ОПИОИДНЫЕ АНАЛГЕТИКИ

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП
доцент, д.м.н. Кузьмин В.В.

Что такое опиоиды?

Опиоиды – это класс препаратов, выделенных из макового сока (Papaver somniferum), используемых в основном для аналгезии. Опиум (от греч. – сок) содержит более 20 различных алкалоидов, которые делятся на два класса: фенантрены и бензилизохинолоны. Морфин, кодеин и тебаин – основные представители фенантренов, тогда как папаверин и носкапин – главные представители бензилизохинолонов. Опиоидами называют любые препараты натурального происхождения (из макового сока), произведенные из модифицированных натуральных компонентов (полусинтетические) или полностью промышленного производства (синтетические). Термин «опиоид» касается всех препаратов – синтетических и натуральных, включая антагонисты.

John Alden Hatheway, M.D.

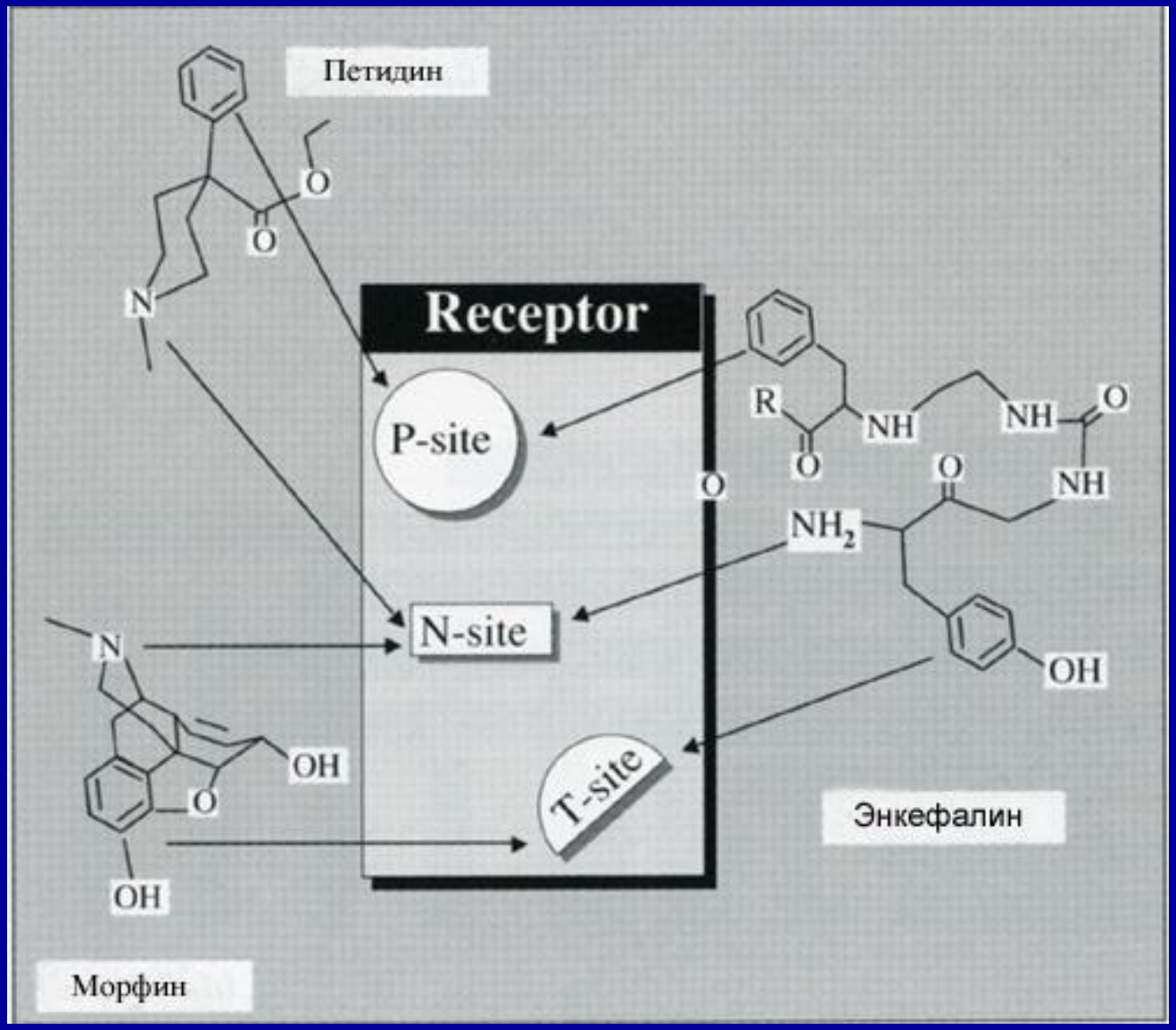
Распределение опиоидных пептидов в тканях организма

Ткань	Энкефалины	Эндорфины	Динорфин
Периферическая нервная система	Гипофиз (нижняя часть), желудочно-кишечныйтракт, надпочечник, вегетативная нервная система	Гипофиз (средняя доля), желудочно-кишечный тракт, плацента	Гипофиз (задняя часть), желудочно-кишечный тракт
ЦНС:			
спинной мозг	Задние рога, слой I и II	Отсутствуют	Отсутствует
ствол мозга	Клетки, волокна различных ядер	Волокна (только)	Волокна: медиальный отдел переднего мозга
мозжечок	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
диэнцефалон	Высокий уровень: таламус, гипоталамус	Волокна — таламус; клетки — гипоталамус	Клетки — гипоталамус, волокна — субстанция нигра
базальные ганглии	Высокий уровень: бледное пятно	Низкий уровень	Средний
телэнцефалон	Высокий уровень: олива; низкий уровень: гипокампус, кора головного мозга	Низкий уровень: олива гипокампус, кора головного мозга	Низкий уровень: олива; высокий уровень: гипокампус; средний: кора головного мозга

Эндогенные опиоиды

Предшественник	Пептид	Структура
Проэнкефалин	Мет-энкефалин Леу-энкефалин	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
Про-опиомеланокортин	Бета-эндорфин	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-LyGlu-Thr-pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asp-Ala-Ile-Ile-Lys-Asp-Ala-His-Lys-Lys-Gly-Glu
Продинорфин	Динорфин	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile

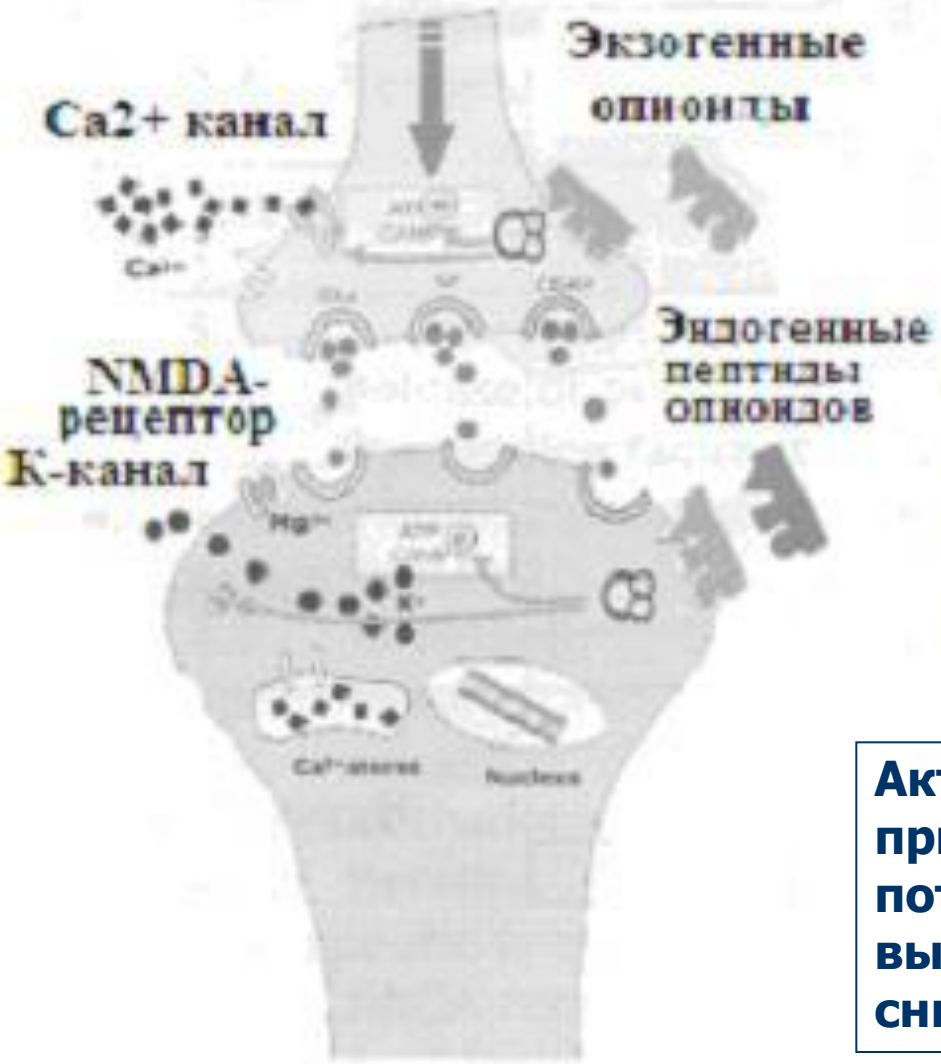
Взаимодействие опиоидных рецепторов с энкефалином, морфином и петидином



Комментарии

Опиоидный рецептор содержит Т-, N - и Р-участки. Т-участки предпочтительно связываются с гидроксилированными ароматическими кольцами так же, как те, что обнаружены в тирозине, и анионными N -участками азотных групп. Р-участки связываются с негидроксилированными кольцами такими же, как те, что обнаружены в фенилаланине, и анионными N-участками азотных групп.

Антиноцицептивные механизмы



1) Подавление кальциевых каналов
2) Подавление аденилатциклазы (цАМФ↓)
3) Активация натриевых каналов (гиперполяризация)
4) Активация ингибиторных энкефалинергических промежуточных нейронов

Активация опиоидами G-протеинов приводит к утечке K+ и к закрытию потенциалозависимых Ca2+-каналов, вызывая гиперполяризацию и снижая нейронную возбудимость.

Проноцицептивные механизмы

1) Нисходящая активация
2) Активация аденилатциклазы (цАМФ↑)
3) Протеинкиназа С ↑
4) Активация NMDA-рецептора
5) Рецептор-интернализация (?)

Причина возобновляемого усиления ранее купированной боли, что первоначально приписывалась к потере антиноцицептивной способности опиоидов, связана с активацией опиоидами проноцицептивных систем.

Классификация подтипов опиоидных рецепторов

Рецептор	Клинический эффект	Агонист
Мю$_1$	Анальгезия: · соматическая · висцеральная Миоз	Морфин, Петидин, Фентанил Суфентанил Мет-энкефалин
Мю$_2$	Апноэ Брадикардия Физическая зависимость Эйфория Парез кишечника Мышечная ригидность	
Каппа	Анальгезия: · висцеральная Седация Психомиметические эффекты Высвобождение вазопрессина	Морфин, Нальбуфин, Буторфанол, Динорфин
Дельта	Анальгезия: · модулирует Мю-рецепторы	Лей-энкефалин b-эндорфин
Сигма	Тревога, Дисфория, Галлюцинации Тахикардия, Гипртония, Тахипноэ Мидриаз	Пентазоцин Налорфин Кетамин

Таблица 10.2. Эффекты фармакологической стимуляции различных опиоидных рецепторов

	μ_1	μ_2	б	к
Центральный анальгетический эффект	Да	-	Только в высоких дозах	
Спинальный анальгетический эффект	Да	-	Да	Да
Поведение	Эйфория	-	-	Седатация
Вентиляция		Депрессия	-	Депрессия
Зрачки	Миоз	-		Миоз
Зависимость	Да		Да	
Кишечник		Ингибирование	Эндотоксиновый шок	

Таблица 10.3. Влияние некоторых опиоидов на три типа опиоидных рецепторов

Препарат	μ	δ	κ
Морфин	Агонист	-	-
Петидин	Агонист	-	-
Фентанил	Агонист	-	
Бупренорфин	Частичный агонист	-	-
Налбуфин	Антагонист		Частичный агонист
Налоксон	Антагонист	Антагонист	Антагонист
Налтрексон	Антагонист	-	-
Пентазоцин	Ан гагонист	-	Агонист
DADL (D-Ala^2-D-Leu^5-enkefalin)		Агонист	

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПИОИДНЫХ АНАЛГЕТИКОВ

1. Опиоидные агонисты

1.1. Природные алколоиды опиума

1.2. Полусинтетические алколоиды опиума (диамирфин)

1.3.Синтетические опиоиды (промедол, фентанил, суфентанил, альфентанил, ремифентанил, меперидин, метадон и т.д.)

2. Частичные опиоидные агонисты (бупренорфин, трамадол, мептазинол)

3. Опиоидные агонисты-антагонисты (пентазоцин, налбуфин, буторфанол)

4. Опиоидные антагонисты (налоксон, налтрексон)

Физико-химические свойства опиоидов

Параметр	Морфин	Меперидин	Фентанил	Суфента-нил	Альфента-нил
pKa	7,9	8,5	8,4	8,0	6,8
Степень неионизации (pH 7.4) %	23	7	8,5	20	89
Связывание белками, %	35	70	84	93	92
Время полувыведения, ч	1,7-3,3	3-5	3,1-6,6	2,2-4,6	1,4-1,5

Метаболизм опиоидов в печени

- N-деалкилирование
- O-деметилирование

Экскреция: 90% почками и 10% с желчью

Характеристика действия и побочные эффекты морфина

Центральные

Депрессивные
- Аналгезия
- Седатация
- Угнетение кашлевого рефлекса
- Угнетение респираторного центра
- Снижение уровня метаболизма (гипотермия)
- Угнетение вазомоторного центра

Возбуждающие
- Эйфория, галлюцинации
- Судороги (при очень высоких дозах)
- Миоз (стимуляция глазодвигательного центра)
- Тошнота } (стимуляция хеморецепторов
- Рвота } триггерной зоны)
- Брадикардия (стимуляция вагуса)
- Высвобождение АДГ и других гормонов гипофиза

Периферические

Антиноцицептивные

Повышение тонуса гладкомышечной мускулатуры

Высвобождение гистамина
- Бронхоспазм
- Гипотензия
- Эритема
- Ощущение жара, прилив крови к лицу

Физические и физикокинетические данные опиоидов

Препарат	V_{ss}	$T_{1/2}\alpha$, мин	$T_{1/2}\beta$, ч	Cl, л/мин	Жирорастворимость
Морфин	200	25	3,5	1,2	1,4
Метадон	420	10	36	0,15	116
Петидин	250	8	3,5	0,8	40
Фентанил	375	3	4	1,0	810
Альфентанил	36	2	1,5	0,3	130
Суфентанил.	98	1	2,5	0,75	1800

Примечание. V_{ss} – объем распределения в устойчивом состоянии; $T_{1/\alpha}$ – период полураспределения, β α- период полувыведения, Cl)- клиренс Жирорастворимость выражена коэффициентом разделения октанол/вода. Фармакокинетические данные представлены средними значениями у взрослых, отмечается значительная индивидуальная вариабельность.

ТАБЛИЦА 8-5. *Физические характеристики опиоидов, влияющие на распределение*

Препарат	Неионизированная фракция	Связь с белками	Растворимость в жирах
Морфин	++	++	+
Меперидин	+	+++	++
Фентанил	+	+++	++++
Суфентанил	++	++++	++++
Алфентанил	++++	++++	+++

Примечание. Выраженность параметра:
+ — очень низкая;
++ — низкая;
+++ — высокая;
++++ — очень высокая.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ОПИОИДОВ

1. Брадикардия
2. Снижение системного сосудистого сопротивления (периферическая артериальная и венозная дилатация)
3. Гипотония (выброс гистамина, депрессия вазомоторного центра, угнетение симпатических рефлексов)
4. Снижение среднего АД
5. Гипертензия (недостаточная глубина анестезии)
6. Стабильный СВ у пациентов с низким сердечно-сосудистым резервом

СИСТЕМА ДЫХАНИЯ

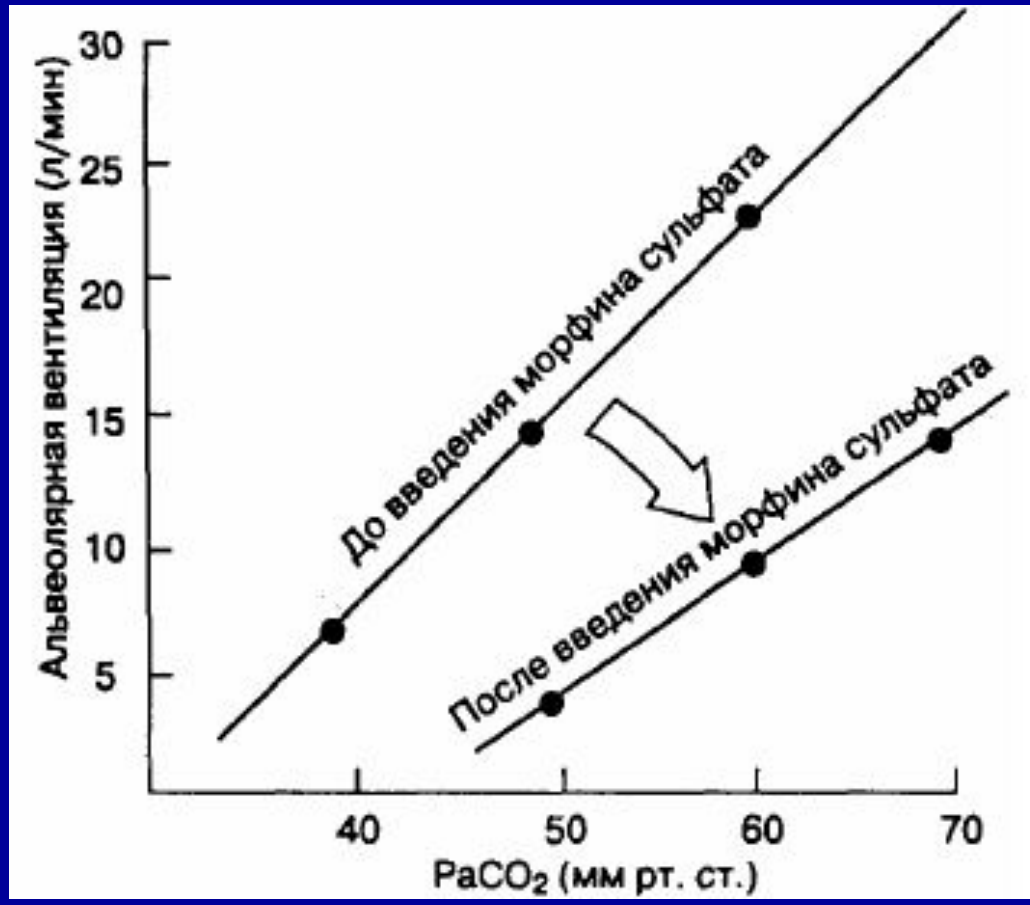
Снижение частоты и глубины дыхания (депрессия медуллярного респираторного центра)

Реакция на гиперкапнию подавлена (депрессия дыхательных центров ствола мозга)

Апнейстический порог возрастает

Бронхоспазм в группе риска

Ригидность грудной клетки (центрально опосредованное сокращение мышц)



ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Тошнота и рвота (стимуляция хеморецепторов триггерной зоны

Аналгезия

Выключение сознания при высокой дозе

Отсутствие амнезии

Снижение потребления кислорода головным мозгом

Снижение мозгового кровотока и внутричерепного давления

Появление на ЭЭГ медленной дельта-волновой активности при высоких дозах опиоидов

Судорожные припадки при высоких дозах опиоидов

Миоз (стимуляция ядер Эдингера-Вестфаля)

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

Угнетает перистальтику и замедляет опорожнение желудка

Усиливает неперестальтическую активность (может привести к несостоятельности анастамозов кишечника, при длительном применении типичны запоры)

Усиливает сокращение гладких мышц сфинктера Одди, мочеточников и мочевого пузыря

Провоцирует печеночные и почечные колики

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

Стресс-лимитирующее действие при операции и травме: ингибирование выброса АДГ, АКТГ, ФСГ и ЛГ, кортизола

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Ингибиторы МАО – остановка дыхания, гипотония или гипертония, гипертермия

Барбитураты, бензодиазепины, депрессанты ЦНС – синергизм в отношении влияния на кровообращение, дыхание и сознание

Наиболее часто используемые опиоиды

ОПИОИД	ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ	ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ, ч	ДОЗЫ, ЭКВИВАЛЕНТНЫЕ МОРФИНУ, мг		КЛАСС ПРЕПАРАТА
			В/М, В/В	ВНУТРЬ	
Морфин	Морфина сульфат	2	10	60	Агонист
Фентанил	Сублимаз	3–4	0,1	–	Агонист
Суфентанил	Суфента	2–3	0,01–0,02	–	Агонист
Меперидин	Демерол	3–4	75–100	300	Агонист
Альфентанил	Альфента	1–1,5	0,5–1	–	Агонист
Кодеин	Тайленол 3	2–4	130	200	Агонист
Гидрокодон	Викодин	4	–	30	Агонист
Оксикодон	Перкосет	–	–	30	Агонист
Гидроморфон	Дилаидид	2–3	1,2	7,5	Агонист
Метадон	Долофин	15–40	–	20	Агонист
Ремифентанил	Ултива	<1	–	–	Агонист
Трамадол	Ультрам	3–4	100	120	Агонист частичный

Клиническое применение опиоидов

- Премедикация
- Вводный наркоз (моно- и вспомогательный препарат)
- Сглаживание гемодинамического ответа на болевую стимуляцию (альфентанил быстрее всех проникает через гематоэнцефалический барьер)
- Аналгезия во время операции
- Послеоперационное обезболивание (контролируемое пациентом аналгезия, спинномозговое и парентеральное введение)
- Вспомогательный препарат для синхронизации с ИВЛ и подавления реакции на эндотрахеальную трубку

ТАБЛИЦА 8-6. *Показания к применению и дозы опиатов*

Препарат	Показания к применению	Путь введения	Дозы'
Морфин	Премедикация	В/м	0,05-0,2 мг/кг
	Интраоперационная анестезия	В/в	0,1-1 мг/кг
	Послеоперационная аналгезия	В/м	0,05-0,2 мг/кг
		В/в	0,03-0,15 мг/кг
Меперидин	Премедикация	В/м	0,5-1 мг/кг
	Интраоперационная анестезия	В/в	2.5-5 мг/кг
	Послеоперационная аналгезия	В/м	0.5-1 мг/кг
		В/в	0,2-0,5 мг/кг
Фентанил	Интраоперационная анестезия	В/в	2-150 мкг/кг
	Послеоперационная аналгезия	В/в	0,5-1,5мкг/кг
Суфентанил	Интраоперационная анестезия	В/в	0,25-30 мкг/кг
Ал фентанил	Интраоперационная анестезия		
	Нагрузочная доза	В/в	8-100 мкг/кг
	Поддерживающая инфузия	В/в	0,5-3 мкг/(кгхмин)

'Большой разброс дозы опиоидов отражает высокий терапевтический индекс и зависит от сочетания с другими анестетиками. Относительная мощность фентанила, суфентанила и алфентанила относится как 1:9:1/7.

Контролируемая пациентами аналгезия: технология КПА

Препарат (концентрация)	Обычная расходуемая доза (колебания)	Длительность локаута (колебания)
Морфин (1 мг/мл)	1,0 мг (0,5–3,0 мг)	10 мин (5–12 мин)
Меперидин (10 мг/мл)	10 мг (5–30 мг)	10 мин (5–12 мин)
Фентанил (10 мкг/мл)	10 мкг (10–20 мкг)	10 мин (5–10 мин)
Гидроморфон (0,2 мг/мл)	0,2 мг (0,1–0,5 мг)	10 мин (5–10 мин)

Преимущества:

Позволяет каждому пациенту контролировать свой собственный уровень купирования боли.

Позволяет быстро вводить анальгетик по потребности больного.

Пользуется высокой степенью признания и удовлетворения больных.

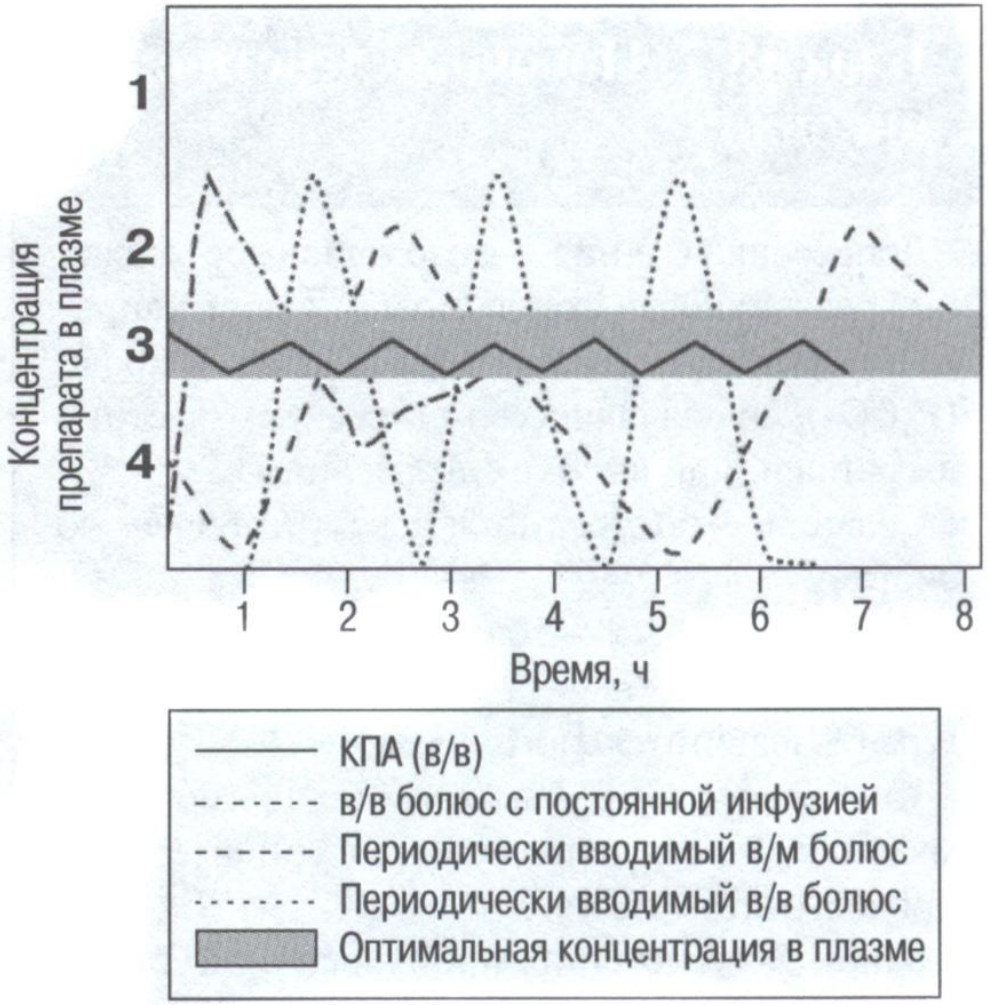
Снижает общий расход опиоидов и частоту побочных действий.

Недостатки:

Необходима способность больного понимать и выполнять указания.

Необходимо соответствующее оборудование.

Возможны ошибки в программировании, что может привести к передозировке или введению недостаточной дозы препарата.



Взаимосвязь между концентрацией в плазме и фармакологическим действием опиоидных анальгетиков:

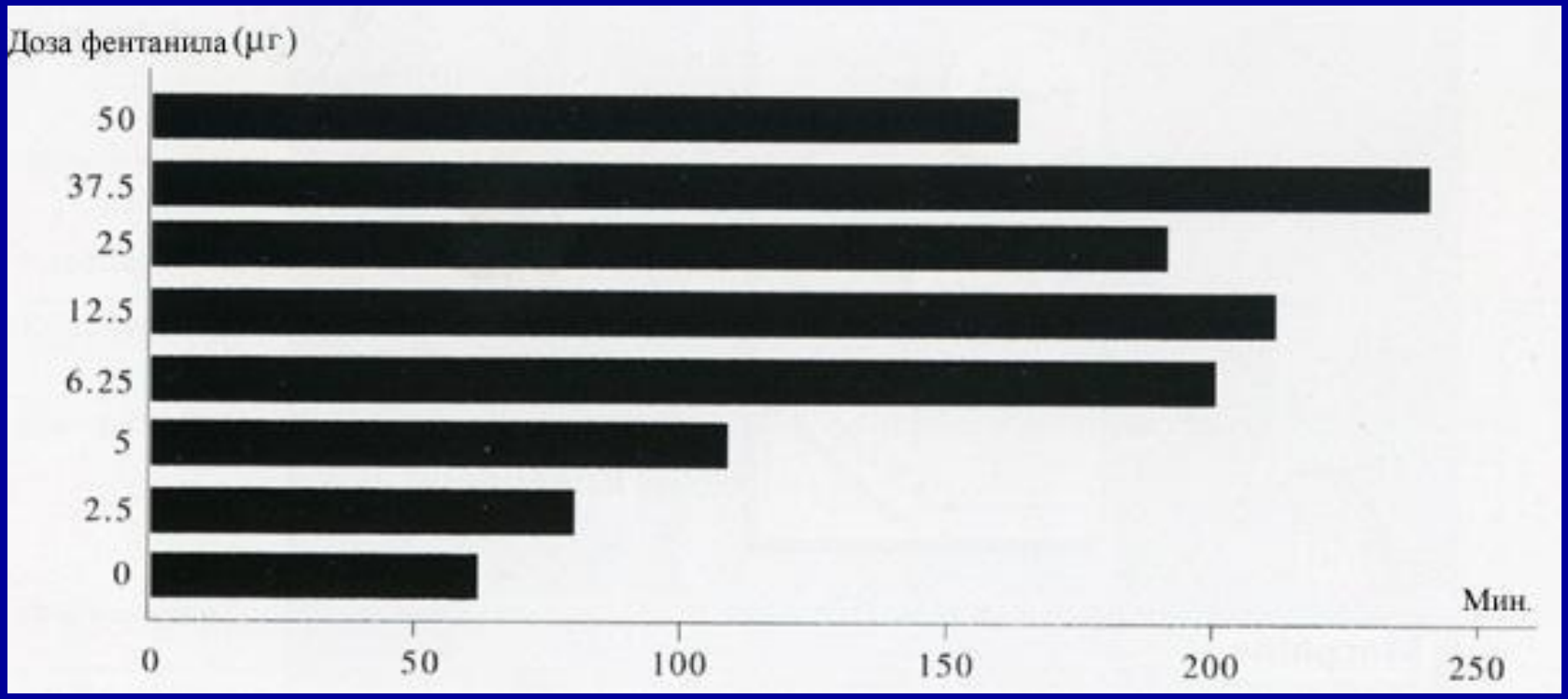
КПА – контролируемая пациентом аналгезия; 1 – депрессия дыхания, 2 – седация, 3 – аналгезия, 4 – боль.

(Цит. по: Tuman KJ, et al.: *Hosp Formulary* 23:580, 1988.)

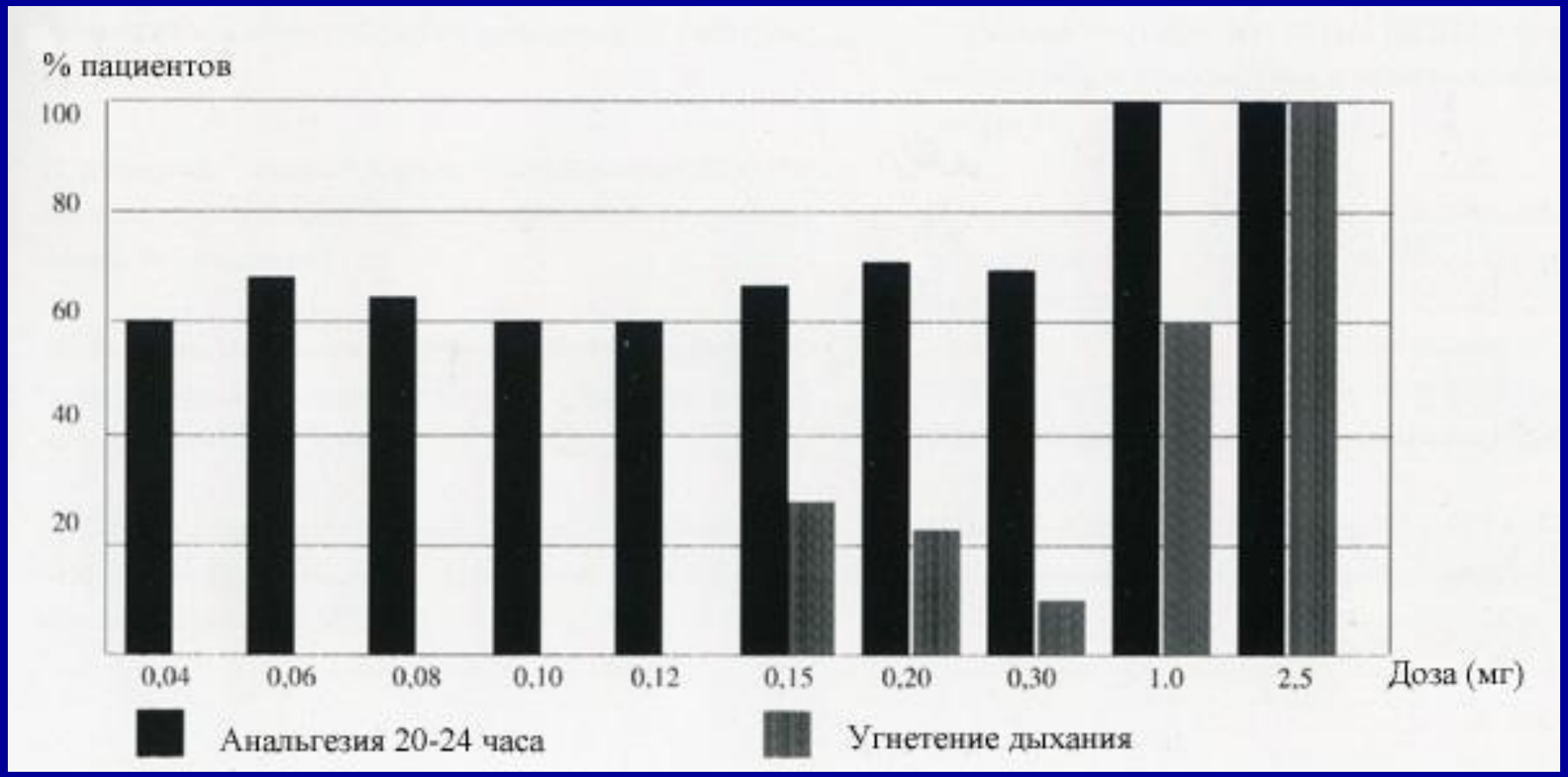
Дозы опиоидов, применяемых интратекально и эпидурально

Препарат	Способ введения	Доза	
		болюс	инфузия
Морфин	Интратекально	0,1~0,5 мг	
	Экстрадурально	2-5 мг	0,5-2 мг/кг/ч
Петидин	Интратекально	0,1 мг/кг	-
	Экстрадурально	0,75 мг/кг	
Диаморфин	Интратекально	0,5-1,0 мг	
	Экстрадурально	1-5 мг	0,4-0,8 мг/кг/ч
Фентанил	Экстрадурально	1-2 мкг/кг	1-2 мкг/кг/ч
Суфентанил	Экстрадурально	0,05 мг	-
Бупренорфин	Экстрадурально	0,3 мг	-

Пролонгирование анальгезии после кесарева сечения путем добавления фентанила к бупивакаину при спинномозговой анестезии



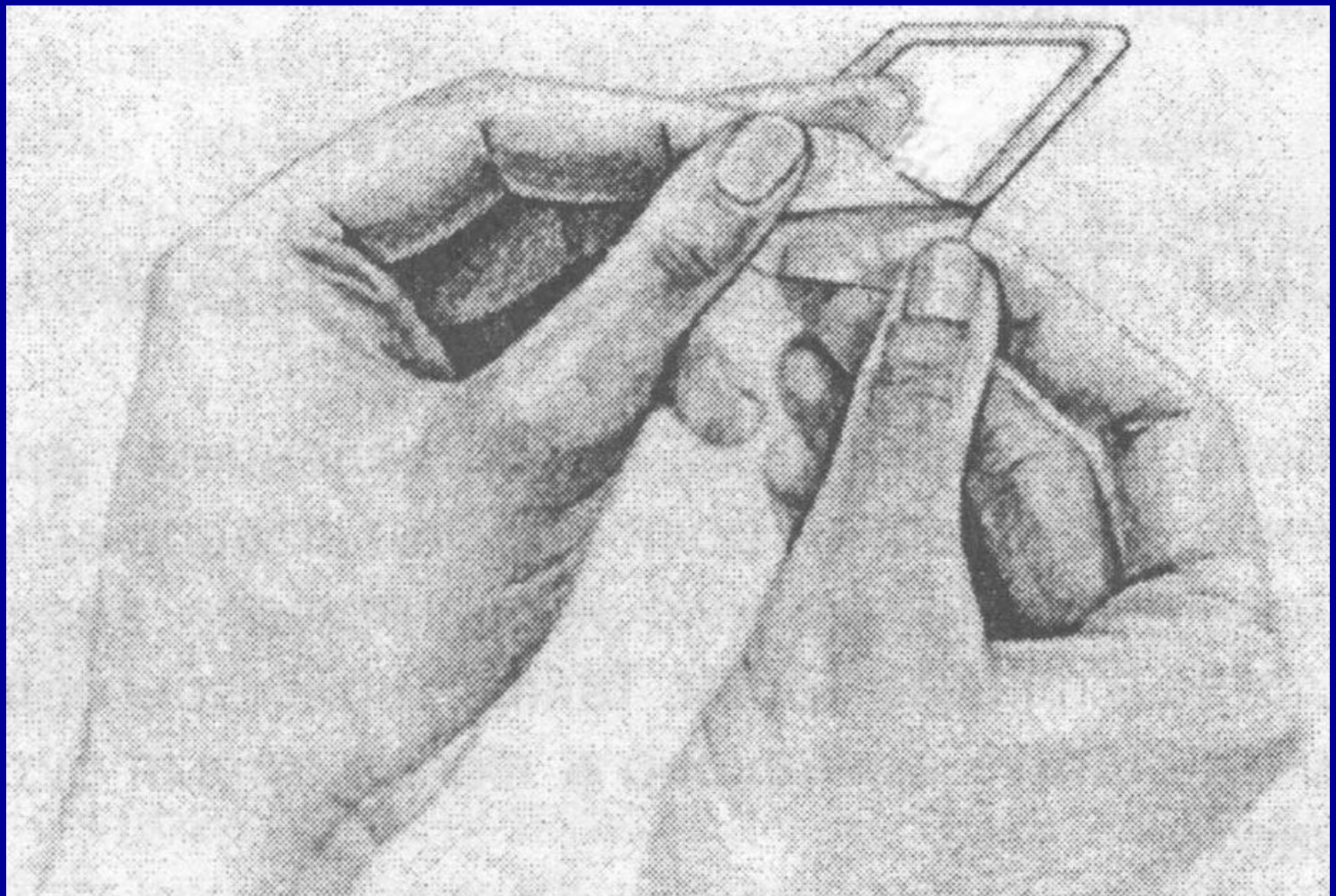
Влияние увеличения дозы интратекального морфина на послеоперационную анальгезию и угнетение дыхания при спинномозговой анестезии



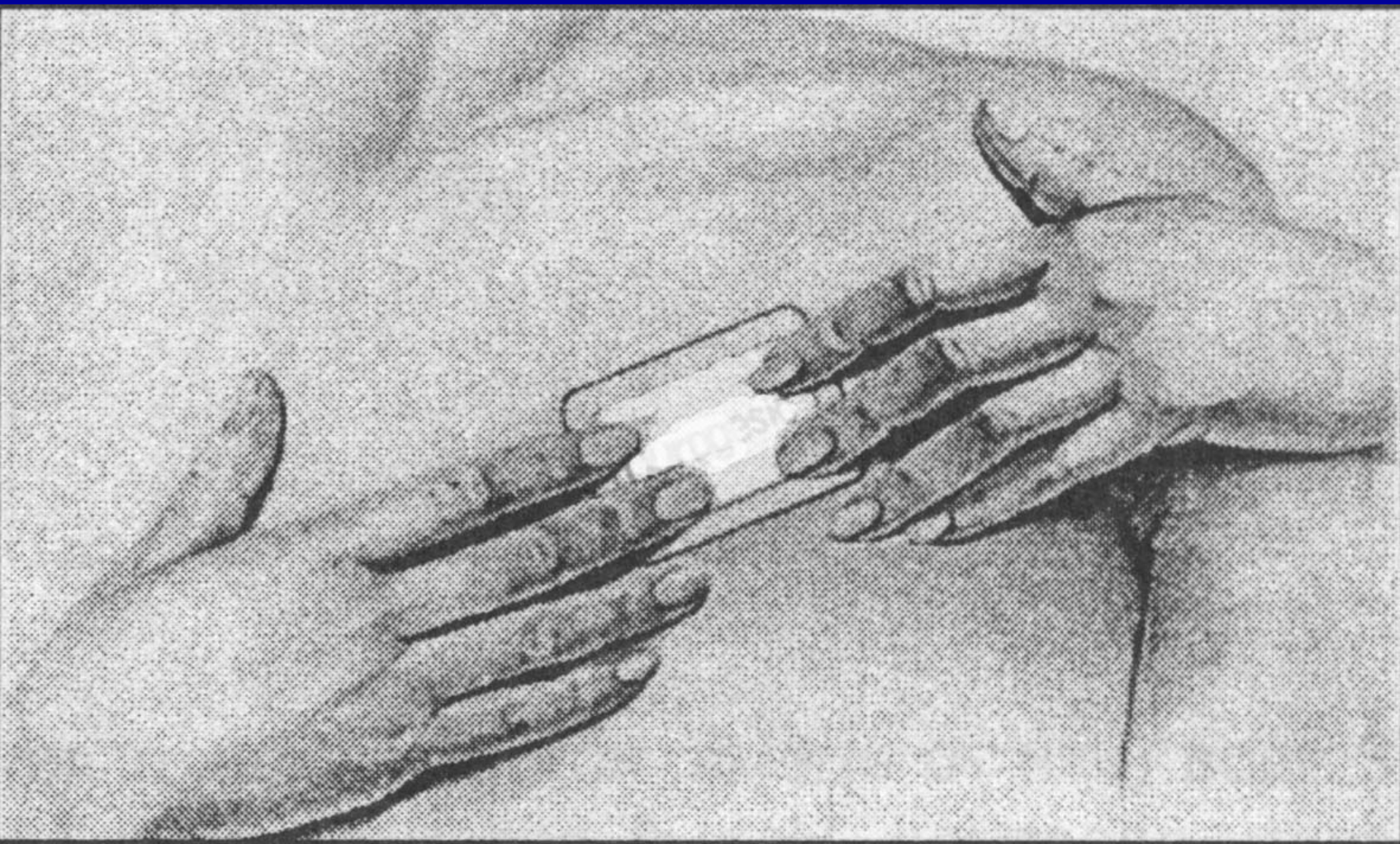
ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СПИНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОПИОИДОВ

- Респираторная депрессия (через 12-18 часов)
- Задержка мочи (до 90% мужчин после СА)
- Кожный зуд (70% после ЭА морфином)
- Тошнота и рвота

Терапевтическая трансдермальная система



Фиксация терапевтической трансдермальной системы



Конец

Назначая опиоиды вы находитесь в зоне внимания Госнаркоконтроля!