Бупренорфин Налорфин	Налоксон Налтрексон
Производные фенилгептил-амина	Метадон (Долорфин)			
Производные фенилпиперидина	Тримепиридин (Промедол) Фентанил Пиритрамид (Дипидолор)			
Производные морфана			Буторфанол	
Производные бензоморфана			Пентазоцин	



Пути проведения боли.

НР — ноцицептивное раздражение;

серот. — серотонинергические волокна;

норадр. — адренергические волокна;

энк. — энкефалинергические волокна;

(-) — тормозный эффект;

1 — околоспинальное серое вещество;

2 — большое ядро шва;

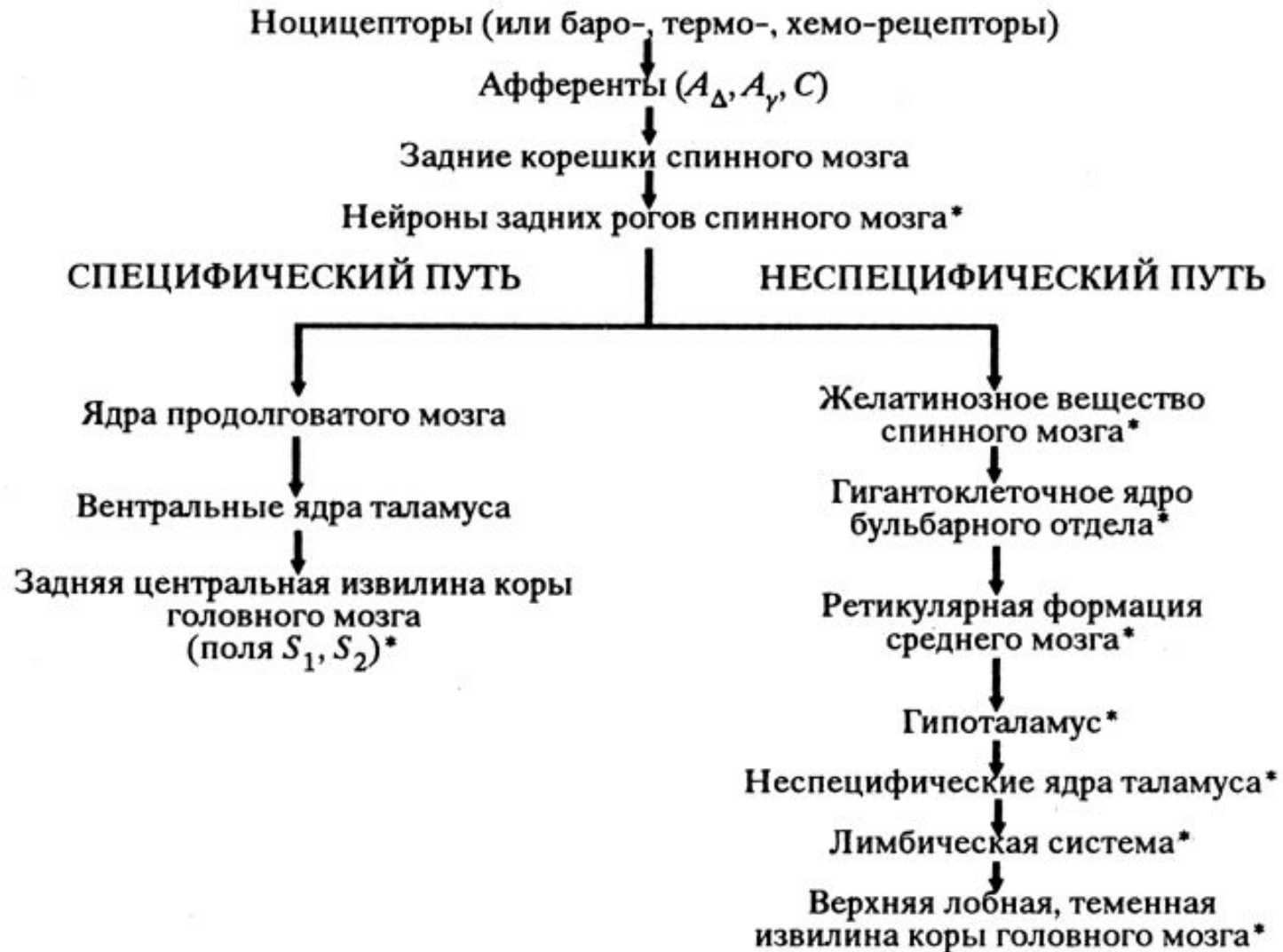
3 — голубое пятно;

4 — большеклеточное ретикулярное ядро;

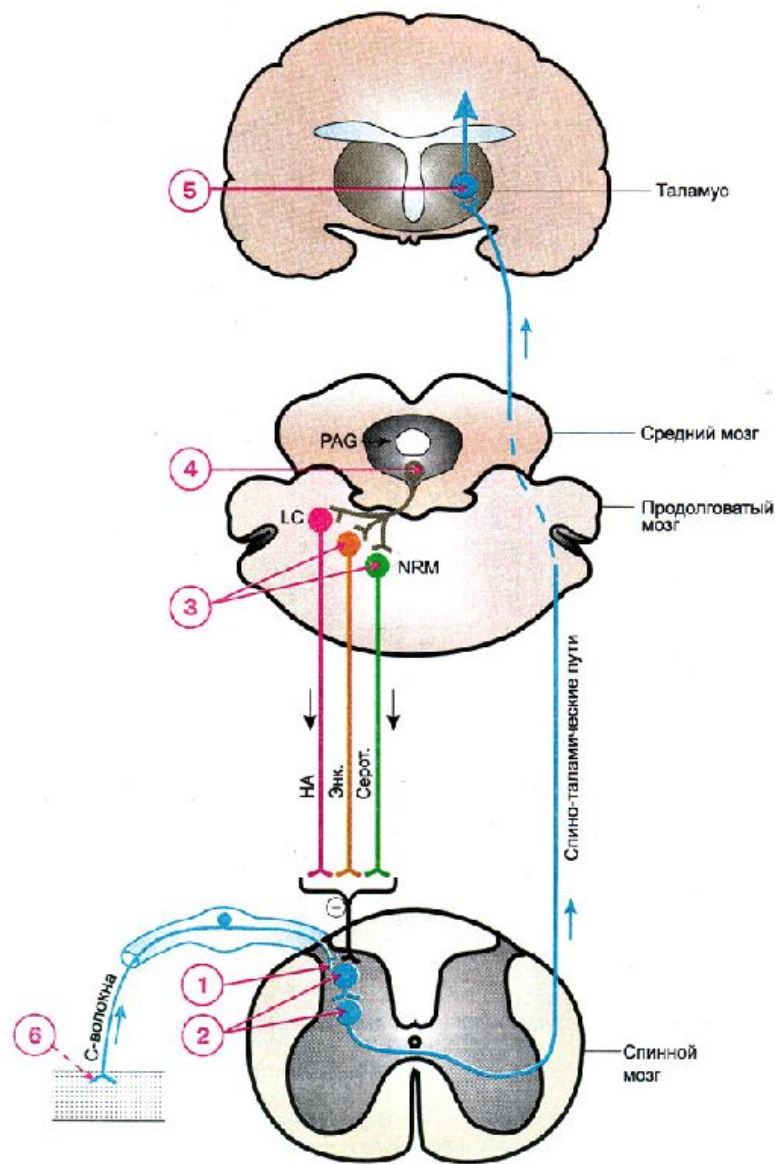
5 — гигантоклеточное ретикулярное ядро;

6 — парагигантоклеточное ядро.

Ноцицептивная система



Примечание. * - Места действия наркотических анальгетиков.



Возможные точки приложения действия морфина.

Анальгетический эффект морфина обусловлен его стимулирующим влиянием на опиоидные рецепторы на разных уровнях ЦНС: 1 — влияние на пресинаптические рецепторы первичных афферентов (приводит к снижению высвобождения медиаторов, например, субстанции P); 2 —

влияние на постсинаптические рецепторы нейронов заднего рога спинного мозга, приводящее к снижению их активности; 3, 4 — активация антиноцицептивной системы среднего и продолговатого мозга (центральное серое вещество, ядра шва) усиливает нисходящее тормозное влияние на проведение болевых импульсов в задних рогах спинного мозга; 5 — угнетение межнейронной передачи болевых импульсов на уровне таламуса; 6 — при воспалении — снижение чувствительности окончаний афферентных нервов.

PAG — голубое пятно, промежуточное серое вещество; LC — locus coeruleus, голубое пятно, бодрое ядро шва; NA — адренергические волокна; Enk. — энкефалинергические волокна; Серот. — серотонинергические волокна; (—) — тормозное влияние.

ЭФФЕКТЫ АКТИВАЦИИ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

μ- рецепторы	κ -рецепторы	δ - рецепторы
Анальгезия (супраспинальная + спинальная)	Анальгезия (спинальная)	Анальгезия (эмоциональный компонент +супраспинальная +спинальная)
Угнетение дыхания	Угнетение дыхания (низкая чувствительность)	Угнетение дыхания
Эйфория	Галлюцинации, дисфория	Эмоциональность поведения
Миоз	Миоз (низкая чувствительность)	-
Снижение перистальтики ЖКТ	-	Снижение перистальтики ЖКТ
-	Седативный эффект	-
Физическая зависимость	Психическая зависимость	-

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Все без исключения наркотические анальгетики
вызывают эффекты со стороны



Влияние наркотических анальгетиков на ЦНС

- Анальгезия
- Эйфория →пристрастие → зависимость (психическая, физическая)
- Седативный эффект (высокие дозы –сон)
- *Действие на гипоталамические области*
- Продукции АДГ
- Продукции АКТГ
- ↓Температуры тела
- *Действие на бульбарные центры*
- Угнетение дыхания
- Подавление кашлевого рефлекса
- Тошнота, рвота
- Миоз
- Возбуждение центра блуждающего нерва (брадикардия)
- Угнетение центра сосудодвигательного нерва → ↓ АД (в больших дозах)
- *Действие на спинной мозг*
- Повышает спинномозговые рефлексы (в токсических дозах подавляет полисинаптические рефлексы и повышает моносинаптические)

ПЕРЕФЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

• ССС

- брадикардия
- АД в терапевтических дозах – не изменяется
в токсических дозах – снижается
- большие дозы морфина ↑ парциальное давление CO_2 – расширение сосудов мозга, ↓ сопротивления мозговых сосудов, ↑ ликворообразования → ↑ внутричерепного давления

• ЖКТ

- ↑ тонуса мускулатуры ЖКТ и ↓ секреторной активности и ↓ перистальтики
- длительное спастическое сокращение сфинктеров ЖКТ

• Желчевыводящие пути

- ↑ тонуса желчевыводящих путей
спазм сфинктера Одди

• Мочевыводящие пути

- ↑ тонус мочевыводящих путей → затруднение мочеиспускания

ПЕРЕФЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- **Миометрий**

Могут удлинять родовой акт

- **Нейроэндокринные эффекты**

↑ сахара крови (за счет ↑ продукции АКТГ и адреналина)

- **Другие эффекты**

возможно выделение гистамина (бронхоспазм, ↓ АД, крапивница)

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ

- **Обезболивание**

- при стойких, сильных болях: травмы, злокачественные опухоли, перенесенные операции, инфаркт миокарда;
- обезболивание родов (промедол ,пентазоцин);
- печеночные и почечные колики, спастическая непроходимость, (омнопон, промедол, эстоцин)

- **Острый отек легких, сильная одышка, связанная с сердечной недостаточностью (морфин)**

- **Шок (в комбинации с другими препаратами)**

- **Кашель**

- для подавления непродуктивного кашля (кодеин < этилморфин < дигидрокодеин < эстоцин < декстрометорфан < морфин);

- **Диарея (лоперамид)**

- **Премедикация перед анестезией**

- подавление отрицательных эмоций
- усиление действия и снижение дозы средств для наркоза

- **Для эпидуральной и субарахноидальной анестезии (морфин)**

- **Нейролептанальгезия (таламонал)**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Толерантность**
- **Психическая зависимость**
- **Физическая зависимость**
- **Беспокойство, дрожание, гиперактивность (при дисфории)**
- **Угнетение дыхания**
- **Тошнота и рвота**
- **Повышение внутричерепного давления**
- **Постуральная гипотензия, усиленная при гиповолеймии**
- **Запор**
- **Задержка мочи**
- **Зуд в области крыльев носа, крапивница (чаще при парентеральном введении)**

СТЕПЕНЬ ТОЛЕРАНТНОСТИ К НЕКОТОРЫМ ЭФФЕКТАМ ОПИОИДОВ

Развивается через 2-3 недели после первого приема препарата
Отмечается перекрестная толерантность

Высокая	Умеренная	Минимальная	
Анальгезия	Брадикардия	Миоз	
Эйфория, дисфория		Запор	
Заторможенность		Судороги	
Угнетение дыхания		Антагонистические	
Уменьшение диуреза		эффекты	
Тошнота и рвота			
Подавление			
кашлевого рефлекса			

АБСТИНЕНТНЫЙ СИНДРОМ

- **Физическая зависимость** (хроническое отравления опиоидами) – следствие приспособления организма к новому уровню гомеостаза.
- **Развитие физической зависимости** – неизменный спутник толерантности к опиоидам.
- **Абстинентный синдром при отмене агонистов** (развивается через 8-10 часов после употребления последней дозы): насморк, слезотечение, зевание, озноб, пилоэрекция (гусиная кожа), гипервентиляция, гипертермия, мидриаз, мышечные боли, рвота, диарея, тревога и враждебность, иногда – коллапс.
- **Абстинентный синдром при отменен агонистов-антагонистов**: тревога, отсутствие аппетита, потеря веса, тахикардия, озноб, повышение температуры и схваткообразные боли в животе.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Недостаточная функция дыхательного центра
- Повышение внутричерепного давления (травмы, отек мозга)
- Бронхиальная астма, эмфизема, пневмосклероз (возможность легочной декомпенсации)
- Цирроз печени и печеночная недостаточность (возможно развитие печеночной комы)
- Гипотиреоз (повышенная чувствительность к наркотическим анальгетикам)
- Барбитураты и алкоголь усиливают действие наркотических анальгетиков на центр дыхания

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОПИОИДОВ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

- **Седативно-гипнотические средства:**
 - усиление угнетающего влияния на ЦНС, особенно угнетение дыхания
- **Антипсихотические средства:**
 - усиление седативного действия
 - переменное влияние на угнетение дыхания
 - усиление сердечно-сосудистых эффектов (антимускариновое и α -адреноблокирующее действие).
- **Ингибиторы MAO:**
 - относительное противопоказание для всех опиоидных анальгетиков из-за высокой частоты гиперпирексической комы
 - известны случаи гипертензии

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ МОРФИНОМ

- **Нарушение функций головного мозга**

1. Выключение сознания, коматозное состояние
2. Угнетение дыхательного центра вплоть до паралича:
дыхание замедленное, поверхностное и типа Чейн-Стокса,
острая недостаточность дыхания,
вторичная гипоксия, тканевой ацидоз, гипотония,
повышение проницаемости сосудов
3. Возбуждение центров глазодвигательных нервов – миоз
(при резко выраженной гипоксии – мидриаз)
4. Возбуждение центров блуждающих нервов – брадикардия
5. Угнетение сосудодвигательного центра - снижение АД

- **Нарушение функций спинного мозга**

Гипертонус мышц

Клонико-тонические судороги

- **Нарушение обмена веществ**

Нарушение терморегуляции – снижение температуры тела,

Ацидоз

Смерть наступает от паралича дыхательного центра

ПОМОЩЬ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

- **Детоксикация организма**

Повторное промывание
желудка 0,1% раствором
калия перманганата

Адсорбирующие средства

Солевое слабительное

Форсированный диурез

4% раствор натрия
гидрокарбоната, 5% раствор
глюкозы, 0,9% раствор
натрия хлорида

Перитонеальный диализ

Гемодиализ

- **Восстановление дыхания**

Налоксон 0,04% раствор в/в
1-2 мл (до 8 мл) Действие
наступает через 1 мин. И
длиться 2-4 часа

Искусственная вентиляция
легких

Согревание тела

Атропина сульфат 0,1% р-р
1 мл п/к

Витамин В₁ 5% р-р, 3 мл, в/м

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Показатели	Морфин	Оmnopон	Промедол	Фентанил	Пентазоцин
Обезболивающее действие	++	+	+	++++	+
Эквивалентизирующие дозы	10 мг	20 мг	40 мг	0,1 мг	30-40мг
Продолжительность действия (часы)	3-5	3-5	2-4	0,5	3
Угнетение дыхания	+++	++	+	++++	+
Противокашлевое действие	+++	++	+	++	-
Повышение тонуса гладких мышц	++++	+	+	++	+
Жкт	++++	+	-	-(+)	+
Мочевыводящих путей	++++	+	+	-(+)	+
Желчевыводящих путей	++++	+	-	-(+)	-(+)
Бронхов	++++	+	+	++	-(+)
Психическая зависимость	++++	+++	+++	++++	-(+)
Физическая зависимость	++++	+++	++	++++	+
Привыкание	++++	+++	+++	++++	+