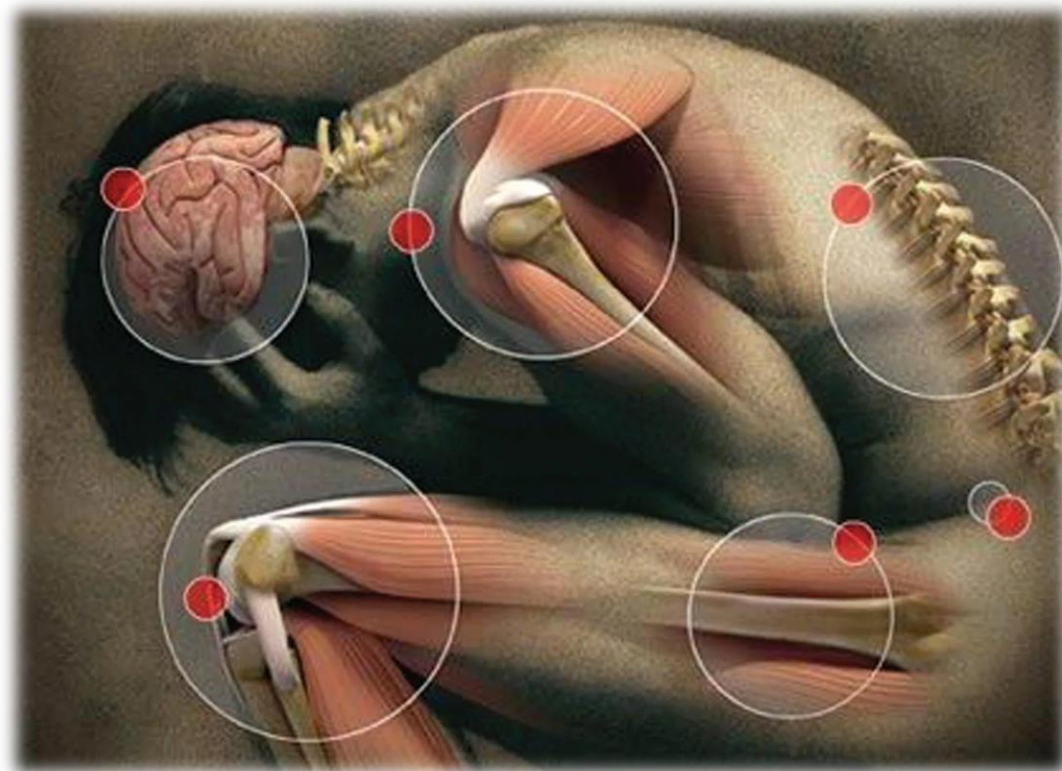




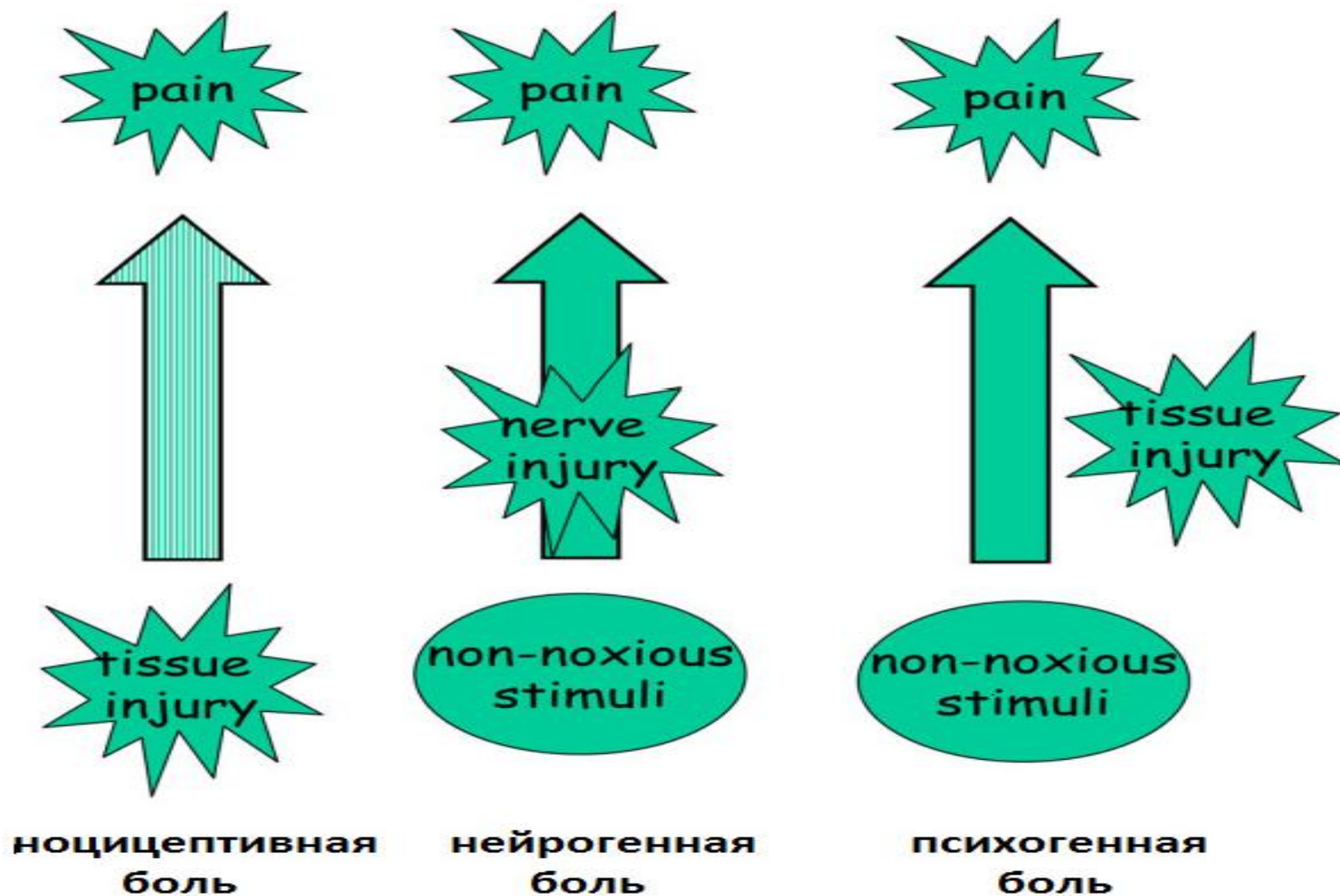
НАРКОТИЧЕСКИЕ И НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

**Колледж
Сестринское дело
Очно-заочная форма обучения**

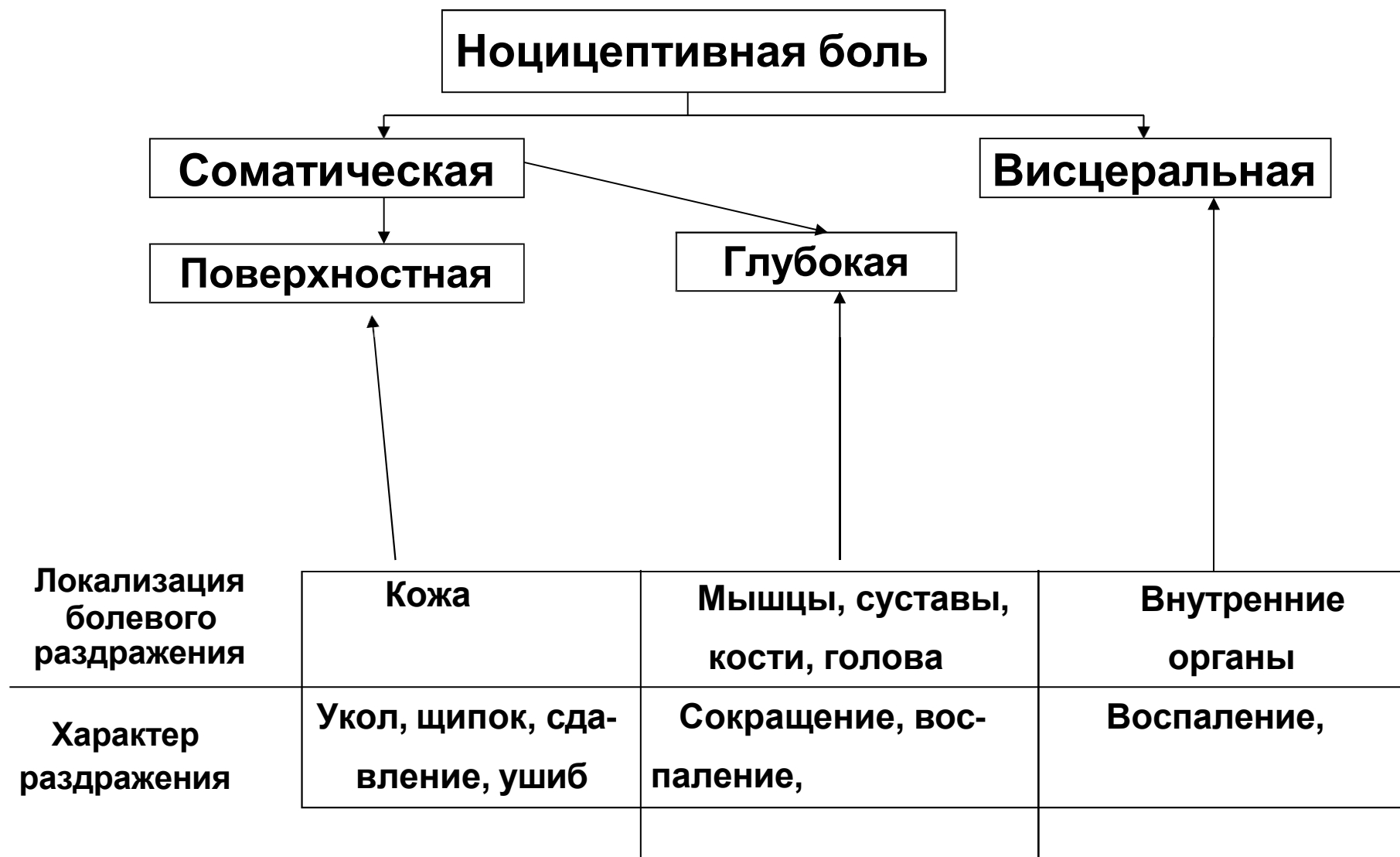
■ **Боль** - это неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное действительным или возможным повреждающим воздействием на ткани



Классификация болевых синдромов



Классификация ноцицептивной боли по ее характеру и локализации



Анатомо-физиологические особенности ноцицептивной системы

- **Первичная боль (эпикритическая)**
- **Вторичная боль (протопатическая)**

Первичная боль

- Первичная боль в большинстве случаев соматическая поверхностная или глубокая, **имеет адаптационное значение**)
- Активирует воспалительные процессы, не нарушает трофику тканей, не вызывает их гипоксию, стимулирует пролиферативные процессы
- Короткий латентный период (0,1 с)
- **Хорошо локализована и детерминирована** по качеству (порез, укол, щипок и т.д.) с точной оценкой длительности и интенсивности ноцицептивного стимула
- Имеет **острый характер** и исчезает после прекращения действия раздражителя

Вторичная боль

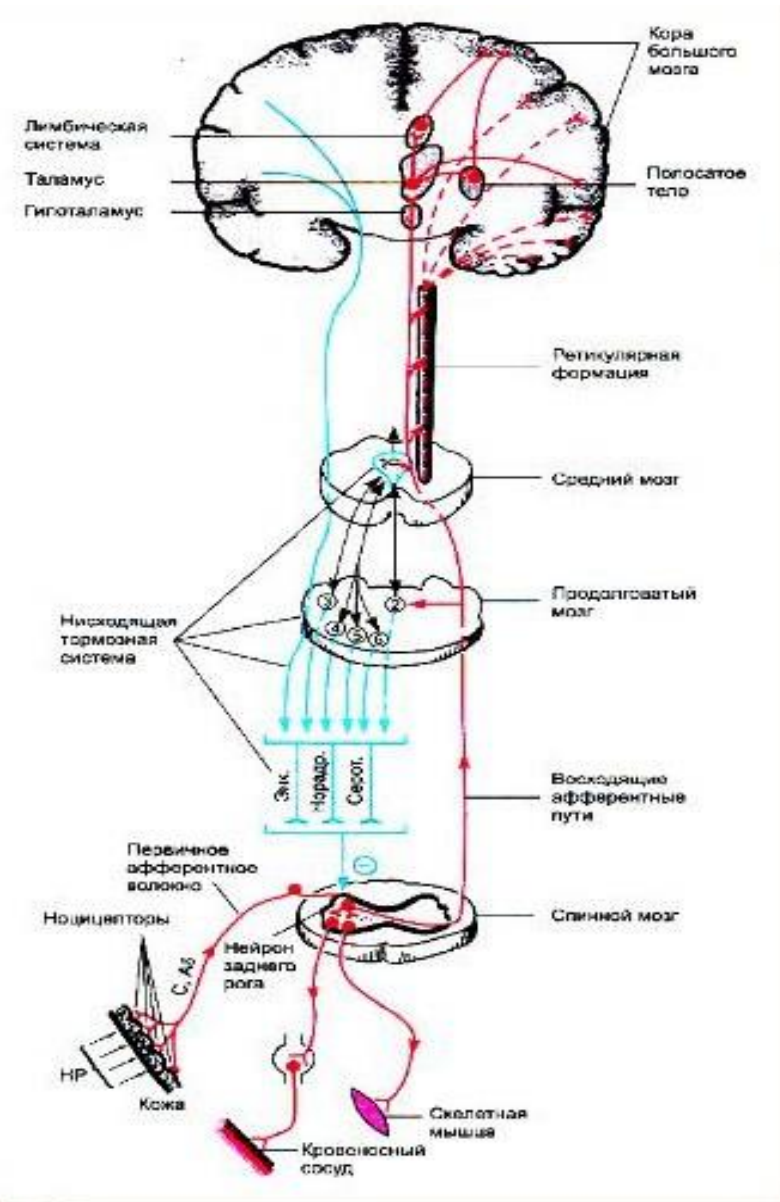
- Протопатическая боль в большинстве случаев **висцеральная, является дезадаптирующей, дезинтегрирующей в деятельности функциональных систем**
- Вызывает тоническое сокращение мышц, тормозит активность репаративных процессов, развитие коллатералей, приводит к гипоксии тканей, ацидозу, изменению трофики тканей
- Длительный латентный период
- **Плохо локализована и детерминирована по качеству, сопровождается висцеромоторными, эмоционально-аффективными и психическими проявлениями**
- Носит диффузный, тягостный характер (**ощущение тупой боли**), сохраняется после прекращения действия раздражителя

Пути проведения болевой чувствительности



Субъективное **восприятие боли зависит** не только от силы повреждающего воздействия, но и в значительной мере от **баланса активности систем ноцицепции и антиноцицепции**:

- Повышение функциональной активности ноцицептивной системы или снижение активности антиноцицептивной системы вызывает **уменьшение болевого порога**
- Снижение активности ноцицептивной системы при одновременном повышении активности антиноцицептивной системы обеспечивает **повышение болевого порога**



Значение надсегментарных структур ЦНС в проведении вторичной боли

- Надсегментарные структуры ЦНС – кора, лимбическая система, стволосо-диэнцефальные образования формируют мотивационно–аффективные, вегетативно-гуморальные, когнитивные компоненты болевого поведения
- Ноцицептивная информация на уровне ствола мозга (**ретикулярная формация**) определяет гемодинамические, вегетативные проявления боли и включает системные реакции (сосудодвигательные, дыхательные, гуморальные, поведенческие)
- На уровне **гипоталамуса и образований лимбического** комплекса происходит формирование эмоциональных и поведенческих реакций, вегетативных и эндокринных сдвигов, сопровождающих боль
- **Таламус – «входные ворота»** и релейный центр для всей афферентной импульсации, поступающей от нижележащих отделов к коре головного мозга, выполняет функцию коллектора, где **собирается и анализируется сенсорная информация**

Значение надсегментарных структур ЦНС в проведении вторичной боли

Окончательный анализ поступающей ноцицептивной информации осуществляется корой теменных, лобных и височных долей

- **соматосенсорная кора осуществляет пространственно-временной анализ болевой информации**
- **фронтальные отделы коры**
- **обеспечивают когнитивные и поведенческие компоненты** интегративной реакции на боль
- **участвуют в формировании мотивационно-аффективной оценки болевого ощущения**
- **височные отделы коры формируют сенсорную память** (оценка актуального болевого ощущения в сравнении с предыдущими)

Нейромедиаторные антиноцицептивные системы

Нисходящая тормозная система

- **Опиоидная**
 - **Энкефалинергическая**
- **Неопиоидная**
 - **Норадренергическая**
 - **Серотонинергическая**
 - **Дофаминергическая**
 - **Холинергическая**
 - **ГАМК-ергическая**

Гуморальные антиноцицептивные системы

- **Опиоидная**
 - **Энкефалины, эндорфины, эндоморфины, динорфины и т.д.**
- **Неопиоидная**
 - **Пептиды и другие регуляторы**

Фармакологические методы обезболивания

- Средства для общего обезболивания:
 - средства для наркоза (для ингаляционного и неингаляционного наркоза – фторотан, азота закись, гексенал и т.д.)
 - наркотические и ненаркотические (в том числе смешанного типа) анальгетики (морфин, промедол, парацетамол, трамадол и т.д.)
 - препараты разных фармакологических групп с анальгетической активностью (клофелин, карбамазепин и т.д.)

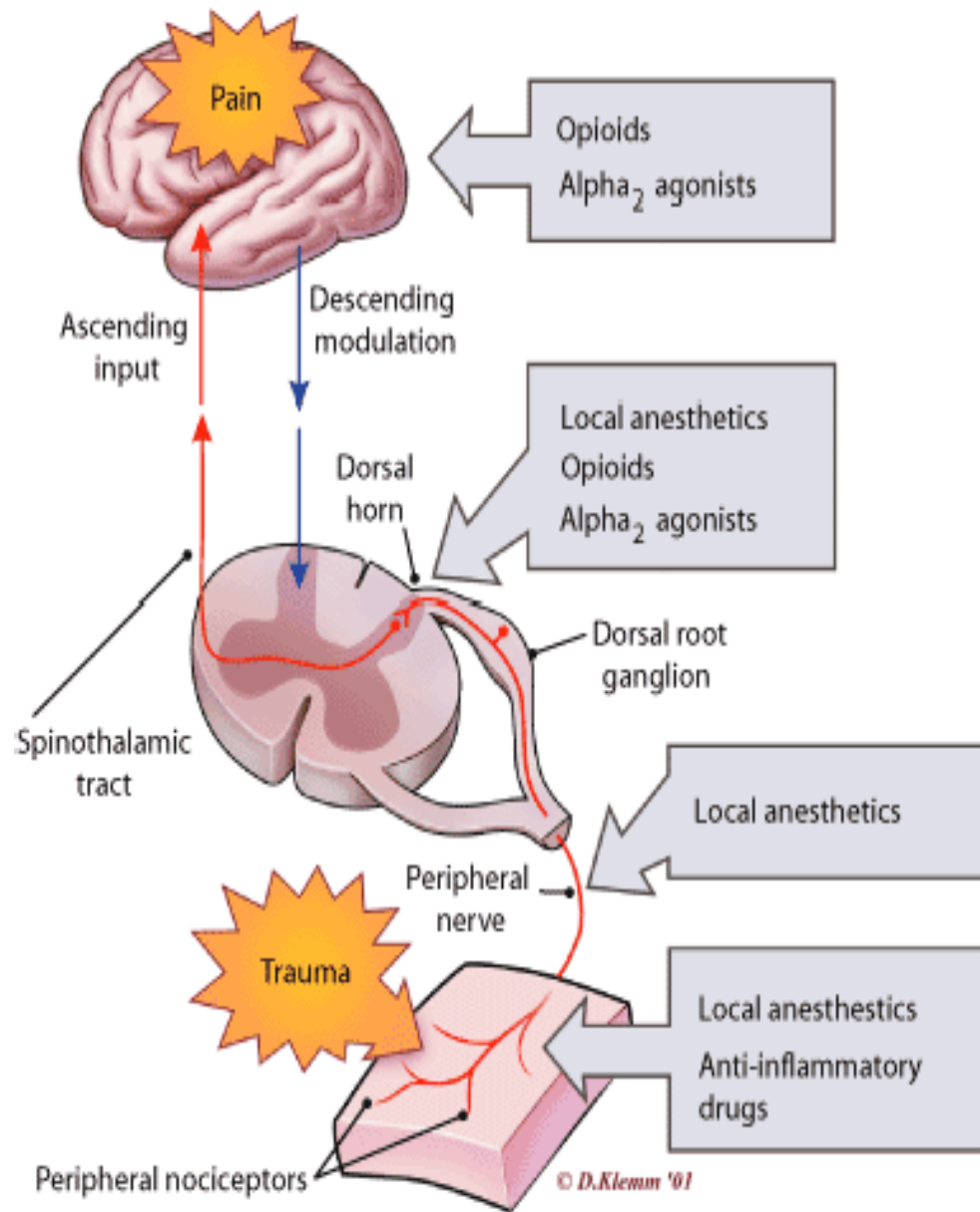
Фармакологические методы обезболивания

- Средства для местного обезболивания (местные анестетики)
 - новокаин, анестезин
- Средства комбинированного действия:
 - Нейролептаналгезия
нейролептик + наркотический анальгетик
(таламонал = фентанил + дроперидол)
 - Сбалансированная анестезия (атаралгезия)
анксиолитик + наркотический анальгетик
(сибазон + фентанил)
 - Диссоциативная анестезия (кетамин)*

* Кетамин вызывает общее обезболивание и легкий снотворный эффект с частичной утратой сознания, не вызывая хирургический наркоз, угнетает одни образования в ЦНС и не влияет/возбуждает другие, т.е. имеется определенная диссоциация в его действии

Анальгетики

- **обезболивающие ЛС резорбтивного действия**
- **избирательно подавляют болевую чувствительность**
- **не выключают сознание**
- **не угнетают другие виды чувствительности**



Классификация анальгетиков

I. Опиоидные (наркотические) анальгетики

- **Агонисты опиоидных рецепторов**
 - Морфина гидрохлорид*
 - Тримеперидина гидрохлорид* (Промедол)
 - Фентанил*
 - Суфентанил
- **Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов**
 - Пентазоцин
 - Налбуфин*
 - Бупренорфин*

II. Неопиоидные препараты центрального действия с анальгетической активностью

- **Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики**
 - Производные парааминофенола
 - Парацетамол*

Классификация анальгетиков

- **Препараты из различных фармакологических групп с анальгетической активностью**
 - **Карбамазепин***
(противоэпилептическое средство)
 - **Клонидин*** (α_2 -адреномиметик, антигипертензивное средство)
 - **Амитриптилин*** (антидепрессант)
 - **Кетамин*** (антагонист NMDA-рецепторов, диссоциативная анестезия)
 - **Динитроген оксид*** (закись азота, средство для ингаляционного наркоза)
- **Анальгетики смешанного механизма действия (опиоидный и неопиоидный компоненты)**
 - **Трамадол***

Классификация опиоидных анальгетиков по химической структуре

■ производные фенантрена

- морфин (μ -рецепторы +++; κ +++; δ +++);
- налорфин (μ -рецепторы - ; κ +++; δ -)

■ производные пиперидина

- промедол (μ -рецепторы ++; κ +; δ +)
- фентанил (μ -рецепторы +++; κ +; δ +), суфентанил;

■ производные бензоморфанов

- пентазоцин (μ -рецепторы -; κ ++)

Отличительные особенности наркотических анальгетиков

- **Высокая анальгетическая активность**
- **Влияние на психические функции**
 - эйфория, дисфория
- **Развитие толерантности при повторном применении**
- **Физическая зависимость**
 - компенсаторная адаптация в нейрональных сетях
 - новый уровень гомеостаза
- **Психическая зависимость**
 - Развивается чрезвычайно редко при лечении боли
- **Абстинентный синдром**
 - внезапное прекращение приема наркотического анальгетика
попытка организма восстановить новый уровень гомеостаза,
сформированный в условиях хронического употребления
опиоидных анальгетиков
- **Специфические антагонисты**
 - Налоксон, налтрексон

Показания к применению наркотических анальгетиков

- **Обезболивание**
- **Острые и хронические интенсивные боли различной этиологии травмы, ожоги, отморожения, инфаркт миокарда, перитонит, злокачественные новообразования, заболевания внутренних органов, послеоперационный период**
- **Премедикация**
- **Эпидуральная и субарахноидальная анестезия (морфин)**
- **Нейролептанальгезия (таламонал), атаралгезия**
- **Обезболивание родов (тримеперидин)**
- **Печеночные (бупренорфин), почечные колики, спастическая непроходимость (тримеперидин)**
- **Отек легких, острая левожелудочковая недостаточность (морфин, нейролептанальгезия)**
- **Шок (в комбинации с другими препаратами)**
- **Кашель**
- **подавление непродуктивного кашля (кодеин, этилморфин)**

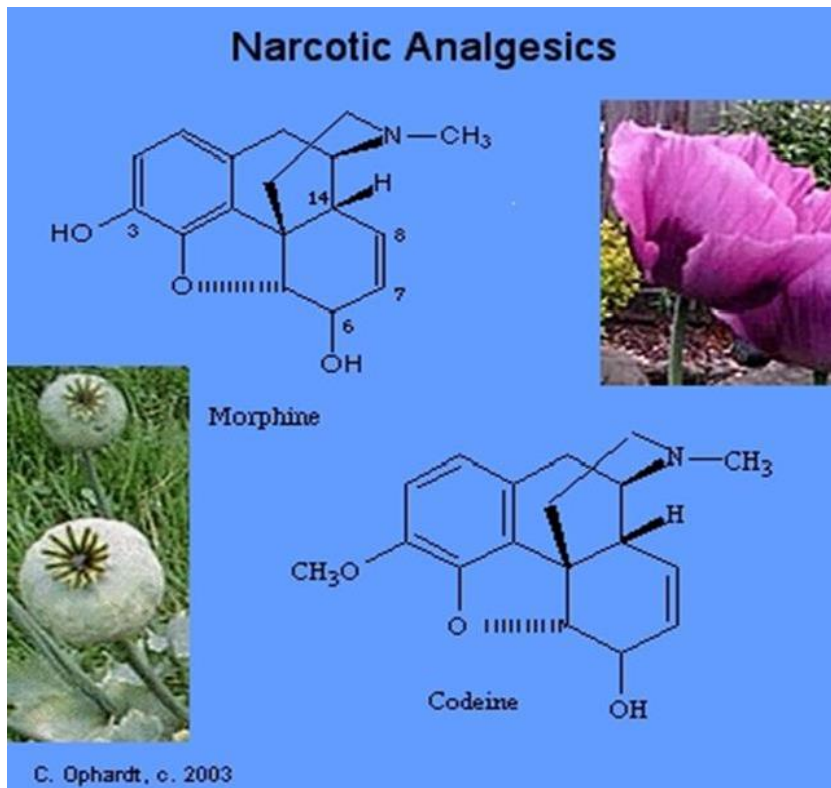
Природный источник опиоидных анальгетиков

Опий - высохший млечный сок мака снотворного (*Papaver somniferum*). Используется более 6000 лет. Впервые упоминается в клинописи Шумера (IV тыс. до н.э.). Действие опия на человека описал греческий врач Теофраст (372-287 гг. до н.э.). В средние века популярность опия как анальгетика возродили Парацельс (1493-1541) и Томас Сиденхем (1624-1689)



- **Опий содержит более 20 алкалоидов (20%) и балластные вещества (сапонины)**
- **Алкалоиды фенантренового ряда морфин—10%, кодеин— 0,5% (обладают анальгезирующей и противокашлевой активностью) тебаин – 0,2% (сырье для полусинтетических «опиоидов»)**
- **Алкалоиды изохинолинового ряда папаверин – 1%, носкапин – 6%, лауданозин (проявляют свойства миотропных спазмолитиков)**

Термины «опиаты» и «опиоиды»

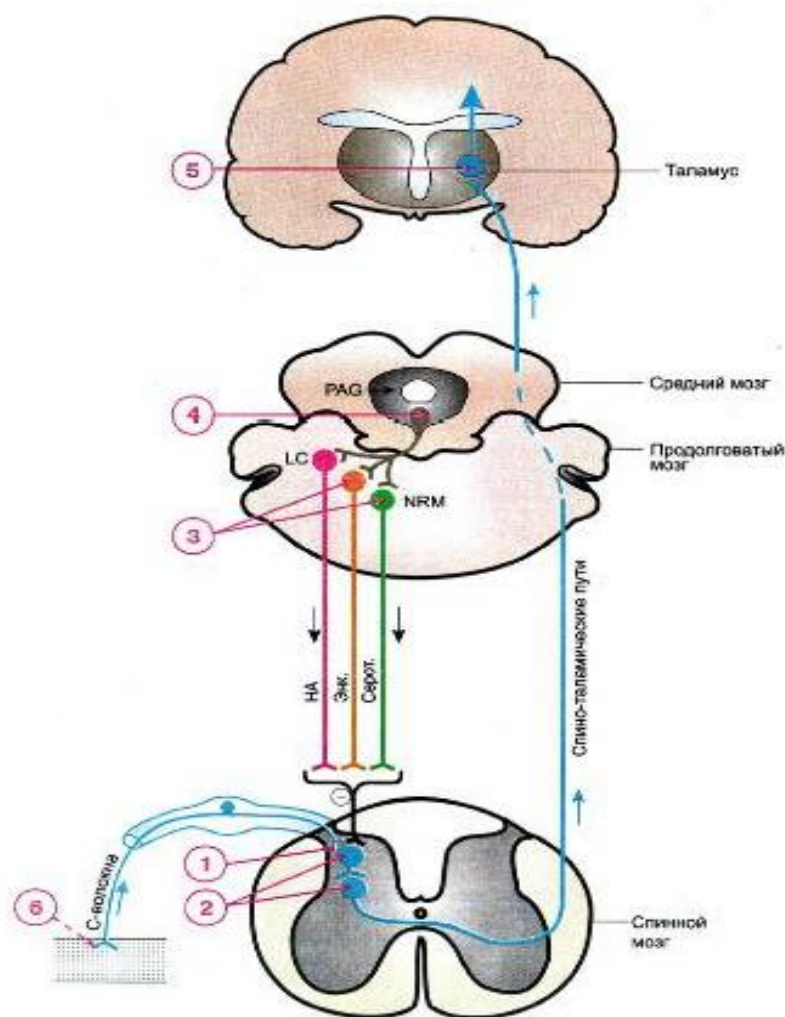


- Морфин выделен из опия в 1806 году ганноверским фармацевтом Сертюрнером, который назвал по имени древнегреческого бога сновидений Морфея, сына Гипноса (Morpheus, от греч. morphe – «форма», являлся в сноведениях в образах людей, животных, природных стихий)
- Вскоре были выделены кодеин (метилморфин; Робике, 1832) и папаверин (Мерк, 1848)

■ «Опиаты» - природные вещества, получаемые из опия (морфин, кодеин, омнопон)

■ «Опиоиды» - полусинтетические и синтетически производные и аналоги

Возможные точки приложения действия морфина



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 угнетению 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 — околотоводное серое вещество; LC — голубое пятно; NRM — большое ядро шва; НА — адренергические волокна; Энк. — энкефалинергические волокна; Серот. — серотонинергические волокна; (—) — тормозное влияние.

Основные эффекты морфина (центральные)

❖ Угнетающие

- Подавление боли
- Седативный и снотворный эффекты
- Снижение секреции АКТГ, гонадотропных гормонов
- Угнетение центра терморегуляции
- Угнетение центра дыхания
- Угнетение кашлевого рефлекса
- Подавляет супраспинальные рефлексы

❖ Стимулирующие

- Эйфория
- Повышение продукции пролактина, СТГ, антидиуретического гормона
- Стимуляция центров глазодвигательных нервов (миоз)
- Стимуляция центра блуждающего нерва (брадикардия, бронхоспазм, выделение гистамина из тучных клеток)
- Стимуляция рецепторов пусковой зоны рвотного центра
- Усиление спинальных сухожильных рефлексов

Основные эффекты морфина (периферические)

❖ Угнетающие

- Угнетение проводимости миокарда (брадикардия)
- Угнетение моторики желудка и пропульсивной перистальтики кишечника
- Угнетение секреции желез желудка, поджелудочной железы, кишечника
- Снижение тонуса матки
- Снижение почечного кровотока

❖ Стимулирующие

- Повышение тонуса сфинктеров ЖКТ
- Повышение тонуса мышц кишечника
- Повышение тонуса сфинктера Одди
- Повышение тонуса мышц бронхов
- Повышение тонуса сфинктеров мочеточников и мочевого пузыря

Побочные эффекты морфина

- **Физическая и психическая зависимость**
- **Угнетение центра дыхания**
- **Ваготония**
- **Брадикардия, снижение АД**
- **Бронхоспазм**
- **Диспептические расстройства
(тошнота, рвота, обстипация)**
- **Атония кишечника, холестаз**
- **Нарушение оттока мочи**

Тримеперидин (промедол)

- **Синтетический опиоид**, производное N-метилпиперидина, **полный агонист** опиоидных рецепторов
- В отличие от морфина:
 - **уступает морфину в 3-4 раза** по обезболивающему эффекту
 - стимулирует сократительную активность миометрия, **не препятствуя открытию шейки матки**, в меньшей степени угнетает дыхание у плода
 - оказывает **спазмолитический эффект** (препарат выбора при почечной колике)
- **Показания**
выраженный болевой синдром (травмы, злокачественные новообразования, послеоперационный период и др.), предоперационная подготовка, обезболивание родов, почечные, печеночные колики
- **Побочные эффекты**
 - N-деметилованный метаболит тримеперидина возбуждает ЦНС (галлюцинации, тремор, судороги)
 - тахикардия при в/в введении
 - тошнота, рвота, слабость, головокружение, возможно развитие зависимости

Фентанил

- **Синтетический опиоид**, производное фенилпиперидина, **агонист** опиоидных рецепторов
- **В отличие от морфина:**
 - **высоко липофильный**, быстро проникает в ткани мозга, действует **через 1-3 мин**, эффект **кратковременный (20-30 мин)** из-за перераспределения в жировое депо
 - по обезболивающей активности **превосходит морфин в 100-300 раз**
 - выражено, но непродолжительно **угнетает центр дыхания** (вплоть до остановки дыхания), **вызывает ригидность** дыхательной мускулатуры («деревянная грудная клетка»)
- **Показания**
премедикация перед хирургическими операциями, вводный наркоз, послеоперационная анестезия, нейролептанальгезия, хронические боли (трансдермальная система фентанила)

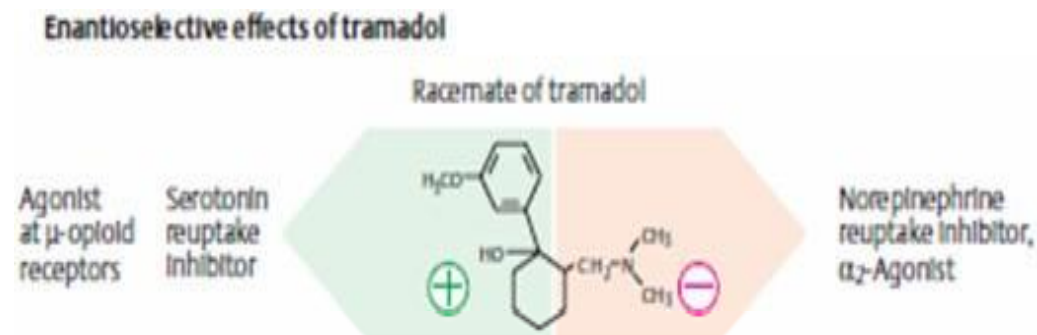
Бупренорфин

- **Парциальный мю-опиоидный агонист**
- **В отличие от морфина:**
 - по обезболивающей активности **превосходит морфин в 25-60 раз**
 - **низкая биодоступность** за счет интенсивного распада в печени при первичном пассаже через печеночный барьер (в/м, сублингвально)
- **сублингвальные лекарственные формы «Subutex», «Suboxone» (с налоксоном - снижение риска развития побочных эффектов и зависимости к бупренорфину)**
 - **однократный режим дозирования**
 - **начало действия через 30-60 минут**
 - **максимальный эффект через 120 минут** после приема сублингвальной дозы
- **Фармакодинамический мю-опиоидный эффект продолжается от 24 до 48 часов за счет длительной оккупации мю-опиоидных рецепторов**
- **Побочные эффекты**
 - **седация, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, респираторная депрессия (реверсируется достаточно высокими дозами налоксона)**
 - **может вызывать синдром отмены при введении морфиноподобных агонистов, развиваться физическая зависимость**

Трамадол

- Трамадол 4-фенил-пиперидиновый аналог кодеина **неселективный агонист опиоидных рецепторов** с наибольшим сродством к мю-рецепторам

- не угнетает дыхание и кровообращение
- не нарушает моторику ЖКТ и мочевыводящих путей
- при длительном применении не вызывает зависимость
- стимулирует высвобождение норадреналина, серотонина (усиление нисходящих тормозных влияний)
- является агонистом α_2 -адренорецепторов
- влияет на ГАМК-ергическую передачу



- **Показания**

- согласно критериям *ВОЗ о трехступенчатой* терапии боли, находится на второй ступени (опиоид средней анальгетической потенции):
- купирование умеренных и сильных болевых синдромов различного генеза (при злокачественных опухолях, остром инфаркте миокарда, невралгиях, травмах), при противопоказаниях/отсутствии эффекта НПВС

Пролонгированные формы опиоидов

- **Фентанил («Дюрогезик»)** ТТС 25 мкг/ч содержит 2,5 мг фентанила, ТТС 50 мкг/ч содержит 5 мг фентанила, ТТС 75 мкг/ч содержит 7,5 мг фентанила, ТТС 100 мкг/ч содержит 10 мг фентанила
- **«Дюрогезик»** выпускается в 4 модификациях различной силы действия, состав которых одинаков при расчете на единицу площади пластыря (10, 20, 30 и 40 см²) для высвобождения в системный кровоток 25, 50, 75 и 100 мкг фентанила в час, что составляет приблизительно 0,6, 1,2, 1,8 и 2,4 мг в сутки
- **«Виргенех»** 72-часовая трансдермальная форма обеспечивает постепенное высвобождение бупренорфина 35, 52,5 и 70 мкг/час, выпускается в Европе для лечения персистирующей боли

Антагонисты опиоидных рецепторов

- Налоксон, налтрексон - полные конкурентные антагонисты мю-, дельта- и каппа-опиоидных рецепторов, вытесняет агонисты из связи с ними

Имеют сравнительно высокое сродство к мю-рецепторам и меньший аффинитет к другим подтипам опиоидных рецепторов

- Налоксон
 - мало эффективен при приеме внутрь, имеет короткую продолжительность действия (1-2 часа в/в)
 - полностью устраняет эффекты морфина в течение 1-3 мин
 - вызывает абстиненцию у морфин-зависимых пациентов
 - при передозировке эффективно нормализует дыхание, сознание, величину зрачков, активность кишечника и т.д.
 - показания
 - острая интоксикация наркотическими анальгетиками (обычная доза 0,1-0,4 мг в/в)
- Налтрексон используется в комплексной терапии опиоидной зависимости после купирования абстинентного синдрома