



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 анальгезии. Опиум (от греч. – сок) содержит более 20 различных алкалоидов, которые делятся на два класса: фенантроны и бензилизохинолоны. Морфин, кодеин и тебаин – основные представители фенантронов, 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.

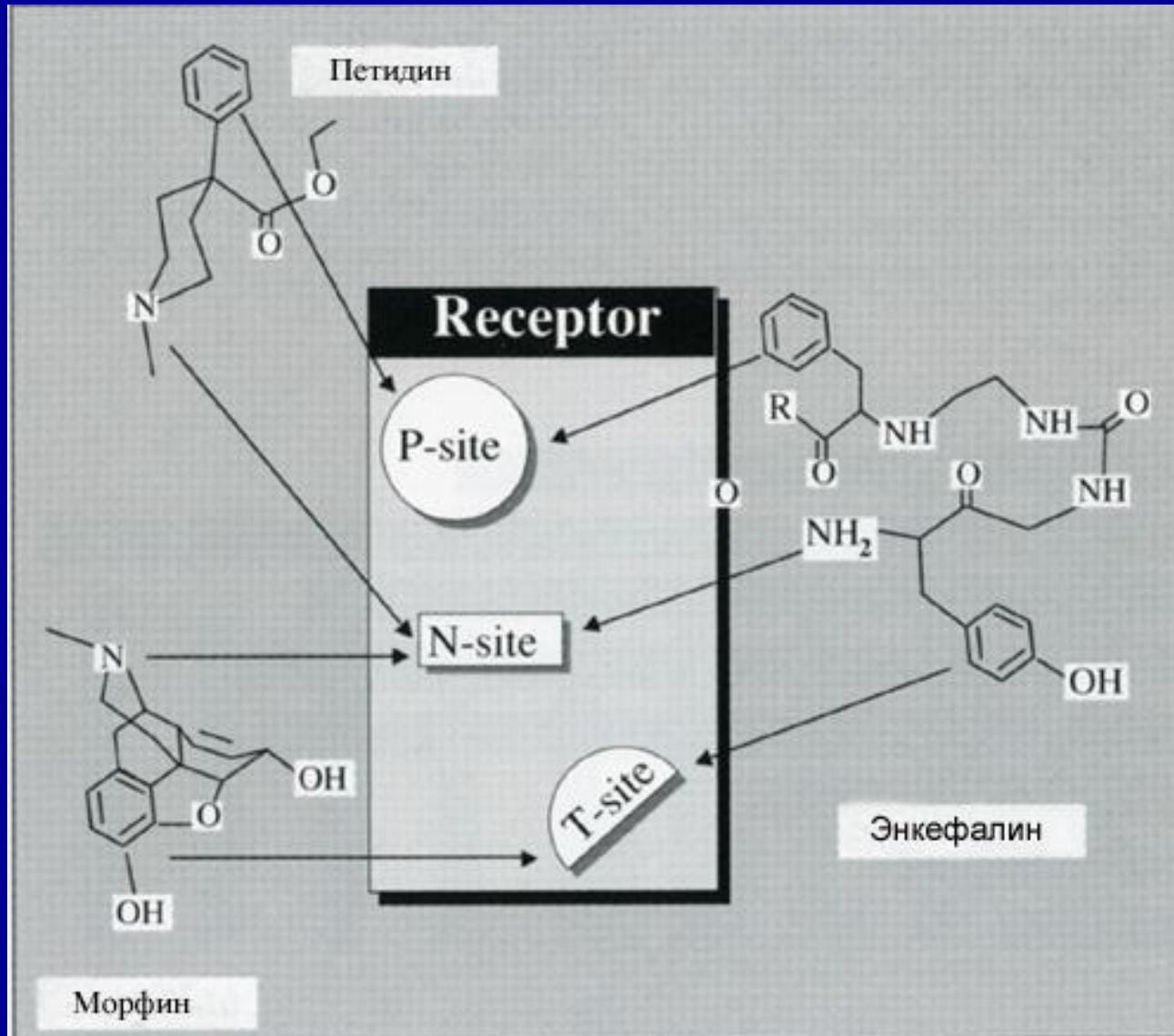
Распределение опиоидных пептидов в тканях организма

Ткань	Энкефалины	Эндорфины	Динорфин
Периферическая нервная система	Гипофиз (нижняя часть), желудочно-кишечный тракт, 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 nigra
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

<u>Предшественник</u>	<u>Пептид</u>	<u>Структура</u>
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
Продинарфин	Динарфин	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 предпочитают связываться с гидроксированными ароматическими кольцами так же, как те, что обнаружены в тирозине, и анионными N-участками азотных групп. Р-участки связываются с негидроксированными 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 калиевых 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 C ↑
- 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, Бупрофанол, 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	δ	κ
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	Эндотоксический 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	Антагонист	-	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

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 1 (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

Характеристика действия и побочные эффекты морфина

Препарат	V_{SS}	$t_{1/2\alpha}$, мин	$T_{1/2\beta}$, ч	Cl, л/мин	Жиро- вори- мость
Морфин	200	25	3,5	1,2	14
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

Физические и физикокинетические данные ОPIOИДОВ

Примечание. V_{SS} – объем распределения в устойчивом состоянии; $T_{1/2\alpha}$ – период полураспределения, $T_{1/2\beta}$ – 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

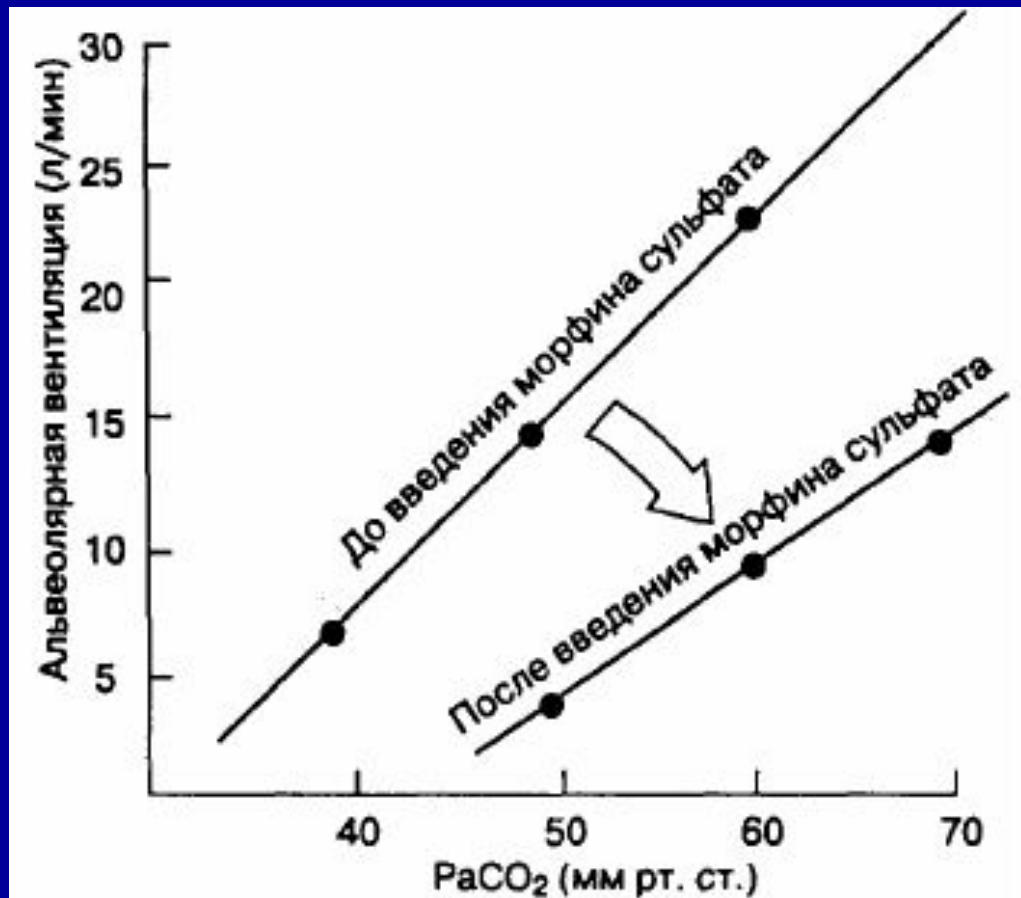
Снижение частоты и глубины дыхания (депрессия медуллярного респираторного центра)

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-Вестфала)

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

Угнетает перистальтику и замедляет опорожнение желудка

Усиливает неперестальтическую активность (может привести к несостоятельности анастомозов 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 ПО- ЛУВЫВЕДЕ- НИЯ, ч	ДОЗЫ, ЭКВИВАЛЕНТНЫЕ МОРФИНУ, мг		КЛАСС ПРЕПАРАТА
			В/М, В/В	ВНУТРЬ	
Морфин	Морфина суль- фат	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 час- тичный

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	0,5-1,5 мкг/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 рас- ходуемая 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)
Гидромор- фон (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.

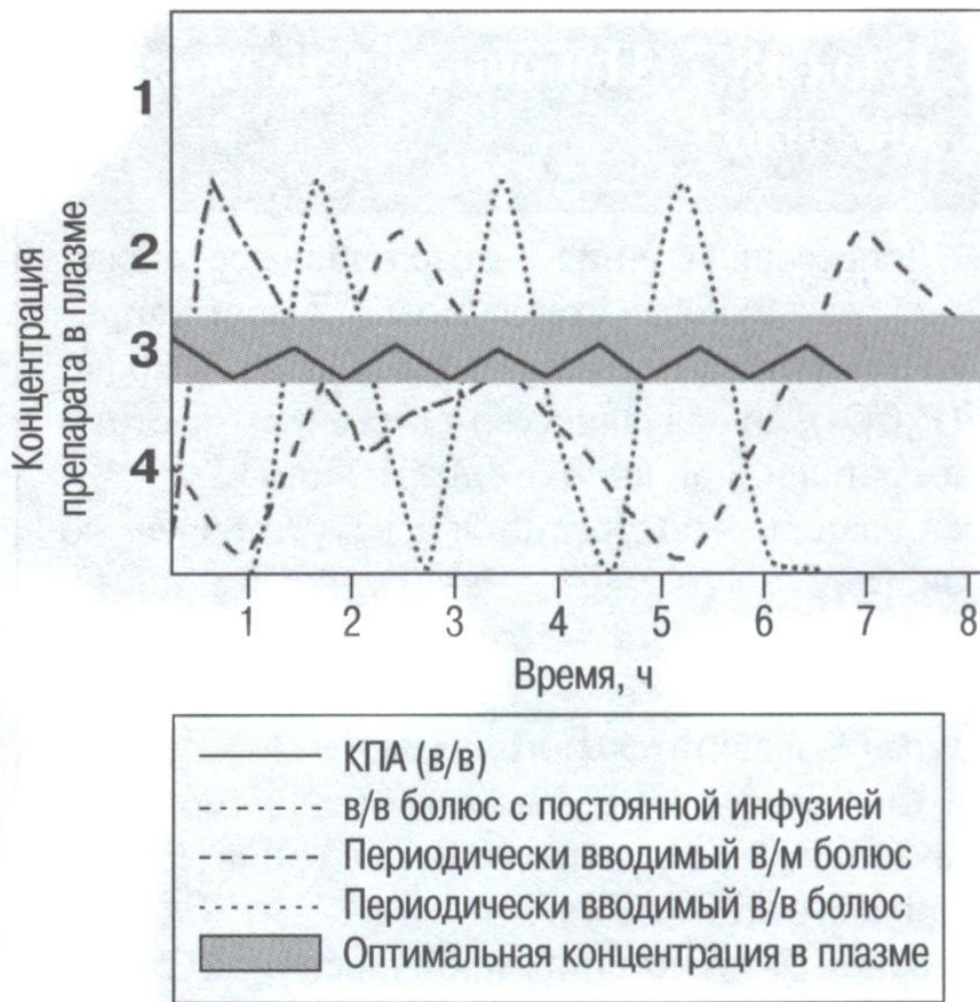
Снижает общий расход опиоидов и частоту побочных действий.

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:

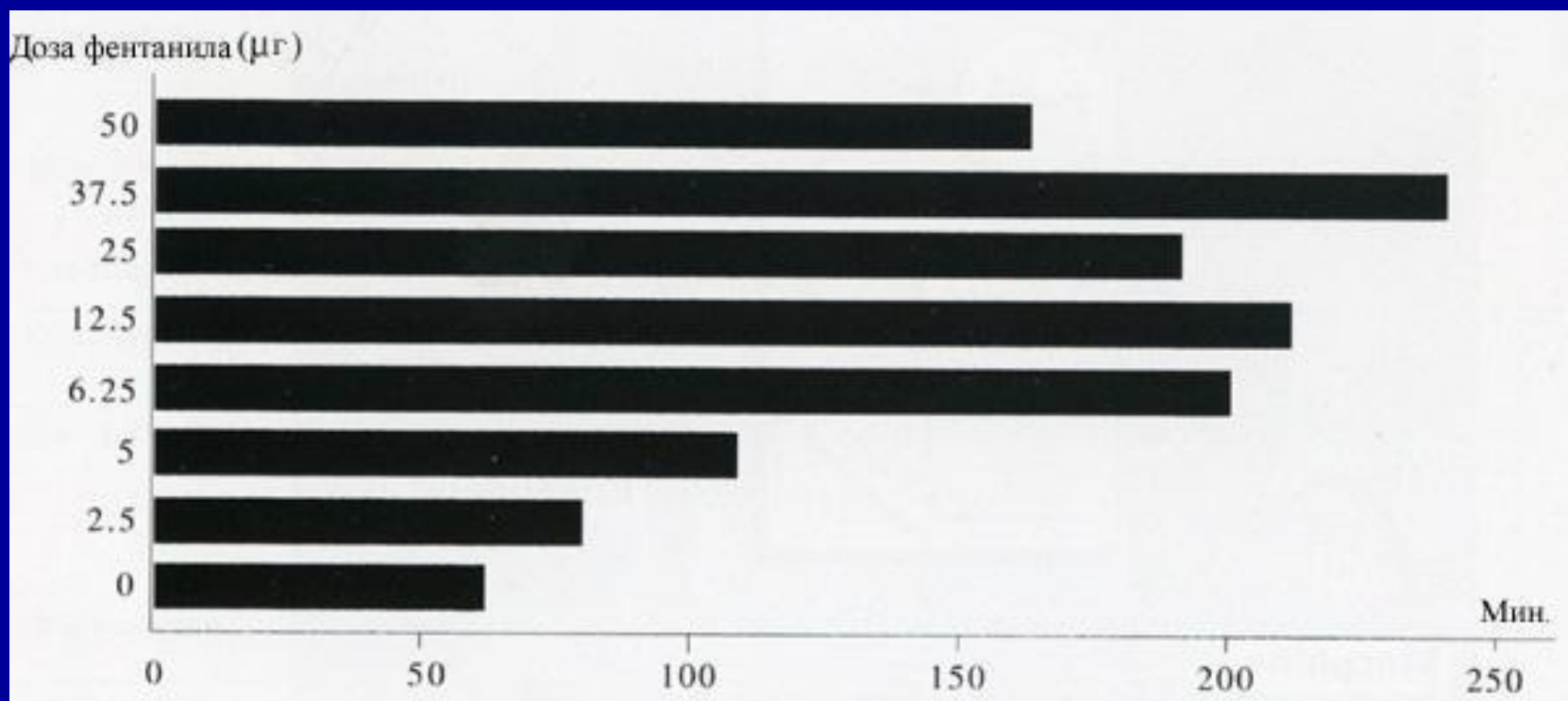
КПА — контролируемая пациентом анальгезия; 1 — депрессия дыхания, 2 — седация, 3 — анальгезия, 4 — боль.

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

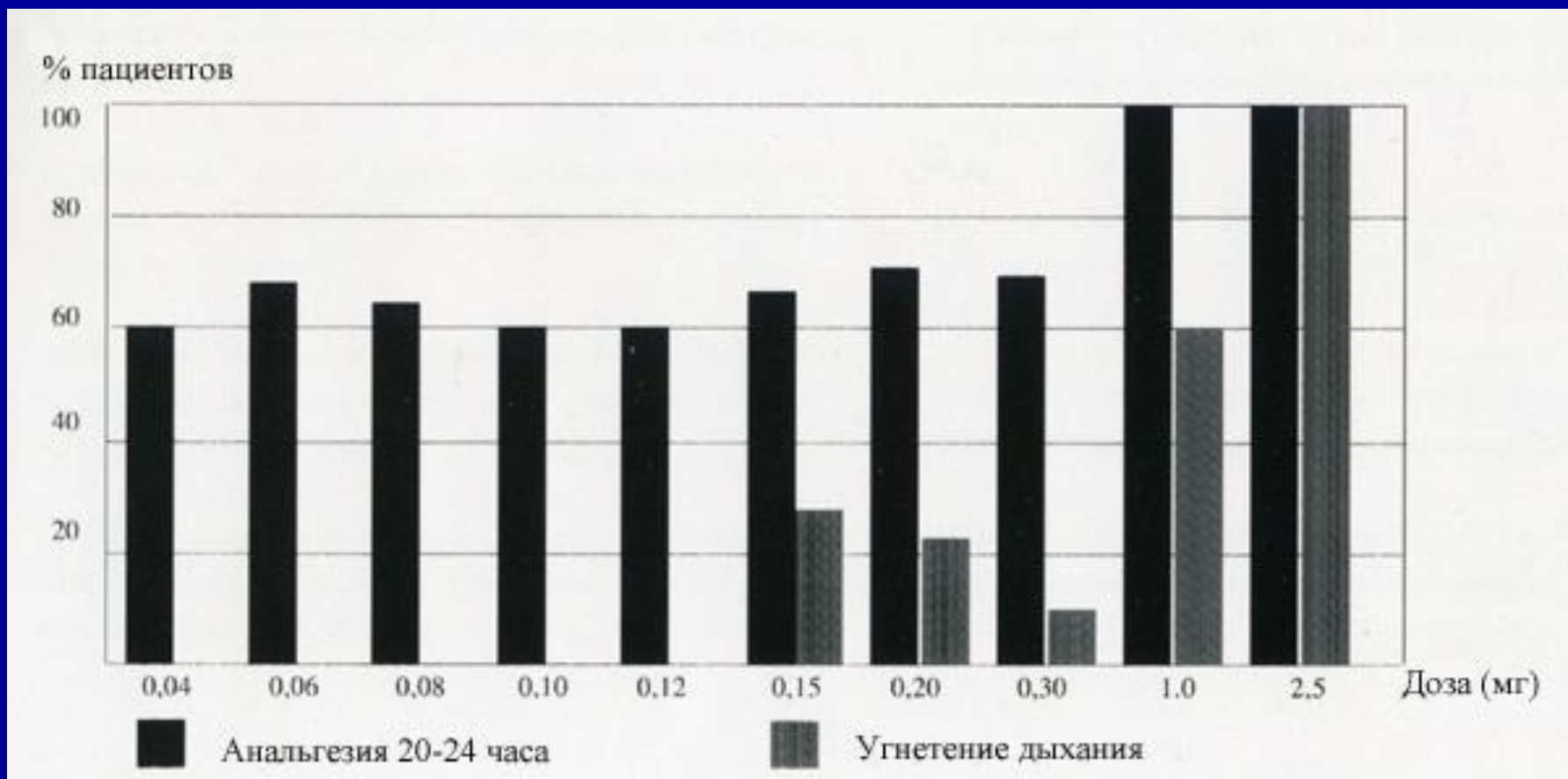
Дозы опиоидов, применяемых интратекально и эпидурально

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

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



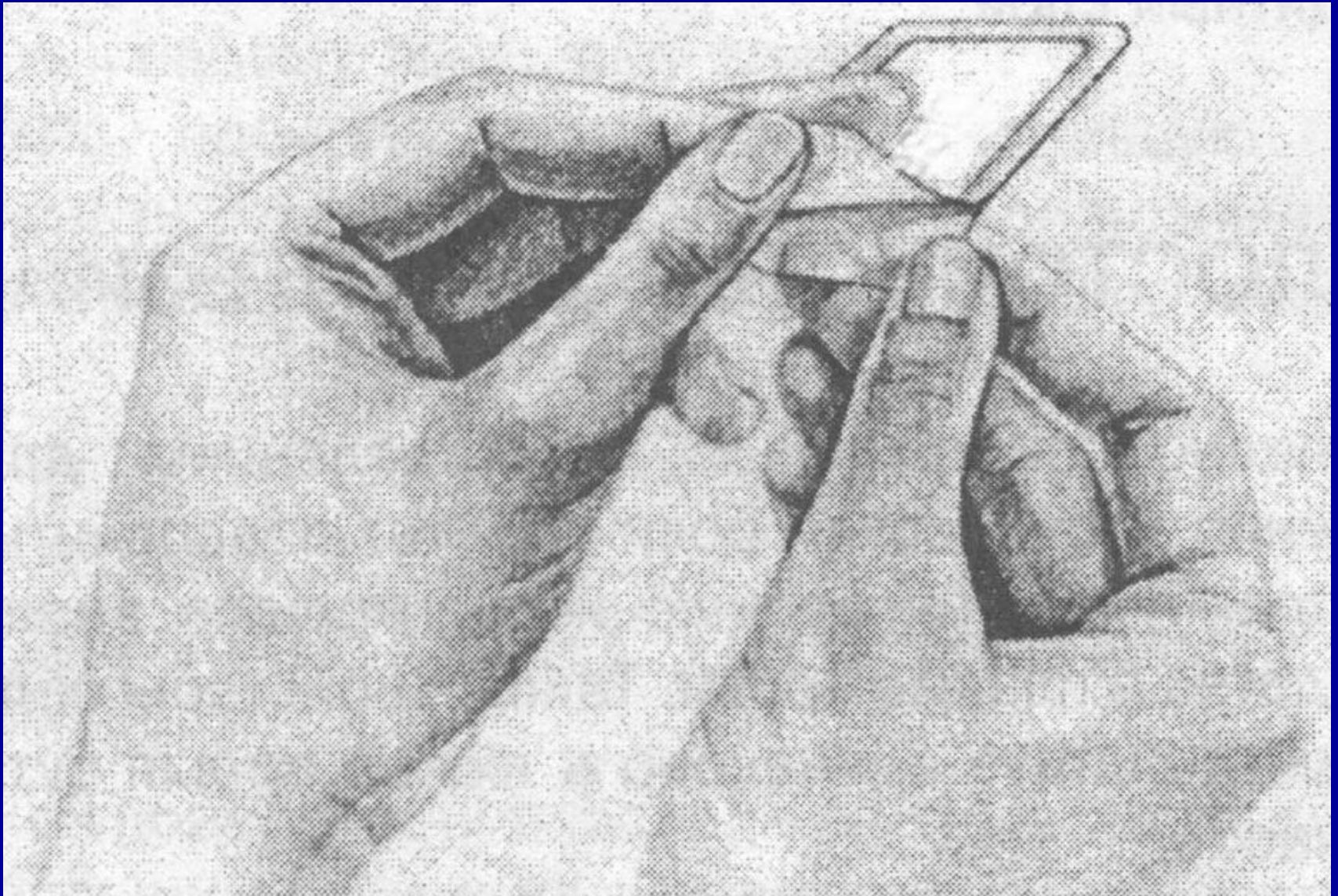
Влияние увеличения дозы интратекального морфина на послеоперационную анальгезию и угнетение дыхания при спинномозговой анестезии



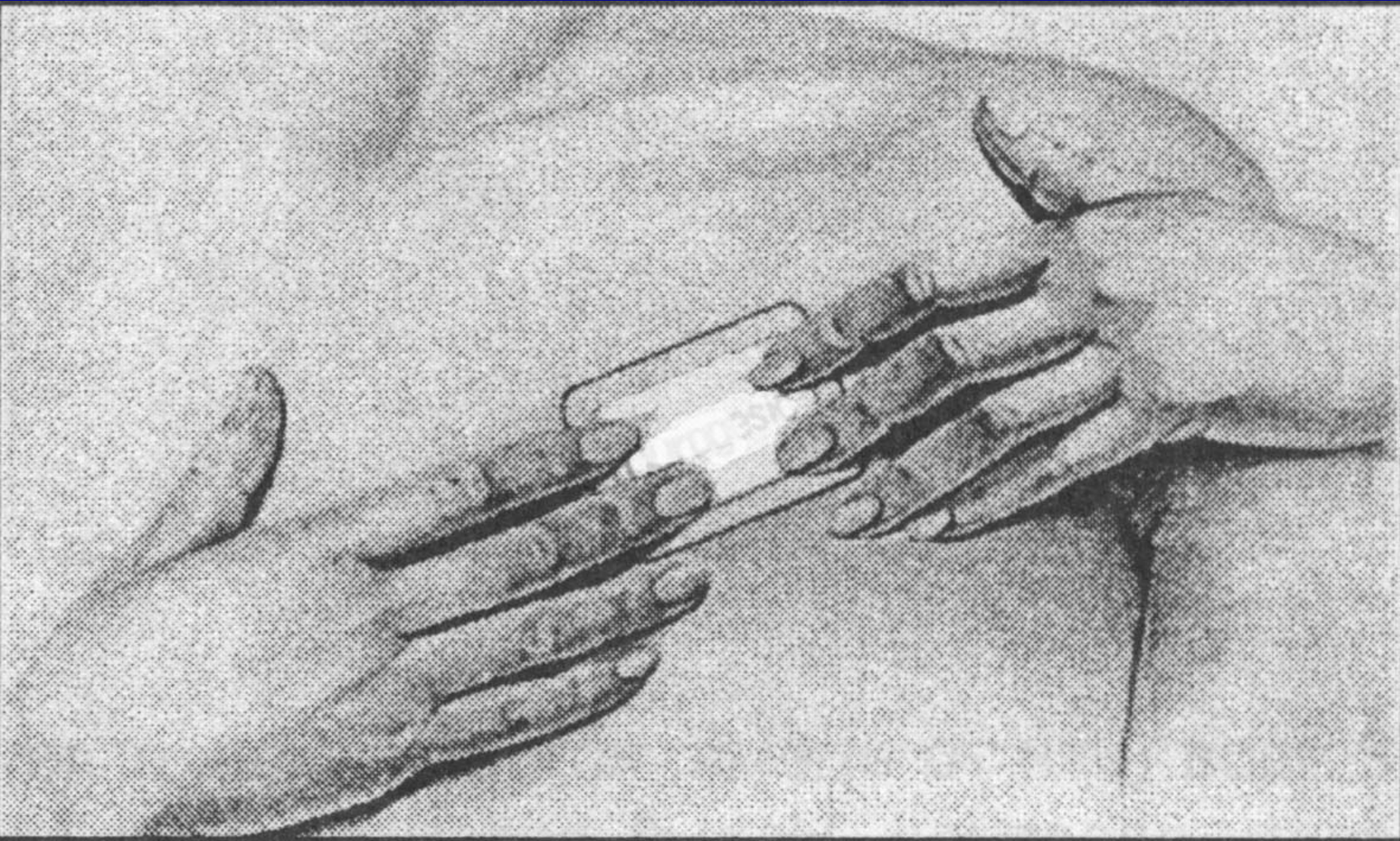
ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СПИНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОПИОИДОВ

- 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
Госнарконтроля!

