ФГБОУ ВО МИНЗДРАВА РФ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Новые возможности в лечение болевого синдрома у онкологических больных

Д.м.н., профессор Новиков Георгий Андреевич

г. Люберцы, 19 марта, 2024 г.

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

НЕСМОТРЯ НА ВОЗРОСШЕЕ ВНИМАНИЕ К ОЦЕНКЕ И КОНТРОЛЮ,
БОЛЬ ОСТАЕТСЯ ОСНОВНЫМ СИМПТОМОМ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

! Доказано, что боль у онкологических больных не всегда диагностируется и, как следствие, не лечится должным образом

(Cleeland et al., 1994; Bemabei et al., 1998; Anderson et al., 2002).

В предстоящее десятилетие необходимо преодолеть препятствия на пути к её эффективному лечению, развить и внедрить такие способы вмешательства, которые позволять достичь оптимального уровня контроля боли*

** MariekeH J van den Beuken-van Everdingen, Laura M J Hochstenbach, Bert EAJ Joosten, Vivianne C G Tjan-Heijnen and Daisy J A Janssen. Journal of pain and symptom management 51(6) - April 2016*
Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. International Conference on Pain Research & Management. October 03-04, 2016 Vancouver, Canada

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОЛИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

ПАЦИЕНТЫ СТРАДАЮТ БОЛЬЮ:

59% при проведении радикального лечения

33% после проведения лечения

64% при генерализации опухоли

Не менее 30% пациентов испытывают умеренную и сильную боль, требующую назначения опиоидных анальгетиков

Van den Beuken et al. Ann Oncol 2007
Ripamonti et al. ESMO Guidelines, Ann Oncol 2012

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ЗАДАНИЕ МЗ РФ № 056-00149-18-00

ФГБОУВО МГМСУ им. А.И. ЕВДОКИМОВА на 2018 – 2020 годы

«РАЗРАБОТКА СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НЕИЗЛЕЧИМЫМ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ»*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ
И КОНТРОЛЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У ОНКОЛОГИЧЕЙСКИХ БОЛЬНЫХ
n_1= 2 590 (пациенты); n_2= 2 590 (врачи)

II Клиническая группа (n - 1194)
лица с доказанными злокачественными опухолями, которые подлежат радикальному лечению.

Возраст пациентов варьировал от 22 до 95 лет.
Средний возраст пациентов 62 года.
Количество мужчин: 495
Количество женщин: 699

IV Клиническая группа (n - 1396)
лица, которые не подлежат специальному противоопухолевому лечению, но подлежат паллиативному лечению.

Возраст пациентов варьировал от 22 до 97 лет.
Средний возраст пациентов 65 лет.
Количество мужчин: 672
Количество женщин: 724

ОЦЕНКА ВРАЧАМИ НАЛИЧИЯ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ

Наличие у пациентов отдаленных метастазов:

34,44% ($CI_{95\%}$: 32,69%-36,14%) - при постановке диагноза,

51,51% ($CI_{95\%}$: 49,30%-52,93%) - на момент опроса

Общая доля пациентов с болевым синдромом:
различной интенсивности – 70,99% ($CI_{95\%}$: 69,32%; 72,62%)

Доля пациентов с болевым синдромом:
средней и сильной интенсивности – 33,95% ($CI_{95\%}$ (32,29%-35,73%)

ДИАГНОЗЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ

II Клиническая группа (n - 1194)

Молочная железа	285	23,9%
Предстательная железа	133	11,1%
Трахея, бронхи, лёгкое	133	12,2%
Шейка матки, тело матки, яичники	128	10,7%
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	93	7,8%
Ободочная кишка	63	5,3%
Мочевой пузырь, почка	62	5,2%
Желудок	61	5,1%
Полость рта, гортань, щитовидная железа	37	3,8%

Приблизительно **5–10% выживших** после рака страдают хронической сильной болью, которая значительно влияет на все сферы жизни.

Несмотря на руководства и **доступность опиоидов** (основа обезболивания при раке средней и тяжелой степени), **недостаточное лечение** является распространенным явлением.

Европейские исследования показывают, что разные виды боли или болевых синдромов присутствовали на всех стадиях рака и не лечились адекватно у значительного процента пациентов: **от 56% до 82,3%.**

1. Fallon et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv166-iv191

ПАЦИЕНТЫ СТРАДАЮЩИЕ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Пациенты	Количество	Страдали болевым синдромом	% от общего количества
II Клиническая группа	1194	**736**	**62**
IV Клиническая группа	1396	**1230**	**88**

II Клиническая группа (n - 736)

Молочная железа	138	11,6%
Предстательная железа	81	6,8%
Трахея, бронхи, лёгкое	79	6,6%
Шейка матки, тело матки, яичники	78	6,5%
Прямая кишка, ректосигмоедное соединение, анус	62	5,2%
Желудок	42	3,5%
Ободочная кишка	39	3,3%
Почка	25	2,1%
Поджелудочная железа	17	1,4

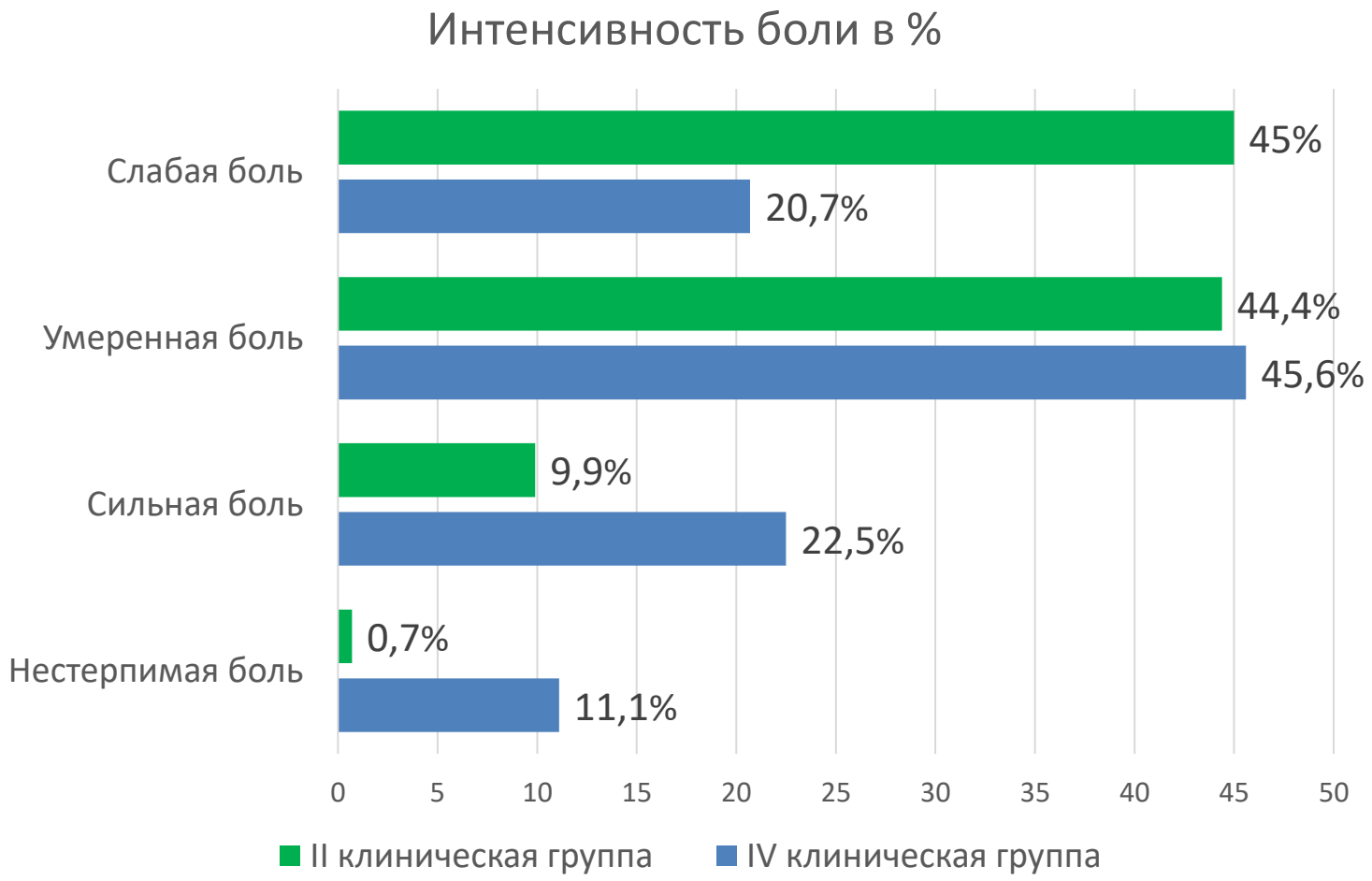
Новиков Г.А., Введенская Е.С., Зеленова О.В., Вайсман М.А., Рудой С.В., Палехов А.В., Подкопаев Д.В., Абрамов С.И., Бессонов А.П., Булгакова И.Е. , Золотых Т.М., Иванов А.В., Мироненко М.Н., Шаймарданов И.В., Шайтанова Н.Ю. 2018 - 2019г.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

ИНТЕНСИВНОСТЬ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ II КЛИНИЧЕСКОЙ ГРУППЫ

II клиническая группа (n - 736)

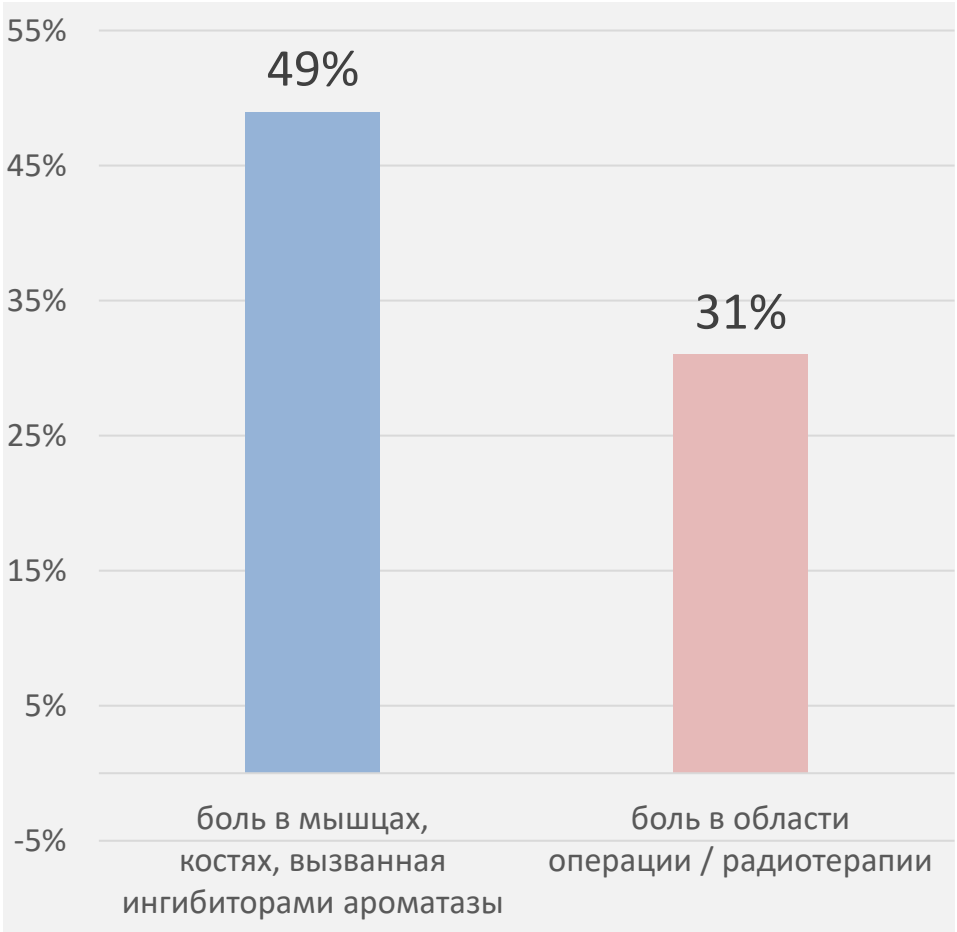
Баллы ШВО	Кол-во пациентов	%
0 – нет боли	—	—
1 – слабая боль	331	45,0
2 – умеренная боль	327	44,4
3 – сильная боль	73	9,9
4 – нестерпимая боль	5	0,7



Новиков Г.А., Введенская Е.С., Зеленова О.В., Вайсман М.А., Рудой С.В., Палехов А.В., Подкопаев Д.В., Абрамов С.И., Бессонов А.П., Булгакова И.Е. , Золотых Т.М., Иванов А.В., Мирончeнко М.Н., Шаймарданов И.В., Шайтанова Н.Ю. 2018 - 2019г.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ: НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 1280 БОЛЬНЫХ.

Главная конечная точка – ощущение присутствия хронической боли в течение 6 месяцев (HER + принимавшие или принимающие ингибиторы ароматазы).



34% (n=426) больных, получивших лечение, отмечали хроническую боль после завершения негормонального лечения в течение 6 месяцев.

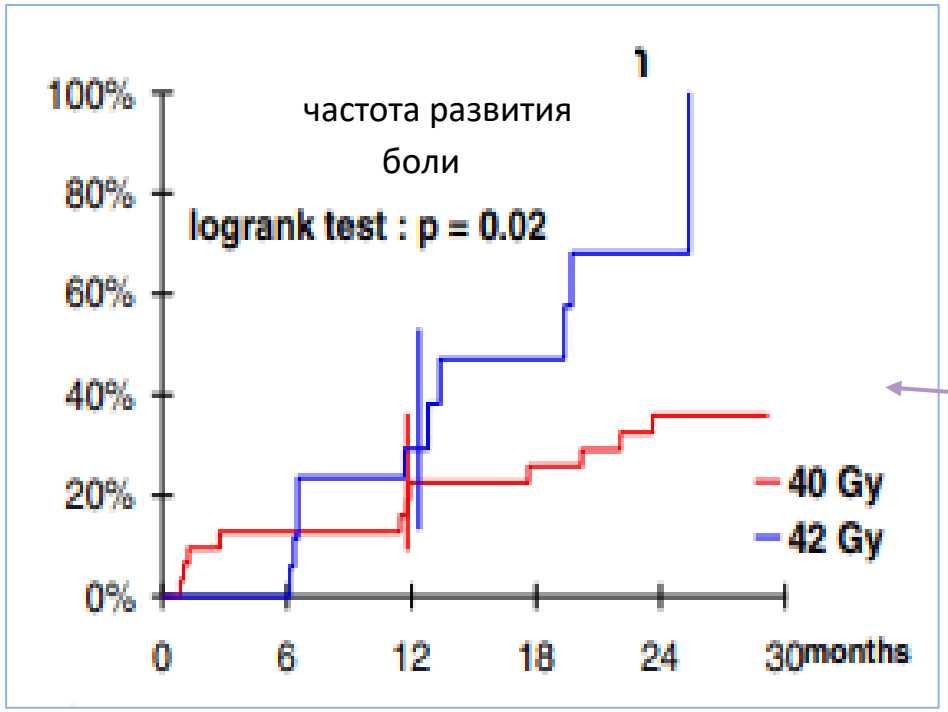
Наиболее частые типы болей:
49% - мышечно-скелетные боли на фоне лечения ингибиторами ароматазы;
31% - боли в месте операции или лучевой терапии.

Из **13%** (n= 167) больных, отмечавших наличие хронической боли до постановки диагноза РМЖ (боль в спине, остеоартрит, боль в области шеи), **90%** (150) отмечали хроническую боль после завершения негормонального лечения в течение 6 месяцев.

T. Bao et al. Living with chronic pain: perceptions of breast cancer survivors. Breast Cancer Research and Treatment; published online; January 2018. https://doi.org/10.1007/s10549-018-4670-9 .

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СТОЙКОГО ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ: СИСТЕМНЫЙ ОБЗОР 177 ИССЛЕДОВАНИЙ

	РАСПРОСТРАНЕН-НОСТЬ БОЛИ		ВЫРАЖЕННОСТЬ БОЛИ			
2. БОЛЬ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ (ЛТ)	Количество исследов/больных	% болевого синдрома	Количество исслед /больных	Легкая	Сред-тяжел	Тяжелая
	41 /15 019	**27,3%**	27 / 10 214	21,2%	**8,2%**	**0,8%**



Стойкая хроническая боль встречается в 27,3% случаев после курса лучевой терапии по поводу рака молочной железы.

В группе больных, получивших суммарную дозу 42 Gy (3 из 17), достоверно чаще отмечалась боль в груди ≥ 2 степени выраженности, чем в группе суммарной дозы 40 Gy (4 из 31)

При гипофракционном режиме ЛТ по сравнению со стандартным режимом отмечается меньшая выраженность боли.

K.Wang et al. Prevalence of pain in patients with breast cancer post-treatment: a systematic review. The Breast, 42 (2018), 113-127. C.

Bourgier et al. Higher toxicity with 42 Gy in 10 fractions as a total dose for 3D-conformal accelerated partial breast irradiation: results from a dose escalation phase II trial . Radiation Oncology 2012, 7:14.

S. Shaitelman et al. Acute and short-term toxic effects of conventionally fractionated vs hypofractionated whole-breast irradiation:a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2015;1(7):931e41.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ У БОЛЬНЫХ РМЖ, ПОЛУЧИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ В 2002 -2012 ГГ. НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 261 ЧЕЛ., ОПУБЛИКОВАНО В 2020 .

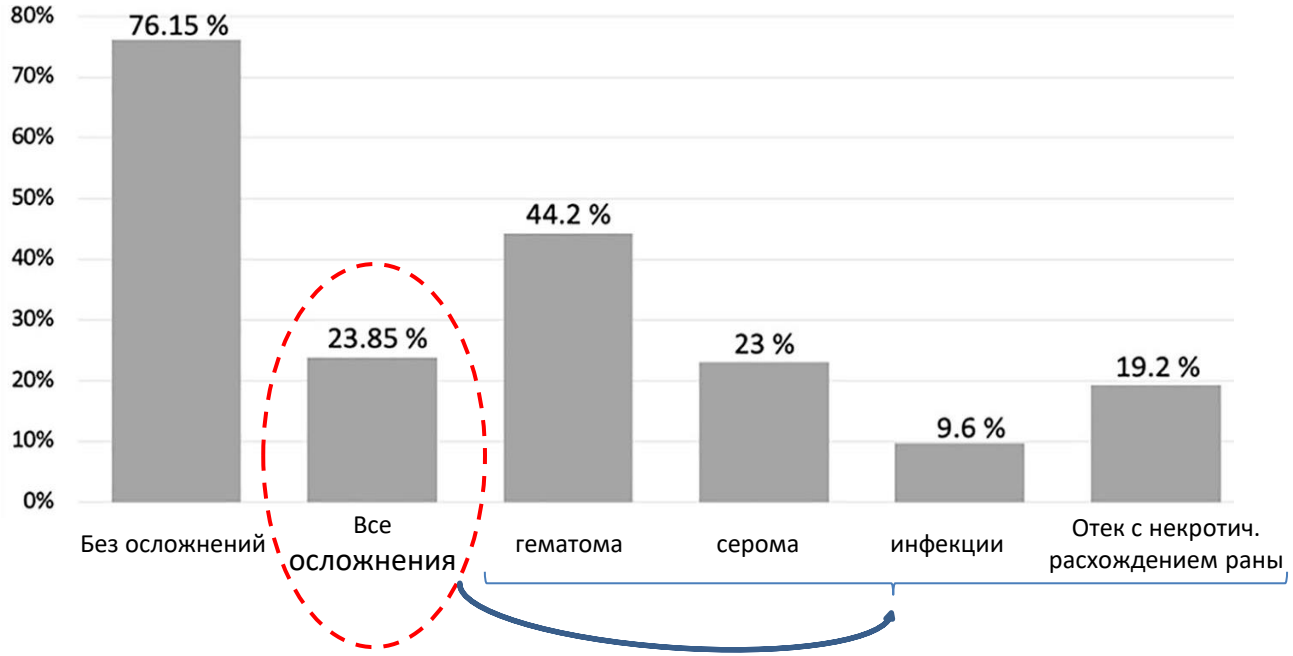
Органосохраняющие операции (61,93%): хирургическая биопсия + квадрантэктомия и/или 2) **кожесберегающая мастэктомия (38,07%)**. **Период**: январь 2017 – февраль 2018 гг.

Послеоперационная анальгезия: инфильтрация п/о раны 0,25% левобупивокаином 10-20 мл интраоперационно + парацетамол 0,5 – 1 г каждые 6 час., кетопрофен 50 -100 мг X 2р/день, трамадол 50 – 100 мг х 3 р/день в течение первых 48 часов после операции.

Наблюдение: 6 месяцев, нумерологическая рейтинговая шкала - NRS (0 – 10 баллов) - оценка боли.

	NRS = 0 (n=113) нет боли	NRS > 0 (n= 105) отмечается боль	p	NRS = 1 - 3 (n= 68 из 105)	NRS > 3 (n=37 из 105)	p
ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ	51,83%	48,17%	-	64%	35%	0,850
Послеоперационные осложнения	17,70% (20)	30,48% (32)	<0,05	29,4% (20)	32,43% (12)	0.179

Получали анальгетики: НПВП, или опиоиды на момент наблюдения



Осложнения оперативного лечения РМЖ коррелируют с наличием хронической боли в течение 6 месяцев.

M.Divella et al. Patient-reported pain and other symptoms among breast cancer survivors: prevalence and risk factors. Tumori Journal 1–11; sagepub.com/journals-permissions, DOI: 10.1177/0300891620908930.

РМЖ: ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ЛИМФОСТАЗ И БОЛЬ. 2015 – 2017 ГГ. ПРОДОЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 169 ЧЕЛ., ОПУБЛИКОВАНО В 2019 .

Период: январь 2017 – февраль 2018 гг. 169 больных, средний возраст 52.66 ± 12.20 лет; 169 больных.
Комбинированное противоотечное лечение (КПО = CDT – Combined Decongestive Therapy): 15 сеансов за 3-4 недели.
Наблюдение: 100 мм визуально-аналоговая шкала - ВАШ - оценка боли и тяжести в руке в баллах от 0 до 10. До начала КПО + 3-й +5 +7 +10 +15 сеансы = 3 недельный период.
Легкая боль < 4, среднетяжелая 4–6, сильная > 6)

	Всего (n=169; 100%)	**БОЛЬ в руке (n=132; 65%)**	**Тяжесть в руке**
До начала КПО: средняя + тяжелая (%; медиана - ВАШ)		97/132 = **73,5%** медиана 5,76 ± 2.73	
Правосторонняя мастэктомия	79 (46,7%)	**63 (47,7%)**	72 (46,5%)
Левосторонняя мастэктомия	90 (53,3%)	**69 (52,3%)**	83 (53,5%)
Химиотерапия (ХТ)	147 (87,6%)	**115 (87,1%)**	137 (**88,4%**)
Без ХТ	5 (3%)	**5 (3,8%)**	4 (2,6%)
Лучевая терапия (ЛТ)	141 (83,4%)	**116 (78,9%)**	129 (**83,2%**)
Без ЛТ	4 (2,4%)	**4 (3%)**	3 (1,9%)

У больных РМЖ на фоне послеоперационного лимфостаза:

1) **до начала комбинированного противоотечного лечения отмечается боль средней и сильной степеней выраженности в 73,5% случаев;**

2) **у получавших химиотерапию и лучевую терапию боль развивается в 87,1% и 78,9% случаев соответственно.**

Боль легкая	35/132 (26,5%)
Боль средней тяжести	47/132 (35,6%)
Боль тяжелая	50/132 (37,9%)

Z.Mobarakeh et al. Combined decongestive therapy and reduction of pain and heaviness in patients with breast cancer-related lymphedema. Supportive Care in Cancer. https://doi.org/10.1007/s00520-019-04681-9. 07 Fed.2019.

РМЖ: БОЛЬ В КОСТЯХ ПРИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНЫХ ГРАНУЛОЦИТАРНЫХ КОЛОНИЕ-СТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ. ОТКРЫТОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В 83 ЦЕНТРАХ, 2012-2015 ГГ; 587 БОЛЬНЫХ,

Период: январь 2017 – февраль 2018 гг. 169 больных, средний возраст 54,2 ± 11,1 лет. **РМЖ I– III ст**., ECOG ≤ 2;.
Лечение: ≥4 курсов адъювантной или неоадъювантной химиотерапии + пегфилграстим: на фоне химиотерапии **таксанами** и др.
Наблюдение: заполнение опросника по боли в течение 5 дней, начиная с дня введения пегфилграстима (от 0 до 10 баллов).

ЦИКЛ 1-й: химиотерапия + пегфилграстим	День цикла 1-го	Количество больных	%
Заполнение опросника. БОЛЬ: умеренная (4-6 балов) + сильная (7-10 баллов)	1 : введение пегфилграстима подкоджно.	62	10,6 %
	2	134	22,8 %
	3	180	30,7 %
	4	163	27,8 %
	5	129	22,8 %

Максимальная величина боли, отмеченной пациентами, не получавшими профилактического лечения напроксеном или лоратадином – на протяжении всех 4 циклам лечения (ХТ + пегфилграстим) – 191 чел.

Среднее значение (стандартная ошибка) - 4,7 (0,2).

95% доверительный интервал (4.3, 5.2).

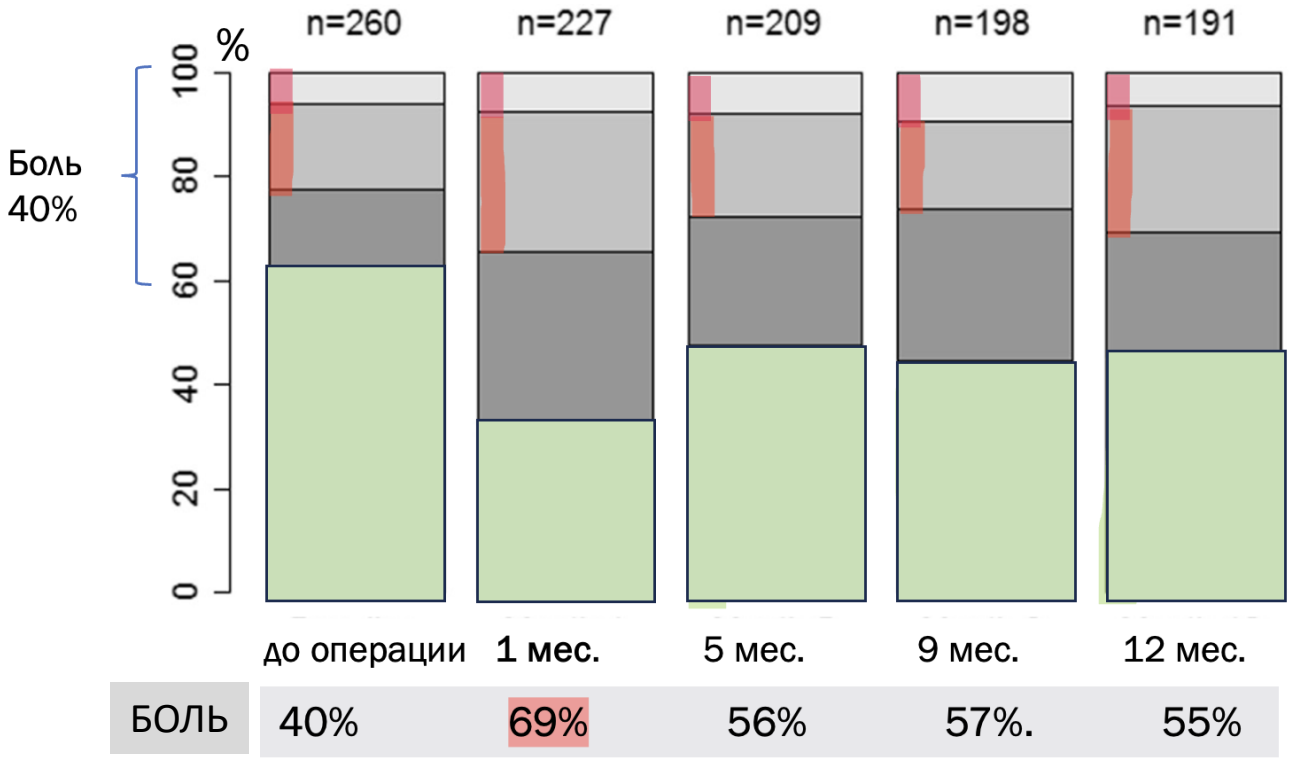
У 10% – 30% больных РМЖ, получающих лечение гранулоцитарными колоние-стимулирующими факторами на фоне химиотерапии, отмечается боль в костях - от умеренной до сильной, которая требует адекватного купирования.

J. Kirshner et al. NOLAN: a randomized, phase 2 study to estimate the effect of prophylactic naproxen or loratadine vs no prophylactic treatment on bone pain in patients with early-stage breast cancer receiving chemotherapy and pegfilgrastim. Support Care Cancer (2018) 26:1323–1334.

БОЛЬ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО ДО ОПЕРАЦИИ И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ. ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

ПРОСПЕКТИВНОЕ ПРОДОЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

264 из 285 больных раком легкого (из 307 согласившихся) заполнили краткий опросник боли (КОБ) – brief pain inventory (BPI). При наличии боли ее тяжесть оценивалась по 10-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) - numeric rating scale (NRS): слабая =1-3 , среднетяжелая = 4 - 6 и сильная = 7-10 баллов. Аденокарцинома – 56%, плоскоклеточный рак – 31%. TNM I/II - 81%.
Хирургия: лобэктомия (69%), билобэктомия (7%), пульмонэктомия (9%), клиновидная резекция (9%), видео-ассистированная торакоскопическая хирургия ВАТХ - VATS (5%).



Процент больных раком легкого (%), отмечавших наличие любой боли в течение 12 мес. – средний показатель боли.

- сильная боль =7-10 баллов
- умеренная боль = 4-6 баллов
- слабая боль = 1-3 балла
- нет боли

Процент больных раком легкого (%) с любой болью после операции

- был наивысшим через 1 месяц после операции – 69%,

Боль до операции + в течение 12 месяцев и после операции, отмечалась у 29% больных.

8% больных не отмечали боли в течение всего 12-месячного периода наблюдения.

K.H.Gjeilo et al. Trajectories of Pain in Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: A Longitudinal Prospective Study. Journal of Pain and Symptom Management Vol. 59 No. 4 April 2020

БОЛЬ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО ДО ОПЕРАЦИИ И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ. ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

ПРОСПЕКТИВНОЕ ПРОДОЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

264 из 285 больных раком легкого (из 307 согласившихся) заполнили краткий опросник боли (КОБ) – brief pain inventory (BPI). При наличии боли ее тяжесть оценивалась по 10-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) - numeric rating scale (NRS): слабая =1-3 , умеренная = 4 - 6 и сильная = 7-10 баллов. Аденокарцинома – 56%, плоскоклеточный рак – 31%. TNM I/II - 81%.
Хирургия: лобэктомия (69%), билобэктомия (7%), пульмонэктомия (9%), клиновидная резекция (9%), видео-ассистированная торакоскопическая хирургия ВАТХ - VATS (5%).

- **У больных раком легкого боль до операции является фактором риска развития упорной послеоперационной боли.**
- **У больных раком легкого частота боли как до (40%), так и после операции (69% - 55%), высока.**
- **Высокая частота боли в области грудной клетки (25,8%), шеи и плечевой области (31,4%) в течение 12 месяцев после операции указывает на то, что она не может быть объяснена только сопутствующими заболеваниями.**
- **Упорная боль после операции по поводу рака легкого напрямую связана с самим опухолевым процессом.**
- **Боль после операций по поводу рака легкого являет собой взаимодействие изменений, связанных с самой операцией, с основным заболеванием и сопутствующими причинами.**

K.H.Gjeilo et al. Trajectories of Pain in Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: A Longitudinal Prospective Study. Journal of Pain and Symptom Management Vol. 59 No. 4 April 2020

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ *

II клиническая группа (n - 736)

Неопиоидные анальгетики	Кетопрофен	50мг-100мг	60,33%
	Парацетамол	500мг	9,65%
	Диклофенак	75	5,43%
	Ибупрофен	500	3,40%
	Индометацин	50	0,68%
Слабые опиоидные анальгетики	Трамадол	50мг	37,23%
	Трамадол+ парацетамол	50+0,5	2,72%
Сильные опиоидные анальгетики	Оксикодон/налоксон	10/5 - 80/40	2,99%
	Фентанил	50	2,31%
	Морфин	30мг	1,90%

*возможно назначение нескольких анальгетиков

Новиков Г.А., Введенская Е.С., Зеленова О.В., Вайсман М.А., Рудой С.В., Палехов А.В., Подкопаев Д.В., Абрамов С.И., Бессонов А.П., Булгакова И.Е. , Золотых Т.М., Иванов А.В., Мироненко М.Н., Шаймарданов И.В., Шайтанова Н.Ю. 2018 - 2019г.

ПРОРЫВНАЯ БОЛЬ

По результатам исследований экспертов Delphi (2016)* определено, что прорывная боль - временное обострение боли, возникающее у пациентов со стабильной и адекватно контролируемой фоновой болью, которую необязательно лечили опиоидами

** Lohre ET, Klepstad P, Bennett Ml et al. From "breakthrough" to "episodic" cancer pain? A European association for palliative care research network expert Delphi survey toward a common terminology and classification of transient cancer pain exacerbations. J Pain Symptom Manage 2016; 51: 1013-1019.*

23—90% онкологических больных эпизодически испытывают т.н. «прорывы» и/или транзиторные обострения боли, накладывающиеся на основную боль, терпимую или адекватно контролируемую

(Caraceni, Zecca, Martini, & DeConno, 1999; Fine & Busch, 1998; Gomez-Batiste etaf., 2002; Portenoy, Payne, & Jacohsen, 1999; Zeppetella & Ribeiro, 2002).

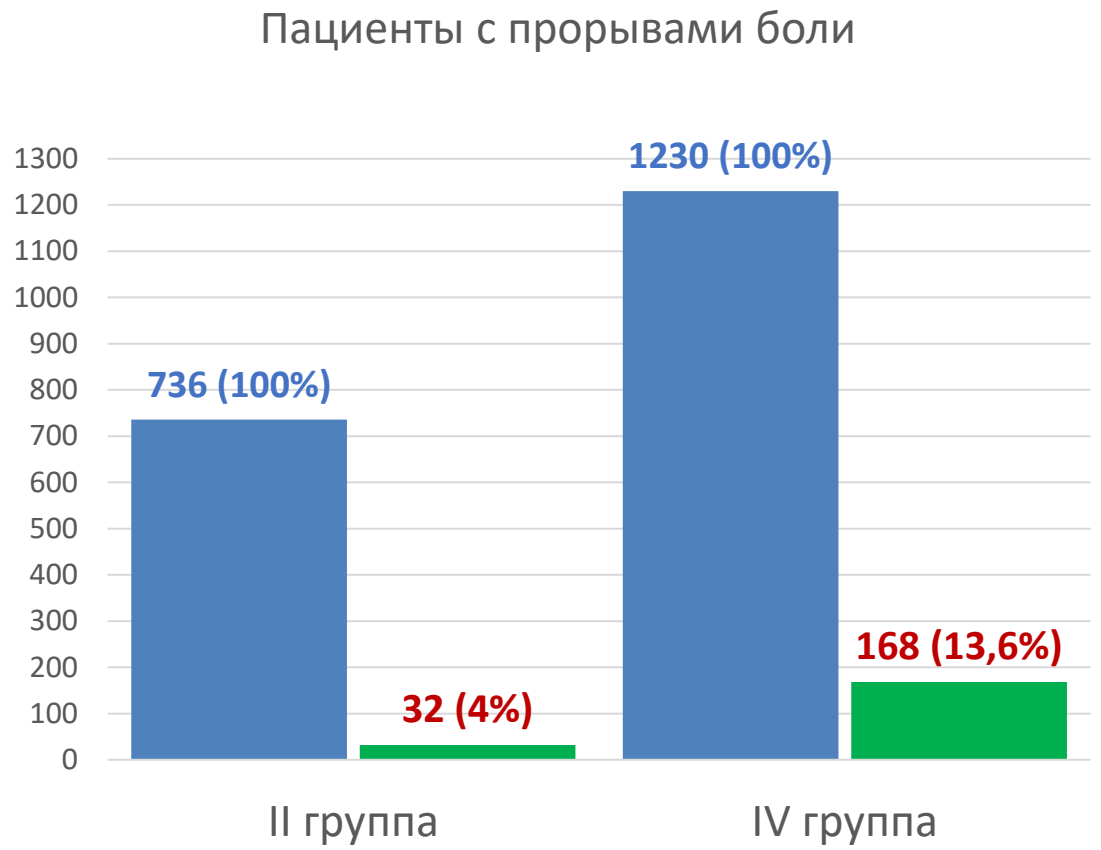
КУПИРОВАНИЕ ПРОРЫВОВ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ II И IV КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП

II клиническая группа (n - 32)

Опиоидные анальгетики	Количество пациентов	%	Дозировка
Морфин	15	44,12	30мг
Просидол	14	41,18	10 — 20
Трамадол	3	8,82	100

IV клиническая группа (n - 168)

Опиоидные анальгетики	Количество пациентов	%	Дозировка
Морфин	109	38,6	60мг
Просидол	43	15,2	20
Трамадол	16	2,1	100



Новиков Г.А., Введенская Е.С., Зеленова О.В., Вайсман М.А., Рудой С.В., Палехов А.В., Подкопаев Д.В., Абрамов С.И., Бессонов А.П., Булгакова И.Е. , Золотых Т.М., Иванов А.В., Мирончeнко М.Н., Шаймарданов И.В., Шайтанова Н.Ю. 2018 - 2019г.

ИННОВАЦИИ

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

- **Создание новых препаратов с улучшенным профилем безопасности**
- **Создание лекарственных форм, препятствующих нецелевому применению**
- **Создание комбинированных препаратов, содержащих опиоид-агонист с высоким анальгетическим потенциалом и опиоид-антагонист, блокирующий периферические опиатные рецепторы ЖКТ**
- **Создание 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.

ИННОВАЦИИ

ВИДЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Рецептор	Подтип	Расположение	Функция

мю (μ)
MOP
	μ1, μ2, μ3	• головной мозг
		  • кора (слои III и IV)
		  • таламус
		  • стриосомы
		  • околоводопроводное серое вещество
		• спинной мозг
		  • студенистое вещество
		• периферические чувствительные нейроны
		• желудочно-кишечный тракт
			μ1:
			• анальгезия; физическая зависимость
			μ2:
			• эйфория; физическая зависимость
			• угнетение дыхания
			• миоз
			• ослабление перистальтики ЖКТ
			μ3:
			• неизвестна

дельта (δ) DOP	δ1, δ2	• головной мозг (ядро моста, миндалевидное тело, зрительный бугор, глубокие слои коры) • периферические чувствительные нейроны	• анальгезия • антидепрессантные эффекты • физическая зависимость

каппа (κ)
KOP
	κ1, κ2, κ3	• головной мозг
		  • Гипоталамус
		  • околоводопроводное серое вещество
		  • ограда
		• спинной мозг
		  • студенистое вещество
		• периферические чувствительные нейроны
			• Анальгезия
			• Седация
			• Миоз
			• угнетение выработки АДГ
			• Дисфория

ПЕПТИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ : ВОЗМОЖНОСТИ, ПРЕИМУЩЕСТВА

Пептиды - уникальный класс фармацевтических соединений, являясь внутренними сигнальными молекулами для многих физиологических функций, **открывают возможность для терапевтического вмешательства, которое «имитирует» естественные регуляторные механизмы.**

Особый интерес представляет собой группа пептидов являющихся производными **дерморфина H-Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH2**

Пилотные эксперименты выявили выраженную анальгетическую активность тетрапептида **H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH2** тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид обладающего достаточной стабильностью соединения и высокой селективной аффинностью к μ1 рецепторам (**препарат Тафалгин**).

Обезболивающие пептиды могут стать новой страницей в обезболивании.

- Yaksh TL, Woller SA, Ramachandran R, Sorkin LS. The search for novel analgesics: targets and mechanisms. F1000Prime Rep. 2015 May 26;7:56. doi: 10.12703/P7-56. PMID: 26097729; PMCID: PMC444 Lau JL, Dunn MK. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. Bioorg Med Chem. 2018 Jun 1;26(10):2700-2707. doi: 10.1016/j.bmc.2017.06.052. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28720325.
- Bagheri-Ziari S, Shahbazzadeh D, Sardari S, Sabatier JM, Pooshang Bagheri K. Discovery of a New Analgesic Peptide, Leptucin, from the Iranian Scorpion, *Hemiscorpius lepturus*. Molecules. 2021 Apr 28;26(9):2580. doi: 10.3390/molecules26092580. PMID: 33925223; PMCID: PMC8124257 7049.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

ЛП-№(001039)-(РГ-RU) от 19.07.2022

МНН: Тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:
Раствор для подкожного введения, 4 мг/мл
Фармакотерапевтическая группа:
прочие анальгетики и антипиретики
Код АТХ: N02BG

Особые меры предосторожности при хранении: хранить и перевозить в холодильнике (2-8 °С) в оригинальной пачке. Не замораживать.
Срок годности: 2 года

Высокоспецифичный агонист μ1-опиоидных рецепторов

Взаимодействует как с периферическими, так и центральными рецепторами, однако преимущественно действует на спинальном уровне.

Активирует антиноцицептивную систему (через торможение кальциевых каналов)

Нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на различных уровнях ЦНС и изменяет интенсивность восприятия боли, воздействуя на высшие отделы головного мозга.

Быстрая абсорбция и быстрое достижение Cmax в плазме крови при подкожном введении (менее 30 мин), что обеспечивает скорое развитие клинического эффекта

Интенсивное распределение не только в кровяном русле, но и в периферических тканях

Быстрое выведение из организма

Отсутствие кумуляции в организме

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Режим дозирования

Оптимальный режим дозирования по 4 мг 2–3 раза в сутки.
Дозу препарата Тафалгин следует подбирать индивидуально.

Способ применения

Подкожно (п/к). Препарат нельзя вводить внутримышечно и внутривенно!

Нежелательные реакции

Наиболее часто встречающиеся*	Степень выраженности*
Астения Сонливость Сомнолентность Сухость во рту Головокружение Гипестезия	Все нежелательные явления, как правило, имели **легкую или среднюю** степень выраженности.

*На основании трех проведенных клинических исследований препарата Тафалгин. Частота выявления нежелательных реакций: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100).

ТАФАЛГИН – ИННОВАЦИОННЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛЬГЕТИК

ЛП-№(001039)-(РГ-RU) от 19.07.2022

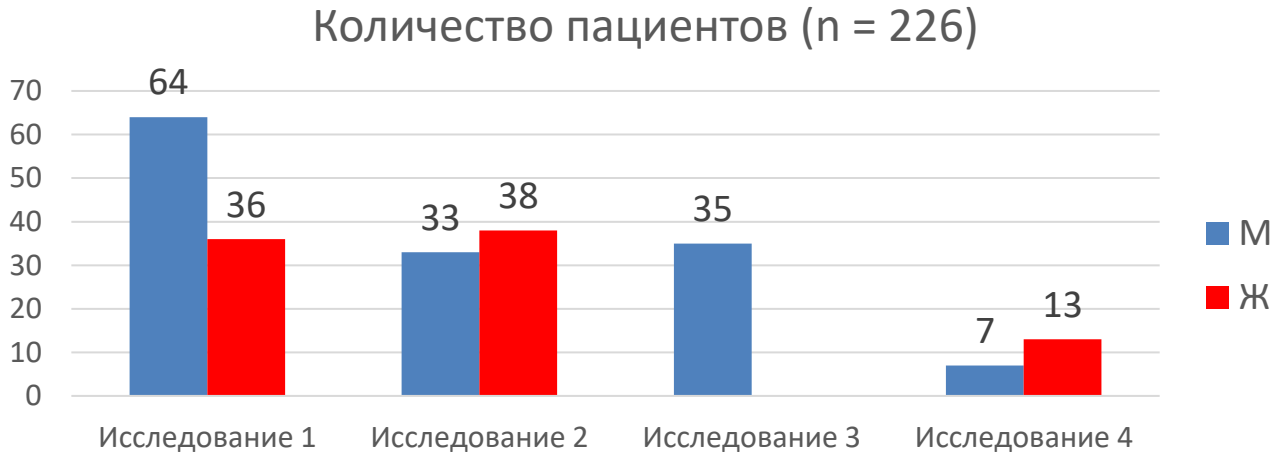
БЛАГОДАРЯ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЕ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА ПРЕПАРАТ:

- Не накапливается в организме
- Не нарушает естественного процесса десенсибилизации и восстановления рецепторов после активации
- Обладает высокой удельной активностью вещества
- Оказывает минимальное влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы
- Демонстрирует отсутствие эйфорического действия, физического и психологического привыкания
- Демонстрирует отсутствие развития толерантности к антиноцицептивному действию при многократном введении
- Обладает низким наркогенным потенциалом при многократном введении

НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НИКИТА»

РОССИЙСКАЯ МУЛЬТИЦЕНТРОВАЯ ПРОСПЕКТИВНАЯ НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА РЕГИСТРОВОГО ТИПА

Н	НеИнтервенционные
И	
К	Клинические
И	Исследования
Т	ТАфалгина
А	



Основная цель:

Мониторинг анальгетического действия и безопасности препарата Тафалгин® в условиях реальной клинической практики.

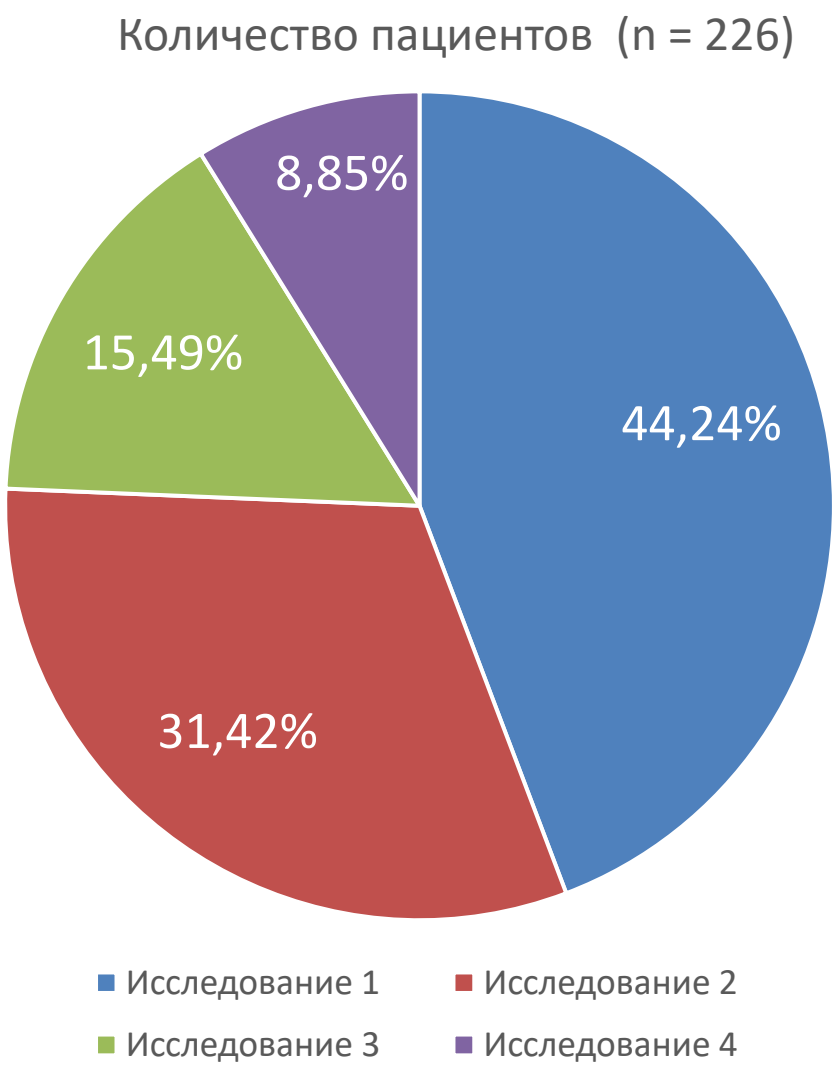
Исследование 1 - Центр лечения боли СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, главные исследователь д.м.н. Карелов А. Е.

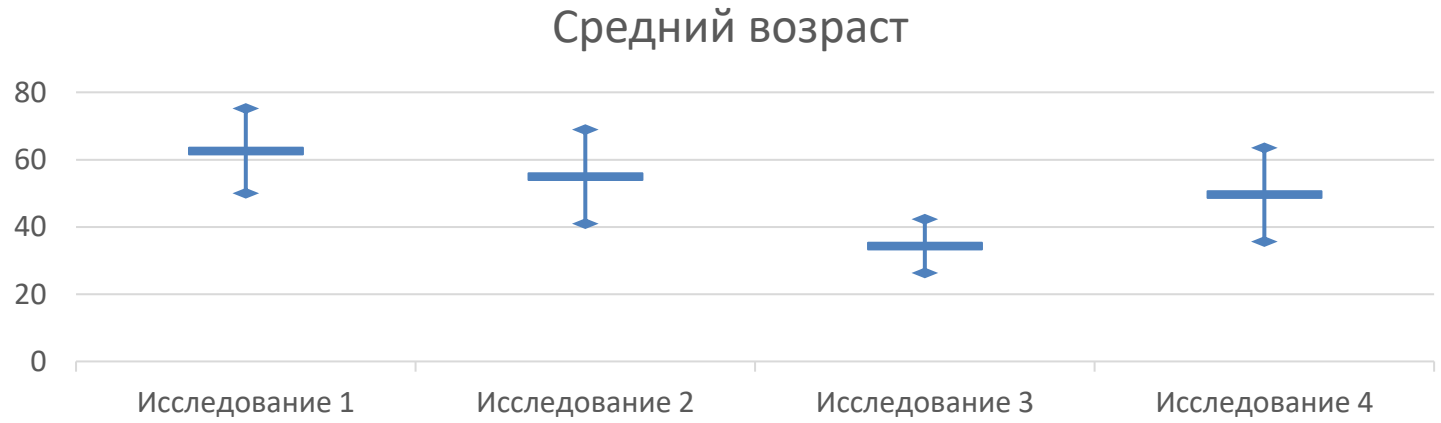
Исследование 2 - ФГБУ МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ. Главный исследователь профессор Потапов А. Л.
ГБУ ФНКЦ ФМБА России. Главный исследователь д.м.н. Клыпа Т. В.

Исследование 3 - ФГБУ "1472 ВМКГ" Минобороны г. Севастополь, главный исследователь начальник ОРиИТ Соловьев Г. С.

Исследование 4 - ГКБ №24 ДЗ г. Москва,
главный исследователь профессор Родоман Г. В.

НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НИКИТА»





Причины болевого синдрома

Исследование 1 – состояние после операционного вмешательства по поводу заболевания коленного сустава (75%), тазобедренного сустава (11%), позвоночника (8%) и прочее.

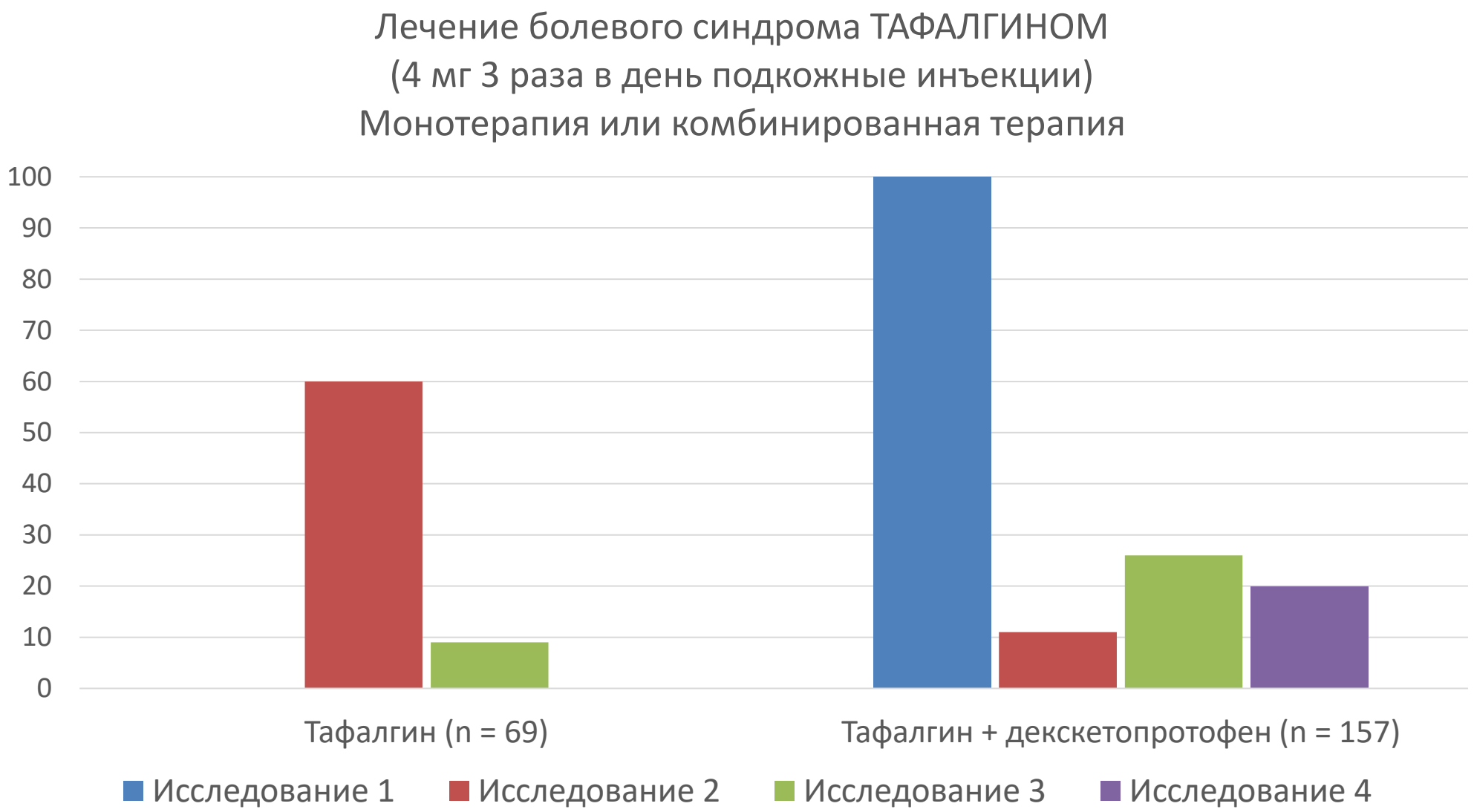
Исследование 2 - состояние после операционного вмешательства по поводу злокачественных и доброкачественных опухолей различных локализаций: головной мозг (23,94%), ЖКТ (21,12%), лёгкие (19,71%), урология (7,04%), голова, шея (5,63%), гинекология (4,22%) и прочее.

Исследование 3 – состояние после операционного вмешательства по поводу минно-взрывных травм: открытые раны (71, 4%), травмы головы (28,6%)

Исследование 4 - состояние после операционного вмешательства по поводу заболеваний прямой кишки (100%)

По данным главных исследователей: Карелова А. Е, Потапова А. Л., Клыпы Т. В., Соловьева Г. С., Родомана Г. В., 2023 г.

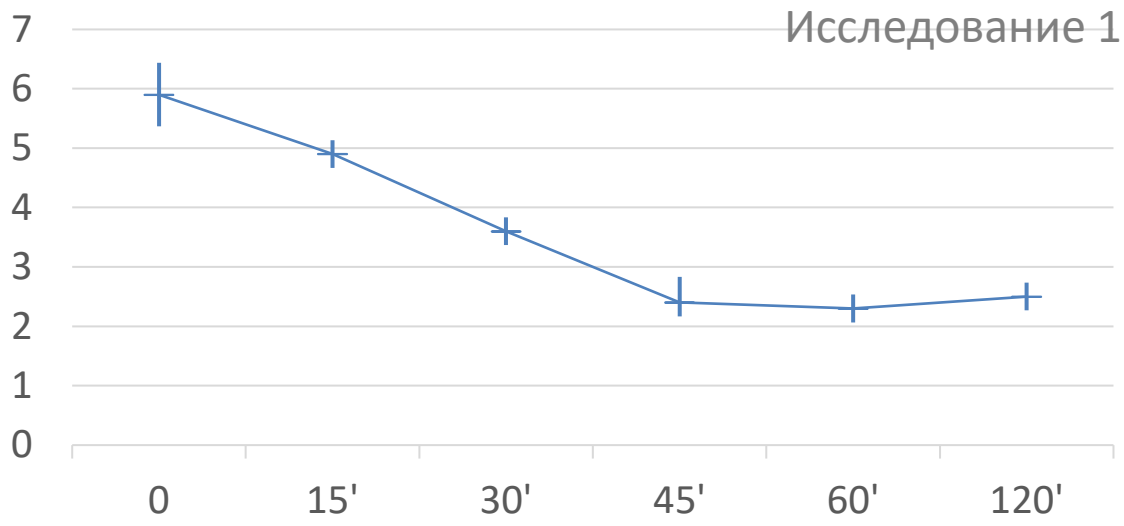
НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НИКИТА»

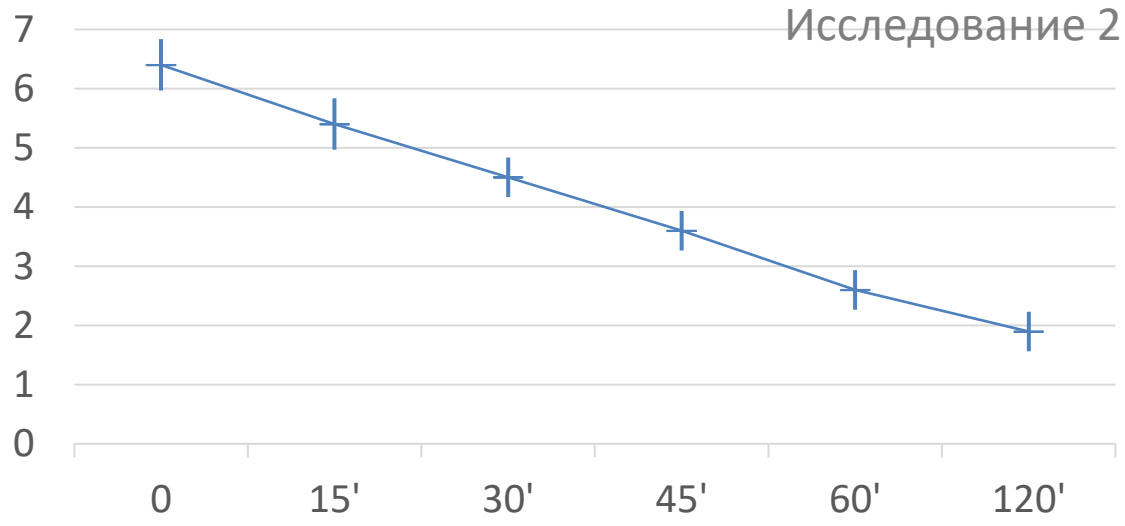


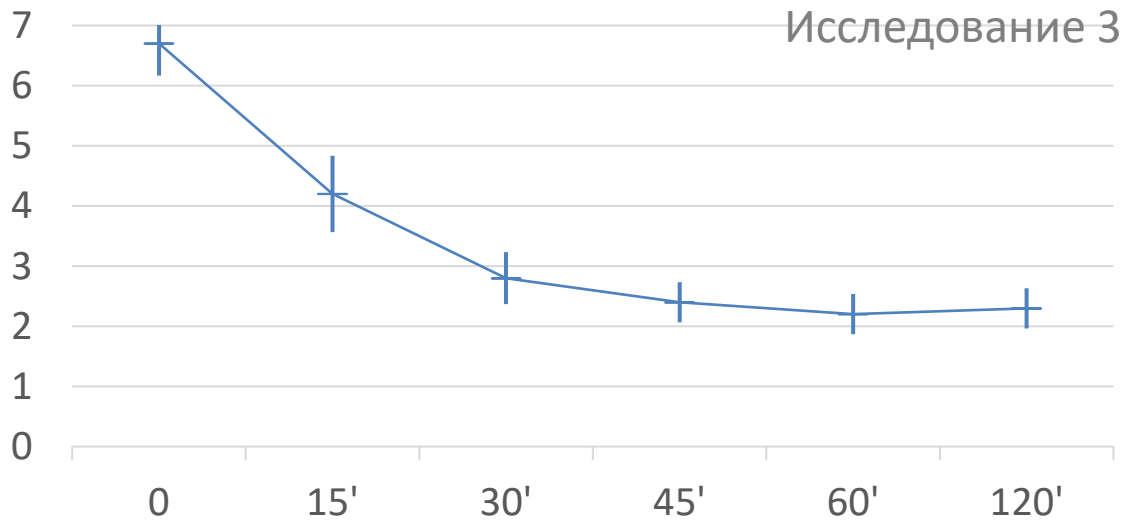
По данным главных исследователей: Карелова А. Е, Потапова А. Л., Клыпы Т. В., Соловьева Г. С., Родомана Г. В., 2023 г.

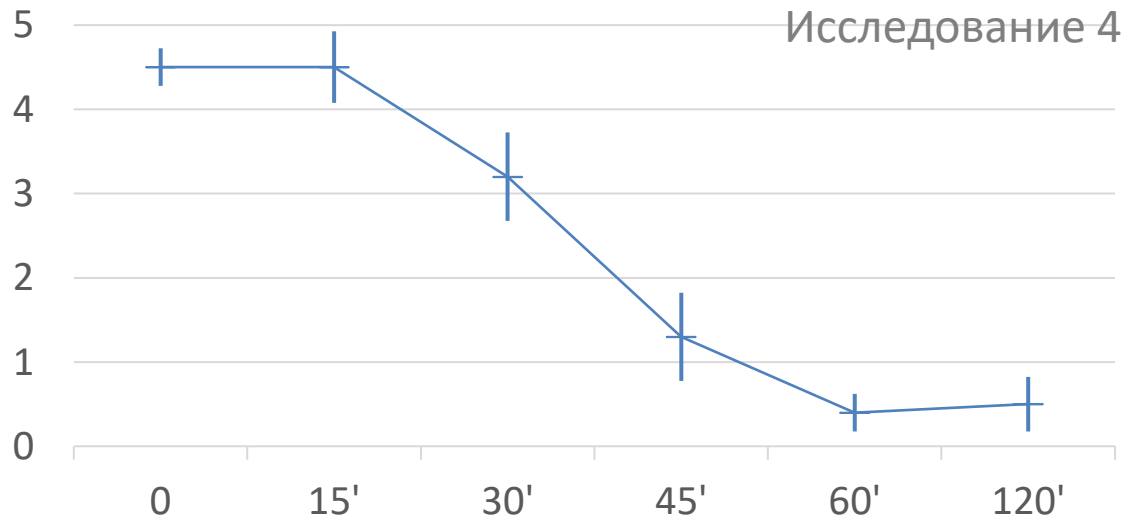
НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НИКИТА»

ДИНАМИКА ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ ПО ШКАЛЕ NRS В ПОКОЕ.



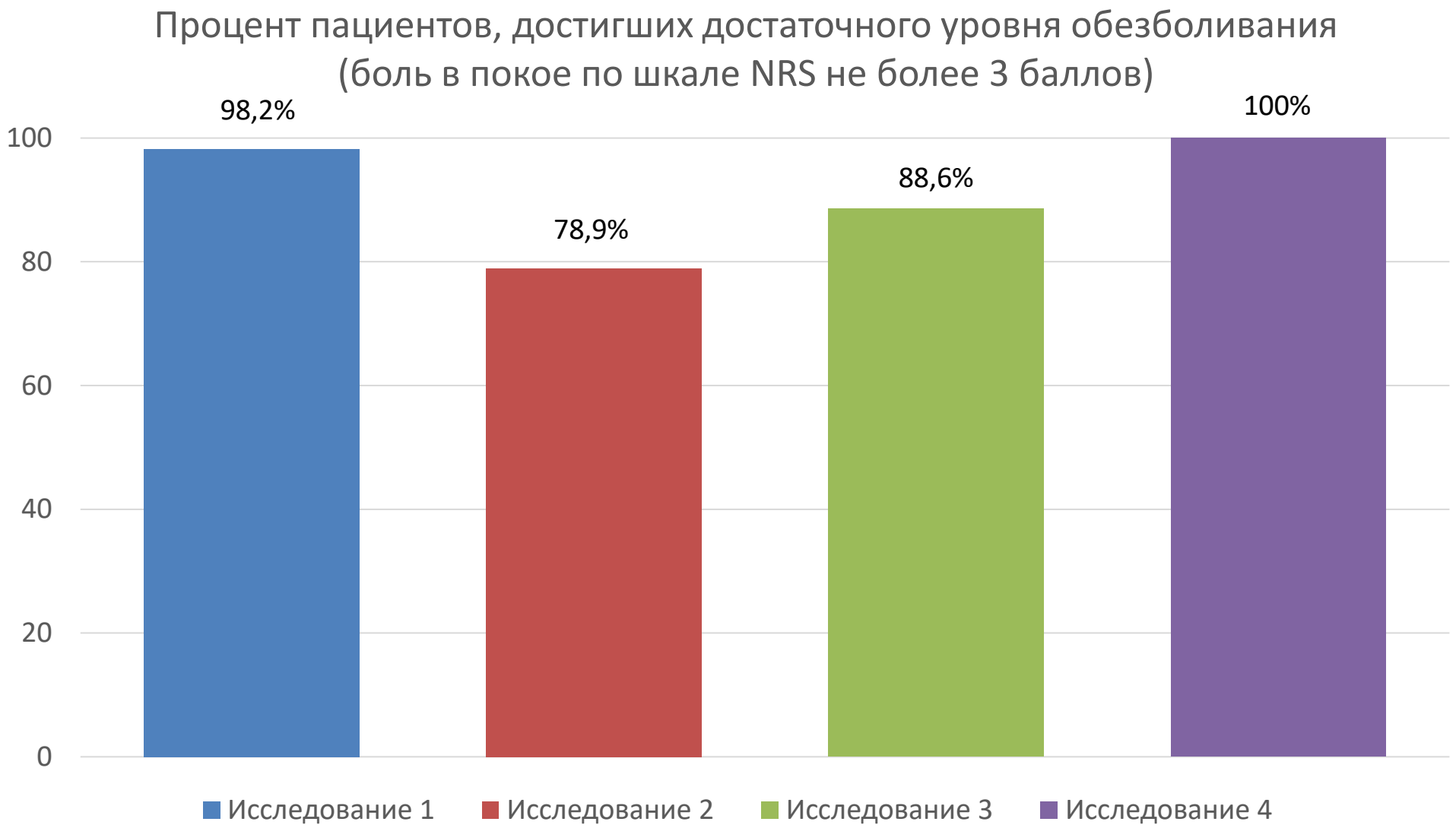






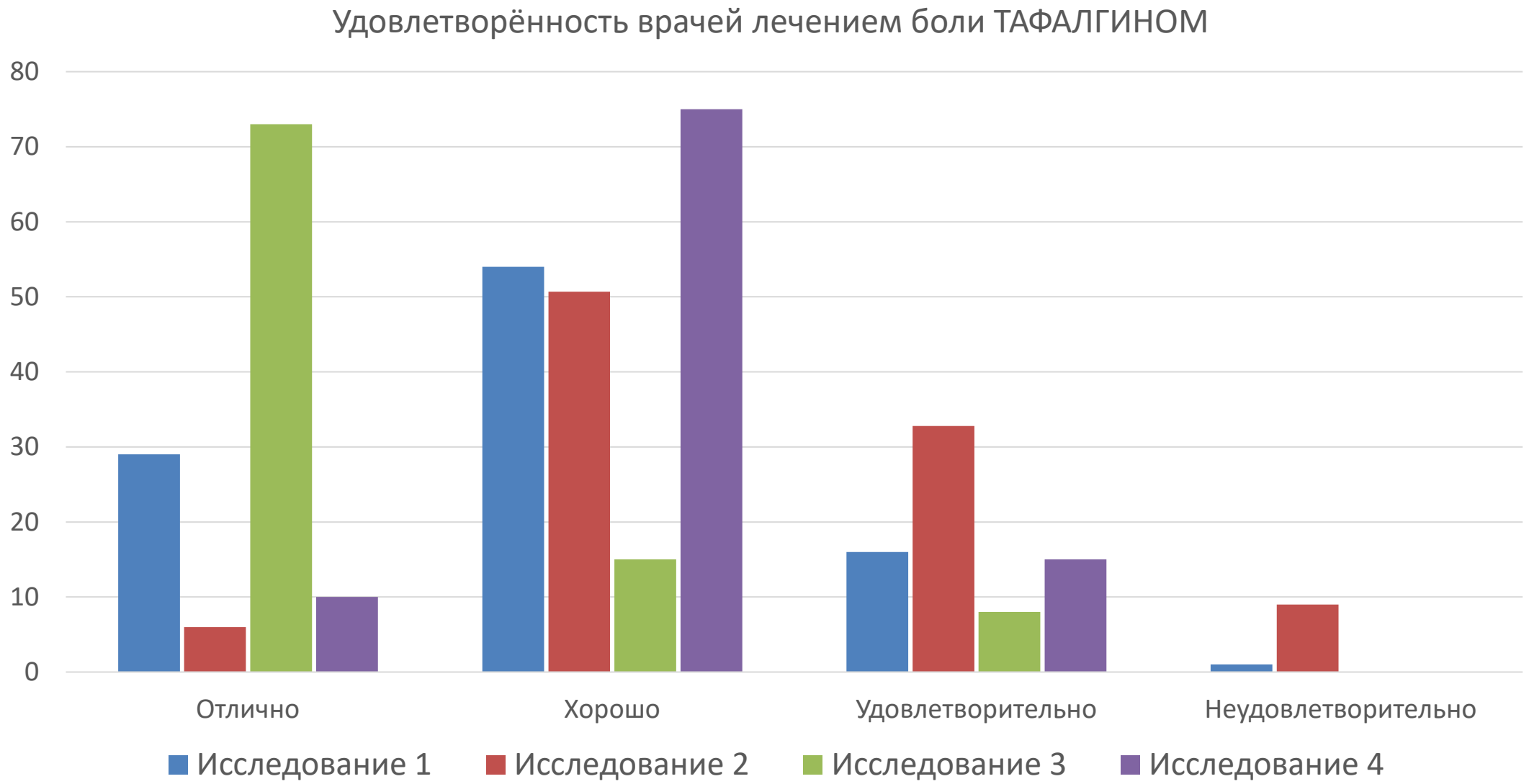
По данным главных исследователей: Карелова А. Е, Потапова А. Л., Клыпы Т. В., Соловьева Г. С., Родомана Г. В., 2023 г.

НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НИКИТА»



По данным главных исследователей: Карелова А. Е, Потапова А. Л., Клыпы Т. В., Соловьева Г. С., Родомана Г. В., 2023 г.

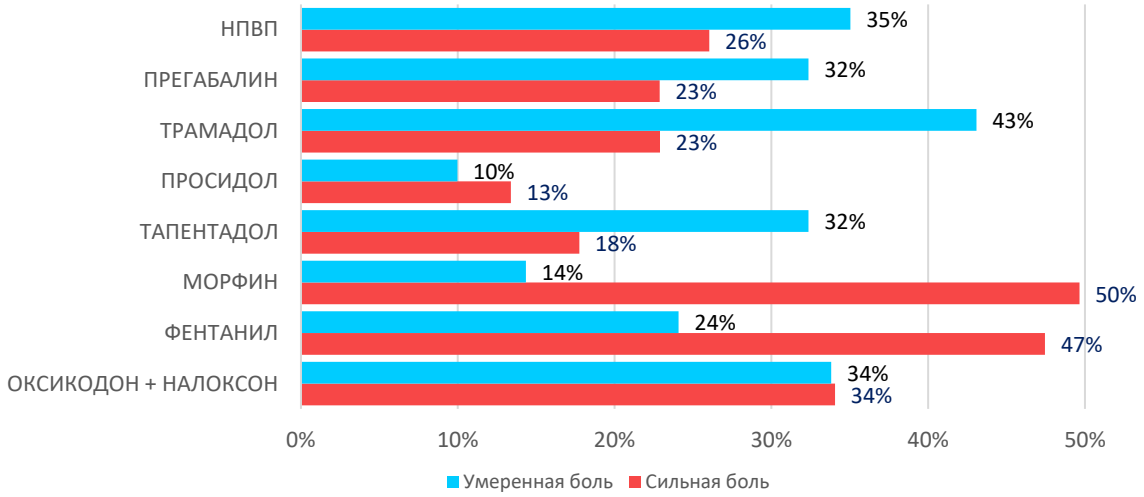
НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НИКИТА»



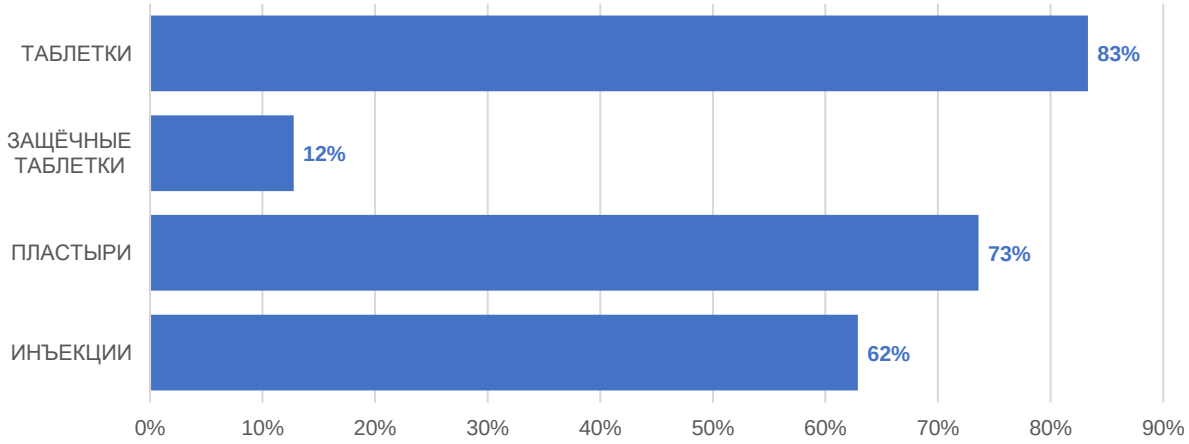
По данным главных исследователей: Карелова А. Е, Потапова А. Л., Клыпы Т. В., Соловьева Г. С., Родомана Г. В., 2023 г.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

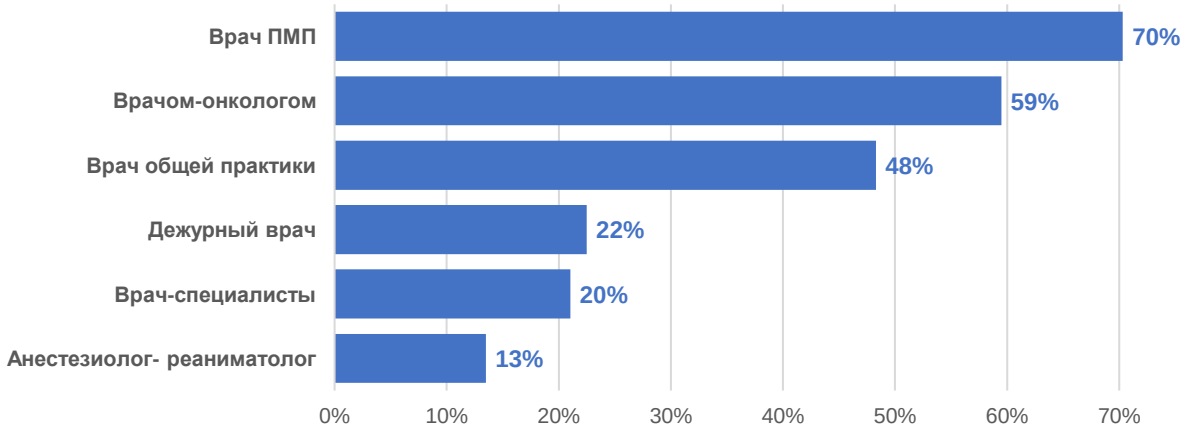
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (N=411)



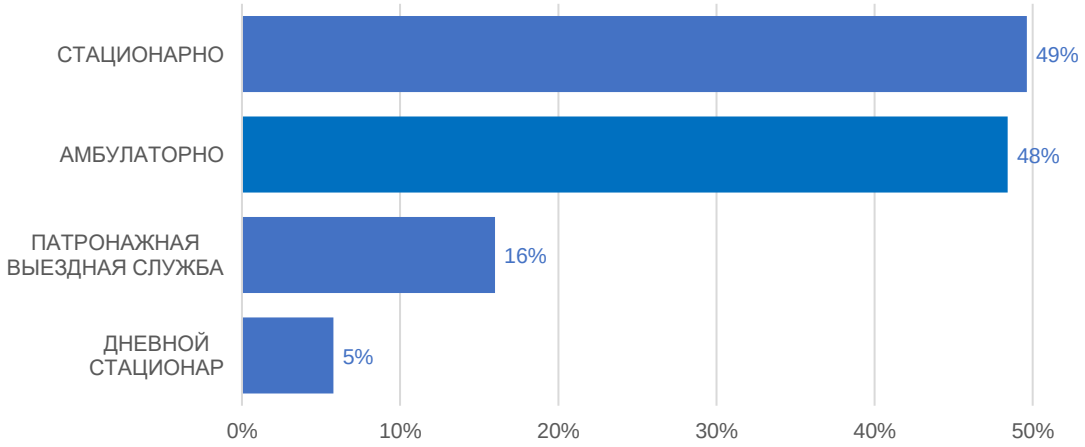
Лекарственная форма анальгетиков рекомендуемые врачами для онкологических пациентов (n=411) (был возможен множественный выбор)



Назначение обезболивающей терапии пациентам онкологическим пациентам (n=411) (был возможен множественный выбор)



Условия проведения противоболевой терапии (n=411) (был возможен множественный выбор)



РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ (RUSSCO)
(С ИЗМЕНЕНИЯМИ И ДОПОЛНЕНИЯМИ)

Актуальная версия
03-04-2023

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-182-203

Цитирование: Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В., Сидоров А.В., Королева И.А., Сакаева Д.Д. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 182–203.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ (RUSSCO)
(С ИЗМЕНЕНИЯМИ И ДОПОЛНЕНИЯМИ)

Актуальная версия
03-04-2023

4.3.

Фармако-терапия хронического болевого синдрома

В качестве стартовой терапии болевого синдрома онкологического генеза следует использовать:

НПВП, пептидные анальгетики, парацетамол и опиоиды, как в виде монотерапии, как и в комбинации, в зависимости от клинической оценки и интенсивности боли

При этом сила стартового анальгетика должна соответствовать интенсивности боли у пациента.

Когония Л.М. и соавт. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 182–203.

РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ (RUSSCO)
(С ИЗМЕНЕНИЯМИ И ДОПОЛНЕНИЯМИ)

4.3.2. Лечение боли умеренной интенсивности. Алгоритм.

Актуальная версия
03-04-2023

БОЛЬ 45–74 ММ ПО ВАШ
Соматическая:
кожа, мягкие ткани, кости, лимфатические узлы и др.
Висцеральная:
перерастяжение капсулы паренхиматозных органов, стенок полых органов, сдавление органов средостения и др.

→

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ:
- Трамадола гидрохло-рид до 400 мг/сут. ± адъюванты
- Тафалгин 4 мг п/к 2–3 р/день

ВТОРАЯ ЛИНИЯ:
- Морфин внутрь до 30 мг/сут.
- Оксикодон (табл. пролонг. действия с налоксоном) до 20 мг / сут.
- Фентанил ТТС 12,5–25 мкг / ч
- Тапентадол (табл. пролонг. действия) до 100 мг ± Адъюванты

Адъювантные и симптоматические средства:

- Неопиоидные анальгетики, НПВП
- Антиконвульсанты, антидепрессанты, анксиолитики
- Антигистаминные
- Местные анестетики
- Миорелаксанты центрального действия
- Спазмолитики
- Слабительные, противорвотные и др.

Доказательные данные: **для терапии онкологической боли умеренной интенсивности показано назначение слабых опиоидов или сильных опиоидов в малых дозах, в т. ч. в комбинации с ненаркотическими анальгетиками/НПВП, пептидные анальгетики.**

РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ (RUSSCO)
(С ИЗМЕНЕНИЯМИ И ДОПОЛНЕНИЯМИ)

4.3.3. Лечение боли сильной интенсивности. Алгоритм.

Актуальная версия
03-04-2023

БОЛЬ 75–100 ММ ПО ВАШ
Соматическая:
кожа, мягкие ткани, кости, лимфатические узлы и др.
Висцеральная:
перерастяжение капсулы паренхиматозных органов, стенок полых органов, сдавление органов средостения и др.

→

ОСНОВНАЯ ТЕРАПИЯ:
- Морфин (таблетки/капсулы, р-р д/приема внутрь) более 30 мг/сут.
- Оксикодон (таблетки пролонг. действия с налоксоном)
- 30–80 мг/сут.
- Фентанил
- ТТС от 25 мкг/ч
- Бупренорфин
- ТТС от 52,5 мкг/ч
- Тапентадол (таб пролонг. действия) до 500 мг/сут.
  ± адъюванты
- Тафалгин — оптимальный режим дозирования 4 мг п / к 2–3 р / день, Возможна разовая доза 7 мг и суточная доза 42 мг.

ТЕРАПИЯ ПРОРЫВОВ БОЛИ:
- Морфин в формах с немедленным высвобождением (таб., р-р д/прима внутрь) внутрь
- Морфин (р-р для инъекц. 10 мг/мл в амп.) п/к, в/в
- Пропионил-фенилэтокси-этилпиперидин (таб. защечн.) защечно или под язык

± Адъюванты

Адъювантные и симптоматические средства:
- Неопиоидные анальгетики, НПВП
- Антиконвульсанты, антидепрессанты, анксиолитики
- Антигистаминные
- Местные анестетики
- Миорелаксанты центрального действия
- Спазмолитики
- Слабительные, противорвотные и др.

Когония Л.М. и соавт. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 182–203.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТАФАЛГИНА ПРИ ПРОРЫВАХ БОЛИ

ЛП-№(001039)-(РГ-RU) от 19.07.2022

МНН: Тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:
Раствор для подкожного введения, 4 мг/мл
Фармакотерапевтическая группа:
прочие анальгетики и антипиретики
Код АТХ: N02BG

Особые меры предосторожности при хранении: хранить и перевозить в холодильнике (2-8 °С) в оригинальной пачке. Не замораживать.
Срок годности: 2 года

Высокоспецифичный агонист μ1-опиоидных рецепторов

Взаимодействует как с периферическими, так и центральными рецепторами, однако преимущественно действует на спинальном уровне.

Быстрая абсорбция и быстрое достижение Cmax в плазме крови при подкожном введении (менее 30 мин), что обеспечивает скорое развитие клинического эффекта

Активирует антиноцицептивную систему (через торможение кальциевых каналов)

Нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на различных уровнях ЦНС и изменяет интенсивность восприятия боли, воздействуя на высшие отделы головного мозга.

Интенсивное распределение не только в кровяном русле, но и в периферических тканях

Быстрое выведение из организма

Отсутствие кумуляции в организме

Механизмы действия и фармакокинетические характеристики препарата позволяют предположить возможность в перспективе применения ТАФАЛГИНА при прорывах боли

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

II Клиническая группа

лица с доказанными злокачественными опухолями, которые подлежат радикальному лечению.

Причины боли

Воздействие опухоли на структуры и ткани организма
Проведение противоопухолевого лечения
Побочные эффекты противоопухолевого лечения

Болевой синдром

До, в процессе и некоторое время после противоопухолевого лечения

Лечение болевого синдрома

Врачи – онкологи:
– Онкохирурги
– Лучевые терапевты
– Химиотерапевты

IV Клиническая группа

лица, которые не подлежат специальному противоопухолевому лечению, но подлежат паллиативному лечению.

Причины боли

Запущенные формы опухолевого процесса
Прогрессирование опухолевого процесса
Генерализация опухолевого процесса

Хронический болевой синдром

От момента прогрессирования опухолевого процесса до финального исхода

Лечение хронического болевого синдрома

Врачи – онкологи
Врачи – специалисты паллиативной медицинской помощи

Тафалгин – это эффективное и безопасное, не имеющее зарубежных аналогов, лекарственное средство для терапии боли различной интенсивности у онкологических и неонкологических пациентов.

Профессиональные компетенции по комплексной оценке и определению тактики лечения боли

Врач-специалист должен:

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

Теоретические знания и практические навыки эффективной терапии болевых синдромов, позволяет выбрать метод лечения, соответствующий конкретной клинической ситуации и индивидуальным особенностям пациента

ВНИМАНИЕ!

ТАФАЛГИН подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности.

Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения и пациентам с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях при применении препарата Тафалгин:

- По электронному адресу: pharmacovigilance@sotex.ru
- По телефону «горячей линии» (звонок по России бесплатный):
  8 800 250 48 25
- По телефонам московского офиса (с 9.00 до 18.00 МСК):
  +7 (495) 2311512 (доп. 27-09) или (доп. 27-99)

Нельзя говорить «мы»,
когда стоишь в стороне.

Антуан де Сент-Экзюпери

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!