



Слайд-лекция №10

Наркотические анальгетики

Схема лечения боли (ВОЗ)

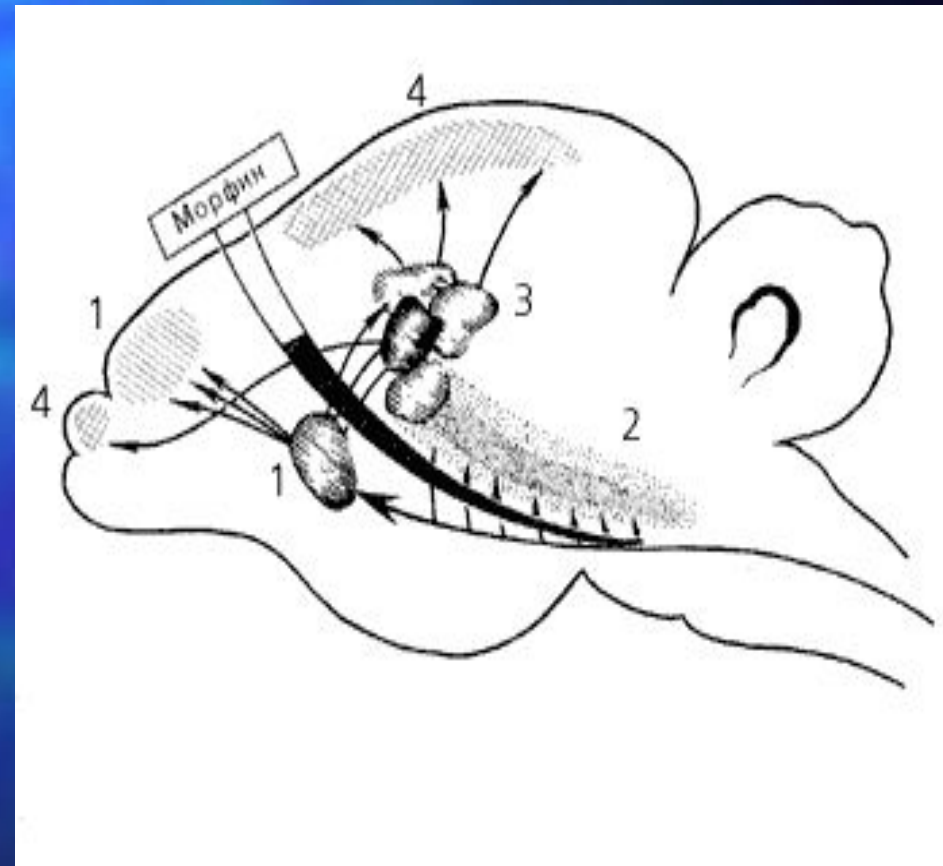
- Боль слабая/умеренная - ненаркотические анальгетики.
- Боль средней интенсивности - слабые опиоиды.
- Интенсивная боль - сильные опиоиды.
- Мучительная боль - инвазивные методы обезболивания.

Наркотические анальгетики

- Наркотическими анальгетиками называются лекарственные средства, блокирующие или ослабляющие передачу болевых импульсов на различных уровнях ЦНС, в том числе и в коре больших полушарий, изменяющие эмоциональную окраску боли и реакции на нее.

Предполагаемая локализация действия морфия (схема):

- 1 – специфические структуры;
- 2 – регулируемая формация среднего мозга;
- 3 – ассоциативные ядра таламуса;
- 4 – ассоциативные поля коры головного мозга



Мак снотворный



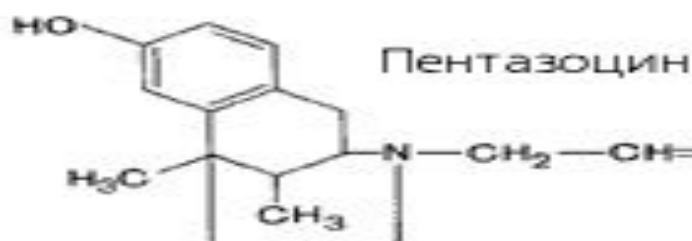
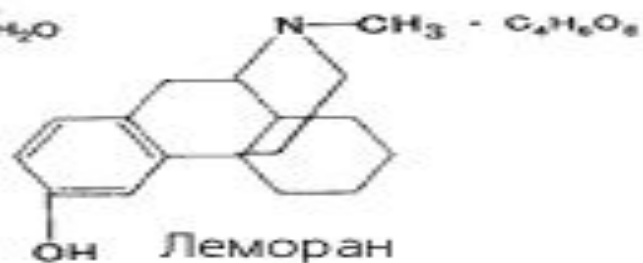
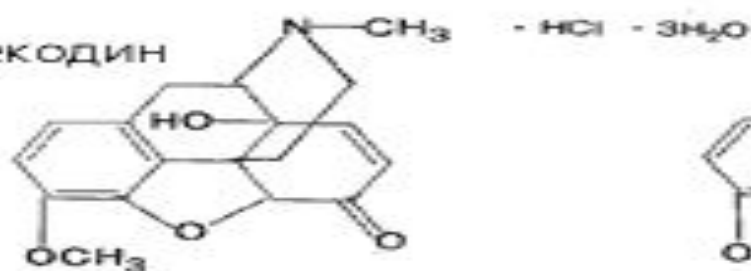
В.А.Сертюркер

- В.А.Сертюркер
 - в 1805 году выделил из снотворного мака алколоид морфин.
 - Это был первый алколоид выделенный в чистом виде.

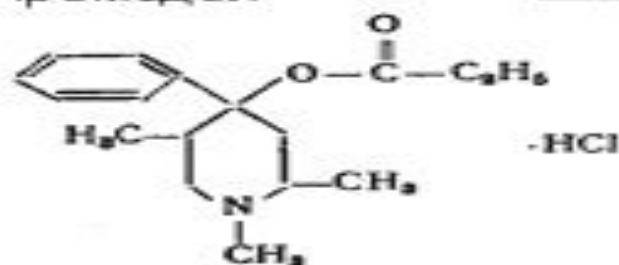


Синтетические наркотические анальгетики

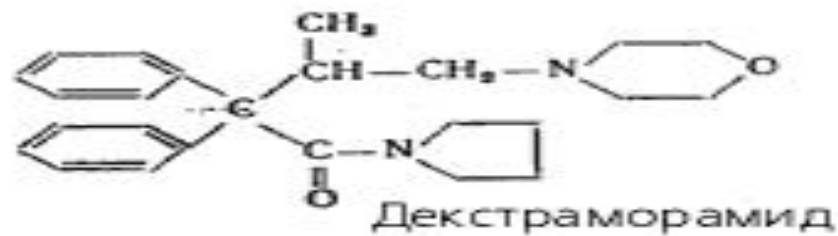
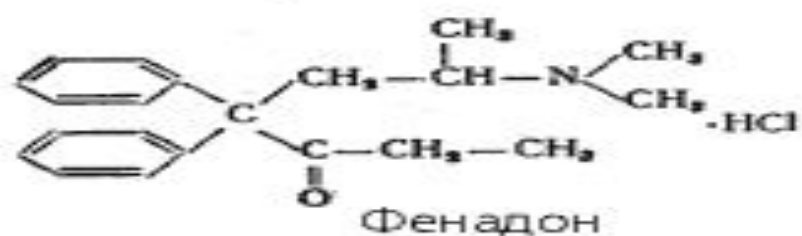
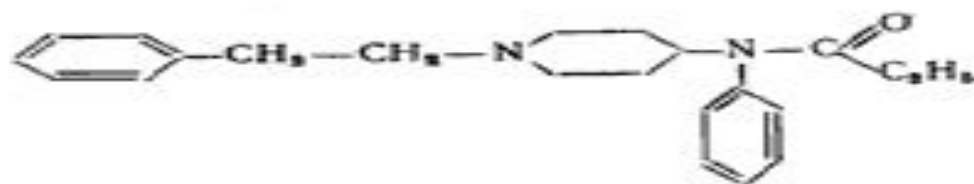
Текодин



Промедол



Фентанил



Классификация

- По действию на опиат-рецепторы опиоды делятся на три группы:
 - чистые агонисты (морфин, кодеин, фентанил, трамадол);
 - агонисты-частичные антагонисты (бупренорфин);
 - агонисты-антагонисты (морадол-стадол, нубаин-налбуфин).

1. Алколоиды опия

Агонисты	Умеренные агонисты	Агонисты-Антагонисты	Антагонисты
Морфин Гидроксиморфон Оксиморфон	Кодеин Оксикодон Гидрокодон	Налбуфин Бупренорфин	Налоксон Налорфин Налтрексон

2. Синтетические соединения

Агонисты	Умеренные агонисты	Агонисты-антагонисты	Антагонисты
Метадон Меперидин Фентанил Леворфинаол	Пропоксифен Дифеноксилат	Буторфанол Пентазоцин	Леваллорфан

Снотворный эффект.

- Морфин и другие наркотические анальгетики в больших дозах вызывают снотворный эффект.
- Особенно ярко это проявляется у больных измученных болью.
- Сон при этом, как правило не глубокий, чуткий к внешним воздействиям.
- Наркотические анальгетики угнетают парадоксальную фазу сна и увеличивают латентный период ее возникновения.
- Малые и средние дозы морфина, если они применяются без боли могут не только не вызывать сна но и даже вызывать бессонницу

Влияние на дыхание.

- Все наркотические анальгетики в той или иной степени угнетают дыхание.
- Степень этого угнетения зависит от дозы препарата, пути и скорости введения.
- Дыхание может не угнетаться у больных с болью, однако после обезболивания и засыпания степень угнетения дыхания может резко возрасти.
- Считается, что угнетение дыхания опосредуется через различные рецепторы, чем анальгезия. При этом анатагонисты – налоксон и налорфин снимают эффект снижения чувствительности дыхательного центра к углекислоте.

Противокашлевое действие.

- У морфина и близких к нему опиатов противокашлевое действие сильно выражено.
- Специально с этой целью используется кодеин.
- Действие обусловлено специфическим эффектом на кашлевой центр продолговатого мозга.. Эффект в основном направлен в отношении уменьшения тяжести кашлевых приступов.

Влияние на ССС

- Морфин и большинство наркотических анальгетиков расширяют резистивные и емкостные сосуды, что может вызвать развитие ортостатических реакций.
-
- Наиболее выражено расширение сосудов кожи, что вызывает субъективное ощущение тепла. Последнее связано с выделением гистамина.
- Сократимость миокарда при адекватной вентиляции даже в больших дозах не угнетается.

Влияние на ЖКТ.

- В ЖКТ находится значительная часть опиоидных рецепторов. Издавна известна способность опия вызывать запоры. Это одно из наиболее распространенных осложнений.

Рвотный эффект.

- Опиаты непосредственно воздействуют на хеморецепторную зону рвотного центра в продолговатом мозге.
- Рвотное действие особенно выражено при одновременном вестибулярном раздражении.
- При этом противорвотные средства не действуют, что говорит о конкурентном взаимодействии с рецепторами рвотного центра с большей аффинностью к морфину.

Миотический эффект.

- Миоз – расширение зрачка – постоянный признак большинства наркотических анальгетиков, который связан с их возбуждающим действием на вегетативный сегмент ядра глазодвигательного нерва.

Судорожное действие.

- Большинству опиатов присуще судорожное действие, которое при применении в больших дозах может привести к неадекватной вентиляции. Этот эффект устраняется антагонистом – налоксоном.

Гормональные эффекты.

- Антидиуретический эффект связывают с увеличением тонуса сфинктеров мочевого пузыря и усилением секреции антидиуретического гормона.
- Под влиянием морфина увеличивается уровень пролактина и соматотропного гормона, а при длительном применении уменьшается секреция тестостерона, что у мужчин сопровождается регрессией вторичных половых признаков.

Психотропное действие

Психотропное действие. При применении терапевтических доз морфина и других наркотических анальгетиков изменяется субъективное состояние и поведение. Вызывая обезболивание, они значительно влияют на эмоциональную окраску болевого ощущения. Даже если боль окончательно не устранена она не ощущается как страдание. Уходит страх боли и неприятные переживания связанные с ее ожиданием. В психотропном действии наркотических анальгетиков выделяют следующие этапы:

- опьяненность, восприятие окружающего мира притупляются, звуки кажутся более громкими.
- во всем теле возникает ощущение легкости, тепла, иногда зуд лица, ход мыслительных процессов замедляется.
- внимание обращается на собственные ощущения, расцениваемые как приятные.
- нарастает чувство успокоения расслабленности, истомы.
- первоначальная заторможенность исчезает, но человек как правило сохраняет пассивность, созерцательность, успокоенность.

Постепенно состояние переходит в дремоту и сон.

Желчевыводящие пути.

- Опиоиды вызывают констрикцию желчевыводящих путей, что приводит к возникновению колик.
- Сфинктер Одди также может сокращаться, что приводит к рефлюксам (обратному забросу) желчи и секретов поджелудочной железы и повышению уровней амилазы и липазы в плазме крови.

Мочевыводящие пути.

- Функции почек подавляются опиоидами, одновременно снижается почечный кровоток.
- Тонус уретры и мочевого пузыря возрастает.
- Повышение тонуса сфинктера может вызвать задержку мочи.

Матка.

- Опиоиды способствуют перенашиванию беременности поскольку снижают тонус матки.

Эффекты агонистов-антагонистов.

- Пентазоцин и другие агонисты-антагонисты обычно оказывают седативное и анальгезирующее действие.
- Высокие дозы вызывают потливость, раздражительность, тошноту, угнетают дыхание.
- Возможно развитие галлюцинаций, ночных кошмаров, страхов

Фармакокинетика

- Большинство опиоидных анальгетиков хорошо всасывается после подкожного и внутримышечного введения, а также со слизистых оболочек носа и ЖКТ. Однако из-за сильного пресистемного метаболизма в печени при пероральном использовании фармакологическая активность существенно ниже. Метаболизируются в результате конъюгации с глюкуроновой кислотой в печени.. Этот процесс индивидуален.

Морфин

- При введении 10 мг морфина в/м его максимальная концентрация в крови, через 20 мин. Период полувыведения 3-4 часа.
- При внутримышечном введении максимальный анальгезирующий эффект через 40-120 мин, продолжительность анальгезии 4-7 часов. Угнетение дыхания от 30 до 90 мин.
- При в/в введении максимум эффекта отмечается уже через 10-15 мин, максимум угнетения дыхания на 7-10 мин.
- При в/м введении у 40% отмечается тошнота, а у 15% - рвота.

Омнопон

- Находит широкое применение у врачей скорой помощи и в терапевтических стационарах.
- Состоит из 5 компонентов: 48-50% морфина и 32-35% алколоидов изохилинового и фенантренового ряда (наркотин, папаверин, кодеин, тебаин).
- Уступает морфину в анальгетическом действии, но более показан при болях спастического генеза, имеет меньше побочных эффектов.

Промедол

- Легко всасывается при любом способе введения. Однако при оральном пути его эффект в 2 раза слабее, чем при в/м введении.
- Препарат может применяться для обезболивания родов, хотя и проникает через плаценту, но у плода угнетает дыхание незначительно.
- Препарат по анальгетическому действию уступает морфину в 5-6 раз, зато меньше влияет на дыхание, реже вызывает тошноту, мягче его действие на гемодинамические показатели.
- В меньшей степени развивается зависимость.
- Продолжительность действия от 3 до 5 часов.

Дипидолор

- В дозе 30 мг сильнее морфина по обезболивающему действию примерно в 2 раза, а продолжительность действия составляет 12-14 часов.
- При использовании в дозе 15 мг эффекты примерно равны.
- Гораздо реже вызывает тошноту и рвоту, в меньшей степени влияет на дыхание. Его абстенирующее действие также ниже. что дает преимущества перед морфином в плане обезболивания в постоперационном периоде

Буторфанол-тартрат (морадол)

- Является агонистом-антагонистом из группы фенантрена. Биотрансформация происходит в печени. Разрушается при приеме внутрь, поэтому рекомендуется использовать парентерально. Препарат угнетает дыхание в дозе 2-4 мг (что эквивалентно 10 мг морфина), но при увеличении дозы степень дыхательной депрессии не нарастает. Со стороны ССС характерны гипердинамические реакции. Практически отсутствуют реакции со стороны ЖКТ. Препарат нежелателен у лиц с эмоциональной лабильностью. Вызывает седативный эффект не зависящий от дозы. Дыхательная депрессия снимается налоксоном.

Бупренорфин

- Агонист-антагонист, синтетический анальгетик из группы тебаина (норфин, анфин, но=пэн, тамгезик). Препарат применяют в/в, в/м, п/к, ингаляционно и под язык. Препарат медленнее начинает действовать, но анестезия длительна. У большинства больных она сопровождается сном. Практически не влияет на функцию внутренних органов. Препарат широко используется в онкологии для постоперационного обезболивания.

Трамал

- Синтетический опиоидный агонист-антагонист. 90% препарата всасывается при приеме внутрь. В терапевтических дозах не угнетает дыхания, не влияет на ССС, органы пищеварения и мочевыводящей системы. Имеет слабый седативный эффект. Редко вызывает тошноту и рвоту. Широко используется в амбулаторной практике.

Налбуфин

- Получисинтетический агонист-антагонист из группы фенантрена (нубаин). Отмечается агонизм к каппа- и антагонизм к мю-опиоидным рецепторам. Препарат практически не угнетает дыхания в дозах 30 мг/кг и даже может нивелировать эти эффекты от традиционных опиоидов. На деятельность ССС и ЖКТ существенного влияния не оказывает

Пентозацин

- При введении этого агониста-антагониста в дозе 30 мг его анальгетический потенциал равен морфину в дозе 10 мг. Однако продолжительность действия всего 3-4 часа. В отличие от морфина побочные эффекты выражены в гораздо меньшей степени. В то же время, он оказывает стимулирующее действие на ССС и вызывает развитие абстиненции являясь агонистом-антагонистом.

Налоксон

- Являясь специфическим антагонистом наркотических анальгетиков, вытесняя их из связи с опиатными рецепторами налоксон устраняет практически все их эффекты.

Коанальгетики

- Термин “коанальгетики” объединяет группу препаратов, обладающих, кроме основного действия, эффектами, за счет которых они могут уменьшать боли:
- трициклические антидепрессанты,
- кортикостероиды,
- антиэпилептические препараты.
- Эти препараты следует применять на каждом этапе лечения.

Кортикостероиды

- **Кортикостероиды** очень широко применяют в лечении онкологических больных. Их включают почти во все химиотерапевтические протоколы за счет карциностатического эффекта. Еще чаще кортикостероиды применяют для симптоматического лечения за счет мощного противовоспалительного, кальций снижающего и противоотечного эффекта.
- Кортикостероиды имеют большое значение в снижении внутричерепного давления и компрессии спинного мозга. Комбинация кортикостероидов и обезболивающих препаратов особенно показана при нейрогенных (бронхиальных и люмбосакральных) онкогенных плексопатиях. Костные метастазы – другое показание для применения кортикостероидов в сочетании с НПВП (следует учитывать язва желудка эффект).
- Побочные эффекты проявляются при длительном применении, поэтому следует постоянно стремиться к применению минимальных доз. Абсолютные противопоказания – острая язва, неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный диабет, острые психические расстройства, неконтролируемые инфекции.

Антидепрессанты

- **Антидепрессанты** очень часто используются в лечении нейрогенных болей. Существует три механизма действия: потенцирование действия опиоидов, прямое обезболивающее действие, улучшение настроения, независимо от анальгезирующего эффекта. Амитриптилин – наиболее изученное в диабетологии и лечении постгерпетических болей вещество, являющееся препаратом выбора. В ассоциации с морфином эффективен при онкологической боли. Обезболивающий эффект наступает в течение 15 дней с начала приема и достигает максимума к 4–6-й неделе. Лечение начинают с маленьких доз (10–25 мг) по утрам и при хорошей переносимости эмпирически доводят до 50–75, даже 150–200 мг. Лечение продолжают несколько месяцев, затем дозу препарата прогрессивно снижают, ориентируясь на самочувствие больного. Нежелательными эффектами являются седация, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты – сухость во рту, запоры, острая задержка мочи.

Антиэпилептические

- Антиэпилептические препараты в основном применяют при сильных нейрогенных болях (стреляющих, типа электрических разрядов). Препаратом выбора является карбамазепин. В сочетании с антидепрессантами хорошо переносится, эффект обычно наступает через 1–3 дня. При преждевременной отмене (препарат назначают длительно) боли возобновляются. Начальная доза составляет 1 таблетку 2 раза в день, ее постепенно увеличивают до 6 таблеток в день. Обратимая гематологическая токсичность требует осторожности при сочетании с другими препаратами с аналогичной токсичностью. Побочные эффекты (сонливость, сухость во рту, гипотензия, запоры) коррелируют с дозой.

Антиспастические препараты

- **Антиспастические препараты** иногда применяются при висцеральных болях, но усиление эффекта опиоидов не доказано, они имеют значение только в плане премедикации к анальгезии.
- В тех случаях, когда исчерпана возможность лекарственной терапии, следует использовать специальные, так называемые **инвазивные методы**, когда наркотические препараты в гораздо меньших дозах вводятся эпидурально/субарахноидально квалифицированными специалистами.