

ТЕМА ЛЕКЦИИ

ОПИОИДНЫЕ (НАРКОТИЧЕСКИЕ) АНАЛЬГЕТИКИ.



АНАЛЬГЕЗИЯ - обезболивание

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 !!! —

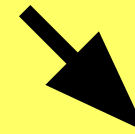
Хроническая боль

(свыше 2-3 месяцев)

Снижение эффективности анальгетиков

по интенсивности

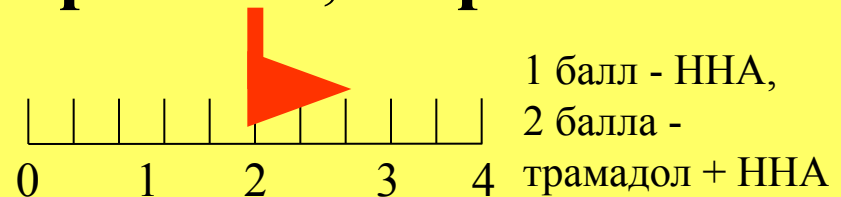
болевого синдрома



– **от 0 до 10 баллов**

по визуально-аналоговой шкале (ВАШ):

умеренный, выраженный..



Боли нет, Слабая, Умеренная, Сильная, Очень сильная

Виды боли:

Соматическая (травматическая, воспалительная)
опорно-двигательный аппарат, кожа, слизистые оболочки

- Характерна постоянная боль, уменьшающаяся в покое.

Висцеральная (ишемическая, спастическая, конгестивная) -
внутренние органы

- Характерна приступообразная боль (колики).

Нейропатическая «фантомная» - эффективен Габапентин

Психогенная

Онкологическая



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

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

это обезболивающие
ЛС резорбтивного
действия, не
выключающие
сознание, и не
нарушающие
двигательные
функции.



Наркотические анальгетики – это экзогенные агонисты опиатных рецепторов, включенные в перечень ПККН.

Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. N 681 "Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации" (с изменениями и дополнениями)

4 Списка

- 1.Список наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации **запрещен** в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список I)
- 2.Список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации **ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля** в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список II)
- 3.Список психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации **ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля** в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список III)
- 4.Список прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список IV)

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- Постановление правительства РФ от 20 июля 2011 №599 «О мерах контроля в отношении препаратов, которые содержат малые количества наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, включенных в перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации»
- Письмо Минздрава России от 13.01.2014 № 25-4/10/2-79 «О требованиях к обороту кодеиносодержащих препаратов и лекарственных средств, содержащих малые количества фенобарбитала»

1. Ноцицептивная афферентная система:

1. Ноцицепторы (греч. *носео* - повреждаю)

Неинкапсулированные, 3 видов - механические, термические и хеморецепторы, которые активируются теплом, электро-током и аллогенами (брадикинин, гистамин, серотонин, ионы K^+ и H^+ , ПГЕ, АХ, цитокины, аденозин, лейкотриены, субстанция Р).

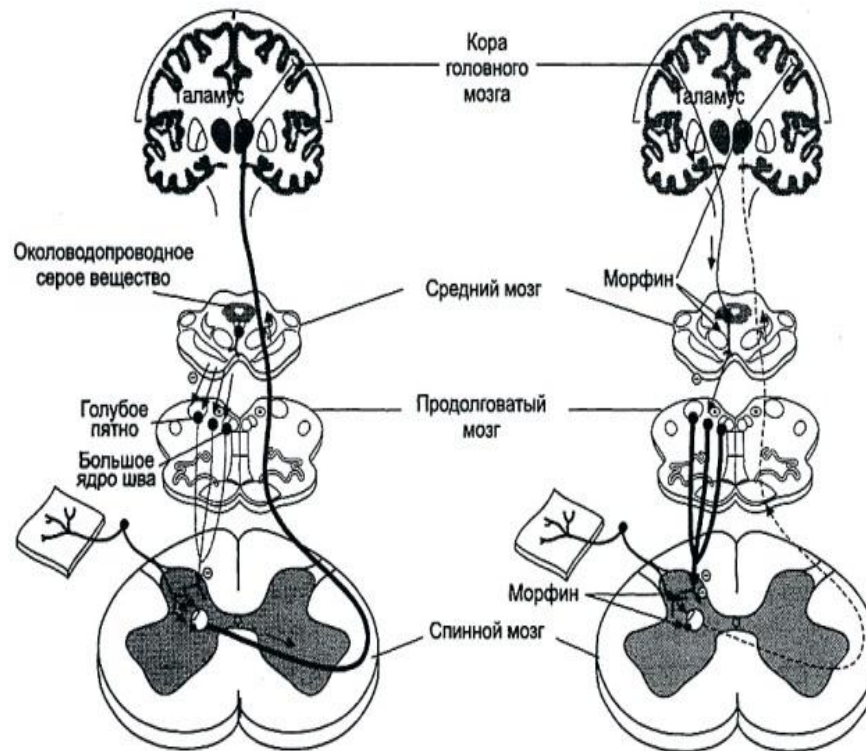
Вариант хеморецепторов - ванилоидные (капсаициновые) рецепторы VRPV 1 (открыты в 1997 году, как Ca^{2+} -каналы).

2. Болевые нервные волокна – A_{δ} и С

A_{δ} – миелинизированные (35-100 м/с) - от механо- и терморецепторов к мотонейронам передних рогов спинного мозга и в ЦНС (чувство острой локализованной боли).

С – немиелинизированные (0,2-2 м/с) – от хеморецепторов к вегетативным нейронам боковых рогов (симпатический отдел ВНС) и в ЦНС (хроническая нелокализованная боль).

ФАРМАКОФИЗИОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ БОЛИ



▲ Пути проведения боли и локализация действия морфина.
Рис.: ФАРМАКОЛОГИЯ под редакцией докт. мед. наук,
проф. Р.Н. Аляутдина. www.medinfo.zone

ФАРМАКОФИЗИОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ БОЛИ

- Рассмотрим вначале ноцицептивную систему. Стимуляция ноцицепторов приводит к распространению возбуждения по афферентным миелинизированным волокнам $A\delta$ - типа (быстрым волокнам) и немиелинизированным волокнам C - типа (медленным волокнам).
- Через чувствительный нейрон, тело которого лежит в спинальных ганглиях возбуждение передается на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга. Здесь происходит переключение на один из трех путей:
- 1) переключение импульсов на мотонейроны спинного мозга (передние рога), что ведет к рефлекторному сокращению определенных групп скелетных мышц - развитие простых спинальных рефлексов;

ФАРМАКОФИЗИОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ БОЛИ

- 2) переключение импульсов на нейроны боковых рогов спинного мозга - рефлекторная активация симпатoadреналовой системы;
- 3) переключение (с перекрестом на контралатеральную сторону) на восходящие афферентные тракты. Последний пункт заслуживает более подробного рассмотрения - после перекреста восходящая, болевая импульсация последовательно проходит через:
 - а) продолговатый мозг
 - б) средний мозг (ядра околотоводопроводного серого вещества)
 - в) ретикулярную формацию
 - г) гипоталамус, неспецифические и специфические ядра таламуса
 - д) лимбическую систему
 - е) подкорковые ядра (полосатое тело)
 - ж) кора больших полушарий

II. Антиноцицептивная система

Наряду с ноцицептивной системой в организме существует антиноцицептивная система, которая предназначена для регуляторного снижения болевой чувствительности и уменьшения восприятия боли. Субъективное переживание боли представляет собой своеобразную равнодействующую функций ноцицептивной и антиноцицептивной систем

Активация ноцицептивной системы приводит к активации антиноцицептивной системы, которая представлена:

- 1) на уровне среднего мозга - околотовопроводным серым веществом
- 2) на уровне продолговатого мозга - большим ядром шва, гигантоклеточным, парагигантоклеточным и синим пятном

Важно подчеркнуть, что эти стволовые антиноцицептивные структуры активируются в результате переключения афферентной (спиннокортикальной) импульсации с понтобульбарных и мезенцефальных нейронов ноцицептивной системы. В конечном итоге антиноцицептивная система угнетает вставочные нейроны задних рогов спинного мозга за счет нисходящих тормозных влияний. В качестве медиаторов этих тормозных влияний выступают:

- 1) норадреналин
- 2) серотонин
- 3) опиоидные пептиды (энкефалины)

ФАРМАКОФИЗИОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ БОЛИ

- Следует подчеркнуть, что ощущение локализованной (первичной) боли, распространение которой начинается по волокнам А δ - типа, проходит через специфические ядра таламуса и воспринимается на уровне постцентральной извилины (чувствительное поле коры). Ощущение диффузной (вторичной боли) распространение которой начинается по волокнам С-типа, проходит через неспецифические ядра таламуса и воспринимается на уровне верхней лобной и теменной извилин.

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ОПИОИДНЫХ АГОНИСТОВ

- 1) увеличение калиевой проницаемости мембраны постсинаптических нейронов - гиперполяризация мембраны - торможение постсинаптических нейронов;
- 2) уменьшение кальциевой проницаемости мембран пресинаптических терминалей - снижение высвобождения медиаторов (в том числе субстанции Р - медиатора первичных ноцицептивных нейронов, а также ацетилхолина, норадреналина, дофамина и серотонина) в синаптическую щель

Рассмотрим **основные типы опиоидных рецепторов** и органно-тканевые эффекты, связанные с их стимуляцией:

Рецепторы	Эффекты
μ (мю)	анальгезия, эйфория, физическая зависимость, угнетение дыхания, снижение моторики и увеличение тонуса ЖКТ, брадикардия, миоз
κ (каппа)	анальгезия, седативный эффект, дисфория, психотомиметический эффект
δ (дельта)	анальгезия

Важно добавить, что на супраспинальном уровне анальгезию опосредуют: μ_1 , κ_3 , δ_1 и δ_2 - рецепторы, а на спинальном уровне - μ_2 , κ_1 и δ_2 - рецепторы.

ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ:

А. Классификация анальгезирующих средств

I. Средства с преимущественно центральным действием:

- 1) наркотические (опиоидные) анальгетики – являются лигандами опиоидных рецепторов, способны угнетать ряд жизненно важных структур ЦНС (дыхательный центр). Вызывают психическую и физическую лекарственную зависимость;
- 2) неопиоидные анальгетики;
- 3) анальгетики смешанного действия

Б. Классификация (по химической природе и происхождению)

I. Природного происхождения (из опия - белого смолистого вещества, вытекающего из надрезов головок опийного мака, постепенно затвердевающего и становящегося коричневым).

II. Синтетические и полусинтетические.

В. Классификация (по типу взаимодействия с опиоидными рецепторами)

- I. Агонисты опиоидных рецепторов (как и эндогенные опиоидные пептиды).
- II. Агонисты - антагонисты опиоидных рецепторов (в отношении некоторых рецепторов - агонисты, в отношении других подтипов - антагонисты).
- III. Полные, избирательные антагонисты опиоидных рецепторов (вытесняют морфиноподобные анальгетики из связи с опиоидными рецепторами; используются при острых и хронических отравлениях наркотическими анальгетиками).

МЕХАНИЗМ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ (на примере морфина)

1) нарушают межнейрональную передачу болевой импульсации в центральной части афферентного пути:

- взаимодействуют с опиоидными рецепторами мембран нейронов ноцицептивной системы - подавляют передачу болевой импульсации на спинальном и супраспинальном уровнях (в последнем случае большую роль придают нарушению процесса суммации в ядрах таламуса);

- взаимодействуют со структурами антиноцицептивной системы, усиливая супраспинальные нисходящие тормозные влияния на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга.

2) нарушают субъективно-эмоциональное восприятие боли:

- подавляют импульсацию в лимбической системе и чувствительных структурах коры;
- обладают гипноседативными действием (подавляют десинхронизирующую систему мозга у человека).

Помимо этих механизмов предполагается способность морфина оказывать прямое анальгезирующее действие на уровне воспаленной ткани (первичного очага ноцицептивной импульсации).

**ВЛИЯНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ
АНАЛЬГЕТИКОВ НА
ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ
(на примере морфина)**

ВЛИЯНИЕ НА ЦНС

Морфин оказывает **неоднозначное (мозаичное)** влияние на различные функции ЦНС. Это проявляется угнетающим действием в отношении отдельных центров и стимулирующим в отношении других центров.

1) Угнетающее действие морфина

проявляется в отношении:

- дыхательного центра (снижение чувствительности к CO₂)
- центра кашлевого рефлекса
- гипоталамического центра теплопродукции (снижение основного обмена, гипотермия)
- сосудодвигательного центра (при передозировке, возможна ортостатическая гипотензия, дополнительно связанная с высвобождением гистамина)
- десинхронизирующих структур мозга (гипно-седативное действие).

2) Стимулирующее действие морфина

проявляется в отношении:

- некоторых эмоциогенных зон лимбической системы (эйфория)
- центров глазодвигательного нерва (миоз - важный диагностический признак, свидетельствующий о применении морфиноподобных анальгетиков)
- в отношении этого эффекта практически не развивается толерантность)
- центров блуждающего нерва (брадикардия, увеличение тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов)
- вазопрессин-содержащих нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса (усиление секреции вазопрессина - снижение диуреза)
- спинальных центров, управляющих тонусом скелетной мускулатуры (ригидность мышц туловища).

ВЛИЯНИЕ НА ЦНС

3) Эффекты морфина в отношении рвотного центра

наркотические анальгетики стимулируют триггерную хеморецепторную зону мозгового ствола и могут вызвать тошноту и рвоту (особенно при нагрузках на вестибулярный аппарат). Однако эти эффекты встречаются относительно редко. Чаще опиоидные анальгетики при использовании в терапевтических дозах подавляют рвотный центр и уменьшают тошноту.

ВЛИЯНИЕ НА ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ

1) спазмогенное действие на гладкую мускулатуру:

- бронхов (это связано как с прямым миотропным действием, так и с высвобождением гистамина);
- кишечника (увеличивается тонус, снижается перистальтика - развивается обстипация);
- желчевыводящих путей (сокращение гладкой мускулатуры, что может привести к печеночной колике; сокращение сфинктера Одди - может привести к рефлюксу желчи вместе с панкреатическим секретом в экзокринные ацинусы поджелудочной железы - опасность острого панкреатита);
- мочевыводящих путей (повышение тонуса мочеточников - на фоне мочекаменной болезни может привести к почечной колике; повышение тонуса мочевого пузыря и сфинктера уретры - может привести к задержке мочи в послеоперационном периоде).

2) действие на матку - в отношении миометрия наркотические анальгетики оказывают противоположное - токолитическое действие (удлинение родового акта) - может быть связано как с центральным, так и с периферическим действием.

3) нейроэндокринные эффекты - увеличивается секреция вазопрессина, пролактина и соматотропина; снижается секреция лютеинизирующего гормона.

4) действие на обменные процессы:

- способствуют задержке воды в организме (снижает диурез, это может привести к росту внутричерепного давления);
- снижает уровень основного обмена (падает потребление кислорода, развивается гипотермия).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

1. Болевой синдром при:

- а) травмах
- б) инфаркте миокарда (нельзя пентазоцин и буторфанол)
- в) ожогах
- г) почечной и печеночной коликах (в сочетании с папаверином или атропином, предпочтительно тримеперидин и морфин+наркотин+папаверина гидрохлорид+кодеин+тебаин)
- д) онкопатологии (наркотические анальгетики здесь наиболее эффективны, т.к. хронические боли у онкобольных во многом зависят от процессов суммации афферентных болевых импульсов в таламусе)
- е) родах (применяются редко из-за опасности угнетения дыхательного центра у плода, предпочтительно применять тримеперидин);

2. Премедикация (введение в преднаркозный период - потенцирование действия средств для наркоза);

3. Нейролептанальгезия (фентанил, суфентанил, алфентанил);

4. Кашель (предпочтительно кодеин);

5. Сердечная астма и отек легких (иногда используют морфин для подавления дыхательного центра и снижения потребности в кислороде).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

1) Толерантность (привыкание) - развитие толерантности начинается уже после введения 1-ой дозы опиоида, однако клинически это проявляется через 2-3 недели частого введения терапевтических доз. Клинически значимый феномен толерантности требует наращивания доз для сохранения анальгетического эффекта. Следует подчеркнуть перекрестный характер толерантности (кросс-толерантность), т.е. употребление одних наркотических анальгетиков вызывает развитие толерантности к другим агонистам опиоидных рецепторов. Важно помнить, что развивающаяся толерантность в неодинаковой степени касается различных эффектов опиоидов:

- а) высокая степень толерантности характерна для: анальгезии, эйфории, гипно-седативного действия, угнетения дыхания, снижения диуреза, эметического (тошнота и рвота) действия, подавления кашлевого рефлекса;
- б) умеренная степень толерантности характерна для: брадикардии;
- в) минимальная степень толерантности характерна для: миоза, обстипации.

Знание градации эффектов по степени толерантности особенно важно с позиций диагностики регулярного злоупотребления опиоидами.

2) Развитие лекарственной зависимости - тесно связано с развитием толерантности. На фоне толерантности резкая отмена опиоидов ведет к развитию преувеличенных эффектов отдачи их основных фармакологических свойств - клинически это проявляется так называемым абстинентным синдромом (проявление физической зависимости - насморк, слезотечение, частое зевание, озноб, пилоэрекция, гипервентиляция, гипертермия, мидриаз, миалгии, рвота и диарея (понос до 8 раз в день), тревожные и враждебно-агрессивные расстройства поведения).

3) Обстипация (запор).

4) Брадикардия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- 1) Дыхательная недостаточность.
- 2) Тяжелые заболевания печени и почек (опасность материальной кумуляции).
- 3) Черепно-мозговая травма (т.к. угнетение дыхания → гипоксия → расширение церебральных сосудов → риск отека мозга).
- 4) Некоторые эндокринологические заболевания (болезнь Аддисона и гипотиреоз - при этих состояниях действие наркотических анальгетиков усиливается и удлиняется во времени).

Благодарим за внимание

