НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ

1. ПРЕПАРАТЫ АЛКАЛОИДОВ ОПИЯ фенантренового ряда

Морфин

Морфилонг  *морфин прологированного действия (инъекционно)*

МСТ-континус *морфин пролонгированного действия (внутрь)*

Кодеин *противокашлевой*

Омнопон *устарел (смесь алкалоидов опия)*

2. ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Этилморфин

Бупренорфин=Темгесик

Налбуфин

1. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ
2. Производные фенилпиперидина.

Промедол

Фентанил

Дурогезик *фентанил пролонгированного действия (накожно)*

Суфентанил

Алфентанил

1. Производные морфинана

Буторфанол=Морадол=Стадол

Стадол НС *буторфанол пролонгированного действия (интраназально)*

1. Производные бензморфана

Пентазоцин=Лексир=Фортрал

1. Производные разных химических групп

Тилидин=Валорон

Трамал=Трамадол

Трамал-ретард  *трамал пролонгированного действия*

Просидол

#### Неопиоидные препараты центрального действия с анальгетической активностью

1. АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ

Клофелин

1. ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Амитриптилин

Имизин

1. ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ

Закись азота

Трилен

Фторотан

Кетамин

1. АГОНИСТЫ ГАМК-РЕЦЕПТОРОВ

ТНIР ГАМК-А рецепторы

Баклофен ГАМК-Б рецепторы

1. ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Производные дибензазепина

Карбамазепин

Производные бензодиазепина

Клоназепам

1. ПРОТИВОГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Димедрол

# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

Опий – застывший на солнце млечный сок незрелых головок опийного (снотворного) мака.

Лучшие сорта опия содержат: до 20% морфина (в среднем 10%)

20% других алкалоидов (кодеин, наркотин, папаверин).

Первые упоминания о снотворном маке встречаются в шумерских надписях ( !У-Ш тысячелетие до н.э.)

В средние века опий повсеместно применялся в медицине как универсальное средство.

Несмотря на широкое применение опия., наркоманий, по-видимому, тогда не знали.

Широкое распространение наркоманий (курение опия) – возникает в Азии в ХУП в. с приходом европейцев.

1803 г. ганноверский фармацевт Сертюнер выделил в кристаллическом виде главный алкалоид опия – морфин. (назвал в честь греческого бога сна Морфея).

Синтез морфина осуществлён в 1952 г. Промышленно нерентабелен.

До сих пор морфин получают из опия, производство которого разрешено лишь некоторым странам (ООН)

Подпольно из морфина получают *героин* (белая смерть) – может вызвать пристрастие после 1 приёма.

Его производство запрещено, хотя по анальгетической активности значительно превышает морфин.

По весу вдвое дороже золота. Действует 2-3 часа (Необходимо 4 ежедневных дозы).

Анальгетическое действие наркотических анальгетиков связано с существованием в организме физиологической противоболевой системы *антиноцицептивной*, которая сложилась в процессе эволюции.

Она позволяет «отсрочить» действие сильной боли ради спасения организма.

# НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

воспринимает, проводит болевой импульс и формирует реакции на боль.

При достаточной силе раздражения боль могут воспринимать:

специальные болевые рецепторы ( ноцицепторы)

баро-, термо-, и хеморецепторы

Ноцицептивная система представлена:

специфическим путем

неспецифическим путем

# АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

# Энкефалины

# Механизм болеутоляющего действия наркотических анальгетиков полностью не выяснен.

# Установлено, что препараты этой группы нарушают процесс внутрицентральной передачи боли на различных уровнях.

# Опиоиды связываются в ЦНС со специфическими тормозными *опиатными* рецепторами.

Опиатные рецепторы: пресинаптические (преимущественно)

постсинаптические

внесинаптические

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

мю- (мю1 и мю2)

дельта-

каппа-

сигма-

Эндогенными лигандами (медиаторами) этих рецепторов являются особые пептиды (опиоидные пептиды).

ПО ХАРАКТЕРУ ДЕЙСТВИЯ НА ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

средства делятся на:

## АГОНИСТЫ

Активируют все типы рецепторов.

## ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ

Активируют преимущественно мю-рецепторы (мю-1 больше, чем мю-2).

## АГОНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ

Активируют каппа- и сигма- рецепторы и блокирующие мю- и дельта- рецепторы.

## АНТАГОНИСТЫ

Блокируют все типы опиатных рецепторов.

# АНАЛГЕЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

АГОНИСТОВ связано с их действием на мю1- , дельта- и каппа- рецепторы.

ЧАСТИЧНЫХ АГОНИСТОВ на мю1- рецепторы.

АГОНИСТОВ-АНТАГОНИСТОВ на каппа- рецепторы.

Морфин мю, дельта, каппа – агонист

# Фентанил мю – агонист

Промедол преимущественный мю-агонист

Пентазоцин преимущественный каппа-агонист

Бупренорфин мю-агонист, каппа-антагонист

Трамадол парциальный мю-агонист

Налоксон мю-, дельта-, каппа- антагонист

Налтрексон мю-, дельта-, каппа- антагонист

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

# Центральные эффекты

Анальгезия

Угнетение дыхания

Подавление кашлевого рефлекса

Седативный эффект

Снотворный эффект

Эйфория

Тошнота и рвота

Ригидность мышц туловища

Повышение спинальных рефлексов (коленного и др.)

Миоз

# Периферические эффекты

Обстипационный

Брадикардия и артериальная гипотензия

Повышение тонуса гладкой мускулатуры билиарного тракта и сфинктера Одди

Повышение тонуса гладкой мускулатуры мочеточников, мочевого пузыря и сфинктера уретры, уменьшение мочеотделения

Снижение тонуса гладкой мускулатуры матки

Гипотермия

Исключения:

*Промедол* расслабляет гладкую мускулатуру мочеточников, ЖКТ и шейки матки, а тонус и сократительную активность миометрия повышает.

Расширяет зрачки.

*Пентазоцин, кодеин, трамадол, промедол* практически не угнетают дыхание.

*Кодеин, этилморфин* имеют наиболее выраженный противокашлевой эффект.

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

## АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

# На клеточном уровне

Гиперполяризация мембраны воспринимающей клетки

за счёт активации калиевых каналов и усиления выхода калия,

уменьшения поступления ионов кальция в клетку и

торможения аденилатциклазы.

Взаимодействие опиоидных анальгетиков (и эндогенных опиоидных пептидов)

*с пресинаптическими опиатными рецепторами* приводит

к торможению высвобождения «болевых» медиаторов из пресинаптических окончаний

(наибольшее значение имеет пептид из 11 аминокислот – вещество Р).

Активация *постсинаптических опиатных рецепторов*

сопровождается снижением возбудимости нервных клеток, воспринимающих болевые импульсы.

*Важный компонент в механизме действия:*

феномен «растормаживания» подкорковых противоболевых систем и

усиление нисходящих тормозных влияний к нейронам спинного мозга (участвующим в передаче боли).

# На системном уровне

Относительно *малое повышение болевого порога* и

низкая эффективность препаратов при надпороговых раздражениях,

(например при разрезе кожи) - требуются большие дозы.

*Глубокое угнетение процесса суммации* подпороговых болевых раздражений

на всех уровнях проведения боли,

что собственно и составляет физиологическую основу опиоидной аналгезии.

*Преимущественная эффективность при хронических болях*,

исходящих из внутренних органов с относительно редкими болевыми интерорецепторами,

то есть в условиях, где процесс суммации раздражений особенно важен для их проведения.

*Наличие противотревожного и эйфоризирующего действия*,

которое подавляет ожидание боли, сглаживает восприятие и оценку болевых ощущений.

## ВЛИЯНИЕ НА ПСИХИЧЕСКУЮ СФЕРУ

Характерно в основном для агонистов.

Основная причина развития зависимости.

Выделяют 3 последовательно сменяющие друг друга фазы действия их на ЦНС:

1. *Фаза морфинной эйфории.*

Проявляется: приглушение отрицательных эмоций, тревоги

переключение внимания на мысли приятной окраски

спутанность мышления

У наркомана выражена слабо, меньше длится

У больных, впервые получающих морфин редко – 8% ,промедол –22%

Сопровождается сложными изменениями в медиаторном обмене мозга:

Сенсибилизация дофаминовых рецепторов

Ускорение обмена медиаторов в некоторых структурах мозга

*2)* *Фаза морфинного сна.*

Больше выражена у ненаркомана.

Проявляется: сон с приятными фантастическими видениями.

*3)* *Фаза морфинной абстиненции.*

У ненаркомана – скрытая или отсутствует.

У наркомана носит тяжелый характер.

Проявляется: обострение болевой чувствительности

возобновление отрицательных эмоций

вегетативные сдвиги (нарушение сердечного ритма, тошнота)

Сопровождается активацией М-холинергических и адренергических структур мозга

Резкой сенсибилизацией дофаминовых рецепторов.

Нейролептики, в-адренолитики, центральные М-холинолитики сглаживают симптомы абстиненции.

Агонисты-антагонисты

Эйфории практически не вызывают, фаза сна выражена хорошо, фаза абстиненции сглажена – зависимость возникает медленнее.

## ВЛИЯНИЕ НА ДЫХАНИЕ

При введении опиатных анальгетиков угнетение дыхания имеет место всегда (в разной степени).

Проявляется: в уменьшении частоты и глубины дыхания

Снижается чувствительность дыхательного центра к углекислоте,в связи с гиповентиляцией – накопление СО2 в альвеолярном воздухе и крови, возникает дыхательный ацидоз Это приводит к расширению сосудов мозга и повышению внутричерепного давления.

*У бодрствующих больных* угнетение дыхания невелико.

*При погружении в сон, в бессознательном состоянии* – угнетение дыхания резко увеличивается.

По времени пик угнетающего действия морфина на дыхание проявляется

на 7-10 минуте после в/в инъекции ,на 30-й после в/м на 60-90-й после п/к в терапевт.дозах

Активность дыхательного центра и минутный объём вентиляции восстанавливаются через 4-5 часов.

Опиоидные анальгетики хорошо проникают через плацентарный барьер – угнетают дыхание плода.

Угнетение дыхания находит лишь одно полезное применение : при резко выраженной одышке (отёк лёгких), когда воздух гоняется в «мёртвом» долёгочном пространстве и резко расстраивается газообмен.

## ПРОТИВОКАШЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ

Практически все наркотические анальгетики угнетают противокашлевой центр.

Это ухудшает дренаж дыхательных путей и вредно в послеоперационном периоде (пневмонии).

Противокашлевое действие находит специальное применение (при сухом мучительном кашле).

## ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

*Морфин:* Небольшое преходящее снижение АД, Урежение ЧСС.

Один из препаратов выбора при инфаркте миокарда.

*Фенилпиперидины:* Способствуют развитию гипотензии у людей со сниженным объемом

циркулирующей крови, сердечно-сосудистой недостаточностью.

*Фентанил* вызывает выраженную брадикардию (механизм сосудорасширяющего действия – способность высвобождать гистамин из депо тучных клеток).

*Агонисты-антагонисты* повышают АД и давление в лёгочной артерии. Увеличивают ЧСС.

*Бупренорфин, трамадол* мало влияют на показатели гемодинамики.

## СПАЗМОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ

Опиоидные анальгетики повышают тонус гладкомышечных органов (в наибольшей степени морфин).

Сокращение сфинктеров ЖКТ, желче- мочевыводящих путей. Сужение бронхов.

В результате спазма начального отдела 12-перстной кишки эвакуация содержимого желудка растягивается на 8-12 часов.

Развивается обстипационный эффект.

Спазм желчевыводящих путей.

Морфин вызывает спазм сфинктера Одди (свыше 2 часов)

и повышение давления в общем желчном протоке.

Спазм мочевыводящих путей.

Уменьшение диуреза (отчасти связано с повышенной секрецией антидиуретического гормона гипофиза).

## Механизм спазмогенного действия обусловлен

1. повышением тонуса парасимпатической иннервации (за счет растормаживания центров вагуса)
2. прямым тоногенным действием на стенку гладкомышечных органов

через имеющиеся там опиатные рецепторы

При использовании наркотических анальгетиков для купирования болей спастического происхождения их комбинируют: с М-холинолитиками и миотропными спазмолитиками.

## ВОЗБУЖДЕНИЕ ЦЕНТРА ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНОГО НЕРВА

Опиоидные анальгетики способны вызвать значительное сужение зрачка (миоз),

что может иметь диагностическое значение.

Однако при токсическом действии опиоидов с развитием глубокой респираторной депрессии

Происходит расширение зрачка (мидриаз) за счёт паралича центров глазодвигательного нерва.

## ВЫБРОС ГИСТАМИНА

Препараты вызывают покраснение кожи, ощущение тепла (особенно морфин),

Иногда кожный зуд и усиление потоотделения.

Гистамин может вызывать приступы бронхиальной астмы.

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

У взрослого человека отравление вызывает морфин в дозе *60 мг* и более.

Основные признаки: спутанное сознание

поверхностное уреженное дыхание

гипотония

резко суженные зрачки

понижение температуры тела

Смерть - в результате паралича дыхательного центра.

Специфические антагонисты:

налоксон - полный антагонист по всем эффектам

налорфин - на уровне центра дыхания

( при отравлении пентазоцином - только налоксон)

Симптоматическая терапия:

промывание желудка

согревание

опорожнение мочевого пузыря (катетер)

спазмолитики - для устранения спазмогенного влияния на ЖКТ и мочевыводящие

пути

ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ (НАРКОМАНИЯ)

Возникновение зависимости от опиоидных анальгетиков потенциально возможно у каждого человека.

Психическая зависимость - в начале наркомании прием препарата ради получения эйфории.

Физическая зависимость - в дальнейшем прием препарата для снятия абстиненции.

Синдром отмены (абстинентный синдром) проявляется:

Слезотечение, озноб, «гусиная кожа», мидриаз

Гипервентиляция, гипертермия

резкие колебания АД, аритмии

мышечные и суставные боли

спастические боли в желудке

потеря аппетита, рвота, диарея

тревога, враждебность

бессонница, галлюцинации

насморк, чихание

потливость, зевота , астения, лихорадка

Признаки синдрома отмены появляются через 6-10 часов после последней дозы морфина, максимум развивается через 36-48 часов

Признаки абстиненции возникают и у новорожденных, если мать во время беременности получала наркотические анальгетики. Если ребенку не оказать помощь, он может погибнуть.

Привыкание к препарату появляется параллельно с развитием наркомании .

Для получения эффекта необходимы всё возрастающие дозы препарата. (*до 10,0-14,0 морфина!*)

Скорость развития толерантности и зависимости для разных препаратов отличается.

Высокая - морфин, фентанил.

Средняя - кодеин, этилморфин, промедол.

Низкая - пентазоцин, бупренорфин, буторфанол, трамадол.

Угнетение дыхания - в результате торможения стволовых механизмов его регуляции.

Вызванное опиоидами угнетение дыхания можно частично преодолеть различными сенсорными раздражителями.

Поэтому, если на фоне анальгезии действие главного болевого раздражителя прекращается, угнетение дыхания может стать неожиданно очень выраженным.

Даже незначительное угнетение дыхания плохо переносят лица, страдающие хроническими обструктивными заболеваниями лёгких.

У грудных детей и детей до 2-3 лет особенно легко развивается угнетение дыхания – тяжелая гипоксия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

# Комплекс средств для премедикации

Комбинация наркотических анальгетиков *с нейролептиками = нейролептаналгезия*

*с транквилизаторами = транквилоаналгезия=атаралгезия*

Применяют для усиления и пролонгирования эффекта.

Но - усиление угнетающего влияния на ЦНС сопровождается усилением торможения дыхания.

# Сочетанное применение амфетамина с наркотическими анальгетиками

усиливает действие анальгетиков у больных с хронической болью.

# Ингибиторы МАО и наркотические анальгетики

не рекомендуют вводить одновременно из-за высокой частоты гиперпирексической комы.

(\*Гиперпирексия - состояние организма, характеризующееся повышением температуры тела выше 410С.)

# Бета-адреномиметики

увеличивают биотрансформацию опиоидов (усиливают печеночный кровоток).

# Бета-адренолитики

уменьшают биотрансформацию опиоидов (снижают печеночный кровоток).

# Совместное применение опиоида агониста с агонистом-антагонистом

должно быть очень осторожным, так как возможно уменьшение степени анальгезии или возникновение состояния абстиненции.

Применение опиоидов и антихолинергических препаратов

может усилить риск запоров и задержки мочи.

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

(дисфория, угнетение дыхания, тошнота, рвота, ригидность мышц туловища, запор, брадикардия, артериальная гипотония, почечная или печеночная колики, гиперемия кожных покровов)

уменьшаются или устраняются препаратами симптоматической терапии:

аналептиками (кофеин)

противорвотными (метоклопрамид)

слабительными (лист сенны)

антибрадикардитическими (атропин)

миотропными (но-шпа)

антигистаминными

## НЕЙРОЛЕПТАНАЛГЕЗИЯ

Сочетание нейролептика дроперидола и наркотического анальгетика фентанила.

Существует готовый препарат = таламонал.

Фармакологический эффект: отсутствие психомоторный реакций, состояние анальгезии и седации, при этом больной отвечает на вопросы и может выполнять команды.

## АТАРАЛГЕЗИЯ

сочетание транквилизатора бензодиазепинового ряда (диазепама) с промедолом (реже с фентанилом).

Променяют у детей(так как дроперидол вызывает тяжелый гиперкинетический синдром, а сильные наркотические анальгетики угнетают дыхание).

# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1.Тяжёлые травмы и ожоги при ограниченных и массовых катастрофах.

Для предупреждения шока – любой из препаратов.

Если угнетение дыхания отсутствует – предпочитают морфин

2. Перед операцией в составе премедикации .

3. В послеоперационном периоде.

4. Инфаркт миокарда.

5.Приступы почечной колики, желчнокаменной болезни, острый панкреатит .

6.Онкология.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Угнетение дыхания, острые заболевания органов брюшной полости (до постановки диагноза).

При черепно-мозговых травмах (высокая вероятность угнетения дыхания и провокация отёка мозга)

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА с эталонным препаратом морфином.

Алкалоиды опия (25) относятся к 2 химическим группам: производные *фенантрена*

производные *изохинолина*

1. ПРЕПАРАТЫ АЛКАЛОИДОВ ОПИЯ ФЕНАНТРЕНОВОГО РЯДА

# Морфин

# Агонист всех опиоидных рецепторов (прежде всего μ).

## Путь введения

-пероральный

-подкожный

-внутримышечный

-внутривенный

-эпидуральный

-спинальный

-в желудочки мозга

# После приема внутрь хорошо всасывается.

# Однако первичный метаболизм уменьшает биодоступность до 30% принятой дозы.

# Метаболиты:

# -морфин-3-глюкоронид (М3Г)

# -морфин-6-глюкоронид (М6Г)

# Оба выделяются почками (накапливаются при почечной недостаточности).

М6Г – сильный анальгетик, усиливает эффект морфина при длительном применении.

М3Г – не анальгетик, оказывает возбуждающее влияние на ЦНС,

может быть причиной таких побочных эффектов, как миоклонус и эпилептоидные припадки.

Период полувыведения 2-3 часа.

Продолжительность анальгетического действия 3-6 часов.

Пероральный путь предпочтительней при длительном применении.

## Толерантность

Может развиваться быстро, особенно при внутривенном введении в условиях отсутствия болевого синдрома.

Однако это не препятствует длительному использованию морфина у пациентов с хронической болью.

## Доза

Потребности в дозе значительно варьируют.

## Побочные эффекты

При длительном назначении наиболее часты тошнота, рвота, запор

Угнетение дыхания.

Астма и уртикарная сыпь могут появляться вследствие выработки гистамина у пациентов, страдающих аллергией.

Кодеин

*3-метилморфин*.

Под действием фермента превращается в морфин, что, вероятно, и обусловливает его анальгетический эффект.

Примерно у 10% белого населения такое превращения не сопровождается анальгезией, но побочные эффект могут возникнуть.

Может применяться энтерально и парентерально.

Не рекомендуется для внутривенного применения, так как вызывает снижение АД из-за высвобождения гистамина.

При приеме внутрь большой период полувыведения (4-5 часов) и высокая биодоступность.

Противокашлевое действие, очень мало угнетает дыхание.

Омнопон

новогаленов препарат опия, содержит 5 алкалоидов опия:

50% морфина+кодеин+тебаин – *фенантреновый ряд* (на 50% меньше анальгетическая активность) папаверин +наркотин – *изохинолиновый ряд*

(есть спазмолитическое действие папаверина, которое уравновешивает спазмогенное действие морфина)

Морфилонг

пролонгированное действие

2. ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Этилморфин

противокашлевое действие, мало угнетает дыхание

Бупренорфин =темгесик

Действует на μ и κ-рецепторы.

Агонист-антагонист.

Действие длительное.

Сублингвальные формы применяются при острой и хронической болях.

в 20 раз сильнее морфина, эффект развивается медленнее,

не так сильно угнетает дыхание

не так быстро вызывает пристрастие

вводят парентерально и сублингвально

# Налбуфин

# по активности примерно соответствует морфину,

# Лекарственную зависимость вызывает редко

3. СИНТЕТИЧЕСКИЕ НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

*1)Производные фенилпиперидина*.

Промедол

По анальгетической активности в 2-4 раза слабее морфина

Расслабляет гладкую мускулатуру мочеточников, ЖКТ и шейки матки,

а тонус и сократительную активность миометрия повышает.

меньше угнетает дыхание

Расширяет зрачки.

Фентанил

Сильнодействующий препарат.

При внутривенном введении продолжительность действия около 30 минут.

При внутримышечном введении – 1-2 часа.

Эффект развивается через 1-3 минуты.

Возможно чрескожное введение с использованием специального пластыря, что создает резервуар на коже с последующей постепенной абсорбцией.

Пластыри с фентанилом показаны при длительных тяжелых болях.

Пластыри меняют каждые 2-3 дня.

После удаления пластыря период полувыведения препарата из крови составляет 15-20 часов.

Фентанил метаболизируется в печени до неактивных продуктов и применим у пациентов с почечной недостаточностью.

### Побочные эффекты

Сходны с морфином, но запоры и угнетение состояния наблюдаются реже.

В 100-400 раз активнее морфина по анальгетическому действию.

Выраженное угнетение центра дыхания (вплоть до остановки), но кратковременное. Повышает тонус скелетных мышц, в том числе мышц грудной клетки, что ухудшает лёгочную вентиляцию. Нередко возникает брадикардия.

Прекращение эффекта связано с перераспределением в организме

(снижение концентрации в ЦНС, повышение в периферических тканях)

Применяют главным образом для нейролептаналгезии в сочетании с нейролептиком дроперидолом (препарат таламонал).

Суфентанил

В 1000 раз активнее морфина, -?

По терапевтической широте в 100 раз превосходит фентанил

Сходен с фентанилом, но действует быстрее и менее продолжительно.

Алфентанил

То же, что и для суфентанила, но есть гипотензивное действие.

*2) Производные морфинана*

Буторфанол=Морадол=Стадол

в 5 раз сильнее морфина, не так сильно угнетает дыхание,

не так быстро вызывает пристрастие

Сходен с пентазоцином по фармакологическим свойствам.

Иногда применяют интраназально.

*3) Производные бензморфана*

# Пентазоцин=Лексир=Фортрал

Агонист-антагонист.

Слабое агонистическое действие на μ-рецепторы, более сильное – на κ.

Меньшая анальгетическая активность, чем у морфина,

Не вызывает эйфорию (может вызывать дисфорию)- относительно невелик риск развития зависимости.

Меньше, чем морфин, угнетает дыхание.

Увеличивает преднагрузку на сердце

(вызывает повышение давления в лёгочной артерии, возрастает центральное венозное давление).

Подкожные и внутримышечные инъекции обладают местнораздражающим действием и ведут к образованию локальных фиброзов.

*4) Производные разных химических групп*

Трамал=Трамадол

Слабый агонист μ-рецепторов.

Взаимодействует с опиоидными рецепторами.

Также влияет на моноаминергическую систему, участвующую в регуляции проведения болевых стимулов.

(усиливает норадренергическую и серотонинергическую блокаду ноцицептивной передачи).

Анальгезия с минимальным седативным эффектом.

Мало угнетает дыхание.

Мало неблагоприятных эффектов со стороны ЖКТ.

Низкая лекарственная зависимость.

Препарат может индуцировать эпилептический припадок даже при терапевтической дозировке.

(Особенно у больных с эпилепсией

или вместе с препаратами: трициклическими антидепрессантами, селективными ингибиторами серотонина.

Просидол

# Тилидин=Валорон

# АНТАГОНИСТЫ

Большинство опиоидных побочных эффектов (кроме «синдрома отмены»)

могут быть устранены назначением селективных опиоидных антагонистов налоксона и налтрексона.

Налоксон

Чистый антагонист.

Быстро разрушается в печени.

Период полувыведения 1 час.

Используется для устранения седации и угнетения дыхания при передозировке опиоидов.

Используется для парентерального введения

Применение налоксона для снятия нежелательных опиоидных эффектов приводит к возвращению чувства боли.

Его дозу надо тщательно подбирать.

Обычно вводится в дозе 100 мкг дробно внутривенно каждые 2 минуты до достижения эффекта.

Слишком быстрое снятие действия опиоидов может вызвать острый «синдром отмены», гипотензию, отек легих, вновь появление боли.

Налтрексон (длительно действующий антагонист) – для приема внутрь.