

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Морфин-спинал, раствор для эпидурального и интратекального введения 1 мг/мл

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 мл раствора содержит 1,0 мг морфина гидрохлорида.
Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для эпидурального и интратекального введения.
Прозрачный бесцветный или со слегка желтоватым оттенком раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Периоперационная анальгезия
Эпидурально или интратекально

- в качестве адьюванта к местному анестетику для обезболивания операций, выполняемых в условиях комбинированной общей и эпидуральной, эпидуральной или спинальной анестезии и послеоперационной анальгезии.

Лечение боли

Эпидурально или интратекально

- после травматических хирургических вмешательств
- тяжелые хронические болевые синдромы, когда другие пути введения невозможны из-за появления неприемлемых нежелательных эффектов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Морфин-спинал, раствор 1 мг/мл не содержит консервантов и предназначен для эпидурального и интратекального введения. При использовании для обезболивания операции кесарево сечение предпочтительным является интратекальный путь введения.

Режим дозирования

Эпидуральное введение

У взрослых вводится 1-6 мг каждые 12-24 часа в зависимости от уровня эпидурального введения препарата (поясничной или грудной) и возраста пациента.

Однократное введение морфина эпидурально в поясничном или грудном отделе вызывает анальгезию от 16 до 24 часов.

При введении морфина в поясничном отделе однократная доза не должна превышать 6 мг, при введении в грудном отделе - не более 4 мг.

Ниже приводятся рекомендованные безопасные дозы морфина для эпидурального введения в зависимости от возраста пациента и уровня введения.

Возраст пациента, лет	Доза морфина в мг при эпидуральном введении на уровне Th4-11	Доза морфина в мг при эпидуральном введении на уровне Th12-L4
15-44	4	6
45-65	3	5

66-75	2	
76 и старше	1	2

У ослабленных пациентов доза должна быть уменьшена. Повторное введение морфина может быть назначено через 18-24 часа после первой инъекции.

Примечание: для лечения хронической (в частности, канцерогенной) боли инициальная эпидуральная доза морфина обычно равняется 1/10 от парентеральной дозы (внутривенной или подкожной) и может вводиться как однократно в сутки, так и разделенной на 2 инъекции и введенной с промежутком в 12 часов.

Инtrateкальное введение

Для приготовления раствора для инtrateкального введения морфин гидрохлорид с концентрацией 1 мг/мл следует развести до 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

Ампулу объемом 2 мл, содержащую 2 мг морфина гидрохлорида, развести до 20 мл 0,9% раствором хлорида натрия.

Приготовленные таким образом растворы будут содержать 0,1 мг морфина гидрохлорида в 1 мл.

1-2 мл приготовленного раствора вводится инtrateкально на поясничном уровне.

У взрослых вводится 0,1-0,2 мг через 12-24 часа. Однократное введение 0,1-0,2 мг морфина инtrateкально может обеспечить надежное обезболивание от 18 до 24 часов.

Введение возможно только в поясничном отделе.

Примечание: для лечения хронической (в частности канцерогенной) боли инициальная инtrateкальная доза морфина обычно равняется 1/100 от парентеральной дозы (внутривенной или подкожной) или 1/10 от эпидуральной дозы и может вводиться как однократно в сутки, так и разделенной на 2 инъекции и введенной с промежутком в 12 часов.

Анальгезия при операции кесарево сечение. Инtrateкальное применение морфина является предпочтительным для обезболивания при операции кесарева сечения, и в дозе 0,1-0,2 мг вызывает выраженную анальгезию от 18 до 28 часов. При эпидуральном введении морфина при операции кесарева сечения в дозе от 2 до 5 мг развивается анальгезия продолжительностью от 16 до 24 часов

Предупреждение и терапия осложнений, обусловленных побочными эффектами эпидурального/инtrateкального применения морфина гидрохлорида.

Угнетение дыхания (в том числе и отсроченная, через 10-12 часов после введения препарата, респираторная депрессия), дигестивные нарушения (тошнота, рвота), кожный зуд являются наиболее частыми побочными эффектами нейроаксиального применения морфина и имеют дозозависимый характер.

Риск развития нарушений дыхания возрастает при превышении однократной дозы выше 0,2 мг, при использовании у взрослых доз, не превышающих 0,1 мг, угнетение дыхания не наблюдается.

Постоянная инфузия налоксона в дозе 0,5-0,6 мг/час на протяжении 24 часов после нейроаксиального применения может уменьшить частоту возникновения возможных побочных эффектов. При этом анальгезия сохраняется.

Внутривенное дробное ведение 0,2-0,4 мг налоксона устраняет выраженную депрессию дыхания, после этого рекомендуется титрование налоксона в дозе 5 мкг/кг/час, что позволяет сохранить анальгезию.

Тошнота и рвота купируются введением 0,75-1,25 мг дроперидола внутривенно: при тяжелой упорной рвоте внутривенно вводится налоксон 0,04 – 0,1 мг при отсутствии эффекта – в виде инфузии 1 мг/кг/час.

Для купирования тяжелых форм генерализованного зуда используется дробное введение налоксона 0,04-0,1 мг до получения желаемого эффекта, что позволяет при

этом сохранить анальгезию. Для лечения легких форм зуда можно использовать антигистаминные средства.

Дети

Эпидурально: 0,05-0,1 мг/кг массы тела.

Инtrateкально: 0,02 мг/кг.

В связи с большей продолжительностью действия при эпидуральном и инtrateкальном путях введения, дневная доза при этих путях введения часто соответствует однократной дозе.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста (обычно 75 лет и старше) могут быть чувствительны к общему воздействию морфина. Поэтому рекомендуется либо снижать дозу в 2 раза либо увеличивать интервал между введениями в 2 раза.

Пациенты с нарушением функции печени и/или почек

У пациентов с печеночной и/или почечной дисфункцией дозу морфина следует подбирать с особенной осторожностью.

Способ применения

ПРИ ЭПИДУРАЛЬНОМ ИЛИ ИНТРАТЕКАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ МОРФИНА ИМЕЕТСЯ ПОВЫШЕННЫЙ РИСК ПЕРЕДОЗИРОВКИ, ЧТО ПРИВОДИТ К УГНЕТЕНИЮ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА. ТОКСИЧЕСКИЕ ДОЗЫ ВЫЗЫВАЮТ ПОЯВЛЕНИЕ ПЕРИОДИЧЕСКОГО ДЫХАНИЯ И ПОСЛЕДУЮЩУЮ СМЕРТЬ В РЕЗУЛЬТАТЕ ОСТАНОВКИ ДЫХАНИЯ. ЭПИДУРАЛЬНОЕ И ИНТРАТЕКАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ МОРФИНА ДОЛЖНО ПРОВОДИТЬСЯ ТОЛЬКО ПОДГОТОВЛЕННЫМ ПЕРСОНАЛОМ. СЛЕДУЕТ СОБЛЮДАТЬ ОСОБУЮ ОСТОРОЖНОСТЬ!

Несмотря на переносимость достаточно высоких доз, терапия морфином должна начинаться с минимально эффективных доз.

Эпидуральное и инtrateкальное введение морфина предполагает наличие следующих условий: препарат не должен содержать консервантов, должен использоваться подготовленным персоналом, должны быть созданы условия для интенсивного наблюдения за пациентом в течение 24 часов после введения препарата ввиду риска отсроченной депрессии дыхания.

Пациенты старше 65 лет, истощенные больные, после обширных операций особенно на грудной клетке и верхнем этаже брюшной полости, при одновременном назначении других опиатов или седативных препаратов должны госпитализироваться в палаты реанимации для обеспечения мониторинга витальных функций.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к опиатам
- бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких
- состояния, сопровождающиеся высоким внутричерепным давлением, кома, травмы головного мозга, угнетение дыхательного центра (в т.ч. на фоне алкогольного или наркотического отравления) и ЦНС
- паралитическая кишечная непроходимость
- феохромоцитома (из-за риска возникновения сосудосуживающего эффекта вследствие высвобождения гистамина)
- эпидурально и инtrateкально: при нарушениях свертывающей системы крови, инфекции кожи в области эпи/инtrateкальной пункции; синдроме сонного апноэ.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью (ограниченное применение)

Детский возраст до 1 года, пожилой возраст, при болях в животе, аритмии, судорогах, лекарственной зависимости (в т.ч. и в анамнезе), алкоголизме, суицидальных наклонностях, эмоциональной лабильности, желчнокаменной болезни, хирургических вмешательствах на ЖКТ и мочевыводящей системе, при печеночной или почечной недостаточности, обструктивных или воспалительных заболеваниях кишечника, доброкачественной гиперплазии предстательной железы с задержкой мочи, стриктурах уретры, эпилептическом синдроме, гипотиреозе, легочно-сердечной недостаточности на фоне хронических заболеваний легких, при одновременном лечении ингибиторами МАО.

Оперативное родоразрешение, обезболивание родов. Эпидуральная/интратекальная регионарная анестезия и анальгезия комбинацией местных анестетиков и опиатов являются наиболее безопасными и эффективными методами обезболивания в акушерстве. Синергизм местно-анестезирующего препарата и морфина позволяет уменьшить дозы препаратов из обеих групп и обеспечить полноценную анальгезию с минимальными побочными действиями у матери и плода. Безопасными дозами морфина для комбинированного с местными анестетиками эпидурального введения являются от 2 до 6 мг, интратекально – 0,05-0,2 мг.

Однократное введение морфина в эпидуральное пространство или интратекально в указанных выше дозировках не вызывает значимой депрессии дыхания у новорожденного. Интратекальное обезболивание родов морфином (без местного анестетика) показано тем пациенткам из группы риска, которые не могут перенести симпатической блокады, вызываемой местными анестетиками при регионарной анестезии родов (врожденные пороки сердца – аортальный стеноз, тетрада Фалло, синдром Эйзенменгера, легочная гипертензия).

Во время лечения недопустимо употребление алкоголя!

При продолжительном приеме могут возникнуть толерантность и зависимость от препарата!

При эпидуральном или интратекальном введении следует иметь в виду возможность развития респираторной депрессии и необходимость проведения ИВЛ.

Одновременное применение других препаратов, действующих на ЦНС, допускается только с разрешения и под наблюдением врача. При возникновении тошноты и рвоты можно применять комбинацию с низкими дозами нейролептиков, обладающих противорвотным действием (фенотиазин, дроперидол). Для уменьшения побочного действия на кишечник можно использовать слабительные средства.

В послеоперационном периоде на фоне действия препаратов для общей анестезии и миорелаксантов, а также при назначении других препаратов для терапии боли, доза морфина должна быть скорректирована.

Поскольку риск возникновения симптомов отмены при внезапном прерывании лечения тем выше, чем больше доза, на этапе прекращения лечения дозу следует уменьшать.

Серотониновый синдром: при одновременном применении морфина с серотонинергическими лекарственными средствами необходимо тщательно наблюдать за пациентами, если развились следующие симптомы: возбуждение, галлюцинации, учащенное сердцебиение, лихорадка, повышенное потоотделение, озноб или тремор, мышечные подергивания (мышечные судороги) или ригидность (скованность), нарушение координации, тошнота, рвота или понос. Симптомы, как правило, развиваются в течение нескольких часов до нескольких дней от начала одновременной терапии опиоидов с другими препаратами. Однако симптомы могут развиваться и позднее, особенно после увеличения дозы препаратов. При подозрении на серотониновый синдром необходимо прекратить применение опиоидов и/или других одновременно принимаемых лекарственных средств.

Надпочечниковая недостаточность: следует тщательно наблюдать за пациентами,

если выявлены симптомы надпочечниковой недостаточности, такие как тошнота, рвота, потеря аппетита, усталость, слабость, головокружение или низкое кровяное давление. При подозрении на надпочечниковую недостаточность необходимо провести диагностическое тестирование. В случае необходимости, при положительном результате исследования, необходимо назначить лечение кортикостероидами и отменить опиоиды. Если прием опиоидов прекращен, необходимо выполнить последующую оценку функции надпочечников, чтобы определить необходимость продолжения или прекращения кортикостероидной терапии.

Андрогенная недостаточность: постоянное применение опиоидов может повлиять на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, что может привести к андрогенной недостаточности, которая проявляется в виде низкого либидо, импотенции, эректильной дисфункции, аменореи и бесплодия. В случае появления симптомов или признаков дефицита андрогенов необходимо провести лабораторную диагностику.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Усиливает действие снотворных, седативных, местно-анестезирующих ЛС, препаратов для общей анестезии и анксиолитиков.

При сочетании с агонистами-антагонистами опиоидных рецепторов (бупренорфин) действие морфина ослабевает; на фоне лекарственной зависимости и прекращения приема морфина это способствует ускорению развития синдрома «отмены», при этом частично снижается выраженность этих симптомов.

При одновременном применении опиоидов и серотонинергических лекарственных средств может развиваться серотониновый синдром, даже при применении препаратов в рекомендованных дозах. Если показано одновременное применение опиоидов и серотонинергических препаратов, необходимо тщательно наблюдать за пациентами, особенно в начале терапии и при повышении дозы (см. раздел 4.4 «Серотониновый синдром»).

При совместном назначении с морфином ингибиторов МАО возможны тяжелые побочные эффекты со стороны дыхательного и сосудодвигательного центров (гипо- или гипертензия). Поэтому для оценки эффектов взаимодействия следует снизить начальную дозу до 1/4 от рекомендуемой.

При одновременном приеме с бета-адреноблокаторами возможно усиление угнетающего действия на ЦНС, с допамином - уменьшение анальгетического действия морфина, с циметидином – усиление угнетения дыхания, с др. опиоидными анальгетиками – угнетение ЦНС, дыхания, снижение АД.

Хлорпромазин усиливает миотический, седативный и анальгезирующий эффекты морфина.

Производные фенотиазина и барбитуратов усиливают гипотензивный эффект и увеличивают риск возникновения угнетения дыхания.

Налоксон устраняет вызванное морфином угнетение дыхания и ЦНС; для нивелирования нежелательных эффектов агонистов-антагонистов (бупренорфин, пентозацина), применяемых для снижения дозы морфина, могут потребоваться большие дозы налоксона.

Антагонист опиоидных рецепторов пролонгированного действия налтрексон вызывает появление симптомов «синдрома отмены» на фоне наркотической зависимости, которые продолжаются 48 часов.

Морфин усиливает гипотензивный эффект лекарственных средств, снижающих артериальное давление (в т.ч. ганглиоблокаторов, диуретиков).

Морфин конкурентно ингибирует печеночный метаболизм зидовудина и снижает его клиренс (повышает риск их обоюдной интоксикации).

Лекарственные средства с антихолинэстеразной активностью, противодиарейные ЛС (в т.ч. лоперамид) повышают риск возникновения запора вплоть до кишечной

непроходимости, задержки мочи и угнетения ЦНС.

Морфин снижает эффект метоклопрамида, может нарушать всасывание мексилетина.

Морфин разрушается в щелочной среде.

Морфина гидрохлорид несовместим с окислителями (происходит образование более токсичного диоксиморфина), щелочами и веществами, обладающими щелочной реакцией (вследствие выпадения основания морфина в осадок), танином и дубильными веществами (образуется осадок – танат морфина), бромидами и йодидами.

Несовместимо применение морфина с аминофиллином и натриевыми солями барбитуратов и фенитоина. Также морфин несовместим с ацикловиром натрия, доксорубицином, флуороурацилом, фуросемидом, гепарином натрия, прометазинном гидрохлоридом и тетрациклинами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Морфин допускается применять во время беременности, если польза для матери однозначно превышает риск для плода. В акушерстве применяется эпидуральная/интратекальная регионарная анестезия и анальгезия комбинацией местных анестетиков и морфина. Синергизм местно-анестезирующего препарата и морфина позволяет уменьшить дозы препаратов из обеих групп.

Морфин способен как удлинять, так и сокращать продолжительность схваток.

При длительном применении во время беременности сообщалось о развитии синдрома «отмены» у новорожденных.

Новорожденных, матерям которых вводили наркотические анальгетики во время родов, следует наблюдать на предмет угнетения дыхания и синдрома «отмены», а также вводить антагонисты опиоидных рецепторов при необходимости.

Данные о медицинском применении недостаточны для оценки потенциального тератогенного риска. Сообщалось о потенциальной связи с повышенной частотой развития грыж. Морфин проникает через плацентарный барьер. Исследования у животных свидетельствуют о потенциальных нарушениях у потомства при применении во время беременности: аномалии развития центральной нервной системы, задержка роста, атрофия яичек, нарушения в нейромедиаторных системах.

Получены однозначные данные о мутагенности морфина: морфин является кластогеном, этот эффект в том числе проявляется в генеративных клеточных линиях.

Фертильность

У некоторых видов животных морфин оказывал влияние на половое поведение самцов и фертильность самок.

Вследствие мутагенных свойств морфина его следует вводить как мужчинам, так и женщинам с детородным потенциалом, использующим эффективные методы контрацепции.

Лактация

Морфин проникает в грудное молоко, его концентрация в нем превышает плазменную концентрацию у матери. Поскольку у новорожденных может достигаться клинически значимая концентрация, грудное вскармливание не рекомендуется.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время лечения не следует управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Оценка частоты возникновения нежелательных реакций осуществлялась по следующей

градации: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, $<1/100$), очень редко ($<1/10\ 000$), частота не известна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Со стороны пищеварительной системы

Часто: тошнота и рвота (чаще в начале терапии), запор.

Нечасто: сухость слизистой оболочки рта, анорексия, спазм гладкой мускулатуры желчевыводящих путей, гастралгия.

Редко: гепатотоксичность с признаками холестаза, при тяжелых воспалительных заболеваниях кишечника – атония, паралитический илеус, токсический мегаколон.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: снижение АД, тахикардия.

Нечасто: брадикардия, повышение АД.

Со стороны дыхательной системы

Часто: угнетение дыхания.

Нечасто: бронхоспазм.

Со стороны нервной системы

Часто: головокружение, сонливость, выраженная утомляемость, общая слабость.

Нечасто: головная боль, тремор, непроизвольные мышечные подергивания, дискоординация мышечных движений, парестезии, нервозность, депрессия, спутанность сознания, повышение внутричерепного давления с вероятностью последующего нарушения мозгового кровообращения, бессонница.

Редко: беспокойный сон, угнетение ЦНС, на фоне больших доз – ригидность мышц (особенно дыхательных), парадоксальное возбуждение, беспокойство.

Частота неизвестна: судороги, кошмарные сновидения, седативное или возбуждающее действие (особенно у пожилых пациентов), делирий, снижение способности к концентрации внимания.

Со стороны мочеполовой системы

Нечасто: снижение диуреза, спазм мочеточников (затруднение и боль при мочеиспускании, частые позывы к мочеиспусканию), снижение либидо, снижение потенции.

Частота неизвестна: спазм сфинктера мочевого пузыря, нарушение оттока мочи или усугубление этого состояния при гиперплазии предстательной железы и стенозе мочеиспускательного канала.

Со стороны репродуктивной системы

Неизвестно: эректильная дисфункция, отсутствие менструации, бесплодие. В случае развития данных побочных реакций необходимо выполнить оценку уровня половых гормонов.

Аллергические реакции

Часто: свистящее дыхание, гиперемия лица, сыпь кожи лица.

Нечасто: кожная сыпь, крапивница, зуд, отек лица, отек гортани, ларингоспазм, озноб.

Реакции в месте введения

Часто: гиперемия, отек, жжение в месте инъекции.

Прочие

Часто: повышенная потливость, дисфония.

Нечасто: нарушение четкости зрительного восприятия, миоз, нистагм, эйфория или ощущение дискомфорта.

Частота неизвестна: звон в ушах, лекарственная зависимость, толерантность, синдром «отмены» (зевота, чихание, ринит, нервозность, раздражительность, потливость, тремор, мышечные боли, диарея, тошнота и рвота, тахикардия, мидриаз, гипертермия, анорексия, спазмы в желудке, общая слабость, головная боль и др. вегетативные симптомы).

При эпидуральном/спинальном применении морфина для анальгезии у беременных

возможна реактивация латентной герпетической инфекции (очень редко, частота неизвестна).

При одновременном применении морфина с серотонинергическими лекарственными средствами необходимо тщательно наблюдать за пациентами, если развились следующие симптомы: возбуждение, галлюцинации, учащенное сердцебиение, лихорадка, повышенное потоотделение, озноб или тремор, мышечные подергивания (мышечные судороги) или ригидность (скованность), нарушение координации, тошнота, рвота или понос (см. раздел 4.4 «Серотониновый синдром»).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

4.9. Передозировка

Симптомы острой и хронической передозировки: холодный липкий пот, миоз, спутанность сознания, головокружение, сонливость, резкая слабость или усталость, снижение артериального давления, брадикардия, снижение частоты дыхания, делирий, галлюцинации, мышечная ригидность, судороги, в тяжелых случаях – потеря сознания, остановка дыхания, кома.

Неотложная помощь: восстановление проходимости дыхательных путей, устранение гипоксемии, при необходимости - ИВЛ, поддержание сердечной деятельности и АД, в/в введение специфического антидота – налоксона в разовой дозе 0,2-0,4 мг с повторным введением через 2-3 минуты до достижения суммарной дозы 10 мг; начальная доза налоксона для детей – 0,01 мг/кг.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Опиоиды. Природные алкалоиды опия.

АТХ: N02AA01.

Наркотический анальгетик. Агонист опиоидных рецепторов (мю-, каппа-, дельта-). Угнетает передачу болевых импульсов в ЦНС, снижает эмоциональную оценку боли, вызывает эйфорию (повышает настроение, вызывает ощущение душевного комфорта, благодушия и радужных перспектив вне зависимости от реального положения вещей), которая способствует формированию лекарственной зависимости (психической и физической). В высоких дозах оказывает снотворный эффект. Тормозит условные рефлексы, снижает возбудимость кашлевого центра, вызывает возбуждение центра глазодвигательного нерва (миоз) и n.vagus (брадикардия). Повышает тонус гладкой мускулатуры внутренних органов (вызывая бронхоспазм, спазм гладкой мускулатуры желчевыводящих путей и сфинктера Одди), повышает тонус сфинктеров мочевого пузыря, ослабляет перистальтику кишечника (что приводит к развитию запора), усиливает перистальтику желудка, ускоряет его опорожнение. Может стимулировать хеморецепторы пусковой зоны рвотного центра и вызывать тошноту и рвоту. Снижает секреторную активность ЖКТ, основной обмен и температуру тела. Угнетает дыхательный и рвотный центры (поэтому повторные введения морфина или применение препаратов, стимулирующих рвоту, рвоты не вызывают).

Супраспинальную анальгезию, эйфорию, физическую зависимость, угнетение дыхания, возбуждение центров *p.vagus* связывают с влиянием на мю-рецепторы. Стимуляция каппа-рецепторов вызывает спинальную анальгезию, а также седативный эффект, миоз. Возбуждение дельта-рецепторов вызывает анальгезию. Действие развивается через 15-60 мин после эпидурального или интратекального введения.

Эпидуральное введение морфина обеспечивает сегментарную анальгезию вследствие блокады опиоидных рецепторов в заднем роге спинного мозга, участвующего в ноцицепции, при крайне низком содержании препарата в системе общей циркуляции. Из-за низкой липофильности морфина, аккумуляция препарата в ликворе приводит к увеличению продолжительности анальгезии и распространению зоны ее действия в ростральном направлении вместе с током цереброспинальной жидкости.

При интратекальном пути введения анальгезия наступает быстрее, чем при эпидуральном введении, поскольку прямое введение ЛС в субарахноидальное пространство исключает предварительное накопление и адсорбцию части препарата структурами эпидурального пространства. Остальные показатели фармакодинамики не отличаются от таковых при эпидуральном пути введения. Эффект при однократном эпидуральном или интратекальном введении продолжается до 24 часов.

5.2. Фармакокинетические свойства

5.2.1. Абсорбция

После внутримышечной инъекции абсорбция морфина протекает быстро и полностью, через 20 минут концентрация (C_{max}) препарата достигает своего пика.

Морфин связывается с примерно 20-35 % белков плазмы крови, преимущественно с альбуминовой фракцией. Объем распределения составляет 1-4,7 л/кг после однократного внутривенного введения 4-10 мг препарата. Высокие концентрации морфина обнаруживаются в тканях печени, почках, желудочно-кишечном тракте и мышцах. Проникает через гематоэнцефалический барьер.

5.2.2. Метаболизм

Морфин метаболизируется преимущественно в печени, а также в эпителии кишечника. Важным этапом является глюкуронирование фенолгидроксильной группы посредством печеночной уридинфосфат-глюкуронилтрансферазы и N-деметилирования. Основными метаболитами являются морфин-3-глюкуронид (преимущественно) и морфин-6-глюкуронид (в меньшей степени). Кроме того, образуются сульфат-конъюгаты и окисленные метаболиты, такие как норморфин, морфин-N-оксид и морфин, гидроксильный в положении 2. Период полувыведения глюкуронидов гораздо продолжительнее, нежели свободного морфина. Морфин-6-глюкуронид биологически активен. Вероятность пролонгированного действия у пациентов с почечной недостаточностью может быть обусловлена этим метаболитом.

5.2.3. Выведение

После парентерального применения морфина в моче обнаруживается 80 % введенной дозы: 10 % в неизменном виде, 4 % в виде норморфина и 65 % - в виде глюкуронидов: морфин-3-глюкуронид и морфин-6-глюкуронид (в соотношении 10:1). Конечный период полувыведения морфина подвержен большим внутрииндивидуальным вариациям. После парентерального введения средние значения периода полувыведения составляют 1,7-4,5 часов, иногда достигая 9 часов. Приблизительно 10 % глюкуронидов морфина выводятся с желчью, попадая в фекалии.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях *in vitro* и на лабораторных животных природные опиоиды, такие как морфин, проявляют различное действие на звенья иммунной системы. Клиническая

значимость данных явлений не известна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кислоты хлористоводородной 0,1 М раствор, вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 15 °С до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл или по 2 мл в ампулы нейтрального стекла. По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем и скарификатором ампульным помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Остатки лекарственного препарата следует утилизировать в соответствии с принятой процедурой утилизации наркотических лекарственных средств.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс:(+375 17) 222 78 38,

моб. тел. (+375 44) 781 06 00,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА