

АНАЛЬГЕТИКИ

Анальгетики (anti – проти, algos – біль) – це лікарські засоби, які вибірково пригнічують больову чутливість при збереженні свідомості та всіх інших видів чутливості.

НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ

Наркотичні анальгетики або опіоїди – це лікарські засоби, які повністю знімають або зменшують біль різного походження, у великих дозах викликають сон та при повторних введеннях до них розвивається фізична і психічна залежність.

Класифікація НА.

За походженням.

1. Природні та напівсинтетичні
2. Синтетичні

Природні та напівсинтетичні	Синтетичні		
Агоністи опіоїдних рецепторів		Агоністи-антагоністи ОР	Зі змішаним механізмом дії
Морфін Кодеїн Етилморфіну г/хл Оmnopон	Промедол Фентаніл Піритрамід (дипідолор) Тилідин Суфентаніл Естоцин Бупренорфін	Пентазоцин Буторфанол (Стадол) Бупренорфін Налорфін	Трамадол

ОР являють собою ліпопротеїдні утворення з високою чутливістю до лігандів, морфіну та інших опіоїдних анальгетиків і виконують гальмівну функцію для альгогенів.

Ендогенними лігандами з опіатоподібними властивостями є енкефаліни (містять 5 амінокислот) і ендорфіни (містять 31 амінокислоту). Енкефаліни та ендорфіни зв'язуються з ОР, в результаті чого затримується викид у синаптичну щілину медіаторів болю, що беруть участь у передачі ноцицептивних імпульсів, і виникає анальгетичний ефект. Виділяють п'ять типів ОР: μ (мю), κ (капа), σ (сигма), δ (дельта), ϵ (епсilon). Ці рецептори відрізняються по чутливості до ендогенних і екзогенних лігандів і ефектам, які виникають при їх активації.

Особливо важлива роль μ -рецепторів (μ_1 і μ_2), які забезпечують аналгезію, ейфорію та звикання, пригнічення дихального центру, брадикардію, міоз, зниження моторики ШКТ, седативний ефект. При активації δ -рецепторів розвивається аналгезія, пригнічення дихання, зниження моторики ШКТ. При стимуляції κ -рецепторів розвивається аналгезія, седативний ефект, міоз, ейфорія (відчуття комфорту), лікарська залежність.

За механізмом дії.

1. чисті агоністи – це НА, які взаємодіючи з оплатними рецепторами в ЦНС, знімають біль, тобто діють на зразок природних знеболюючих засобів, які виділяються з депо під час дії надзвичайних подразників. Природні знеболюючі засоби – ендорфіни і енкефаліни. Як правило, при збільшенні дози цих НА збільшується знеболюючий ефект.

2. агоністи-антагоністи (часткові агоністи) – залежність дії від дози має дзвіноподібний графік, дія посилюється тільки до певної межі при збільшенні дози, а далі вони діють як антагоністи. До них не розвивається залежність.

3. антагоністи – застосовуються при передозуванні НА. Налоксон і Налорфін.

Механізм дії: пригнічують проходження болю на протязі всього шляху (від чутливих нервових рецепторів до центру болю, де формується кінцеве відчуття болю).

Фармакодинаміка: зменшують емоційне забарвлення болю і реакцію на біль, хоча повністю він не зникає.

НА **пригнічують** центри: больовий, кашльовий, блювотний, дихальний. **Збуджують** центри блукаючого та окорухового нервів.

Крім того мають седативний, снодійний ефекти, викликають ейфорію, звикання, лікарську залежність.

Загальне застосування:

1. При сильних болях, які не знімаються за допомогою ненаркотичних анальгетиків (післяопераційні болі, біль при травмі, біль при онкозахворюваннях на останній стадії, біль при інфаркті міокарда, за винятком черепно-мозкової травми і геморагічного інсульту, бо відбувається підвищення внутрішньочерепного тиску).
2. В анестезіології для посилення дії засобів для наркозу (для потенціювання премедикації), для проведення нейролептанальгезії.
3. Сильне невгамовне блювання у тих випадках, коли не допомагають інші засоби
4. Захворювання очей (етилморфіну г/хл).
5. В якості протикашльових засобів, при пневмотораксі, легеневій кровотечі, операціях на органах грудної клітки.

Загальні побічні явища.

- Пригнічення дихального центру-один з найсерйозніших побічних ефектів. Зменшення частоти і глибини дихання призводить до накопичення CO₂ в альвеолярному повітрі і крові, розвивається дихальний ацидоз.
- Міоз
- Нудота, блювання, брадикардія, запори.
- Запаморочення, сонливість
- Звикання
- Фізична і психічна залежність.

Протипоказання: діти до 2 років, люди похилого віку, пригнічення дихання, черепно-мозкова травма, геморагічний інсульт (через пригнічення дихання і накопичення вуглекислоти у крові відбувається розширення судин мозку, що збільшує небезпеку його набряку); бронхіальна астма, судомний стан, отруєння психостимуляторами, вагітність, при пологах (проходять крізь плацентарний бар'єр і можуть викликати пригнічення дихання у новонароджених) період лактації.

Морфіну гідрохлорид є еталонним препаратом групи НА. Його вплив на ЦНС характеризується пригніченням функції одних структур та збудженням інших – “мозаїчність дії”.

До пригнічувальних ефектів належать анальгезія, зменшення частоти та глибини дихання, пригнічення центральних ланок кашльового рефлексу, з боку психічної сфери – сонливість, загальмованість.

Болезаспокійлива дія морфіну розвивається за умови збереженої свідомості. Під впливом препарату змінюється суб'єктивне ставлення до болю та його оцінка. При цьому спостерігається зміна параметрів, що характеризують больову реакцію: підвищується поріг сприйняття болю, послаблюються емоційно-поведінкові реакції на біль.

Анальгезія супроводжується змінами психічної сфери: знижується самоконтроль, підсилюється уява, іноді розвиваються ейфорія, сонливість. Морфін більш ефективний при тривалому тупому болю, ніж при гострому, що виникає раптово.

З іншого боку, під впливом морфіну можуть розвиватись блювота (збудження тригерної зони блювотного центру), брадикардія (підвищення тону ядер блукаючого нерва); характерний міоз (підвищення тону ядер око рухового нерва); виникає ейфорія (стан повного психічного благополуччя з приємними емоційними переживаннями та відчуттям фізичного комфорту).

Морфін викликає пригнічення тону вазомоторних центрів із розширенням артерійол і венул та зменшенням навантаження на серце. Ця властивість препарату використовується при гострій лівошлуночковій СН. При цьому він також зменшує прояви серцевої астми (за рахунок зменшення чутливості дихального центру до вуглекислоти) та страх смерті.

Здатний збуджувати центри блукаючого нерву, що призводить до виникнення брадикардії, підвищується тонус гладких м'язів внутрішніх органів ШКТ, бронхів, матки, жовчо- і сечо-вивідних шляхів, але перистальтика кишечника знижується, сфінктери спазмуються, і як наслідок розвивається запор, затримка жовчо- і сечовиділення. Гальмується секреторна діяльність ШКТ. Може викликати сильний спазм жовчовивідних шляхів і сфінктера Одді, впливає на м'язи бронхів – бронхоспазм. Пригнічує дихання, викликає зменшення частоти і зниження глибини дихання.

Анальгезуюча дія морфіну та інших препаратів з групи наркотичних анальгетиків широко використовується для профілактики і лікування больового шоку. Його введення необхідне при травмах, опіках, гострому ІМ.

У хірургії використовується для премедикації, для потенціювання дії наркозних речовин, для анальгезії в післяопераційному періоді. При кольках морфін використовується лише в комбінації з атропіном, інші препарати цієї групи (омнопон, промедол) можна застосовувати самостійно. НА також показані для полегшення страждань тих онкологічних хворих, які не підлягають радикальному лікуванню. При гострому животі (сильний біль у черевній порожнині, зумовлений перфорацією виразки, гострим апендицитом, гострою кишковою непрохідністю тощо) НА застосовуються лише від моменту встановлення діагнозу.

У хворих із циркуляторним шоком всмоктування препарату гальмується, тому в такому випадку його краще вводити у вену. При цьому необхідно враховувати, що при такому шляху поступлення морфіну в організм частіше виникає ейфорія, а, значить, збільшується ризик формування залежності. Тривалість анальгезуючої дії становить 4-6 год. Для знеболення в онкології препарат іноді вводять у шлуночки мозку. Цей спосіб показаний у випадках ураження пухлиною тканин голови, шиї, при множинних метастазах, коли введення морфіну звичайними способами не дає бажаного ефекту.

Анальгезія виникає через 10-15 хв., триває 12 год. і більше.

ВРД морфіну становить 0,02 г, вища добова – 0,05 г.

ПОБІЧНА ДІЯ: запор, пригнічення дихання, пристрасть. Обережно людям похилого віку. Дітям категорично забороняється. Для зменшення побічних явищ, зниження ризику виникнення залежності застосовують пролонговані форми морфіну.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: при болю, який супроводжує хронічні захворювання. У виняткових випадках його вводять (не більше 1-2 ін'єкцій) при болю, що загрожує виникненням больового шоку, при загостренні, скажімо, виразкової хвороби дітям до 2 років, при захворюваннях печінки, при бронхіальній астмі.

Омнопон є препаратом, який містить суміш алкалоїдів опію (з них морфіну 48-50 %). Не викликає спазмів гладенької мускулатури, оскільки містить алкалоїди ізохінолінового ряду. Може використовуватись для знеболювання за всіма показаннями, що й морфіну гідрохлорид, зокрема, при кольках.

Етилморфіну гідрохлорид

Форма випуску: порошок, табл. по 0,01; 0,015

За дією на організм схожий на кодеїн, можна призначати всередину для вгамування кашлю. Широко використовується в офтальмологічній практиці: препарат сприяє

розсмоктуванню ексудатів та інфільтратів при кератитах, крововиливах після травм ока і в післяопераційному періоді.

Кодеїн є алкалоїдом опію, в якого анальгезуюча дія невелика, але значний протикашльовий ефект. Випускається у порошок і таблетках по 0,015 г (з натрію гідрокарбонатом). Входить до складу комбінованих таблеток “Кодтерпін”, “Пенталгін”, “Седалгін”. Використовується як протикашльовий засіб центральної дії, також як анальгетик слабкої дії у поєднанні з ненаркотичними анальгетиками. Входить до складу мікстури Бехтерева, яка має седативні властивості.

Фентаніл

Форма випуску: 0,005% розчин в амп. по 2 і 5 мл (0,05 мг/мл).

Чинить сильну, швидку, анальгезуючу (перевищує морфін у 200 разів, промедол у 500 разів), але короточасну дію. Застосовують для **нейролептанальгезії** у поєднанні з нейролептиками. Вона використовується при проведенні операцій у пацієнтів з високим ступенем ризику (старечий вік, при серцево-судинних захворюваннях), при нейрохірургічних втручаннях, операціях на серці, в терапії набряку легень, кардіогенного шоку тощо. Фентаніл пригнічує дихальний центр, тому при його введенні повинні бути умови для переведення хворого на штучне дихання. Брадикардію та бронхоспазм, які можуть виникати після введення фентанілу, усувають атропіном.

Може бути використаний для зняття гострого болю при ІМ, ниркових та кишкових кольках. Знеболювальний ефект після внутрішньовенного введення препарату розвивається через 1-3 хв і триває 15-30 хв. В подальшому протягом декількох годин може зберігатися зниження больової чутливості. При введенні фентанілу в м'яз або підшкірно ефект розвивається через 5-10 хв і тримається довше, ніж при введення у вену.

Тримеперидин (Промедол)

Форма випуску: порошок, табл. по 0,025 г; 1 (10 мг/мл) та 2% розчин в ампулах та шприц-тюбиках по 1 мл (20 мг/мл).

Має сильну анальгезуючу активність, за впливом на ЦНС близький до морфіну, але менше пригнічує дихальний центр, менше збуджує центр блукаючого нерву і блювотний центр. Справляє помірну спазмолітичну дію на непосмуговані м'язи внутрішніх органів, але підвищує тонус і посилює скорочення міометрію. Малотоксичний для дітей раннього віку, безпечний для вагітних жінок, оскільки майже не проникає крізь плацентарний бар'єр.

Пентазоцин – наркотичний анальгетик, який належить до групи агоністів – антагоністів опіїдних рецепторів. Препарати цієї групи відрізняються від агоністів такими особливостями: беззаспокійлива дія і здатність пригнічувати дихання наростає до певного рівня, а далі збільшується незначно (“ефект плато”). Вони мають менший наркогенний потенціал, тому, є порівняно з морфіном, безпечнішими в плані розвитку залежності. Пентазоцин показаний при болю середньої інтенсивності у тих випадках, що й інші наркотичні анальгетики. При сильному болю його застосування обмежене, оскільки при підвищенні дози препарату з'являються психоміметичні ефекти (тривога, збудження). На відміну від морфіну, пентазоцин може викликати підвищення артеріального тиску і тахікардію, тому його не радять застосовувати при гострому ІМ. У зв'язку з подразнювальними властивостями препарат не рекомендують вводити підшкірно.

Бупренорфін

Форма випуску: табл. 0,2 мг; 0,4 мг; 2, 4, 8 мг; розчин для ін. 0,3 мг/мл; пластрин транс дерм.

Частковий агоніст мю-опіїдних рецепторів, міцно з ними зв'язується, тому діє довше, ніж морфін (близько 6 год.). Анальгезуюча активність вища ніж у морфіну, тому використовується у дозах 0,3-0,6 мг. При пригніченні дихання, яке він спричиняє, налоксон менш ефективний, тому що бупренорфін повільно вивільняється із зв'язку з

м-рецепторами. Показаний для зменшення болю в тих же ситуаціях, що й інші наркотичні анальгетики. Може бути використаний при детоксикації та підтримуючому лікуванні осіб, які зловживають героїном.

Трамадол

Форма випуску: табл., капс. по 0,5; таблетки ретард по 0,1; 0,15; 0,2; розч. для ін'єкцій в ампл. 5% по 1 і 2 мл; 10% - по 1 мл.; супоз. по 0,1 г; кр. для перор. застос. 100 мг/мл

Належить до анальгезуючих засобів змішаного механізму дії. Анальгезуюча дія трамадолу не поступається дії морфіну. При в/в введенні ефект розвивається через 5-10 хв, при застосуванні всередину – через 30-40 хв, дія продовжується 3-5 год. Використовують у хірургії, травматології, гінекології, неврології, урології, онкології при всіх видах гострого і хронічного болю помірної і значної інтенсивності, в тому числі післяопераційного травматичного, при невралгіях, діагностичних і терапевтичних втручаннях, при онкологічній патології тощо. На відміну від опіоїдних анальгетиків, трамадол мало пригнічує дихання, суттєво не впливає на травний тракт, має значно менший наркотичний потенціал. Препарат може спричинити виникнення незначних побічних ефектів: нудоти, сухості в роті, сонливості, серцебиття.

Комбіноване застосування трамадолу з НПЗЗ (ненаркотичними анальгетиками) веде до збільшення анальгезуючої дії і зменшення побічних явищ.

Нейролептанальгезія — це сучасний неінгаляційний наркоз, запропонований де Кастро 1959 р. Сутність його полягає у поєднанні дії нейролептиків і анальгетиків.

Для цього наркозу застосовують такі препарати:

- а) дроперидол — можна уводити внутрішньовенно і внутрішньом'язово, тривалість впливу — 3–7 год. Має заспокійливу, релаксуючу дію;
- б) фентаніл — наркотичний анальгетик. За своєю анальгетичною дією у 100 разів перевершує морфін. Уводиться у вену. Ефект настає через 2–3 хв, але триває близько 1,5 год;

Гостре отруєння морфіном:

Випадкове або навмисне передозування морфіном (до 60мг і більше) призводить до гострого отруєння. Через 10-15 хв після ін'єкції розвивається ейфорія, неспокій, почуття жару, сухість в роті, запаморочення, головний біль, сильне потовиділення, синюшність, позив до сечовиділення. Сонливість, загальмованість переходять у коматозний стан, втрату свідомості. Дихання сповільнене, поверхневе, іноді по типу Рейн-Стокса, АТ падає. Зіниці дуже вузькі (як головка шпильки), по мірі зростання гіпоксії розширюються. Гіпотермія через зменшення частоти дихання, розширення периферичних судин. Параліч дихального центру призводить до смерті.

Допомога:

Промивання шлунка 0,05-0,1% розчином KMnO_4 (для окислення морфіну) або суспензія активованого вугілля (3 столових ложки на 1 літр води для адсорбції морфіну), після чого призначають сольові проносні. Ці заходи вживають навіть тоді, коли отруєння морфіном сталося при парентеральному введенні. Промивати шлунок треба незалежно від часу, що минув з моменту введення морфіну в організм.

Для стимуляції дихання призначають атропін, кордіамін. Специфічні антидоти морфіну – налоксон і налтрексон («чисті» антагоністи морфіну, які блокують опіатні рецептори, усувають центральну і периферичну дію опіоїдів, відновлюють дихання, нормалізують АТ).

Налоксон вводять в/м, в/в 0,4-0,8мг з інтервалом 3-4 години.

Налтрексон — має більш виразну і тривалу дію. Застосовується перорально по 25050мг 2 рази на день.

При тривалому застосуванні морфіну та інших опіатів розвивається залежність від ліків, що призводить до хронічного отруєння НА.

Хронічне отруєння морфіном (морфінізм) – зумовлене поєднанням психічної, фізичної залежності і толерантності. Наркоманія являє собою одну з найнебезпечніших хвороб, що характеризується непереборною тягою до наркотиків і є соціальним злом в усіх країнах світу. Вона призводить до глибоких змін у психіці, а також до змін функцій внутрішніх органів, шкіра суха, бліда, сухість у роті, запор, випадають зуби, волосся, серцебиття. Раптова відміна морфіну призводить до дефіциту енкефалінів, не компенсованого введенням екзогенного ліганда. Лікування тривале в спеціалізованих закладах, до зменшення дози.

Якщо морфіністу припинити введення морфіну, у нього виникають симптоми абстиненції (наркотичного голодування). Клінічно морфінна абстиненція характеризується тяжкими розладами психіки, фізичним знесиленням, порушенням дихання і функції ССС.