

Наркотические анальгетики -
актуальные аспекты системной
опиоидной терапии

Говорова Н.В.

Профессор, зав кафедрой
анестезиологии и реаниматологии
ДПО ОмГМУ

План лекции

1. Определение боли, болевого синдрома
классификация боли.
2. Основы ноцицепции.
3. Классификация опиоидов и анальгетиков с
центральным механизмом действия.
4. Характеристика современных опиоидов
5. Проблемы системной анальгезии опиоидами
6. Современные принципы обезболивания.
7. Методы обезболивания при слабой, умеренной
и сильной боли.

Цель лекции

- Знать определение понятия боль; болевой синдром, классификацию боли, современные представления о процессах ноцицепции. Уметь выбрать препараты при различных видах острой боли, знать и уметь профилактировать возможные осложнения.

Определение

- **Боль:** неприятное ощущение или эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или вероятным повреждением тканей, или же описываемое пациентом терминами, характеризующими состояния при подобных повреждениях.

Международная Ассоциация по изучению боли

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- **Боль** - является индивидуальным, субъективным ощущением, включающим сенсорные, эмоциональные и поведенческие аспекты, вызванные имеющимся или вероятным повреждением тканей.
- **Боль** – феномен, образованный переплетением анатомического, физиологического, психологического и социального компонентов (эмоциональное состояние, окружающая ситуация, память и пр)(А.М. Овечкин, А.В. Гнездилов, 2006)

Боль всегда субъективна

значительная индивидуальная вариабельность восприятия боли

- пол;
- возрастом пациентов;
- генетические, а также социо-культурными факторами.

Категории пациентов с повышенной чувствительностью к боли:

- дети,
- пациенты пожилого и старческого возраста,
- пациенты, испытывающие трудности в общении, обусловленные тяжелым состоянием, психическими нарушениями или языковым барьером.

Болевой синдром

- **Болевой синдром** представляет собой генерализованную реакцию на боль всего организма и характеризуется активацией метаболических процессов, напряжением эндокринной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем до стрессового уровня.

Боль классификация

Острая

По механизму формирования

Хроническая

По месту возникновения

поверхностная

глубокая
соматическая

висцеральная

локализованная
париетальная,
висцеральная

иррадиирующая
париетальная,
висцеральная

терминальная
опухолевая

нейропатическая

психогенная

Виды острой боли

послеоперационная

посттравматическая

боль в родах

боль при ОИМ,
панкреатите, МКБ

Внешние воздействия

- **Протопатические:**
(боль) воспринимаются высокопороговыми рецепторами и передаются *по тонким слабомиелинизированным (A γ) и немиелинизированным (C) нервным волокнам.*
 - ноцицептивные,
 - повреждающие
- **Эпикритические:**
(тактильная проприоцептивная и температурная чувствительность, чувство давления)
воспринимаются низкопороговыми рецепторами и передаются *по толстым миелинизированным нервным волокнам (A β)*
 - неноцицептивные,
 - неповреждающие

Физиологические процессы ноцицепции:

- 1. трансдукция** – формирование первичного болевого импульса
- 2. трансмиссия** – передача болевого импульса в ЦНС
- 3. модуляция** – дальнейшее формирование импульса на периферии, в спинном мозге и на супраспинальном уровне.
- 4. перцепция** – окончательное восприятие болевого ощущения

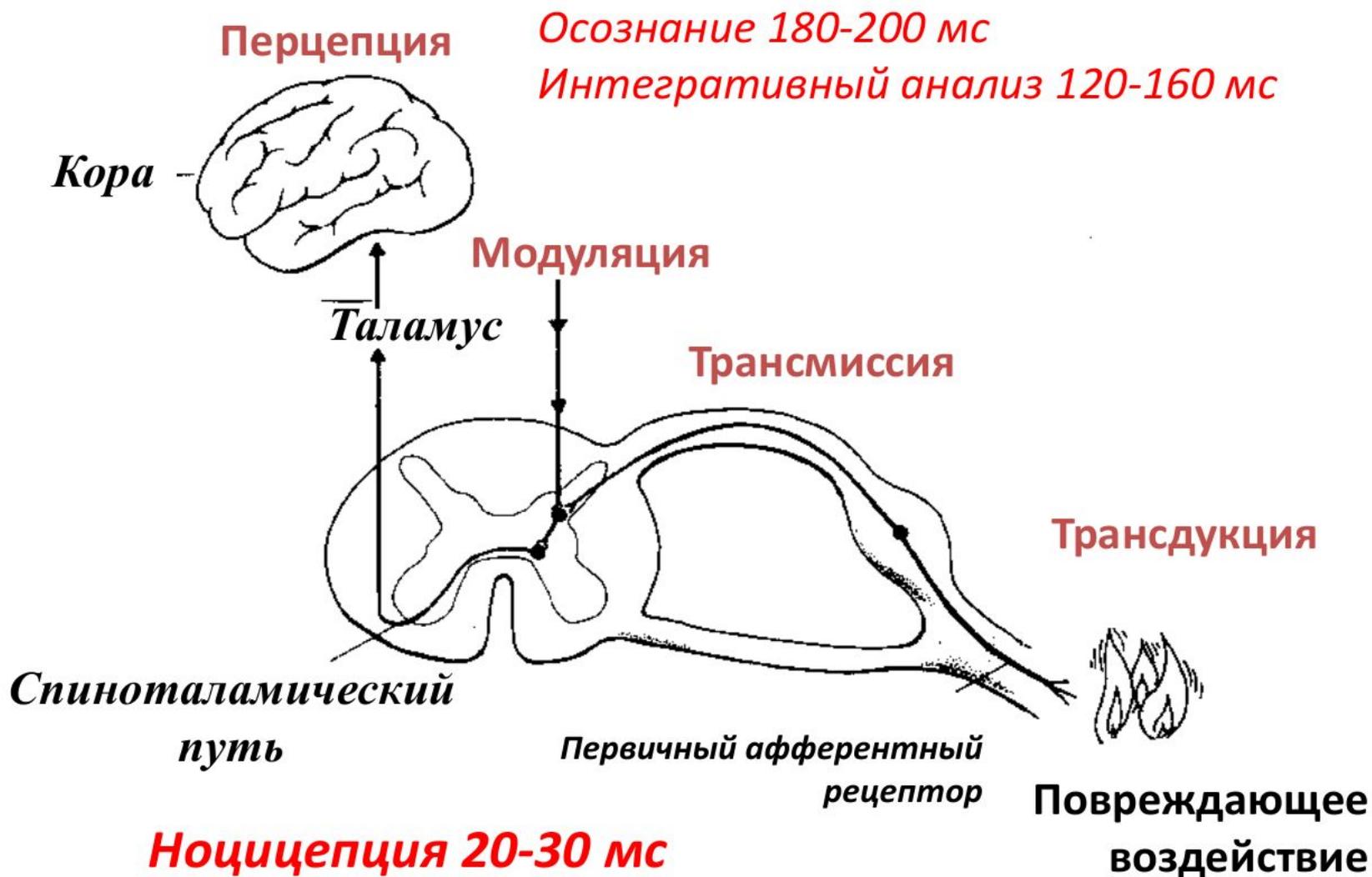
Периферические механизмы боли

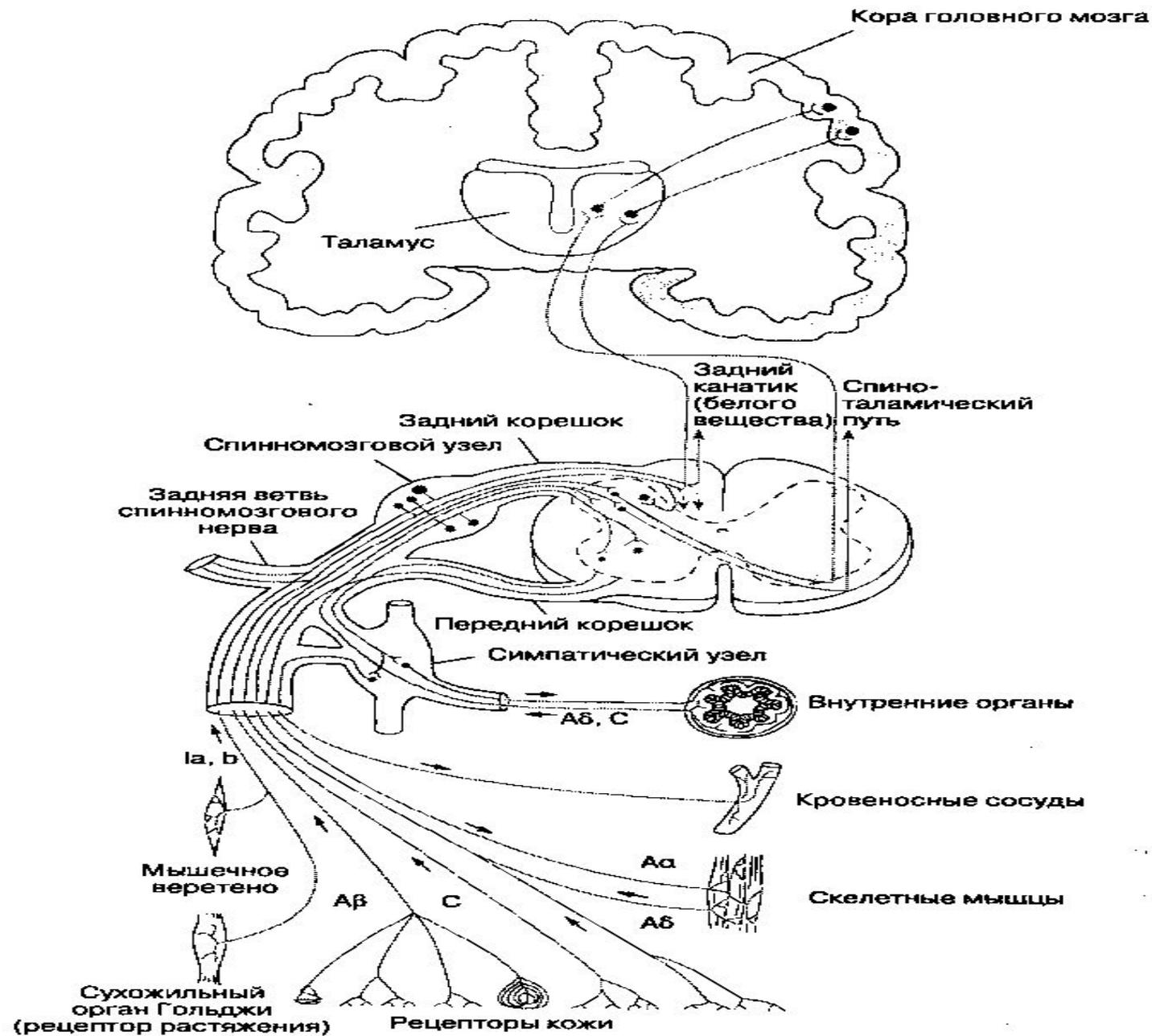
- Ноцицепторы – свободные немиелинизированные окончания волокон чувствительных нервов, имеющих высокую хемочувствительность
- Альгетики - активаторы рецепторов
 - ✓ Тканевые - ацетилхолин, гистамин, K^+ , H^+ , простагландины
 - ✓ Плазменные - брадикинин, соматостатин
 - ✓ Из нервных окончаний – субстанция P, норадреналин

Последовательность передачи

- 1 нейрон - спинальный ганглий - воспринимающий и модулирующий моторные и вегетативные реакции по типу аксон-рефлекса
 - 2 нейрон - задние рога СМ - Восходящие системы СМ - спиноталамический путь и др.
 - 3 нейрон - ретикулярная формация продолговатого мозга и моста , таламус
 - Гигантоклеточное ядро РФ – основное передаточное звено болевой информации, реакции кровообращения и дыхания
 - Гипоталамус – выброс стволовых гормонов гипофиза
 - Мозжечок - двигательная реакция
 - Лимбическая система - аффективно – мотивационные реакции
- 4 нейрон - кора ГМ - когнитивные компоненты болевого поведения

Формирование болевого ощущения





Нейрохимия боли

Периферический механизм

- Повреждение тканей – высвобождение брадикинина, серотонина, гистамина
- Фосфолипаза расщепляет ФЛ до арахидоновой кислоты - превращается в простагландины и лейкотриены
- Пр-н E1, E2 и лейкотриен B4 потенцируют действие альгетиков
- Альгетики действуют на ноцициптор через G-белки

Центральный механизм

- Пресинаптическая щель – активация нейрокиновых рецепторов
- Выброс нейротрансмиттеров в синаптическую щель
- Глицин, глутамат, субстанция P – взаимодействие с рецепторной постсинаптической мембраной через G-белки

Нейрорегуляторы

- Нейротрансмиттеры – серотонин, дофамин, норадреналин, адреналин, ацетилхолин, ГАМК, глицин, глутамат
- Нейромодуляторы – мет-энкефалин, лей-энкефалин, альфа-бета- и гамма-эндорфины
- Нейрогормоны – вазопрессин, соматостатин, гормон роста, АКТГ

Антиноцицептивные системы

Нейронная опиатная система	Гормональная опиатная система	Нейронная неопиатная система	Гормональная неопиатная система
<p>Энкефалинергические нейроны в области среднего, продолговатого и спинного мозга распределяют свои окончания на терминали ноцицептивных нейронов. Энкефалин тормозит ноцицептивную передачу на уровне синапсов нейронов СМ.</p>	<p>5 уровней: гипоталамус, гипофиз, средний, продолговатый и спинной мозг. Аfferентная импульсация достигает гипоталамуса и гипофиза, приводит к высвобождению В-эндорфина, который через кровь и ликвор оказывает тормозящий эффект на ноцицептивную стимуляцию.</p>	<p>участвуют серотонин-, дофамин- и норадренергические нейроны ствола ГМ, при стимуляции которых развивается существенное угнетение ноцицептивных реакций в спинном мозге.</p>	<p>Вазопрессин - мощный нейрогипофизарный гормон. Имеются данные об антиноцицептивном действии соматостатина, нейротензина и др гормонов гипофиза.</p>

Лекарственные вещества в лечении боли

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

3 типа опиатных рецепторов (сопряжены с G-белками):

1. μ (мю) – мет-энкефалиновые и β –эндорфиновые

рецепторы (подтипы - μ_1 , μ_2 и μ_3). Агонисты – морфин, α -метил-фентанил (в 600 раз наркотеннее морфина). Антагонист – СТОР (8 АМК)

Эффекты активации – угнетение аденилатциклазы (\downarrow цАМФ) и открытие K^+ каналов \rightarrow

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

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

μ_3 – 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 (δ_1, δ_2 , дельта) – рецепторы для диноρφина А.

Ген DOR-1.

Агонист – Дельторфин, Антагонист – Налтриндол

Эффекты активации – также: угнетение аденилатциклазы (\downarrow цАМФ) и открытие K^+ каналов \rightarrow

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,
 \downarrow 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 анальгетики

↓
**Тормозят первично
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 вторично
тормозное влияние на:**

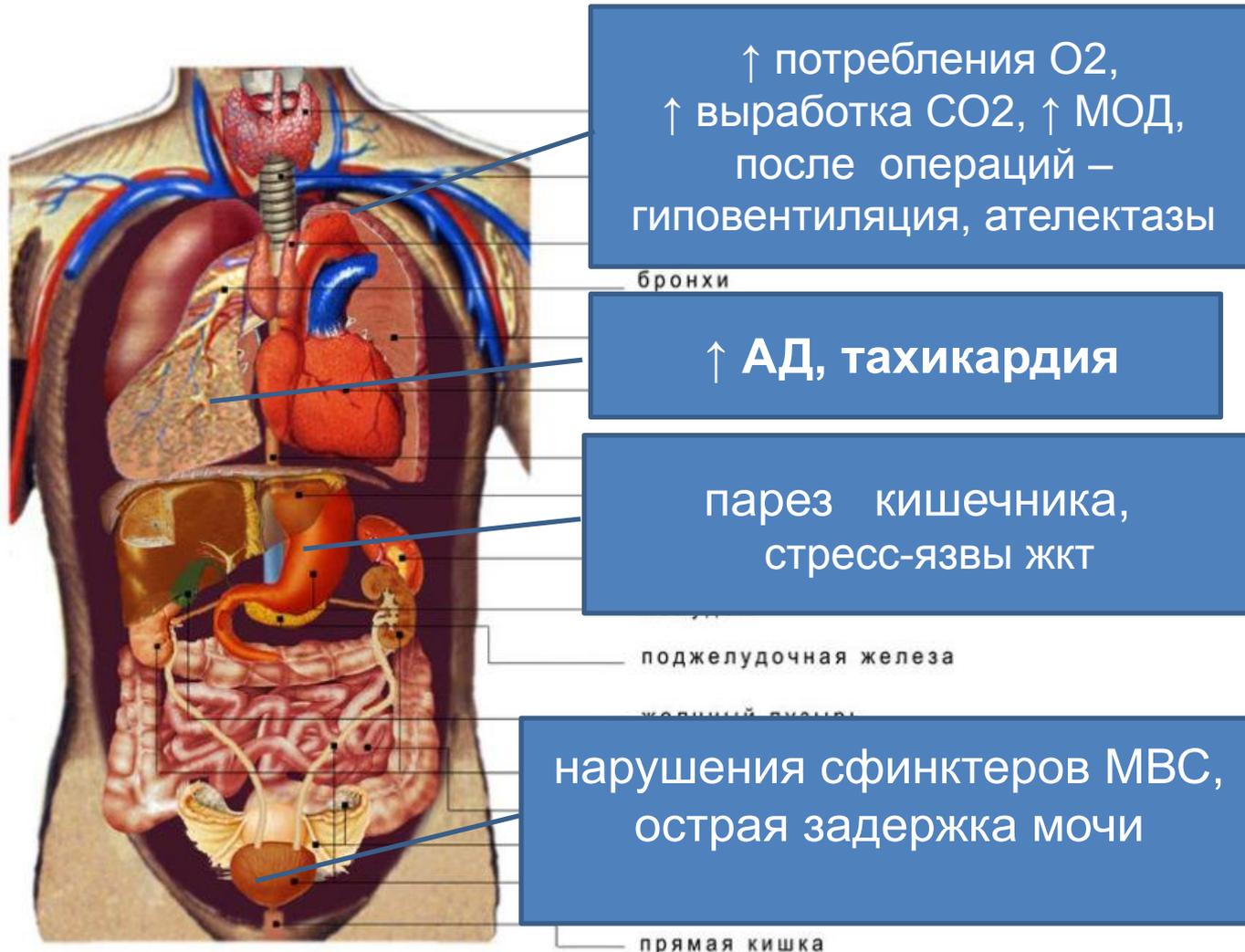
- **Спинной мозг** (↓ вход болевых импульсов)
- **Спино-ретикулярный путь** (↓ неспецифическую боль-проводящую систему)
- **Вентро-медиальные ядра таламуса** (↓ активность нейронов первичного центра боли; ↓ активность неспецифической таламо-кортикальной системы)
- **Гипоталамус, миндалина и образования лимбической системы мозга** (↓ вегетативных, гормональных психоэмоциональных проявлений боли) индифферентное отношение к боли

Характеристика опиоидных

рецепторов

	μ (мю)	κ (каппа)	δ (дельта)	Ноцицептин
Новое название	MOR	KOR	DOR	NOR
Действие	Супраспинальная анальгезия, эйфория, физическая зависимость, угнетение дыхания, брадикардия	Спинальная анестезия, седативный эффект, миоз	Анальгезия ?	Беспокойство, депрессия, чувство аппетита, толерантность к мю-агонистам
Морфин	+++	+	+	-
Петидин	+++	+	+	-
Фентанил	+++	+	-	-
Бупренорфин	++	+	-	-

Реакция различных органов и систем при болевом синдроме



Какие вы знаете методы
оценки боли?

Оценка боли

- жалобы,
- функциональных методов исследования и определения в плазме крови концентрации гормонов стресса (кортизол, СТГ, АКТГ, АДГ и др.) и биологически активных веществ (прекалликреин, калликреин, простагландины группы E_2 и др.)
- Наиболее сложна оценка выраженности болевого синдрома у больных в бессознательном состоянии.
- **!!! Необходимо помнить, что отсутствие сознания не означает отсутствие или нечувствительность к боли**

Степень объективности методов	Методы оценки болевого синдрома
«Субъективные»	Вербальная рейтинговая шкала Цифровая рейтинговая шкала Визуально-аналоговая шкала Учет количества наркотических анальгетиков, которые пришлось применить в случаях недостаточности анальгезии немедикаментозными и комбинированными способами
«Субъективно-объективные»	Электрокожная сенсометрия, тепловая сенсометрия Кожно-гальваническая реакция Оценка функции внешнего дыхания Измерение кожного электрического сопротивления в аурикулярных точках Двойное произведение: $AD_{\text{сист}} \times \text{ЧСС}$ (в норме не превышает 12000)
«Частично объективные»	Методы регистрации вызванных потенциалов в коре головного мозга с одновременной регистрацией электроэнцефалограммы, реокардиограммы, реоплетизмограммы, фотоплетизмограммы Радиоиммунные методы исследования гормонов стресса и биологически активных веществ (кортизол, эндорфины, адреналин, норадреналин, глюкоза, АКТГ и др.) в плазме крови Контроль кислотно-основного состояния

Шкала мимической оценки боли (у больных в бессознательном состоянии)



0

Не
больно

0



1

Слегка
больно

2



2

Умеренно
больно

4



3

Существенно
больно

6



4

Очень
больно

8



5

Невыносимо
больно

10

Цифровая рейтинговая шкала

Цифровая рейтинговая шкала боли



Вербальная рейтинговая шкала

Вербальные рейтинговые шкалы оценки боли Verbal Rating Scale

4-бальная вербальная шкала оценки боли (Ohnhaus E. E., Adler R., 1975)		5-бальная вербальная шкала оценки боли (Frank A. J. M., Moll J. M. H., Hort J. F., 1982)	
Нет боли	0	Нет боли	0
Слабая боль	1	Слабая боль	1
Боль средней интенсивности	2	Боль средней интенсивности	2
Сильная боль	3	Сильная боль	3
		Очень сильная боль	

Визуально-аналоговая шкала

ВИЗУАЛЬНАЯ АНАЛОГОВАЯ ШКАЛА

1 2 3 4 5 6 7 8 9



Исчезновение боли

Нестерпимая боль

Шкала переносимости боли

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Описание степени боли с помощью слов	Боль отсутствует	Легкая боль	Умеренная боль	Умеренная боль	Сильная боль	Непереносимая боль					
Шкала лиц Вонга—Бэкера											
Шкала переносимости боли	Боль отсутствует	Боль можно игнорировать	Боль мешает деятельности	Боль мешает концентрироваться	Боль мешает основным потребностям	Необходим постельный режим					

Послеоперационная боль. Когда болит сильнее?

Рейтинг из 179 вмешательств

Место	Тип вмешательства	Баллы, число пациентов
1	Резекция пяточной кости	6,68 (n=90)
2	Поясничный спондилодез 1-2 сегмента	6,61 (n=126)
7	Артродез голеностопного сустава	6,23 (n=77)
8	Артродез на кисти	6,14 (n=112)
14	Панкреатодуоденальная резекция	6,06 (n=18)
23	Геморроидэктомия	5,91 (n=67)
25	Холицистэктомия открытая	5,83 (n=335)
46	Тотальное эндопротезирование коленного сустава	5,41 (n=351)
107	Открытая нефрэктомия	4,54 (158)
120	Резекция желудка (тотальная, субтотальная)	4,45 (n=98)
163	Открытая радикальная простатэктомия	3,14 (n=266)

Принципы обезболивающей терапии

1. оценить степень и выраженность исходного болевого синдрома;
2. осуществить первичный выбор медикаментозной и немедикаментозной терапии;
3. осуществлять динамический контроль за эффективностью обезболивания;
4. быть готовым к изменению характера обезболивающей терапии (при неэффективности первично выбранных схем лечения).

Опиаты-Опиоиды

Опиаты –
производные опиума,
естественные
алкалоиды мака



Опиоиды – любые хим.
соединения, естественные или
искусственные, которые
воздействуют на опиоидный
рецептор



**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 анальгетической активностью:

- 1. α 2-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 H1-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)**

Классификация опиоидов

Традиционная	По источнику	Функциональная
1. Сильные	1. Природные	1. Чистые агонисты
<ul style="list-style-type: none"> • Морфин • Фентанил 	<ul style="list-style-type: none"> • Морфин • Кодеин • Папаверин • Тебаин 	<ul style="list-style-type: none"> • Морфин • Фентанил
2. Промежуточные	2. Полусинтетические	2. Частичные агонисты
<ul style="list-style-type: none"> • Налбуфин • Бупренорфин • Пентазоцин 	<ul style="list-style-type: none"> • Диаморфин • Дигидрокодеин • Бупренорфин 	<ul style="list-style-type: none"> • Бупренорфин
3. Слабые	3. Синтетические	3. Агонисты – антагонисты
<ul style="list-style-type: none"> • Кодеин 	<i>Фенилпиперидины</i> Петидин фентанил <i>Дифенилпропиламины</i> Метадон, декстропропаксифен <i>Морфинаны</i> Бутарфанол, <i>Бензоморфаны</i> пентазоцин	<ul style="list-style-type: none"> • Налбуфин • Налорфин • Пентазоцин 4. Чистые антагонисты <ul style="list-style-type: none"> • Налоксон • налтерксон

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!

Смешанные агонист-антагонисты

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

Обзор опиоидных препаратов, используемых при лечении боли

Дмитрий М. Арбух, MD

Президент и Главчый Врач, Поликлиника Индианы

Клинический профессор–ассоциат психиатрии,
медицины и лечения боли Indiana University School of
Medicine, Marian University College of Osteopathic
Medicine, Indianapolis, IN; and Lecom Bradenton
College of Osteopathic Medicine
Bradenton, FL

www.IndianaPolyclinic.com

Опиоидные Агонисты

- Morphine (множество препаратов)
- Oxycodone (Percocet[®], etc.)
- Oxymorphone (Opana[®], Opana ER[®])
- Hydromorphone (Dilauded[®], Palladone – отозван, Exalgo[®])
- Hydrocodone (Vicodin[®], Norco[®], etc.)
- Levorphanol (Levo-Dromoran[®])
- Methadone (Dolophine[®], Methadose[®])
- Fentanyl (множество препаратов)
- Tramadol (Ultram[®], Rysolt[®], etc.)
- Tapentadol (Nucynta[®], Nucynta ER[®])
- Meperidine (Demerol[®], pethidine)
- Codeine
- Propoxyphene (Darvon[®])
- Sufentanyl (Sufenta[®])
- Remifentanyl (Ultiva[®])
- Diamorphine (heroin)

Опиоидные Антагонисты

- **Naloxone** (Narcan[®])
- **Naltrexone** (Revia[®], Vivitrol[®])
- **Nalmefene** (Revex[®] IV, IM, SQ, применяются в 57 странах)
- **Diprenorphine** (M5050, ветеринарное использование)

Опиоидные Агонисты/Антагонисты

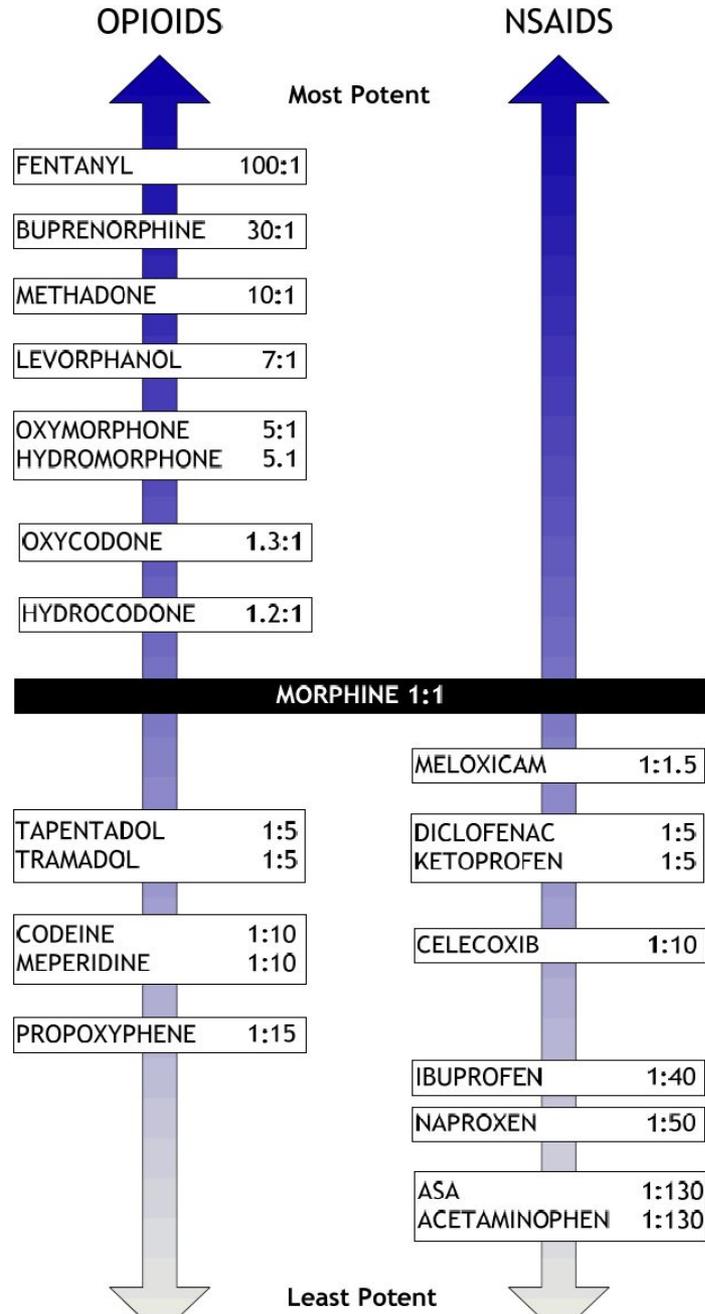
- **Pentazocine (Talwin[®])**
- **Nalbuphine (Nubain[®])**
- **Butorphanol (Stadol[®])**

- **Dezocine (Dalgan[®] инъекции, применяются за пределами США)**
- **Nalorphine (Lethidrone[®], Nalline[®] в Европейских странах, в основном в ветеренарии)**

Частичные Опиоидные Антагонисты

- **Buprenorphine (Suboxone[®], Subutex[®], Butrans[®], Buprenex[®], Zubsolv[®], Belbuka[®], Probuphine[®])**
- **Meptazinol (Meptid[®], в основном применяется в акушерстве – Британия и другие Европейские страны)**

EQUIVALENCY CHART IN RELATIONSHIP TO MORPHINE



Самые Сильные Опиоиды

- **Morphine 1 68% receptor binding**
- **Alfentanyl 30**
- **Fentanyl 100 81% receptor binding**
- **Sufentanyl 1000**
- **Carfentanyl 8000 98% receptor binding**
- **R 51703 (“усмеряющее вещество”) - Janssen**

Кодеин

- **Выделен Пьером Робикетом в 1832**
- **Самый часто употребляемый опиоид в мире**
- **Основное количество глюкоронируется и удаляется почками как неактивное вещество**
- **Остальное количество метаболизируется 2Д6 в морфин, С-6-Г, 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

Кодеин

Нарушения биотрансформации

- 3A4 продуцирует норкодеин
- 2D6 конвертирует его в 5-10% морфина (в печени и мозге), в зависимости от генотипа
- Fluoxetine, paroxetine, cimetidine, duloxetine, quinidine, ritonavir, diphenhydramine – сильные ингибиторы 2D6
- Rifampicin, dexamethasone – индукторы 2D6
- Был и остается компонентом 1 ступени «лестницы обезболивания»

"Codeine". The American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 3 April 2011

Gardiner, S. J.; Begg, E. J. (2006). "Pharmacogenetics, Drug-Metabolizing Enzymes, and Clinical Practice". *Pharmacological Reviews* 58 (3): 521–590

Морфин

- **Выделен Fridrich Serterner в 1804**
- **Назван в честь “Морфея”, бога сна**
- **Пути введения: в/м, в/в, накожный, интратекал-ный, эпидуральный, внутрисуставной**
- **ЦНС концентрация поднимается медленнее, чем в плазме**
- **40% -50% биодоступность**
- **75% перерабатывается в М3G (не действует на опиоидный рецептор). Токсичный.**
- **5-10% перерабатывается в М6G (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

Гидрокодон

- Анализ мочи: false positives for morphine, codeine, hydromorphone and cocaine
- Во многих европейских странах снят с продаж и классифицирован на уровне героина (Бельгия, Франция, Швеция, Германия, Голландия)
- Лекарства, взаимодействующие на цитохром P-450 Medication effecting Cyp P-450 2D6 меняют силу гидрокодона

1. Meyer MR, Maurer HH [Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drugs of abuse.](#) Pharmacogenomics. 2011 Feb;12(2):215-33.
2. Modified from Pain Physician 2011; 14:E343-360
3. International Narcotics Control Board Report 2008.. United Nations Pubns. 2009. p. 20.
4. Davis, Mellar P. (2005). "Hydrocodone". Opioids for cancer pain. Oxford UK: Oxford University Press. pp. 59–68
5. "Instructions for Mean Equivalent Daily Dose (MEDD)" (PDF). Retrieved 2010-08-22

Гидроморфон (Dilaudid)

- Синтезирован из морфина в 1924 в Германии
- Вызывает меньше запоров, чем морфин
- Перерабатывается в печени путем гликуронидации
- Метаболиты не имеют болеутоляющего действия и токсичны, как МЗГ или более сильные, как НЗГ
- Вызывает сильную эйфорию
- Более жирорастворим, чем морфин, работает быстрее и в 8 раз сильнее
- Выделяется почкам-, осторожно при почечной недостаточности
- Возбуждающее действие – миоклонус, гиперальгезия
- Штат Огайо использует внутримышечное введение (с мидазоламом) как запасной способ приведения смертной казни в исполнение.

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

2. Meyer MR, Maurer HH. [Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drugs of abuse.](#) Pharmacogenomics. 2011 Feb;12(2):215-33.

3. Ohio Department of Rehabilitation and Correction NEWS RELEASE November 13, 2009

Оксиморфон (Орапа)

- **Первый синтезированный опиоид (Германия, 1914)**
- **Меньше сонливости, чем морфин, меньше судорог**
- **Биодоступность - только 10% - связана с эффектом первого прохождения**
- **Значительно жирорастворим**
- **Еда отодвигает T_{max} – принимать на пустой желудок**
- **Алкоголь вызывает непредсказуемые колебания концентрации в плазме**
- **Метаболизируется не Cyp P-450, а конъюгацией и глюкоронидированием**
- **T_{1/2} – 8 часов**
- **Misoprostol нарушает всасывание**

1. Sloan PA, Barkin RI Oxymorphone and Oxymorphone extended release: A pharmacotherapeutic review J Opioid Manag 2008;4:3131-144

2. Modified from Drug Therapy 2011; 14:5313-260

ОКСИКОДОН

- **Второй синтетический опиоид (Германия, 1916)**
- **Используется в Европе с 1917 и в США с 1939**
- **82% мирового потребления в США**
- **Более кощный каппа агонист, чем мю агонист , возможное объяснение сильной эйфории**
- **Метаболизируется 2D6 в oxymorphone and norgoxycodone (слабый анальгетик). Много 2D6 взаимодействий**
- **Значительное возбуждающее действие**
- **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), κ (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 / 5 мг

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»**

Новохоловская 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 государственное 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 наркотенный 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

Трамадол (Ultram)

- Синтезирован в Германии в 1962, продается с 1977
- Prodrug 2D6 метаболизируется в o-desmethyltramadol (200 более мощный)
- Фармакологически напоминает levorphanol и молекула похожа на venlafaxine
- NMDA агонист, слабый мю агонист, высвобождает серотонин и задерживает реабсорбцию норадреналина
- Осторожно с кодеином
- Осторожно с SSRIs
- Опасность серотонинового синдрома и судорог (блокирует GABA-A)
- Прием в рот – слабый. Внутривенно равен морфину
- 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 pharmacotherapeutic, pharmacokinetic, and pharmacodynamic focus on effectiveness and safety in patients with chronic/persistent pain. *Am J Ther* 2008;15:157-166

Тапентадол (Nucynta)

- **Последний опиоид, выведенный на рынок в США (2008)**
- **Мю агонист и задерживает реабсорбцию норадреналина**
- **Нет активных метаболитов**
- **Не метаболизируется Cyp P-450, а путем конъюгации**
- **Выделяется почками, осторожно при заболеваниях почек**
- **T_{1/2} 4 часов**
- **Вызывает больше галлюцинаций**
- **Не смешивать с серотониновыми препаратами**

1. Riemsma R, Forbes C, et al [Systematic review of tapentadol in chronic severe pain.](#)

Curr Med Res Opin. 2011 Oct;27(10):1907-30. Epub 2011 Sep 12.

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

3. Tzschentke, T. M.; Christoph, T. et al. (2007). "(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): A Novel μ -Opioid Receptor Agonist / Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties". Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 323 (1): 265–76

4. Daniels, S.; Upmalis, D.; Okamoto, A.; Lange, C.; Haeussler, J. (2009). "A Randomized, Double-Blind, Phase III Study Comparing Multiple Doses of Tapentadol IR, Oxycodone IR, and Placebo for Postoperative (bunionectomy) Pain". Current Medical Research and Opinion 25 (3): 765–76

5. Leonhart, M. M., Deputy Administrator, Drug Enforcement Administration (May 2009). "Schedules of Controlled Substances: Placement of Tapentadol Into Schedule II". Federal Register 74 (97): 23790–93

Меперидин (Demerol)

- Синтезирован в Германии в 1932 как миорелаксант
- Структурно похож на атропин
- В основном каппа агонист, антихолинэргический, ингибитор натриевых каналов
- Администрация: PO, IM, IV
- задерживает реабсорбцию норадреналина и допамина
- опасность серотонинового синдрома
- Метаболизируется несколькими P-450 ферментами и конъюгацией в нормеперидин ($\frac{1}{2}$ основного материала), значительно нейротоксичный
- Выделяется почками, осторожно при заболеваниях почек

1. Latta, Kenneth S.; Brian Ginsberg, Robert L. Barkin (January/February 2002). "Meperidine: A Critical Review". *American Journal of Therapeutics* 9 (1): 53–68.

2. Modified from Pain Physician 2011; 14:E343-360 Laurence, Brunton (2010). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics (12th ed.). McGraw-Hill. p. 549

3. Izenwasser, Sari; Amy Hauck Newman, Brian M. Cox, Jonathan L. Katz (January/February 1996). "The cocaine-like behavioral effects of meperidine are mediated by activity at the dopamine transporter". *European Journal of Pharmacology (Elsevier)* 297 (1–2): 9–17

4. Latta, Kenneth S.; Brian Ginsberg, Robert L. Barkin (January/February 2002). "Meperidine: A Critical Review". *American Journal of Therapeutics (Lippincott Williams & Wilkins)* 9 (1): 53–68

5. Brody, Jane (February 27, 2007). "A Mix of Medicines That Can Be Lethal". *New York Times*. Retrieved 2009-02-13. "The death of Libby Zion, an 18-year-old college student, in a New York hospital on March 5, 1984, led to a highly publicized court battle and created a cause célèbre over the lack of supervision of inexperienced and overworked young doctors. But only much later did experts zero in on the preventable disorder that apparently led to Ms. Zion's death: a form of drug poisoning called serotonin syndrome

Бупренорфин (Suboxone, etc.)

- Первая публикация в 1971, на рынке в Британии с 1978. В США инъекционная форма доступна с 1980х и с 2002 – под язык
- Наклейка для боли в Европе с 2001 – 35; 52.5 и 70mcg
- Частичный мю агонист, каппа антагонист
- Администрация: 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 гиперангезию
- Сенситизирует му рецепторы⁽¹⁾
- Вызывает миграцию му рецепторов к мембране нейронов⁽²⁾
- Значительно уменьшает боль в больших вариантах боли, чем фентанил⁽³⁾
- Выраженный эффект против гипералгезии в связи с каппа антагонизмом⁽⁴⁾
- Меньше иммуноподавления, чем морфин⁽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

Methadone

- **Synthesized in 1937, in the US since 1947**
- **QT prolongation**
- **Right sided isomer acts as NMDA receptor antagonist, left – opioid receptor binding and serotonin reuptake blockade**
- **Also blocks nicotinic Ach receptor**
- **Unpredictable half life 3-72h (8-60h)**
- **NEVER use PRN**
- **No active metabolites**
- **Analgesic action does not correspond to T1/2**
- **Use in leukemia, less euphoria**

1. Maremmani I, Pacini M, Cesaroni C, Lovrecic M, Perugi G, Tagliamonte A (2005). "QTc interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy". *European addiction research* 11 (1): 44–9

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

3. Methadone: a review of drug-drug and pathophysiological interactions. Kapur BM, Hutson JR, et al . *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011 Jul;48(4):171-95.

Methadone

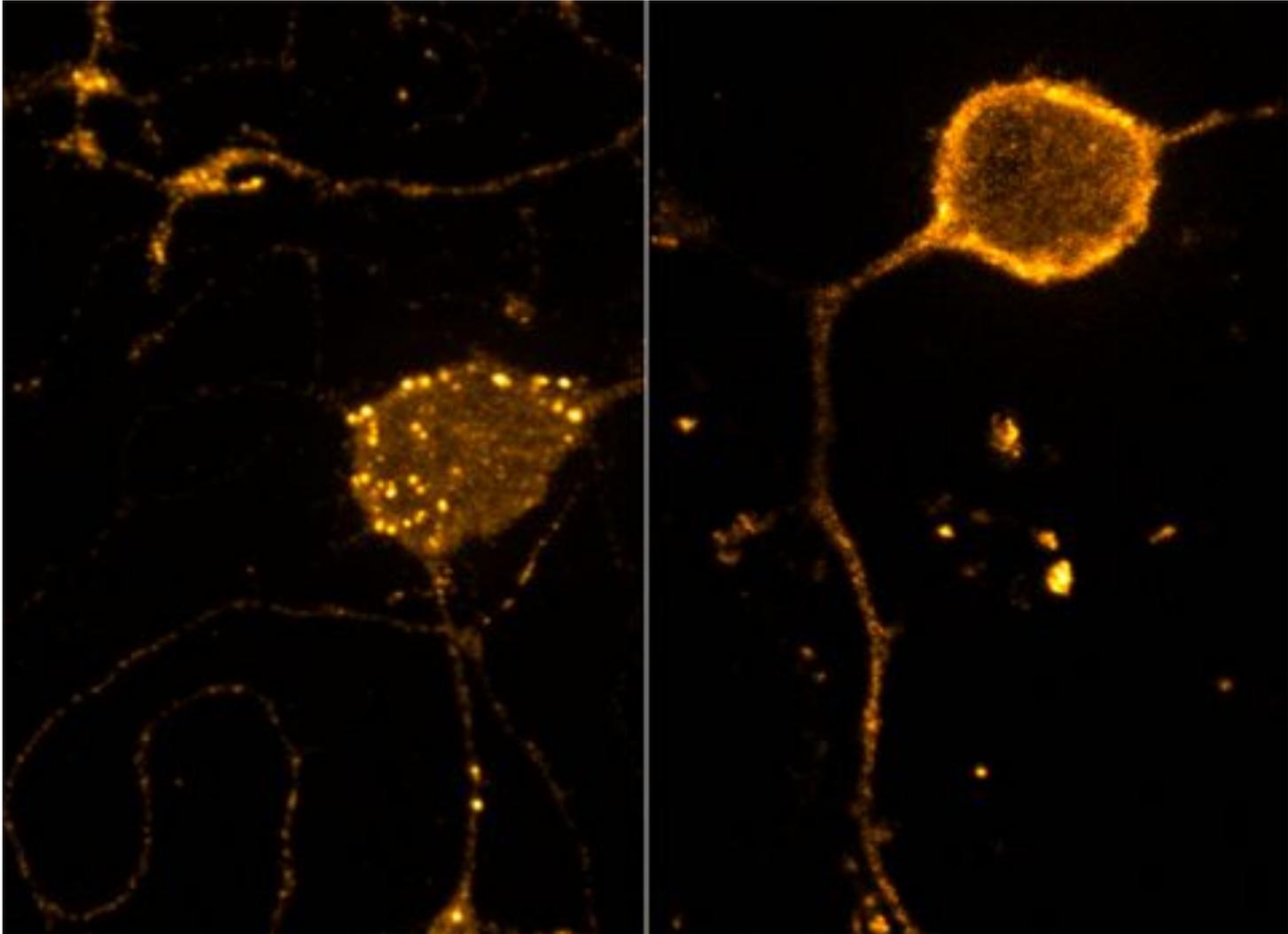
- **3A4 metabolite and 3A4 inhibitor**
- **Opiate withdrawal with 3A4 inducers (nevirapine, carbamazepine, phenytoin, rifampin, phenobarbital, etc.)**
- **Opiate toxicity on discontinuation of inducers**
- **Opiate inhibition by nefazodone, fluvoxamine, ritonavir, ketoconazole, etc.**

1. Altice et al. 1999;
2. Holmes 1990;
3. Kreek et al. 1976;
4. Iribarne et al. 1997

Levorphanol

- **Synthesized in Germany in 1948**
 - **Relative of nalbuphine, butorphanol and dextromethorphan**
 - **Candace Pert in 1971 used it in opioid receptor studies**
 - **Norepinephrine and lesser serotonin reuptake inhibitor**
 - **Mood enhancer, anti neuropathic action**
 - **NMDA receptor inhibitor**
 - **Metabolized through glucoronidation – no Cyp P-450 interactions, no active metabolites**
 - **PO, IV, SQ**
 - **Mood improvement**
-
- [1.Prommer E](#). Levorphanol: the forgotten opioid. [Support Care Cancer](#). 2007 Mar;15(3):259-64.
 - 2. Labella FS, Pinsky C, Havlicek V Morphine derivatives with diminished opioid receptor potency show enhanced central excitatory activity Brain Res 1979; 174:263-271
 - 3. Modified from Pain Physician 2011; 14:E343-360
 - 4. Trescot A., Datta S., et al. "Opioid pharmacology"
 - 5. Pain Physician 2008: Opioid Special Issue: 11:S133-S153
 - 6. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D: Oral opioid therapy for Chronic Peripheral and Central Neuropathic Pain. N Engl J Med. 2003; 348:1223–1232

Миграция мю опиоидного рецептора (MOR)



Проблемы системной аналгезии опиоидами

Эйфория / вызывание удовольствия

Oxycodone

Выше

Hydromorphone

Levorphanol

Hydrocodone

Methadone

Morphine

Fentanyl

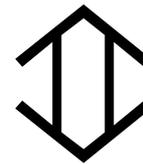
Oxymorphone

Codeine

Tapentadol

Tramadol

Buprenorphine



Ниже

Arbuck D, New views on opioid equivalency,
Pain Topics, Feb.2012

Угнетение дыхания





НЕТ угнетения дыхания

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 [PaCO_2] (Boon 2012 NR), а также депрессию сознания с последующей обструкцией верхних дыхательных путей, вследствие снижения тонуса дыхательных путей.
- ОИДД 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).

Опий-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 объема и минутной вентиляции.
- Мониторинг уровня седации лучше отражает реальную клиническую картину

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 хорошую 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 тримеперидина 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
-

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 μ 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 – дексмедетомедин (гипнотик с супраспинальным и спинальным обезболивающим 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
- Дексмедетомедин:
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 ведение документации
4. Правило 4 “А”
 - 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);

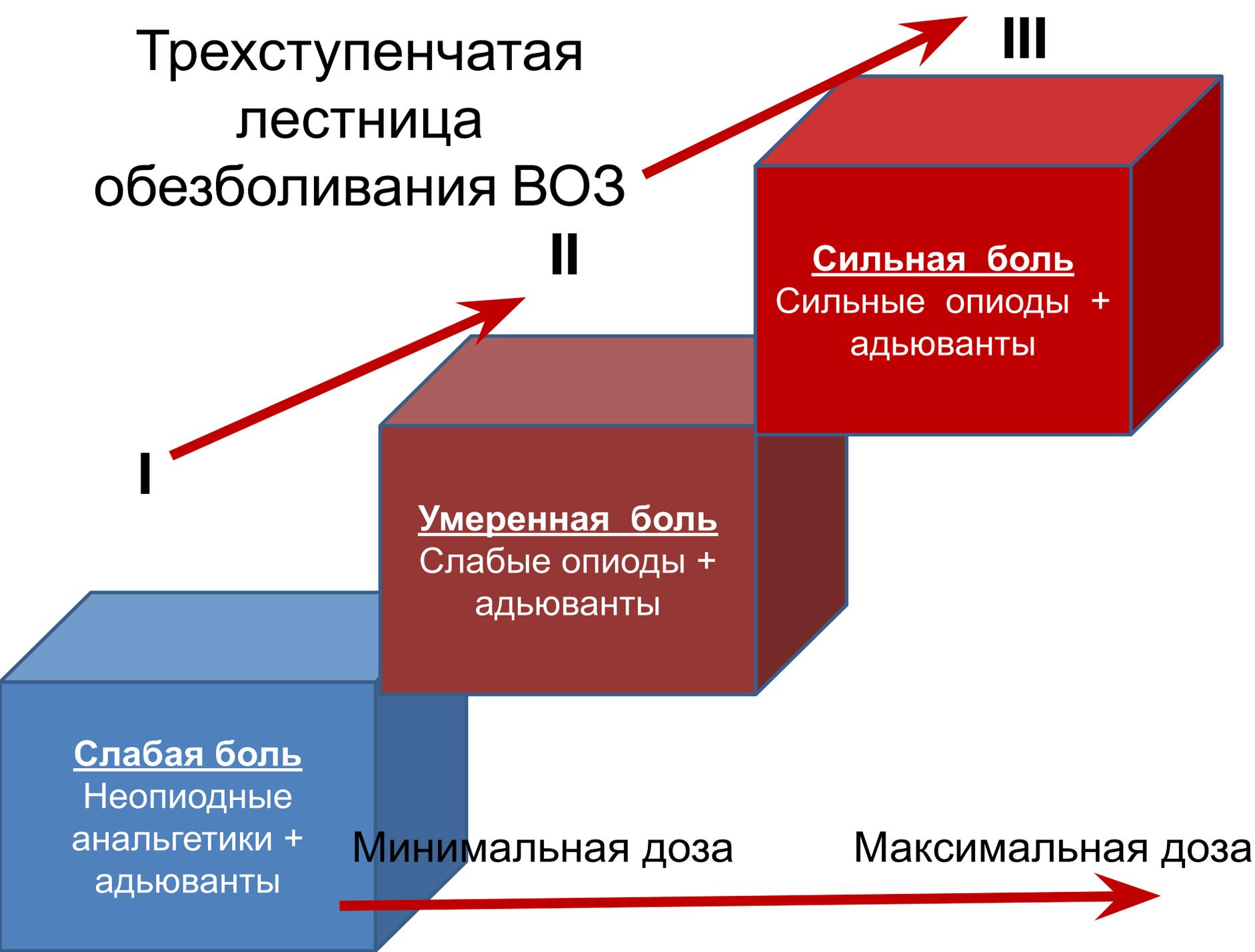
Упрощение нормативно-правовой базы регулирующей оборот НС и ПВ в 2015-2016гг.

- ✓ 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;

Современные принципы обезболивания

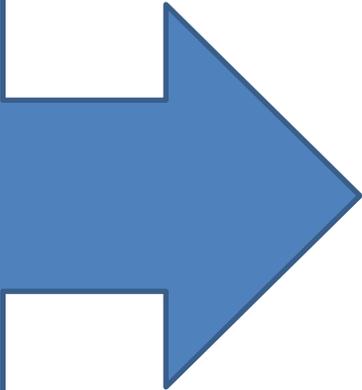
- Упреждающая анальгезия
- Мультимодальный подход к лечению боли (НПВП + парацетамол, продленный эпидуральный блок + НПВН, продленный эпидуральный блок + парацетамол, продленная анальгезия послеоперационной раны+НПВП)
- Моноанальгезия опиоидами более опасна, чем мультимодальная!
- Адекватность опиоидной анальгезии даже при оптимальных режимах назначения не превышает 25-30%, тк эффективная доза близка к той, которая угнетает дыхание!

Трехступенчатая лестница обезболивания ВОЗ



Обоснование мультимодальной комбинированной анестезии

**Сложный
многоуровневый
ответ на
повреждение**



**Мультимодальная
комбинированная
анестезия
(Е.С. Горобец,
2004,2007, 2011,**

Основа оптимальной методики комбинированной анестезии

Периоперационная эпидуральная анальгезия

по H.Breivik и G.Niemi:

ропивакаин 2 мг/мл

адреналин 2 мкг/мл 3-12 (15) мл/час

фентанил 2 мкг/мл

**Поверхностный ингаляционный
эндотрахеальный наркоз
севофлюраном**

Из книги:

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО
ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
(формулярная система)**

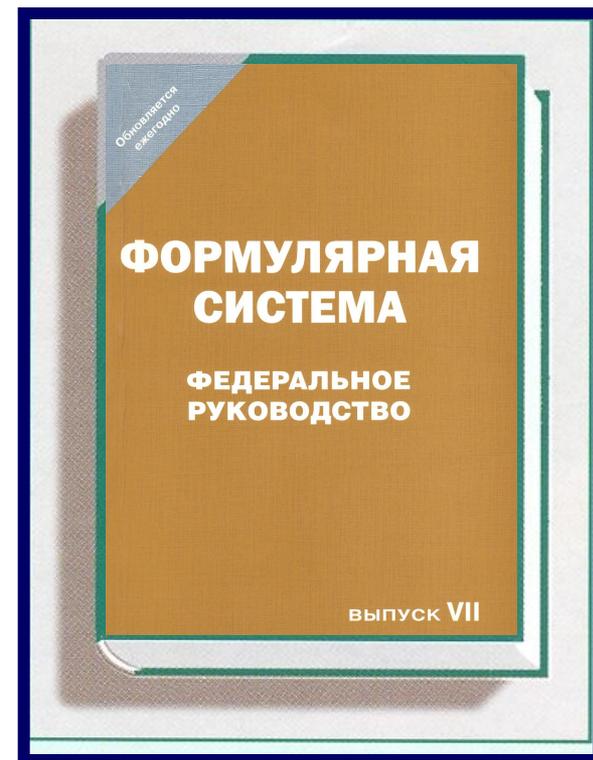
под редакцией

Чучалина, Ю.Б.Белоусова, В.В.Яснецова.

Выпуск VII

Москва, 2006 г

стр 471



«Особая осторожность требуется при применении эпинефрина для эпидуральной анестезии, при этом его концентрация не должна превышать 5 мкг/мл (1:200000)».

«Допустимо использовать в сочетании с местным анестетиком для пролонгирования эпидуральной анестезии морфин (2-5 мг), тримеперидин (10 мг) и фентанил (50-100 мкг)».



5 Ampoules of 10ml
FENTANYL
0.5mg/10ml

- Each ampoule (10ml) contains:
Fentanyl (As citrate) 0.5mg
- **IM, Intrathecal, Slow IV Inj. (over 1 to 2 minutes).**
Epidural infusion, IV Infusion
- Store between 30°C Protect from light and freezing.
- Keep out of reach of children.
- See the enclosed leaflet for details.
- This drug may cause dizziness. Avoid driving and, operating machinery or performing other hazardous activities.

For Hospital Use only

www.casplantamin.com
Manufactured by: Caspian Tamin Co.
First Entrance-Rasht Industrial Zone-Rasht-Iran

Caspian Tamin Pharmaceutical Co.
RASHT-IRAN

В инструкции ЛС нет указан в\м
и в\в способ!



Слабая боль

послеоперационный период после грыжесечения, флебэктомии, лапароскопических операций

- Купируется назначением ненаркотического анагетика с препаратами вспомогательной (адьювантной) терапии.
- Применение данных групп препаратов должно носить предупреждающий характер, т.е. назначаться строго по часам независимо от выраженности или отсутствия болевого синдрома на данный момент.

Варианты лечения болевого синдрома слабой интенсивности:

- парацетамол (перфалган) в/в по 1 г 4 раза в сутки (противопоказаны при печеночной недостаточности);
- НПВП: стандартные НПВП (кеторолак, кетанов, кетродол и т.д.) в/м по 30-40 мг 3 раза в сутки, диклофенак 75 мг 2 раза в сутки, кетопрофен 50 мг 4 раза в сутки (противопоказаны при почечной недостаточности, язвенной болезни ЖКТ); селективные ингибиторы ЦОГ-2 мелоксикам (мовалис 7,5 мг или 10 мг в/м 1 раз в сутки в течение 2-3 дней, с последующим переходом на пероральный прием);
- регионарная анестезия в сочетании со слабыми опиоидами (трамадол 50-100 мг в/м каждые 6 часов);
- при необходимости к вышеуказанным средствам подключают препараты адьювантной терапии: для психоэмоциональной стабилизации – бензодиазепины (реланиум 10 мг в/м), антигистаминные препараты (димедрол 1% 1-2 мл в/м).

Умеренная боль

тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, гистерэктомия, операции на нижнем этаже брюшной полости, челюстно-лицевые операции и т.д.

- требуются более сильные обезболивающие препараты – наряду с ненаркотическими анальгетиками и лекарственными средствами вспомогательной терапии назначают слабый опиат - трамадола гидрохлорид (трамал), кодеин.
- В качестве альтернативы может быть использован оксадол – синтетический анальгетик, механизм действия которого связан с воздействием на допаминовые, норадренэргические и серотонинэргические рецепторы ЦНС.
- Для купирования «умеренной боли» уже недостаточно применения только «периферических анальгетиков», необходима их комбинация с центральными анальгетиками (трамал, оксадол).

Варианты лечения болевого синдрома умеренной

интенсивности:

- трамадол 50- 100 мг в/м каждые 6 часов (по анальгетической активности 100 мг трамадола эквивалентны 5-15 мг морфина, в комбинации с седативными препаратами – усиление седативного эффекта);
- оксадол 20 мг в/м 3-4 раза в сутки;
- НПВП (если нет противопоказаний кеторолак 30 мг в/м 2-3 раза в сутки) и регионарная анальгезия (однократная блокада или продленная инфузия);
- парацетамол (перфалган по 1 г в/в 4 раза в сутки) и регионарная анальгезия (однократная блокада или продленная инфузия);
- адьювантная терапия;
- компоненты обезболивания вводят строго «по часам» через равные промежутки времени;
- добавление малых доз сильных опиоидов в/в при недостаточной эффективности обезболивания.

Сильная боль

торакалотомия, операции на верхнем этаже брюшной полости, операции на аорте, тотальное эндопротезирование коленного сустава

- необходимо проведение комплексной лекарственной терапии, основанной на сочетании сильнодействующего опиата с ненаркотическими анальгетиками и препаратами адьювантной терапии.
- Выраженный болевой синдром, как правило, обусловлен массивной травмой (механическая, хирургическая, ожоги, синдром позиционного сдавления) или ишемическими нарушениями (коронарная боль) и сопровождается гиперфункцией эндокринной системы, выраженными сдвигами гомеостаза, гемодинамическими и дыхательными расстройствами.

Варианты лечения выраженного болевого синдрома:

- Морфин по 5-10 мг в/м каждые 3-4 ч, подкожно 0,1-0,15 мг через 4-6 ч – в зависимости от интенсивности боли, глубины седации и частоты дыхания. Обращать внимание на возможное развитие побочных эффектов – тошнота, рвота, седация и апноэ. У пациентов, дышащих самостоятельно, не могут параллельно назначаться другие опиоиды и седативные препараты.
- норфин 0,6 мг в/м 2-3 раза в сутки
- морадол 2 мг в/м 2-4 раза в сутки
- дополнительно может назначаться контрикал 10 000 АтрЕ каждые 6-8 ч
- дополнительно на фоне опиатов НПВП (если нет противопоказаний кеторолак 30 мг в/м 2-3 раза в сутки) и регионарная анальгезия (однократная блокада или продленная инфузия);
- дополнительно на фоне опиатов парацетамол (перфалган по 1 г в/в 4 раза в сутки) и регионарная анальгезия (однократная блокада или продленная инфузия);
- адыювантная терапия.
-

Адьювантная

(вспомогательная) терапия.

- дополнительное использование средств различных фармакологических групп.
- Их действие направлено на усиление эффективности анальгетика или на коррекцию побочных эффектов обезболивающих средств.
- антигистаминные средства (димедрол, супрастин, тавеги, пипольфен),
- транквилизаторы (диазепам, мидазолам) - тревога, стресс
- нейролептики (тизерцин, аминазин, галоперидол) –
ажитация, делирий
- противосудорожные средства, антидепрессанты (амитриптилин, азафен),
- кортикостероидные гормоны (дексаметазон, преднизолон, бетаметазон).

- Антидепрессанты – амитриптилин, мелипрамин, пиразидол –помимо лечения депрессии, при хронической боли существенно облегчают дизестезионную боль, вызванную деафферентацией. Начальная доза амитриптилина варьирует от 10 до 25 мг однократно, per os, на ночь.
- Транквилизаторы применяют для лечения острой тревоги и панического страха. Тревога часто сопровождается болевой синдром и при ее устранении выраженность боли может значительно уменьшиться. Диазепам может быть эффективен при болях, вызванных мышечным спазмом.
- Кортикостероиды обладают противовоспалительным действием и эффективны при болях, вызванных сдавлением нервов и спинного мозга. Начальная доза дексаметазона может составлять 4 мг 4 раза в сутки.
- Нейролептики –галоперидол – используют при острых психозах (делирий).
- Противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин) успешно применяют для устранения специфической неврологической и диафферентационной боли.

Нефармакологические методы лечения боли:

- Холод
- Акупунктура
- Релаксация и отвлекающая терапия
(музыка, гипноз)

БЛОКАДА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

- 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.

СПИННОМОЗГОВАЯ И ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНАЛГЕЗИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ОПИОИДОВ

- Спинномозговая и эпидуральная аналгезия, в том числе с использованием опиоидов,— 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.

Послеоперационное обезболивание у детей

Группы	Препараты
Опиоидные анальгетики	Морфин (с 2 лет); Промедол (с 2 лет); Трамадол (с 1 года для в/в, с 14 лет для приема внутрь)
НПВС	Диклофенак (с 6 лет); Кетопрофен (с 14 лет); Кеторолак (с 14 лет); Лорноксикам (с 18 лет); Декскетопрофен (с 12 лет); <i>Метамизол натрия (с 3 мес.); Ибупрофен (в зависимости от формы); Ацетилсалициловая кислота (с 5 лет)</i>
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб (с 18 лет); Эторикоксиб (с 12 лет)
Неопиоидные анальгетики: прочие	Парацетамол (с 1 мес.); Нефопам (с 12 лет)
Антиконвульсанты	Габапентин (с 12 лет); Прегабалин (с 12 лет)
Внутривенные анестетики	Кетамин (болюс 0,1-0,2 мг/кг, затем инфузия 2-5 мкг/кг/мин)

Благодарю за внимание!