


КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- 
- ▶ Наркотические анальгетики - это средства растительного и синтетического происхождения, оказывающие избирательное обезболивающее действие и вызывающие состояние эйфории, повторное применение которых может вызывать лекарственную зависимость.

Классификация:

- ▶ 1 Препараты, получаемые из опиума (растительного происхождения):
 - морфин гидрохлорид
 - омнопон
 - кодеин
- ▶ 2 Препараты синтетического происхождения
 - промедол
 - фентанил
 - пентазоцин
 - трамадол

Фармакодинамика

- ▶ Экзогенные опиоиды подобно эндогенным опиоидным пептидам связываются со специфическими опиоидными рецепторами, которые располагаются в различных отделах нервной системы и тканях организма человека.
Активация специфических рецепторов приводит к нарушению трансмембранных токов калия и кальция, торможению выделения нейромедиаторов, угнетению передачи болевого импульса на спинальном уровне, повышению болевого порога, что сопровождается развитием анальгезии.

Агонисты	Частичные агонисты	Агонисты-антагонисты	Опиоидные анальгетики со смешанным механизмом действия
Морфин Кодеин Тримеперидин Фентанил Просидол [▲] Дицидолор [®]	Бупренорфин	Бупрофанол Пентазоцин [®] Налорфин	Трамадол

Фармакокинетика

- ▶ *Биодоступность.* Большинство опиоидов хорошо всасываются из мест подкожного и внутримышечного введения, а также со слизистой оболочки полости рта, носа и желудочно-кишечного тракта.
- ▶ *Связь с белками плазмы.* С плазменными белками связывается меньшая часть введенной дозы (в среднем 20-35%).
- ▶ *Распределение* Опиоиды быстро распределяются в организме и накапливаются в тканях с высоким коэффициентом перфузии (легкие, печень, почки, селезенка). В скелетных мышцах их концентрация меньше, однако, из-за большой массы они являются основным резервуаром этих веществ. Опиоиды хорошо проникают через плаценту и в грудное молоко, что может приводить к угнетению дыхания и формированию наркотической зависимости у плода и новорожденного.
- ▶ *Метаболизм и элиминация.* Большинство из опиоидов метаболизируется в организме, в частности, подвергаются конъюгации с глюкуроновой кислотой. Метаболиты и оставшаяся часть неизмененного вещества экскретируются с мочой.

Длительность обезболивающего эффекта при введении различных наркотических анальгетиков

Препараты	Продолжительность действия, ч
Морфин	4–5
Тримеперидин	2–4
Фентанил	0,5
Кодеин	3–4
Пентазоцин®	3–4
Бупренорфин	6–8
Буторфанол	3–4
Просидол♦	3–6

Основные терапевтические эффекты

▶ ЦНС:

седативный эффект, способствующий уменьшению эмоциональной составляющей боли и борьбе с вегетативными и двигательными проявлениями боли;

угнетение дыхания, позволяющее при отеке легких уменьшить работу дыхательных мышц и сократить нагрузку на сердце; снижение при этом ЧД способствует уменьшению пенообразования;

подавление кашлевого рефлекса, используемое при сухом изнуряющем кашле.

Основные терапевтические эффекты

- ▶ *Сердечно-сосудистая система:*

периферическая вазодилатация, касающаяся как артериального, так и в большей степени венозного русла, что обеспечивает уменьшение венозного возврата к сердцу, снижение преднагрузки; используется при купировании ангинозного статуса и отека легких;

снижение потребления кислорода миокардом, играющее первостепенную роль при купировании ангинозных приступов.

Основные терапевтические эффекты

- ▶ ЖКТ:

подавление перистальтики, что используется при неинфекционной диарее.

Побочные эффекты

- ▶ Влияние на рвотный центр, при введении морфина и его аналогов возможно появление тошноты и рвоты.
- ▶ Влияние на глаз в виде сужения зрачка (миоз) свойственно всем агонистам опиатных рецепторов. При интоксикации морфином зрачки резко сужаются, становятся точечными и не реагируют на свет.
- ▶ Влияние на ядра блуждающего нерва. Морфин оказывает стимулирующее воздействие на ядра блуждающего нерва, при этом может развиваться брадикардия.
- ▶ Влияние на мотонейроны спинного мозга. При назначении ряда наркотических анальгетиков повышается рефлекторная возбудимость моторных нейронов спинного мозга, а это приводит к повышению тонуса скелетной мускулатуры.

Побочные эффекты

- ▶ Влияние на тонус гладкой мускулатуры внутренних органов. Морфин повышает тонус гладкой мускулатуры ЖКТ. Развивается спазм гладкомышечных сфинктеров, замедляется и ослабляется перистальтика, что приводит к запорам. Спазм сфинктера Одди¹ вызывает резкое повышение давления в желчном пузыре.
- ▶ Повышение тонуса мочевыводящих путей. Это может привести к острой задержке мочи у больных с гиперплазией предстательной железы. Ухудшается состояние у пациентов с мочекаменной болезнью.
- ▶ Расширение сосудов кожи проявляется ее покраснением.

Лекарственная зависимость

- ▶ Повторное введение наркотических анальгетиков приводит к развитию лекарственной зависимости. Скорость ее формирования и выраженность неодинаковы у различных препаратов. На первых этапах это психическая зависимость. Причиной ее формирования считают эйфорию и седативный эффект. Постепенно развивается физическая зависимость. Она проявляется возникновением синдрома отмены (абстинентного синдрома) при прекращении введения наркотических анальгетиков.

Взаимодействие наркотических анальгетиков с другими лекарственными средствами

- ▶ Наркотические анальгетики широко сочетают с другими ЛС с целью усиления обезболивающего их действия. Наиболее часто для этого применяют **нейролептические средства**. Вместе с фентанилом назначают дроперидол. Существует комбинированный препарат этих ЛС - таламонал® (1 мл содержит 2,5 мг дроперидола и 0,05 мг фентанила), который применяют для проведения **нейролептаналгезии**.
- ▶ Достаточно широко **для премедикации** используют сочетание тримеперидина и дроперидола.
- ▶ Обезболивающий эффект наркотических анальгетиков могут усиливать **бензодиазепиновые транквилизаторы**. Комбинированное введение транквилизаторов и анальгетиков называют **атаралгезией**. Из транквилизаторов обычно применяют диазепам, а из анальгетиков - фентанил. Находит применение для премедикации и обезболивания в послеоперационном периоде сочетание тримеперидина и диазепама.

Морфин

- ▶ **Показания к применению.** Выраженный болевой синдром (ИМ, травмы, злокачественные новообразования, послеоперационный период). Предоперационная премедикация. Одышка и отек легких при острой левожелудочковой сердечной недостаточности. Кашель при неэффективности других противокашлевых средств.
- ▶ **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату. Угнетение дыхания. Абдоминальные боли неясного происхождения. Травмы головы. Внутричерепная гипертензия. Эпилептический статус. Алкогольная интоксикация. Психоз. Лечение ингибиторами МАО. Беременность. Период лактации. Противопоказан детям до 5 лет. С осторожностью применяют у пожилых пациентов с аденомой предстательной железы.

Кодеин

- ▶ **Показания.** Основное показание для применения кодеина - сухой кашель, для чего препарат чаще всего назначают в виде комбинированных препаратов. В сочетании с ненаркотическими анальгетиками применяют для лечения болевого синдрома.

Омнопон

- ▶ **Показания.** Болевой синдром, кишечная, почечная, печеночная колика, острый инфаркт миокарда, онкологические боли.

Фентанил

- ▶ **Показания.** В сочетании с дроперидолом применяют для нейролептаналгезии. В виде трансдермальной системы - для обезболивания у пациентов с хроническим болевым синдромом при онкологических заболеваниях.

Трамадол

- ▶ **Показания.** Болевой синдром, в том числе воспалительного, травматического и сосудистого происхождения. Проведение болезненных медицинских манипуляций.
- ▶ **Побочные эффекты.** Наиболее частыми нежелательными действия являются сухость во рту, сонливость, тошнота.

Тримеперидин (промедол)

- ▶ В меньшей степени повышает тонус гладких мышц кишечника, обладает спазмолитическим действием в отношении бронхов, мочеточников, что делает его применение предпочтительнее для **купирования послеоперационной боли**. Применяется для **премедикации**. При невозможности использования морфина может применяться **для купирования ангинозных болей, острой левожелудочковой недостаточности**.

Противопоказаниями к применению опиоидов являются

- ▶ Острая или выраженная хроническая дыхательная недостаточность.
- ▶ Острая алкогольная интоксикация.
- ▶ Паралитический илеус.
- ▶ Синдром «острого живота» или подозрение на него; боли в животе неясного генеза.
- ▶ Внутрочерепная гипертензия, черепно-мозговая травма или подозрение на нее.
- ▶ Феохромоцитома.
- ▶ Тяжелая печеночная недостаточность.
- ▶ Возраст до 2,5 лет.

Применение в СТОМАТОЛОГИИ

- ▶ В стоматологической практике наркотические анальгетики применяют в пред- и послеоперационном периодах при переломах и других операциях в челюстно-лицевой области. При длительном применении наркотических анальгетиков развивается лекарственная зависимость.
- ▶ Наркотические (опиоидные) анальгетики используют главным образом в челюстно-лицевой хирургии при интенсивной боли, для нейролептаналгезии (фентанил с дроперидолом), а также в качестве компонентов премедикации при наркозе (промедол и др.). Основными лимитирующими факторами применения сильных агонистов мю-опиатных рецепторов (морфин, фентанил, альфентанил) являются угнетающее действие на дыхательный центр и возможность формирования психической и физической зависимости.

В послеоперационном периоде в качестве более безопасных средств утоления боли могут быть предпочтительны «смешанные агонисты-антагонисты» опиатных рецепторов (пентазоцин, бупренорфин, буторфанол), а также неопиоидный анальгетик центрального действия трамадол. Кодеин, который характеризуется как слабый агонист мю-рецепторов, применяется в комбинациях с ненаркотическими анальгетиками (парацетамол, анальгин и др., см. раздел 4.3) для болеутоления при пульпитах, невралгии, миалгии, для премедикации при препарировании зубов под искусственные коронки, а также для подавления кашлевого рефлекса в послеоперационном периоде.