МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У НЕИЗЛЕЧИМЫХ ПАЦИЕНТОВ: ПРОБЛЕМА И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Москва, 22 октября 2016 года

Докладчик: Сергей Владимирович РУДОЙ,
к.м.н., доцент кафедры паллиативной медицины
МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

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

приобретает патологический характер,

так как вызывает целый комплекс

дезадаптивных реакций,

представляющих опасность

для биологической

целостности организма

Эпидемиология боли онкологического генеза

В мире насчитывается около 25 000 000 онкологических больных, из них 14–100% испытывают острую или хроническую боль (NIH, 2002)

20– 75% при установлении онкологического диагноза (Bookbinder et al., 1996; Gomez-Batiste et al., 2002; Higgenson, Heam & Addington-Hall, 2003; Portenoy et al., 1994; Twycross, 2003; Vuorinen, 1993);

17– 57% при проведении специального лечения (Bookbinder et al., 1996; Caraceni & Portenoy, 1999; Lame, Colleau, Brasseu& Cleeland, 1995; Stevens, Dibble, & Miaskowski, 1995; Twycross, 2003);

23–100% при распространении и генерализации опухолевого процесса (Coyle, Adelhardt, Foley & Portenoy, 1990; Gomez-Batiste et al., 2002; Gosney, 2003; Higgenson et al., 2003; Mercadante, Armata & Salvaggio, 1994; Regan & Peng, 2000; Zeppetella & Ribeiro, 2002).

Эпидемиология боли онкологического генеза

59% при проведении радикального лечения

33% после проведения лечения

64% при генерализации опухоли

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

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 et al., 2002; Portenoy, Payne, & Jacobsen, 1999; Zeppetella & Ribeiro, 2002).

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

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

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА

- ответственность
- взаимоотношения
- привязанность/сексуальная активность
- внешний вид
- трудовая деятельность

- страдание
- восприятие боли
- религиозность



- активность
- утомляемость
- качество сна
- тошнота
- аппетит
- запор

- беспокойство
- депрессия
- удовольствие/ отдых
- счастье
- страх
- внимание

Лечение хронической боли онкологического генеза. *Учебное пособие. Под ред.* ***Новикова Г.А., Осиповой Н.А., Москва , 2006***

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА

- ответственность
- взаимоотношения
- привязанность/сексуальная активность
- внешний вид
- трудовая деятельность

- страдание
- восприятие боли
- религиозность



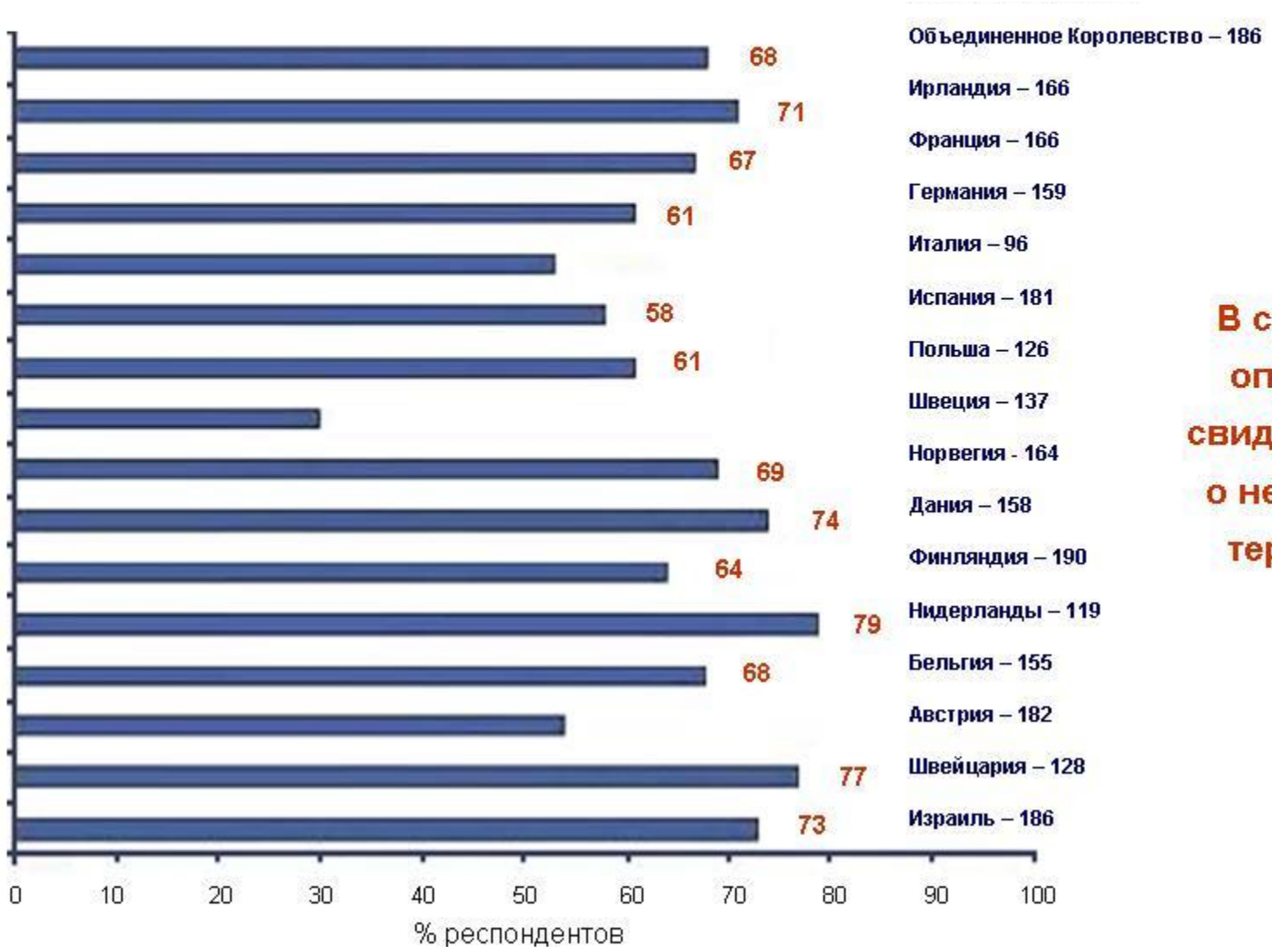
- активность
- утомляемость
- качество сна
- тошнота
- аппетит
- запор

- беспокойство
- депрессия
- удовольствие/ отдых
- счастье
- страх
- внимание

Лечение хронической боли онкологического генеза. *Учебное пособие. Под ред.* ***Новикова Г.А., Осиповой Н.А., Москва , 2006***

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*

Своевременная диагностика и лечение хронической боли :

- повышают качество и эффективность обезболивания
- снижают обращаемость пациентов за помощью к онкологам и медицинскому персоналу
- улучшают качество жизни пациентов

Системная фармакотерапия анальгетиками и адъювантами обеспечивает адекватное обезболивание у 85-90% пациентов

WHO. Cancer pain relief, 2nd ed. Geneva, WHO, 1996

Мировой оборот анальгетических препаратов в 2005 г. составил $50 млрд.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

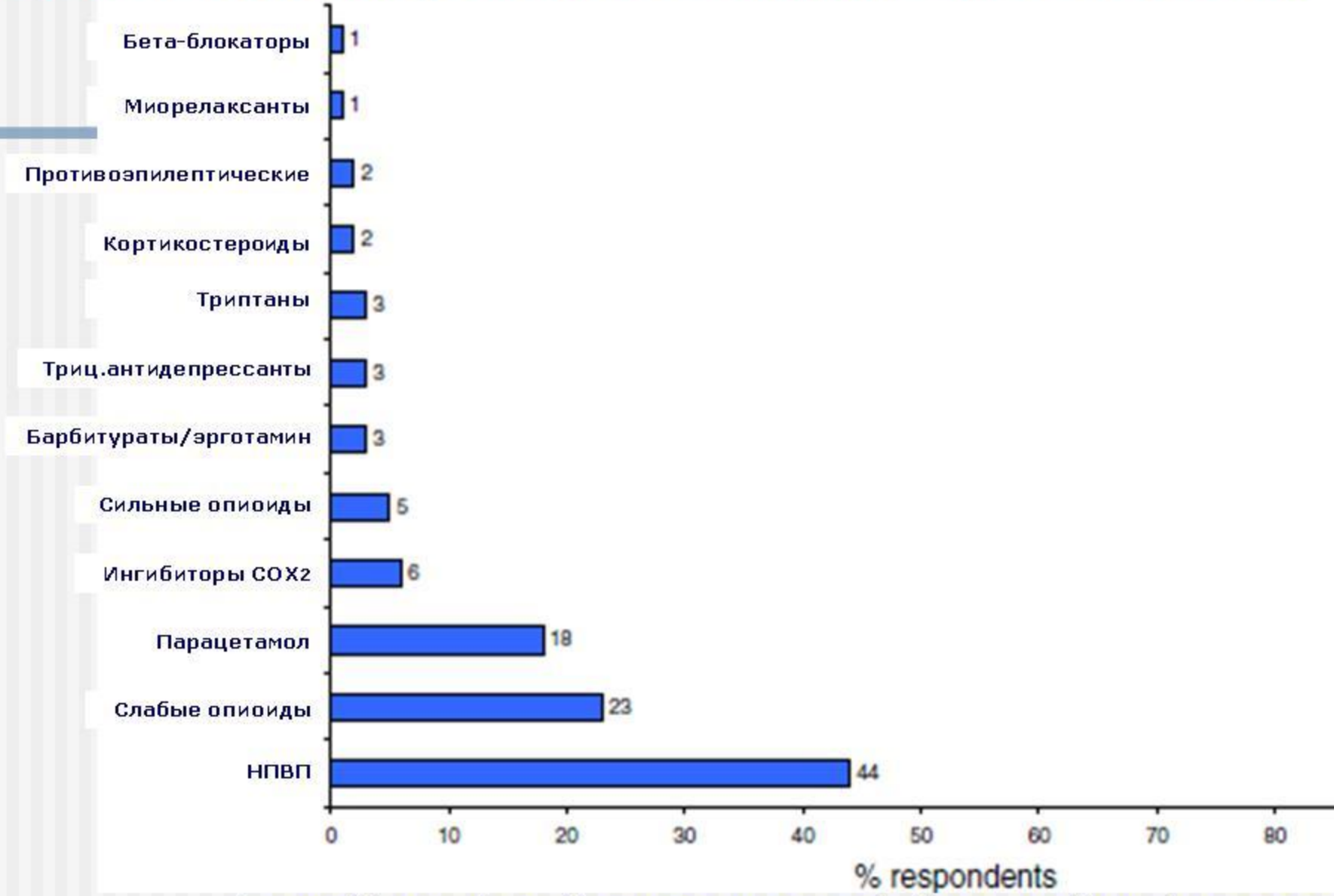
Неопиоидные анальгетики:

- *желудочно-кишечные,*
- *сердечно-сосудистые,*
- *гепато- и миелотоксичность.*

Опиоидные анальгетики:

- *запор,*
- *тошнота и рвота,*
- *умеренное седативное действие,*
- *риск угнетение дыхания и сознания.*

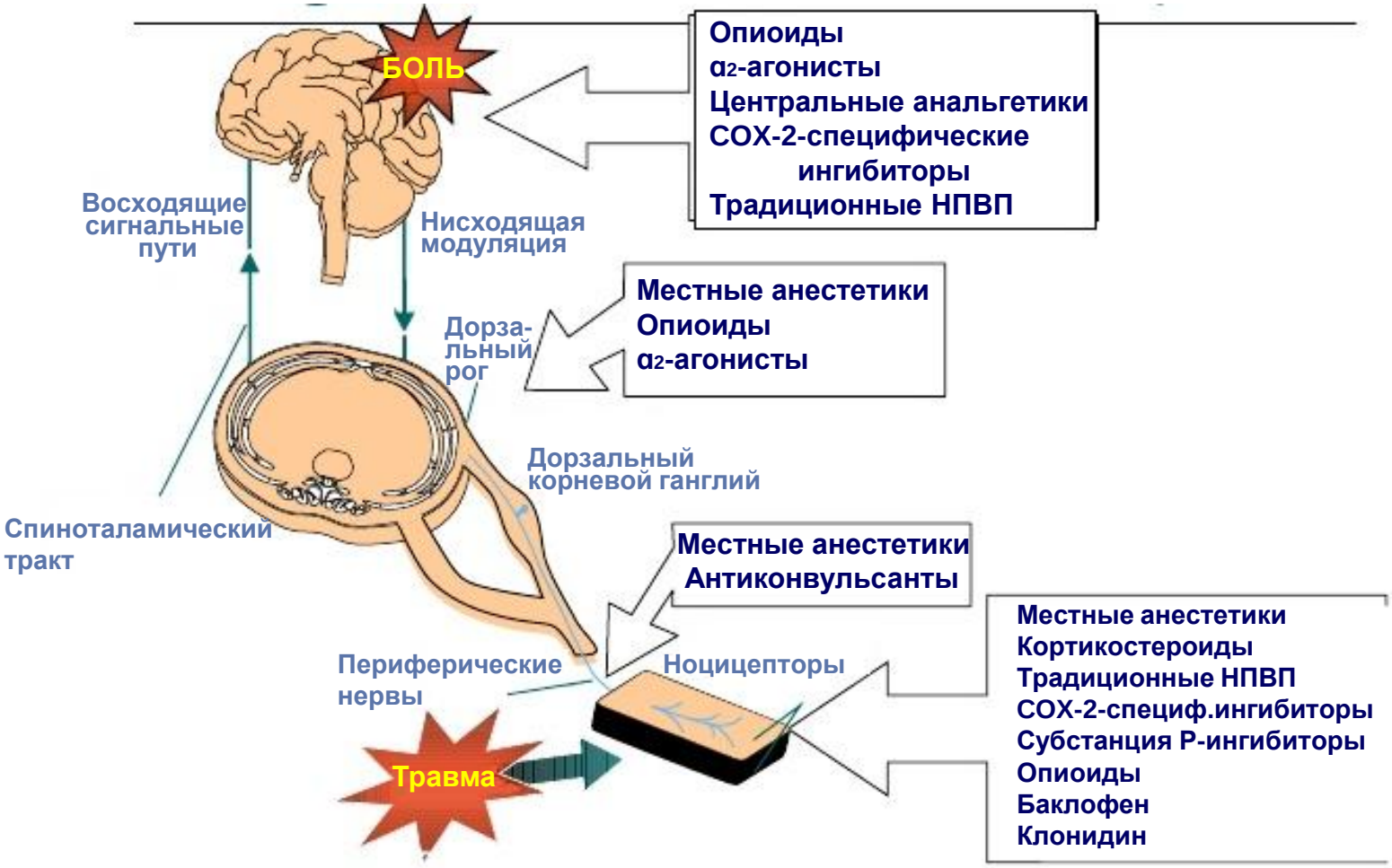
Лекарственные средства, принимаемые пациентами по рекомендации врача для лечения хронической боли*



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

АНАЛГЕЗИЯ И ПУТИ ФОРМИРОВАНИЯ БОЛИ

(по Stacy Seikel, 2009)*



* *The Center for Drug-Free Living, Inc., Orlando, Fl, USA*

Патогенетические типы боли:

- **ноцигенный,**
- **нейрогенный,**
- **психогенный**

При хронической боли онкологического генеза возможно сочетание нескольких патогенетических механизмов!

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**

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

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**

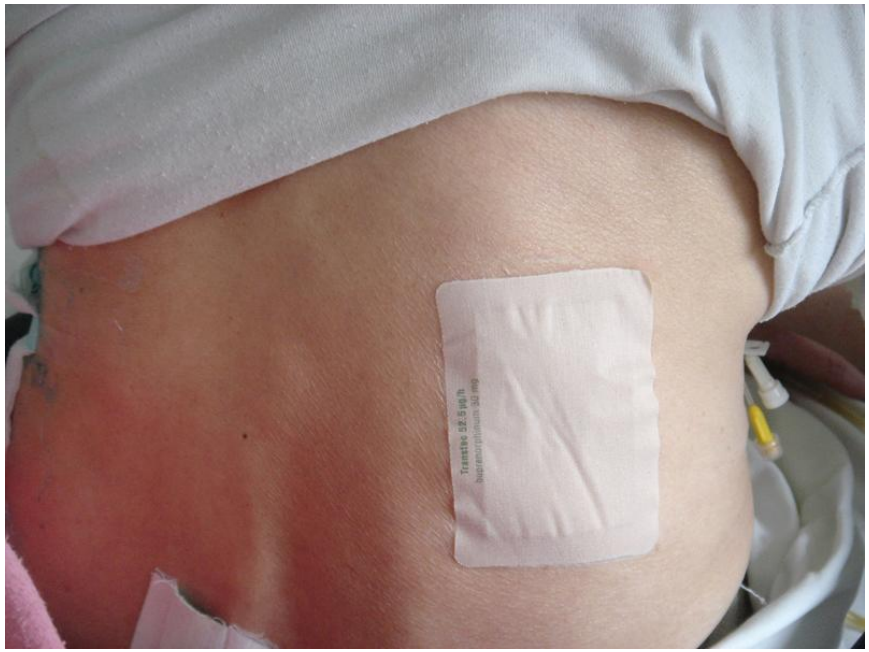
Недостатки:

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

Трансдермальные системы

с фентанилом и бупренорфином





Виды трансдермальных терапевтических систем

Мембрана - резервуар

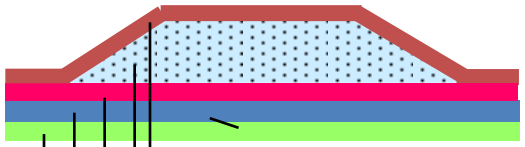
(резервуар с жидким веществом)

Матрикс

Мембрана+ матрикс

с веществом в виде капель)

1-е поколение



Защитный слой

Резервуар с веществом

(жидкость)

Контроллер уровня вещества

Адгезивный слой

Линия высвобождения

2-е поколение

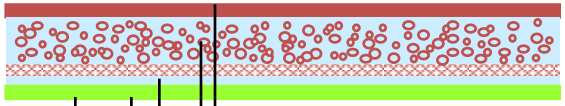


Защитный слой

Адгезивный матрикс

Линия высвобождения

3-е поколение



Внеш. защитная пленка

Матрикс с веществом в виде микрокапель

Мембрана

Адгезивный слой

Линия высвобождения

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

Современные тенденции повышения безопасности применения опиоидов – комбинированные препараты

ТАРГИН - зарегистрирован в России в 2015 г., с 2016 г. включен в список ЖНВЛС

- 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

Современные тенденции повышения безопасности применения опиоидов – комбинированные препараты: ТАРГИН

- 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

Современные тенденции повышения безопасности применения опиоидов – комбинированные препараты: ТАРГИН

- **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**

Современные тенденции повышения безопасности применения опиоидов – комбинированные препараты: ТАРГИН

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

- **эффективное обеспечение аналгезии 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

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*

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

ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ 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

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

www.msmsu.ru

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

www.palliamed.ru

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !

