Использование эффективных опиоидных анальгетиков с повышенным уровнем безопасности для лечения интенсивной боли

Пчелинцев

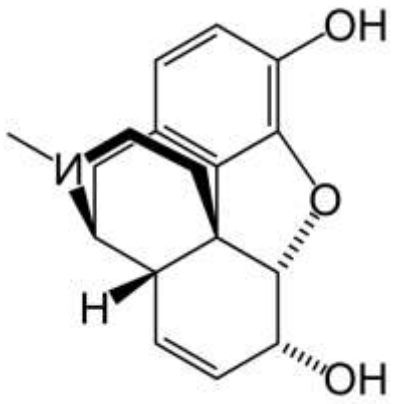
Михаил Владимирович

Кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины

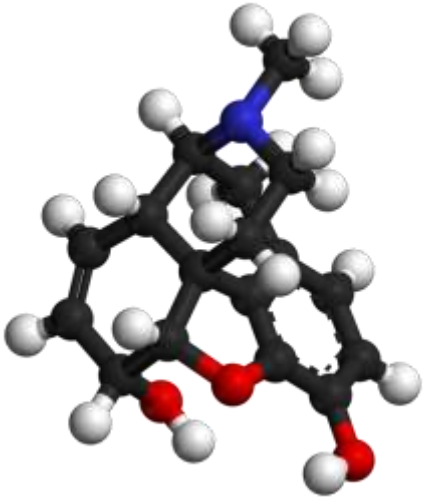
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова



1805 год. Открытие алкалоида опия Papaver somniferum: морфина







Friedrich Wilhelm Adam Serturner
(1783-1841)

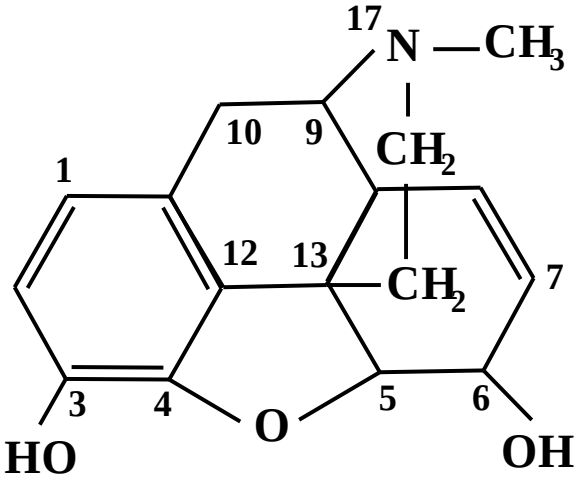




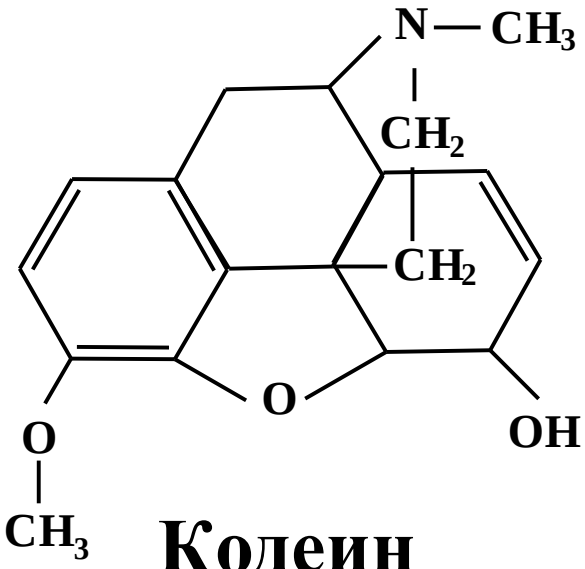
Алкалоиды опия

Производные <u>фенантрена</u>:

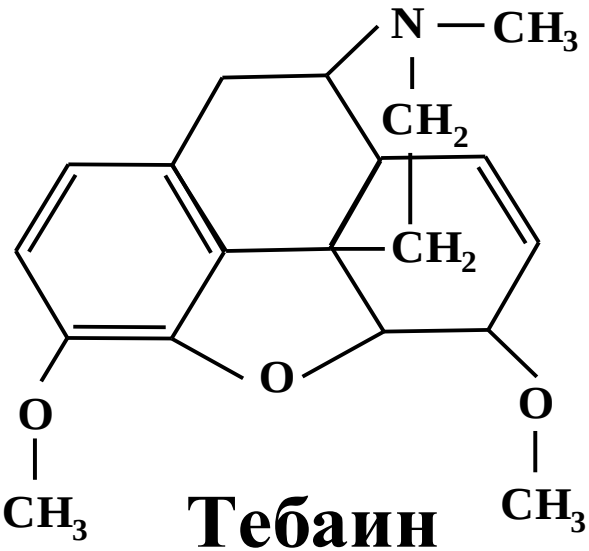
Морфин ; кодеин ; ***тебаин***



Морфин



Кодеин



Тебаин

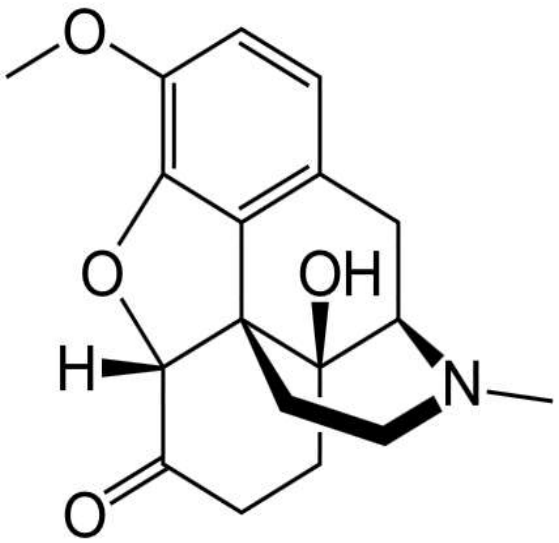
Производные <u>изохинолина</u>: папаверин

Рецепторный «профиль» опиоидных аналгетиков и их антагонистов

Опиаты и опиоиды	Мю	Каппа
Агонисты		
Фентанил и его группа; Морфин, ОКСИКОДОН, тримеперидин (промедол)	Высокоаффинные агонисты, СИЛЬНЫЕ ОПИОИДЫ	Агонисты
Кодеин, трамадол	Низкоаффинные агонисты СЛАБЫЕ ОПИОИДЫ	
Частичные (парциальные) агонисты и агонисты-антагонисты		
Бупренорфин	Парциальный агонист	
Пентазоцин	Антагонист	Парциальный агонист
Буторфанол	Антагонист	Парциальный агонист
Налбуфин	Антагонист	Парциальный агонист
Антагонисты		
НАЛОКСОН, налтрексон	Антагонисты	Антагонисты

Характеристика оксикодона

- **Полусинтетический опиоид, производное тебаина.**
- **Агонист мю, каппа и дельта опиатных рецепторов.**
- **Абсолютная энтеральная биодоступность составляет 60-70%.**
- **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:**



<u>оксикодон</u> : <u>морфин

1 : 1,5 – 2

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

Доказательные рекомендации Европейской Ассоциации паллиативной помощи (EAPC recommendations, 2012)

Кодеин	**Препарат только для 2-й ступени; применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом** **Суточная доза более 360 мг не рекомендуется**
Трамадол	**Препарат только для 2-й ступени; применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом.** **Суточная доза более 400 мг не рекомендуется**
Гидрокодон	***Препарат только для 2-й ступени; применяется как замена кодеину в некоторых странах.*** ***В России не зарегистрирован.***
Оксикодон	**В дозах ≤ 20 мг является средством терапии боли 2-й ступени.** **Применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом.**
Морфин	**В дозах до 30 мг является средством терапии боли 2-й ступени.**
Гидроморфон	***В низких дозах (≤ 4 мг) является средством терапии боли 2-й ступени.*** ***В России не зарегистрирован.***

The Lancet Oncology Vol. 13, Iss. 2, P. 58 - 68, February 2012

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

<u>Доказательные рекомендации</u> Европейской Ассоциации паллиативной помощи (EAPC recommendations, 2012)

Морфин	**В дозе 30 мг и более**
Оксикодон	**В дозе 20 мг и более**
Гидроморфон	***В дозе 4 мг и более*** ***В России не зарегистрирован.***
ТТС с фентанилом	**Применяются на 3-й ступени терапии боли. Имеют преимущества у больных, которые не могут глотать.**

The Lancet Oncology Vol. 13, Iss. 2, P. 58 - 68, February 2012

Центральные эффекты опиоидов

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

Периферические эффекты опиоидов

Обстипация (замедление кишечного транзита)

- ✓Влияние на опиоидные рецепторы нервных сплетений, повышение тонуса, снижение пропульсивной активности кишечника, спазм сфинктеров
- ✓Уменьшение секреции
- ✓Уменьшение рефлексов на растяжение

Спазм желчевыводящих и мочевыводящих путей

Брадикардия, незначительное расширение периферических резистивных и емкостных сосудов, гипотензия (при гиповолемии)

ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И АССОЦИИРОВАННЫЕ С НИМИ ЭФФЕКТЫ

Эффекты	Опиоидные рецепторы:		
	Мю	*Каппа*	*Дельта*
Аналгезия	+++	+	+
Седативное действие	+	++	+
Эйфория	+++		+
Дисфория		+	
Угнетение дыхания*	+++		+
Замедление кишечного транзита	+++	+	+

** - преимущественно мю-2 рецепторы*

Пути совершенствования лекарственных форм опиоидов

Для лечения «прорывов боли»

Создание быстродействующих лекарственных форм, создающих высокие терапевтические концентрации препаратов в крови.

Для планового лечения хронической боли

1. **Создание пролонгированных лекарственных форм, оказывающих длительное эффективное действие при сильной хронической боли.**
2. **Создание комбинированных препаратов (опиоиды + антагонисты опиоидных рецепторов), а также лекарственных форм опиоидов, имеющих защиту от разрушения, которые снижают риски нежелательных явлений и диверсификации.**

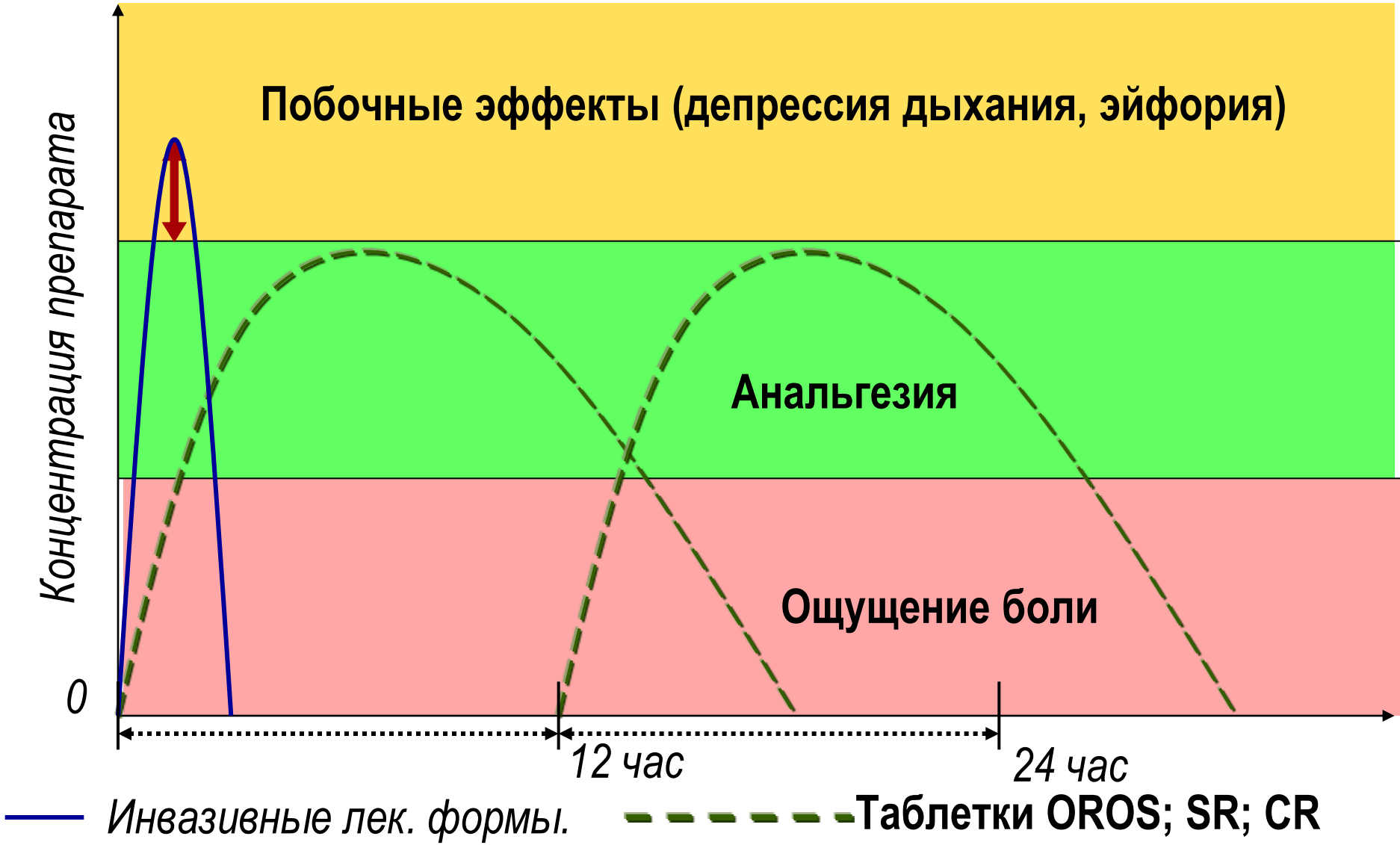
Основные опиоиды, применяемые в пролонгированной энтеральной лекарственные форме

МНН	Коммерческое название	Вид лекарственной формы
Морфин сульфат	MST Contin	CR таблетки
Морфин сульфат	*Avinza; Kadian*	*ER капсулы*
Оксикодон Окикодон/налоксон	*OxyContin* Targin	CR таблетки
Оксиморфон	*Opana ER*	*ER таблетки*
Гидроморфон	*Jurnista*	*OROS таблетки*
Гидрокодон	*Zohydro ER*	*ER капсулы*
Тапентадол	*Nucynta ER*	*ER таблетки*

Пролонгированные энтеральные формы - технологические решения

- **CR (controlled release) и ER (extended release) лекарственные формы с замедленным, длительным высвобождением препарата.**
- **Лекарственное вещество, находящееся в центре таблетки, заключено в многослойную полимерную матрицу.**
- **Лекарство, постепенно высвобождается из полимерной матрицы в кишечнике по мере растворения составляющих ее слоев.**

Схема поступления опиоида в кровь из пролонгированной энтеральной лекарственной формы



Препараты для лечения боли, содержащие комбинации опиоидов с налоксоном и налтрексоном

Таргин (Targin) энтеральные пролонгированные таблетки, содержащие:

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;

Бупраксон (Bupraxonum) сублингвальные таблетки

бупренорфин 0,2 мг + налоксон 0,2 мг Не зарегистрирован.

Талвин (Talwin NX) энтеральные таблетки

пентазоцин 50 мг + налоксон 0,5 мг Не зарегистрирован.

Эмбеда (Embeda) энтеральные таблетки

морфин + налтрексон 20 мг/0.8 мг; 30 мг/1.2 мг,

50 мг/2 мг, 60 мг/2.4 мг, 80 мг/3.2 мг, 100 мг/4 мг.

Не зарегистрирован.

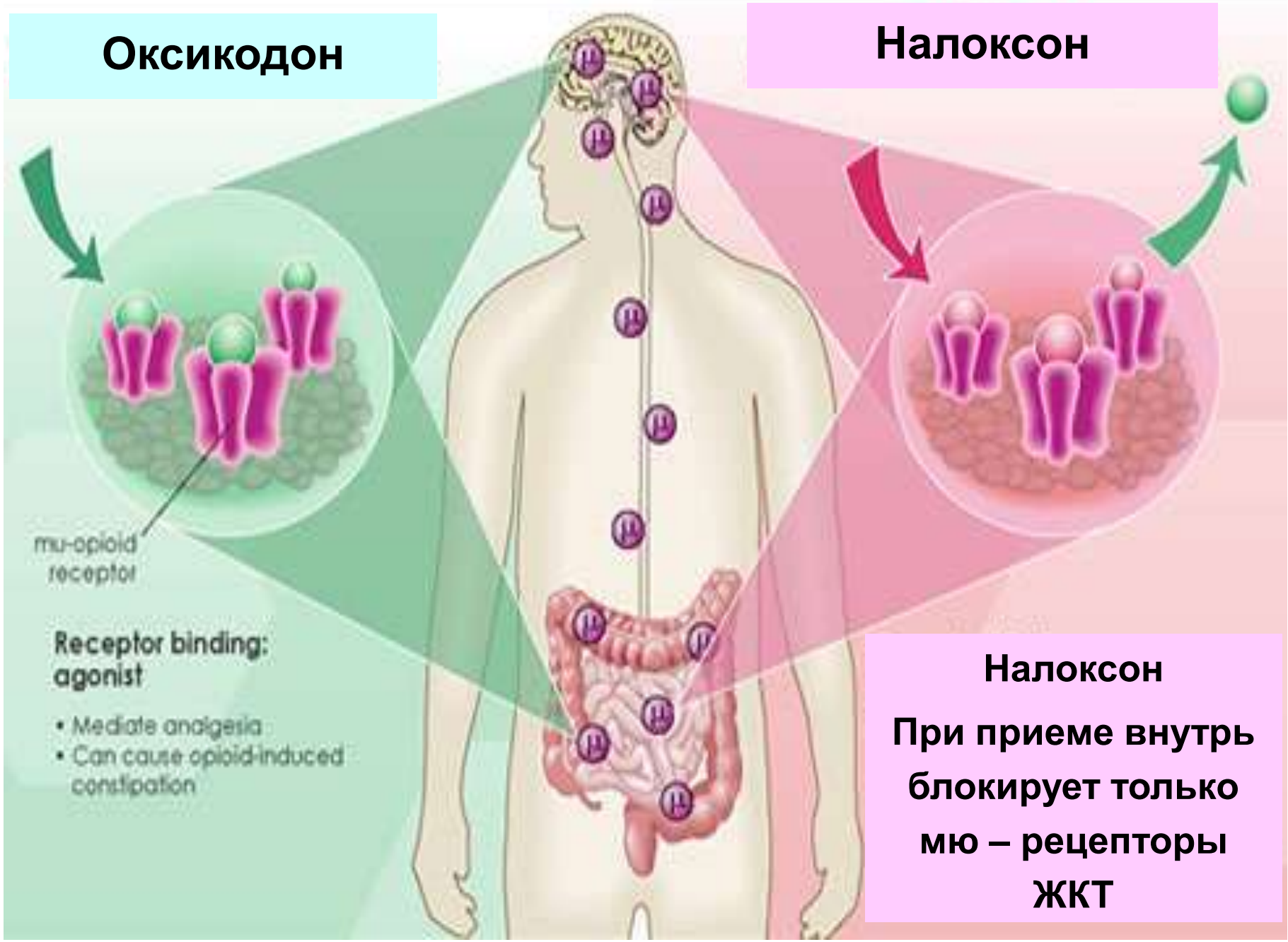
Снижение рисков нежелательных явлений оксикодона при применении комбинированного препарата Таргин

- **Идея сочетания:**

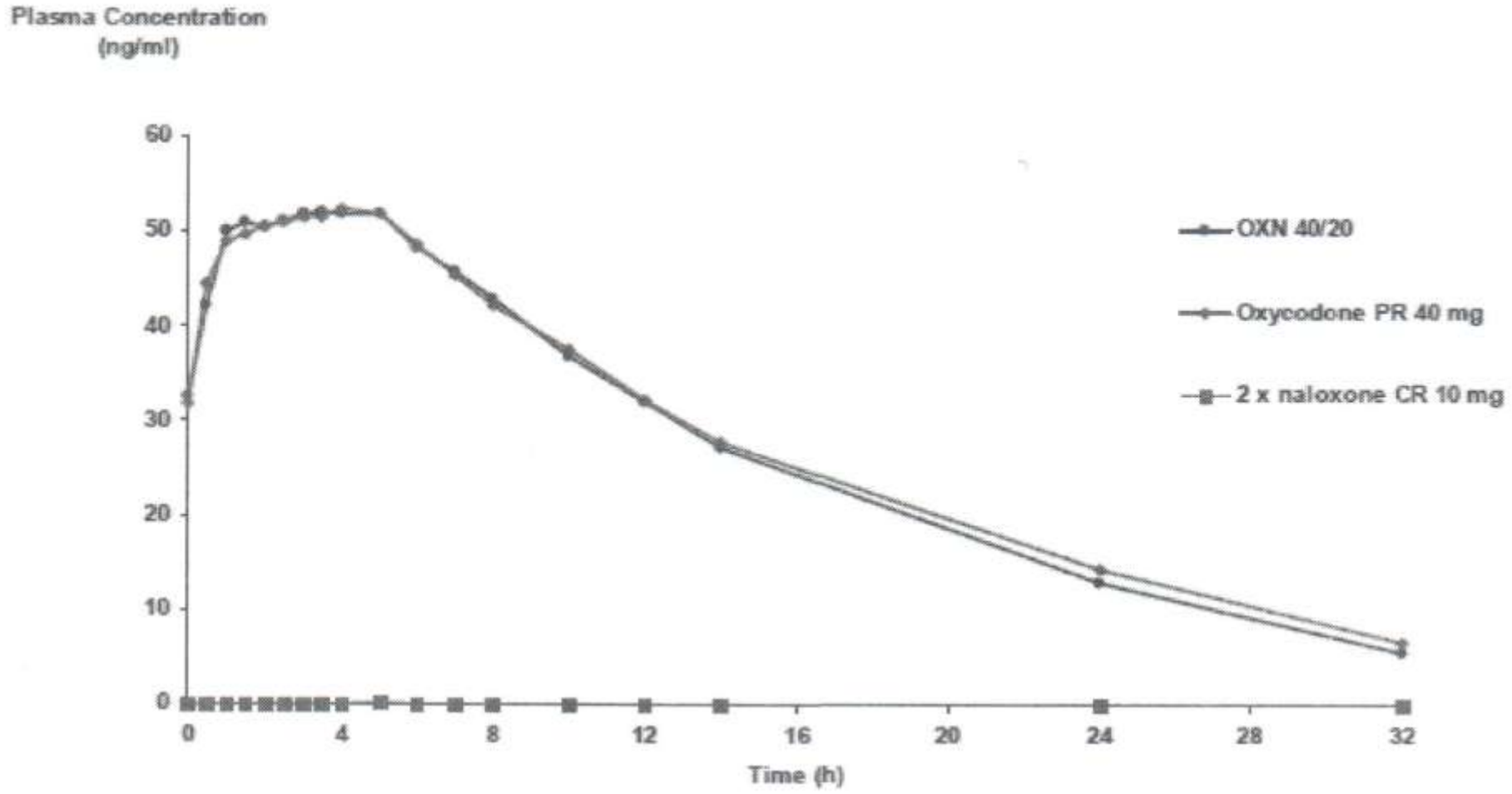
  ✓**Оксикодон**: **достаточная абсолютная биодоступность (60%) при энтеральном приеме, обеспечивающая эффективную аналгезию, постепенное высвобождение, длительный эффект.**

  ✓**Налоксон:** **низкая биодоступность (3%) при энтеральном введении, высокая доза, оказывающая местный блокирующий эффект на опиатные рецепторы кишечника, постепенное высвобождение – уменьшение констипации .**

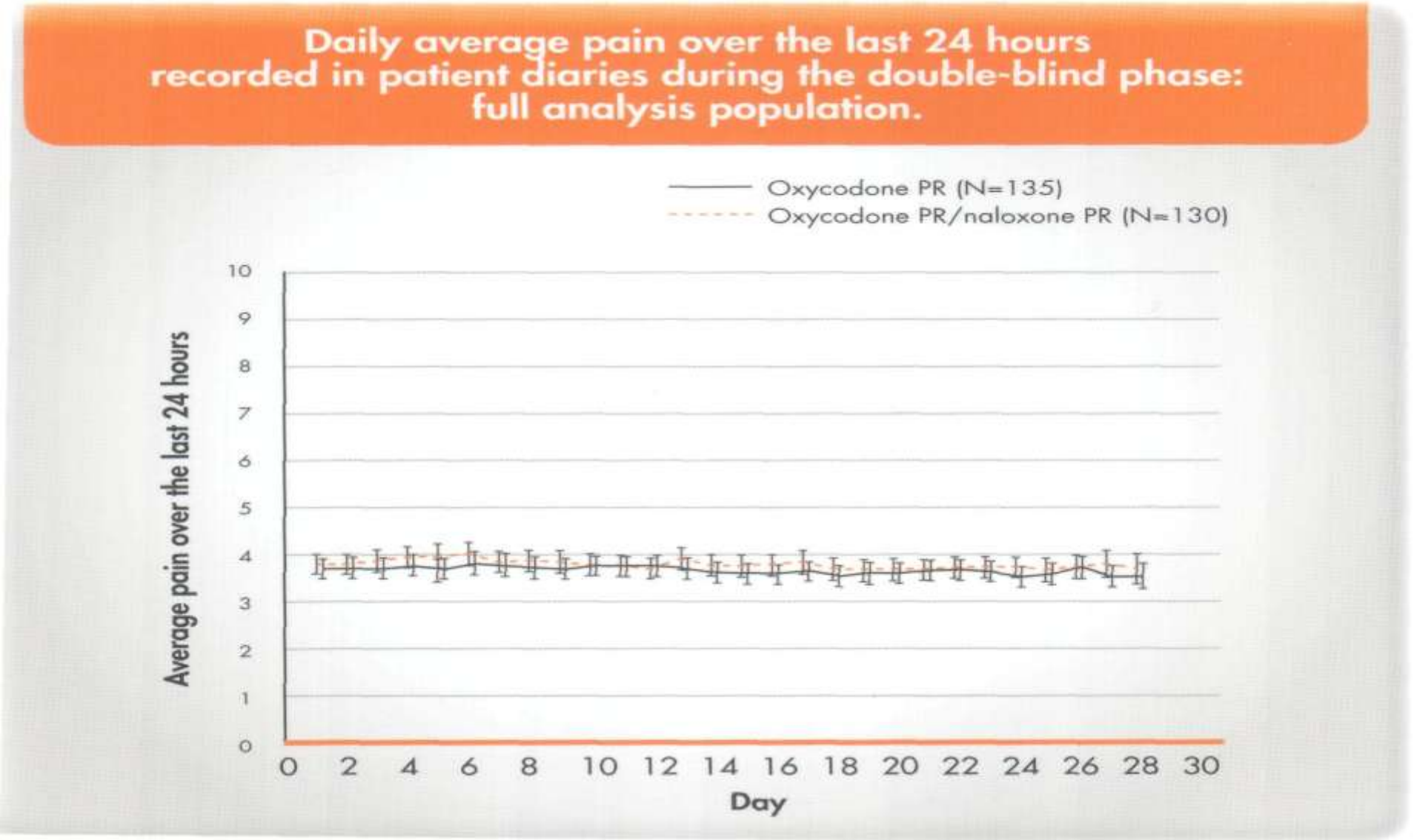
  ✓ ***При разрушении (растворении) таблеток Таргина и в/в введении кустарного раствора - предупреждение налоксоном развития эйфории, провокация «синдрома отмены» у зависимых лиц.***


Оксикодон
Налоксон
mu-opioid receptor
Receptor binding: agonist
• Mediate analgesia
• Can cause opioid-induced constipation
Налоксон
При приеме внутрь блокирует только мю – рецепторы ЖКТ

Сравнительные концентрации оксикодона и концентрации налоксона в плазме крови при энтеральном введении 40 мг оксикодона и препарата Таргин (оксикодон 40мг/налоксон10 мг)

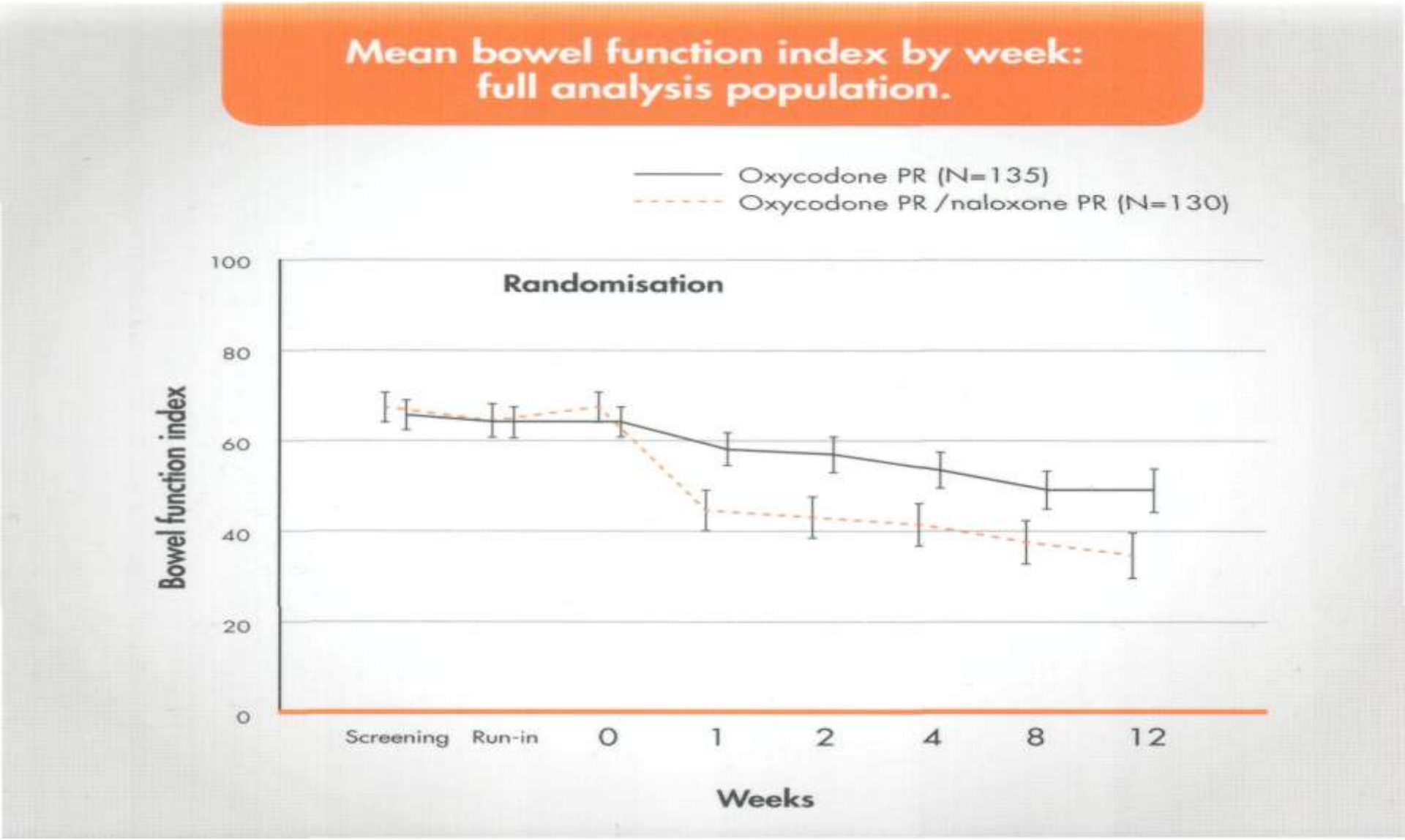


Сравнительная аналгетическая активность Оксикодона и Оксикодона с сочетании с налоксоном (Таргин)



O. Lowenstrein et al. Expert Opin. Pharmacother. 2009, 10 (4): 531-543

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



O. Lowenstrein et al. Expert Opin. Pharmacother. 2009, 10 (4): 531-543

ВЫВОДЫ

- **Оксикодон является эффективным сильным опиоидом, позволяющим успешно лечить интенсивную боль различного генеза.**
- **Комбинация оксикодона с налоксоном в соотношении 2:1 (Таргин) позволяет уменьшить риски констипации, вызываемой опиоидами, при полном сохранении аналгетической активности.**

Спасибо за внимание!

