МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Инновации в лечении хронической боли

Д.м.н., профессор Новиков Георгий Андреевич

29 марта 2018 года, г. Томск

Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

Статья 19. Право на медицинскую помощь

…

4) облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами

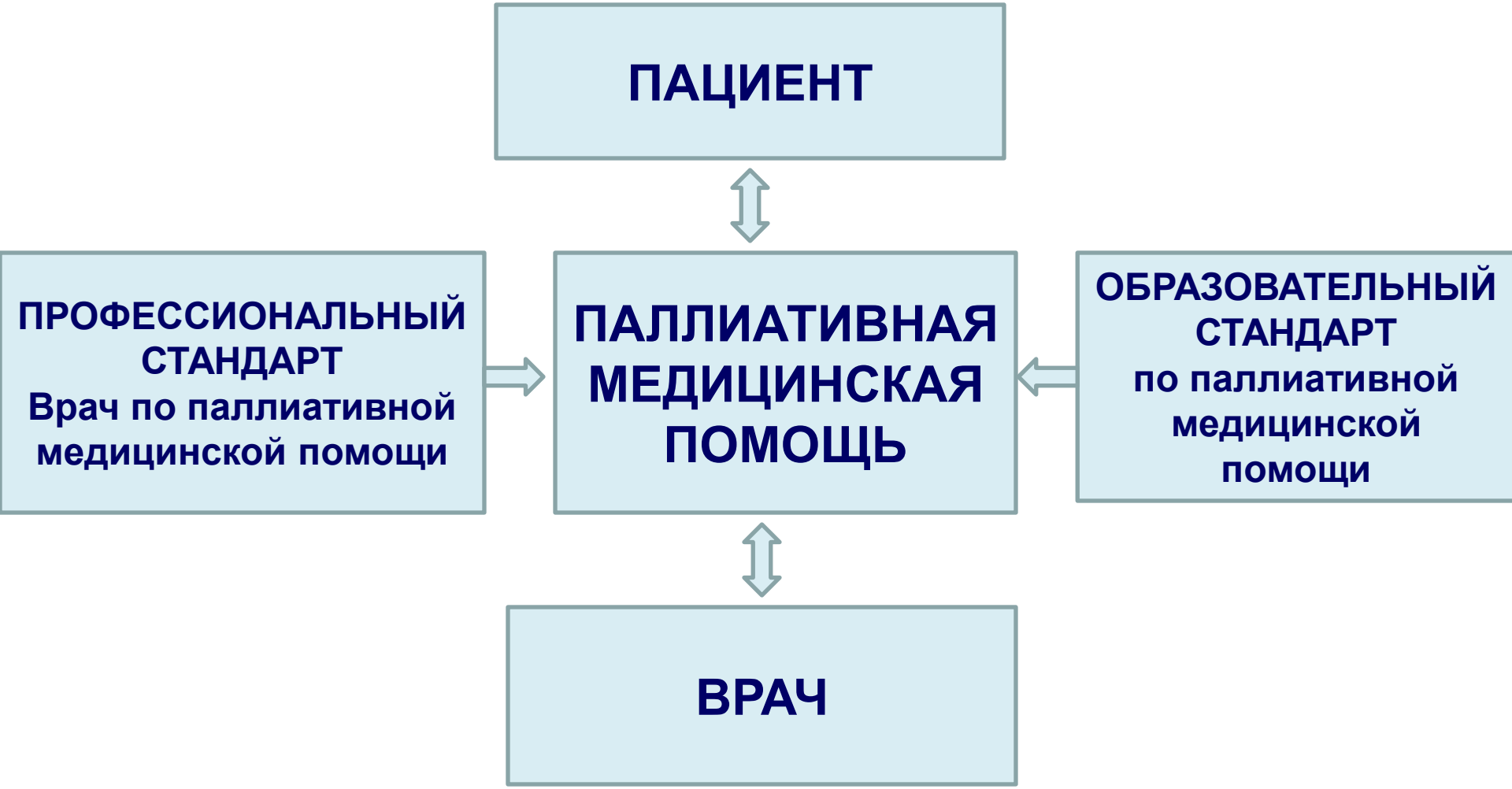
ВРАЧИ ЛЕЧЕБНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

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**


ПАЦИЕНТ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ Врач по паллиативной медицинской помощи
ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ СТАНДАРТ по паллиативной медицинской помощи
ВРАЧ

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**

Наиболее распространенные виды хронической боли:

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

Боль при раке

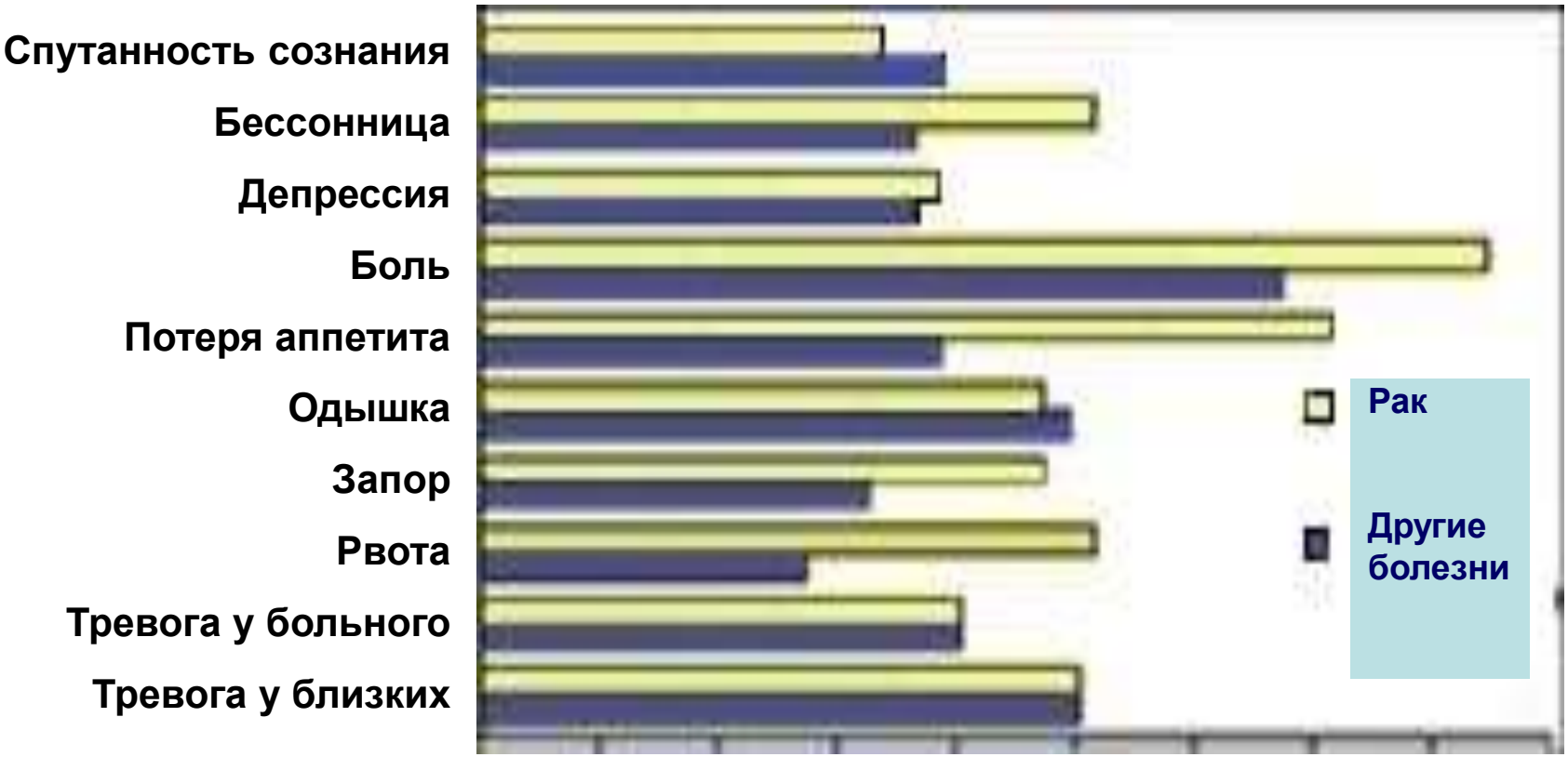
- Боль в связи с разрушением тканей
- Боль в результате обструкции органов
- Боль в результате сдавления нерва
- Боль, вызванная метастазами в кости

Факторы, определяющие индивидуальную оценку боли:

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

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

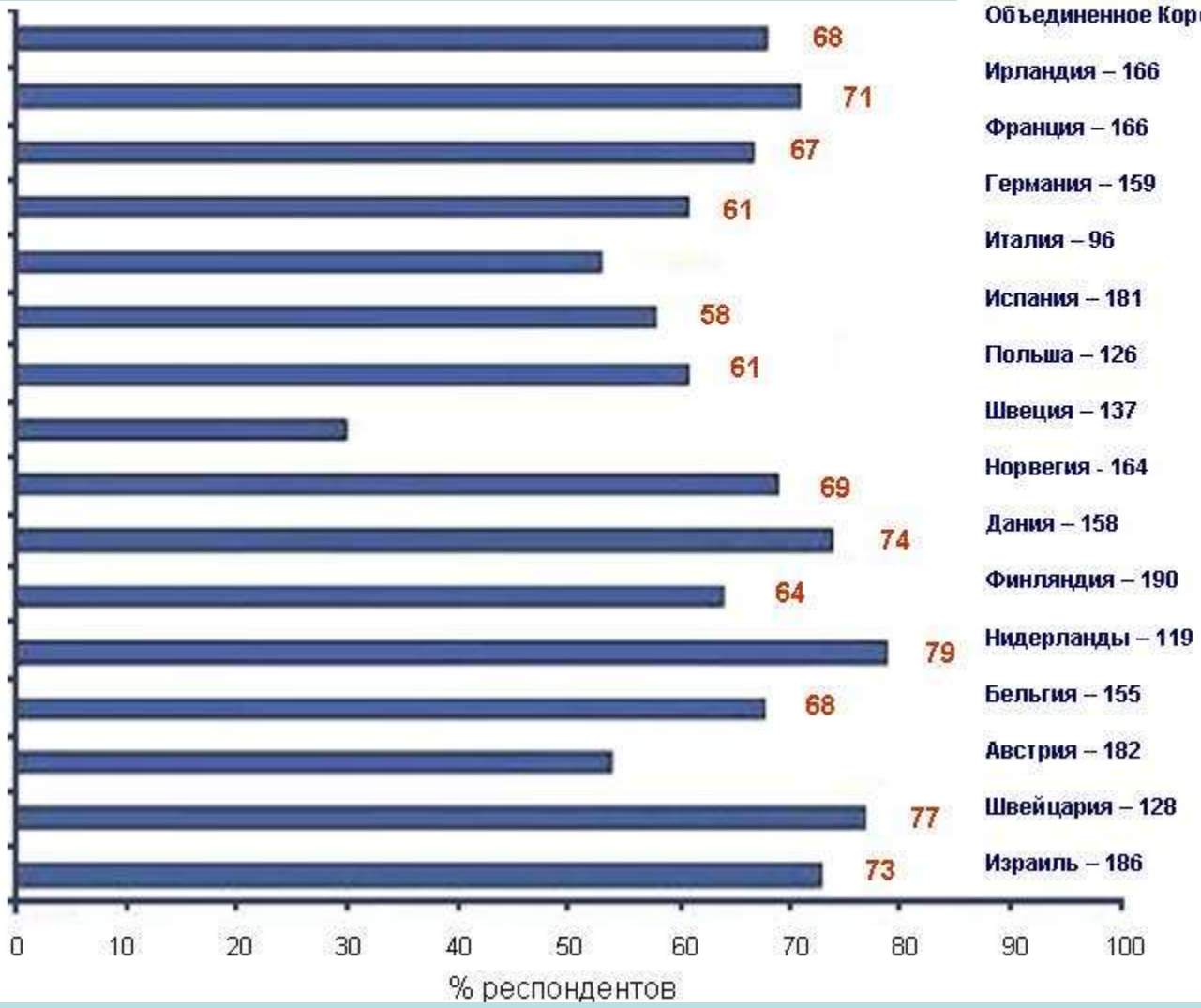
Распространенность патологических симптомов в течение финального года жизни *



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

Хроническая боль: адекватность лечения*

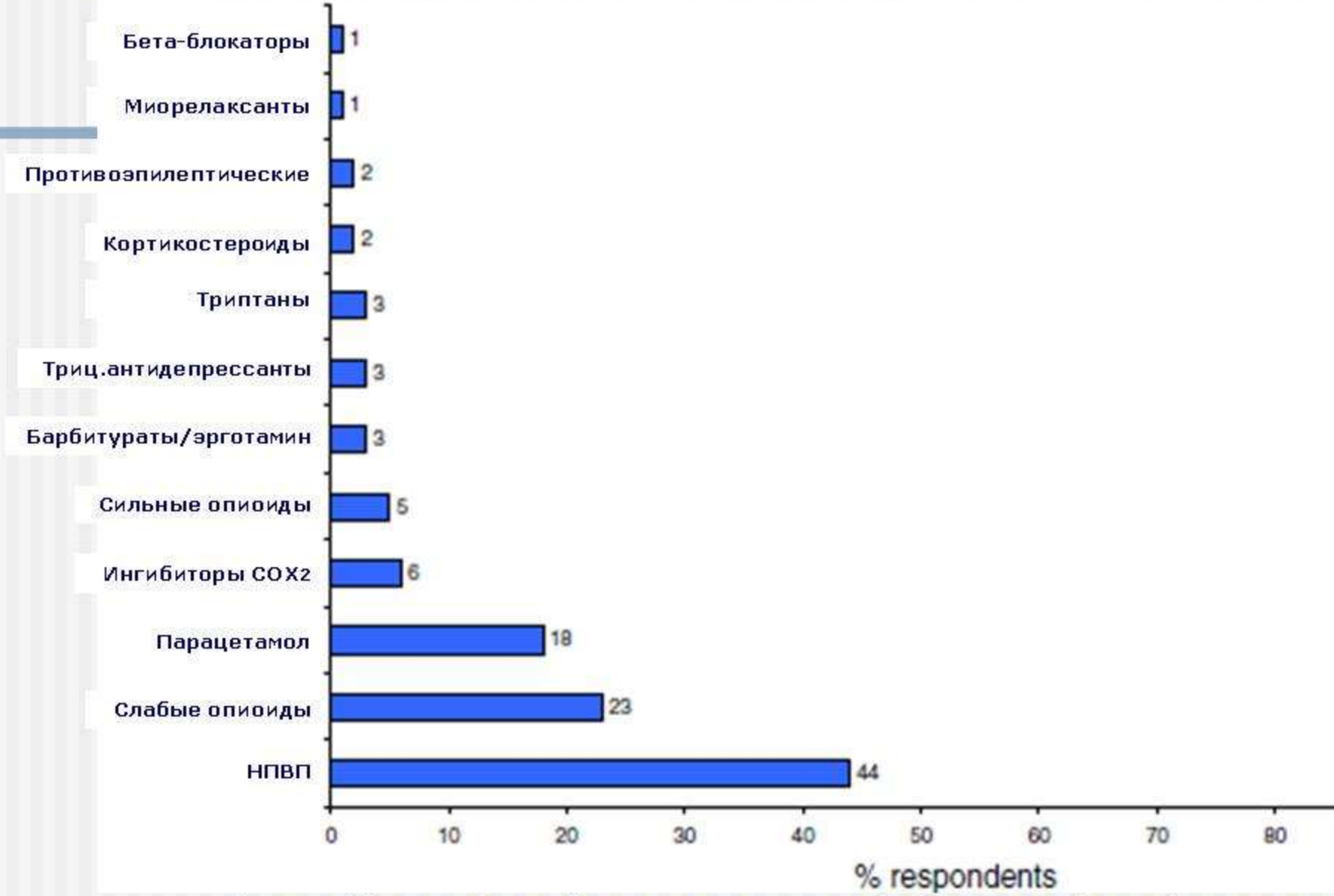
Существующая практика зачастую
не обеспечивает адекватного лечения



В среднем 64% опрошенных свидетельствуют о неадекватной терапии боли
(n=2450)

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

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



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

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

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)

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

Высокоэффективный опиоидный препарат III ступени ВОЗ

Агонист в отношении μ-, δ- и κ- опиоидных рецепторов

Обладает высокой биодоступностью

Отсутствие активных метаболитов с обезболивающим действием.

Накоплены клинические данные на протяжении 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

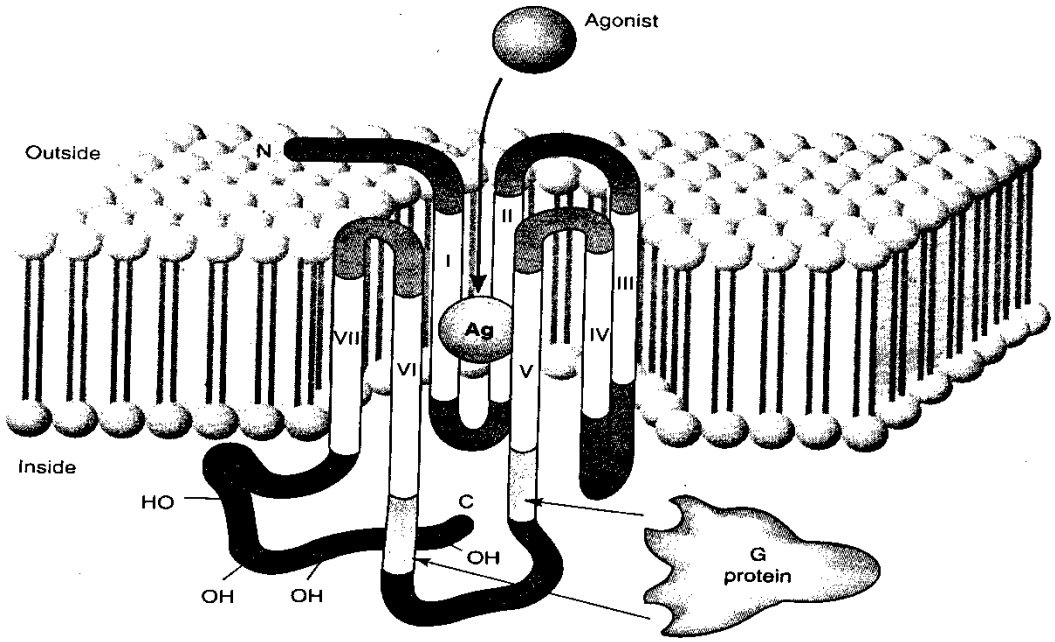
Имеет изученный профиль побочных эффектов

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**

ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

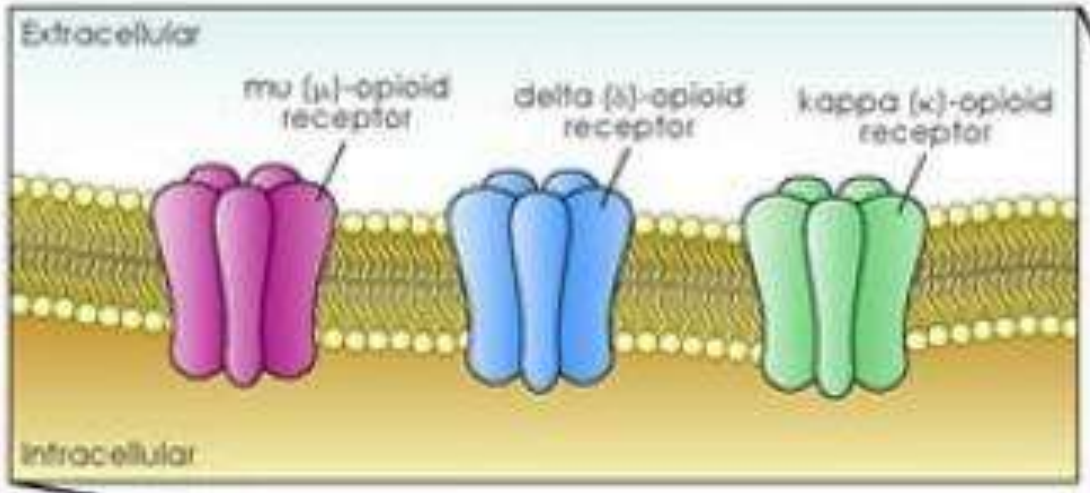


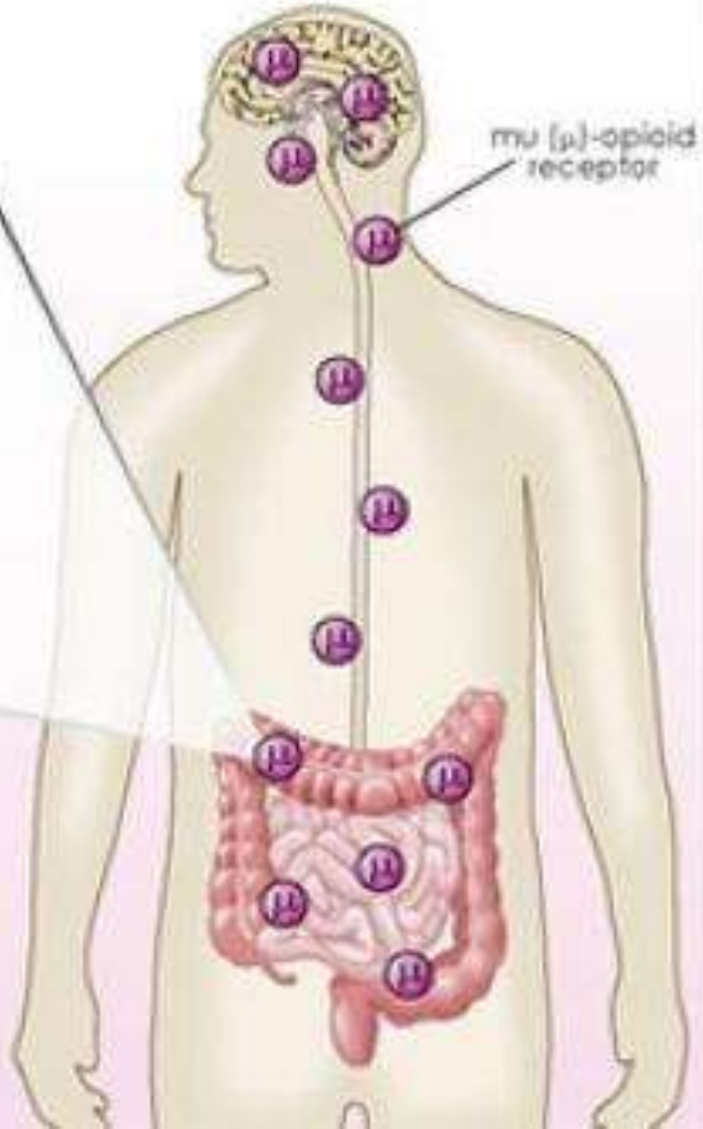
✓Опиаты имеют <u>места специфического связывания в мозгу –</u> опиатные рецепторы

✓Опиатные рецепторы гетерогенны

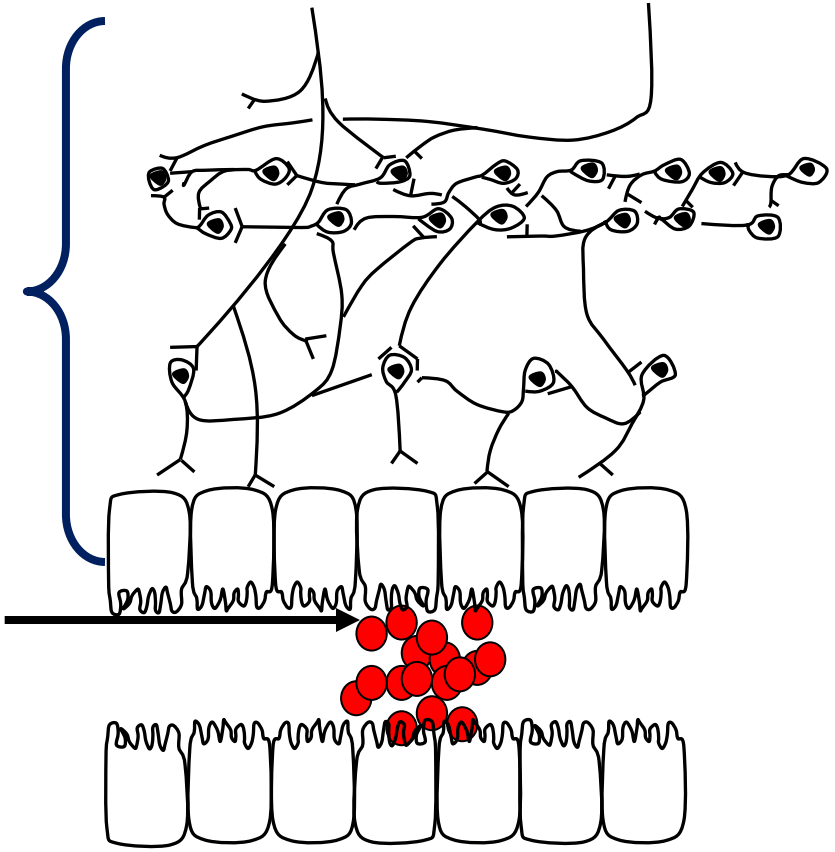
✓Выделяют <u>«мю», «дельта» и «каппа»</u> подтипы опиатных рецепторов

Локализация опиатных рецепторов в организме



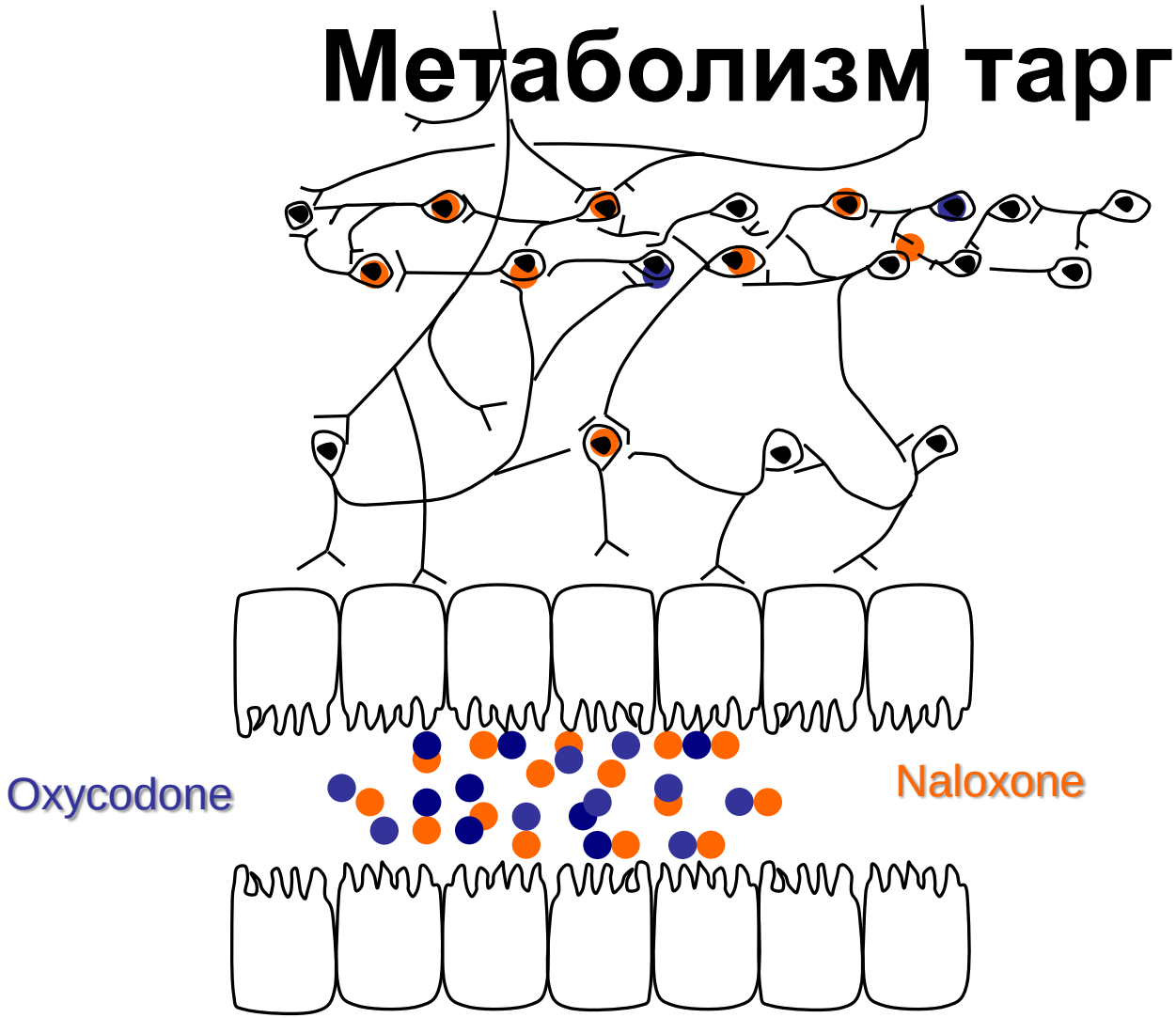


Метаболизм таргина



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

Метаболизм таргина



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 пероральных таблетках пролонгированного действия
- Таблетсодержат оксикодон и налоксон в дозах:

  5 мг/2,5 мг; 10мг/5 мг; 20 мг/10 мг и 40 мг/20мг
- Принимается по 1 таблетке 2 раза в сутки (время действия 12 часов)
- Максимальная суточная доза 160 мг/80 мг

Доступность препарата Таргин в РФ

- Препарат Таргин доступен в РФ с июня 2017 года
- Включен в клинические рекомендации по терапии ХБС у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи
- Входит в списки ОНЛС и ЖНВЛП
- С 2018 год доступен к выписке по упрощенному рецепту №148-1 - Приказ МЗ РФ №882Н от 09.01.2018
- Включен в методологию расчета потребности наркотических обезболивающих препаратов - Приказ МЗ РФ №913 от 16.11.2017 и рекомендован к использованию в таком же объеме, как и таблетированные формы Морфина, и ТТС Фентанил.

Таргин – клинические исследования 1

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 – клинические исследования 2

Глобальное мультицентровое наблюдательное исследование с участием 7836 пациентов 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*

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 – 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

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**

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

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

- **Организация и развитие системы паллиативной медицинской помощи в системе здравоохранения**
- **Совершенствование законодательной базы по повышению доступности наркотических анальгетиков для пациентов с хронической болью различного генеза**
- **Приведение в соответствие с федеральной нормативной базой всех документов, регламентирующих оборот наркотических анальгетиков в субъектах РФ**
- **Повышение квалификации всех медицинских работников по вопросам современной методологии лечения хронической боли различного генеза**
- **Широкое внедрение в клиническую практику современных технологий и лекарственных форм опиоидных анальгетиков с улучшенным профилем безопасности и препятствующих злоупотреблению и нецелевому использованию**

Все в наших руках, поэтому их нельзя опускать.

Коко Шанель

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!