

# НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- Наркотические анальгетики растительного и синтетического происхождения избирательно подавляют восприятие боли и повышают ее переносимость, уменьшают эмоциональную окраску и вегетативное сопровождение боли, вызывают лекарственную зависимость.
- Слово анальгезия -утрата болевой чувствительности происходит от греческих слов *an-* отрицание и *algos-* боль.

- Острое болевое ощущение в ответ на повреждающие раздражители имеет сигнальное значение для организма, участвует в формировании адапционных реакций.
- Патологическая боль при соматогенных и нейрогенных болевых синдромах утрачивает сигнальную функцию, становится длительной или даже постоянной, приобретая характер болезни.
- Примеры соматогенных болевых синдромов -посттравматическая. послеоперационная, миофасциальная боль, боль при воспалении суставов, злокачественных опухолях.
- Нейрогенные болевые синдромы -невралгия тройничного нерва, фантомно-болевой синдром, таламическая боль, каузалгия.

- Природным источником наркотических анальгетиков является опий (греч. *opos* -сок) -высохший млечный сок снотворного мака (*Papaversomn'ferum*). Родина этого растения -Малая Азия.
- Снотворный мак выращивают по разрешению ООН в разных странах, в том числе в республиках СНГ. В мире ежегодно производится около 2000 тонн опия, из них для медицинских целей используется 800 тонн. В состав опия входят алкалоиды (20%) и балластные вещества (сапонины).

- Алкалоиды опия представляют собой производные фенантрена и изохинолина. Структуру фенантрена имеют морфин (10%),кодеин(0,5%)и тебаин (0,2%).Из них анальгетиками являются морфин и кодеин (греч.kodeia-маковая головка). Производные изохинолина папаверин (1%)и носкапин (6%)проявляют свойства миотропных спазмолитиков.
- Термином опиаты обозначают только природные вещества, получаемые из опия (морфин, кодеин). К опиоидам относят все растительные и синтетические препараты наркотических анальгетиков

- Ноцицептивная(греч. лосео -повреждаю) система воспринимает, проводит болевые импульсы и формирует реакции на боль.
- В восприятии повреждающих (ноцицептивных) стимулов участвуют свободные неинкапсулированные нервные окончания -ноцицепторы. Они возбуждаются при сильных механических и термических раздражениях, а также под влиянием химических веществ –алгогенов (гистамин, серотонин, ацетилхолин, простагландины группы E, лейкотриены. цитокины, брадикинин, ионы K<sup>+</sup> и H<sup>+</sup>).

- Механо- и терморецепторы передают болевые сигналы по миелинизированным волокнам А, хеморецепторы по немиелинизированным волокнам С.
- С активацией миелинизированных афферентов связывают ощущение острой, колющей, точно локализованной боли.
- Возбуждение немиелинизированных волокон сопровождается ощущением хронической, ноющей, плохо локализованной боли.

- Антиноцицептивная система нарушает восприятие боли, проведение болевых импульсов и формирование реакций на боль. Она представлена нейронами центрального серого вещества головного мозга. Аксоны этих нейронов образуют пути к коре больших полушарий, лимбической системе, полосатому телу, таламусу, гипоталамусу, ретикулярной формации, продолговатому и спинному мозгу.
- Болевые импульсы возбуждают нейроны антиноцицептивной системы, что ведет по принципу отрицательной обратной связи к угнетению передачи болевых сигналов.
- Ноцицептивная и антиноцицептивная системы регулируют болевую чувствительность в процессе постоянного взаимодействия.



- Опиоидные пептиды и наркотические анальгетики взаимодействуют с опиоидными рецепторами
- В синапсах, передающих болевые импульсы, опиоидные рецепторы локализованы на пресинаптической и постсинаптической мембранах.
- Воздействие опиоидных пептидов и наркотических анальгетиков на опиоидные рецепторы пресинаптической мембраны С-волокон уменьшает выделение медиаторов ноцицептивных сигналов.
- Постсинаптические рецепторы, вызывая гиперполяризацию нейронов, блокируют проведение импульсов в ноцицептивной системе.

## Классификация лекарственных средств, влияющих на опиоидные рецепторы(наркотические анальгетики).

Препараты можно разделить на 3 группы:

- Анальгетики - полные агонисты (опиоидных рецепторов);
- Анальгетики с комбинированным действием - частичные (парциальные) агонисты или антагонисты опиоидных рецепторов со свойствами агонистов или антагонистов опиоидных рецепторов (средства этой группы слабее угнетают дыхательный центр и обладают меньшим наркотическим потенциалом);
- Антагонисты опиоидных рецепторов.

*В механизме анальгетического действия трамадола выделяют два компонента: взаимодействие с опиоидными рецепторами и усиление тормозящего влияния нисходящих серотонинергических путей на задние рога спинного мозга.*

# АГОНИСТЫ

препараты	Коммерческое название	Влияние на опиоидные рецепторы		
		μ	κ	δ
Производные фенантрена				
Морфин		+++	+	
Кодеин		++	+	
Этилморфин	Дионин	++	+	
Производные пипнридина				
Промедол		++		
Фентанил		+++		
Ремифентанил		+++		
Пиритрамид	Дипидолор	++		
Производные циклогексанола				
Трамадол	Протрадон Трамал	++		

# АГОНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ.

препараты	Коммерческое название	Влияние на опиодные рецепторы		
		μ	κ	δ
<b>Производные фенантрена</b>				
Бупренорфин	Норфин Торгезик	Ч	-	?
Буторфанол	Бефорал Морадол	Ч	+++	?
Нальбуфин	Нубаин	-	++	
<b>Производные бензоморфана</b>				
Пентазоцин	Фортрал	Ч	++	

# АНТАГОНИСТЫ.

препараты	Коммерческое название	Влияние на опиоидные рецепторы		
		μ	κ	δ
Производные фенантрена				
Налорфин	Анторфин	-	+++	
Налоксон	Нарканти	-	-	
Налтрексон		-	-	

# ВЛИЯНИЕ НА ЦНС

## Кора больших полушарий

- Морфин как агонист опиоидных рецепторов вызывает эйфорию и седативный эффект, переходящий в чуткий, поверхностный, богатый сновидениями сон. Вклад в развитие эйфории вносит также повышенная секреция дофамина в коре больших полушарий, полосатом теле, лимбической системе, гипоталамусе.
- Агонисты опиоидных рецепторов (пентазоцин, налорфин), подавляя освобождение дофамина, вызывают дисфорию (греч. dys -отрицательное, phero -переносу) в виде беспокойства, депрессии, неприятных, странных мыслей, дезориентации, ночных кошмаров, галлюцинаций. Бупрофанол и налбуфин вызывают дисфорию реже и в мягкой форме.
- В эксперименте морфин и промедол в токсических дозах оказывают судорожное влияние.

В клинике эти анальгетики провоцируют судороги только при очень тяжелой интоксикации. Для купирования судорог эффективны налоксон и налтрексон.

## Гипоталамус и железы внутренней секреции

- Морфин уменьшает освобождение в гипоталамусе рилизинг-гормонов для гонадотропинов и АКТГ, поэтому вторично подавляет секрецию фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, АКТГ, глюкокортикоидов и тестостерона. Повышает выделение пролактина, гормона роста и вазопрессина (антидиуретический гормон). В больших дозах, активируя центр теплоотдачи, вызывает гипотермию.

## Средний мозг

- Морфин, активируя опиоидные рецепторы в ядрах глазодвигательного нерва, вызывает миоз и легкий спазм аккомодации. Существуют видовые различия в действии морфина: у людей и в эксперименте - у собак он вызывает седативный эффект и миоз, у обезьян - седативное влияние и мидриаз, у представителей семейств кошачьих, парнокопытных и непарнокопытных животных - возбуждение ЦНС и мидриаз.

## Продолговатый мозг

### Дыхательный центр

- Морфин, воздействуя на опиоидные рецепторы, ослабляет реакцию дыхательного центра на возбуждающие стимулы со стороны ретикулярной формации, снижает его чувствительность к углекислому газу и ацидозу, при этом сохраняется активирующее влияние каротидных клубочков. Дыхание становится редким, но компенсаторно углубляется, затем появляется редкое и поверхностное дыхание, при тяжелой интоксикации возникает периодическое дыхание Чейн-Стокса с последующим параличом дыхательного центра. Произвольный контроль дыхания сохраняется.
- Морфин тормозит функцию экспираторных нейронов, участвующих в кашлевом рефлексе. Этот анальгетик назначают как противокашлевое средство в случаях, когда кашель угрожает жизни усиливает кровотечение при травме или туберкулезе.



- Большинство полных агонистов в эквивалентных дозах подавляют дыхание аналогично морфину. Фентанил не только значительно угнетает дыхательный центр, но и вызывает ригидность дыхательной мускулатуры - синдром "деревянной грудной клетки". Ремифентанил оказывает аналогичное действие только при введении в токсической дозе. Трамадол и анальгетики с комбинированным действием нарушают дыхание слабее морфина. Бупренорфин уменьшает вызываемое фентанилом угнетение дыхательного центра без ослабления анальгетического эффекта.
- Кодеин и этилморфин используют при кашле в комбинации с отхаркивающими средствами. Вероятно, кодеин подавляет кашель, воздействуя на специфический тип опиоидных рецепторов.

## Центр блуждающего нерва

- Морфин, возбуждая дорзальное ядро блуждающего нерва, вызывает брадикардию и бронхоспазм (также освобождает гистамин из тучных клеток).

## Рвотный центр

- Морфин вызывает тошноту у 40% людей и рвоту у 15% как стимулятор хеморецепторов триггерной зоны рвотного центра. Другие наркотические анальгетики обладают слабым рвотным эффектом.

- Сосудодвигательный центр

Морфин в терапевтических дозах не изменяет функцию сосудодвигательного центра, при отравлении вызывает его угнетение.

- Спинной мозг

Морфин усиливает спинальные сухожильные рефлексy, но подавляет супраспинальные рефлексy (снотворные средства угнетают оба вида рефлексов).

## ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

- Морфин вызывает ортостатическую гипотензию вследствие брадикардии и расширения сосудов. Вазодилатация обусловлена освобождением гистамина и ростом в крови содержания углекислоты.
- Промедол при введении в вену вызывает тахикардию. Пентазоцин и буторфанол, освобождая норадреналин из периферических симпатических нервов, повышают частоту сердечных сокращений и АД. У больных стенокардией эти анальгетики увеличивают давление крови в аорте и легочной артерии, конечно-диастолическое давление, работу сердца.

## ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНЫ С ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРОЙ

- Морфин вызывает бронхоспазм, спазм сфинктеров желудка (эвакуация удлиняется), кишечника, желчевыводящих и мочевыводящих путей, тормозит пропульсивную перистальтику кишечника, не изменяя ритмическую перистальтику.
- Нарушение перистальтики в сочетании с повышением вязкости содержимого кишечника сопровождается обстипацией (лат. *obstipō*-набиваю, заполняю). Спазмогенное действие других анальгетиков выражено слабее, в частности, промедол меньше морфина увеличивает тонус мочевыводящих путей, бупренорфин и пентазоцин слабее вызывают спазм сфинктера Одди и желчных протоков.

- Морфин увеличивает давление в желчном пузыре в 10 раз; подавляет рефлекс на мочеиспускание и дефекацию; расслабляет матку, снижает частоту и амплитуду ее сокращений при родах, удлиняет роды. Нарушает дыхание плода (повышается неонатальная летальность).
- Промедол повышает сократительную деятельность матки, не препятствуя открытию ее шейки; меньше морфина вызывает дыхательные расстройства у плода.
- Пентазоцин плохо проникает через плацентарный барьер и слабо влияет на дыхание плода.

# ПРИМЕНЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- Наркотические анальгетики назначают при острой боли не только из-за гуманных соображений, но и для профилактики болевого шока. Препараты вводят нерегулярно ("по требованию"), больным не сообщают, какое средство они получают, так как в возникновении наркомании большое значение имеет психологическая подготовка.
- В последнее время оптимальными методами обезболивания считают постоянную внутривенную инфузию анальгетиков с заданной скоростью при помощи автоматического шприца, а также "контролируемую пациентом анальгезию" (КПА).

# ПРИМЕНЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- Введение анальгетиков в эпидуральное пространство обеспечивает глубокое обезболивание с минимальными побочными эффектами (уменьшается риск угнетения дыхания, тошноты и рвоты). Эпидурально применяют морфин, промедол, фентанил и бупренорфин в дозах, составляющих 1/5 от доз, рекомендованных для вливания в вену.
- Наркотические анальгетики применяют при состояниях, сопровождающихся острой болью, -травмах, ожогах, инфаркте миокарда, перитоните (после постановки диагноза и решения вопроса об операции), почечной колике (препарат выбора - промедол), печеночной колике (препараты выбора - бупренорфин, пентазоцин). При спазмах гладкой мускулатуры наркотические анальгетики комбинируют с М-холиноблокаторами и миотропными спазмолитиками.



# ПРИМЕНЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- Наркотические анальгетики используют для премедикации при предоперационной подготовке больных, испытывающих сильную боль, а также при боли в послеоперационном периоде.
- Промедол и пентазоцин показаны для обезболивания родов.
- Единственным хроническим заболеванием, при котором допустимо назначение наркотических анальгетиков, являются запущенные формы злокачественных опухолей.

В онкологической практике предпочитают трамадол, бупренорфин, буторфанол, нальбуфин, пентазоцин, реже вызывающие зависимость. Рационально также применение фентанила в форме кожного пластыря (трансдермальная терапевтическая система ДЮРОГЕЗИК, обеспечивающая обезболивание в течение 72 часов). Используют таблетки с контролируемым высвобождением наркотических анальгетиков в течение 12 часов (препараты морфина МСТ КОНТИНУС, ДОЛТАРД; препарат дигидрокодеина тартрата ДНС КОНТИНУС; препараты трамадола ТРАМАЛ РЕТАРД, ТРАМУНДИН РЕТАРД).

# ПРИМЕНЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- Сильнодействующий наркотический анальгетик фентанил применяют для нейролептаналгезии и атаралгезии. Для нейролептаналгезии фентанил вводят совместно с нейролептиком дроперидолом в соотношении доз 1:50 (выпускается комбинированный препарат ТАЛАМОНАЛ). Фентанил практически полностью устраняет боль. Дроперидол уменьшает тревогу, страх, создает психический покой, оказывает противорвотное, противошоковое действие, расслабляет скелетные мышцы. Нейролептаналгезию используют для потенцированного наркоза, проведения нетравматических операций, нейрохирургических операций (когда необходимо сохранение сознания для контакта с больным), при инфаркте миокарда.
- Атаралгезию (транквилоаналгезию) проводят комбинацией фентанила и сильных транквилизаторов бензодиазепинового ряда (феназепам, сибазон). Ограничение для этих методов обезболивания - опасность сильного угнетения дыхания.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- наркотические анальгетики противопоказаны детям до 1 года (морфин - детям до 3 лет), сильном истощении, угнетении дыхания, черепно-мозговой травме. При назначении наркотических анальгетиков нейрохирургическим больным расширяются сосуды головного мозга, и повышается внутричерепное давление вследствие гиперкапнии (углекислый газ расширяет мозговые сосуды).
- Фентанил запрещен для применения при операциях кесарева сечения (до экстракции плода) и других акушерских манипуляциях, выраженной гипертензии в малом круге кровообращения, пневмонии, ателектазе, инфаркте легких, бронхиальной астме, болезни Паркинсона (усиливает ригидность мышц).
- Бупрофанол и пентазоцин не назначают пациентам с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью.

## ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ МОРФИНОМ

- При введении в вену средняя терапевтическая доза морфина составляет 10мг, средняя токсическая доза - 30мг, средняя летальная доза - 120мг. Введение морфина под кожу при шоке может не сопровождаться анальгезией, так как нарушается всасывание из подкожной клетчатки. Неопытный врач повторяет инъекции морфина, что вызывает интоксикацию.
- Симптомы отравления морфином - эйфория, утрата болевых реакций, гипотермия, рост внутричерепного давления, отек мозга, клонико-тонические судороги, ступор, переходящий в кому.
- Спинальные сухожильные рефлексy сохраняются (в отличие от отравления снотворными средствами).

- Возникают аритмия, артериальная гипотензия, отек легких, миоз (при сильной гипоксии зрачки расширяются - мидриаз), рвота, задержка мочеиспускания и дефекации, повышается потливость.
- Дыхание поверхностное, редкое (2- 4 в минуту), затем периодическое. Нарушения дыхания усугубляются из-за бронхоспазма. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.
- Для постановки диагноза необходима регистрация трех симптомов - комы, сужения зрачков и угнетения дыхания.

## НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРЫ ПОМОЩИ

- Неотложные меры помощи при отравлении направлены на ликвидацию дыхательных расстройств. Проводят искусственную вентиляцию легких под положительным давлением, отсасывают бронхиальное отделяемое. Используют конкурентные антагонисты – налоксон или налтрексон. Они эффективны при интоксикации любыми наркотическими анальгетиками (при отравлении средствами с комбинированным действием необходимы большие дозы), уменьшают психотомиметическое действие пентазоцина. При использовании налоксона дыхание становится более частым, чем до отравления.

# НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРЫ ПОМОЩИ

- После восстановления нормального дыхания удаляют невсосавшийся яд из желудочно-кишечного тракта, учитывая его длительное пребывание в желудке вследствие спазма пилорического сфинктера. Для промывания используют уголь активированный или калия перманганат в 0,05% растворе. Оба антидота применяют повторно и независимо от пути введения морфина, который как алкалоид (органическое основание) находится в крови в виде липидорастворимых нейтральных молекул, способных проникать в желудок простой диффузией по градиенту концентрации. Промывание требует особой осторожности (опасность судорог, разрыва пищевода, аспирации угля при рвоте).

## ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

- Группу риска для формирования зависимости составляют пациенты с хронической болью, не угрожающей развитием тяжелых осложнений (головная боль, боль в спине, периферическая нейропатия).
- Наиболее опасны героин и синтетическое средство альфа-метилфентанил (его наркогенный потенциал в 600раз выше, чем у морфина)
- Наркомания характеризуется психической, физической зависимостью и привыканием.
- Эйфория обусловлена стимулирующим влиянием наркотических анальгетиков в структурах головного мозга, участвующих в формировании положительных эмоций (кора больших полушарий, полосатое тело, гиппокамп, миндалина, гипоталамус). Для морфиновой эйфории характерны исчезновение неприятных переживаний, переключение на приятные размышления и ощущения. Желание испытать эйфорию и возникающая после отмены наркотических анальгетиков депрессия приводят к психической зависимости.



## ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

- Физическую зависимость связывают с глубоким вмешательством наркотических анальгетиков в метаболизм медиаторов головного мозга. На этапе физической зависимости отмена наркотических анальгетиков сопровождается абстинентным синдромом по типу синдрома отдачи.
- Ранние признаки абстинентного синдрома (появляются через 5-7 дней после отмены):
  - ❖ Страстное желание принимать наркотическое средство;
  - ❖ Усталость, раздражительность, бессонница, тревога, дисфория;
  - ❖ Спонтанная боль, атаксия, частое дыхание, гипертермия;
  - ❖ Зевота, тошнота, рвота, диарея;
  - ❖ Расширение зрачков;
  - ❖ Потливость, пилоэрекция ("гусиная кожа");
  - ❖ Артериальная гипертензия.

## ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

- Спустя 6 месяцев после прекращения приема наркотических анальгетиков сохраняются тревога, бессонница, дыхательные расстройства.
- Привыкание (толерантность) позволяет переносить без симптомов острого отравления 0,25-0,5г морфина.
- Трамадол, бупренорфин, буторфанол, нальбуфин, пентазоцин вызывают лекарственную зависимость значительно реже, чем полные агонисты опиоидных рецепторов.
- Механизмы абстинентного синдрома и привыкания связаны с нарушением обмена опиоидных пептидов. При повторных приемах анальгетиков образуются антитела против опиоидных пептидов, уменьшается их выделение по принципу отрицательной обратной связи. Для возбуждения опиоидных рецепторов необходимо увеличивать дозу препаратов (привыкание). После отмены анальгетиков дефицит эндогенных пептидов сохраняется, поэтому опиоидные рецепторы остаются свободными (абстинентный синдром)