Контрольная работа

"Опиоиды"

1. Что такое опиоиды?

Опиоиды - это класс препаратов, выделенных из макового сока (Papaver somniferum), используемых в основном для аналгезии. Опиум (от греч. - сок) содержит более 20 различных алкалоидов, которые делятся на два класса: фенантрены и бензилизохинолоны. Морфин, кодеин и тебаин - основные представители фенантренов, 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.

2. Дайте определение термину "наркотик".

Этот термин происходит от греческого слова, означающего ступор. В течение многих лет "наркотиками" называли препараты с морфиноподобным действием. В настоящее время, однако, этот термин касается любого вещества, вызывающего зависимость, и больше не является специфичным определением опиоидов.

3. Существуют ли эндогенные опиоиды?

Да. Обнаружение специфических рецепторов для субстанций производных макового сока побудило к поиску возможных эндогенных опиоидов или эндорфинов. Эндорфины являются производными одной из трех молекул:

1) проэнкефалина,

2) про-опиомеланокортина и 3) продинорфина.

Полагают, что опиоиды являются частью эндогенной антиноцицептивной системы.

4. Опишите рецепторы, на которые воздействуют опиоиды.

1. Мю. Прототипом эндогенных лиганд является морфин.

Мю-1. Главным результатом воздействия на этот рецептор является аналгезия, эндогенным лигандом является энкефалин.

Мю-2. При связи с этим рецептором развиваются депрессия дыхания, брадикардия, физическая зависимость, эйфория и парез кишечника. Эндогенные лиганды не определены.

Дельта. Эти рецепторы модулируют активность мю-рецепторов. Полагают, что мю-и дельта-рецепторы существуют вместе как комплекс. Они более высоко селективны для эндогенных энкефалинов, но все равно связываются с опиоидами.

Каппа. Кетоциклозацин и динорфин являются прототипом экзогенных и эндогенных лиганд. Результатом воздействия на эти рецепторы является аналгезия, седация, дисфория и психомиметические эффекты. Связывание с каппа-рецептором подавляет высвобождение вазопрессина, что приводит к повышению диуреза. Чистые каппа-агонисты не вызывают депрессию дыхания.

Сигма. N-аллилметазоцин является прототипом экзогенных лиганд. Этот рецептор содержит участки для связывания не только с опиатами, но и с другими видами веществ. Дисфория, гипертония, тахикардия, тахипноэ и мидриаз являются результатом воздействия на сигма-рецепторы.

5. Назовите опиоиды, часто используемые в периоперационном периоде, их торговые названия, периоды полувыведения, дозы, эквивалентные морфину, и класс препарата.

Наиболее часто используемые опиоиды

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| опиоид | ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ | ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ, ч | ДОЗЫ, ЭКВИВАЛЕНТНЫЕ МОРФИНУ, мг  В/М, В/В ВНУТРЬ | | КЛАСС ПРЕПАРАТА |
| Морфин | Морфина суль- | 2 | 10 | 60 | Агонист |
|  | фат |  |  |  |  |
| Фентанил | Сублимаз | 3-4 | 0,1 | - | Агонист |
| Суфентанил | Суфента | 2-3 | 0,01-0,02 | - | Агонист |
| Меперидин | Демерол | 3-4 | 75-100 | 300 | Агонист |
| Альфе нтан ил | 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 |
| Метало н | Долофин | 15-40 | - | 20 | Агонист |
| Ремифентанил | Ултива | <1 | - | - | Агонист |
| Трамадол | Ультрам | 3-4 | 100 | 120 | Агонист час- |
|  |  |  |  |  | тичный |

6. Применяются ли опиоиды для регионарной анестезии?

Поскольку опиодные рецепторы существуют и в спинном мозге, возможно интратекаль-ное (субарахноидальное) или эпидуральное применение опиоидов для периоперационной аналгезии. Спинальное применение опиоидов не обеспечивает соответствующее состояние для проведения хирургического вмешательства, но снижает потребность в ингаляционных анестетиках. Нейроаксиальное введение опиоидов тоже можно использовать для лечения послеоперационной боли, и в отличие от спинального применения местных анестетиков, они не влияют на симпатическую нервную систему, мышечный тонус или проприоцепцию. Например, эпидуральная инфузия морфина обеспечивает такую же аналгезию, как инфузия 0,5% раствора бупивакаина, но более длительную и с меньшей частотой развития гипотонии. По сравнению с парентеральным применение опиоидов, спинальный путь имеет ряд преимуществ:

1) обладают более мощным действием;

2) снижается суточная потребность в препарате;

3) меньше угнетается ЦНС;

4) снижается частота развития паралитической кишечной непроходимости;

5) снижается риск развития зависимости.

7. Каковы побочные эффекты спинального применения опиоидов?

Зуд, тошнота и рвота, задержка мочеиспускания, депрессия дыхания.

8. Объясните механизм нейроаксиального действия опиоидов?

Опиоиды при введении в субарахноидальное или эпидуральное пространство связываются с опиатными рецепторами заднего корешка спинного мозга, а более точно - с желатиноз-ной субстанцией. Эта область спинного мозга проводит поступающую информацию о боли и содержит мю, дельта - и каппа-рецепторы. Мю-1 - и дельта-рецепторы при их активации снижают соматическую боль. Как каппа-, так и мю-1-рецепторы подавляют висцеральную боль. Полагают, что при активации каппа-рецепторов подавляется высвобождение субстанции Р блокадой тока кальция, входящего в нейрон.

9. Опишите, как растворимость в жирах влияет на действие опиоидов при спинальном введении.

Липофильные опиоиды без труда проникают через оболочки спинного мозга и характеризуются быстрым началом действия. Гидрофильные опиоиды проникают через эти ткани более медленно и, соответственно, начало их действия замедленно. Однако липофильные агенты, вероятно, быстрее абсорбируются в сосудистое русло и жировую ткань и имеют более короткую длительность действия, чем гидрофильные препараты. Метаболизм не оказывает влияния на длительность действия опиоидов при их спинальном введении. Длительность действия липофильных опиоидов ограничена системной абсорбцией, тогда как действие гидрофильных препаратов ограничивается абсорбцией арахноидальными грануляциями при его ростральном распространении. Гидрофильные препараты дольше остаются в цереброспинальной жидкости и медленнее распространяются вверх. Липофильные препараты (фентанил, суфентанил) соответственно оказывают эффект в месте введения опиоида. Гидрофильные препараты (морфин), в соответствии с процедурой, действуют не только в месте инъекции, но и распространяются дистальней места хирургической стимуляции.

Побочные эффекты при спинальном введении опиоидов также связаны с их жирорастворимостью. Липофильные агенты быстрее абсорбируются в местный кровоток, где достигают значительной концентрации и могут вызвать обычные побочные эффекты, характерные для парентерального введения. Липофильные препараты, которые распространяются рострально, могут вызывать депрессию дыхательного центра даже спустя несколько часов после введения.

10. Каково действие комбинации малых доз местного анестетика и опиоида при послеоперационном введении?

Факты свидетельствуют о том, что такая комбинация обеспечивает потенцированный анальгетический эффект, аналгезия более качественна, чем при раздельном введении этих препаратов. Этот метод позволяет снизить дозы обоих препаратов, соответственно потенциально уменьшить побочные эффекты.

11. Опишите начало действия, длительность и время элиминации наиболее часто назначаемых опиоидов - морфина и фентанила.

Начало действия более быстрое у фентанила, чем у морфина. Действие фентанила развивается уже через 30 с после в/в введения, тогда как действие морфина развивается через несколько минут, пик действия морфина развивается через 10-15 мин после в/в введения. Длительность действия также короче у фентанила, чем у морфина. Фентанил имеет более длительный период полувыведения (185-219 мин), чем морфин (114 мин).

12. Объясните, почему фентанил, действуя в течение более короткого времени, имеет более длительный период полувыведения, чем морфин?

Фентанил лучше растворим в жирах, чем морфин. Таким образом, он быстрее перераспределяется в другие ткани, такие как жировая клетчатка и скелетные мышцы, после начального распределения в хорошо кровоснабжаемых тканях. Во-вторых, 75% дозы фентанила абсорбируется легкими - феномен, называемый эффектом первого прохождения через легкие.

Таким образом, длительность действия фентанила определяется не элиминацией, а перераспределением и эффектом первого прохождения. После перераспределения фентанил медленно высвобождается в плазму, после чего, возможно, подвергается печеночному метаболизму. Размер молекулы, ионизация, растворимость в жирах, связывание с белками и элиминация определяют начало и длительность действия других опиоидов.

13. Что такое ремифентанил?

Ремифентанил - опиоидный агонист очень короткого действия. В отличие от других опи-одов, он разрушается неспецифическими эстеразами в крови. Клиренс препарата не связан с действием псевдохолинэстеразы или ингибиторами холинэстеразы. Фармакокинетика реми-фентанила не зависит от функции почек и печени. Ремифентанил в 20-40 раз сильнее альфен-танила. Пик действия наступает через 1-3 мин, длительность действия составляет 5-10 мин. Ремифентанил может применяться для аналгезии (дополняя инфильтрационную анестезию местными анестетиками) для управляемой анестезии (в дозе 0,025-0,2 мкг/кг/мин). Инфузию можно начинать вслед за в/в введением болюсной дозы в 1 мкг/кг через 30-60 с. Альтернативой является введение ремифентала при общей анестезии в виде инфузии со скоростью 0,5-1 мкг/кг/мин. При использовании таких мощных опиодов необходим тщательный мониторинг для раннего выявления депрессии дыхания. Одним из возможных осложнений является ригидность грудной клетки.

В любых ситуациях, связанных с болью после манипуляции, длительно действующие опиоиды должны назначаться своевременно, чтобы пациент не испытывал значительный и излишний дискомфорт.

14. Что такое трамадол?

Трамадол - уникальный анальгетик с опиоидоподобным действием и способностью подавлять обратный захват катехоламинов. Такие свойства позволяют использовать препарат для лечения как острой, так и хронической боли. Возможно, его применение несет меньший риск развития толерантности или зависимости. Главные побочные эффекты включают седацию и головокружение. Сообщалось о редком побочном эффекте - развитии судорог. Следовательно, этот препарат должен использоваться с осторожностью у всех пациентов с указанием в анамнезе на судорожный синдром.

15. Что представляет из себя фентаниловый пластырь?

Фентаниловый пластырь - своеобразная лекарственная форма для транедермального введения опиоида. Пластырь содержит большую дозу фентанила, равную 10 мг, упакованную в микропористую мембрану. Большое количество фентанила в резервуаре (источнике) обеспечивает градиент диффузии. Требуется приблизительно 8-12 ч, чтобы достигнуть устойчивой концентрации после размещения пластыря на коже. Пластырь обычно меняют каждые 72 ч. Так как пластырь выпускается только в фиксированной дозе (25, 75 или 100 мкг/ч), нет возможности ее титрования. Однако это может быть альтернативой в лечении хронической боли, когда оральный путь введения невозможен. Интересно, что существуют формы фентанила для введения через слизистую оболочку - "фентаниловые леденцы", используемые в детской практике.

16. Объясните, почему у больных с почечной недостаточностью после применения морфина развивается длительная депрессия дыхания?

Морфин метабол и зируется в печени до морфин-3-глюкуронида (75-80%) и морфин-6-глю-куронида (5-10%). Оба компонента выводятся почками. Морфин-6-глюкуронид является активным метаболитом и может накапливаться при почечной недостаточности. Таким образом, у пациентов с ослабленной функцией почек морфин должен использоваться с осторожностью.

17. Опишите сердечно-сосудистые эффекты опиоидных агонистов.

Опиоиды считаются препаратами, стабилизирующими сердечно-сосудистую систему. Эти препараты часто используются как единственный компонент при анестезии в кардиохирургии, так как минимально влияют на гемодинамику (но они не вызывают амнезии). Однако важно знать следующие сердечно-сосудистые эффекты опиоидов. Опиоиды могут вызвать дозозависимую брадикардию. Этот эффект, вероятно, является вторичным, опосредованным центральной стимуляцией ядер блуждающего нерва. Антихолинергические препараты могут использоваться для блокирования или ликвидации этого эффекта. Исключением из правила является тахикардия, которая развивается под влиянием меперидина. Поскольку структура меперидина схожа с атропином, могут выявляться атропиноподобные эффекты. Кроме того, меперидин - единственный препарат среди опиоидов, обладающий в клинически значимых дозах отрицательным инотропным действием. Некоторые опиоиды обладают способностью вызывать высвобождение гистамина, который, в свою очередь, способен вызвать вазодилатацию и гипотензию.

18. Какие опиоиды стимулируют высвобождение гистамина?

Морфин, кодеин и демерол стимулируют выброс гистамина, который вызывает вазодилатацию, сопровождающуюся гипотензией. Фентанил, суфентанил и альфентанил не стимулируют выброс гистамина.

19. Опишите характерные изменения дыхания, вызываемые применением опиоидов.

Вначале опиоиды снижают частоту дыхания, не уменьшая дыхательного объема. Высокие дозы снижают дыхательный объем, а очень высокие - вызывают апноэ. Этот паттерн противоположен быстрому, поверхностному дыханию при действии большинства ингаляционных анестетиков. Опиоиды также вызывают неправильный ритм дыхания.

20. Объясните воздействие опиоидов на вентиляцию при стимуляции углекислотой.

Опиоиды сдвигают кривую ответа на углекислоту вправо, т.е. при очень высокой концентрации углекислоты в крови вентиляция стимулируется.

21. Справедливо ли утверждение, что опиоиды не должны применяться при проведении манипуляций на желчных путях?

Нет. Сообщалось, что опиоиды вызывают спазм гладкой мускулатуры, однако наблюдается это крайне редко. В современной практике от опиоидов не отказались, несмотря на теоретические предпосылки. (Теоретически, опиоид-индуцированный спазм желчных путей может симулироваться камнем в общем желчном протоке и запутывается данными ин-траоперационной холангиографии). Налоксон (как антагонист опиоидов), глюкагон, нитроглицерин или атропин способны купировать спазм. Применение налоксона может оказаться проблематичным, если он используется в дозе, достаточной для аннулирования аналгезии.

22. Назовите антагонисты опиоидов, чаще всего используемые в клинической анестезиологии. Расскажите об их действии.

Налоксон является чистым антагонистом мю-рецепторов и применяется для лечения передозировки опиоидов или опиоид-индуцированной депрессии дыхания. Однако при нормализации дыхания исчезает анальгетический эффект. Внезапное прекращение аналгезии может вызвать катехоламиновую волну, приводя к тахикардии, гипертензии, отеку легких и нарушениям сердечного ритма. Во избежание резкой отмены аналгезии, налоксон в периоперационном периоде должен назначаться в дозах около 40 мкг (0,1 мл) повторно в течение нескольких минут. Поскольку налоксон имеет короткое время действия, его необходимо вводить повторно или проводить непрерывную инфузию до достижения полного купирования депрессии дыхания.

23. Что за опиоиды агонисты-антагонисты?

Этот термин был предложен для обозначения класса опиоидов, которые проявляют антагонизм по отношению к мю-рецепторам и агонизм в отношении каппа-рецепторов. Однако последующее изучение показало, что многие препараты фактически проявляют частичный агонизм более чем к одному рецептору. Таким образом, термин агонист-антагонист является не совсем точным. Более правильный термин частичный агонист, так как при связывании с опиоидным рецептором эти лиганды вызывают эффект меньше максимального.

24 Какими преимуществами обладают частичные агонисты по сравнению с антагонистами, даже если доступен налоксон?

Как упоминалось выше, налоксон ликвидирует не только депрессию дыхания, но и аналгезию. Частичные агонисты не вызывают полной отмены аналгезии в той степени, в какой это свойственно налоксону. Таким образом, частичные агонисты не вызывают нежелательных сердечно-сосудистых и легочных побочных эффектов как налоксон.