МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Инновации в лечении хронической боли

Д.м.н., профессор Новиков Георгий Андреевич

Москва, 16 сентября 2021 г.

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

ВРАЧИ ЛЕЧЕБНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

должны знать:

- показания и противопоказания к оказанию паллиативной медицинской помощи
- структуру системы паллиативной медицинской помощи
- маршрутизацию пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи

должны владеть современной методологией :

- терапии хронической боли
- контроля симптомов
- улучшения качества жизни
- психологической поддержки

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Распространенность патологических симптомов в течение финального года жизни *



* Higginson I. *Epidemiologically based needs assessment for palliative and terminal care.* Abingdon, Radcliffe Medical Press, 1997.

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Наиболее распространенные виды хронической боли:

- головная,
- в спине,
- онкологического генеза,
- суставная,
- нейрогенная,
- психогенная.

Боль при раке

- Боль в связи с разрушением тканей
- Боль в результате обструкции органов
- Боль в результате сдавления нерва
- Боль, вызванная метастазами в кости

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ЗНО *

Боль сильной или средней интенсивности - 38,0%

1. во время противоопухолевого лечения - 55,0%
2. при метастазах или в терминальной стадии - 66,4%,
3. после радикального лечения - 39,3%

* van den Beuken-van Everdingen MH et al. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Symptom Manage. 2016; 51(6): 1070-1090.

Профессиональная компетенция по комплексной оценке и определению тактики лечения хронической боли

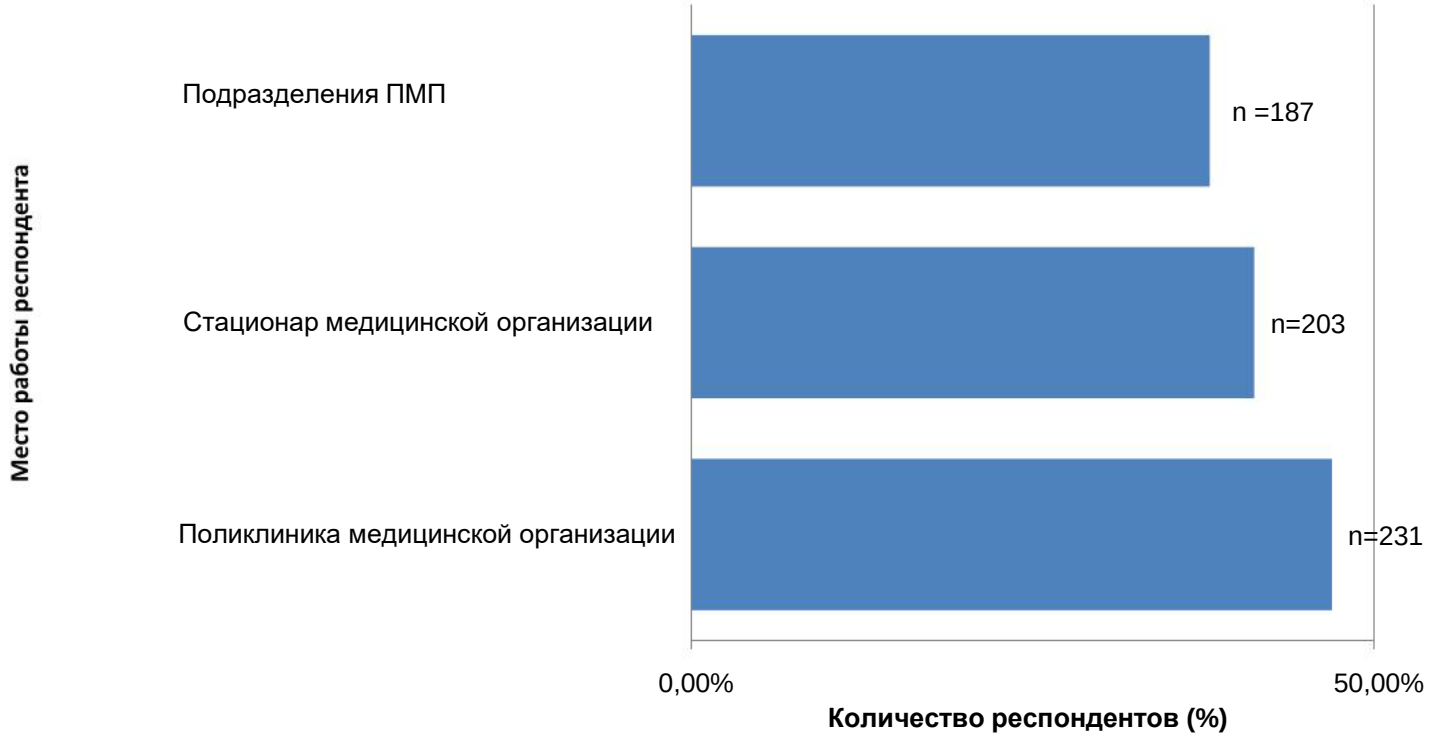
Медицинский работник должен:

- **знать этиологию, патогенез и принципы лечения хронической боли**
- **понимать особенности различных видов хронических болевых синдромов**
- **уметь назначить соответствующее эффективное противоболевое лечение**

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

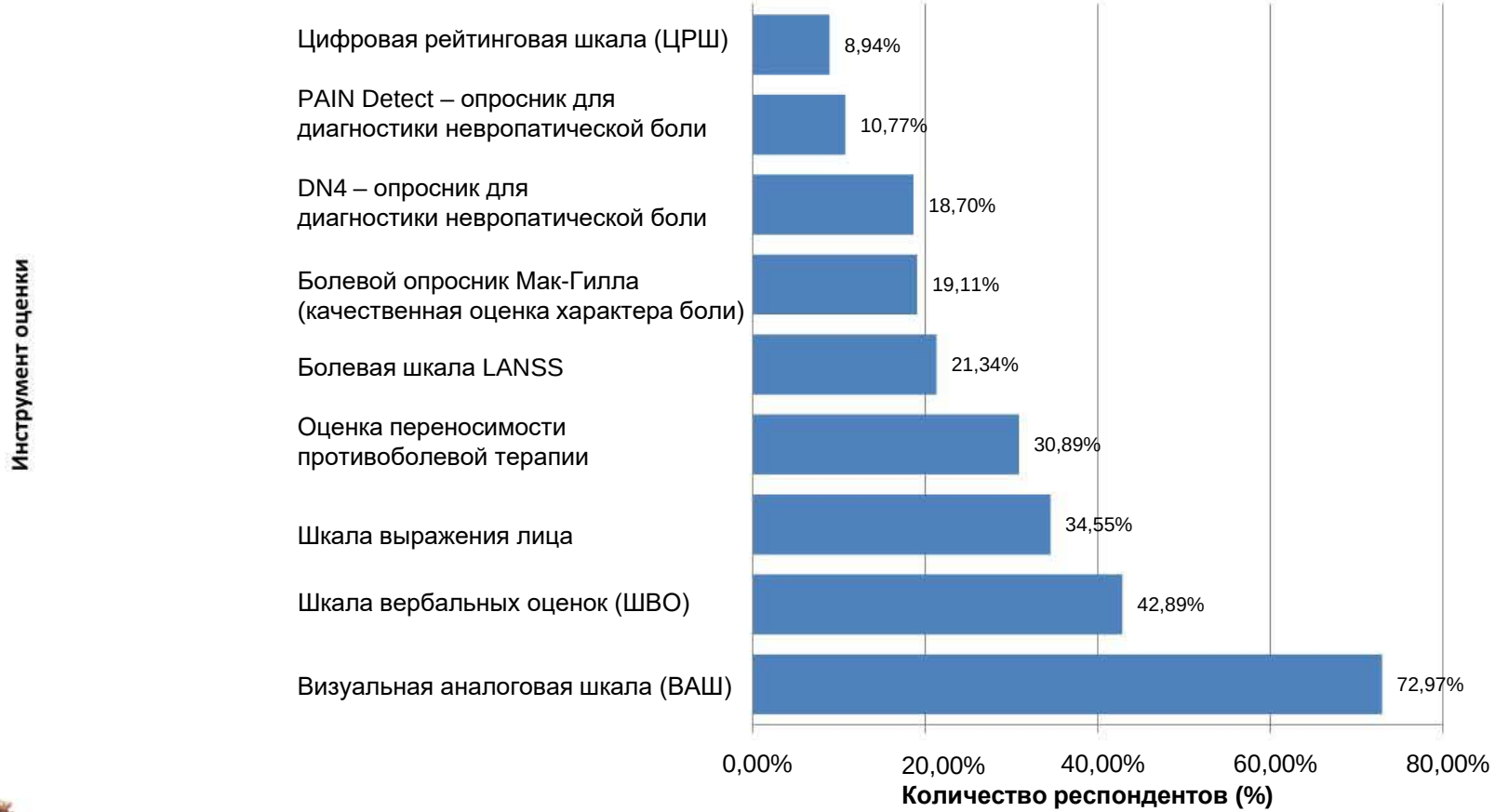
Распределение респондентов по месту работы (n=492)*

* -129 респондентов (26,21%) указали как основное место работы, так и по совместительству в подразделениях ПМП



ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Инструменты оценки боли и эффективности обезболивающей терапии (n=492)*



ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ПОТРЕБНОСТИ ПАЦИЕНТОВ В КОНТРОЛЕ СИМПТОМОВ:

- Боль (всех типов)
- Респираторные проблемы (одышка, кашель)
- Желудочно-кишечные проблемы (запор, тошнота, рвота, сухость во рту, воспаление слизистой оболочки полости рта, диарея)
- Бредовое состояние
- Раны, язвы, кожная сыпь и повреждения кожи
- Нарушение сна
- Утомляемость
- Потеря аппетита
- Анемия
- Сонливость или вялость
- Потливость

ОЦЕНКА ВРАЧАМИ НАЛИЧИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ

Общая доля пациентов с ХБ:

- различной интенсивности – 70,99% ($CI_{95\%}$: 69,32%; 72,62%)

Доля пациентов с ХБ:

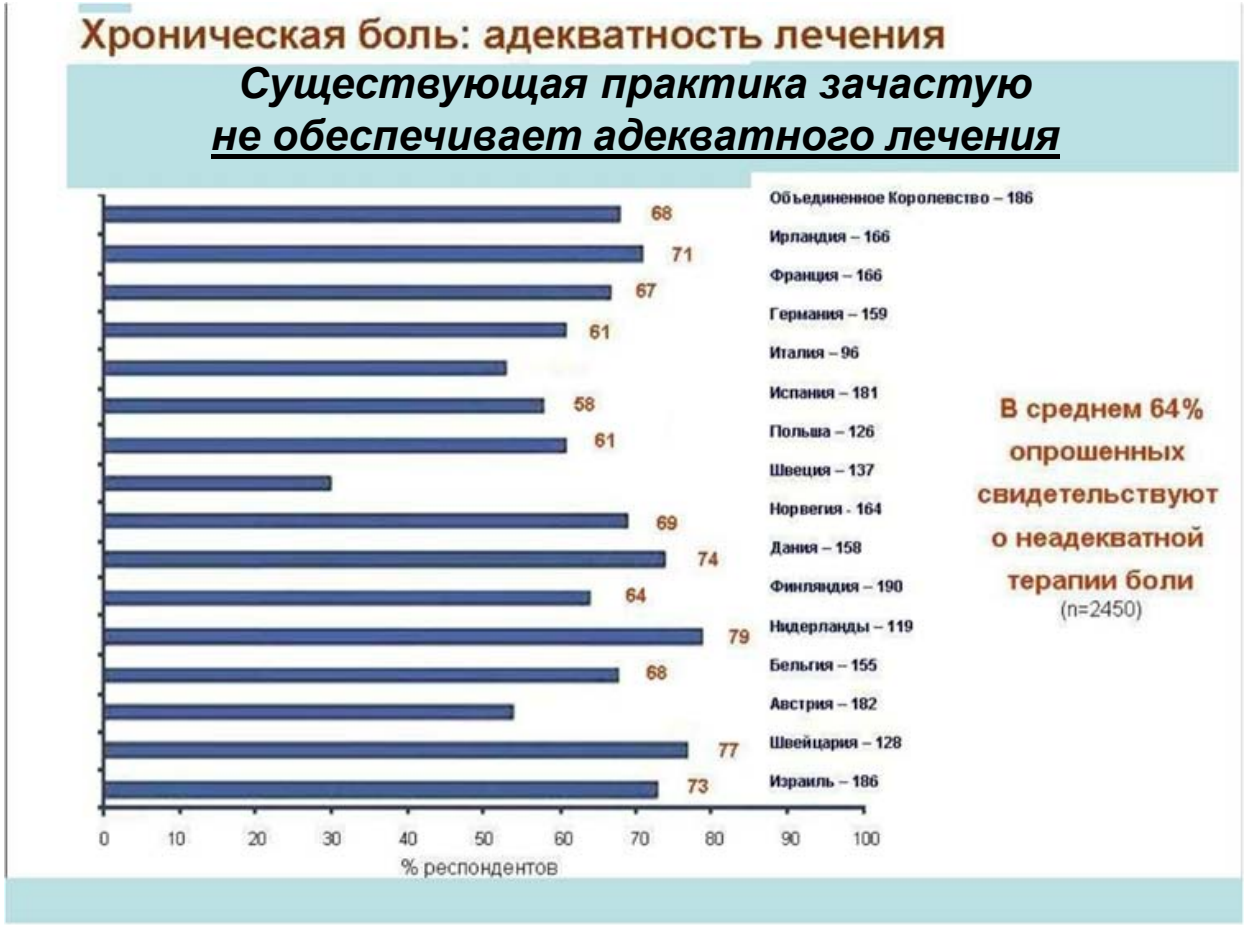
- средней и сильной интенсивности – 33,95% ($CI_{95\%}$ (32,29%-35,73%)

Факторы, определяющие индивидуальную оценку боли:

- локализация и характер повреждения
- природа повреждающего фактора
- психологическое состояние
- индивидуальный жизненный опыт пациента

Выраженность боли может не соответствовать объективной тяжести повреждения, поскольку определяющим в интерпретации болевого ощущения является психоэмоциональное состояние индивидуума!

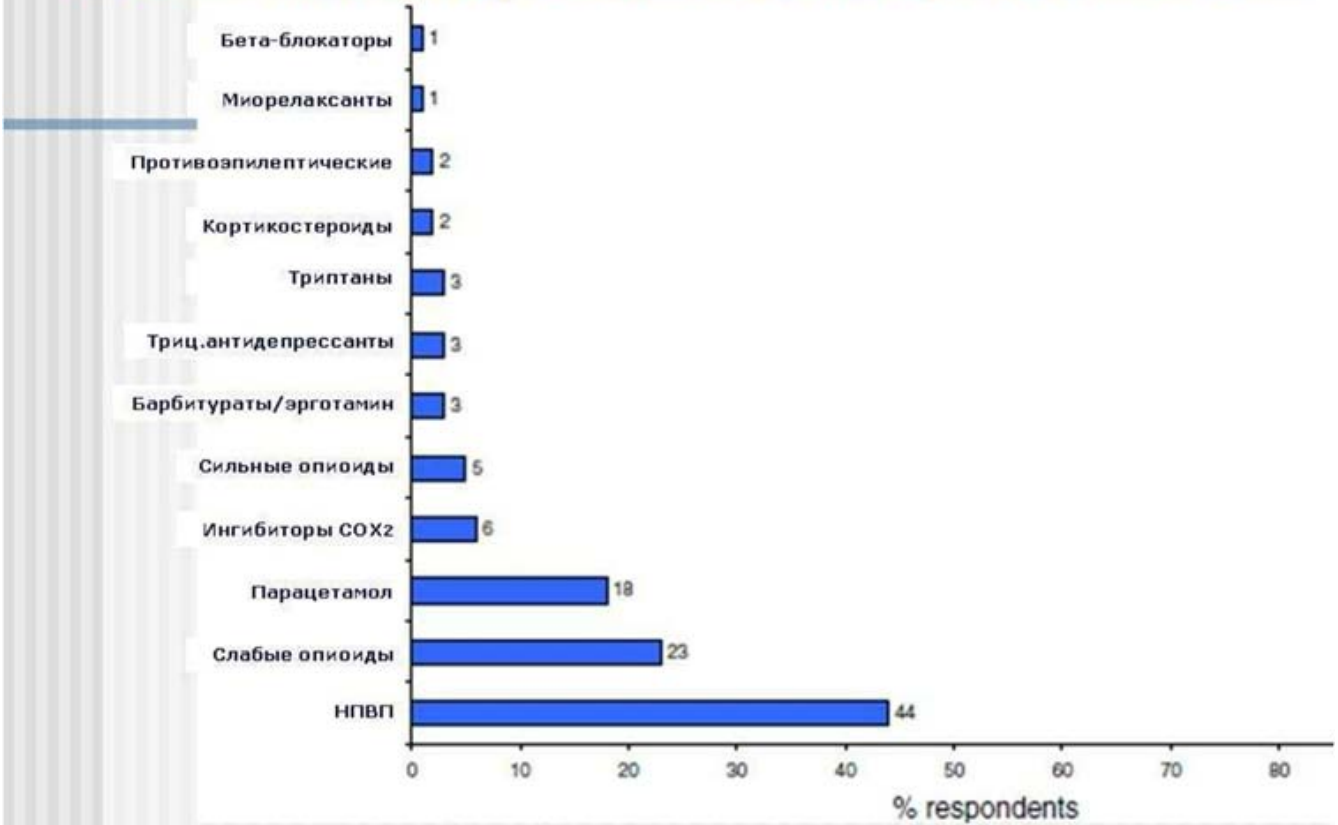
ЛЕЧЕНИЕ



* Harald Breivik et al. *European Journal of Pain 10 (2006) 287-333*

ЛЕЧЕНИЕ

Лекарственные средства, принимаемые пациентами по рекомендации врача для лечения хронической боли*



* Harald Breivik et al. *European Journal of Pain 10 (2006) 287-333*

ЛЕЧЕНИЕ

Применение опиоидов для лечения хронической онкологической боли в Европе

3030 онкологических больных в 143 подразделениях паллиативной помощи в 21 Европейской стране.

***Умеренная боль*:**

кодеин (8%),

трамадол (8%),

декстропропоксифен (5%)

дигидрокодеин (2%).

Интенсивная боль:

п/о морфин (21%+19%);

в/в и п/к морфин (10%);

ТТС фентанила (14%)

оксикодон (4%)

метадон (2%),

диаморфин (2%)

гидроморфон (1%)

Klepstad, Kaasa, Cherny, Hanks, de Conno, 2005

ЛЕЧЕНИЕ

Морфина сульфат - МСТ континус
Таблетки ретард 10, 30, 60, 100 мг

Достоинства:

- **высокий анальгетический потенциал**
- **продолжительность аналгезии до 12 часов**
- **неинвазивность и удобство перорального приема**
- **отсутствие «потолка» анальгетической дозы**
- **управляемость аналгезии, быстрый подбор дозы**

Недостатки:

- выраженные классические для опиоидов побочные эффекты (ЖКТ-запор, тошнота, рвота)
- активные метаболиты
- гистаминоподобные реакции (бронхоспазм, крапивница)

ИННОВАЦИИ

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ ПРИ СОХРАНЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА*

- **Создание новых препаратов с улучшенным профилем безопасности** *(тапентадол)*
- **Создание лекарственных форм, препятствующих нецелевому применению (***эмбеда)*
- **Создание комбинированных препаратов, содержащих опиоид-агонист с высоким анальгетическим потенциалом и опиоид-антагонист, блокирующий периферические опиатные рецепторы ЖКТ** *(таргин)*
- **Активная разработка новых технологий, препятствующих злоупотреблению или нецелевому применению опиоидов**

(DETERx™, Small Molecule Delivery , BIO-MD™ Prodrug Technology)

* - Mercadante S., Porzio G., Gebbia V. New opioids. J Clin Oncol. 2014 Jun 1;32(16):1671-6; Пчелинцев М В. Комбинированные препараты содержащие опиаты и антагонисты опиатных рецепторов в повышении безопасности терапии интенсивной боли Врач 2012 11:38-42; Smith H.S. Combination Opioid Analgesics. Pain Physician 2008; 11:201-214; Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. Opioid formulations designed to resist/deter abuse. Drugs 2010;70(13):1657–1675; Webster L. Update on abuse-resistant and abuse-deterrent approaches to opioid formulations. Pain Med 2009;10(S2):S124–S133

* Ahmedzai et al. Eur J Cancer. 1995; 31A Suppl 6():S2-7.

Обоснование разработки нового комбинированного препарата

- **Оксикодон, входящий в состав Таргина, имеет высокий уровень энтеральной биодоступности и обеспечивает эффективную анальгезию**

- **Налоксон, входящий в состав Таргина, значительно снижает развитие запоров, вызываемых оксикодоном, сохраняя нормальную функцию кишечника**

Обоснование разработки нового комбинированного препарата

Оксикодон

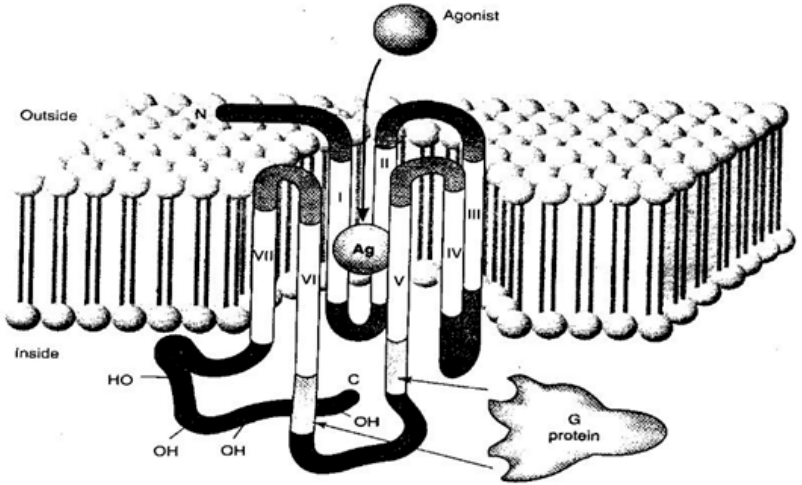
- Высокоэффективный опиоидный препарат III ступени ВОЗ
- Агонист в отношении μ-, δ- и к- опиоидных рецепторов
- Обладает высокой биодоступностью
- Отсутствие активных метаболитов с обезболивающим действием
- Накоплены клинические данные десятилетий использования
- Изученный профиль побочных эффектов

Обоснование разработки нового комбинированного препарата *Налоксон*

- Антагонист опиоидных рецепторов
- Обладает более высокой аффинностью в отношении μ-рецепторов стенки кишки по сравнению с оксикодоном
- Обладает высоким эффектом первого прохождения
- Обладает крайне низкой биодоступностью при приеме внутрь (2-3%)
- Центральный обезболивающий эффект оксикодона остается неизменным
- Имеет изученный профиль побочных эффектов

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ



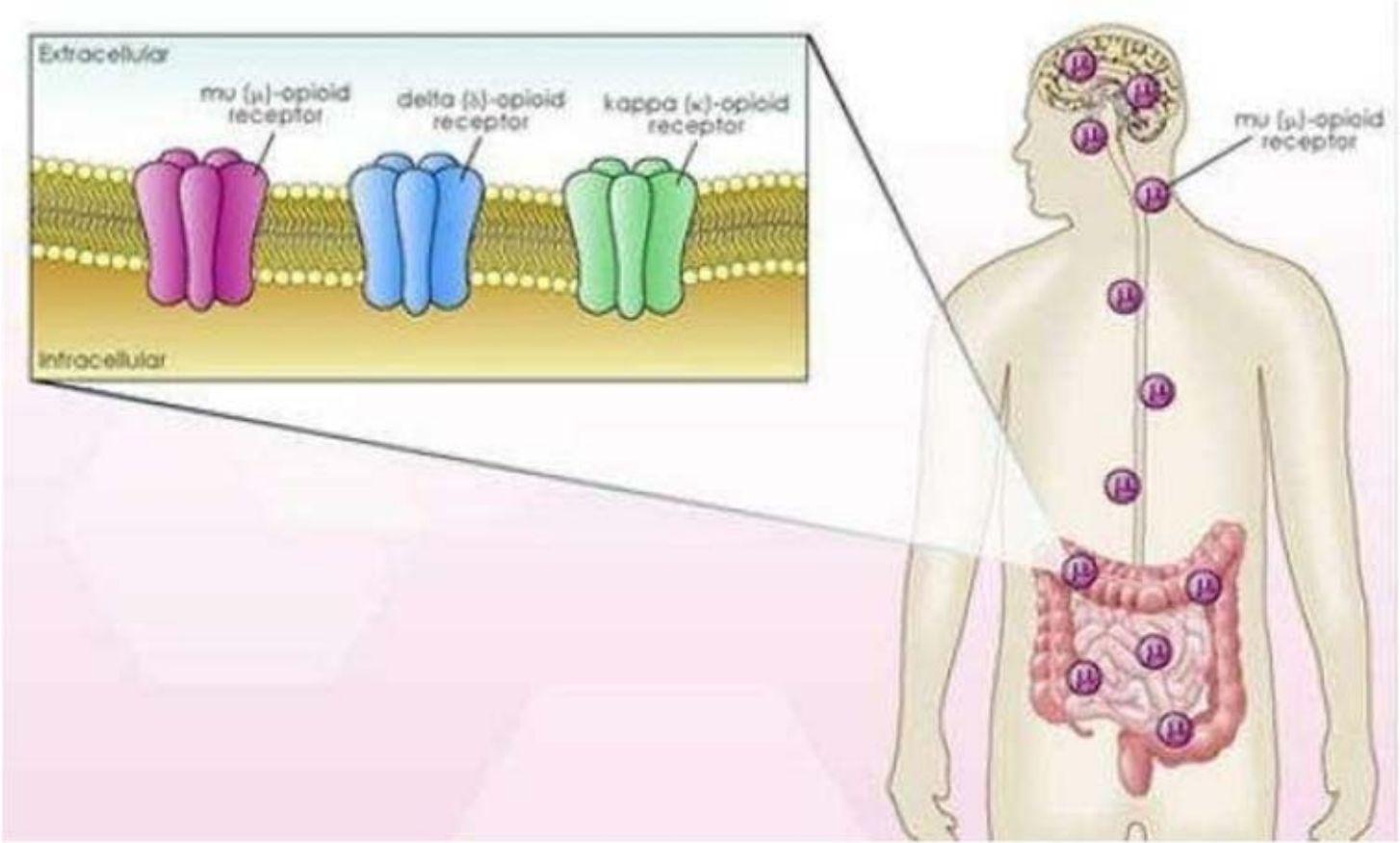
Опиаты имеют места специфического связывания в мозгу –опиатные рецепторы

Опиатные рецепторы гетерогенны

Выделяют «мю», «дельта» и «каппа» подтипы опиатных рецепторов

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

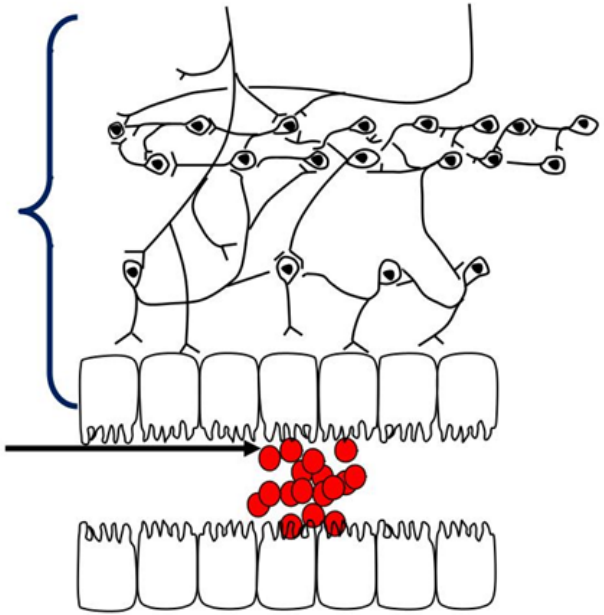
Локализация опиатных рецепторов в организме



Метаболизм таргина

Стенка кишечника

Просвет кишечника



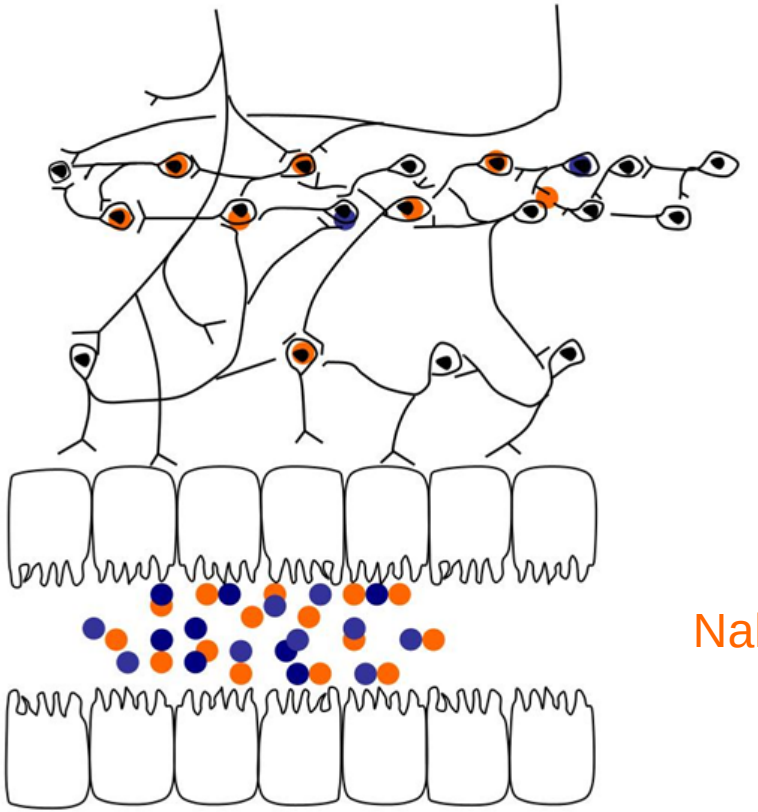
Опиатные рецепторы нервных сплетений кишечника

Молекула опиоида

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

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Метаболизм таргина



Oxycodone

Naloxone

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

Современные тенденции повышения безопасности применения опиоидов – комбинированные препараты

- Содержит сильный синтетический опиоид **оксикодон** и антагонист опиатных рецепторов **налоксон** в соотношении **2:1**
- Выпускается в энтеральных таблетках пролонгированного действия
- Применяется в 13 странах Европы с 2008 года
- Зарегистрирован в России в 2015 году, с 2016 года включен в список ЖНВЛС

Современные тенденции повышения безопасности применения опиоидов – комбинированные препараты

- Таблетки содержат оксикодон и налоксон в дозах:
  5 мг/2,5 мг; 10мг/5 мг; 20 мг/10 мг и 40 мг/20мг
- Время действия 12 часов, назначается 2 раза в сутки
- Максимальная суточная доза 80 мг/40 мг

Преимущества Таргина

- Быстрое начало действия (*1 ч*)
- Возможна оценка терапии через несколько часов
- Равновесное состояние: после *1-1,5 дней*
- Простота использования
- Простая адаптация к лечению:
  - *Короткие временные интервалы*
  - *Возможна титрация дозы каждые 12 часов*
- Поддающиеся расчету уровни в плазме
  - *Высокая абсолютная биодоступность (до 87%)*
  - *Низкое связывание с белками плазмы*
- Более быстрое прекращение лечения:
  - *Отсутствие депо*
  - *Короткий период полувыведения: 4-6 часов*

Таргин (I)

В многочисленных клинических исследованиях III фазы с участием более 20 000 больных было показано:*

- **эффективное обеспечение анальгезии у больных с неонкологической и онкологической болью различной интенсивности**
- **существенное снижение возникновения «опиоид-индуцированного запора»**

Vondrackova D, et all., Analgesic efficacy & safety of oxycodone in combination with naloxoneas prolonged release tabletsin patients with moderate to severe chronic pain. J.Pain. 2008 Dec; 9(12): 1144-1154
Meissner W. et all., A randomized controlled trial with prolonged release oral oxycodone and naloxone to prevent & opioid-induced constipation. Eur J pain. 2009 Jan13 (1): 56-64
Reimer R., et all., Meeting the challenges of opioid-induced constipation in chronic pain management – a novel approach. Pharmacology. 2009; 83 (1):10-17

Ahmedzai SH., et all., Long term safety & efficacy of oxycodone/naloxone prolonged –release tablets in patients with moderate – to- severe chronic cancer pain. Support Care Cancer. 2015 Mar; 23 (3): 823-30
Lowenstein O., et all., Combined prolonged release oxycodone & naloxoneimproves bowel function in patients receiving opioids for moderate – to –severe non-malignant chronic pain: a randomized controlled trial. Expert Opin Pharmacotherapy. 2009 mar; 10 (4): 531-43

Таргин (II)

Глобальное мультицентровое наблюдательное исследование с участием 7836пациентов в 6496 клинических центрах *

- **Таргин применялся преимущественно в дозах 10 мг/5 мг 2 раза в сутки; в отдельных случаях – до 60 мг/30 мг в сутки**
- **Часть пациентов уже лечились ранее и страдали «опиоид-индуцированными запорами»**
- **Длительность исследования - 4 недели**

ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

– **Высокая анальгетическая активность при болях различной интенсивности**

– **Высокий уровень оценки качества жизни по шкале BPI-SF**

– **Частота запоров снизилась в 2 раза:**

- **с 63,1% до 31,1% в общей популяции пациентов**
- **с 71,0% до 34,1% у пациентов, получавшими опиаты до начала исследования**

** Schutter U., et all., Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged - release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. Curr Med Res Opin. 2010 Jun; 26 (6): 1377-87*

Таргин – эффективный и безопасный комбинированный препарат

- **Таргин** сочетает *доказанную эффективность оксикодона PR с налоксоном* длительного высвобождения для приема внутрь
- Налоксон PR в составе **Таргина** *блокирует связывание оксикодона и нормализует функцию кишечника*
- *Налоксон на 96–97% метаболизируется в печени* и не достигает системного кровотока
- *Оксикодон PR* по большей части *лишен метаболизма первого прохождения* и реализует полный центральный обезболивающий эффект

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Важные постулаты ВОЗ *

(Opioids and Palliative Care on the WHO EML(c), Geneva, 8 April 2013)

- **Доступность морфина и двух альтернативных опиоидов – необходимое требование для адекватной терапии боли у детей и взрослых пациентов**

- **Паллиативная помощь – для широкого круга заболеваний, а не только при раке!**

*__Willem Scholten.__ *19th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines*, 2013

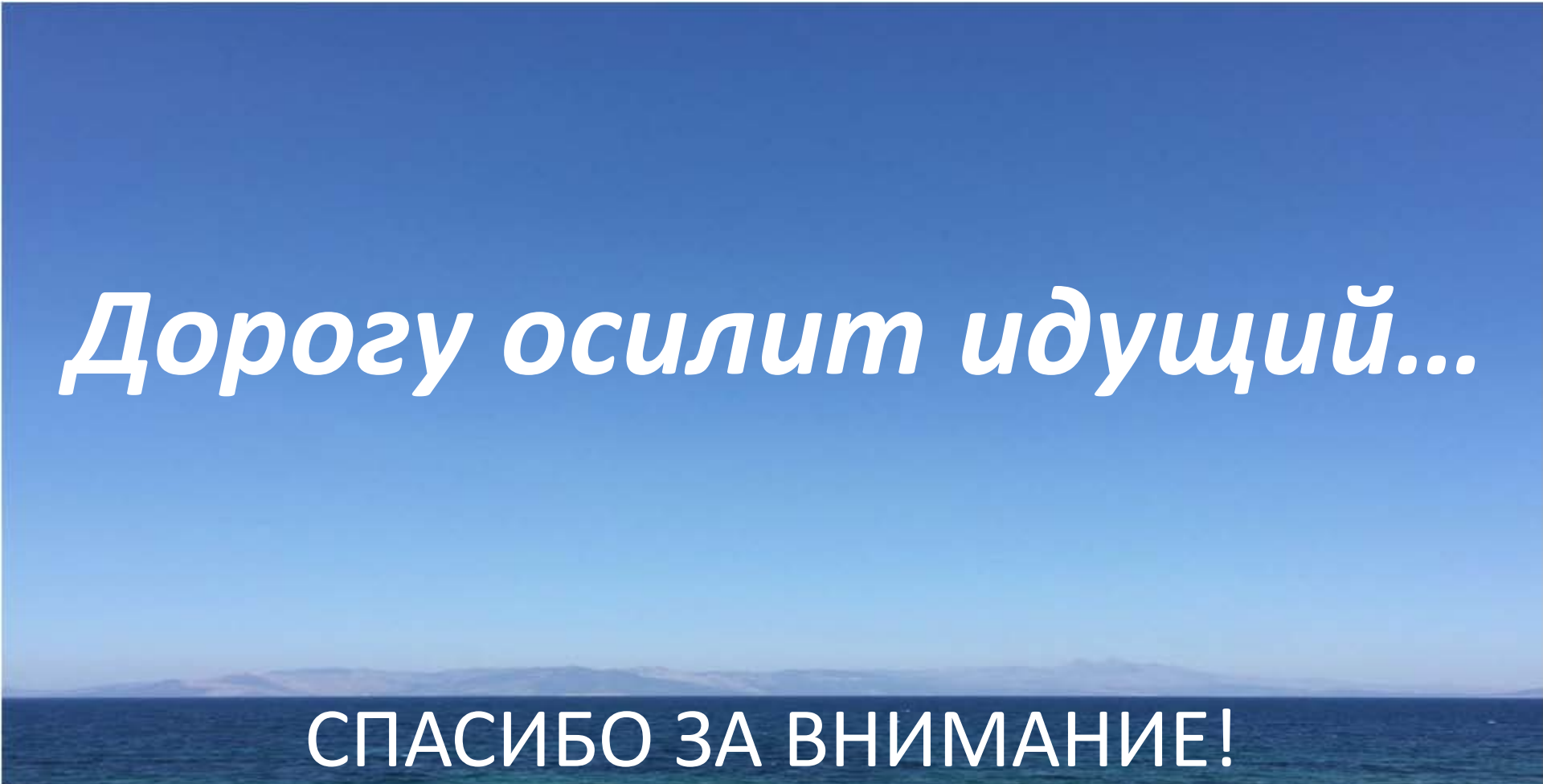
ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Наркотические средства, разрешенные к обороту в РФ (список II) и рекомендуемые для лечения интенсивной хронической боли

МНН / Состав (русское, латынь)	*Торговое наименование*	*Лекарственная форма*
Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин Propionylphenylethoxyethylpiperidinum	**Просидол**	**таб. защечные**
Морфин Morphinum	**Морфин** **Морфина сульфат** **МСТ континус**	**р-р д/ин, р-р п/к** **капс. пролонг** **таб. пролонг п/о**
Бупренорфин Buprenorphinum	**Бупранал** **Транстек**	**р-р д/ин** **ТТС**
Фентанил Fentanilum	**Фентанил** **Дюрогезик** **Луналдин** **Фендивия** **Фентадол**	**р-р в/в и в/м, р-р д/ин** **ТТС** **Таб. сублинг** **ТТС** **ТТС**
Оксикодон+налоксон Oxycodon+naloxon	**Таргин**	**таб. пролонг. п/о**

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

- ***Совершенствование системы паллиативной медицинской помощи*** **в системе здравоохранения**
- ***Совершенствование законодательной базы*** **по повышению доступности наркотических анальгетиков**
- ***Контроль соответствия федеральной нормативной базе документов*****, регламентирующих оборот наркотических анальгетиков в субъектах РФ**
- ***Повышение квалификации медицинских работников*** **по вопросам паллиативной медицины и современной методологии лечения хронической боли**
- ***Внедрение в клиническую практику современных методологий лечения хронической боли различного генеза***
- ***Применение в клинической практике современных лекарственных форм опиоидных анальгетиков*** **с улучшенным профилем безопасности и препятствующих злоупотреблению и нецелевому использованию**



Дорогу осилит идущий…

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!