Лекция по фармакологии

Тема: наркотические анальгетики.

Достичь обезболивания можно с помощью местных анестетиков (новокаин, дикаин, лидокаин и пр.), общих анестетиков, спазмолитиков (устраняют боли спастического генеза) - это холинолитики, ганглиолитики, миотропные спазмолитики (но-шпа, папаверин), но самым сильным обезболивающим препаратом является наркотик. Если своевременно не устранить боль, то можно спровоцировать ухудшение состояния больного в критических ситуациях: при ожогах, терминальных состояниях, при сердечно-сосудистых нарушениях (например, при инфаркте миокарда). Наркотики обладают сильной анальгетической активностью, при первом введении вызывают эйфорию, при повторном - явление лекарственной зависимости. Отличаются от ненаркотических анальгетиков силой эффекта, с другой стороны ненаркотические анальгетики не вызывают лекарственной зависимости. В 1863 году английский фармацевт Сертюрер выделил морфин.

Классификация наркотических анальгетиков:

1. производные алкалоидов опия (морфин, омнопон, кодеин, этилморфина гидрохлорид).
2. Производные дифенилпиперидина (промедол, фентанил).
3. Производные дефинметана (дипидолор).
4. Производные бензоморфина (пентазоцин, ликсир).
5. Разнообразные по химической природе вещества: трамал, деларин, нальбуфил, имодиум.

Морфин. Если в формуле морфина заменить метильную группу на этильную группу, то получится налорфин - антагонист морфина. Если же в этой формуле разорвать кислородный мостик получается препарат - апоморфин - оказывающий центральный рвотный эффект. Гидроксилы в формуле морфина оказывают влияние на кашлевой центр, если 1 гидроксил убрать, то получится препарат кодеин, не оказывающий центральных эффектов, кроме влияния на кашлевой центр. Таким образом, можно моделировать как способность препарата вызывать эйфорию, так и влияние на кашлевой центр.

Механизмы анальгетического действия наркотиков.

1. Нарушается передача болевого импульса
2. нарушение интеграции болевого импульса
3. нарушение интеграции (эмоциональная оценка боли).

Влияние на передачу болевого импульса, которая происходит на уровне желатинозной субстанции задние рогов спинного мозга по специфическому болевому пути: tractus spinothalamicus. Влияние на центральные области среднего и промежуточного мозга. Нарушение передачи межцентральных взаимодействий: между ретикулярными ядрами, промежуточным мозгом, черной субстанцией. Под влиянием морфина происходит нарушение суммации болевого импульса. В таламусе, который является коллектором боли происходит суммация болевых импульсов. Если ввести наркотик и нанести одиночный болевой раздражитель (одиночный укол), то организм ощущает такую боль и реагирует. Поэтому морфин действует только при устранении множественного потока болевых импульсов с размозженной поверхности, с раны, который требует суммации.

Влияние на лимбический отдел мозга, где происходит эмоциональное восприятие. Нарушается межцентральные взаимоотношения и нарушается эмоциональная и психическая оценка боли, устраняется страх, ужас. Во всех этих путях передачи, интеграции оценки боли медиаторами являются специфические пептиды - эндорфины и энкефалины, они обеспечивают эффект обезболивания, связываясь с опиатными рецепторами. Увеличение медиаторов (агонистический эффект) приводит к торможению, уменьшению боли.

Морфин является агонистом опиатных рецепторов повторяя эффект эндорфинов, энкефалинов, и способствует выбросу эндорфинов из пресинаптической мембраны, то есть и у морфина есть непрямое действие. Эндорфины и энкефалины разрушаются ферментом энкефалиназой. Непрямой эффект морфина связан с угнетением энкефалиназы. Есть различные виды опиатных рецепторов: мю, каппа, дельта, сигма. Мю-рецепторы объясняют следующие эффекты наркотиков - супраспинальную анальгезию, эйфорию, угнетение дыхания, физическую зависимость. Через каппа-рецептороы - реализуется спинальная анальгезия, миоз, седативные эффекты. Опиатные рецепторы находятся на путях проведения боли, но не только - также во многих нервных окончаниях, в афферентных окончаниях, в кишечнике (лоперамид ил иммодиум действует как раз на опиатные рецепторы кишечника, применяется при поносе).

Одной из задач современной фармакологии является создание анестетических препаратов, которые бы больше влияли на каппа, а не на мю-рецепторы (то есть меньше вызывали физическую зависимость и угнетение дыхания).

Морфин является агонистом опиатных рецепторов, он устраняет явления абстиненции, а налорфин является агонистом-антагонистом, поэтому на абстинентный синдром он моет влиять, а может не влиять. Полным антагонистом - антидотом морфина является налоксон, может применяться при остром отравлении морфином, у наркомана будет провоцировать абстиненцию.

Центральные эффекты морфина: на кору, подкорку и на уровне спинного мозга, морфин действует на эти центры мозаично. Кора: центры удовольствия, радости активизируются введением наркотика, а центры неудовольствия, переживаний угнетаются. Создается состояние блаженства, отрешенности, отсутствие проблем. За счет этого формируется психическая зависимость. Сон при введении морфина красочный, радужный со сновидениями. Действие на подкорку - морфин возбуждает центр вагуса и центр глазодвигательного нерва. Угнетает дыхательный и кашлевой центр. На рвотный центр действует в 50% случаев. На сосуды морфин и его аналоги действуют в токсических дозах, угнетают сосудодвигательный центр, снижая АД (морфиновый шок). Действие на гипоталамус проявляется в снижении температуры, повышением продукции пролактина (соматотропного гормона), снижение гонадотропина и андрогена, угнетении полового поведения, повышение сахара в крови, гистаминоблокатор. Морфин действует мозаично на функции спинного мозга. Кожный рефлекс сохранен, даже усилен.

Эйфория, сон и абстиненция. Эйфория характеризуется тем что улучшается активность дофаминовых рецепторов в ЦНС неизвестной системе, снижены холинергические процессы. Во время сна угнетаются и дофаминовые и серотониновые адренорецепторы. После состояния эйфории и кайфа возникает лекарственная зависимость: она имеет 2 фазы: 1. Психическая, 2. Физическая зависимость. При действии наркотика зависимость может возникнуть в зависимости от индивидуальной чувствительности от одного приема, поэтому при применении наркотиков необходимо их оправданное применение. Распространенность опиатных рецепторов, чувствительность их очень различна (мужчины хуже переносят боль, женщины более стойки к боли). Через механизмы эндорфинов, энкефалинов производится иглоукалывание (рефлексотерапия).

Периферические эффекты морфина связаны с центральными. Самым главным периферическим эффектом морфина является спазмогенный: повышение тонуса гладких мышц ЖКТ, мочевыводящих путей, желчевыводящих путей (могут использоваться свечи с экстрактом опия при поносах). Засчет влияния вагуса наблюдается брадикардия, сужение зрачка, бронхоспазм.

Острое отравление морфином вызовет сужение зрачка (миоз) - это позволяет отличить отравление морфином от отравления снотворными. Дыхание при введении морфина резкое, неглубокое типа Чейн-Стокса. АД и при отравлении снотворными и при отравлении морфином будет низкое, но перистальтика кишечника при применении морфина будет снижена.

Меры помощи при остром и хроническом отравлении: при остром отравлении морфином и опиатами необходимо ввести его полный антагонист-агонист. Кроме того, вводят атропин, чтобы устранить вагусные эффекты и спазмолитики для предотвращения разрыва мочевого пузыря, и предотвращения вагусных влияний на бронхи (бронхоспазм). Если интервал между введением морфина и оказанием помощи меньше 2- часов тогда имеет смысл сделать промывание желудка марганцовкой (она окисляет морфин и опиаты) - в результате рециркуляции морфин в больших количествах поступает в просвет ЖКТ, где его и необходимо обезвредить. При хроническом отравлении морфином ведущим моментом является борьба с абстинентным синдромом. Абстинетный синдром проявляется через несколько часов - сначала это слезотечение, потом проявляются боли в эпигастральной области, тремор. Происходит активация адренергических процессов: повышение АД, через сутки-двое, учащение дыхания, боли в икроножных - мышцах. Это бум катехоламинов, поэтому используются при лечении бета-адреноблокаторы, нейролептики, центральные м-холинолитики. При абстиненции возникает страх, тревожность, беспокойства. Применяют препараты способствующие детоксикации организма - рекомендован курс гемодеза, натрия сульфата, комплекс витаминов В.

Сегодня наркомания становится очень серьезной проблемой, поскольку отсутствуют эффективные методы борьбы и лечения, а ввоз наркотиков увеличивается. Определенный контингент наркоманов возникает за счет людей, которым наркотик был, назначен направлено (так как даже однократное введение может привести больного к физической зависимости).

Показания к применению наркотиков.

1. Для устранения боли у онкологических больных.
2. В послеоперационный период для устранения болевого синдрома, предупреждения шока.
3. При инфаркте миокарда (в предынфарктном состоянии) и при травматическом шоке.
4. При кашле рефлекторного характера, если у больного травма грудной клетки.
5. Для обезболивания родов.
6. При коликах - почечной - промедол (так как он не влияет на тонус мочевыводящих путей), при желчной колике - ликсир. Кодеин можно использовать как противокашлевое средство, если имеет место сухой изнурительный кашель при коклюше, при тяжелой форме бронхита или пневмонии.

Противопоказания к назначению наркотиков:

1. расстройства дыхания, угнетение дыхания.
2. Повышение внутричерепного давления, потому что морфин повышает внутричерепное давление, может спровоцировать эпилепсию.
3. Противопоказано назначение наркотиков детям до 2 лет. Это связано с тем, что у детей физиологическая функция дыхательного центра формируется к 3-5 года, и возможно при использовании наркотиков получить паралич дыхательного центра и смерть, так как его действие на дыхательный центр практически отсутствует.

Лекарственные препараты.

1. Промедол - препарат в 3-4 раза сильнее морфина, не оказывает спазмогенного действия на тонус сфинктеров мочевыводящих путей, вызывает эйфорию и абстиненцию. Применяют при обезболивании родов, так как он не угнетает дыхания плода, хотя и проникает через плаценту. Это препарат выбора для премедикации.
2. Фентанил. Сильное анальгетическое действие (в 100 раз активнее морфина). Обладает коротким действием (30-40 мин). Используется для нейролептанальгезии с дроперидолом (таломонал - сейчас не выпускается).
3. Дипидолор. Может использоваться в таблетках, меньше вызывает лекарственную зависимость (меньше влияет на мю-рецепторы).
4. Пентазоцин (ликсир). Применяется в таблетках, меньше угнетает дыхательный центр. Эти препараты являются агонистами - антагонистами, поэтому их нельзя использоваться для устранения абстинентного синдрома.
5. Бупренорфин (норфин) - тоже таблетированный, новый препарат.
6. Морфелонг - пролонгированного действия морфин. Действует 24 часа.
7. Омнопон (пантопон) - препарат, который содержит сумму алкалоидов опия - вещества подобные морфину и вещества изохинолинового ряда (папавериноподобное действие). Омнопон оказывает сильное спазмолитическое действие.
8. Кодеин - противокашлевой препарат, дает физическую зависимость, абстиненцию, хотя и более слабую.
9. Трамал. Есть все лекарственные формы - капсулы, драже, ампулы, сироп. Продается во всех аптеках, так как считается, что он не вызывает лекарственной зависимости, однако это не так.
10. Лаперамид (иммодиум) может использоваться для лечения болезни путешественников - диарея неинфекционной природы. Для устранения боли целесообразно сначала использовать транквилизаторы, потом более сильные - нейролептики, затем наркотики (чтобы была терапия резерва). При лечении наркотиками можно предупредить эффект лекарственной зависимости: чередовать прием наркотиков с приемом анальгина (ненаркотического анальгетика или плацебо).