А.П. Спасова

Наркотические анальгетики или подводные камни системной опиоидной терапии

Кафедра критической и респираторной медицины ПетрГУ

Псков 2017

План

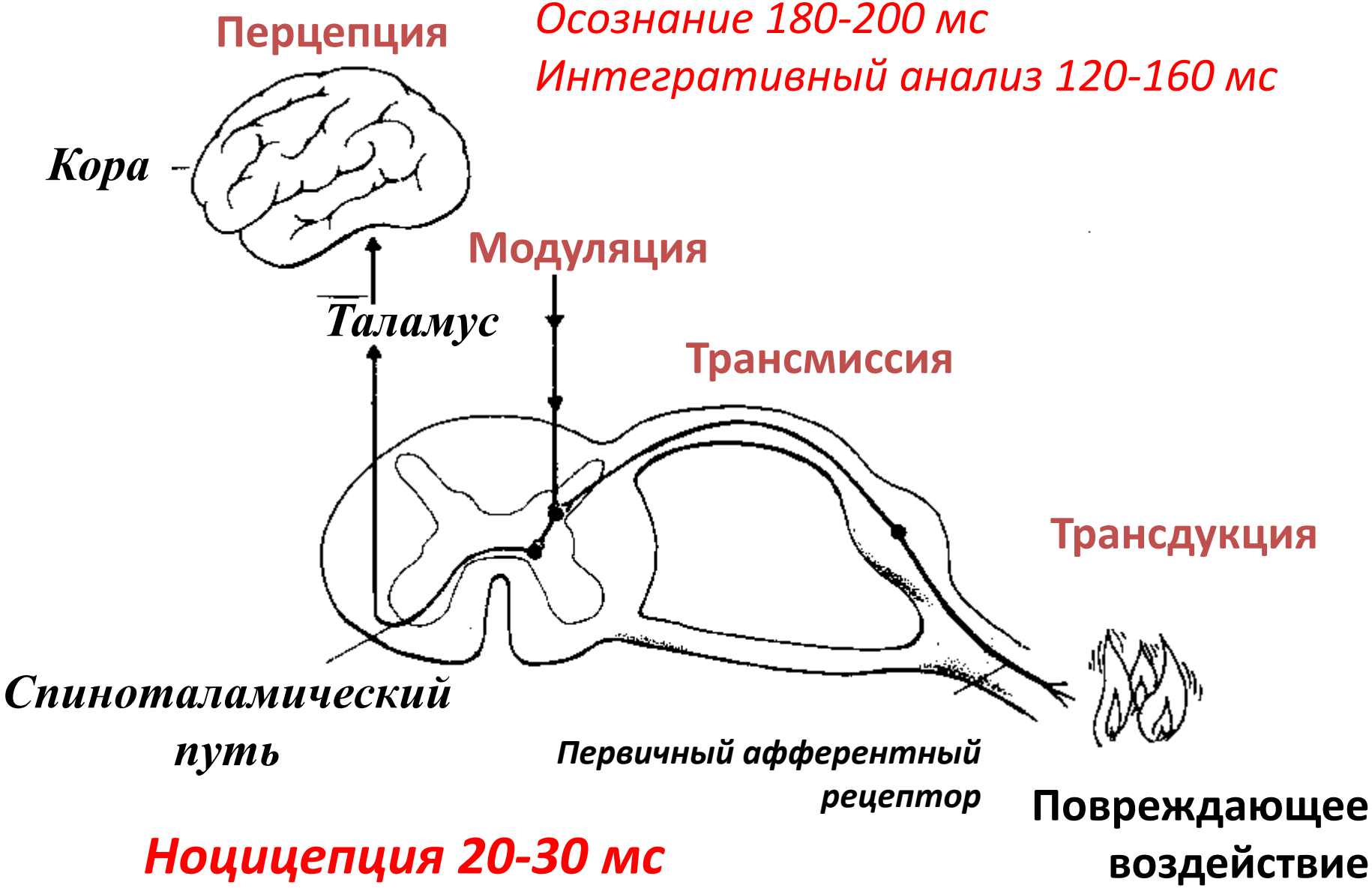
1. Классификация аналгетиков, ко-аналгетиков и адъювантов.
2. Клиническое применение классических аналгетиков.
3. Чем провинились опиоиды?
4. Нормативно-правовые аспекты назначения опиоидов.

Терминология

Опиаты – производные опиума, естественные алкалоиды мака

Опиоиды – любые химикаты, естественные или искусственные, которые воздействуют на опиоидный рецептор

Формирование болевого ощущения



Лекарственные вещества в лечении боли

	трансдукция	трансмиссия	модуляция	перцепция
Опиоиды	+?		+	+
НПВС	+		+	
Местные анестетики	+	+	+?	
Анатагонисты NMDA			+	
Центральные α-агонисты			+	
ТЦА			+	
Антиконвульсанты			+	+

Классификация болеутоляющих средств (В.Чурюканов, М. Чурюканов, 2002)

А. Вещества, преимущественно центрального действия

I.Опиоидные (наркотические аналгетики)

1.Агонисты опиоидных рецепторов (морфин, фентанил)

2.Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов

Классификация

II. ***Неопиоидные средства центрального действия с аналгетической активностью:***

1.α2-адреномиметики (Клофелин)

2.Блокаторы натриевых каналов клеточных мембран (Карбамазепин, Дифенин)

3.Ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов (серотонина, норадреналина)

4.Антагонисты возбуждающих аминокислот (Кетамин, Мемантин, Мидантан, Тизанидин)

5. Закись азота

6. Блокаторы гистаминовых Н1-рецепторов, проникающие через гематоэнцефалический барьер (Димедрол)

7. ГАМК-В-миметики (Баклофен)

8.Блокаторы кальциевых каналов (L-типа: Верапамил, Нимодипин; N- типа: Зикотид)

9.Габапентин

10.Ингибиторы ЦОГ преимущественно в центральной нервной системе – производные парааминофенола – парацетамол

Классификация

III. ***Аналгетики смешанного механизма действия (опиоидный и неопиоидный компоненты) - трамадол***

Б. Вещества преимущественно периферического действия

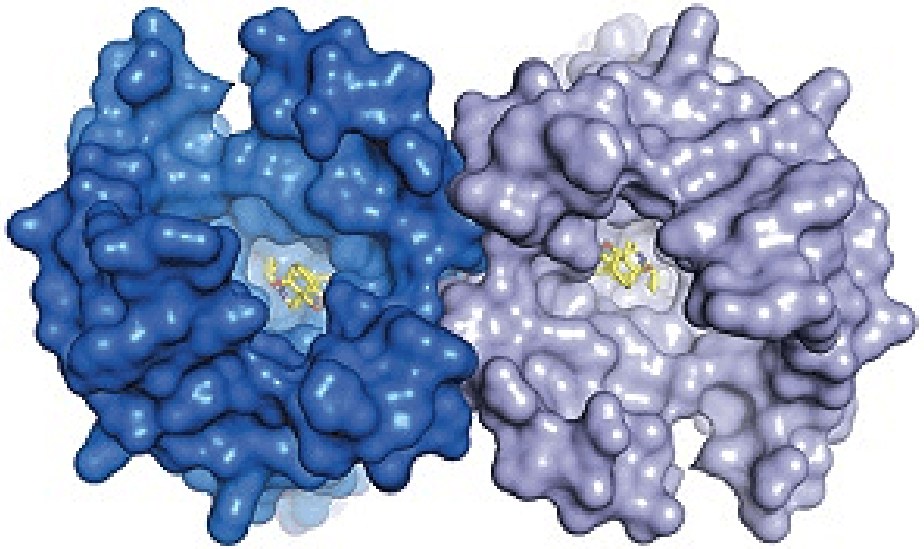
(нестероидные противовоспалительного действия)

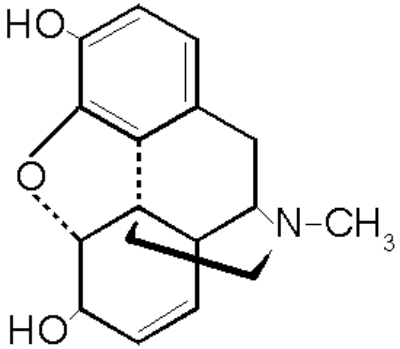
1.Вещества неизбирательного действия (ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2) (ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен, диклофенак, кетопрофен)

2.Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб)

3.Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид)

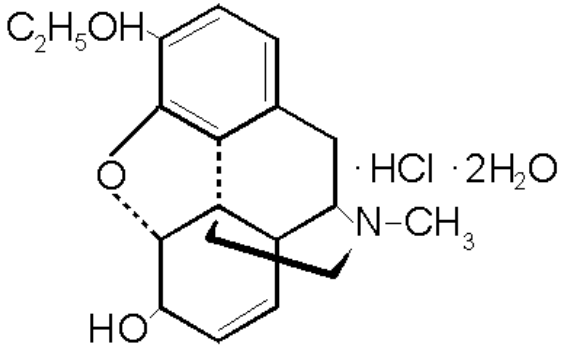
Димерная структура опиоидного μ-рецептора.



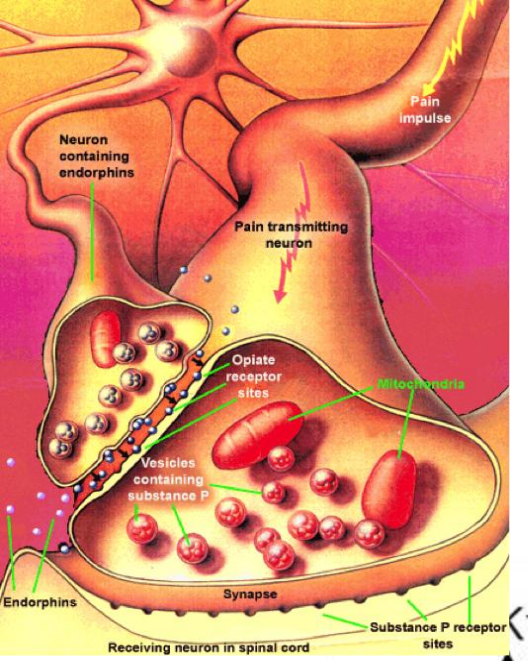


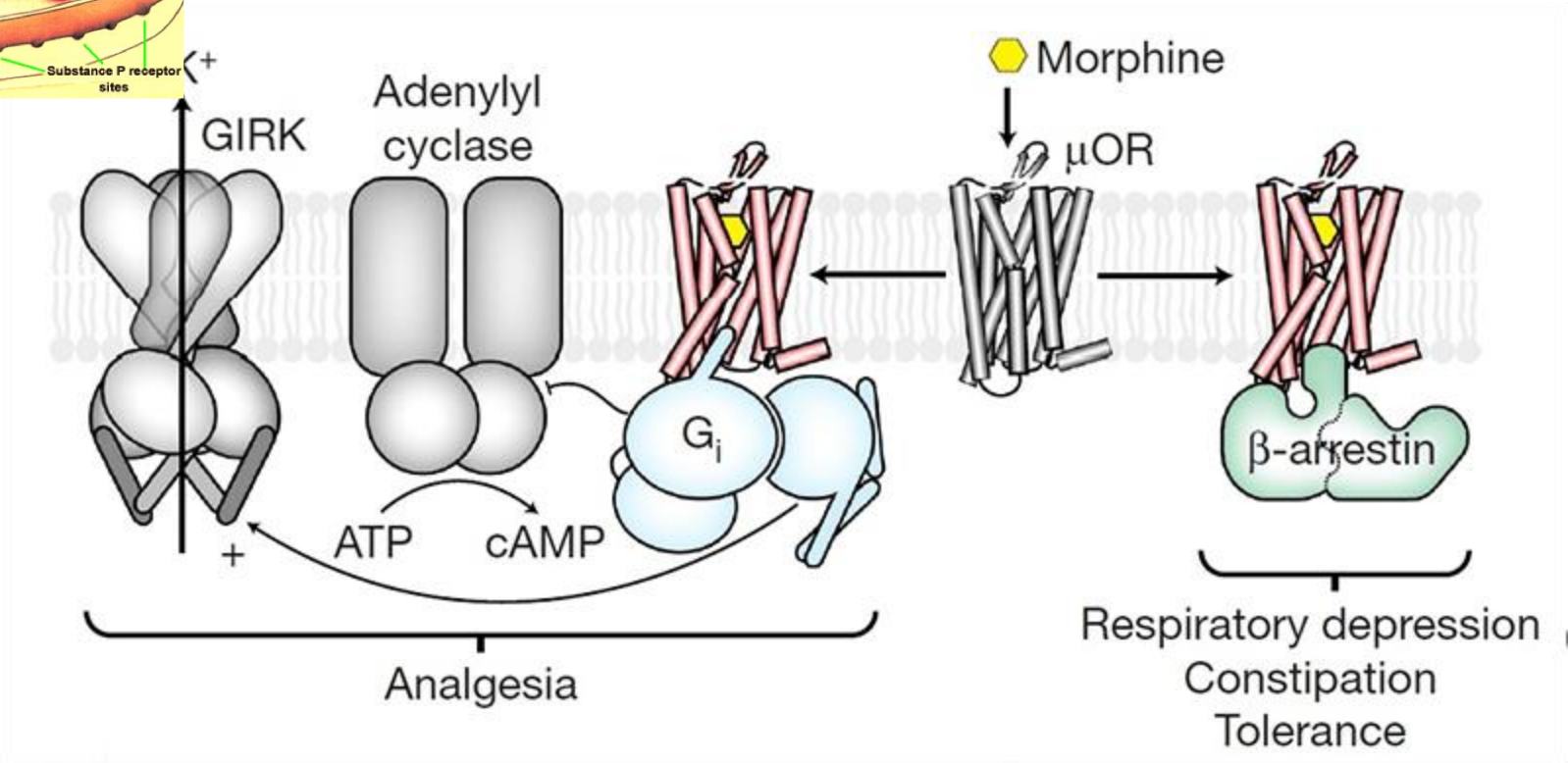
МОРФИН

ЭТИЛМОРФИН



Механизм действия





<u>3 типа опиатных рецепторов</u> (сопряжены с G-белками):

1. **μ (мю) – мет-энкефалиновые и β–эндорфиновые рецепторы** (подтипы - μ1, μ2 и μ3). Агонисты – морфин, α-метил-фентанил (в 600 раз наркогеннее морфина). Антагонист – СТОР (8 АМК)

Эффекты активации – угнетение аденилатциклазы (↓ цАМФ) и открытие К+ каналов →

μ_1 - **Супраспинальная анальгезия** (изменение эмоционального восприятия, «переключение»). ↑ выделения пролактина.

μ_2 – **Спинальная анальгезия**. Обстипация. ↑ выделения гормона роста. **Угнетение дыхания.**

μ3 – Супраспинальная и спинальная анальгезия.

Все 3 подтипа мю-рецепторов вызывают:

- угнетение центра термо-регуляции (снижение t тела ниже нормы),
- повышение тонуса гладких мышц (миоз),
- седативный эффект (сон),
- развитие эйфории (психическая зависимость),
- угнетение синтеза эндорфинов (физическая зависимость)

2. **δ** (δ1, δ2, дельта) – рецепторы для динорфина А.

Ген DOR-1.

Агонист –Дельторфин, Антагонист – Налтриндол

Эффекты активации – также: угнетение аденилатциклазы (↓ цАМФ) и открытие К+ каналов →

δ_1 - Развитие **супраспинальной анальгезии** (выражена в 15 раз слабее по сравнению с эффектом активации μ-рецепторов).

δ_2 – **Супраспинальная и спинальная анальгезия.**

δ_3 – **Спинальная анальгезия.**

Все 3 подтипа дельта-рецепторов вызывают:

дисфорию, галлюцинации, нарушение моторики ЖКТ, ↓АД, нарушают познавательную деятельность, настроение, обоняние, двигательную активность

3. κ (κ_1, κ_2, κ_3, каппа) – лей-энкефалиновые рецепторы

Агонисты – Кетоциклазоцин, Налбуфин (не проникает через ГЭБ!).
Антагонист – нор-биналторфимин (*Nor-BNI*)

Эффекты активации:

закрываются Ca^{2+} каналы →

κ_1 – Спинальная анальгезия. Увеличение диуреза.
κ_2 – Спинальная и супраспинальная анальгезия. ↑ диуреза.
κ_3 – Супраспинальная анальгезия.

Все 3 подтипа каппа-рецепторов вызывают:
спазм гладких мышц (миоз), запор.
Изменяют питьевую и пищевую мотивации.

Другие типы опиатных рецепторов

– Ноцицептин действует на ноцицептиновые рецепторы (NOP1), ранее известные как ORL-1.

N/OFQ-NOP систему обнаруживают в центральной и периферической нервной ткани, где она расположена для модуляции ноцицепции. Действительно, существуют доказательства, что ноцицептин может участвовать в явлении опиоид-индуцированной гипералгезии.

Механизмы анальгетического действия

Опиоидные аналгетики

Тормозят <u>первично</u> функциональное состояние образований:

- **Спинного мозга** (*↓вход и передача болевых импульсов с аксона I нейрона, тело которого находится в спинальном ганглии, на II нейрон, локализованный в желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга*)

- **РФ** (***передачу*** *болевых импульсов на разных уровнях неспецифического спино-ретикулярного пути)*

- **Таламуса** *(прежде всего вентро-медиальные ядра)*
  (↓ активность нейронов первичного центра боли. Подавляется суммация подпороговых импульсов и *ослабляется формирование болевого ощущения;*
  (↓активность неспецифической таламо-кортикальной системы)

Активируют образования антиноцицептивной системы мозга, усиливая <u>вторично</u> тормозное влияние на:

- **Спинной мозг***(↓ вход болевых импульсов)*

- **Спино-ретикулярный путь** *(↓ неспецифическую боль- проводящую систему)*

- **Вентро-медиальные ядра таламуса** *(↓ активность нейронов первичного центра боли; ↓ активность неспецифической таламо-кортикальной системы)*

- **Гипоталамус, миндалина и образования лимбической системы мозга** *(↓ вегетативных, гормональных психоэмоциональных проявлений боли) индиферентное отношение к боли*

Место опиоидов

Препараты 1-й линии:

- Острая интенсивная боль
- Умеренная или интенсивная хроническая онкологическая боль, СПИД и терминальная стадия хронических заболеваний
- Как возможный вариант для пациентов с умеренной и тяжелой неонкологической болью
- Ноцицептивный компонент боли!

Эффекты наркотических аналгетиков

- Болеутоляющий эффект
- Седативный и снотворный эффекты
- Амнезия
- Угнетение дыхания
- Миоз
- Тошнота и рвота
- Толерантность
- Эйфория и зависимость

Классификация опиоидов и их анальгетический потенциал

опиоидные агонисты	частичные опиоидные агонисты	смешанные агонисты-антагонисты	опиоидные антагонисты
Морфин 1,0 Кодеин 0,1 Трамадол 0,15 Промедол 0,3 Просидол 0,3 Пиритрамид 0,7 Фентанил 100	Бупренор-фин 30	Налбуфин 0,5 Пентазоцин 0,3 Буторфанол 3,5	Налоксон 0,01

Смешанные агонист-антагонисты

1. Не являются препаратами первой линии при тяжелой боли
2. Высокий психомиметический эффект, вследствие стимуляции к-рецепторов
3. Потолочный эффект аналгезии и побочных реакций
4. Более низкий наркогенный потенциал?

Когда нужна альтернатива морфину

- Аллергия (кодеин тоже противопоказан!)
- Недостаточная аналгезия
- Развитие непереносимых побочных эффектов (тошнота, рвота, галлюцинации)
- Изменение статуса пациента (функция почек и печени)

Что определяет дозу опиоида

- Возраст
- Пол
- Генетика
- Психологические факторы

Что определяет дозу: возраст

- Лучше определяет дозу, чем вес. Существует клиническое и экспериментальное доказательство двукратного или четырехкратного снижения потребности в опиоидах в зависимости от возраста

(Burns 1989 Level IV, Macintyre 1996 Level IV, Gagliese 2000 Level IV, Coulbault 2006, Уровень IV; IV уровень Gagliese 2008).

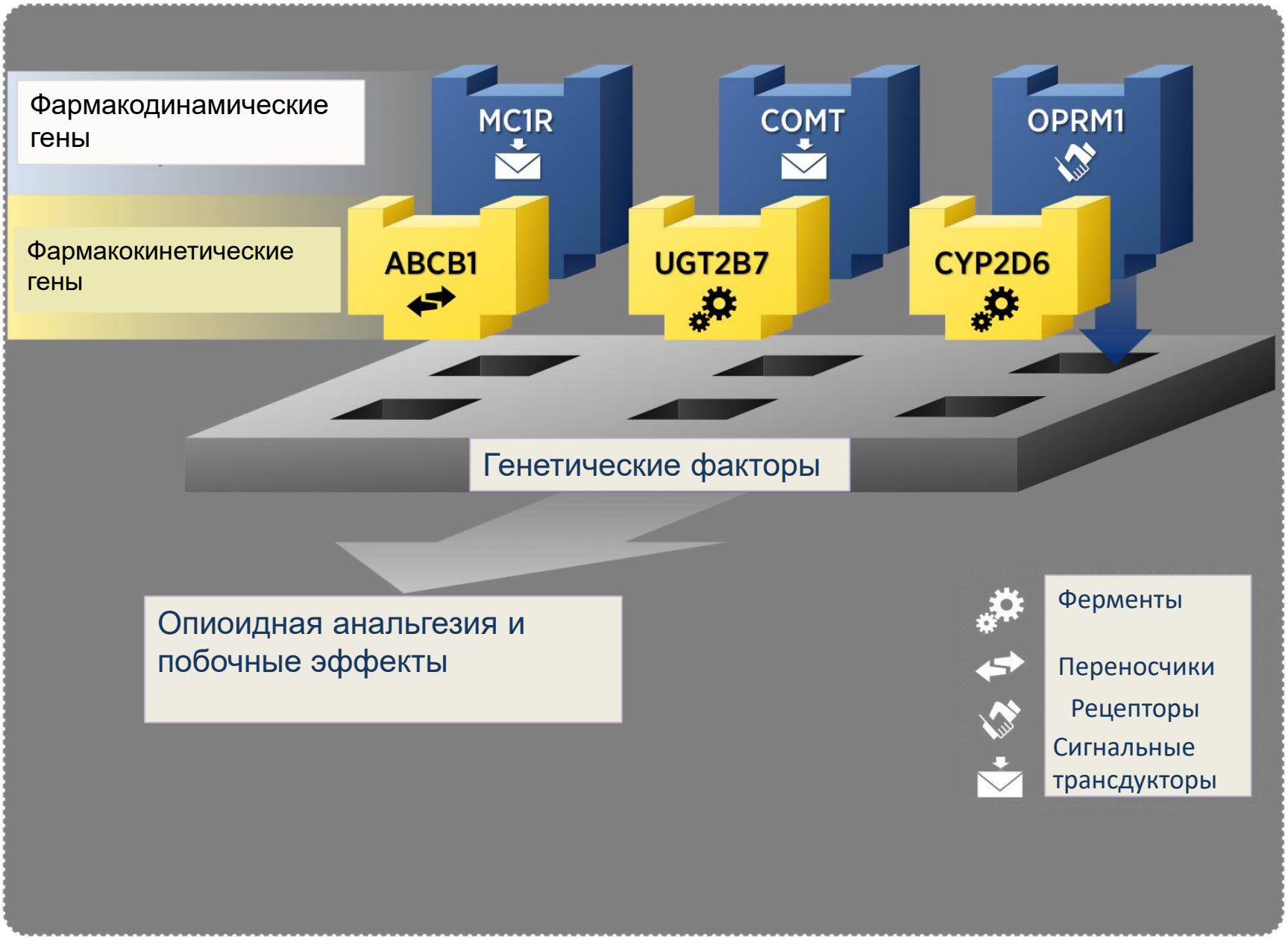
- Это обусловленное возрастом снижение потребности в опиоидах проявляется главным образом из-за различий в фармакодинамике и проникновении в головной мозг, а не изменении системных фармакокинетических факторов

(Scott 1987 год уровень IV; Minto 1997 Level IV; Macintyre 2008b NR)

Что определяет дозу: пол

- В целом, женщины сообщают о более сильной боли, чем мужчины в моделях экспериментальной боли и при аналогичных патологических процессах (Hurley 2008 NR).
- Временная суммация, аллодиния и вторичная гипералгезия могут быть более выражены у женщин, чем у мужчин (Racine 2012b SR IV, 129 исследований).
- Во всех клинических исследованиях при острой боли в клинике отсутствует связь между полом и потребностью в опиоидах. Однако с использованием АКП у женщин наблюдается больший анальгезирующий эффект (ES 0,22, 95% ДИ 0,02-0,42) (2010 года уровень I, 25 РКИ, n не уточняется).
- Вероятные объяснения - это взаимодействие между эстрогеном и опиоидными рецепторами (Lee 2013 NR).
  Хотя реакция на опиоиды может различаться, степень и направление изменения зависят от множества переменных (Dahan 2008a NR; Campesi 2012 NR).

Что определяет эффективность опиоидов?



Опиоиды и генетика

1. Полиморфизм OPRM1 мю-опиоидных рецепторов SNPA118G; rs1799971. Частота зависит от этнической принадлежности (уровень III-2 SR):

- 4.7% в Африке,
- 15.4% у европейцев,
- 48.5% у азиатов,
- 14% у латиноамериканцев.

2. Полиморфизмы CYP2D6 влияют на концентрации в плазме активных метаболитов кодеина, оксикодона и трамадола (уровень II).
3. Ультра-быстрые метаболизаторы CYP2D6 повышают риск токсичности кодеина и трамадола (N) (Уровень IV).

Цитохром P-450 2D6

Ингибиторы

- **Пароксетин**
- **Флуоксетин**
- **Дулоксетин**
- **Сертралин (высокие дозы)**

Субстраты

- **Оксикодон**
- **Трамадол (1)**
- **Кодеин (1, 3)**

1. Prodrug, has to be metabolized into active compound
2. Also minimally metabolized by 3A4
3. Only 5-10% is metabolized into morphine, the rest is metabolized by glucoronidation

Цитохром Р-450 3А4

Ингибиторы

- **Флувоксамин**
- **Кетоконазол**
- **Полимиксин**

Субстраты

- **Фентанил ***
- **Мепередин**
- **Бупренорфин**

*** так же минимально метаболизируется 2D6**

Перечень зарегистрированных опиоидных анальгетиков в неинвазивных формах

№ п/п	МНН / Состав	Торговое наименование	Лекарственная форма	Комментарий по использованию
1	**Бупренорфин**	**Транстек**	**ТТС**	**Планируется к применению с 2018 г.**
2	**Дигидрокодеин**	**ДГК -континус**	**Таб. Пролонг. п/о**	**Не поставляется**
3	Морфина сульфат	МСТ континус	Таб. Пролонг. п/о	Применяется широко
4	Морфина сульфат	Морфина сульфат	Капс. Пролонг.	Планируется к применению с 2017 г.
5	**Оксикодон/ налоксон**	**Таргин**	**Таб. Пролонг. п/о**	**Планируется к применению с 2017 г.**
6	Пропионилфенил-этоксиэтилпиперидин	**Просидол**	Таб. защечные	Применяется ограниченно
7	**Тампентадол**	**Палексия**	**Таб. Пролонг. п/о**	**Планируется к применению с 2019 г.**
8	Трамадола гидрохлорид	Трамадол, трамал и др.	Капс., таб. Пролонг. п/о, свечи, капли	Применяется широко
9	Трамадол/ парацетамол	Залдиар, Форсодол	Таб.	Применяется
10	Тримеперидин	Промедол	Таб.	Применяется ограниченно; (нейротоксичен)
11	Бупренорфин+налоксон	Бупраксон	Таб.	**Планируется к применению с 2018 г.**
12	Фентанил	Дюрогезик Матрикс	ТТС	Применяется широко
13	Фентанил	Фендивия	ТТС	Применяется широко

Морфин

- Выделен Fridrich Serterner в 1804 г.
- Назван в честь “Морфея”, Бога сна
- Путь введения: парентеральный, энтеральный, эпидуральный
- ЦНС - концентрация поднимается медленнее, чем в плазме
- 30% биодоступность при энтеральном приёме
- 75% перерабатывается в M3G (не действует на опиоидный рецептор, токсичный).
- 5-10% перерабатывается в M6G (сильнее морфина)
- Метаболизируется в: 5% норморфон, кодеин, гидроморфон

Modified from Pain Physician 2011; 14:E343-360

Kilpatrick G.J. and Smith T.W. (2005). "Morphine-6-glucuronide: actions and mechanisms". Med. Res. Rev. 25 (5): 521–544

van Dorp EL, Romberg R, Sarton E, Bovill JG, Dahan A (2006). "Morphine-6-glucuronide: morphine's successor for postoperative pain relief?". Anesthesia and Analgesia 102 (6): 1789–1797

Smith, William (2007). A Dictionary of Greek and Roman Biography and Mythology. London, United Kingdom: I. B. Tauris; 1 edition

Оксикодон

- Второй синтетический опиоид (Германия, 1916 г.)
- Используется в Европе с 1917 г. и в США с 1939 г.
- 82% мирового потребления в США
- Более мощный каппа агонист, чем мю агонист , (эйфория)
- Метаболизируется 2D6 в оксиморфон и нороксикодон (слабый анальгетик). Зависит от CYP 2D6 взаимодействий
- Выделяется почками (снижать дозу при заболеваниях почек)

1. RossFB, SmithMT The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa-opioid receptor mediated . Pain 1997; 73:151-157
2. Modified from Pain Physician 2011; 14:E343-360

Таргин = ОКСИКОДОН + НАЛОКСОН

Агонист
μ-опиоидных рецепторов
Избирательно связывается с μ-опиоидными рецепторами

Конкурентный антагонист
опиоидных рецепторов
Блокирует опиатные рецепторы, устраняет центральное (в т.ч. депрессию дыхания) и периферическое действие опиоидов

ТАРГИН = ОКСИКОДОН + НАЛОКСОН

- агонист μ (мю), к (каппа) и δ (опиатных рецепторов)*
- Высокая энтеральная биодоступность 60 – 75%
- Оксикодон в 1,5 – 2 раза эффективнее морфина сульфат при энтеральном приеме

- Налоксон - опиоидный антагонист
- Низкая энтеральная биодоступность – 3%
- Оказывает локальное конкурентное воздействие на мю- опиоидные рецепторы в кишечнике,
- Уменьшает выраженность нарушений ЖКТ, типичных при лечении опиоидами (тошнота, запоры)

Оксикодон/налоксон

Дозы:

5 мг /2,5 мг
10 мг / 5мг
20 мг/ 10 мг
40 мг/ 20 мг.

ДОСТОИНСТВА:

- сильный анальгетик (1,5-2,0)
- стабильный контроль боли (12 ч.)
- наркогенный потенциал ниже, чем у истинных опиатов
- реже, чем морфин вызывает расстройства функции ЖКТ (спазм сфинктера Одди, запоры)
- широкая линейка дозировок, возможность точной и быстрой титрации

НЕДОСТАТКИ:

- Максимальная доза препарата 80/40 мг
- При переводе на Таргин с высоких доз морфина возможны НЯ (налоксон – из 40мг около 1,5мг поступают в кровоток)

Федеральное государственное
унитарное предприятие
«МОСКОВСКИЙ ЭНДОКРИННЫЙ ЗАВОД»

Новохохловская ул., д. 25, Москва, 109052,
тел.: +7 (495) 234-6192, +7 (495) 678-0050,
факс: +7 (495) 911-4210,
e-mail: mez@endopharm.ru,
http://www.endopharm.ru

от 23 МАЙ 2017 *№* 1748/18-01-03/17

на № _____ *от* _____

Руководителям уполномоченных
организаций

Информационное письмо

Федеральное государственно унитарное предприятие «Московский эндокринный завод» (далее – Предприятие) выражает своё почтение и благодарит за сотрудничество.

Настоящим информируем Вас, что лекарственный препарат «Таргин® (Налоксон+Оксикодон) поступил на склад Предприятия и на данный момент находится на сертификации и декларировании. Планируемый срок начала реализации 05.06.2017 г.

Регистрационное удостоверение № ЛП-002880 от 27.06.2016г.

Производитель: Бард Фармасьютикалс ЛТД, Великобритания.

Препарат входит в перечень ЖНВЛП.

ПРОСИДОЛ

агонист μ-рецепторов
Таблетки
Защечные
20 мг в 1 таб

ДОСТОИНСТВА:

- анальгетический эффект равен промедолу (0,5 – 0,3 от морфина)
- неинвазивная форма
- быстрое начало действия (5-15 мин)
- быстрый подбор дозы
- спазмолитический эффект
- **неактивные метаболиты!!!**
- отечественный препарат с невысокой стоимостью
- не надо сдавать использованные ампулы

НЕДОСТАТКИ:

- высокий наркогенный потенциал
- быстрое нарастание толерантности (сокращение длительности обезболивающего эффекта)
- невозможно применять при поражении слизистых полости рта
- ортостатическая гипотония

Единственный в России опиоидный анальгетик быстрого действия в неинвазивной форме

Бупренорфин

- **Первая публикация в 1971, на рынке в Британии с 1978. В США инъекционная форма доступна с 1980-х и с 2002г – под язык**
- **ТТС в Европе с 2001 – 35; 52.5 и 70mcg**
- **Частичный мю - агонист, каппа- антагонист**
- **Способы применения: IV, SL, трансдермально, интратекально (в Индии)**
- **Метаболизируется через P-450 3A4**
- **Возможно удлинение QT интервала**
- **Улучшение настроения**
- **Меньше эйфория**
- **Опиоидные антагонисты только частично эффективны**
- **Меньше злоупотребление**

1. Huang P., Kehner GB, Cowan A, Liu-Chen LY (2001). "Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297 (2): 688–95.

2. Modified from Pain Physician 2011; 14:E343-360

Бупренорфин

- **30-50 раз сильнее морфина**
- **Подавляет гипералгезию**
- **Сенситизирует мю- рецепторы(1)**
- **Вызывает миграцию мю рецепторов к мембране нейронов (2)**
- **Значительно уменьшает боль в больших вариантах боли, чем фентанил (3)**
- **Выраженный эффект против гипералгезии в связи а каппа -антагонизмом (4)**
- **Меньше иммунодепрессия, чем у морфина(5)**

Davis M: Buprenorphine in cancer pain. *Support Care Cancer.* 2005;13:878-887

Thomas JM, Hoffman BB: Buprenorphine prevents and reverses the expression of chronic endorphine-induced sensitization of adenylyl cyclase in SK-N-SH human neuroblastoma cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;264(1);368-374

Andersen T, Upton RN et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of transdermal buprenorphine and fentanyl in experimental human pain models. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011; 108(4):274-284

Ciccozzi A, Angeletti C. et al. High dose of buprenorphine in terminally ill patient with liver failure *J Opioid Manag,* 2012; 8(4):253-259

Still R: Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med*. 2006; 20 Suppl 1: s25-s30

Кодеин

- **Выделен Пьером Робикетом в 1832**
- **Самый часто употребляемый опиоид в мире**
- **Пролекарство не обладает болеутоляющими свойствами**
- **Основное количество глюкоронизируется и удаляется почками как неактивное вещество**
- **Остальное количество метаболизируется 2Д6 в морфин, C-6-G, норкодеин и гидроморфон**

Modified from Pain Physician 2011; 14:E343-360

Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. (December 2004). "Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism". N. Engl. J. Med. 351 (27): 2827–31

Трамадол

- **Синтезирован в Германии в 1962 г., продается с 1977 г.**
- **Пролекарство 2D6 метаболизируется в o-desmethyltramadol (200 более мощный)**
- **Фармакологически напоминает леформанол и молекула похожа на венлафаксин**
- **NMDA агонист, слабый мю -агонист, высвобождает серотонин и задерживает реабсорбцию норадреналина**
- **Осторожно с кодеином**
- **Осторожно с СИОЗС** из-за однонаправленного влияния на серотонинэргические рецепторы и конкуренцию за метаболизм CYP2D6, что повышает концентрацию активного метаболита в плазме
- **Опасность серотонинового синдрома и судорог (блокирует GABA–A)**
- **Осторожно при печеночной недостаточности.**
- **Выделяется почками, осторожно при заболеваниях почек**

1. Reimann W, Schneider F (May 1998). "Induction of 5-hydroxytryptamine release by tramadol, fenfluramine and reserpine". *European Journal of Pharmacology* 349 (2–3): 199–203.

2. Modified from Pain Physician 2011; 14:E343-360

3. Barkin RL Extended release tramadol: A pharmacotherapeutc, pharmacokinetic, and pharmacodynamic focus on effectiveness and safety in patients with chronic/persistent pain. Am J Ther 2008;15:157-166

Препарат	Форма выпуска	Доза							
Промедол 2%, мг/сут *	Ампулы	240							
Промедол, мг/сут *	Таблетки	240							
Трамадол, мг/сут *	Таблетки	400							
Трамадол, мг/сут *	Свечи ректальные	400							
Трамадола гидрохлорид, мг/сут*	Ампулы	400							
Трамадола гидрохлорид с продолжительностью действия 12 ч, мг/сут	Таблетки	400							
Просидол, мг/сут *	Таблетки сублингвальные	240							
Просидол 1%, мг/сут *	Ампулы	240							
Дигидрокодеин-ретард, мг/сут	Таблетки	240	240–480						
Омнопон 2%, мг/сут *	Ампулы	60	60–100	100–160					
Бупренорфин, мг/сут	Таблетки	1,6	1,6–2,8	2,8–3,6					
Бупренорфин, мг/сут	Ампулы	1,2	1,2–2,1	2,1–3,0	3,0–3,6				
Морфина гидрохлорид 1%, мг/сут*	Ампулы	40	40–70	70–100	100–120				
Морфина сульфат с продолжительностью действия 12 ч, мг/сут	Таблетки	<130	130–230	230–320	320–410	410–500	500–590	590–680	680–770
Фентанил – трансдермальная лекарственная форма с продолжительностью действия 72 ч, мкг/ч	Пластырь	25	50	75	100	125	150	175	200

Градации острого почечного повреждения

	СКФ мл/мин	Креатинин
Легкая	20-50	150-300
Умеренная	10-20	300-700
Выраженная	Менее 10	Более 700

Дозы при почечной недостаточности

- Морфин- активные метаболиты
- Фентанил- на диализе не выводится
- Оксикодон не применяется при СКФ ≤ 30 мл/мин

Морфин

	% от обычной дозы	Доза мг	Интервал, часы
Легкая	75	2,5-5	6-8
Умеренная	50-25	2,5	6-8
тяжелая	10	1,25-1,75	8-12

Оксикодон

	% от обычной дозы	Доза мг	Интервал, часы
Легкая	50	5	6-8
Умеренная	50-25	2,5-5	6-8
тяжелая	25	2,5	8-12

Трамадол

	% от обычной дозы	Доза мг	Интервал, часы
Легкая	100	100	6-8
Умеренная	50	100-50	6-8
тяжелая	50	50	8-12

Чем провинились опиоиды?

- Побочные эффекты
- Толерантность и гипералгезия
- Иммуносупрессия
- Гормональное действие

Опиоид-индуцированная депрессия дыхания (ОИДД)

- ОИДД- более подходящий термин для описания эффектов опиоидов на вентиляцию, чем просто угнетение дыхания (Macintyre 2011 NR).
- ОИДД включает в себя дыхательную депрессию, вызванную опиоидами (снижение центральной реакции на CO_2, приводящее к гиповентиляции), повышенное парциальное давление углекислого газа в артериальной крови [PaCO2]) (Boom 2012 NR), а также депрессию сознания с последующей обструкцией верхних дыхательных путей, вследствие снижения тонуса дыхательных путей.
- ОИИД является наиболее опасным побочным эффектом опиоидов, с потенциально смертельными последствиями.
- Факторы риска ОИДД:

✓ женский пол,

✓ синдром сонного апноэ

✓ ожирение

✓ почечная недостаточность

✓ заболевания легких

✓ полиморфизм ферментов CYP450, (Overdyk 2014).

Опоид-индуцированная депрессия дыхания (ОИДД)

- Уровни насыщения кислородом не могут быть надежным методом выявления угнетения дыхания в послеоперационном периоде.
- Для мониторинга лучше использовать капнометрию, мониторинг дыхательного объёма и минутной вентиляции.
- Мониторинг уровня седации лучше отражает реальную клиническую картину

Лечение тошноты и рвоты

- Антагонисты рецептора NK1 представляют собой новый класс противорвотных средств, используемых в лечении и профилактике ПОТР (George 2010 NR).
- Комбинации противорвотных средств могут быть более эффективными, чем монотерапия.
  Профилактика сочетанием антагониста 5HT3-рецептора и дексаметазона могут быть предпочтительными (Chan 2006 Level II, n = 400, JS 5).
- Другие комбинации, которые были более эффективны, чем монотерапия:

✓ дексаметазон и галоперидол (Chu 2008a, уровень II, n = 400,JS 5)

✓ дексаметазон и доласетрон (Rusch 2007 уровень II, n = 242, JS 5).

✓ Сочетание метоклопрамида и дексаметазона также лучше профилакттирует ПОТР, по сравнению с монотерапией каждым препаратом в отдельности.

Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта

- Опиоиды снижают моторную функцию кишечника после операции (Barletta 2012 NR).
- Комбинированный состав оксикодона с контролируемым высвобождением (CR) и налоксона обеспечивает хорошиую анальгезию и уменьшает дисфункцию кишечника (Lowenstein 2010 Level II [объединенный анализ 2 РКИ], n = 578).

Задержка мочи

- Опиоиды вызывают задержку мочи
- Налоксон купирует этот побочный эффект в 100%случаев
- Премедикация с использованием габапентина уменьшает задержку мочи, вызванную опиоидами (NNT 7) (Tiippana 2007 год Уровень I [QUOROM], 22 РКИ, n = 1,909).

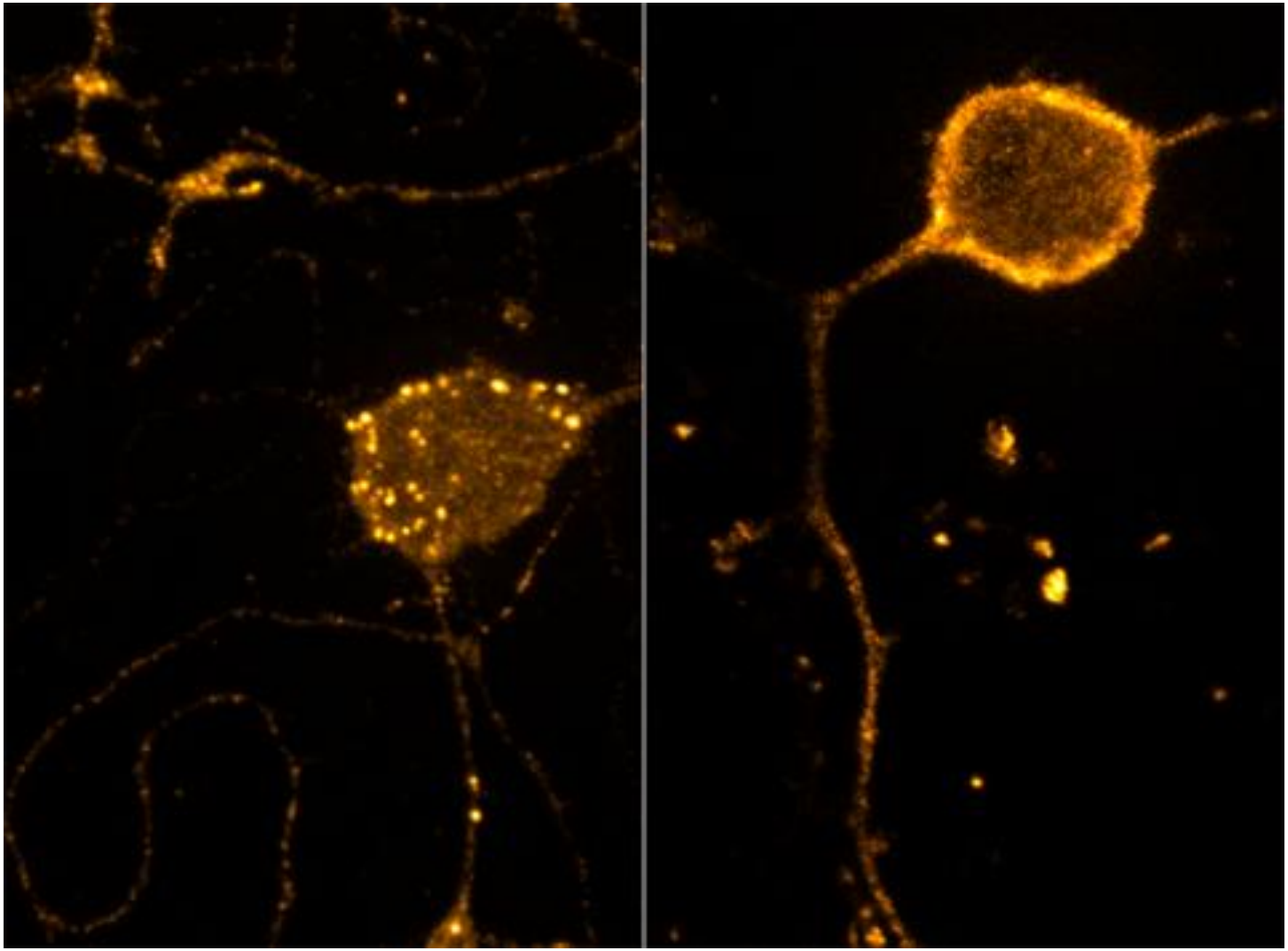
Нарушения сознания

- Не купированная боль является более серьезным провоцирующим фактором, чем морфин. (Atalan 2013 Level II, n = 53, JS 2).
- у пожилых пациентов после перелома шейки бедра назначение опиоидов не является предиктором развития послеоперационного делирия (Sieber 2011 Level IV).
- Трамадол является фактором риска развития развития послеоперационного делирия у пожилых людей (Brouquet 2010 Level IV).
- Применение тримепередина после операции ассоциировалось с повышенным риском послеоперационного делирия по сравнению с другими опиоидами (Fong 2006 Level III-2 SR, 3 исследования, n = 877).

Осложнения длительной терапии опиоидами

- Толерантность
- Нейротоксичность
- Опиоид-индуцированная гипералгезия

Миграция мю опиодного рецептора (MOP)



Нейротоксичность

- Связана с неопиоидергическим механизмом
- Широкий спектр симптомов от легкой дисфории до галлюцинаций и делирия
- Обычно развивается с начала терапии и в течение недели или достижения дозы, которая вызывает повышение метаболита.
- Лечение: смена препарата, дегидратация, адъюванты

Клиника опиоид-индуцированной гипералгезии

- Гипералгезия и аллодиния
- Миоклонус
- Спутанность сознания

Толерантность или ОИГ

- ОИГ часто упускается из виду в качестве потенциального осложнения опиоидной терапии
- ОИГ не купируется увеличением дозы, боль усиливается с её наращиванием
- Боль уменьшается при уменьшении дозы опиоидов

Опиоид-индуцируемая гипералгезия (ОИГ)

- Результат длительной терапии
- Связана с нейропластическими изменениями в спинном мозге, вследствие нарушения регуляции выброса динорфинов и КГРП
- Активация mu рецепторов приводит к активации NMDA рецепторов, что вызывает гипералгезию

Алгоритм действий

1. Увеличить дозу опиоида и оценить эффективность (толерантность).
2. Уменьшить дозу опиоида и оценить эффект (ОИГ).
3. Использовать опиоиды с особыми свойствами, которые могут смягчить ОИГ (бупренорфин).
4. Использовать антагонисты NMDA рецепторов (кетамин)
5. Добавить ЦОГ-2 ингибиторы
6. Габапентиноиды (прегабалин)
7. Для купирования возбуждения – дексмедитомедин (гипнотик с супраспинальным и спинальным обезболивающем действием. Не вызывает депрессию дыхания)

Лечение ОИГ

- Кетамин 0,5-1 мг/кг с последующей инфузией 10-20 мкг/кг/мин
- Прегабалин 150 мг/сут
- Дексмедитомедин:

нагрузочная доза 0,5 *мкг/кг* за 10 *мин*

поддержание 0,3 *мкг/кг·ч* по эффекту

- Ротация наркотического анальгетика

Ориентиры при выборе терапии опиоидами

1. Тщательная оценка пациента
2. Выбор препарата:

- Возраст
- Функция почек/печени
- Индивидуальные предпочтения
- Сопутствующая фармакотерапия
- Стоимость

3. Путь
4. Вероятность зависимости/злоупотребления

Титрация и поддерживающая доза

- Выбор начальной дозы зависит от конкретного препарата, возраста, сопутствующей патологии и интенсивности боли
- Препарат титруется до облегчения боли или появления непереносимых побочных эффектов
- При «прорывах» боли вводиться от 5-15% общей суточной дозы препарата

Как обеспечить безопасность пациента при длительной опиоидной терапии?

Gourlay DL, Heit HA, Almahrezi A, Universal precautions in Pain Medicine: A rational approach to the treatment of chronic pain. Pain Med 2005;6:107-12.

1. Информированное согласие
2. Оценка интенсивности боли и степени физической активности
3. Тщательное ведени документации
4. Правило 4 “A
   - analgesia,
   - activity,
   - adverse events,
   - aberrant behavior

нормативно-правовая база

Регулирование деятельности в сфере оборота наркотических средств

Законодательство Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ ЗАКОНЫ

№ 3-ФЗ «О НС и ПВ»

№ 61-ФЗ «Об обращении ЛС»

№ 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности»

УК РФ № 63-ФЗ

КоАП РФ № 195-ФЗ

ПОДЗАКОННЫЕ АКТЫ

Постановления Правительства РФ - **31**

Приказы федеральных органов исполнительной власти – **40**

Приказы региональных органов исполнительной власти

Международные нормативные акты

КОНВЕНЦИИ

Единая конвенция о наркотических средствах 1961 года

Конвенция о психотропных веществах 1971 г.

Конвенция ООН о борьбе против незаконного оборота НС и ПВ 1988 года

Назначение и выписывание наркотических и психотропных лекарственных препаратов списков II и III Перечня

Назначение и выписывание наркотических и психотропных лекарственных препаратов списков II и III Перечня производится пациентам с выраженным болевым синдромом **любого генеза**, а также пациентам с нарушением сна, судорожными состояниями, тревожными расстройствами, фобиями, психомоторным возбуждением самостоятельно медицинским работником либо медицинским работником по решению врачебной комиссии (в случае принятия руководителем медицинской организации решения о необходимости согласования первичного назначения с врачебной комиссией).

(п. 32 в ред. Приказа Минздрава России от 30.06.2015 N 386н)

Упрощение нормативно-правовой базы регулирующей оборот НС и ПВ в 2015 -2016 гг.

- ✓ введен новый принцип государственной политики в сфере оборота НС и ПВ «…**обеспечения доступности в обезболивающих наркотических средствах нуждающихся больных…»;**
- ✓ **упрощены требования к перевозке НС и ПВ** в части исключения требования о наличии специализированной охраны для медицинских и аптечных организаций;
- ✓ **предоставлено право отпуска** наркотических средств и психотропных веществ **медицинским организациям**, а также их **подразделениям в сельских и удаленных местностях;**
- ✓ **введена норма о запрете требования возврата использованных упаковок наркотических средств при повторной выписке рецепта;**
- ✓ **упрощены процедуры назначения и оформления специальных рецептов на НС при первичном и повторном обращении пациентов** (врач имеет право самостоятельно выписать наркотические препараты в целях обезболивания при наличии медицинских показаний, имеет право также выписать рецепт при посещении пациента на дому);

Упрощение нормативно-правовой базы регулирующей оборот НС и ПВ в 2015-2016гг.

- ✓ предоставлено **право получения рецептов** на наркотические средства и психотропные вещества **родственниками немобильных пациентов, социальным работникам;**
- ✓ предоставлено **право увеличивать нормы выписки** наркотических средств не только паллиативным больным, **но и другим пациентам**, которым требуется **длительная** лекарственная терапия;
- ✓ увеличен **срок действия рецепта** на наркотические средства и психотропные вещества **Списка II с 5 дней до 15 дней;**
- ✓ предоставлено право **врачам стационаров при выписке** пациента выдавать не только наркотические средства, **но и сильнодействующие вещества**, или **выписывать на них рецепт** для последующего приобретения в аптечных организациях;
- ✓ **упрощено требование по выписыванию ТТС,** содержащих наркотические средства и психотропные вещества **(вместо специальных рецептов на рецептурных бланках формы № 148-1/у-88)**
- ✓ разрешено использование печатающих устройств при оформлении рецептов на наркотические средства и психотропные вещества;

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

ПО ВОПРОСАМ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ И ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ, ПОДЛЕЖАЩИХ ПРЕДМЕТНО-КОЛИЧЕСТВЕННОМУ УЧЕТУ

(с изменениями и дополнениями, внесенными в нормативные акты, на 14.01.2017 г.)

Для руководителей и административного персонала медицинских и аптечных организаций, медицинских и фармацевтических работников, дистрибьюторских организаций

В двух частях

ЧАСТЬ I НАЗНАЧЕНИЕ И ВЫПИСЫВАНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ И ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ПОДЛЕЖАЩИХ ПРЕДМЕТНО-КОЛИЧЕСТВЕННОМУ УЧЕТУ

ЧАСТЬ II ПРАВИЛА ДОПУСКА К РАБОТЕ с наркотическими средствами и психотропными веществами, а также к деятельности, связанной с оборотом прекурсоров наркотических средств и психотропных веществ.

НОРМАТИВЫ ДЛЯ РАСЧЕТА ПОТРЕБНОСТИ в наркотических и психотропных лекарственных средствах, предназначенных для медицинского применения.

ВИДЫ РАБОТ, СВЯЗАННЫЕ С ОБОРОТОМ наркотических и психотропных лекарственных препаратов (приобретение, перевозка, хранение, отпуск, реализация, распределение, уничтожение).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ наркотических средств и психотропных веществ воинскими частями и подразделениями

Москва · 2017

Новое в нормативной базе

- **НОРМАТИВЫ ДЛЯ РАСЧЕТА ПОТРЕБНОСТИ**

В НАРКОТИЧЕСКИХ И ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ,

ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(утверждены приказом Минздрава России

от 01.12.2016 г. № 917н)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(МИНЗДРАВ РОССИИ)

ПРИКАЗ

27 марта 2017г. № 131

Москва

Об утверждении
методических рекомендаций по определению
потребности в наркотических средствах и психотропных веществах,
предназначенных для медицинского применения

Приказываю:

Утвердить прилагаемые методические рекомендации по определению потребности в наркотических средствах и психотропных веществах, предназначенных для медицинского применения.

Министр В.И. Скворцова

Разработка формулы расчета потребности в неинвазивных НС и ПВ

обозначение переменных	Переменные
Количество умерших больных за прошедший год от ЗНО (данные государственной медицинской статистики по форме №7	N
Распределение МНН в Перечне наркотических средств для терапии умеренной и сильной боли -2 и 3 ступень обезболивания по ВОЗ (%)	P
Количество больных, нуждающихся в МНН наркотических средств для терапии умеренной и сильной боли -2 и 3 ступень по ВОЗ	A
Единица - единичная лекарственная форма -таблетка,капсула,ампула,ТТС	
Суточная доза -количество единичной лекарственной формы препарата на 1 больного в 1 день (Таблетка,капсула,ампула,ТТС)	B
Курс терапии обезболивания (от 30 до 90 дней)	K
Количество единиц лекарственной формы препарата в потребительской упаковке	C
Количество препарата , необходимое на курс терапии на расчетный год на нуждающихся больных	D
$A=N*P$	
$D=A*B*K/C$	

Число больных, нуждающихся в обезболивании наркотическими средствами из Перечня, рассчитывается по формуле I=N*H

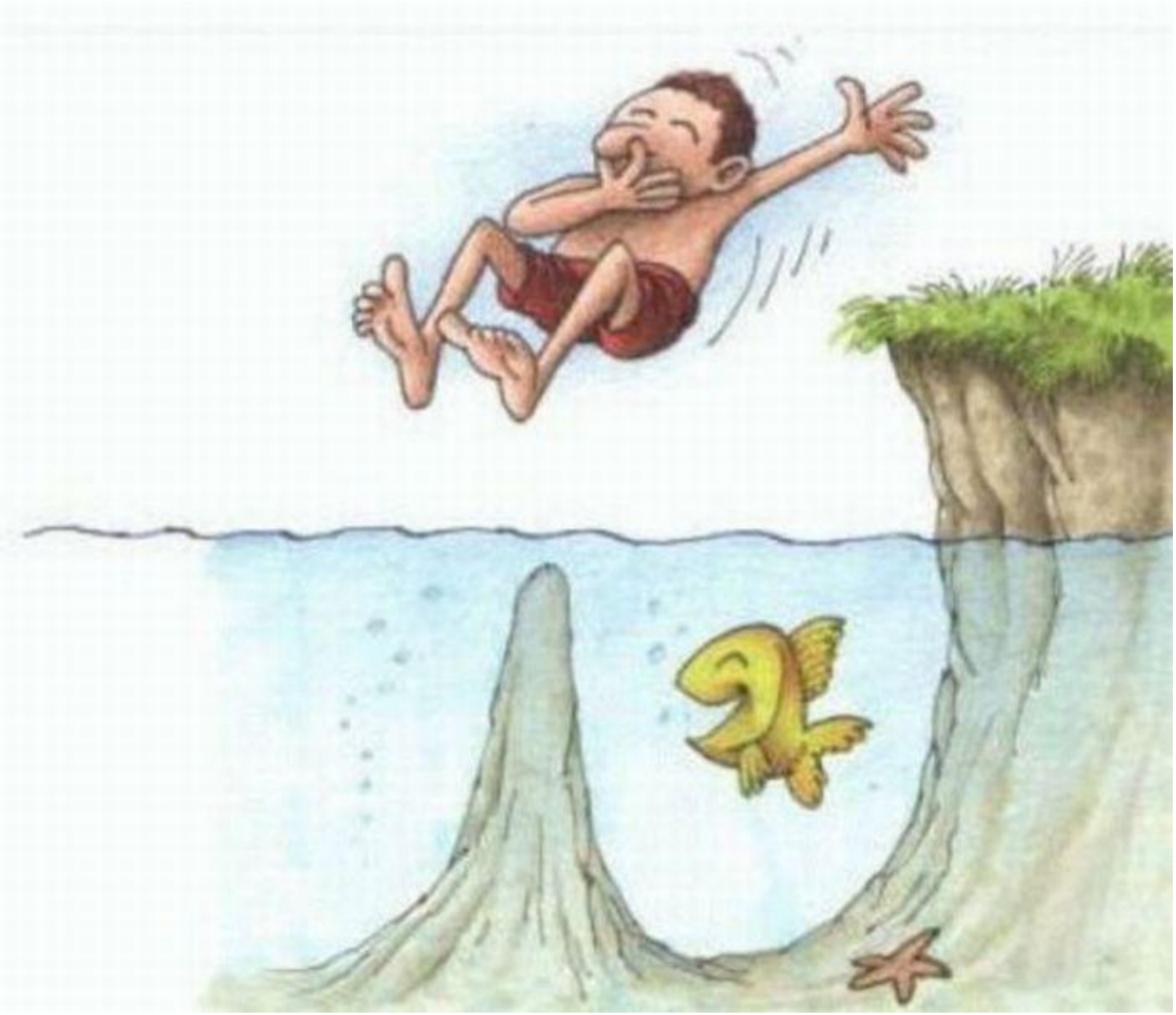
Перечень наркотических средств по МНН	лекарственная форма	Дозировка	Коэффициент распределения по Перечню	Число больных с ХБС, нуждающихся в обезболивании
A	**B**	**D**	**H**	**I**
Не требуется обезболивание наркотическими средствами			**20%**	
пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин	Табл. защечные	20 мг	5%	-
дигидрокодеин	таблетки пролонг.	60-120 мг	3%	-
Оксикодон+налоксон	таблетки пролонг	5-40 мг оксикодона	5%	-
бупренорфин+налоксон	Табл. сублингвальные	0,2 мг бупренорфина+0,2 мг налоксона	5%	-
морфин сульфат	капсулы, табл. пролонг.	10-100 мг	22%	-
фентанил	ТТС	12.5-100 мкг/час	15%	-
бупренорфин	ТТС	35-70 мкг/час	15%	-
тримеперидин	раствор для инъекций	20 мг/мл	2%	-
омнопон	раствор для инъекций	1,44+11,5+5,4+0,72+0,1 мг/мл	1%	-
морфин	раствор для инъекций	10 мг/мл	7%	-
количество умерших от ЗНО больных в субъекте федерации	**N**		**100%**	

«Дорожная карта»
ПОВЫШЕНИЕ ДОСТУПНОСТИ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ
Разделы

- РАСШИРЕНИЕ НОМЕНКЛАТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ НАРКОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА И ПСИХОТРОПНЫЕ ВЕЩЕСТВА.
- СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОТРЕБНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРТАХ, СОДЕРЖАЩИХ НАРКОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА И ПСИХОТРОПНЫЕ ВЕЩЕСТВА.
- ПОВЫШЕНИЕ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ НАРКОТИЧЕСКИЕСРЕДСТВА И ПСИХОТРОПНЫЕ ВЕЩЕСТВА, НА ВСЕХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. УПРОЩЕНИЕ ПОРЯДКА НАЗНАЧЕНИЯ И ВЫПИСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ НАРКОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА И ПСИХОТРОПНЫЕ ВЕЩЕСТВА.
- ОПЕРАТИВНОЕ ВНЕСЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В АКТЫ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В СФЕРЕ ОБОРОТА НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ. РАЗРАБОТКА РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ОБОРОТУ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ В АПТЕЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ.
- ДЕКРИМИНАЛИЗАЦИЯ ДЕЯНИЙ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ В ПРОЦЕССЕ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИМИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, ПОРЯДКА И ПРАВИЛ ОБОРОТА НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ, И НЕ НЕСУЩИХ В СЕБЕ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОПАСНОСТИ. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, СВЯЗАННОЙ С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ ИНФОРМАЦИИ О ПРИМЕНЕНИИ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ В МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ.
- РАЗВИТИЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.

«Дорожная карта»
ПОВЫШЕНИЕ ДОСТУПНОСТИ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ
Контрольные показатели реализации плана мероприятий

Наименование контрольного показателя	Единица измерения	Текущее значение	2016 год	2017 год	2018 год
Объем заявленной субъектами Российской Федерации потребности в наркотических и психотропных лекарственных препаратах: - в инвазивных лекарственных формах,	Доля в % от объема потребности, рассчитанного в соответствии с методическими рекомендациями	75%	80%	85%	100%
- в неинвазивных лекарственных формах	Доля в % от объема потребности, рассчитанного в соответствии с методическими рекомендациями (30-ти дневный курс обезболивания)	50%	60%	80 %	100 %
Полнота выборки лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства и психотропные вещества, субъектами Российской Федерации в рамках заявленных потребностей в соответствии с планом распределения наркотических средств и психотропных веществ: - в инвазивных лекарственных формах	Доля в % от объема потребности, рассчитанного в соответствии с методическими рекомендациями, и выборкой по плану распределения	75%	80%	85%	90%
- в неинвазивных лекарственных формах	Доля в % от объема потребности, рассчитанного в соответствии с методическими рекомендациями (30-ти дневный курс терапии обезболивания), и выборкой по плану распределения	25%	35%	50%	70%

«Дорожная карта»
ПОВЫШЕНИЕ ДОСТУПНОСТИ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ
Контрольные показатели реализации плана мероприятий (продолжение)

Количество выписанных рецептов на наркотические и психотропные лекарственные препараты	% роста по сравнению с предыдущим отчетным периодом, начиная с 2017 года, по результатам проверок Росздравнадзора	-	-		
Количество лицензий, выданных аптечным и медицинским организациям на осуществление деятельности по обороту наркотических средств и психотропных веществ, в части отпуска наркотических средств и психотропных веществ физическим лицам	% роста по сравнению с предыдущим отчетным периодом	1240	Не менее 5%		
Количество объектов аптечных и медицинских организаций, в которых осуществляется деятельность по обороту наркотических средств и психотропных веществ, в части отпуска наркотических средств и психотропных веществ физическим лицам	% роста по сравнению с предыдущим отчетным периодом	3144	Не менее 10%		
Количество медицинских организаций стационарного типа, имеющих закрепленную за собой аптечную организацию, имеющую лицензию на осуществление деятельности по обороту наркотических средств и психотропных веществ	% роста по сравнению с предыдущим отчетным периодом, начиная с 2017 года по результатам проверок Росздравнадзора	-	-		
Доля медицинских организаций, в которых по результатам проведенных Росздравнадзором контрольных мероприятий выявлены нарушения в части порядка назначения и выписывания наркотических и психотропных лекарственных препаратов, от общего числа проверенных медицинских организаций	% снижения по сравнению с предыдущим отчетным периодом, начиная с 2017 года	-	70%	60%	50%
Доля аптечных организаций, в которых по результатам проведенных Росздравнадзором контрольных мероприятий выявлены нарушения в части порядка и сроков обеспечения рецептов на наркотические и психотропные лекарственные препараты, от общего числа проверенных аптечных организаций	% снижения по сравнению с предыдущим отчетным периодом, начиная с 2017 года	-	70%	60%	50%