АлексАнн

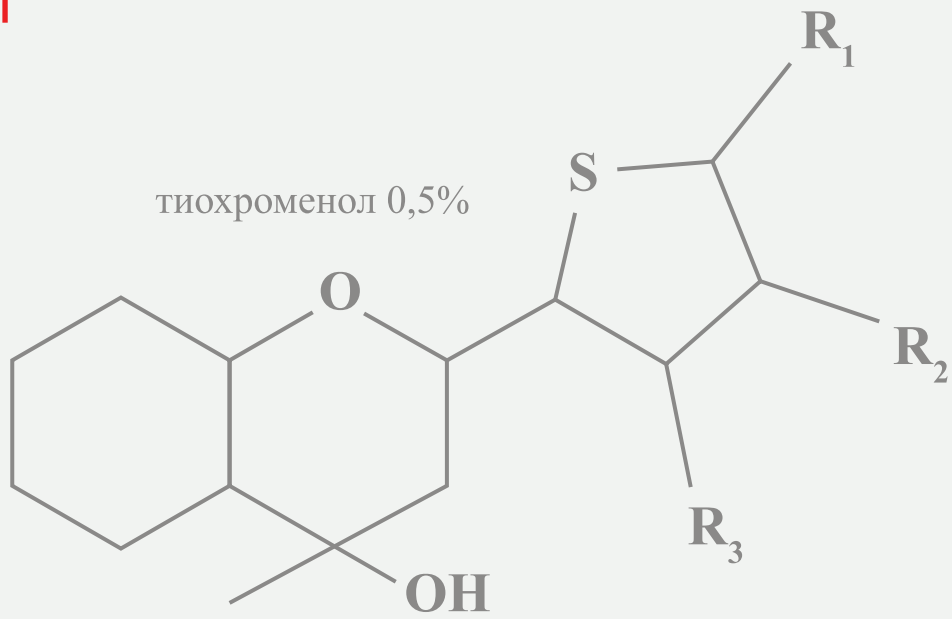
НЕНАРКОТИЧЕСКИЙ АНАЛЬГЕТИК
ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

МЕТОМЕНОЛ®

раствор для инъекций

КЛИНИЧЕСКИЕ И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

тиохроменол 0,5%



ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оригинальный лекарственный препарат для ветеринарного применения **МЕТОМЕНОЛ®** *(раствор для инъекций) (производитель ООО «АлексАнн», РФ))* – ненаркотический анальгетик центрального действия, содержащий в качестве действующего вещества производное 2Н-хромена тиохроменол *(4,7-диметил-2-(тиофен-2-ил) октагидро-2Н-хромен-4-ол)*.

Патент «Производные 2Н-хромена в качестве анальгезирующих средств» RU 2555361C1 от 2014-07-08.

Торговое наименование: МЕТОМЕНОЛ®

Код АТХ: N02BG

Лекарственная форма: раствор для инъекций.

Состав (на 1 мл):
тиохроменол 5 мг *и вспомогательные вещества*: бензиловый спирт, пропиленгликоля дикаприлокапрат.

Форма выпуска, упаковка препарата МЕТОМЕНОЛ®:

По внешнему виду препарат представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Выпускается в стеклянных флаконах по 10 мл.

1. Фармакологическое действие: Препарат обладает анальгетическим действием, механизм которого реализуется через каннабиноидные CB1-рецепторы, дофаминовые D1- и D2-рецепторы *(агонист)*. В результате действия препарата происходит снижение активности ноцицептивной и повышение активности антиноцицептивной систем организма. Опиоидные рецепторы не вовлечены в реализацию анальгетического эффекта, в связи с чем побочные эффекты, свойственные наркотическим анальгетикам (***«синдром отмены»***) не проявляются. Тиохроменол не обладает гепатотоксичностью, нефротоксичностью, ульцерогенным действием.

Клинико-фармакологическая группа: неопиоидный анальгезирующий препарат центрального действия.

2. Фармакокинетика: Тиохроменол, действующее вещество препарата **МЕТОМЕНОЛ®**, активно проникает из места инъекции в системный кровоток после подкожного введения собакам ***(через 15-30 минут),*** его терапевтическая концентрация поддерживается до **24 часов**.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) **CHR** из плазмы крови после подкожного введения составляет **17,6 ч**. Максимальная концентрация **CHR** в плазме крови собак достигается через 2-3 часа после однократного подкожного введения препарата, среднее значение C_{max} 16,7 нг/мл.

Средняя площадь под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t}) – 296,8 нг/мл*ч, $AUC_{0-\infty}$ – 350,1 нг/мл*ч, среднее время удержания препарата в организме – **24,4 часа**.

Тиохроменол не метаболизируется, выводится через печень и почки в неизменном виде. У пациентов с нарушенной функцией почек период полувыведения препарата может быть увеличен.

3. Показания к применению:

Препарат предназначен для купирования боли различного генеза:

- болевой синдром вследствие травм и воспалительных соматических заболеваний *(болевой синдром в костно-мышечной системе при травмах, растяжении связок и вывихов суставов, воспалении – артриты, тендиниты, бурситы; зубная боль)*;
- боль в послеоперационном периоде;
- хроническая боль, в т.ч. соматическая *(посттравматическая, при остеоартрозе)*, нейропатическая;
- висцеральные боли *(при гастроэнтерите, энтерите, колите, перитоните, панкреатите и др.)*;
- боли у онкопациентов;
- премедикация перед проведением хирургической операции.

4. Порядок применения

МЕТОМЕНОЛ® вводится **в дозах 0,1-0,2 мл на 1 кг массы тела** *(0,5-1 мг тиохроменола на 1 кг массы тела)* подкожно 1-2 раза в сутки.

Доза устанавливается индивидуально в зависимости от интенсивности болевого синдрома и реакции животного.

Продолжительность лечения 1-9 дней.

Возможно применение препарата в составе мультимодальной аналгезии в послеоперационный период и для премедикации.

При применении препарата **МЕТОМЕНОЛ®** в премедикацию рекомендуется контролировать показатели гемодинамики, температуру тела. Прямого действия на дыхательный центр тиохроменол не оказывает.

5. Побочные эффекты: При применении в рекомендованных дозах не выявлено.

В исследовании субхронической токсичности на лабораторных животных *(доза превышает терапевтическую не менее, чем в 38 раз)* отмечена устойчивая гипотермия, изменение двигательной активности, зернистая дистрофия печени *(вследствие нарушения метаболизма триглицеридов – компонентов вспомогательного вещества препарата)*.

У собак при 10-кратной передозировке отмечается понижение температуры тела на 0,4-1,0 ºС, умеренная брадикардия, у некоторых животных может наблюдаться прогрессирующая брадикардия, гипотония, сопровождающаяся боковым положением тела.

6. Противопоказания к применению: не выявлено. При применении препарата в составе мультимодальной аналгезии *(в премедикацию)* рекомендуется контролировать показатели гемодинамики, температуру тела.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ:

По степени воздействия на организм лекарственный препарат относится к веществам малоопасным *(4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007)*.

При введении доз тиохроменола в 4000 раз превышающих терапевтические признаки острой интоксикации у лабораторных животных отсутствуют. Длительное введение *(90-дневное)* введение тиохроменола лабораторным животным *(крысы)* в терапевтической и 100-кратной терапевтической дозе не вызывает негативных изменений морфо-биохимических показателей крови, не сопровождается развитием дистрофических, деструктивных, очаговых склеротических изменений внутренних органов. Длительное введение терапевтической дозы 1 мг/кг сопровождается увеличением привесов животных, а 100-кратной терапевтической дозы – незначительным их снижением.

Курсовое *(15-дневное)* подкожное введение препарата **МЕТОМЕНОЛ®** в дозах **1 мг/кг, 25 мг/кг** и **50 мг/кг** *(в пересчете на действующее вещество)* не приводит к развитию клинических симптомов интоксикации и гибели лабораторных крыс, не сопровождается развитием патоморфологических изменений, свидетельствующих о токсическом влиянии и ульцерогенном действии. Отмеченные побочные эффекты при многократном введении **высоких доз** *(25 мг/кг и 50 мг/кг)* препарата были обратимы и включали: понижение температуры тела у самцов крыс на 0,5-0,9 ºС; повышение уровня лейкоцитов в пределах видовой нормы; снижение уровня общего белка у самцов крыс на 10-12%; тенденцию к повышению уровня триглицеридов на 25-45%. Отмечено умеренное снижение потребления корма *(на 18-20%)* при многократном подкожном введении препарата **МЕТОМЕНОЛ®** в дозе **50 мг/кг**.

Препарат **МЕТОМЕНОЛ®** не обладает местнораздражающим, аллергизирующим, канцерогенным, мутагенным, эмбриотоксическим, фототоксическим и тератогенным действием. Не оказывает ульцерогенного действия.

При однократном и многократном подкожном введении собакам в дозах двух-пятикратно превышающих терапевтические негативных эффектов не выявлено.

При однократном введении собакам 10-кратной терапевтической дозы наблюдалась умеренная брадикардия *(в течение первых 10-12 часов)*, понижение температуры тела *(на 0,4-1,0 ºС в течение первых 24 часов)*, умеренное повышение отдельных биохимических показателей крови *(АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ)*, формирование безболезненного уплотнения в месте введения. Данные изменения носили обратимый характер и проходили после отмены препарата. У 20% собак прогрессирующая брадикардия и гипотония потребовали фармакологической коррекции.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Для изучения анальгетической активности использованы общепринятые тесты, рекомендованные «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. Миронова А.Н. 2012 г. Исследования выполнены в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова». Согласно результатам испытаний **МЕТОМЕНОЛ®** обладает выраженной активностью в отношении соматической, висцеральной и тонической воспалительной боли. В отношении острой фазы соматической боли, обусловленной непосредственным воздействием на первичные афференты боли, а также при тонической боли воспалительного генеза анальгетический эффект препарата сопоставим с эффектом морфина гидрохлорида и превосходит кетопрофен. В эксперименте in vivo продолжительность анальгетического эффекта после однократного подкожного введения в дозе **1 мг/кг** *(в пересчете на действующее вещество тиохроменол)* до **24 часов**.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Согласно полученным результатам применение препарата **МЕТОМЕНОЛ®** собакам и кошкам в дозе **0,1-0,2 мл/кг** обеспечивает анальгетический эффект в послеоперационный период *(овариогистерэктомия, мастэктомия, остеосинтез, ампутация конечности, экстирпация зубов и т.д.)*, при висцеральной боли *(энтерит, в т.ч. вирусной этиологии, цистит)*, соматической боли *(травмы, заболевания опорно-двигательного аппарата (артрит/артроз), пиодермия)*, а также у онкологических пациентов. **Анальгетический эффект наблюдается в течение 12-24 часов** *(в зависимости от вида боли и выбранной дозы)*.

При оперативных вмешательствах с целью упреждающей аналгезии возможно использование препарата **МЕТОМЕНОЛ®** в премедикацию. При его назначении в сочетании с атропином, димедролом и такими средствами для общей анестезии как Золетил, Ксилазин, Пропофол нежелательных явлений не отмечено, уровень аналгезии во время травматичных операций с *(мастэктомия, остеосинтез и т.д.)* оценивается как достаточный.

Клинические исследования эффективности препарата МЕТОМЕНОЛ® проведены на базе:

- **КИ МТ-ОДА-01/2023** на базе ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина;
- **КИ МТ-ОГЭ_МЭ-01/2023** на базе ветеринарной клиники «Биоконтроль», г. Москва;
- **НИР CHR-C_ОГЭ-01/2019** на базе ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия Ветеринарной медицины имени Н.Э.Баумана»;
- **КИ МТ-БС-01/2023** Зооветеринарный центр «Лимпопо», г. Воронеж.

КИ МТ-ОГЭ_МЭ-01/2023

«Оценка эффективности лекарственного препарата с анальгетической активностью **МЕТОМЕНОЛ®** в сравнении со стандартным протоколом аналгезии при выраженном болевом синдроме у собак».

Место проведения исследования (МПИ): Ветеринарная клиника «Биоконтроль», г. Москва.

Дизайн исследования: Открытое, контролируемое, рандомизированное, проспективное исследование в параллельных группах.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

КИ – клиническое исследование
ОГЭ – овариогистерэктомия
МЭ – мастэктомия
УМЭ – унилактеральная мастэктомия
Т½ – период полувыведения
АД – артериальное давление
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
в/в – внутривенно
в/м – внутримышечно
п/к – подкожно
ИПС – инфузия с постоянной скоростью
$\mathbf{C}_{max}$ – максимальная плазменная концентрация
$\mathbf{AUC}_{0-t}$ – площадь под кривой «плазменная концентрация-время» с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке t
$\mathbf{AUC}_{0-\infty}$ – площадь под кривой «плазменная концентрация-время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности

Целевые животные: собаки, 38 животных.

Критерии включения животных в исследование:

- собаки после операций, сопровождающихся выраженной болью *(унилатеральная мастэктомия, овариогистерэктомия (ОГЭ));*
- стабильное состояние животного после окончания операции;
- своевременно вакцинированные животные.

Критерии невключения животных в исследование:

- возраст моложе 8 месяцев или старше 15 лет;
- пациенты 4-5 степени по классификации ASA-ВИТАР *(пациенты с хроническими заболеваниями в стадии близкой к декомпенсации;*

пациенты в критическом физическом состоянии, которое дает мало шансов на выживание даже при отсутствии хирургического лечения);

- признаки неврологического дефицита/нарушения работы ЦНС *(судороги, парез, повреждение спинного мозга);*
- признаки отека легких или появление ряда других угрожающих жизни клинических проявлений, требующих немедленных реанимационных действий;
- сочетанные оперативные вмешательства ;
- расширенный объем резекции;
- применение во время операции анальгетических лекарственных препаратов, не предусмотренных планом исследования;
- диагностированный сахарный диабет;
- хроническая боль в анамнезе.

Критерии исключения животных из исследования:

- возникновение серьезных *(связанных с угрозой жизни)* побочных явлений и побочных реакций;
- признаки отека легких, внутреннего кровотечения или появление ряда других угрожающих жизни клинических проявлений, требующих немедленных реанимационных действий;
- необходимость дополнительного хирургического вмешательства *(неплановые, повторные оперативные вмешательства);*
- применение других анальгетических лекарственных препаратов, не предусмотренных Планом исследования.

Протокол аналгезии во время оперативного вмешательства:

Во время операции овариогистерэктомия аналгезия была обеспечена введением следующих препаратов (препараты с анальгетической активностью выделены жирным шрифтом):

Анестезия:

Пропофол (Миралек, РФ) **6 мг/кг в/в.**

Золетил (Virbac, Франция) **1,0 мг/кг/час в/в капельно.**

Лидокаин (Фармстандарт-Лексредства, РФ) **4 мг/кг эпидурально.**

Во время операции мастэктомия аналгезия была обеспечена введением следующих препаратов:

Премедикация:

Трамвет® 3 мг/кг в/в *(только в контрольной группе)*.

Также в контрольной группе двум собакам был назначен габапентин **(50 мг)**, двум собакам ацепромазин **0,02 мг/кг** *(для контроля эмоционального статуса)*.

Анестезия:

Золетил 1,0 мг/кг/час в/в капельно.

Регионарная межфасциальная анестезия:
Ропивакаин (Фармзащита НПЦ, РФ) **1-2 мг/кг**.

Протокол послеоперационной аналгезии:

после операции овариогистерэктомия:

- ***Контрольная группа:*** сразу после завершения операции мелоксикам *(препарат Мелоксивет 0,2%)* **0,2 мг/кг, в/м**; **Трамвет® 4 мг/кг в/м**. Другие препараты для обеспечения аналгезии, в т.ч. «спасательной аналгезии» не применяли.
- ***Опытная группа:*** препарат **МЕТОМЕНОЛ®** подкожно в дозе **0,1 мл/кг** сразу после завершения операции однократно. Другие препараты для обеспечения аналгезии, в т.ч. «спасательной аналгезии» не применяли.

после операции мастэктомия

- ***Контрольная группа:***
  У всех животных **(n=15)** использована мультимодальная аналгезия. Сразу после окончания операции вводили препарат **Трамвет® 3-4 мг/кг в/м**, однократно, НПВС *(мелоксикам 0,2 мг/кг в/м или метамизол натрия 20-25 мг/кг в/м)* в зависимости от состояния пациента вводили одновременно с препаратом **Трамвет®** или спустя через 2-5 часов *(при нарастаниях признаков боли)*. **Лидокаин (ИП 50 мкг/кг/мин в/в капельно)** был дополнительно назначен двум собакам.
- ***Опытная группа:***
  Мультимодальная аналгезия с применением препарата **МЕТОМЕНОЛ®** использована у 13 из 15 животных, двум собакам был применен только препарат **МЕТОМЕНОЛ®**.

  Препарат **МЕТОМЕНОЛ®** вводили подкожно в дозе **0,2 мл/кг** сразу после завершения операции. В случае появления/нарастания признаков боли *(от 11 баллов и выше по шкале Глазго)* дополнительно однократно вводили препарат **МЕТОМЕНОЛ®** в дозе **0,1-0,2 мл/кг** (п/к) или **НПВС** *(мелоксикам 0,2 мг/кг, в/м или метамизол натрия 20-25 мг/кг, в/м)*. Двум собакам был дополнительно назначен **лидокаин (ИПС 50 мкг/кг/мин в/в капельно)**.

Порядок применения препарата МЕТОМЕНОЛ®:

После окончания операции овариогистерэктомия препарат **МЕТОМЕНОЛ®** вводили собакам подкожно в дозе **0,1 мл/кг однократно**.

После операции мастэктомия препарат **МЕТОМЕНОЛ®** вводили собакам подкожно в дозе **0,2 мл/кг** *(сразу после окончания операции)*. Пяти собакам опытной группы УМЭ (33,3%) в течение первых **24 часов** суток препарат **МЕТОМЕНОЛ®** был введен повторно в дозе **0,1-0,2 мл/кг, п/к**. Максимальная суточная доза препарата **МЕТОМЕНОЛ®** не превышала **0,4 мл/кг**.

Оцениваемые параметры:

1. Оценка уровня боли по шкале Глазго

Для оценки боли в послеоперационном периоде была использована шкала Глазго.

Периодичность оценки боли:

- после операции **УМЭ** через 1-3-6-12-24 часа после первого введения анальгетического средства;
- после операции **ОГЭ** через 1-3-6 часов после первого введения анальгетического средства

Через 6 часов после операции **ОГЭ** оценка боли по шкале Глазго предусматривалась только в случае наличия признаков боли. Продолжительность наблюдений – первые 24 часа после операции.

2. Клинический осмотр *(в послеоперационный период)*

Показатели: общее состояние *(фиксировали время восстановления способности к перемещению, время появления жажды, аппетита)*, частота сердечных сокращений (**ЧСС**), артериальное давление (**АД**), частота дыхательных движений (**ЧДД**), температура тела.

Периодичность:

- после операции **УМЭ** – сразу после окончания операции *(до введения анальгетика)* и далее через 1-3-6-12-24 часа после первого введения анальгетического средства;
- после операции **ОГЭ** – через 1-3-6 часов после введения анальгетического средства; далее за собаками продолжали наблюдение в течение первых суток после операции, оценивали общее состояние *(в том числе проявление нежелательных реакций/осложнений, наличие клинических признаков боли, требующей «спасательной аналгезии»)*.

Измеряли **АД** *(МЛ-410 VET «Микролюкс»)*, температуру тела *(FDTH-VO-3, Китай, 2022)*.

3. Нежелательные явления

В течение всего периода наблюдений регистрировали нежелательные явления, побочные эффекты, в т.ч. наличие местной реакции.

ОЦЕНКА БОЛИ ПО ШКАЛЕ ГЛАЗГО В БАЛЛАХ

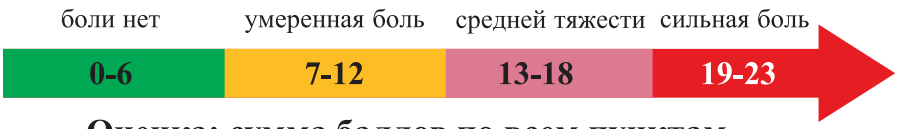
А	ПОВЕДЕНИЕ В КЛЕТКЕ	
1. Общее состояние:		
Ведет себя тихо		0
Скулит		1
Стонет		2
Кричит/Воет		3
2. Внимание на рану:		
Не обращает внимания		0
Смотрит на место повреждения		1
Лижет		2
Чешет		3
Кусает или грызет		4

Б*	ЕСЛИ ВЫВЕСТИ ИЗ КЛЕТКИ	
Нормально идет		0
Хромает		1
Идет медленно и неохотно		2
Идет скованно, напряженно		3
Отказывается идти		4

В	ОТВЕТ НА ПАЛЬПАЦИЮ	
Не реагирует		0
Смотрит вокруг, озирается		1
Вздрагивает		2
Рычит или защищается		3
Кусает или грызет		4
Скулит		5

Г1	В ЦЕЛОМ	
Поза:		
В комфортной позе		0
Не может устроиться		1
Беспокоится		2
Скованна, напряжена		3
Неподвижна в одной позе, регидна		4

Г2	В ЦЕЛОМ	
Эмоциональное состояние собаки:		
Жизнерадостная, довольная		0
Притихшая, довольная		1
Безразличная, не реагирует на раздражители		2
Тревожная, нервная		3
Выраженно угнетенная, не отвечает на раздражители		4



Оценка: сумма баллов по всем пунктам

*** РАЗДЕЛ Б**

При нарушении локомоции, вызванной действием седативных препаратов, анестетиков или других лекарственных средств, а также политравмами (переломами) конечностей и таза, **РАЗДЕЛ Б** следует пропустить.

ВЫВОДЫ ПО КИ МТ-ОГЭ_МЭ-01/2023

1. Однократное подкожное введение препарата **МЕТОМЕНОЛ®** в дозе **0,1 мл/кг** собакам после операции овариогистерэктомия обеспечивает достаточную аналгезию в течение **24 часов** после операции.

Выраженность анальгетического эффекта сопоставима со стандартной схемой послеоперационной аналгезии (**Трамвет® 4 мг/кг в/м однократно** и **мелоксикам 0,2 мл/кг в/м однократно**).

2. Применение препарата **МЕТОМЕНОЛ®** в суточной дозе **0,2-0,4 мл/кг** в схеме мультимодальной аналгезии позволяет обеспечить адекватный контроль боли у собак после операции унилатеральная мастэктомия.

3. Анальгетический эффект после однократной подкожной инъекции препарата **МЕТОМЕНОЛ®** в дозе **0,2 мл/кг** сопоставим с эффектом после однократного внутримышечного введения препарата **Трамвет®** в дозе **3-4 мг/кг**, однако продолжительность данного анальгетического эффекта у препарата **МЕТОМЕНОЛ®** достоверно больше: 10,6±1,05 часа против 3,3±0,29 часов *($p<0,05$)*, соответственно.

4. Анальгетический эффект препарата **МЕТОМЕНОЛ®** сопоставим с эффектом после введения комбинации анальгетических препаратов **Трамвет® (3-4 мг/кг)** и **мелоксикам (0,2 мл/кг)** при использовании данных лекарственных средств у собак сразу после операций унилатеральная мастэктомия и овариогистерэктомия.

5. Препарат **МЕТОМЕНОЛ®** может быть использован собакам в качестве анальгетического средства:

- после операции овариогистерэктомия в дозе 0,1 мл/кг подкожно 1 раз в сутки;
- после операции мастэктомия в дозе 0,2 мл/кг подкожно 1-2 раза в сутки.

6. После операции мастэктомия препарат **МЕТОМЕНОЛ®** рекомендуется использовать в схеме мультимодальной аналгезии; увеличения частоты возникновения нежелательных явлений, побочных эффектов при использовании комбинаций с метамизолом натрия, мелоксикамом, **ИПС** лидокаина в течение 24-часового периода наблюдений не отмечено.

7. Использование препарата **МЕТОМЕНОЛ®** как анальгетического средства у собак после операций овариогистерэктомия и мастэктомия не оказывает отрицательного влияния на основные физикальные показатели (***ЧСС, АД, ЧДД****, температура тела, темпы восстановления двигательной активности*).

8. Нежелательных явлений и побочных эффектов, в том числе местной реакции при применении препарата **МЕТОМЕНОЛ®** не выявлено.

АлексАнн

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

8 (495) 221-01-58

doctor@cellprotection.ru

Производитель:
ООО «АлексАнн»