

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Лекция для учащихся СПО
фармацевтического факультета
Позднякова С.В.

наркотические лекарственные средства –

лекарственные препараты и фармацевтические субстанции, содержащие наркотические средства и включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, в соответствии с законодательством РФ, международными договорами РФ, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года; *(12 апреля 2010 года N 61-ФЗ)*

ПРИКАЗ МЗ РФ N 1175н от 20 декабря 2012 г.

- Наркотические и психотропные лекарственные препараты списка II Перечня выписываются на специальном рецептурном бланке 107/у-НП по форме, утвержденной приказом МЗ РФ от 1 августа 2012 г. N 54н.
- Рецептурный бланк формы N 148-1/у-88 предназначен для выписывания:
 - 1) психотропных веществ, внесенных в список III Перечня,
 - 2) иных лекарственных препаратов, подлежащих предметно- количественному учету (ПКУ);

4 Списка наркотических средств и психотропных веществ:

Список I – запрещенные: *диацетилморфин (героин), леворфанол (леморан), метадон, ...*

Список II - ограниченные с полным контролем оборота (№ 107/у-НП)

Список III - ограниченные с исключением некоторых мер контроля (№ 148-1/у-88) :

Бупрофанола тартрат (Бупрофанол, Стадол, Морадол), Трамадол (Трамал), Трамадола гидрохлорид 37,5 мг + парацетамол 325 мг (Залдиар), Клонидин (Клофелин, Гемитон)

**ПОРЯДОК
ОТПУСКА ФИЗИЧЕСКИМ ЛИЦАМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИХ
КРОМЕ МАЛЫХ КОЛИЧЕСТВ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ПСИХОТРОПНЫХ
ВЕЩЕСТВ И ИХ ПРЕКУРСОРОВ ДРУГИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА (Приказ МЗ РФ от 17 мая 2012 г. N 562н)**

комбинированные **кодеин**содержащие препараты
опускаются из аптек, аптечных пунктов и аптечных киосков по
рецептам, выписанным на рецептурных бланках формы

№ 148-1/у-88

в количестве (в пересчете на чистое
вещество) **до 20 мг** (на 1 дозу **твердой
лекарственной формы**) или
в количестве **до 200 мг** (на **100 мл** или **100 г**
жидкой лекарственной формы для
внутреннего применения);

№ 107-1/у

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ЛС

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

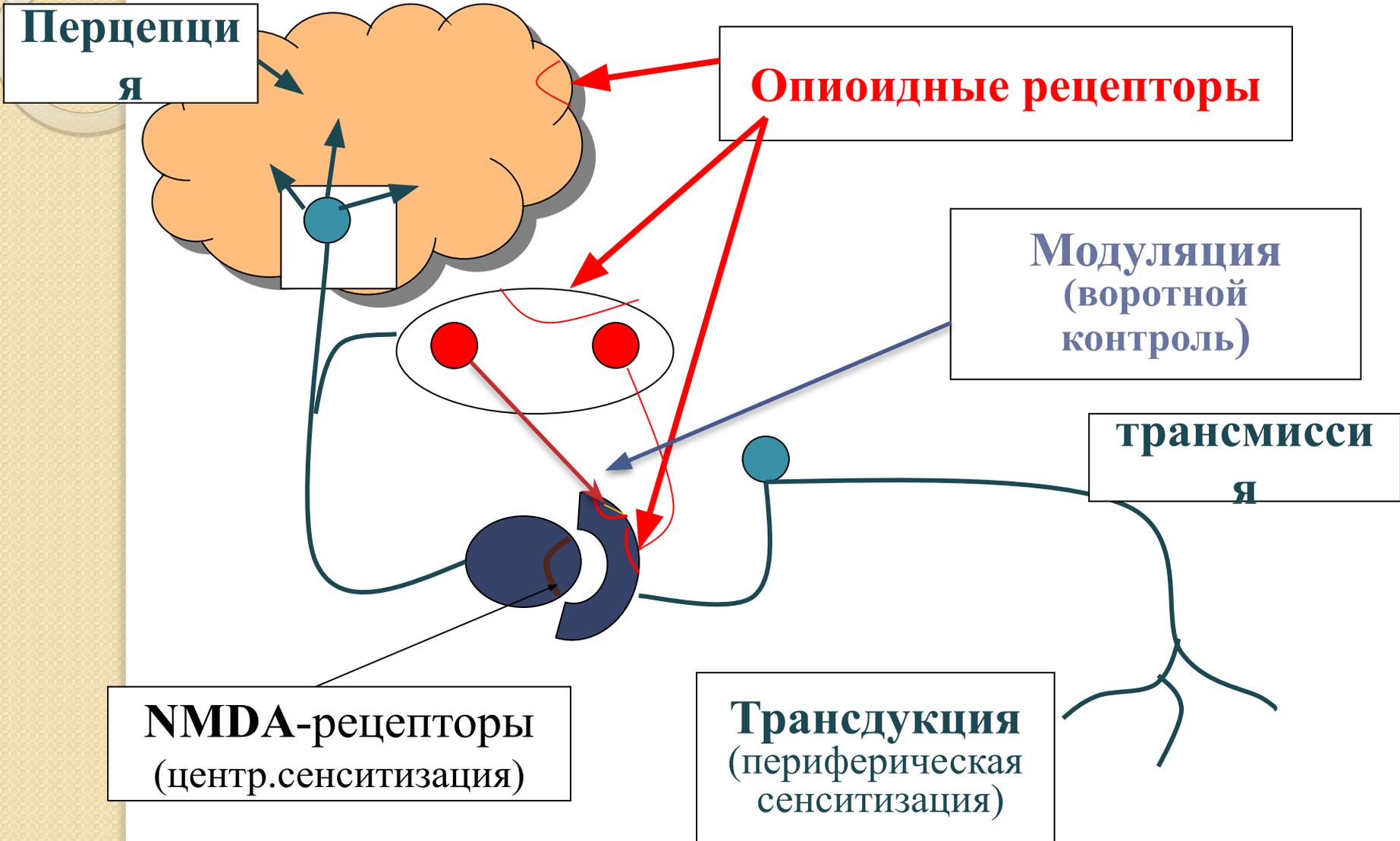
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

НОЦИЦЕПТИВНАЯ	НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ	ПСИХОГЕННАЯ
Вызвана физиологической активацией ноцицепторов вследствие тканевого повреждения	Вызвана повреждением или дисфункцией элементов центральной, периферической н.с.	Вызвана психологическими факторами – нарушение стратегии преодолен. боли
тканевое повреждение	не обязательно	нет
Чувствительных расстройств нет	в области иннервации пораженного нервного волокна, ствола и т.п.	нет
соответствует степени и длительности повреждения	не соответствует, может быть хронической, рецидивирующей	не соответствует, хроническая
после заживления регрессирует	продолжается	продолжается



**НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ
МАЛОЭФФЕКТИВНЫ при
постампутационной «фантомной» боли
(пересечение крупных нервов ведет к
гибели афферентных клеток спинного
мозга и дегенерации соответствующих
опиоидных рецепторов)**

Основные этапы механизма формирования боли



Эндогенная опиатная система

:

5 пептидов

Лей-энкефалин (5 АМК: **Тир**-Гли-Гли-Фен-Лей),
Мет-энкефалин (5 АМК: **Тир**-Гли-Гли-Фен-Мет),
Динорфин А (17 АМК),
Динорфин В (13 АМК),
 β -Эндорфин (31 АМК).

3 типа опиатных рецепторов

Локализация опиатных рецепторов - пресинаптическая мембрана (70%), окончания С-волокон, спинной и головной мозг.

μ (мю) – мет-энкефалиновые и β -эндорфиновые рецепторы

Эффекты активации – угнетение аденилатциклазы (\downarrow цАМФ) и открытие K^+ каналов \rightarrow

μ_1 - **Супраспинальная анальгезия**, изменение эмоционального восприятия, \uparrow выделения пролактина.

μ_2 – **Спинальная анальгезия. Угнетение дыхания. Обстипация** (запор), \uparrow выделения гормона роста.

μ_3 – **Супраспинальная и спинальная анальгезия.**

Все 3 подтипа мю-рецепторов вызывают:

угнетение центра терморегуляции (снижение t тела ниже нормы),

седативный эффект (сон),

развитие эйфории (психическая зависимость),

угнетение синтеза эндорфинов (физическая зависимость)

2. δ (дельта) – рецепторы для динорфина A

Эффекты активации – угнетение аденилатциклазы (\downarrow цАМФ) и открытие K^+ каналов \rightarrow

δ_1 - Развитие супраспинальной анальгезии (выражена в 15 раз слабее по сравнению с эффектом активации μ -рецепторов).

δ_2 – Супраспинальная и спинальная анальгезия.

δ_3 – Спинальная анальгезия.

Все 3 подтипа δ -рецепторов вызывают:

дисфорию, галлюцинации, запор, \downarrow АД.

Нарушают познавательную деятельность, настроение, обоняние, двигательную активность

3. κ (каппа) – лей-энкефалиновые рецепторы

Эффекты активации:

закрываются Ca^{2+} каналы →

κ_1 – Спинальная анальгезия. ↑ диуреза.

κ_2 – Спинальная и супраспинальная анальгезия. ↑ диуреза.

κ_3 – Супраспинальная анальгезия.

Все 3 подтипа каппа-рецепторов вызывают:

спазм гладких мышц, запор, миоз.

Изменяют питьевую и пищевую мотивации.

КЛАССИФИКАЦИЯ опиоидных анальгетиков

по характеру связывания с опиоидными рецепторами и силе действия

1. «Полные» агонисты опиоидных р-ров

Сильные: морфин, омнопон,

фентанил, ремифентанил (ултива), пиритрамид (дипидолор) – *сильнее в 100-300 раз ;*

Слабые и умеренные агонисты: метилморфин (кодеин) , этилморфин (дионин) - *слабее морфина в 5-7 раз,*

тримеперидин (промедол), пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина г/хл (просидол)- *слабее в 3-4 раза;*

2. Смешанного действия (опиоидного+неопиоидного)

Циклогексаноны - Трамадол (трамал) - *слабее в 3-4*

3. АГОНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ:

Сильные - производные фенантрена:

Бупренорфин (Бутранол, Норфин) - частичный (парциальный) мю-агонист, каппа-антагонист— сильнее в 25-50 раз. пропионилфенил этоксиэтилпиперидин

Бупрофанол (Морадол, Стадол) - частичный мю-агонист и каппа-агонист— сильнее в 5-раз.

Налорфин, Налбуфин (Нубаин) - мю-антагонист и каппа-агонист— обезболивающий эффект такой же, как и у морфина.

Слабые и умеренные - производные бензоморфана:

Пентазоцин (Лексир, Фортрал) - частичный мю-агонист, каппа-агонист— слабее в 3-4 раза.

Антагонисты опиатных рецепторов

Мю-, каппа-, дельта- антагонисты

налоксон (наркан, 2-4 часа), налтрексон (24 часа)

Механизм действия опиатов и опиоидов:

1. **Взаимодействие с опиоидными рецепторами**
→ активация эндогенной антиноцицептивной системы → гиперполяризация нейронов задних рогов → нарушение выделение медиаторов боли
→ нарушение межнейронной передачи болевых импульсов.
2. **Угнетение энкефалиназ** – ферментов, разрушающих энкефалины.
3. **Изменение эмоциональной оценки боли**
(высшие отделы ЦНС).

Центральные эффекты НА

1. **Анальгезия** - влияние на разные уровни ЦНС).
2. **Подавление кашлевого рефлекса.**
3. **Эйфория** с которым связывают изменение восприятия боли при его введении, обычно сопровождается повышением настроения, положительным восприятием окружающей среды, независимо от реальной действительности
4. **Зависимость** (даже после однократного приема).
Проявляется абстинентным синдромом (синдром лишения) - развивается при прекращении повторных приемов наркотика (угнетение выработки эндогенных лигандов опиатных рецепторов)
5. **Седативный эффект** – сонливость
6. **Угнетение дыхания** - подавление реакции дыхательного центра на двуокись углерода. **Дыхание редкое и глубокое** при терапевтических дозах. В токсических дозах - очень редкое поверхностное дыхание, вплоть до полной его остановки.

7. Повышение тонуса скелетных мышц Ригидность мышц туловища. Повышенная активность спинальных рефлексов

8. Гипотермия Снижение температуры тела ниже нормы (снижение теплопродукции).

9. Тошнота и рвота (усиливающиеся при движении) – активация триггерной хеморецепторной зоны рвотного центра в продолговатом мозге.

10. Миоз (сужение зрачков) - **характерный признак приема наркотиков ! Толерантность в отношении миоза не развивается.**

Подавление кашлевого рефлекса

Нейроэндокринные эффекты. ↑ АДГ, пролактин, СТГ, ↓ ГТГ (ФСГ и ЛГ) и АКТГ

Периферические эффекты :

1. На вегетативную систему:

нарушение биосинтеза и выделения ацетилхолина, серотонина и гистамина – **сухость во рту, расширение сосудов конъюнктивы глаз, покраснение и зуд кожи.**

2. На сердечно-сосудистую систему:

- угнетение проводимости миокарда - **брадикардия**, снижает приток венозной крови к правым отделам сердца и преднагрузку.
- увеличение мозгового кровотока - **головная боль**. Накопление CO_2 приводит к расширению, мозговых сосудов, увеличивает мозговой кровоток и повышает внутричерепное

3. На ЖКТ: **запор + колики**. повышение реабсорбции воды и солей в ворсинках и развитие обстипации

4. На мочеполовую систему:

снижение почечного кровотока, активация секреции и высвобождения антидиуретического гормона, повышение тонуса сфинктеров мочевого пузыря и мочеточников (уменьшение образования мочи и **задержка мочи**).

5. На миометрий: снижение тонуса мускулатуры матки (спазм шейки матки и повышение тонуса тела матки)

Фармакокинетика

Морфин (как и все другие опиаты) –

хорошо всасывается из ЖКТ,

со слизистых оболочек полости носа,

из подкожной клетчатки, из мышц.

Накапливается в активно кровоснабжающихся органах и тканях – печень, легкие, селезенка, скелетные мышцы.

- **Морфин** – плохо преодолевает тканевые барьеры, но при ацетилировании в организме двух гидроксильных групп превращается в активный метаболит – диацетилморфин (героин).
- **Героин** – хорошо проникает через ГЭБ.
- В мозге диацетилморфин гидролизуется до моноацетилморфина, и далее – до морфина.

Фармакокинетика

Морфин, как и всех опиаты,

85% **превращается в полярные метаболиты**, которые затем быстро экскретируются почками.

9-12% морфина - выводится в неизменном виде.

7-10% глюкуронидов морфина - **экскретируется в желчь** и поступает в просвет желудка, откуда может снова всосаться в кровь,

При лечении отравления морфином, препарат **может быть удален** (промыванием желудка),

или инактивирован (раствором калия перманганата).

Побочные эффекты:

- толерантность,
- физическая и психическая зависимость,
- угнетение дыхания,
- тошнота и рвота,
- повышение внутричерепного давления, постуральная гипотензия (усиленная при гиповолемии),
- запор, задержка мочи,
- крапивница,
- повреждение органов и систем (висцеропатии).

Толерантность – исчезновение эффекта действия первоначальной дозы препарата (наркотика).

преимущественно

- к анальгезирующему эффекту
- угнетению дыхания
- гипотензивному,

не изменяются

- миотический
- судорожный
- усиление сокращения гладкой мускулатуры

Острый синдром отмены (абстинентный синдром)

- обусловлен норадренергическим «штормом» вследствие массивного высвобождения медиатора при прекращении супрессивного воздействия опиоидов и дефицитом эндогенных пептидов
- Начало, продолжительность и интенсивность абстиненции зависят от препарата и могут быть связаны с его $T_{1/2}$. В случае морфина и героина признаки синдрома отмены обычно проявляются через 6-10 часов после последней дозы. Максимум достигается через 36-48 часов, после чего выраженность большинства признаков и симптомов абстиненции постепенно снижается. К 5 дню большинство эффектов исчезает, но некоторые могут сохраняться в течение нескольких месяцев.
- После исчезновения признаков абстиненции исчезает так же толерантность, что проявляется восстановлением чувствительности к опиоидным агонистам.
- Несмотря на утрату физической зависимости от опиоида, влечение к нему может сохраняться многие месяцы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Уменьшение состояния тревоги у больного при тяжелых и угрожаемых для жизни заболеваниях.
- Одышка при острой левожелудочковой недостаточности (морфин, фентанил).
- Инфаркт миокарда (морфин, пиритрамид; последний обладает коронарорасширяющим эффектом).
- Премедикация в хирургии (промедол).
- Симптоматический контроль при острой диарее (кодеин, лоперамид).
- Кашель (кодеин, этилморфин, а также производные опиоидов - декстрометорфан и левопропаксифен,).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- В качестве **анальгетика** и эйфоризирующего средства в терминальных состояниях, при онкологических заболеваниях (морфин, бупренорфин, буторфанол, леворфанол - препараты с сильным обезболивающим действием).
- **Ожоги** (бупренорфин, метадон, налбуфин - препараты с выраженным анальгезирующим эффектом и большой продолжительностью действия).
- **Невралгии**
- **Спастические боли** (промедол, расслабляющий гладкую мускулатуру мочеточников, слабо - желчных путей (пентазоцин) или омнопон, в состав которого входит спазмолитический алкалоид папаверин).
- Для **обезболивания родов** рекомендуют промедол (не ослабляет сократительную функцию матки, расслабляет ее шейку, меньше морфина угнетает дыхание плода) и пентазоцин (не нарушает течение родов, не проникает через плаценту).

Противопоказания:

1. Дыхательная недостаточность,
2. Паралитические, спастические и обструктивные заболевания ЖКТ,
3. Детский (и старше 60 лет) возраст,
4. Беременность,
5. Черепно-мозговая травма и хирургические заболевания органов брюшной полости (до установления диагноза).

Оmnopон – смесь алкалоидов опия (морфин, кодеин, наркотин, папаверин и тебаин)

- По фармакологическим свойствам близок к морфину.
- За счет папаверина **обладает спазмолитическим действием на гладкомышечные органы.**
- **Кодеин** (метилморфин) – производное фенантрена, алкалоид опия (0,5% концентрации), синтезируется из морфина. Обладает всеми свойствами наркотических анальгетиков.
- По сравнению с морфином, кодеин **в большей степени угнетает кашлевой рефлекс**

Синтетические наркотические анальгетики

- **Тримеперидин**

(промедол) – синтетический опиоид, производное N-метилпиперидина (гидрохлорид-1,2,4-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидин), **оригинальный отечественный наркотический анальгетик**, синтезированный в 50-х годах XX века в Институте органической химии АН СССР.

В отличие от морфина:

Меньше угнетает дыхательный центр (поэтому может быть использован при беременности, в родах, и у детей),

Повышает тонус маточной мускулатуры,

Оказывает спазмолитический эффект (поэтому может использоваться при почечных и печеночных коликах).

Показания: выраженный болевой синдром (травмы, злокачественные новообразования, послеоперационный период и др.), подготовка к операции, роды.

Противопоказания: дыхательная недостаточность.

Побочные действия: тошнота, рвота, слабость, головокружение. Возможно развитие зависимости.

Фентанил —

- производное фенилпиперидина, полный агонист опиоидных рецепторов.
- Высоко липофильный → **быстро проникает в ткани мозга.**
- Накапливается в жировой ткани и медленному метаболизму.
- Применяется парентерально (внутривенно) **для быстрого обезболивания** перед и во время хирургической операции, во время инфаркта миокарда, назначая в комбинации с нейролептиком дроперидалом (нейролептаналгезия).
- **Показания:** премедикация перед хирургическими операциями, осуществление вводного наркоза, послеоперационная анестезия, нейролептанальгезия.

Пентазоцин

- – производное бензоморфанов. Синтетический наркотический анальгетик, агонист-антагонист опиоидных рецепторов.
- Способен вытеснять морфин из связи с опиоидными рецепторами.
- Вызывает абстинентный синдром у лиц с физической зависимостью к наркотическим анальгетикам

механизм анальгезирующего действия трамадола (опиоидный+неопиоидный)

**Анальгези
я**

Агонист $\mu\kappa\delta$ ОР
с более высоким
сродством
к мю-рецепторам

**Нарушает
нейрональный захват
НА и 5-НТ**
активирует нисходящую
адренергическую импульсацию
и усиление
серотонинергического ответа.

Трамадол

- По анальгезирующей активности уступает морфину.
- Продолжительность анальгезии – 3-5 часов.
- Практически не угнетают дыхания,
- Не снижает моторику ЖКТ, не повышает тонус мочевыводящих путей.
- Оказывает также противокашлевое действие.
- Обладает незначительным наркотическим потенциалом, не входит в перечень наркотиков.
- В случае длительного применения нельзя исключить развитие лекарственной зависимости

Побочное действие

ЦНС: седация/ стимуляция
(нервозность, тремор,
эмоциональная лабильность;

ЖКТ: диспепсические расстройства;

ССС: тахикардия, ортостатическая
гипотензия, синкопе;

Дыхание: диспноэ;

М-ХБ: сухость, затруднение
мочеиспускания, нарушение
зрения

Недостатки опиоидных анальгетиков

- Не влияют на периферические и сегментарные **неопиоидные** механизмы ноцицепции
- **Не предотвращают** центральную сенситизацию и гипералгезию
- **Наличие наркотического потенциала**
- **Депрессия дыхания**

Признаки острых отравлений наркотическими анальгетиками

- Выключение сознания, коматозное состояние
- Угнетение, вплоть до паралича, центра дыхания,
- гипотония, нарушение проницаемости сосудов.
- острого отравления морфином и подобными ему веществами является резкий миоз с ослаблением реакции на свет (при сильной гипоксии зрачки расширяются).
- Возбуждение центров блуждающего нерва
- Нарушение терморегуляции – снижение температуры тела
- Ацидоз

Лечение острых отравлений наркотическими анальгетиками

Детоксикация организма

- Промывание желудка
- Адсорбирующие средства (активированный уголь – физический антагонист) и солевые слабительные.
- Форсированный диурез с ощелачиванием крови

Восстановление дыхания

- Физиологические антагонисты
- *Специфический антагонист* **налтрексон, налоксон**
- *Неспецифический антагонист* **атропин**
- *Дыхательные analeптики* – **этимизол** (2-4 мл 1,5 % р-ра в/м или в/в 1-2 раза в день), **кофеин** (10 % р-р – 2 мл), **кордиамин** (2 мл).