

НАРКОТИЧЕСКИЕ (ОПИОИДНЫЕ) АНАЛГЕТИКИ

Содержащие опий препараты для лечения болей применяются с 3 века до н.э. В большинстве случаев для этих целей применяли алкалоиды мака.

В 1806 г. немецкий аптекарь Фридрих-Вильгельм Сертюрнер в возрасте 20 лет выделил из опийной настойки морфин.

В конце 19 века из макового сока было выделено и изучено уже более 20 алкалоидов, относящихся к производным фенантрена (морфин, кодеин) и изохинолина (папаверин).

Производные фенантрена обеспечивают – аналгезию, снотворный эффект, эйфорию, привыкание и пристрастие.

Производные изохинолина оказывают исключительно спазмолитическое действие.

Опиоиды – группа веществ, включающая:

- препараты, получаемые естественным путем из опиумного мака (морфин, опион, кодеин);
- полусинтетические препараты (героин, дигидроморфинон);
- синтетические препараты (метадон, меперидин, фентанил);
- препараты, блокирующие действие этих препаратов при совместном применении, но когда применяются отдельно, имеют опиатоподобные свойства (налоксон);
- эндогенные опиоиды (эндорфины, энкефалины и динарфины).

Как класс ЛС все опиоиды обладают анальгезирующим и наркотическим действием, и также вызывают привыкание и наркотическую зависимость.

Биологические эффекты, как экзогенных, так и эндогенных опиоидов реализуются посредством стимуляции специфических рецепторов, локализованных, как в ЦНС, так и в периферических тканях. В настоящее время известно не менее 5 типов рецепторов:

- μ (мю) – рецепторы
- κ (каппа) - рецепторы
- δ (дельта) - рецепторы
- σ (сигма) - рецепторы
- ϵ (эпсилон) – рецепторы.

Основными физиологическими функциями системы опиоидных рецепторов являются:

- осуществление адекватной антиноцицепции;
- своевременная активации стресс-лимитирующих систем организма.

По характеру взаимодействия с опиоидными рецепторами все опиоидергические препараты подразделяются на:

- полные агонисты (активируют все типы рецепторов) — морфин, тримеперидин, фентанил, суфентанил, альфентанил, ремифентанил и др.;
- частичные агонисты (активируют преимущественно мю-рецепторы) — бупренорфин;
- агонисты-антагонисты (активируют каппа- и сигма- и блокируют мю- и дельта-опиоидные рецепторы) — пентазоцин;
- антагонисты (блокируют все типы опиоидных рецепторов) — налтрексон, налоксон.

В зависимости от способа получения опиоидов и их рецепторной активности опиоиды подразделяются на несколько групп.

1. Полные агонисты ОР:

- **природные фенантреновые производные** (морфин, кодеин);
- **полусинтетические опиоиды** (гидрокодон, героин, оксиморфон);
- **синтетические опиоиды:**
 - производные фенилпиперидина (промедол, фентанил, суфентанил, альфентанил, ремифентанил);
 - производные дифенилпропилпиперидина (пиритрамид);
 - производные морфинана (леворфанол);
 - производные пропиоанилида (метадон, пропоксифен).

2. Частичные агонисты ОР:

- полусинтетические опиоиды (бупренорфин)

3. Агонисты-антагонисты ОР:

- полусинтетические опиоиды (налбуфин);
- синтетические опиоиды:
 - производные бензморфана (пентазоцин);
 - производные морфинана (буторфанол, дезоцин);
 - производные аминокicloгексанола (трамадол).

4. Антагонисты ОР:

- налоксон, налтрексон.

Наиболее изучены эффекты активация 3 классов рецепторов - мю, каппа и сигма.

Мю1 рецепторы - стимуляция этих рецепторов приводит к аналгезии.

Мю2 рецепторы - их стимуляция сопровождается депрессией дыхания и снижением чувствительности нейронов дыхательного центра к уровню углекислоты.

Кроме того, агонисты Мю-рецепторов вызывают развитие у человека миоза, гипотермии, брадикардии, эйфории, каталепсии, снижение активности барорецепторов дуги аорты, парез кишечника.

Каппа-рецепторы. При стимуляции этих образований развиваются такие эффекты, как спинальная аналгезия, седация, анорексия. Эти рецепторы играют важную роль в развитии аутоаналгезии в экстремальных состояниях.

Сигма-рецепторы. При активации этих рецепторов возможно инициировать спинальную аналгезию, гипертермию и артериальную гипотензию.

Эндогенными лигандами опиоидных рецепторов являются энкефалины, эндорфины и динарфины. Эндогенная опиоидная система обеспечивает активацию многочисленных систем организма.

Одной из важнейших систем организма является стресс-лимитирующая система головного и спинного мозга. При ее активации существенно уменьшается выраженность реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой систем и тем самым предупреждается чрезмерный стрессорный ответ на повреждающий фактор.

Кроме этого, опиоидная система участвует в регуляции функционального состояния ЦНС, ССС, респираторной, эндокринной, пищеварительной, иммунной и других систем.

Существует 2 анальгетические опиоидные системы - супраспинальная и спинальная.

Спинальный уровень функционирования:

Опиоиды, воздействуя на пресинаптические Мю-, Каппа- и Сигма-рецепторы аксонов первичных афферентов уменьшают выделение в синаптическую щель медиаторов боли (субстанция Р и глутамат) и, в конечном итоге снижают ее интенсивность.

Супраспинальный уровень функционирования (средний мозг, таламус, гипоталамус):

Активация опиоидных рецепторов нейронов таламуса и продолговатого мозга вызывает аналгезию за счет мощного усиления нисходящей тормозной импульсации, подавляющей активность ноцицепторов ЗРСМ.

Подавление активности ноцицепторов ЗРСМ осуществляется за счет увеличения выработки биогенных аминов (адреналина, норадреналина, 5-гидрокситриптамина).

Другие центральные эффекты опиоидов:

- повышение порога переносимости боли. Осуществляется в пределах лимбической системы головного мозга (наибольшая концентрация μ -, κ - и σ – рецепторов);
- появление положительных эмоций и эйфории;
- влияние на центр терморегуляции гипоталамуса. Активизируют центр теплоотдачи и снижают интенсивность метаболизма и таким образом вызывают гипотермию;
- торможение выделения рилизинг-факторов, в частности гонадолиберинов (стимулирующих высвобождение ФСГ и ЛГ аденогипофизом) и кортиколиберина (стимулирующего синтез и секрецию АКТГ аденогипофизом).

В результате, косвенно снижается плазменная концентрация гормонов коры надпочечников и половых гормонов.

Под влиянием морфиноподобных анальгетиков усиливается выброс задней долей гипофиза гормона вазопрессина (АДГ), вследствие чего объем диуреза снижается

Эффекты активации преимущественно Мю-рецепторов:

- дозозависимая аналгезия;
- мышечная ригидность;
- повышение тонуса сфинктеров полых органов;
- угнетение дыхания;
- повышение тонуса мышечных элементов ТБД;
- угнетение иммунитета;
- тошнота и рвота.

Подавляется также и перистальтика кишечника, так как в толстой и тонкой кишке располагается чрезвычайно много опиоидных рецепторов. Выраженность каждого из эффектов зависит от фармакокинетических и фармакодинамических свойств опиоидов.

Влияние на сердечно-сосудистую систему.

Мю-агонисты вызывают уменьшение ЧСС и снижение сердечного выброса за счет активации центров вагуса и мю-рецепторов в миокарде и сосудах.

Каппа-агонисты (пентазоцин, трамадол) за счет стимуляции выброса норадреналина из окончаний симпатических нервов вызывают тахикардию.

Морфин и его аналоги вызывают ортостатическую гипотензию за счет усиления выделения гистамина тучными клетками. Гипотензивный эффект опиоидов усиливается за счет брадикардии и угнетения сосудодвигательного центра продолговатого мозга.

Морфин и другие полные агонисты расширяют легочные капилляры и таким образом оказывают положительное действие при лечении кардиогенного отека легких.

Влияние на функцию дыхания:

- угнетают дыхание за счет уменьшения ЧД и ОД;
- снижают чувствительность дыхательного центра к уровню CO_2 ;
- подавляют кашлевой рефлекс;
- подавляют дыхание у плода и поэтому не применяются для обезболивания родов;
- усиливают бронхоконстрикцию у астматиков и больных ХОБЛ.
- провоцируют ригидность дыхательной мускулатуры.

Негативный респираторный эффект морфина потенцируют нейролептики, барбитураты, бензодиазепины, снотворные и седативные средства, а также алкоголь.

Влияние на функцию ЖКТ:

- снижение тонуса желудка;
- повышение тонуса антрального отдела желудка;
- замедление пассажа желудочного содержимого;
- угнетение продольной перистальтики толстой и тонкой кишок и провоцирование запоров;
- торможение желудочной и панкреатической секреции;
- гипертензия в желчевыводящих путях за счет повышения тонуса сфинктера Одди.

Другие побочные эффекты опиоидов

- тошнота и рвота;
- головокружение;
- кожный зуд;
- крапивница;
- обострение герпетической инфекции у женщин при интратекальном введении.

Использование опиоидов в анестезиологии и ИТ

- средства для премедикации (морфин, омнопон, промедол);
- компоненты вводного наркоза (фентанил, морфин, промедол,);
- поддержание обезболивания в сочетании с любым ингаляционным или внутривенным анестетиком (фентанил) во время ОА;
- послеоперационная аналгезия посредством п/к; в/м или в/в введения;
- в/в введение опиоидов при проведении АКП у больных с ОБС и ХБС;
- послеоперационная спинальная или эпидуральная аналгезия (морфин, омнопон, фентанил);
- субарахноидальное или эпидуральное введение у больных с ХБС;
- трансдермальное введение у больных с ХБС;
- «опиоидные леденцы».

Опиоиды метаболизируются ферментами печени (до 75% от введенной дозы) и 1/3 выводится в неизменном виде с мочой. Большинство опиоидных препаратов способны к рециркуляции в организме. Это означает то, что попавший из кишечника в кровь опиоид вновь выделяется в кишечник же, а затем реабсорбируется. Рециркулируют и опиоиды, введенные не только энтерально, но и парентерально.

Практически все опиоидные препараты характеризуются очень низкой гистотоксичностью и наибольшей противоболевой активностью по сравнению со всеми другими средствами для ОА.

Опиоиды обладают способностью потенцировать действие практически всех депрессантов ЦНС.

Исключением из этого правила можно признать производные раувольфии. При их одновременном использовании блокируется анальгетический эффект морфина и многократно возрастает активность М-холинореактивных структур.






Ненаркотические анальгетики.

Ненаркотические анальгетики или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – группа лекарственных средств, используемых для лечения боли малой и средней интенсивности.

Обезболивающее действие НПВП основано на подавлении образования алгогенных веществ и уменьшении ими сенсibilизации нервных окончаний.

НПВП подавляют активность изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), фосфолипазы A_2 , липооксигеназы и ряда других ферментов, участвующих в метаболизме арахидоновой кислоты.

В результате подобной энзимной репрессии резко замедляется образование простагландинов (ПГ), тромбоксанов, лейкотриенов, простаглицлинов – веществ, обладающих мощными провоспалительными и алгогенными свойствами.



Снижение интенсивности образования ПГ и других медиаторов воспаления ведет к уменьшению содержания в зоне воспаления веществ, обладающих не менее выраженными аллогенными свойствами – гистамина, серотонина, норадреналина, брадикинина, субстанции Р, гидроперекисных соединений и супероксидных радикалов.

Итогом подобного воздействия НПВП является не только уменьшение интенсивности болевых ощущений, но и выраженности воспалительной реакции.

Значительную роль в развитии обезболивающего эффекта НПВП играет их влияние на функции некоторых нейромедиаторов, участвующих в восприятии ноцицептивной импульсации.

Например, доказана способность таких представителей НПВП как кетопрофен, селективно блокировать рецепторы возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) нейронов ЦНС, подавляя, таким образом, процессы трансмиссии боли.

Инактивация NMDA-рецепторов происходит под воздействием антагониста этих рецепторов – кинуреновой кислоты, образование которой инициирует кетопрофен.

В развитии обезболивающего действия НПВП имеет значение блокада изофермента ЦОГ-3 в структурах ЦНС (парацетамол) и стимуляции препаратами этой группы выработки эндогенных опиоидов (эндорфинов, энкефалинов и динарфинов).

Известно, что эти вещества обеспечивают мощный антиноцицептивный эффект на супраспинальном и спинальном уровнях.

Кроме того, ненаркотические анальгетики, изменяя конформационные свойства G-протеина, ослабляют реакцию мембранных рецепторов на возбуждающие аминокислоты и нейрокинины. Считается, что инактивация G-протеина довольно важный механизм торможения антеградного распространения ноцицептивной импульсации.

Помимо обезболивающего и противовоспалительного эффектов, практически все средства этой группы обладают антипиретическим действием.

Механизм жаропонижающего эффекта НПВП довольно сложен. Исследования показали, что большое значение имеет торможение активности нейронов гипоталамуса и угнетение синтеза эндогенных пирогенных веществ фагоцитами, моноцитами и ретикулоцитами за счет ингибирования реакций, инициируемых в гипоталамусе ПГ.

Это приводит к снижению теплопродукции и увеличению теплоотдачи. Важной особенностью действия НПВП является то, что подавляющее большинство из этих средств не влияют на нормальную температуру тела больного. Исключением являются всего лишь 2 препарата – амидопирин и фенацетин, которые могут вызывать гипотермию у лиц с исходно нормальной температурой.

Классификация НПВП

По химической структуре НПВП делятся на несколько групп:

1. Производные салициловой кислоты (салицилаты):

- ацетилсалициловая кислота;
- метилсалицилат;
- салицилат натрия.

2. Производные индолуксусной кислоты:

- индометацин (индоцид, метиндол);
- сулиндак.

3. Производные гетероарилуксусной кислоты:

- толметин.

4. Производные фенилуксусной кислоты:

- диклофенак;
- вольтарен.

5. Производные пропионовой кислоты:

- кетопрофен (кетонал);
- ибупрофен;
- напроксен.

6. Производные антрациловой кислоты (фенаматы):

- мефенамовая кислота;
- маклофенамовая кислота;
- нифлумовая кислота.

7. Производные пиразолона:

- метамизол;
- фенилбутазон;
- феназон.

8. Оксикамы:

- мелоксикам;
- лорноксикам;
- пироксикам;

9. Производные хиназолона:

- проквизон.

10. Производные анилина:

- парацетамол, перфалган.

11. Производные пирролизинкарбоксилловой кислоты:

- кеторолак (кетанов).

12. Коксибы:

- парекоксиб;

- целекоксиб.

13. Производные других химических соединений:

- намуметон;

- нимесулид.

В зависимости от избирательности воздействия на те, или иные изоферменты ЦОГ, среди ненаркотических анальгетиков выделено 3 группы:

- селективные ингибиторы ЦОГ-1 (ацетилсалициловая кислота в низких дозах);
- ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (большинство препаратов 2 - 11 групп вышеприведенной классификации);
- специфические ингибиторы ЦОГ-2 - целекоксиб, парекоксиб, нимесулид, мелоксикам.

Фармакокинетика НПВП

При приеме per os НПВП быстро абсорбируются из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность НПВП достигает 70-100%. При пероральном применении натошак максимальная концентрация в крови регистрируется через 1-2 часа. При внутримышечном введении водорастворимых препаратов максимальная концентрация в крови определяется через 5-15 минут.

НПВП активно связывают с альбуминами плазмы крови и в этом превосходят большинство лекарственных средств.

При назначении НПВП в сочетании с другими лекарствами это их свойство необходимо учитывать, так как, препятствуя соединению других препаратов с плазменными белками, анальгетики повышают их «активную фазу» и таким образом способствуют развитию явлений лекарственной передозировки. Особенно опасно назначение НПВП на фоне лечения антикоагулянтами, антидиабетическими и антиаритмическими средствами.

Большинство НПВП обладают высокой жирорастворимостью и поэтому быстро и в высоких концентрациях накапливаются в различных тканях (миокард, легкие, печень, почки, мышцы). Менее активно нестероидные анальгетики проникают через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. В небольших количествах они могут выделяться с грудным молоком.

Метаболизм НПВП происходит в печени с образованием в большинстве случаев неактивных продуктов. Основной путь выведения метаболитов – почечный (активная канальцевая секреция). Ощелачивание мочи увеличивает скорость экскреции метаболитов НПВП. Период полувыведения лекарств короткого действия не более 6 часов (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, нимесулид). Период полувыведения длительно действующих препаратов достигает 12-16 часов (фенилбутазон, пироксикам), что позволяет назначать подобные препараты 1-2 раза в сутки.

Показания к применению НПВП:

1. ~~Периоперационное назначение~~ НПВП с целью уменьшения проявлений асептического воспаления в зоне оперативного вмешательства и профилактики формирования хронического болевого синдрома.
2. Купирование гипертермии при проведении ИТ критических состояний (черепно-мозговая травма, нарушения мозгового кровообращения, сепсис, злокачественная гипертермия и т.п.).
3. Обезболивание и достижение ремиссии у пациентов с ревматическими заболеваниями (ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера).
4. Обезболивание и подавление воспалительной реакции у пациентов с посттравматическими миозитами, тендовагинитами и артрозо-артритами.
5. Обезболивание и достижение ремиссии у больных с осложнениями дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника (компрессионно-ишемические радикулопатии) и патологией периферической нервной системы (невралгии, невриты).
6. Купирование почечной и печеночной колики (в комбинации со спазмолитиками).
7. Купирование головной и зубной боли, а также болей в малом тазу.
8. Профилактика артериальных и венозных тромбозов.

Основные побочные эффекты НПВП:

Поражения желудка и кишечника.

Поражения слизистой оболочки обусловлены местным повреждающим действием НПВП и подавлением синтеза цитопротективных ПГ.

НПВП, являясь слабыми кислотами, проникают в слизистую желудка, повреждают фосфолипиды клеточных мембран и органелл клеток, и инициируют образованию супероксидных радикалов. Последние, воздействуя на лизосомы, высвобождают из них большое количество ферментов, которые приводят к аутолизу клеточных структур и гибели клеток. Вероятность образования язв и эрозий находится в прямой зависимости от дозы НПВП и длительности их применения.

Мерами, препятствующими повреждающему действию НПВП на слизистую желудочно-кишечного тракта являются:

- использование гастропротективных средств – мизопростола (синтетического простагландина E_2);
- назначение блокаторов «протонной помпы» (омепразола и его аналогов).

Широко рекомендовавшиеся блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин) оказались в этом плане менее эффективными. Как показали многочисленные клинические исследования циметидин и ранитидин не предотвращают образование эрозий и язв в желудке.

Поражения почек.

Подавление образования простагландинов и простаглицлинов приводит к резкому ухудшению почечной перфузии, падению клубочковой фильтрации и снижению объема диуреза. Уменьшение кровоснабжения почечной паренхимы может достигать критических значений и вызывать ишемические некрозы почечной паренхимы.

Кроме этого, НПВП и их метаболиты, могут провоцировать развитие интерстициального нефрита или канальцевого некроза. В конечном итоге, ишемические и токсические поражения почечной паренхимы становятся причинами ОПП или ХПП.

Вероятность развития НПВП-нефропатий резко возрастает при длительном использовании высоких дозировок этих препаратов, у пациентов с сопутствующей патологией почек, а также при одновременном назначении мочегонных средств, аминогликозидных и цефалоспориновых антибиотиков.

Миелотоксичность НПВП.

Применение НПВП может вызывать развитие лейкопении, гемолитической анемии, тромбоцитопении, а в наиболее тяжелых случаях – апластической анемии и агранулоцитоза. Указанные осложнения могут провоцироваться как токсическими свойствами НПВП и их метаболитов на клетки крови и костномозговое кроветворение, так инициируемыми ими аутоиммунными процессами (антителозависимый цитолиз).

Нарушения свертывания крови.

Коагулопатии обусловлены подавлением активности тромбоцитов (угнетение синтеза тромбоксана A_2) и уменьшением синтеза протромбина в печени. Выраженность расстройств системы гемостаза напрямую зависит от длительности назначения и дозировок НПВП.

Поражения печени.

НПВП обладают прямым токсическим воздействием на гепатоциты при назначении повышенных доз этих средств. Возможен также аутоиммунный механизм развития поражений печени. Наиболее часто токсические поражения печени регистрируются при назначении парацетамола, фенилбутазона, сулиндака и диклофенака.

Развитие аллергических реакций.

Типичным для длительного назначения нестероидных средств является фотосенсибилизация кожи. В более редких случаях развиваются тяжелые проявления гиперчувствительности замедленного типа – полиморфная эритема и буллезная экссудативная эритема.

У некоторых пациентов лечение НПВП осложняется развитием реакции гиперчувствительности немедленного типа, требующей проведения интенсивной терапии (отек Квинке, бронхоспазм, токсический эпидермальный некролиз, аллергический интерстициальный нефрит).

Иммунодепрессивное действие.

Депрессия иммунитета связана с подавлением НПВП антигенной трансформации лимфоцитов и уменьшением продукции костным мозгом клеток гранулоцитарного ряда. Имеются также данные о том, что под влиянием НПВП угнетаются активность фагоцитирующих клеток и контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном.

Тератогенное действие.

НПВП хорошо проникают через плацентарный барьер и на ранних стадиях беременности могут вызвать развитие уродств. В частности, аспирин в I триместре беременности в 8-14 случаях на 1000 наблюдений вызывает незаращение верхнего неба. Описаны случаи преждевременного закрытия аортального протока и гиперплазии сосудов малого круга кровообращения.

Угнетение родовой деятельности.

Длительное назначение НПВП существенно ослабляет родовую деятельность. Основной причиной подобного осложнения является подавление синтеза простагландинов.

Контроль безопасности применения НПВП:

- регулярный осмотр больного с измерением АД;
- клинический анализ крови и мочи с интервалом 2-3 дня;
- исследование функционального состояния печени и почек с интервалом 2-3 дня;
- исследование кала на содержание крови;
- еженедельное выполнение ФГДС.

Частое выполнение исследований обусловлено тем, что в анестезиологии и интенсивной терапии риск развития осложнений гораздо выше, чем в других разделах клинической практики, поскольку НПВП назначаются в максимальных дозировках и в сочетании с высокотоксичными медикаментозными средствами – общими анестетиками, антибиотиками, мочегонными препаратами, гипотензивными средствами, симпатомиметиками, глюкокортикоидами, дезагрегантами, антикоагулянтами и другими медикаментами.

