**Министерство образования Российской Федерации**

**Пензенский Государственный Университет**

**Медицинский Институт**

**Кафедра Хирургии**

Зав. кафедрой д.м.н.

Реферат

на тему:

**«ОПИОИДЫ»**

Выполнила:

студентка V курса

Проверил:

к.м.н., доцент

**Пенза**

**2008**

**План**

Введение

1. Способы введения
* Подкожные и внутримышечные инъекции
* Внутривенные инъекции
* Управляемая больным аналгезия
1. Блокада периферических нервов
2. Спинномозговая и эпидуральная аналгезия и применение опиоидов
* Моноаналгезия местными анестетиками
* Моноаналгезия опиоидами
* Комбинированная аналгезия местными анестетиками и опиоидами
* Противопоказания
* Побочные эффекты при эпидуральном и интратекальном введении опиоидов
* Другие препараты
1. Боли при злокачественных новообразованиях
* Опиоиды для приема внутрь
* Чрезкожные формы опиоидов
* Парентеральное введение лекарственных препаратов
* Интратекальное и эпидуральное введение опиоидов

Литература

**Введение**

Опиоиды вызывают аналгезию по достижении определенной концентрации в крови, варьирующейся в зависимости от интенсивности боли. Тяжелая боль сохраняется до тех пор, пока концентрация анальгетика в крови не превысит определенного уровня, после чего наступает аналгезия, и интенсивность болевых ощущений резко снижается. Этот уровень называют **минимальной эффективной аналгетической концентрацией (МЭАК).** Незначительное превышение этой концентрации значительно усиливает аналгетический эффект.

**1. Способы введения**

**Подкожные и внутримышечные инъекции**

Подкожные и внутримышечные инъекции являются наименее приемлемыми из существующих путей введения, потому что они болезненны, а неустойчивая абсорбция делает непредсказуемой концентрацию опиоидов в крови. В результате отсроченного начала действия и неточно подобранной дозы больные часто остаются неудовлетворенными. Введение опиоидов п/к и в/м часто сопровождается чередованием седации, аналгезии и неадекватной аналгезии.

**Внутривенные инъекции**

При внутривенных инъекциях проблема непредсказуемой абсорбции отсутствует, но не всегда удается точно подобрать дозы и режим введения. Оптимальное равновесие между адекватной аналгезией, седацией и отсутствием депрессии дыхания достигается частым введением малых доз опиоидов (морфин, 2 мг). Вне зависимости от выбранного опиоида, процесс перераспределения обусловливает короткую продолжительность действия до тех пор, пока не будет введено несколько доз, после чего можно переходить на непрерывную инфузию, обеспечивающую постоянную адекватную концентрацию препарата. К сожалению, эта методика очень трудоемка и требует тщательного наблюдения для своевременного выявления депрессии дыхания. Следовательно, применение длительной в/в инфузии опиоидов должно быть ограничено стенами палат пробуждения, отделений интенсивной терапии и специализированных онкологических отделений.

**Управляемая больным аналгезия**

Достижения в области компьютерной технологии позволили разработать методику управляемой больным анестезии (УБА). Нажимая на кнопку, больной по мере необходимости самостоятельно вводит себе определенную дозу опиоидов внутривенно или интраспинально (в субарахноидальное или эпидуральное пространство). Пользуясь клавиатурой инфузионного насоса, врач устанавливает следующие параметры: разовая доза, минимальный интервал времени между введениями (интервал блокировки, или локаут), максимальная доза опиоидов за определенный промежуток времени (1-4 ч); кроме того, одновременно может проводиться непрерывная поддерживающая инфузия. Перед проведением УБА следует ввести нагрузочную дозу препарата, что возложено на медицинский персонал, хотя в некоторых случаях допускается введение самим больным, растянутое на один час. При УБА морфином после больших хирургических операций большинству взрослых требуется 2-3 мг/ч в первые 24-48 ч, а затем 1-2 мг/ч в последующие 36-72 ч.

Результаты исследований позволяют оценить УБА как экономичную методику, обеспечивающую превосходную аналгезию при полном удовлетворении ожиданий больного.Более того, при УБА общий расход опиоидов меньше, чем при назначении в/м. Кроме того, больным нравится управлять ситуацией; они могут обеспечивать аналгезию в зависимости от выраженности боли, которая варьируется от их активности и меняется в течение дня. Управляемая больным аналгезия требует понимания и сотрудничества, что значительно ограничивает ее применение у детей и при спутанности сознания.

Помимо компьютерной системы безопасности, при УБА срабатывает принцип естественной безопасности: если больной становится слишком сонливым, то он не может нажать кнопку, чтобы получить новую дозу. Окружающие (например, члены семьи) не должны нажимать кнопку вместо больного. Применение постоянной поддерживающей инфузии опиоидов при УБА носит противоречивый характер.Сторонники постоянной поддерживающей инфузии считают, что она позволяет предотвратить резкое снижение концентрации анальгетика во время сна, что уменьшает риск пробуждения от сильной боли. Противники высказывают ту точку зрения, что в силу высокой индивидуальной вариабельности фармакокинетики и возникающего иногда резкого снижения потребности в анальгетиках постоянная поддерживающая инфузия опиоида влечет за собой риск депрессии дыхания. Длительная поддерживающая инфузия наиболее полезна больным, которым необходимы высокие дозы опиоидов. В виде поддерживающей инфузии может быть введено 30-50 % суточной дозы опиоидов. Таким образом, при потребности в морфине 60 мг/сут длительная поддерживающая инфузия составит 1-1,5 мг/ч.

Наиболее часто встречаются такие побочные эффекты опиоидов, как тошнота, рвота, зуд и динамическая кишечная непроходимость. Передозировка опиоидов при УБА практически всегда обусловлена неправильной установкой параметров при программировании. Почти всегда передозировка опиоидов при технике аутоаналгезии связана с некорректным программированием параметров. Утечка больших доз опиоидов в систему для в/в инфузий (при поломках в системе доставки) — редкая, но потенциально опасная неисправность в приборах старых модификаций. В новых приборах для УБА, снабженных антисифонным клапаном, риск подобной неисправности практически сведен к нулю. Неисправности механической части приборов для УБА описаны, но встречаются крайне редко.

**2. Блокада периферических нервов**

Такие методики, как межреберная блокада, внутриплевральная анестезия, блокада плечевого сплетения и блокада бедренного нерва, обеспечивают полноценную послеоперационную аналгезию. Катетеризация позволяет проводить прерывистое или постоянное введение местного анестетика (0,125 % раствора бупивакаина) в течение 3-5 дней после операции.

**3. Спинномозговая и эпидуральная аналгезия и применение опиоидов**

Спинномозговая и эпидуральная аналгезия, в том числе с использованием опиоидов,— отличный способ послеоперационного обезболивания после хирургических вмешательств на органах брюшной и грудной полости и малого таза, а также после ортопедических операций на нижних конечностях. Эти методики предотвращают нарушение дыхательной функции, позволяют рано приступить к физиотерапии и активизировать больного. Кроме того, снижается риск тромбоза вен в послеоперационном периоде.

Однократное введение местных анестетиков, опиоидов или их комбинации в субарахноидальное или эпидуральное пространство может использоваться для упреждающей аналгезии или аналгезии в день операции. Однако эти методики наиболее эффективны при установке катетера, который позволяет вводить препараты постоянно или время от времени. Наибольшее распространение получили эпидуральные катетеры, потому что катетеризация субарахноидального пространства сочетана с риском "синдрома конского хвоста".

**Моноаналгезия местными анестетиками**

Местные анестетики позволяют обеспечивать полноценную аналгезию, но наряду с ней вызывают симпатическую и двигательную блокаду. Симпатическая блокада служит причиной артериальной гипотонии, двигательная — препятствует активизации больного. Разведенные растворы анестетиков обеспечивают адекватную аналгезию, в то время как двигательная блокада выражена слабо. Наиболее часто используется 0,125-0,25 % раствор бупивакаина. Скорость инфузии устанавливается индивидуально, но в общем зависит от расстояния между кончиком катетера и сегментом спинного мозга, соответствующим дерматому, где был сделан хирургический разрез. Если катетер расположен правильно, то инфузия анестетика со скоростью 5-10 мл/ч обеспечивает удовлетворительную аналгезию.

**Моноаналгезия опиоидами**

Эффекты субарахноидального введения опиоидов были рассмотрены выше. Интратекальное (субарахноидальное) введение морфина в дозе 0,2-0,4 мг обеспечивает адекватную аналгезию на 4-24 ч. Эпидуральное введение морфина в дозе 3-5 мг вызывает аналогичный эффект и является более распространенной методикой. Проникновение опиоидов в спинной мозг при эпидуральном и интратекальном введении зависит от концентрации и времени экспозиции. Эпидуральная аналгезия гидрофильными препаратами (например, морфин) не влечет за собой значительного поступления опиоида в системный кровоток, в то время как концентрация липофильных препаратов (фентанил) в крови при эпидуральном введении может быть достаточно высокой. Липофильные опиоиды абсорбируются липидосодержащими тканями вблизи места введения и потому применяются в тех случаях, когда кончик катетера располагается на уровне сегмента спинного мозга, соответствующего дерматому, где был сделан хирургический разрез. Гидрофильные опиоиды распространяются с током цереброспинальной жидкости в ростральном направлении, поэтому введение морфина на уровне нижних поясничных позвонков обеспечивает полноценную (хотя и отсроченную) аналгезию при операциях на органах грудной клетки и верхних отделов брюшной полости. Важными факторами, влияющими на потребность в опиоиде, являются, во-первых, расстояние между кончиком катетера и сегментом спинного мозга, соответствующим дерматому, где был сделан хирургический разрез, и, во-вторых, возраст больного.Чем ближе кончик катетера находится к соответствующему сегменту, тем ниже потребности в опиоиде. У пожилых потребности в опиоидах ниже. При эпидуральной моноаналгезии морфином (0,1 мг/мл раствора) через катетер начальный болюс составляет 3-5 мг, поддерживающая инфузия — 0,1-0,7 мг/ч. Морфин можно вводить через катетер болюсами, хотя постоянная инфузия снижает выраженность таких побочных эффектов, как задержка мочи и зуд. Из липофильных препаратов чаще всего применяют фентанил (5-10мкг/мл раствора), который вводят со скоростью 5-10 мл/ч.

**Комбинированная аналгезия местными анестетиками и опиоидами**

Хотя Моноаналгезия опиоидами высокоэффективна, у многих больных она сочетана со значительными дозозависимыми побочными эффектами. Более того, липофильные опиоиды при эпидуральной аналгезии настолько интенсивно поступают в системный кровоток, что их концентрация в крови иногда достигает значений, соответствующих таковым при в/в инъекции. Применение разведенных растворов местных анестетиков в комбинации с опиоидами вызывает значительный синергизм.Комбинация 0,0625-0,125 % раствора бупивакаина с раствором морфина в дозе 0,1 мг/мл (или фентанила, 5 мкг/мл) обеспечивает высокоэффективную аналгезию, причем дозы каждого препарата ниже и побочное действие слабее по сравнению с изолированным применением.

**Противопоказания**

К противопоказаниям относятся отказ больного, коагулопатия, тромбоцитопения и тромбоцитопатия, инфекция или опухоль в месте пункции. Системная инфекция является относительным противопоказанием, за исключением документально подтвержденной бактериемии. Катетеризация эпидуральной) пространства при интраоперационном парентеральном введении гепарина влечет за собой риск эпидуральной гематомы. Этот риск можно свести до минимума, если придерживаться следующих правил: 1) катетер устанавливают атравматично до гепаринизации; 2) катетер удаляют только после нормализации коагулограммы.

**Побочные эффекты при эпидуральном и интратекальном введении опиоидов**

Наиболее серьезным осложнением эпидуралъного и интратекалъного введения опиоидов является дозозависимая отсроченная депрессия дыхания.Это осложнение обусловлено тем, что опиоид диффундирует в цереброспинальную жидкость, с током которой мигрирует в ростральном направлении и проникает в дыхательный центр продолговатого мозга. Реакция дыхательного центра на углекислый газ угнетена; PaCO2, равное 50 мм рт. ст., не является необычным даже у вполне бодрствующих и активных больных. При интратекальном введении опиоидов риск депрессии дыхания выше, чем при эпидуральном. Ранняя депрессия дыхания (спустя 1-2 ч после эпидуральной инъекции) объясняется поступлением препарата в системный кровоток через сосуды спинного мозга. Выраженная депрессия дыхания, требующая лечения налоксоном, при эпидуральном введении опиоидов встречается редко, риск составляет ориентировочно 0,1 %.

Депрессия дыхания чаще встречается при сопутствующем парентеральном введении опиоидов или седативных препаратов.Пожилые больные составляют группу риска в отношении депрессии дыхания, у них следует использовать препараты в меньших дозах. При эпидуральном и интратекальном введении опиоидов необходимо наблюдение в условиях отделения интенсивной терапии или осуществляемое специально обученной медсестрой. Существуют разногласия в отношении оптимального объема мониторинга. Можно использовать пульсоксиметр и мониторинг дыхания с сигналом тревоги на апноэ, но эти приспособления не заменяют внимательного наблюдения медсестры. Изменения на пульсоксиметре могут появляться слишком поздно, в то время как монитор апноэ часто подает ложные сигналы тревоги. Заторможенность, сонливость являются ценными клиническими признаками депрессии дыхания. Уменьшение частоты дыхания тоже является симптомом этого осложнения, хотя и не всегда достоверным. Необходимо разработать протоколы, где медсестрам предписывается в определенной ситуации уменьшить скорость инфузии опиоидов, или прекратить ее, или даже ввести налоксон при выраженной депрессии дыхания. Вводимая доза налоксона должна соответствовать экстренности клинической ситуации. Тяжелая депрессия дыхания лечится большими дозами налоксона (0,4 мг). Может возникнуть необходимость в инфузии налоксона, так как продолжительность его действия короче, чем у большинства опиоидов. Малые дозы налоксона (дробное введение по 0,04 мг) могут устранить депрессию дыхания, не влияя на аналитический эффект. Временной мерой является назначение доксапрама: нагрузочная доза 0,75-1 мг/кг в/в струйно сменяется инфузией 1-2 мг/мин в/в. Доксапрам является стимулятором ЦНС, он устраняет депрессию дыхания, не влияя на аналитический эффект.

Наиболее часто развиваются такие побочные эффекты, как зуд, тошнота, задержка мочи, седация и динамическая кишечная непроходимость.Риск появления зуда и тошноты при использовании гидроморфона ниже такового при применении морфина. Зуд возникает в 30 % случаев, тогда как задержка мочи — в 40-100 %. Парентеральное применение опиоидов сопровождается такими же побочными эффектами. Механизм возникновения зуда плохо понятен, но он не связан с высвобождением гистамина. Малые дозы налоксона (0,04 мг) устраняют зуд, не влияя на аналгетический эффект. Блокаторы гистаминовых рецепторов, такие как дифенгидрамин или гидроксизин, тоже применяются при зуде, но вызывают седативный эффект. Тошноту и рвоту лечат метоклопрамидом (5-10 мг), скополамином (чрескожное введение), дроперидолом (0,625-1,25 мг) и ондансетроном (4-6 мг). Задержка мочи не является значительной проблемой, так как у большинства больных в первые дни после операции установлен мочевой катетер.

**Другие препараты**

Эпидуральное введение буторфанола обеспечивает удовлетворительную аналгезию длительностью 2-3 ч, практически не вызывает зуда, но сопровождается избыточной седацией. Эпидуральное введение клонидина вызывает эффективную аналгезию, но сопровождается выраженной гипотонией и брадикардией. Новые, более избирательные α2-адреноблокаторы, например дексмедетомидин, дают менее выраженные побочные эффекты.

**4. Боли при злокачественных новообразованиях**

Ежегодно 19 млн людей во всем мире страдают от болей, причиной которых являются злокачественные новообразования. При этом 40-80 % из них испытывают умеренную или сильную боль. Боль может быть обусловлена самой опухолью, метастазами, сдавлением нерва, инфекцией, противоопухолевой терапией, а также факторами, непосредственно не связанными с опухолевым ростом. Для успешного лечения боли следует хорошо понимать природу опухолевого роста, знать принципы стадирования, характер метастазирования и виды противоопухолевой терапии.

У большинства онкологических больных боль устраняют назначением анальгетиков внутрь. ВОЗ рекомендует трехэтапный подход: 1) слабая боль — ненаркотические анальгетики, такие как аспирин, ацетаминофен и нестероидные противовоспалительные препараты; 2) умеренная боль — "слабые" опиоиды для приема внутрь (кодеин и оксикодон); 3) сильная боль — "мощные" опиоиды для приема внутрь (морфин и гидроморфон). Парентеральное введение показано при рефрактерной боли, при невозможности приема препарата внутрь, при нарушении абсорбции в кишечнике. Вне зависимости от избранного аналъгетика, в большинстве случаев фиксированная схема введения предпочтительнее назначения по требованию.Фармакология ингибиторов циклооксигеназы и некоторых опиоидов рассмотрена выше. Вспомогательные лекарственные препараты, особенно антидепрессанты, следует широко применять при злокачественных новообразованиях.

**Опиоиды для приема внутрь**

Умеренные или сильные боли обычно устраняются стандартными препаратами морфина (10-30 мг каждые 1-4 ч), период полусуществования которых составляет 2-4 ч. После того как суточные потребности больного в морфине определены и доза подобрана, можно переходить на препараты с замедленным высвобождением (например, MS Contin или Oramorph SR), которые назначаются каждые 8-12 ч. На этом фоне препараты морфина применяют только при резком усилении боли, по требованию больного. При чрезмерном седативном эффекте назначают 5 мг декстроамфетамина или метилфенидата утром и в первой половине дня. Большинство больных нуждаются в слабительных (докузат натрия, сенна, каскара, цитрат магния, магниевое молочко, лактулоза). При тошноте назначают скополамин чрескожно, меклизин внутрь, метоклопрамид.

Гидроморфон (дилаудид) — прекрасная альтернатива морфину, особенно у пожилых и при нарушенной функции почек. Период полусуществования метадона составляет 15-30 ч, но клиническая продолжительность действия короче и значительно варьируется, обычно от 6 до 8 ч. При возникновении толерантности для обеспечения того же анальгетического эффекта требуются возрастающие дозы опиоида. Психическая толерантность, которая характеризуется поведенческими нарушениями и патологическим влечением к опиоиду, у онкологических больных наблюдается редко. Возникновение толерантности варьируется между индивидуумами и влечет за собой некоторые положительные эффекты: снижение седации, тошноты и депрессии дыхания. К сожалению, даже в этом случае многие больные продолжают страдать от запоров. Физическая зависимость развивается у всех больных, получающих опиоиды в больших дозах на протяжении длительного времени.Назначение антагонистов опиатных рецепторов провоцирует развитие синдрома отмены.

**Чрескожные формы опиоидов**

Чрескожное (трансдермальное) введение фентанила — хорошая альтернатива пролонгированным формам морфина, особенно при невозможности приема внутрь. Современные системы чрескожной доставки (наклейки) представляют собой резервуар препарата, отделенный от кожи микропористой дозирующей мембраной и адгезирующим полимерным слоем. Большое количество фентанила в резервуаре (10 мг) является мощной движущей силой для чрескожной диффузии. Главным препятствием для абсорбции является роговой слой. При чрескожном введении не возникает эффект первого прохождения через печень. Системы доставки обеспечивают поступление фентанила в дозах 25, 50, 75 или 100 мкг/ч в течение 2-3 дней. Эквивалент последней дозы в пересчете на морфин составляет 60 мг/сут в/в.

Главный недостаток чрескожного пути введения — это медленное начало действия и невозможность быстро отрегулировать дозу при изменении потребности в опиоидах.Концентрация фентанила в крови постепенно нарастает и достигает плато через 12-18 ч, составляя 1; 1,2; 2 нг/мл при скорости введения 50, 75 и 100 мкг/ч соответственно. Истинная доставляемая доза чрезвычайно варьируется в пределах от 50 до 200 мкг/ч. Кожа срабатывает как вторичный резервуар, поэтому фентанил продолжает абсорбироваться еще в течение нескольких часов после удаления наклейки.

**Парентеральное введение лекарственных препаратов**

Если прием опиоидов внутрь не позволяет устранить боль, то следует перейти на парентеральный, интратекальный или эпидуральный путь введения. Значительное изменение характера боли является показанием к повторному обследованию больного для оценки прогрессировать злокачественного процесса (так называемое рестадирование).Во многих случаях показаны вспомогательные методы лечения: паллиативные хирургические вмешательства, лучевая терапия, химиотерапия, гормональная терапия. Хирургическими методами можно уменьшить объем опухоли, устранить сдавление, фиксировать перелом. При необходимости применяют нейролитическую блокаду.

Опиоиды эффективнее всего вводить методом длительной непрерывной в/в инфузии, но допустимо и подкожное введение через иглу-бабочку. Портативные инфузионные системы обеспечивают возможность УБА, что позволяет больному самостоятельно устранить внезапную боль.

**Интратекальное и эпидуральное введение опиоидов**

Интратекальное и эпидуральное применение опиоидов показано в тех случаях, когда другие методы аналгезии неэффективны или сопряжены со значительными побочными эффектами. При этом методе аналгезии доза опиоидов ниже, а побочные эффекты слабее. В отличие от болюсных введений, постоянная инфузия позволяет снизить дозу опиоидов, имеет меньший риск возникновения побочных эффектов и окклюзии катетера.

Эпидуральные и интратекальные катетеры могут быть введены чрескожно или, при необходимости длительной аналгезии,— имплантированы. Туннелизация катетера снижает риск инфицирования. Эпидуральные катетеры можно подсоединить к легкому наружному насосу, с которым без затруднений могут передвигаться амбулаторные больные. Вначале целесообразно установить временный катетер, чтобы оценить эффективность методики. Правильность положения постоянного катетера подтверждают рентгеноскопически, в том числе с использованием рентгеноконтрастных препаратов. Для постоянной инфузии следует использовать полностью имплантируемые интратекальные катетерные системы с наружным устройством для программирования; их главным недостатком является высокая стоимость. Резервуар имплантированного насоса периодически заполняют опиоидом с помощью инъекции; дополнительный порт позволяет вводить препарат непосредственно в катетер. Имплантируемые системы для интратекального введения показаны больным, ожидаемая продолжительность жизни которых составляет несколько месяцев; в то время как туннельные эпидуральные катетеры применяют у больных, которым осталось жить несколько недель.

Существенной проблемой при эпидуральном и интратекальном введении опиоидов является толерантность. Как правило, толерантность представляет собой медленно развивающийся феномен, но у некоторых больных она возникает остро. В подобных случаях показано вспомогательное лечение, включая болюсное введение местных анестетиков, комбинации опиоидов с местными анестетиками, введение клонидина в эпидуральный катетер, применение баклофена (агониста ГАМК-рецепторов), нейролитические блокады.

Среди осложнений следует отметить кожную инфекцию в месте пункции и эпидуральный абсцесс. Поверхностные инфекции можно предупредить с помощью импрегнированных серебром манжеточных повязок, прикрывающих место пункции. Возможно появление гематом, как вскоре после установки катетера, так и отсроченно, через несколько дней. Внутричерепная гипертензия (обусловленная объемными образованиями головного мозга) и коагулопатия затрудняют установку катетеров и систем для интратекального и эпидуральной) введения препаратов. Перед установкой катетеров у больных в терминальной фазе опухолевого процесса следует тщательно оценивать риск возникновения осложнений.

**Литература**

1. «Неотложная медицинская помощь», под ред. Дж. Э. Тинтиналли, Рл. Кроума, Э. Руиза, Перевод с английского д-ра мед. наук В.И.Кандрора, д. м. н. М.В.Неверовой, д-ра мед. наук А.В.Сучкова, к. м. н. А.В.Низового, Ю.Л.Амченкова; под ред. Д.м.н. В.Т. Ивашкина, Д.М.Н. П.Г. Брюсова; Москва «Медицина» 2001
2. Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь: Учебное пособие / Под ред. В.Д. Малышева. — М.: Медицина.— 2000.— 464 с.: ил.— Учеб. лит. Для слушателей системы последипломного образования.— ISBN 5-225-04560-Х