

НАРКОТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В РОССИИ

А. Палехов, заслуженный врач РФ
Ставропольский краевой центр
паллиативной помощи
E-mail: docspalekhova@mail.ru

Приводятся данные о применении сильных опиоидов (наркотических лекарственных средств) в России. Проанализированы основные причины недостаточного их использования; определены основные организационные мероприятия, способствующие повышению качества терапии хронических болевых синдромов.

Ключевые слова: боль, наркотические лекарственные средства, пролонгированные лекарственные формы, региональная нормативная база.

Тактика рациональной терапии болевых синдромов складывается из оценки параметров боли, выработки патогенетического обоснованного плана лечения и, наконец, реализации разработанной лечебной программы. Если 2 первые составляющие связаны с уровнем подготовки специалистов, то механизмы реализации лечебной программы во многом зависят и от степени доступности необходимых лекарственных средств. Анализ состояния анальгетической терапии в России свидетельствует о диспропорции между интенсивностью болевого синдрома и степенью доступности для пациента лекарственных препаратов, другими словами: чем интенсивнее боль, тем менее доступны пациенту препараты для ее лечения.

При выраженной боли, не контролируемой неопиоидными препаратами, показано назначение опиоидных анальгетиков, подавляющее большинство которых входят в группу наркотических лекарственных средств (НЛС). По данным статистического анализа, представленного Международным комитетом по контролю над наркотиками (МККН) в 2011 г., уровень медицинского потребления НЛС выглядит следующим образом: в США ежедневно на 1 млн человек приходится почти 40 тыс. статистических условных суточных доз (СУСД), в Канаде — >20 тыс. СУСД, в Германии и Австрии — соответственно 20 и 16 тыс. СУСД, в таких европейских странах, как Венгрия, Чехия, Словакия — >3 тыс. СУСД, в России — <200 СУСД. По определению МККН, уровень потребления НЛС, равный 200 СУСД на 1 млн человек в сутки, является **критически** низким. Пользуясь этим показателем в качестве критерия оценки доступности опиоидных анальгетиков, можно сделать однозначный вывод: для большинства нуждающихся в НЛС пациентов эти лекарственные препараты в нашей стране **недоступны**.

Шокирующе низкий уровень медицинского потребления НЛС в России в первую очередь связывают с наркогенным потенциалом этих препаратов. При сравнении пользы и риска применения опиоидных анальгетиков в сознании врача чаще всего на первый план выступают меры контроля за их оборотом. Действительно, в нашей стране существует более 50 нормативных актов, регулирующих правила оборота, хранения и отпуска НЛС. Однако среди этих нормативных актов не имеется ни одного, **ограничивающего показание** к медицинскому применению опиоидных анальгетиков. Но, с

другой стороны, нормативных актов, определяющих четкие критерии назначения и выбора НЛС и **обязывающих** врача их адекватно применять, также не предусмотрено. Таким образом, врач, имеющий полное право назначать НЛС, наравне с этим имеет полное право на субъективную оценку необходимости и своевременности этих назначений и, учитывая проблемы, связанные с наркогенным потенциалом этой группы препаратов, старается выписывать НЛС «как можно реже», «как можно позже», «в минимальных суточных дозах». Здесь уместна цитата из книги А. Гнездилова «Путь на Голгофу»: «...не жуткий ли парадокс: врачи у постели больного ориентируются на милицейскую фуражку, а не на нужды самого больного...». Следствием таких ограничений является неадекватная терапия хронической боли, которая не только ухудшает качество жизни пациентов, но и вызывает обоснованные претензии к врачу.

Анализируя эту, на первый взгляд, парадоксальную ситуацию, необходимо обратиться к ее истокам. В России уже много десятилетий подряд основными НЛС остаются препараты старого поколения — инъекционные формы наркотических анальгетиков (промедола, морфина, омнопона). Если в условиях стационара при кратковременном применении их положительные качества могут с успехом использоваться, то при длительном применении, особенно в амбулаторных условиях, на первое место выступают их недостатки.

Детализируя терапевтические возможности НЛС этого поколения, следует признать, что при работе с инъекционными НЛС в сознании врача действительно должны превалировать меры контроля. Продолжительность анальгетического эффекта инъекционных форм морфина — 3–5 ч, т.е. его минимальная эффективная суточная доза — 40 мг/сут. Однако в связи с быстрым ростом опиоидной толерантности и повышением наркогенного потенциала инъекционных форм НЛС потребность в увеличении доз возрастает в 1,5–2 раза в течение 2–4 нед, что крайне осложняет тактику адекватной анальгезии. На рис. 1 схематически представлено соотношение анальгетического и побочных эффектов инъекционных форм наркотических анальгетиков короткого действия. Следует обратить внимание на рост побочных эффектов и наркогенного потенциала именно на «пиковой концентрации» инвазивных форм НЛС.

Анальгетический эффект промедола — 2–4 ч. Следовательно, при плановой терапии минимальная эффективная суточная доза — 120 мг/сут. В то же время анальгетический

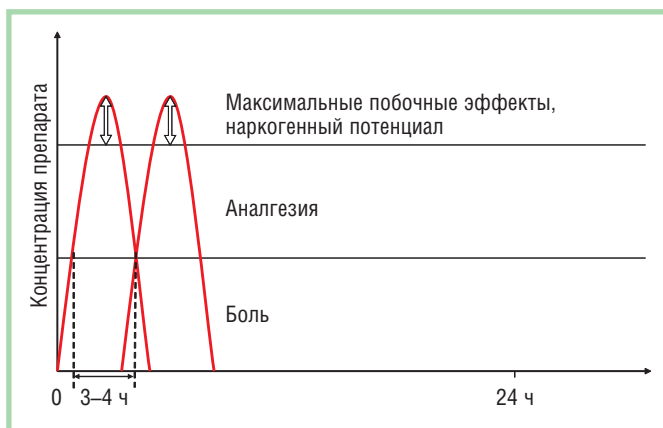


Рис. 1. Соотношение анальгетического и побочных эффектов инъекционных форм наркотических анальгетиков короткого действия

потолок промедола – 160 мг/сут, т.е. «терапевтический коридор» крайне узок. В связи с нейротоксичностью метаболитов промедола продолжительность терапии этим препаратом не должна превышать нескольких суток.

При детальном рассмотрении особенностей применения промедола возникает вопрос о целесообразности даже кратковременного использования этого препарата в терапии хронической боли. Термин «наркотические лекарственные средства» определяет не выраженность анальгетического эффекта препаратов, а принадлежность к определенной учетной группе, связанной с их наркотическим потенциалом. Анальгетический потенциал этих лекарственных средств определяется понятиями «слабые» и «сильные опиоиды». При неэффективности слабых опиоидов, из которых препаратом выбора в России является ненаркотический опиоид трамадол, показано назначение сильных опиоидов, в то время как промедол входит в группу слабых опиоидов, и его терапевтические возможности исчерпываются одновременно с трамаделом (табл. 1). Описанная ситуация делает бессмысленным назначение промедола при неэффективности трамадола в лечении хронической боли.

Применение инъекционных форм НЛС при длительной амбулаторной терапии формирует следующие проблемы:

- низкая продолжительность анальгетического эффекта приводит к неадекватному контролю боли в течение суток (необходимая кратность инъекций не реализуется);
- инъекции наркотических анальгетиков (промедола, морфина, омнопона и др.) формируют быстрое нарастание толерантности (нечувствительности) и как следствие – снижение их анальгетического эффекта и быстрое возрастание суточной потребности.

Кроме того, названные препараты представляют социальную опасность в связи с высоким наркотическим потенциалом, а инъекционные формы всегда являются привлекательным объектом хищения в связи с простотой использования готового раствора. Таким образом, медицинская проблема применения НЛС перерастает в социальную.

В странах с высоким медицинским потреблением НЛС применяются препараты нового поколения, при разработке которых учитывалось противодействие их немедицинскому применению и разрабатывались механизмы этого противодействия. Однако такие НЛС зарегистрированы и в нашей стране.

Еще в конце прошлого века Минздрав Российской Федерации направил в адрес руководителей здравоохранения субъектов Российской Федерации письмо (от 04.08.98 №2510/7280-98-32), в котором указывалось: «Минздрав России, основываясь на заключениях специалистов, информи-

Таблица 1

Эквивалентные суточные дозы опиоидов

Препарат	Эффект, ч		Доза, мг/сут	
Трамадол	6	400–600	Терапевтические возможности исчерпаны	
Промедол	2–4	120–160		
Морфина гидрохлорид	3–5	40	40–70	70–120

рует, что только 3% инкурабельных онкологических больных нуждаются в применении инъекционных форм НЛС – когда локализация опухоли не позволяет использовать альтернативные пути введения препаратов. В подавляющем большинстве случаев (97%) предпочтительно применение неинвазивных лекарственных форм НЛС с пролонгированным механизмом действия». Заключение специалистов основывалось на значительном снижении нежелательных побочных эффектов опиоидов с пролонгированным механизмом действия. Снижение опиоидной толерантности и соответственно повышение «потолка анальгезии» пролонгированных препаратов значительно расширяет их терапевтические возможности (табл. 2).

На рис. 2 схематически представлено соотношение анальгетического и нежелательных побочных эффектов НЛС длительного действия, при которых не образуется пиковых концентраций и соответственно снижается уровень побочных эффектов.

В 1998 г. Минздрав России информировал только об 1 неинвазивной лекарственной форме НЛС с пролонгированным действием – таблетках морфина сульфата. Эта лекарственная форма обеспечивала 12-часовой эффект. Появление в России этого препарата было первым шагом к адекватному применению НЛС в терапии хронической боли. Однако невозможность применения этой лекарственной формы при дисфагиях и ряд нежелательных побочных эффектов (тошнота, рвота, запоры) сужают показания к применению пероральных таблетированных форм НЛС.

Следующим этапом, позволившим значительно улучшить ситуацию, было появление на фармацевтическом рынке России принципиально новой лекарственной формы трансдермальных терапевтических систем (ТТС). Эта лекарственная форма обеспечивала равномерный (с полным исключением пиковых концентраций) эффект на 72 ч (рис. 3) и могла применяться при всех видах дисфагии.

Появление первой ТТС на основе фентанила (Дюрогезик) произвело кардинальный переворот в качестве анальгезии, но в настоящее время эта (резервуарная) лекарственная форма

Таблица 2

Эквивалентные суточные дозы опиоидов

Препарат	Эффект, ч		Доза, мг/сут (ТТС фентанила – мкг/ч)						
Трамадол	6	400–600	Терапевтические возможности исчерпаны						
Промедол	2–4	120–160							
Морфина гидрохлорид	3–5	40	40–70	70–120					
Морфина сульфат, таблетки ретард	12	90–120	120–200	200–300	300–360	360–420	420–480	480–540	540–600 и более
ТТС фентанила	72	25	50	75	100	125	150	175	200 и более

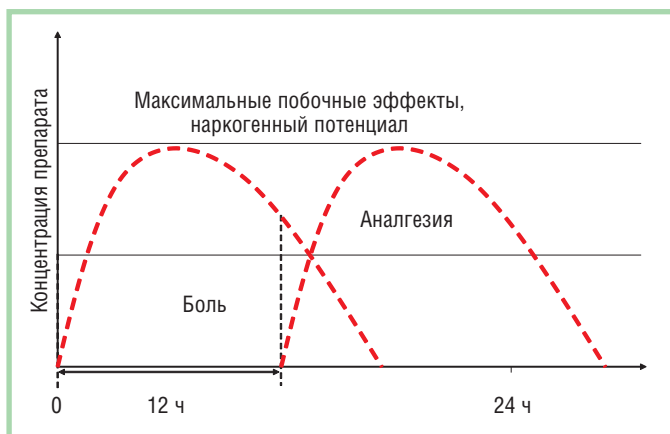


Рис. 2. Соотношение анальгетического и побочных эффектов наркотических анальгетиков в лекарственной форме длительного действия – таблетки ретард

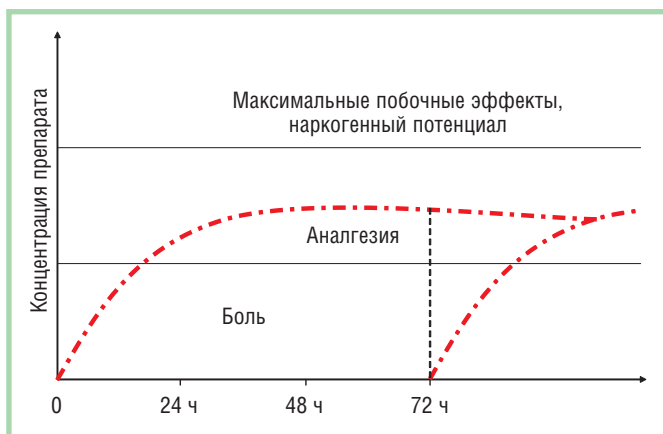


Рис. 3. Соотношение анальгетического и побочных эффектов наркотических анальгетиков в лекарственной форме длительного действия – ТТС

в России уже не применяется. Именно наличие резервуара – емкости, содержащей гель с фентанилом, явилось основным недостатком этого типа ТТС. При внешнем повреждении резервуара происходила потеря активного вещества, а при повреждении поверхности, соприкасающейся с телом пациента, могло начаться неконтролируемое всасывание препарата. Кроме того, существовала опасность извлечения содержимого резервуара для нецелевого использования.

Следующие поколения ТТС (матриксного типа) лишены этих недостатков. Матриксная система 2-го поколения (Дюрогезик Матрикс) представлена содержащей активное вещество основой, которая выполняет функции прилипания, хранения и контроля высвобождения препарата. Применение ТТС такого типа исключает потерю или извлечение активного вещества, но значительное его количество остается в снятом (отработанном) пластыре. Кроме того, процессы растворения и высвобождения препарата могут ухудшать сцепление пластыря с кожей.

Последняя разработка – ТТС III поколения (Фендивия) – содержит в матриксе микрокапли активного вещества (фентанила). Скорость попадания препарата в кровеносную систему регулируется дозирующей мембраной, позволяющей практически полностью использовать активный компонент. Такое строение позволило уменьшить содержание активного вещества, не снижая анальгетического эффекта самой ТТС,

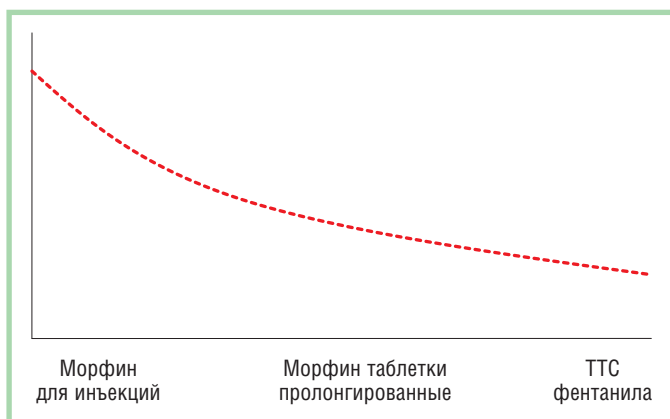


Рис. 4. Схематическое сопоставление наркогенного потенциала инъекционных и пролонгированных форм НЛС

и нивелировать указанные недостатки ТТС предшествующих типов.

Отмечено, что при переходе с терапии на основе инъекционного морфина на терапию пролонгированным морфином в таблетированных формах или на ТТС фентанила у пациентов на фоне адекватной анальгезии отмечались явления абстиненции, т.е. наркогенный потенциал пролонгированных лекарственных форм НЛС оказался значительно ниже, чем у инъекционных лекарственных форм. Кроме того, при переводе пациента с терапии на основе таблетированного пролонгированного морфина на терапию ТТС фентанила в ряде случаев также отмечался абстинентный синдром на фоне адекватной анальгезии, т.е. наркогенный потенциал ТТС фентанила еще ниже, чем у пролонгированного морфина в таблетированных формах. На рис. 4 схематически сопоставлен наркогенный потенциал разных лекарственных форм НЛС.

Сопоставляя пролонгированные формы НЛС (таблетки морфина пролонгированного действия и ТТС фентанила), следует выделить несколько факторов, влияющих на снижение наркотической зависимости от этих препаратов:

- обе пролонгированные лекарственные формы характеризуются отсутствием пиковых концентраций и соответственно замедленным ростом опиоидной толерантности;
- сам синтетический опиоид фентанил имеет сниженный (по сравнению с истинными опиатами) наркогенный потенциал, что еще больше снижает наркотическую зависимость от ТТС фентанила.

Указанные особенности пролонгированных форм НЛС нашли отражение и в нормативной базе по контролю оборота НЛС. Федеральной нормативной базой не предусмотрен возврат в медицинскую организацию **использованных** ТТС и блистеров от таблетированных форм НЛС.

Изложенное позволяет сделать следующий вывод: доступность НЛС для пациентов напрямую зависит от выбора лекарственной формы НЛС. **Длительная адекватная терапия интенсивной боли просто невозможна без применения современных пролонгированных форм НЛС.**

В настоящее время в России эти лекарственные средства имеются в достаточном количестве, позволяющем обеспечить всех нуждающихся в них пациентов. Однако далеко не всеми субъектами Российской Федерации используются возможности улучшения качества терапии болевых синдромов.

В табл. 3 отражены данные Московского эндокринного завода (единственный в РФ поставщик пролонгированных НЛС) о приобретении субъектами РФ современных пролонгированных форм НЛС в 2012 г. Данные сопоставлены с числом пациентов, умерших в регионе от злокачественных новообразований (ЗНО) в течение 1 года.

Показатель обеспечения является условным и может использоваться только для его сопоставления в различных регионах. В табл. 3 внесены сопоставимые по смертности от ЗНО (от 2000 человек в регионе) субъекты РФ, в которых пролонгированные НЛС в 2012 г. применялись в количестве, свидетельствующем о предпосылках к адекватной терапии болевых синдромов. В

других субъектах РФ эти препараты применялись в значительно меньших количествах или не применялись вообще. Необходимо отметить, что обеспечение современными НЛС зависит в первую очередь от административной принадлежности региона (соответственно от руководителей здравоохранения региона). Так, в Москве этот показатель – 1,11, а в Московской области – в десятки раз ниже – 0,04.

Не пытайтесь анализировать причины недостаточного обеспечения пролонгированными НЛС во всех регионах России, считаю необходимым на примере Ставропольского края осветить ряд факторов, способных изменить ситуацию.

Большая часть территории Ставропольского края представлена географически удаленными от центра малонаселенными пунктами с дефицитом врачебных кадров. Общеизвестно, что лекарственное обеспечение (особенно НЛС) в отдаленных районах во многом отличается от такового в крупных городах. С учетом этого фактора Минздрав края проводит административное регулирование основных проблем терапии болевых синдромов и соответственно – адекватного применения НЛС.

Нормативными актами Минздрава края определены:

- контингент больных, которым врач вне зависимости от основного диагноза обязан назначить НЛС;
- критерии своевременности назначения НЛС и методы объективного контроля адекватности терапии НЛС;
- принципы деления опиоидных анальгетиков на препараты, предназначенные только для кратковременной и только для длительной терапии болевых синдромов;
- основные параметры расчета потребности в неинвазивных пролонгированных НЛС для амбулаторной терапии хронических болевых синдромов;
- методика регулярной подготовки врачей по основным принципам терапии болевых синдромов.

Разумеется, качество исполнения региональных нормативных актов иное, чем федеральных, но в ряде районов Ставропольского края после утверждения этих документов показатели обеспечения больных пролонгированными НЛС вплотную приблизились к показателям Москвы. Отсюда сле-

Использование пролонгированных форм НЛС в субъектах РФ в течение 1 года и число пациентов, умерших от ЗНО в этих регионах

Таблица 3

Субъект РФ	Число пациентов, умерших от ЗНО в 2011 г.	Количество пролонгированных НЛС, приобретенных субъектом РФ в 2012 г., упаковки	Показатель обеспечения, упаковка/пациент
Москва	23613	26317	1,11
Кемеровская область	6182	2456	0,39
Оренбургская область	4506	1520	0,34
Приморский край	4164	1119	0,27
Смоленская область	2038	557	0,27
Иркутская область	4759	1243	0,26
Ставропольский край	4907	1178	0,24
Республика Татарстан	6780	1398	0,20
Красноярский край	6228	1233	0,19
Омская область	4020	795	0,19
Калужская область	2446	469	0,19
Свердловская область	9718	1662	0,17

дует, что принятие такой нормативной базы другими субъектами РФ может стать дополнительным фактором улучшения качества терапии болевых синдромов, для чего необходима лишь инициатива руководителей здравоохранения регионов.

В настоящее время Минздрав России активно работает над совершенствованием нормативно-правового регулирования оборота НЛС* и в том числе – над упрощением процедуры их назначения. Вносимые изменения уменьшают количество согласований и повышают самостоятельность врача при назначении НЛС. Обновленные нормативы позволят упростить процесс назначения НЛС, но, к сожалению, не смогут **обязать** врача проводить адекватную терапию боли, предусматривающую назначение необходимых НЛС. Реализация этого направления зависит только от руководителей медицинских структур, отвечающих за организацию лечебного процесса и лекарственного обеспечения в своих регионах.

Таким образом, необходимо повысить персональную ответственность руководителей здравоохранения регионов, в которых нарушается одно из основных прав пациента – право на адекватное обезболивание и соответственно – право на терапию современными лекарственными формами НЛС.

NARCOTIC DRUGS IN RUSSIA

*A. Palekhov, Honored Physician of the Russian Federation
Stavropol Territory Palliative Care Center*

The paper gives data on the use of strong opioids (narcotic drugs) in Russia. It analyzes the main reasons for their insufficient use and defines the basic organizational measures contributing to the higher quality of therapy for chronic pain syndromes.

Key words: pain, narcotic drugs, prolonged-release formulations, regional normative base.

* Приказом №427 от 22.09.12 при Минздраве России создана рабочая группа по подготовке предложений о внесении изменений в нормативные правовые акты в сфере оборота наркотических и психотропных лекарственных средств. Важно, что в эту рабочую группу включены не только работники Минздрава России, но и ведущие российские специалисты по лечению боли, и в их числе – автор этой статьи.