

Новые возможности в фармакотерапии сильными опиоидами хронического болевого синдрома

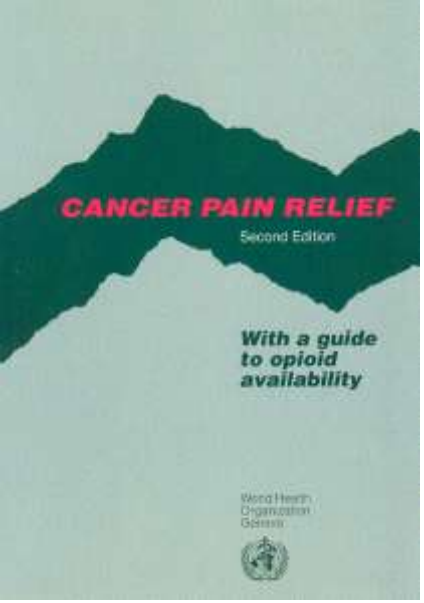
С-Петербург, 6 апреля 2017 года

Пчелинцев

Михаил Владимирович

Кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины

ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова



«АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ ЛЕСТНИЦА» ВОЗ

WHO. Cancer pain relief,

2nd ed. Geneva, WHO, 1996

III

II

I

СИЛЬНАЯ БОЛЬ

Парацетамол

НПВП +

Сильные опиоиды

МОРФИН

ОКСИКОДОН

ФЕНТАНИЛ

БУПРЕНОРФИН

УМЕРЕННАЯ БОЛЬ

Парацетамол

НПВП +

Слабые опиоиды

или низкие дозы

сильных опиоидов

СЛАБАЯ БОЛЬ

Неопиоидные

Анальгетики

НПВП

Минимальная доза — **Максимальная доза**

Опиоидные анальгетики для терапии умеренной боли (2-я ступень лестницы ВОЗ)

Кодеин	***Препарат только для 2-й ступени; применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом*** ***Суточная доза более 360 мг не рекомендуется***
Гидрокодон	***Препарат только для 2-й ступени; применяется как замена кодеину в некоторых странах.***
Трамадол	**Препарат только для 2-й ступени; применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом.** **Суточная доза более 400 мг не рекомендуется.**
Оксикодон	**В низких дозах (≤ 20 мг) является средством терапии боли 2-й ступени. Применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом.**
Морфин	**В низких дозах (до 30 мг) является средством терапии боли 2-й ступени.**

«Доказательные рекомендации Европейской Ассоциации паллиативной помощи» EAPC recommendations The Lancet Oncology Vol. 13, Iss. 2, P. 58 - 68, February 2012

Опиоидные анальгетики для терапии сильной боли (3-я ступень лестницы ВОЗ)

Оксикодон	**В дозе 20 мг и более является средством терапии боли 3-й ступени.**
Морфин	**В дозе 30 мг и более является средством терапии боли 3-й ступени.**
ТТС с фентанилом	**Применяются на 3-й ступени терапии боли. ТТС являются альтернативой оральным опиоидам, имеют преимущества у больных, которые не могут глотать.**

«Доказательные рекомендации Европейской Ассоциации паллиативной помощи» EAPC recommendations The Lancet Oncology Vol. 13, Iss. 2, P. 58 - 68, February 2012

Европейские рекомендации по лечению нейропатической боли (N. Attal et al., 2006; 2010)

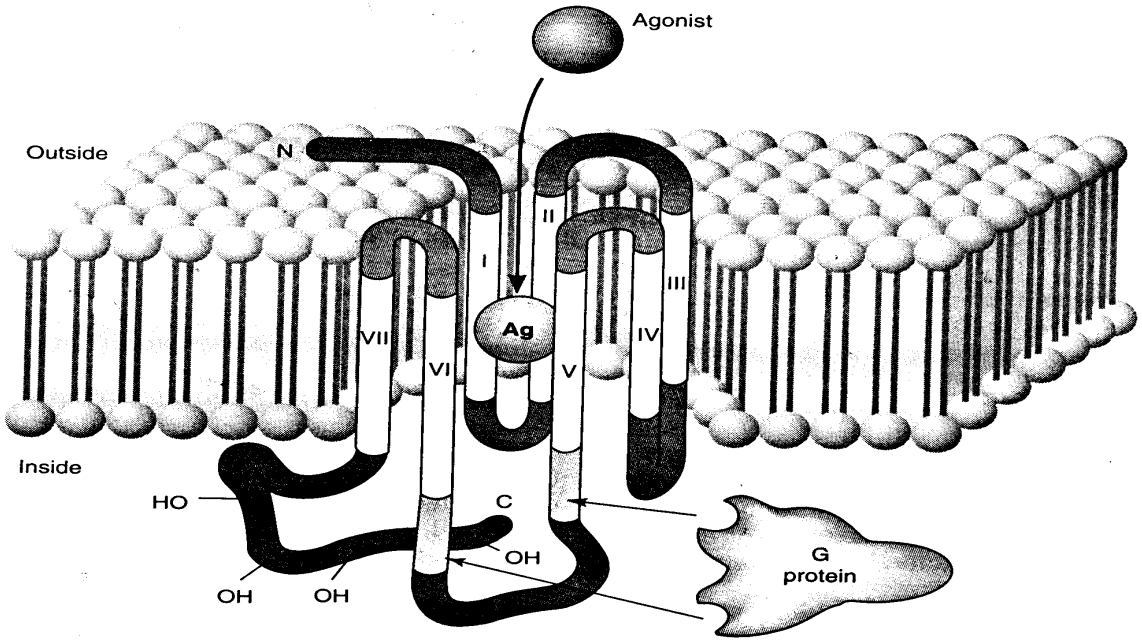
Заболевания	Препараты первой линии	Препараты второй линии
Постгерпетическая невралгия	Габапентин Прегабалин Лидокаин (местно)	Сильные опиоиды Трамадол Вальпроаты Капсаицин
Тригеминальная невралгия	Карбамазепин	Хирургическое лечение
Болевые полиневропатии	Габапентин Прегабалин Амитриптилин	Ламотриджин СИОЗСН Сильные опиоиды Трамадол
Центральные болевые синдромы	Амитриптилин Габапентин Прегабалин	Ламотриджин Сильные опиоиды Трамадол

Эффективность опиоидов при нейропатической боли

- **Проанализировано 13 клинических испытаний сильных опиоидов в основном с использованием оксикодона в дозах 10-120 мг в сутки и морфина в дозах 90–240 мг в сутки при периферической нейропатической боли.**
- **Результаты 10 из 13 проанализированных клинических испытаний продемонстрировали достоверную эффективность сильных опиоидов**

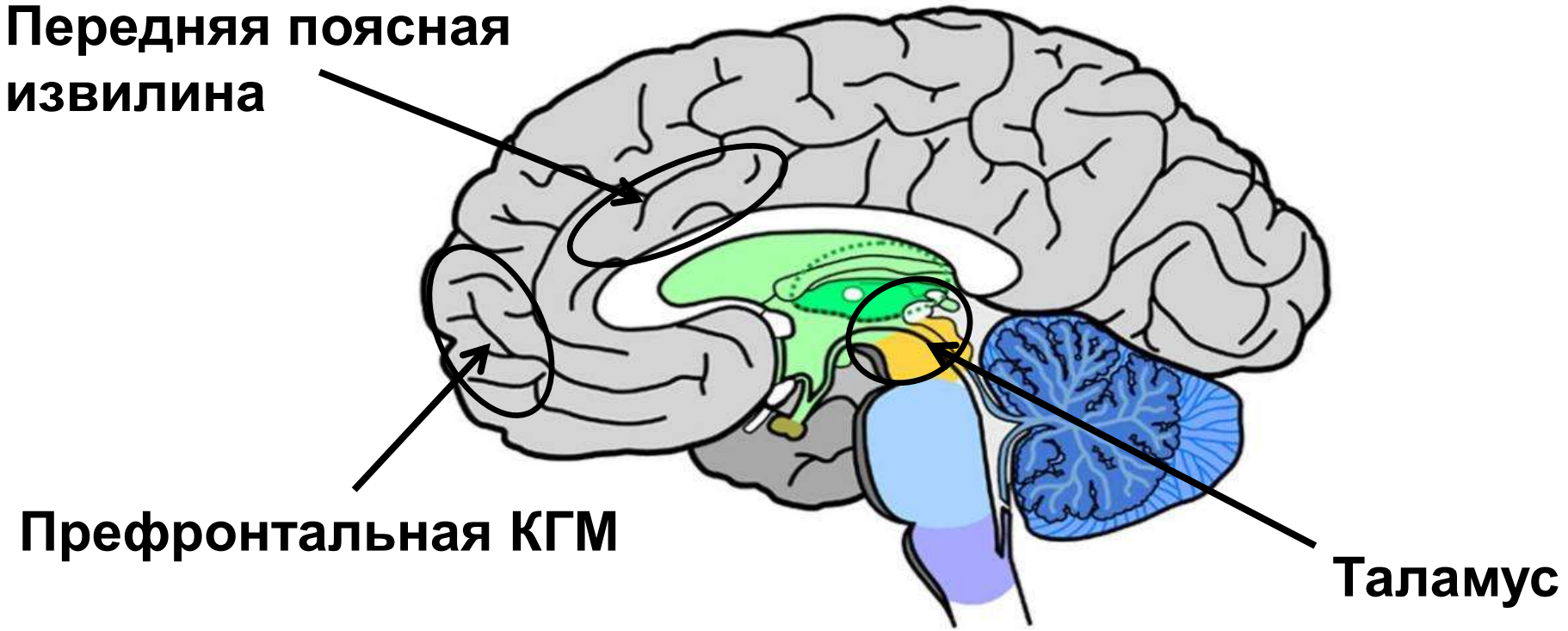
Finnerup N.B., Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015 Feb;14(2):162-73.doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0. Epub 2015 Jan 7.

ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ



- ✓Опиаты имеют места специфического связывания в мозгу- опиоидные рецепторы
- ✓Опиоидные рецепторы гетерогенны
- ✓Выделяют «мю», «дельта» и «каппа» подтипы опиоидных рецепторов

Области головного мозга в которых наиболее выражено представлены опиатные рецепторы

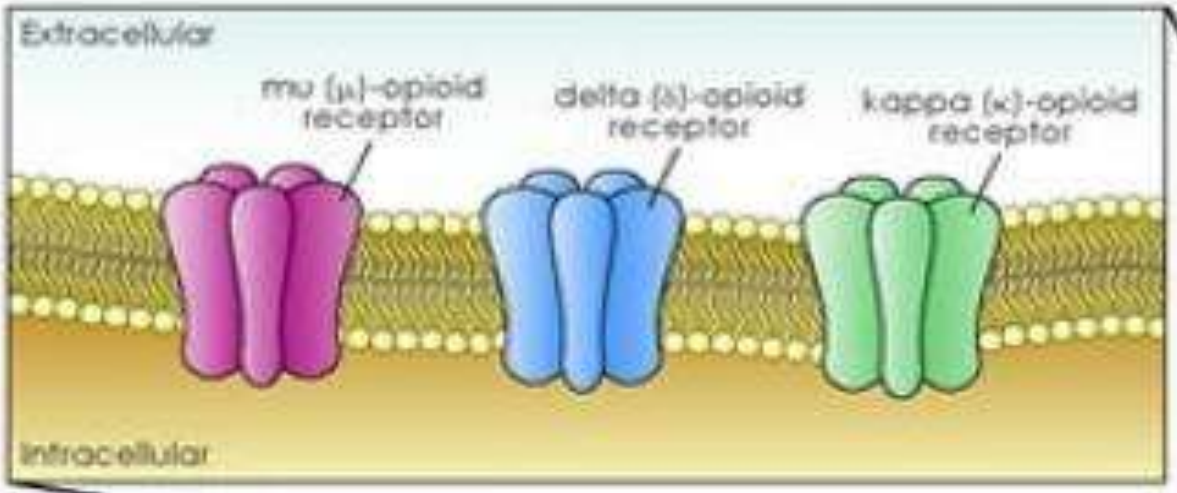


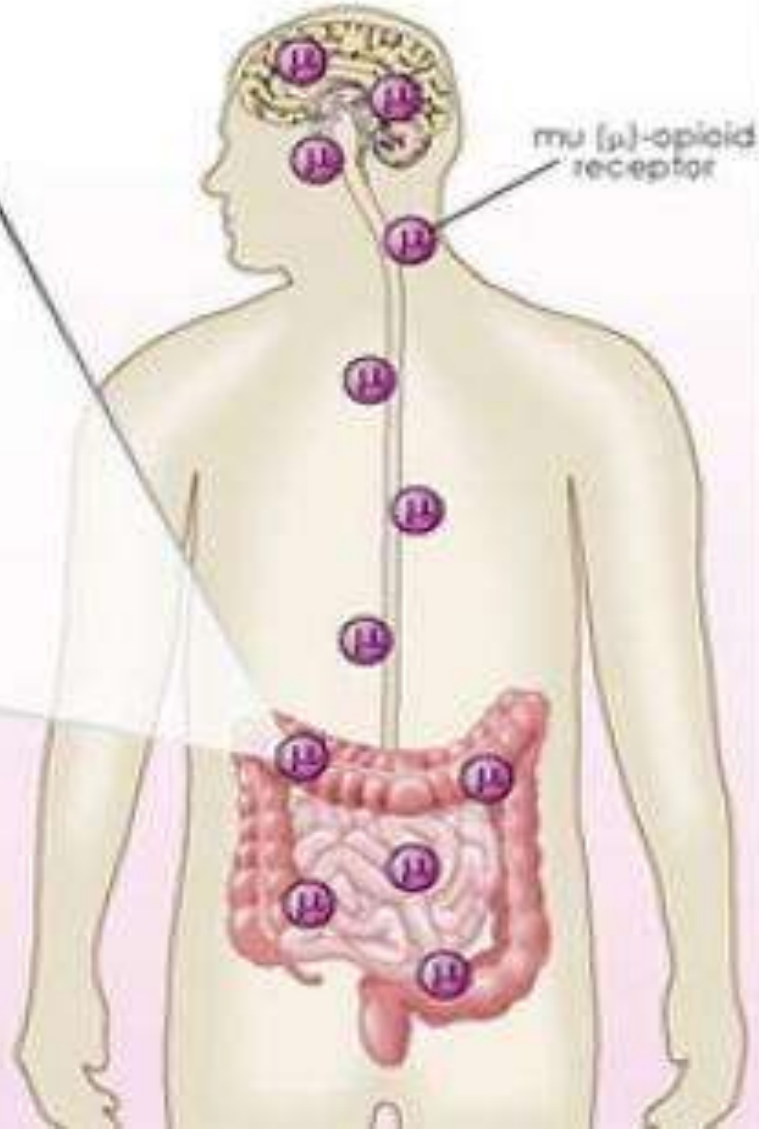
Apkarian A.V. et al. Eur J Pain 2005;9:463-84.

Центральные эффекты опиоидов

- Аналгезия
- Седативный и снотворный эффект
- Угнетение кашлевого рефлекса
- Эйфория, зависимость
- Толерантность
- Угнетение дыхания
- Миоз
- Тошнота и рвота

Периферические опиатные рецепторы широко представлены в ЖКТ





Периферические эффекты опиоидов

Запор

(замедление кишечного транзита)

Влияние на опиатные рецепторы нервных сплетений, повышение тонуса, снижение пропульсивной активности кишечника, спазм сфинктеров

Уменьшение рефлексов на растяжение

Спазм желчевыводящих и мочевыводящих путей

Брадикардия, незначительное расширение периферических сосудов, гипотензия

Опиоид-индуцированный запор (ОИЗ) – важная проблема при лечении опиоидами хронической боли

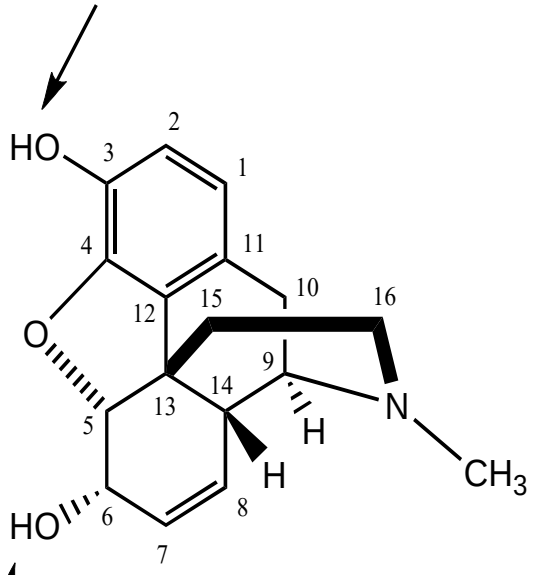
- **У 40 – 95 % пациентов, получающих сильные опиоиды развивается ОИЗ**
- **ОИЗ, значительно ухудшает качество жизни пациентов и даже приводит к их отказу от лечения опиоидами**
- **Традиционные слабительные средства не действуют на причину ОИЗ (связывание опиоида с мю-рецепторами, расположенными в нервных структурах кишечника), и поэтому недостаточно эффективны в лечении ОИЗ**

Kumar L et al. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014:14;17-37.

Clemens KE et al. Curr Opin Support Palliat Care. 2008 Mar;2(1):22-27.

Oxycodone

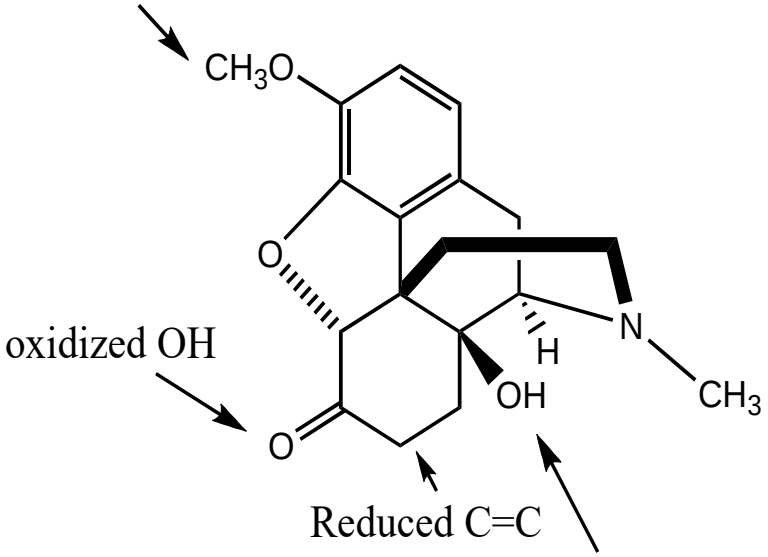
HO- Group is needed for activity



Morphine (Astramorph)

HO- Group not important to activity

CH_3 group reduces potency



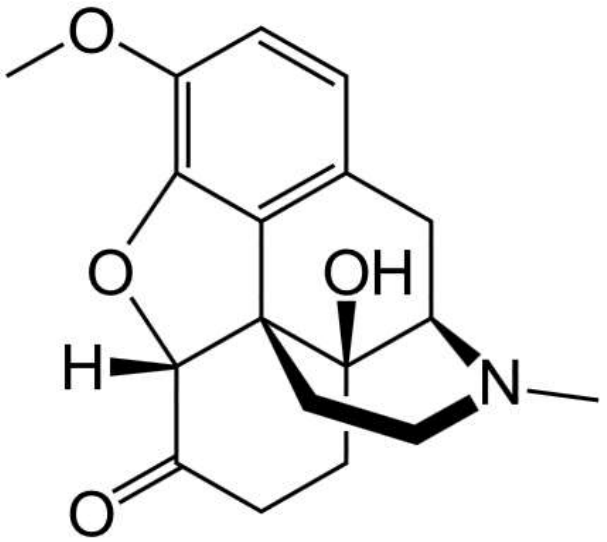
-OH group increases potency

Oxycodone

(Percocet = mix with acetaminophen)
(Percodan = mix with aspirin)
(OxyContin = with binders, continuous release)
(OxyNorm = immediate release, inert fillers)
(equal to morphine in potency)
(orally bioavailable)

Характеристика оксикодона

- **Полусинтетический опиоид, производное тебаина.**
- **Агонист мю, каппа и дельта опиатных рецепторов.**
- **Абсолютная энтеральная биодоступность составляет 60-80%.**
- **Метаболизм в печени происходит с участием ферментов - цитохромов CYP 3A4 и CYP 2 D6 с образованием метаболитов: нороксикодона, оксиморфона и нороксиморфона.**
- **Эквивалентные соотношения доз с морфином при приеме внутрь:**



оксикодон : морфин

1 : 1,5 – 2

Cochrane Database Syst. Rev. 2015 Feb 27;(2):
CD003870. doi: 10.1002/14651858.CD003870.pub5.
Oxycodone for cancer-related pain.
Schmidt-Hansen M. et al.

- **Данные, включенные в обзор, позволяют предположить, что оксикодон дает аналогичные уровни облегчения боли и нежелательных эффектов, как и другие сильные опиоиды, включая морфин, который считается «золотым стандартом». Оксикодон, как и морфин может быть использован в качестве первой линии пероральных опиоидов для облегчения боли при раке.**

Таргин (Targin)

новый комбинированный сильный опиоид для лечения интенсивной хронической боли различного генеза

энтеральные пролонгированные таблетки, содержащие оксикодон и налоксон в соотношении 2:1

Оксикодон 5 мг/Налоксон 2,5 мг;

Оксикодон 10 мг/Налоксон 5 мг;

Оксикодон 20 мг/Налоксон 10 мг;

Оксикодон 40 мг/Налоксон 20 мг;

Эквивалентные суточные дозы Таргина и морфина сульфата

Суточная доза оксикодона при назначении 2-х таблеток Таргина	Эквивалентная суточная доза морфина сульфата
Оксикодон 10 мг / Налоксон 5 мг	15 - 20 мг
Оксикодон 20 мг / Налоксон 10 мг	30 - 40 мг
Оксикодон 40 мг / Налоксон 20 мг	60 - 80 мг
Оксикодон 80 мг / Налоксон 40 мг	120 – 160 мг

Цели создания комбинированных препаратов, содержащих опиоиды и антагонисты опиатных рецепторов

1. **Улучшение переносимости длительной терапии опиатами и опиоидами, уменьшение частоты развития запоров**
2. **Снижение рисков использования препаратов в нелегальном обороте (диверсификации)**

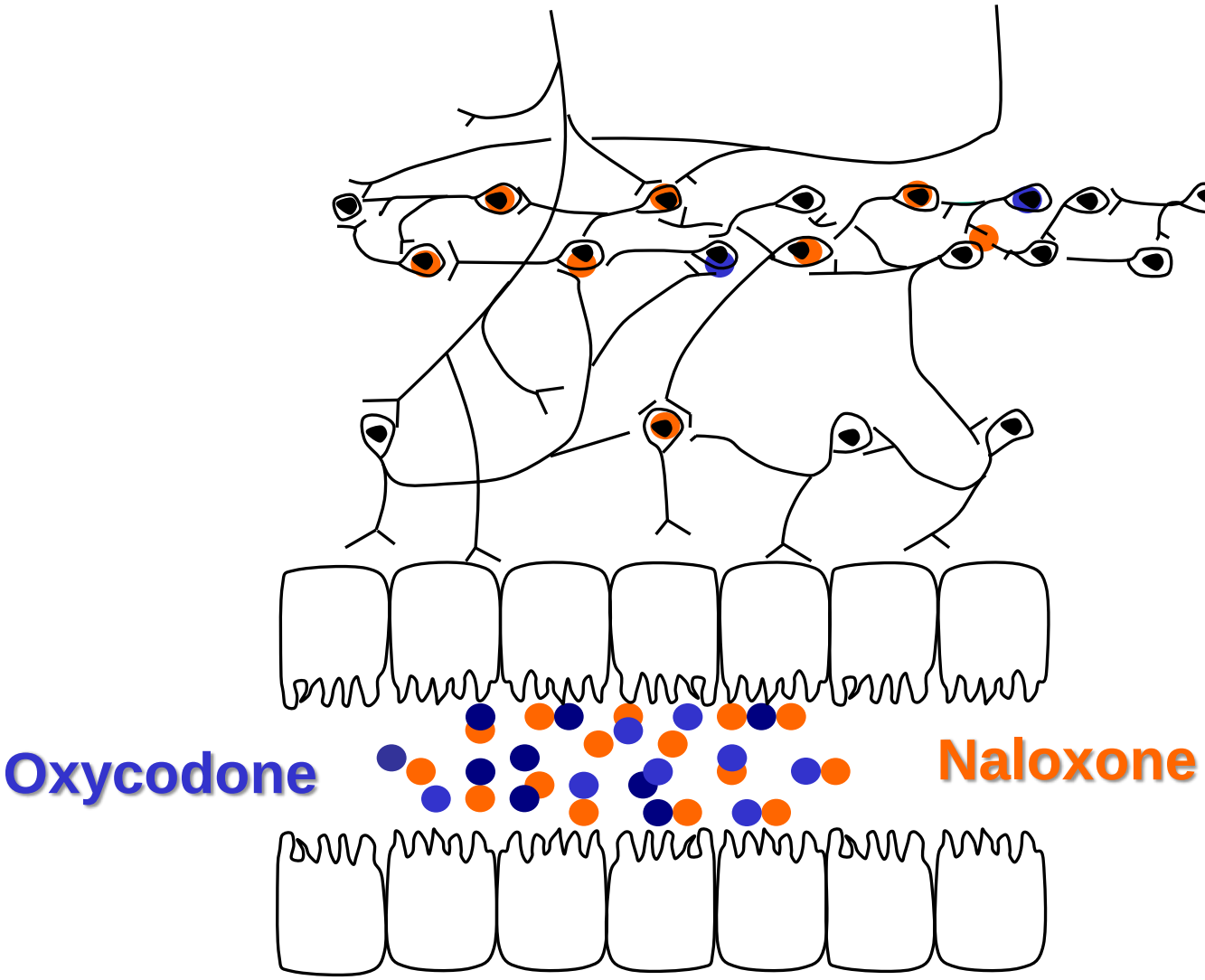


Снижение рисков ОИЗ, вызываемых оксикодоном при применении препарата Таргин

- **Идея сочетания:**

- **Оксикодон: достаточная абсолютная биодоступность (60-80%) при энтеральном приеме, обеспечивающая эффективную аналгезию, постепенное высвобождение, длительный эффект**

- **Налоксон: антагонист мю, каппа и дельта опиатных рецепторов. Низкая биодоступность (3%) при энтеральном введении, из-за выраженного метаболизма в печени, высокая доза, оказывающая блокирующий эффект на опиатные рецепторы нервных сплетений кишечника – уменьшение частоты и выраженности констипации**

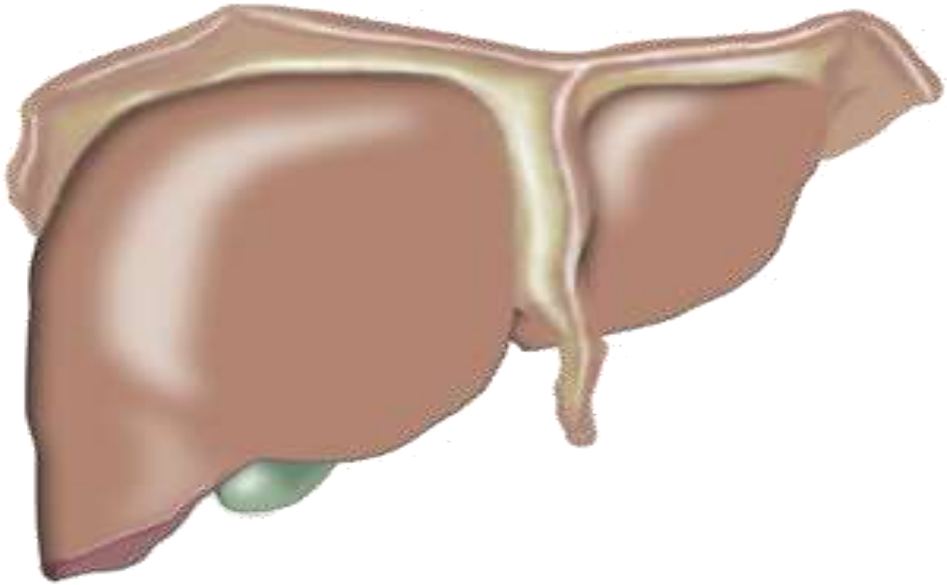


Adapted from: Kurz A et al. Drugs 2003;63:649–671

Оксикодон и Налоксон, составляющие Таргин,

попадают в портальный кровоток

после всасывания из кишечника



Оксикодон проходит печеночный барьер. Системная биодоступность достигает 80%

Налоксон метаболизируется при первом прохождении через печень.

Имеет минимальную системную биодоступность (3%)

Оксикодон в отличие от налоксона попадает в системный кровоток и ЦНС, оказывая аналгетический эффект

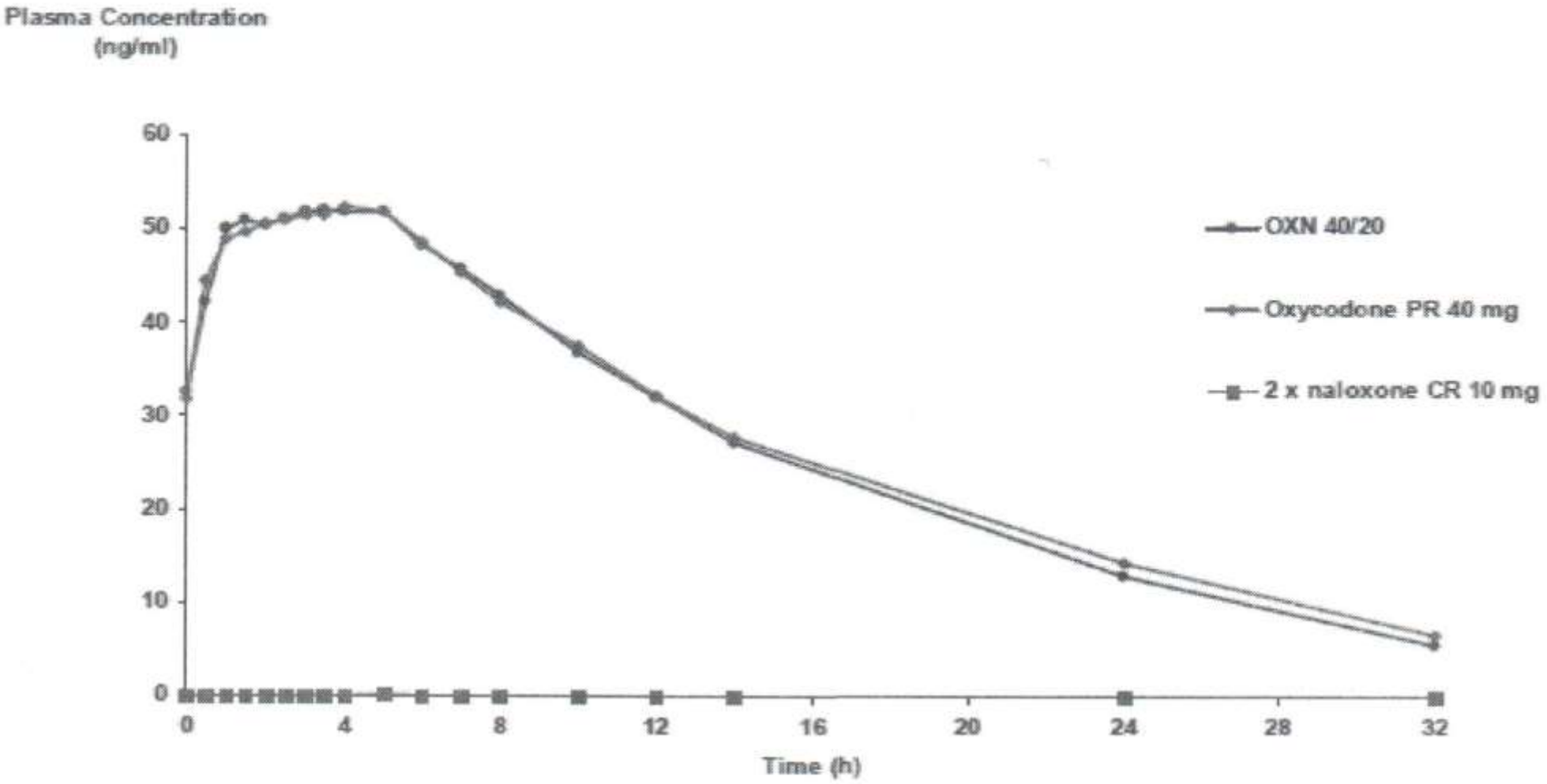
Налоксон

не блокирует этот аналгетический эффект оксикодона

Воротная вена

Системный кровоток

Сравнительные концентрации оксикодона в плазме крови при энтеральном введении 40 мг оксикодона, препарата Таргин (оксикодон 40мг/налоксон 20 мг) и 20 мг налоксона



Smith K. et al. Clin. Ther. 2008, 30: 2051- 2068

Original Article

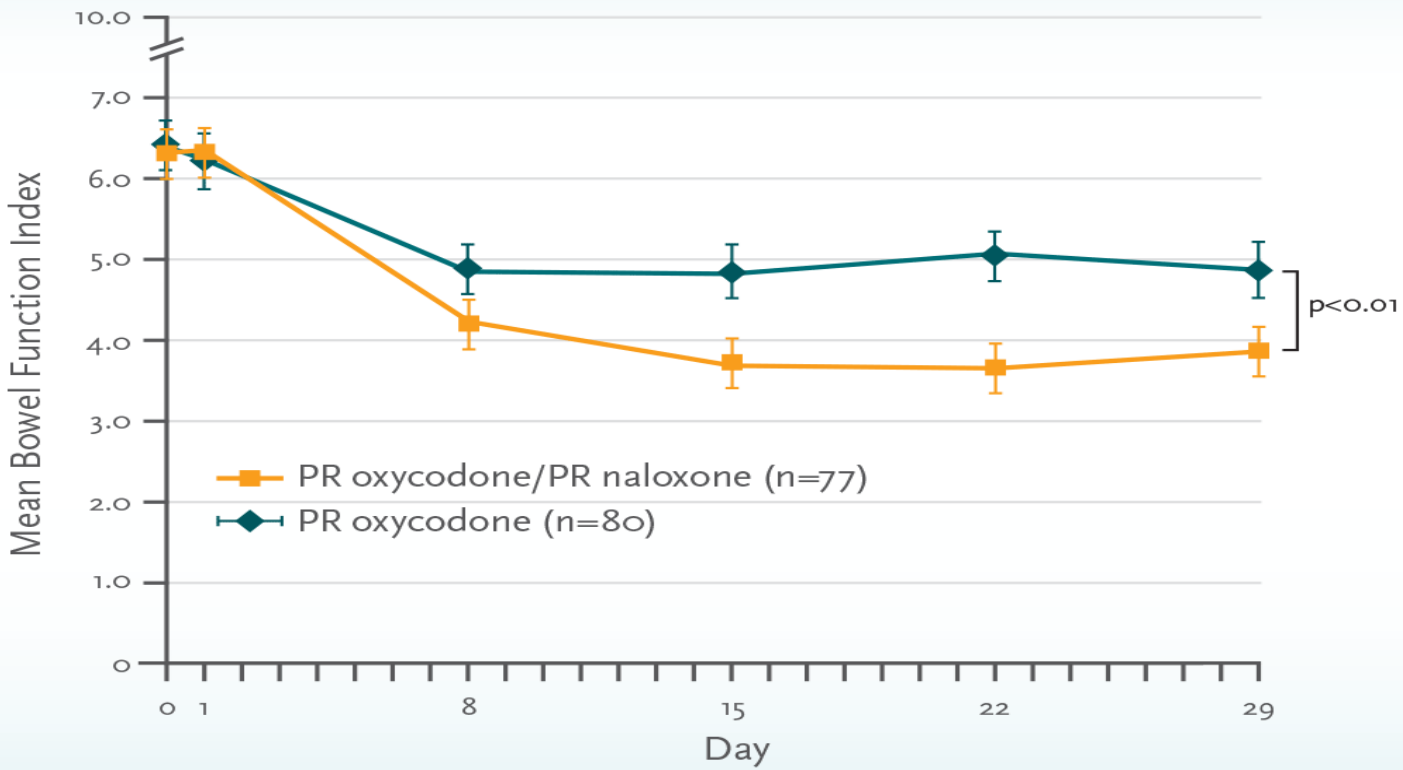
PALLIATIVE MEDICINE

Palliative Medicine
26(1) 50–60
© The Author(s) 2011
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269216311418869
pmj.sagepub.com
SAGE

A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain

Sam H Ahmedzai *School of Medicine and Biomedical Sciences, University of Sheffield, UK*
Friedemann Nauck *Department of Palliative Medicine, University of Göttingen, Germany*
Gil Bar-Sela *Division of Oncology, Rambam HCC, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel*
Björn Bosse *Mundipharma Research GmbH & Co. KG, Limburg, Germany*
Petra Leyendecker *Mundipharma Research GmbH & Co. KG, Limburg, Germany*
Michael Hopp *Mundipharma Research GmbH & Co. KG, Limburg, Germany*

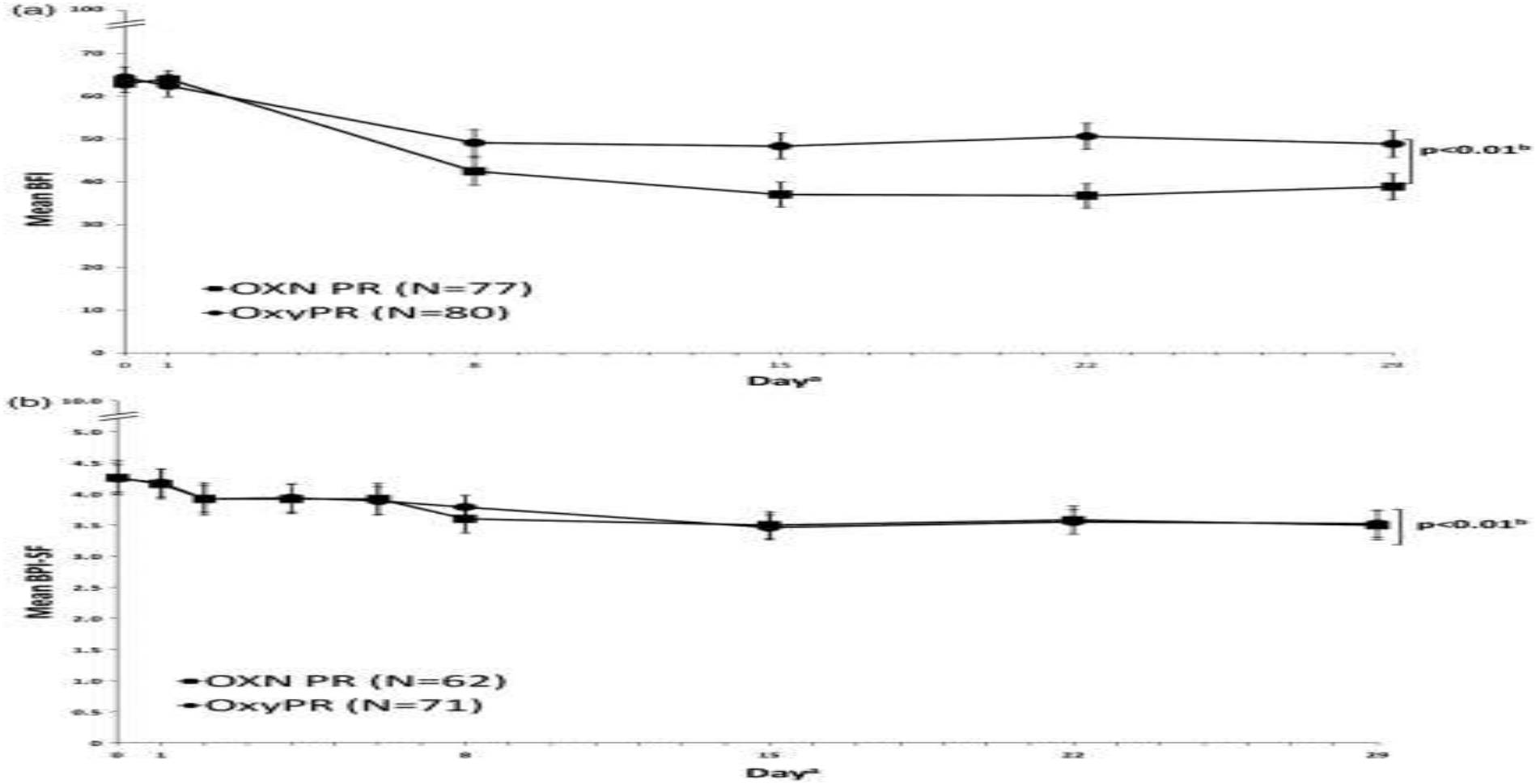
Сравнение влияния Оксикодона и Оксикодона в сочетании с налоксоном (Таргин) на моторику кишечника у онкологических больных



* full analysis, last observation carried forward
PR, prolonged-release

Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. Palliative Med. 2012;26:50-60.

Сравнение обезболивающего и обстипационного эффектов Оксикодона и Оксикодона в сочетании с налоксоном (Таргин) у онкологических больных



Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. Palliative Med. 2012;26:50-60.

Лечение раковой боли:
Рекомендации по клинической практике Испанского общества медицинской онкологии (SEOM)

Virizuela JA et al. Clin Tranl Oncol 2012;14:499-504

Оксикодон является эффективной альтернативой пероральному морфину;
Комбинация оксикодона и налоксона (Таргин) снижает риск развития констипации без снижения уровня анальгетического действия

- *Abusers simply crush the tablets, then either ingest the resulting powder orally, intranasally, via intravenous, intramuscular or subcutaneous injection (by dissolving the powder), or rectally to achieve rapid absorption into the bloodstream.*

- ***Наркозависимые толкут таблетки**, потом либо ингалируют порошок через нос **или растворяют порошок и вводят полученный кустарный раствор внутривенно, внутримышечно или подкожно для быстрого попадания препарата в системный кровоток.***







Центральный эффект НАЛОКСОНА, входящего в состав Таргина, развивается только при растворении наркозависимым таблеток препарата и внутривенном введении полученного кустарного раствора, содержащего НАЛОКСОН

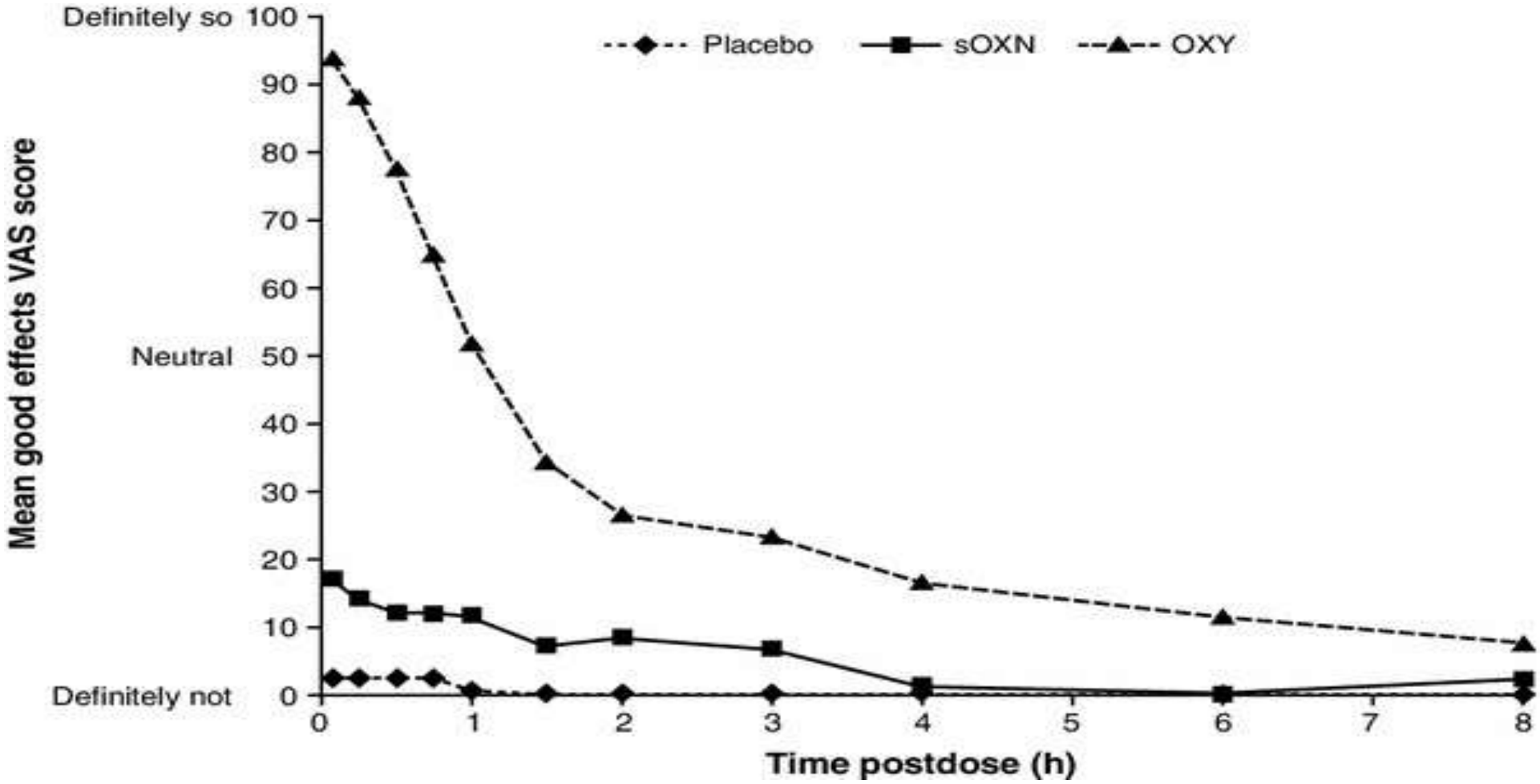


- **В результате, вместо ожидаемого эмоционально - позитивного (аддиктивного) эффекта от введения кустарного раствора комбинированного наркотического средства**
- **Наркозависимый или не испытывает приятных ощущений или испытывает «синдром отмены» опиатов**





Длительность и выраженность чувства удовольствия от внутривенного введения оксикодона, оксикодона в сочетании с налоксоном и плацебо



Salvatore V. Colucci, Peter J. Perrino, Megan Shram, Cynthia Barlett, Yi Wang, Stephen C. Harris

Abuse Potential of Intravenous Oxycodone/Naloxone Solution in Nondependent Recreational Drug Users // Clin Drug Investig. 2014; 34(6): 421–429.

Выводы

1. Опиатные анальгетики остаются наиболее эффективными и безальтернативными средствами для лечения интенсивной боли в онкологии.
2. В лечении пациентов с хронической болью целесообразно руководствоваться рекомендациями, предложенными ВОЗ и международными профессиональными ассоциациями.
3. Использование эффективных анальгетиков с повышенным уровнем безопасности является приоритетным в лечении интенсивной хронической боли
4. Комбинация оксикодона с налоксоном в соотношении 2:1 (Таргин) позволяет уменьшить риски констипации, вызываемой опиоидами, при полном сохранении анальгетической активности, а также снизить риски диферсификации препарата в нелегальный оборот


Спасибо за внимание!