



МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ  
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ



# ***Инновации в лечении хронической боли***

***Д.м.н., профессор Новиков Георгий Андреевич***

15 марта 2018 года, г. Ярославль

**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**



МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. А.И. ЕВДОКИМОВА

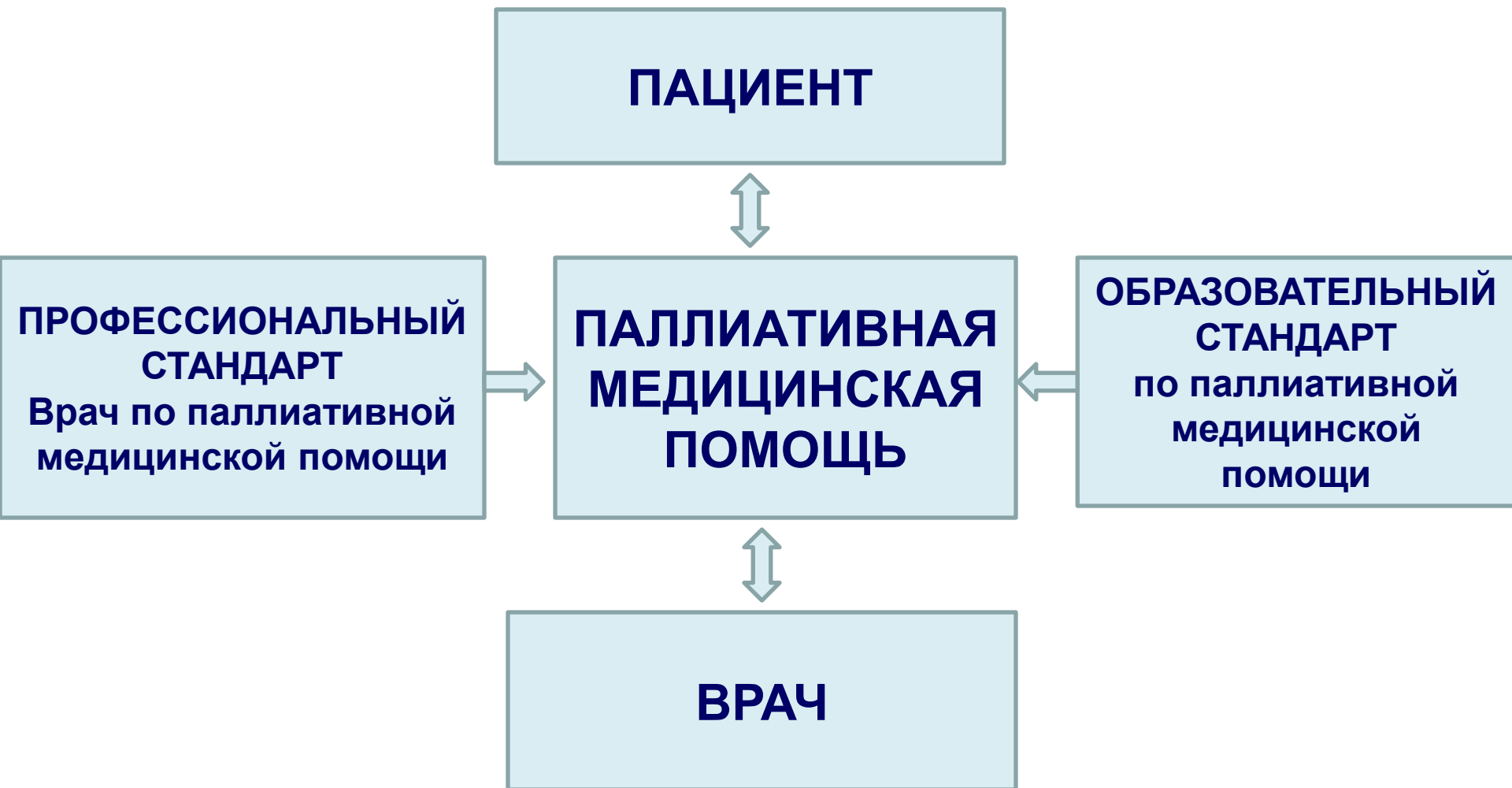
## **ВРАЧИ ЛЕЧЕБНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ**

**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**



# **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!*



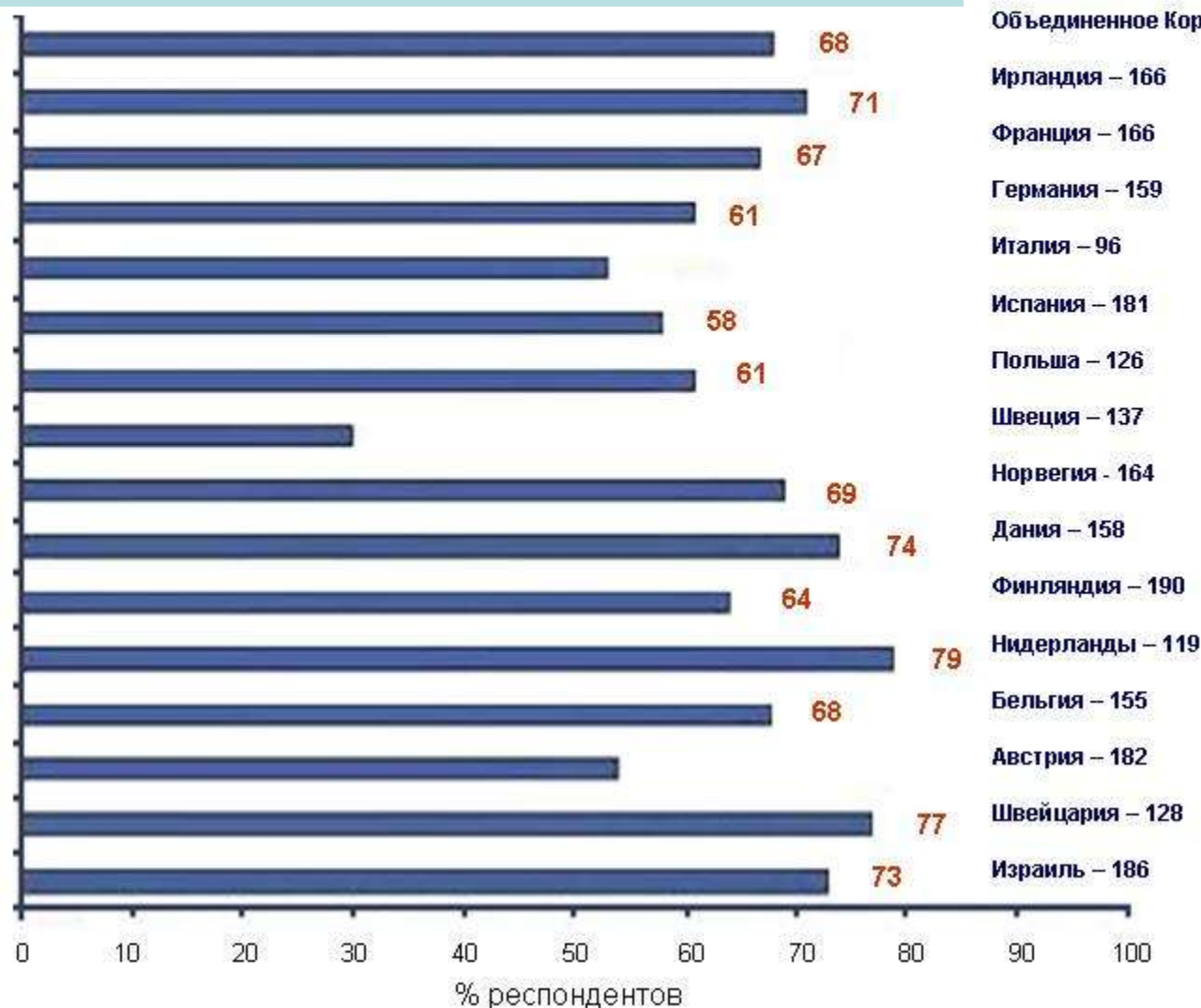
# Распространенность патологических симптомов в течение финального года жизни \*



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

# Хроническая боль: адекватность лечения\*

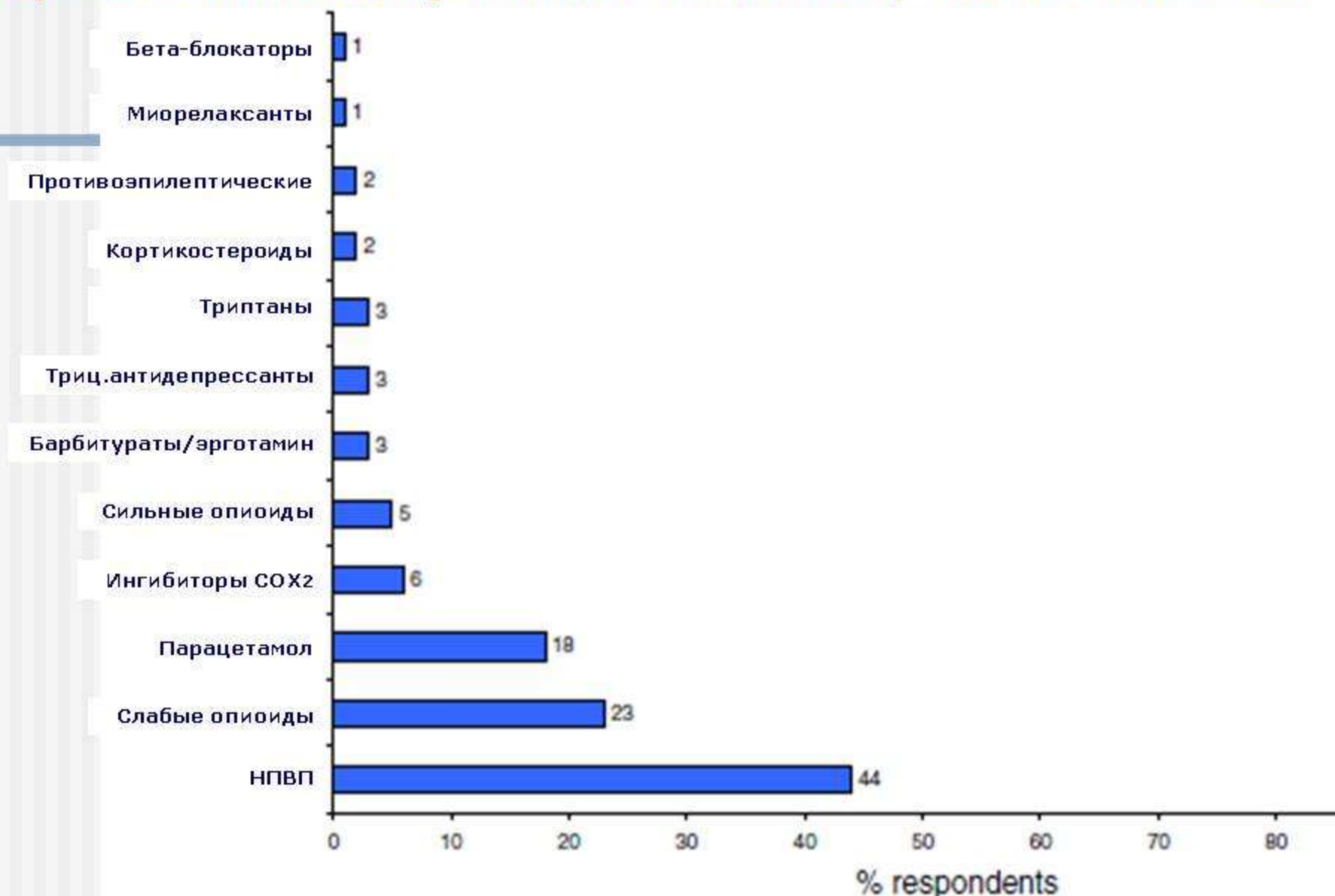
Существующая практика зачастую не обеспечивает адекватного лечения



**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%)

# **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

# Обоснование разработки нового комбинированного препарата

## Оксикодон

Высокоэффективный опиоидный препарат III ступени ВОЗ

Агонист в отношении  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ - 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  $\mu$ -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

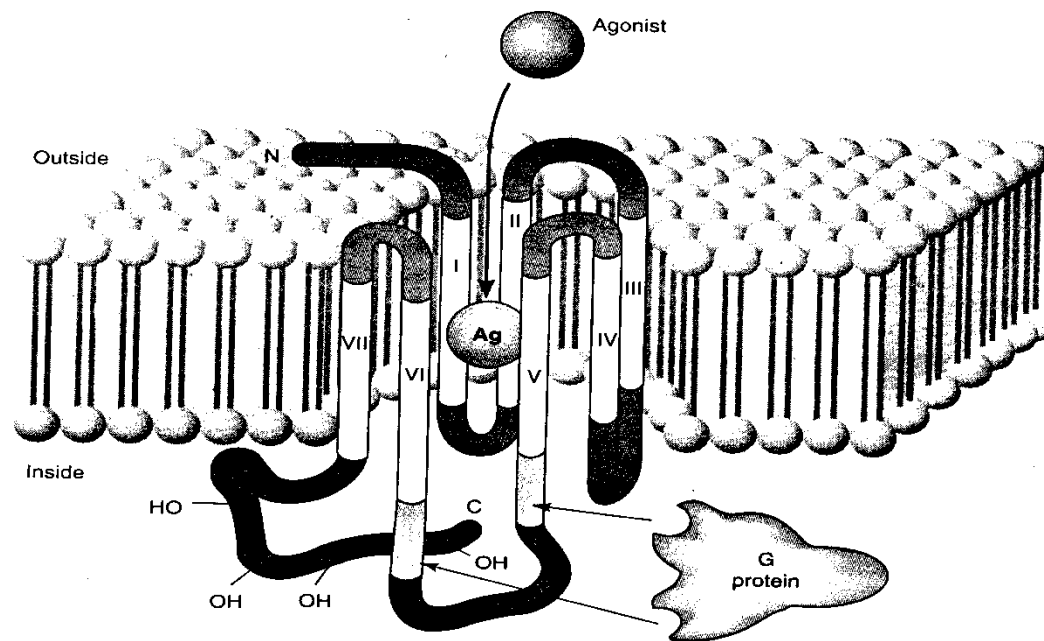
Имеет изученный профиль побочных эффектов



# **Обоснование разработки нового комбинированного препарата**

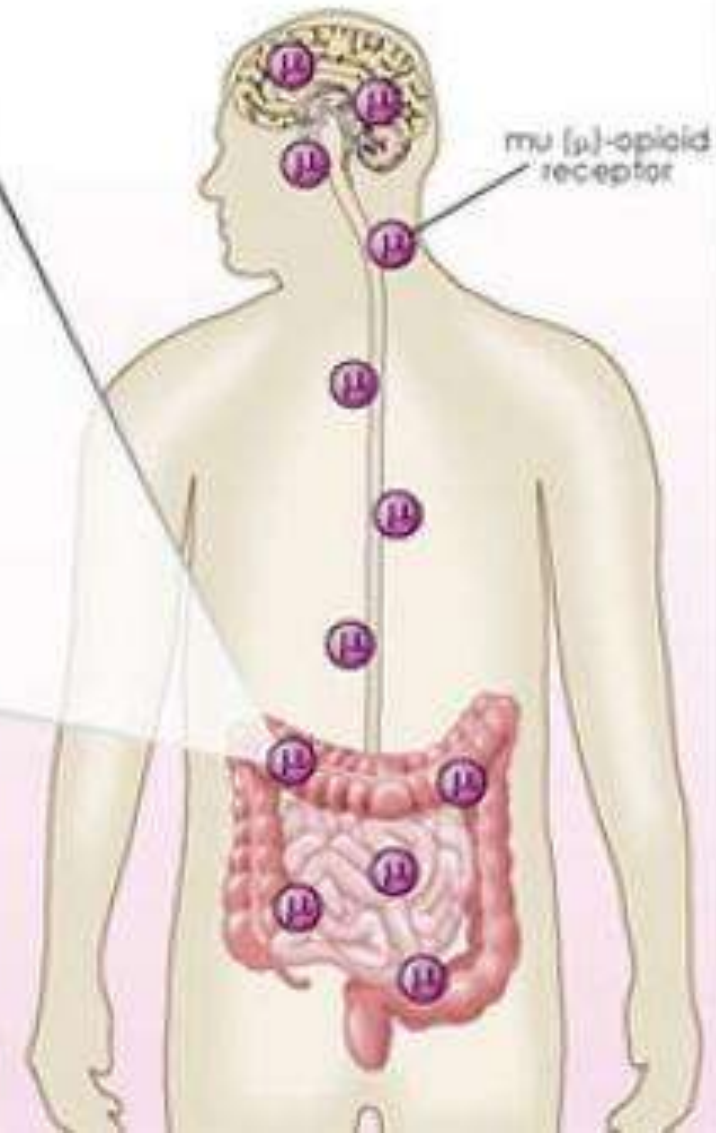
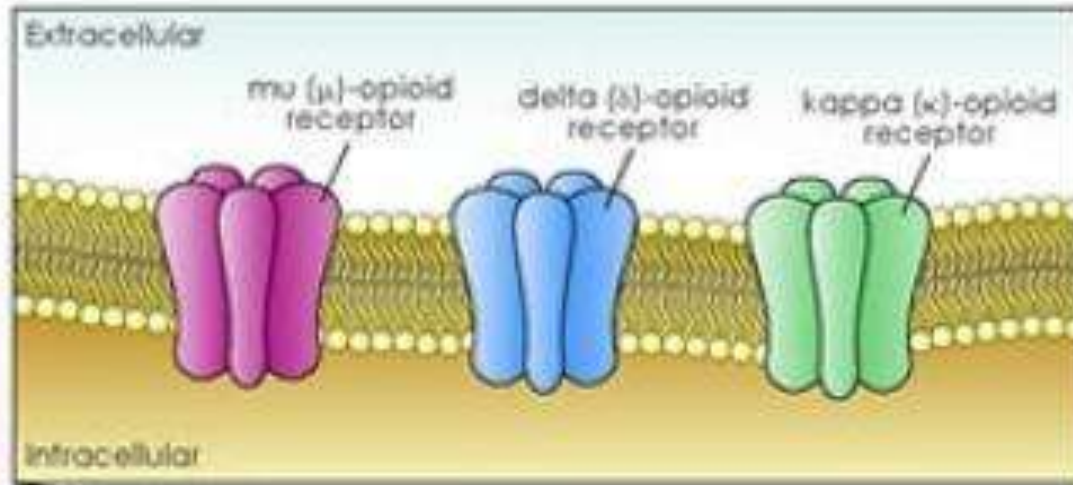
- **Оксикодон, входящий в состав Таргина, имеет высокий уровень энтеральной биодоступности и обеспечивает эффективную анальгезию**
- **Налоксон, входящий в состав Таргина, значительно снижает развитие запоров, вызываемых оксикодоном, сохраняя нормальную функцию кишечника**

# ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

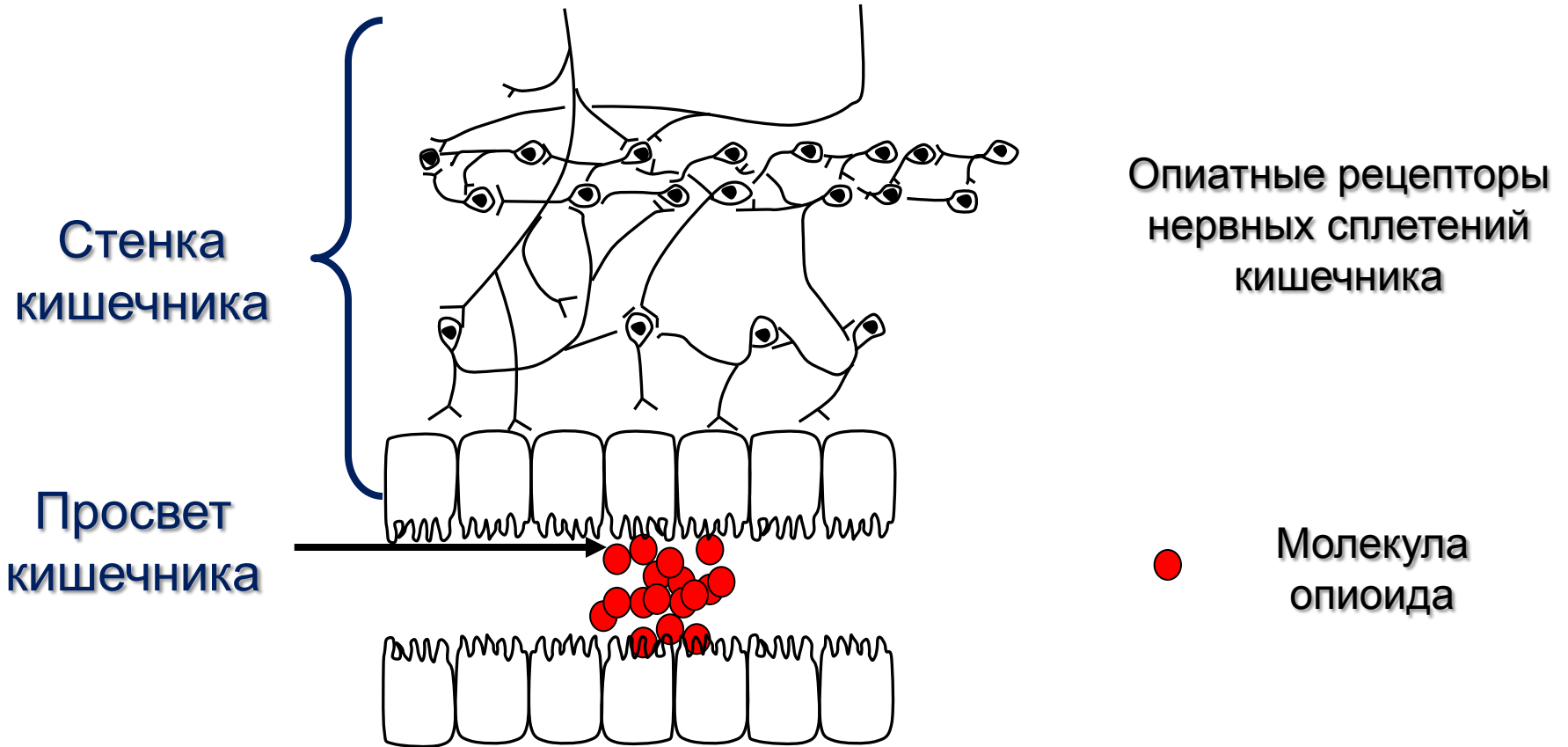


- ✓ Опиаты имеют места специфического связывания в мозгу – опиатные рецепторы
- ✓ Опиатные рецепторы гетерогенны
- ✓ Выделяют «МЮ», «дельта» и «каппа» подтипы опиатных рецепторов

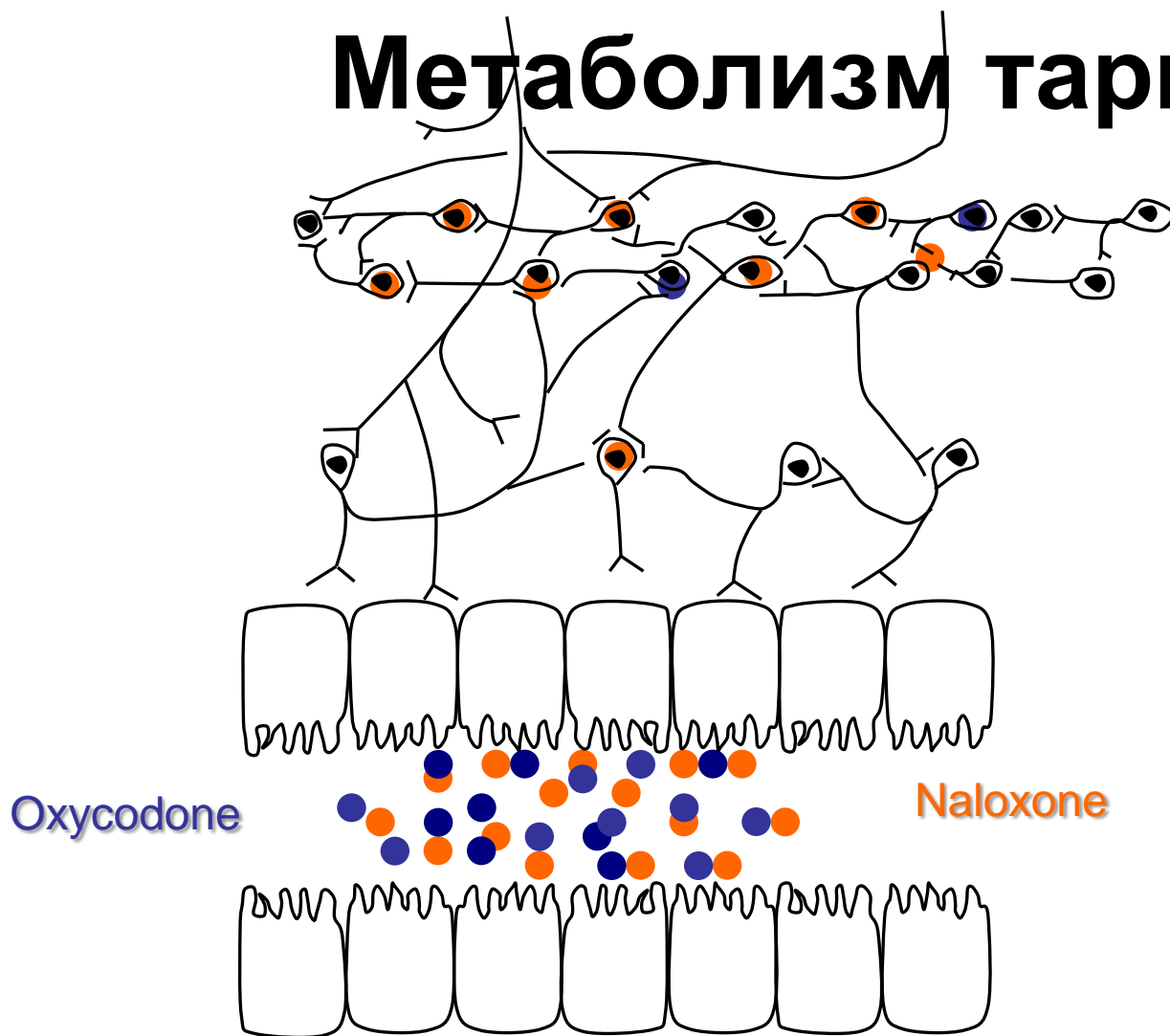
# Локализация опиатных рецепторов в организме



# Метаболизм таргина



# 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 al., Analgesic efficacy & safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. J.Pain. 2008 Dec; 9(12): 1144-1154*

*Meissner W. et al., A randomized controlled trial with prolonged release oral oxycodone and naloxone to prevent & opioid-induced constipation. Eur J pain. 2009 Jan 13 (1): 56-64*

*Reimer R., et al., Meeting the challenges of opioid-induced constipation in chronic pain management – a novel approach. Pharmacology. 2009; 83 (1):10-17*

*Ahmedzai SH., et al., 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 al., Combined prolonged release oxycodone & naloxone improves 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 VPI-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 al., 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

<i>МНН / Состав (русское, латынь)</i>	<i>Торговое наименование</i>	<i>Лекарственная форма</i>
<b>Пропионилфенилэтоксиперидин</b> Propionylphenylethoxyethylpiperidinum	<b>Просидол</b>	таб. защечные
<b>Морфин Morphinum</b>	<b>Морфин</b> <b>Морфина</b> <b>сульфат</b> <b>МСТ континус</b>	р-р д/ин, р-р п/к капс. пролонг таб. пролонг п/о
<b>Бупренорфин Buprenorphinum</b>	<b>Бупранал</b> <b>Транстек</b>	р-р д/ин ТТС
<b>Фентанил Fentanilum</b>	<b>Фентанил</b> <b>Дюрогезик</b> <b>Луналдин</b> <b>Фендивия</b> <b>Фентадол</b>	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!**