



МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ



ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ:

Часть III

Новый комбинированный опиоидный анальгетик в лечении хронической боли

Д.м.н., профессор Новиков Георгий Андреевич

26 мая 2016 года, г. Владивосток

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.*

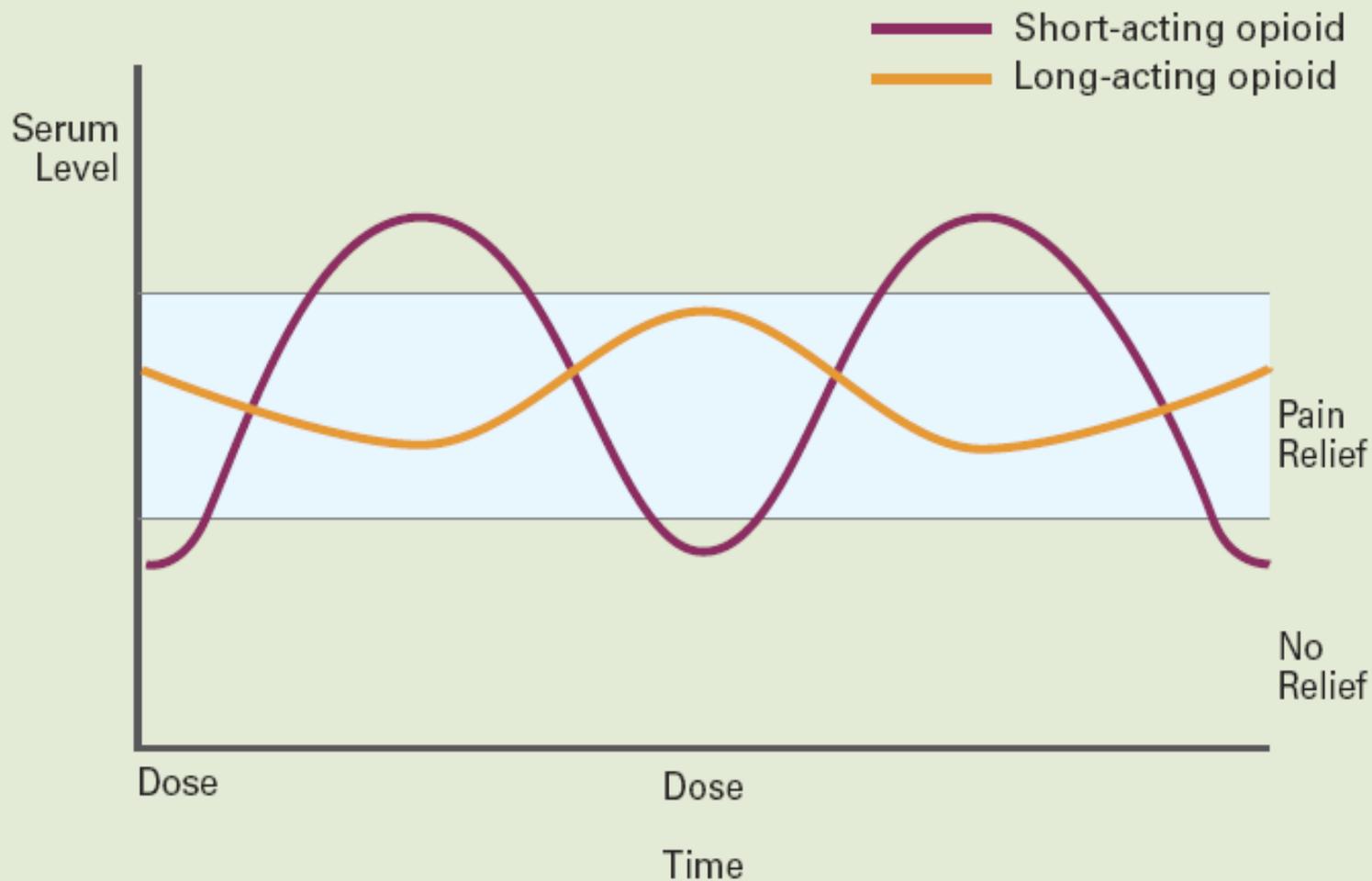
Опиоидные анальгетики для терапии умеренной боли (2-я ступень лестницы ВОЗ)

Кодеин	<i>Препарат только для 2-й ступени; применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом Суточная доза более 360 мг не рекомендуется</i>
Трамадол	<i>Препарат только для 2-й ступени; применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом. Суточная доза более 400 мг не рекомендуется</i>
Гидрокодон	<i>Препарат только для 2-й ступени; применяется как замена кодеину в некоторых странах.</i>
Оксикодон	<i>В низких дозах (≤ 20 мг) является средством терапии боли 2-й ступени. Применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом.</i>
Морфин	<i>В низких дозах (до 30 мг) является средством терапии боли 2-й ступени.</i>
Гидроморфон	<i>В низких дозах (≤ 4 мг) является средством терапии боли 2-й ступени.</i>

Опиоидные анальгетики для терапии сильной боли (3-я ступень лестницы ВОЗ)

Оксикодон	В дозе 20 мг и более является средством терапии боли 3-й степени.
Морфин	В дозе 30 мг и более является средством терапии боли 3-й степени.
ТТС с фентанилом	Применяются на 3-й степени терапии боли. <u>ТТС являются альтернативой оральным опиоидам, имеют преимущества у больных, которые не могут глотать.</u>

ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ
ОПИОИДОВ вызывают незначительные колебания
плазменной концентрации и оказывают стабильный эффект



Морфина сульфат - МСТ континус

Таблетки ретард 10, 30, 60, 100 мг

Достоинства:

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

Цели создания комбинированных препаратов, содержащих опиоиды и антагонисты опиатных рецепторов

1. Улучшение переносимости длительной терапии опиатами и опиоидами, уменьшение частоты развития запоров
2. Снижение рисков использования препаратов в нелегальном обороте (диверсификации)



Современные тенденции повышения безопасности применения опиоидов – комбинированные препараты: ТАРГИН

- Содержит сильный синтетический опиоид **оксикодон** и антагонист опиатных рецепторов **налуксон** 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: **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

Оксикодон – фармакология

- Получен на основе тебаина, является агонистом μ -, κ - и δ -опиатных рецепторов*
- Обладает хорошей энтеральной биодоступностью: 60 – 75%, определяющей высокую эффективность при приеме внутрь
- Метаболизируется в печени при участии CYP 3 A4 и CYP 2 D6 с образованием малоактивных метаболитов норноксикодона, оксиморфона и нороксиморфона
- Соотношение анальгетической активности энтеральных форм оксикодона и морфина сульфата составляет примерно 1 : 1,5–2

Оксикодон – клиническое применение

1

- Один из наиболее широко используемых в мире сильных опиоидов, эффективен при болях неонкологического и онкологического генеза
- Хороший эффект при остеоартрите, болях в нижней части спины
- Эффективен при онкологической боли*

* Citron ML, et.All. Long –term administration of controlled –release oxycodone tablets for the treatment of cancer pain. *Cancer Invest.* 1998; 16 (8): 562-71

Оксикодон – клиническое применение

2

- В зависимости от дозы, применяется как при сильной боли, так и при боли средней интенсивности*
- Рекомендован ВОЗ и Европейской Ассоциацией паллиативной помощи (ЕАПП) для II ступени «анальгетической лестницы» в дозе до 20 мг в сутки, и на III ступени в более высоких дозах**
- Эффективен при нейропатической боли (полинейропатия при сахарном диабете и постгерпетическая невралгия)

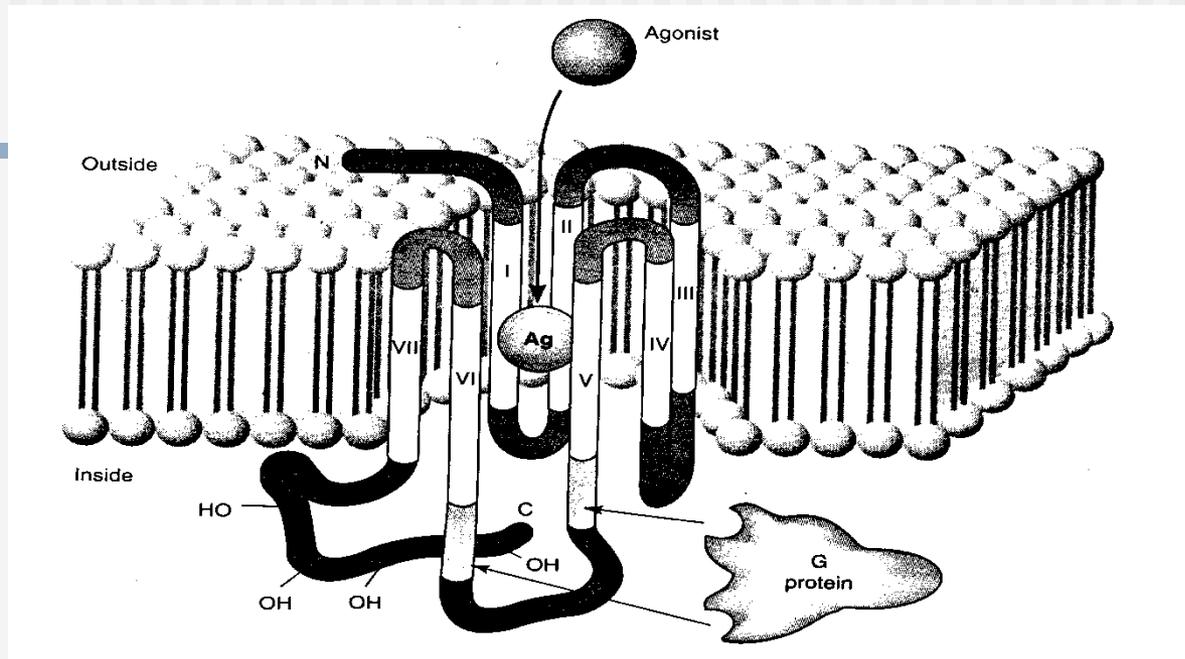
* *Методические рекомендации «Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно – поликлинических условиях», 2015*

** *Caraceni A, et al., European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012 Feb; 13 (2): e.58-68*

Таргин – фармакология

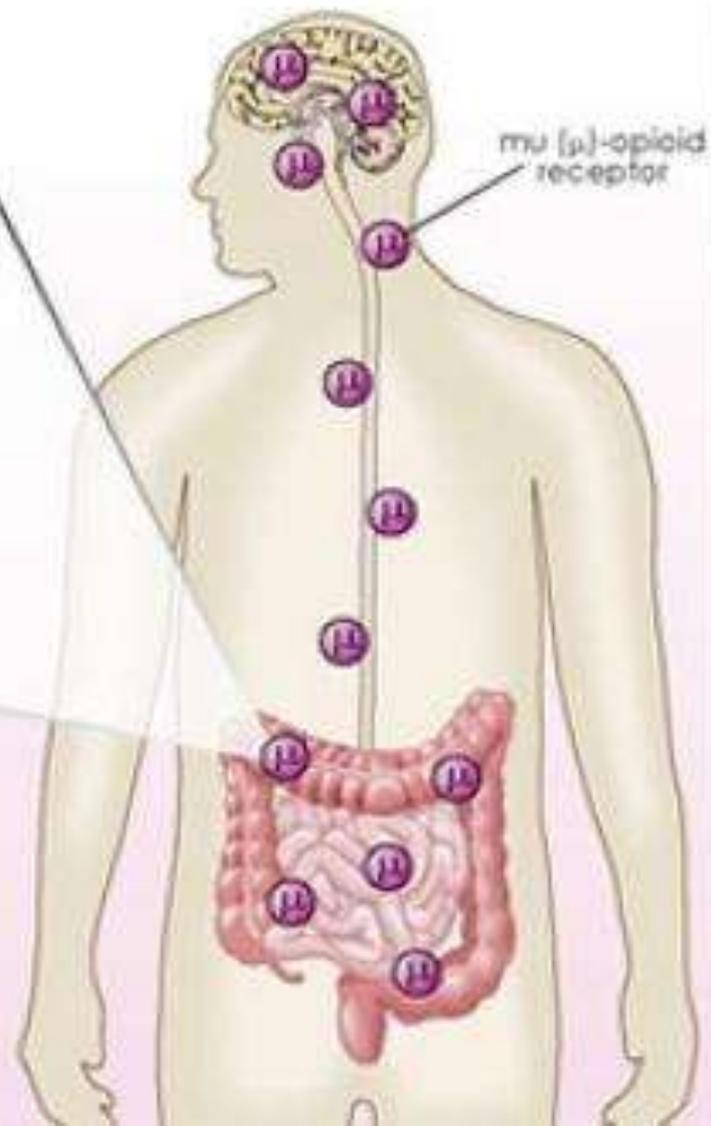
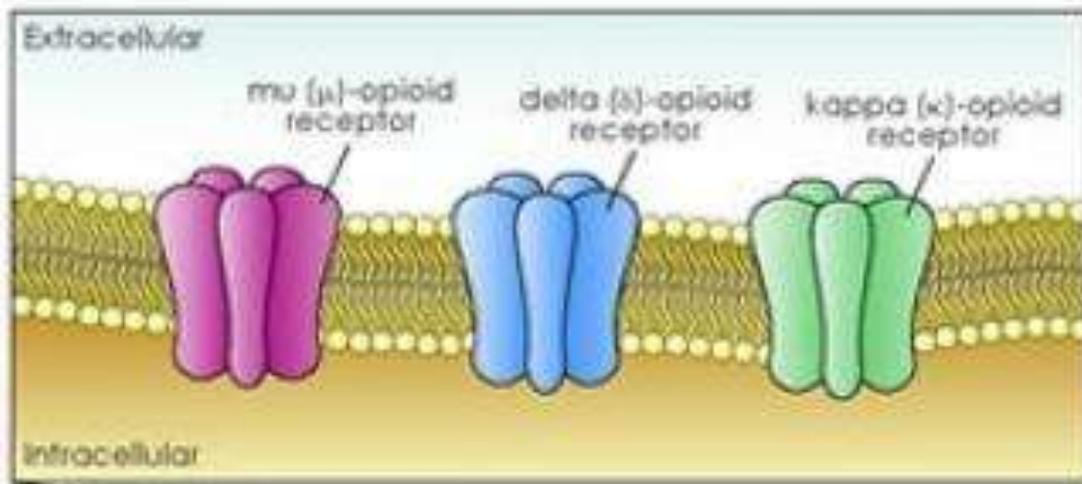
- **Оксикодон, входящий в состав Таргина, имеет высокий уровень энтеральной биодоступности и обеспечивает эффективную анальгезию**
- **Налоксон, входящий в состав Таргина, значительно снижает развитие запоров, вызываемых оксикодоном, сохраняя нормальную функцию кишечника**

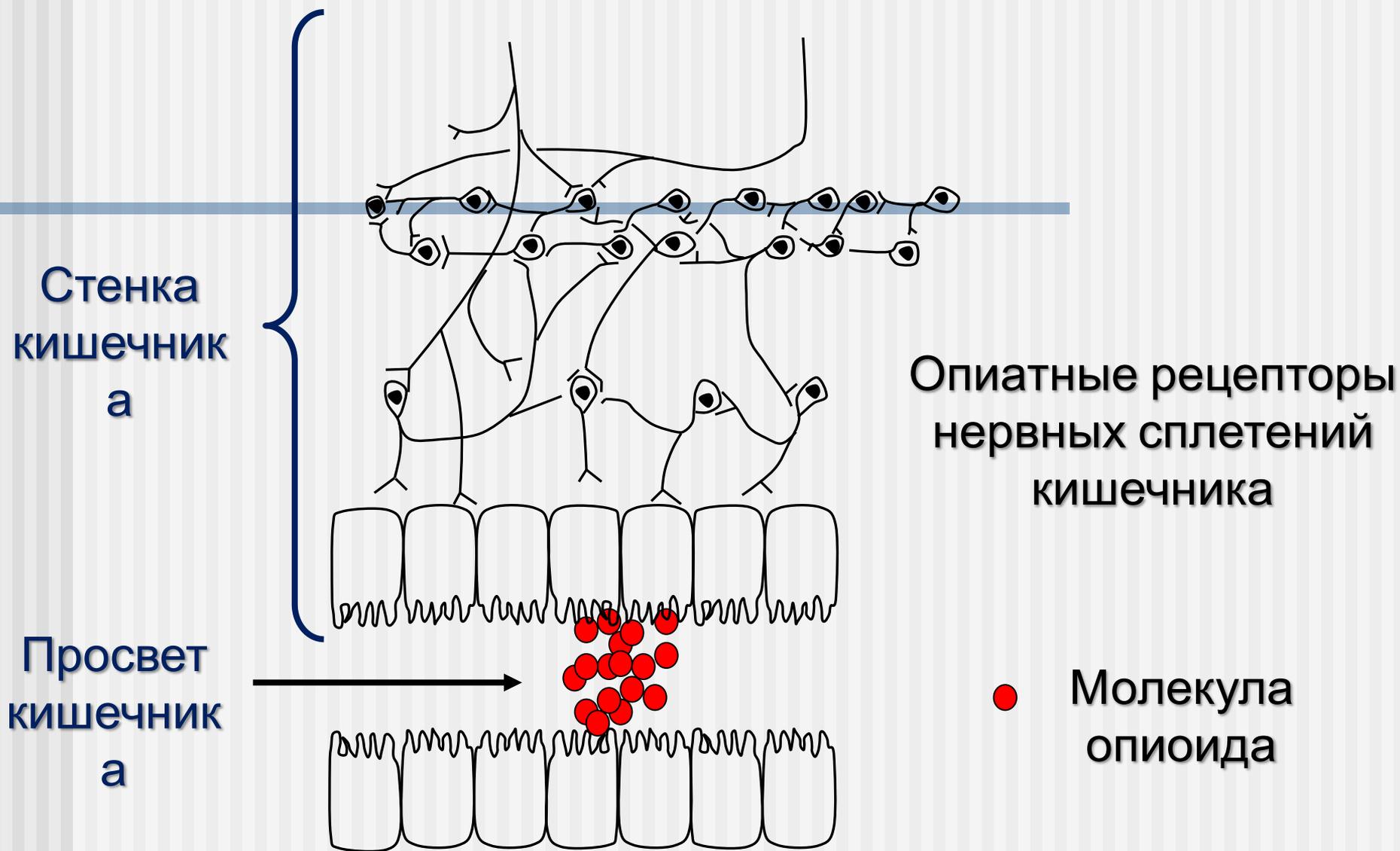
ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ



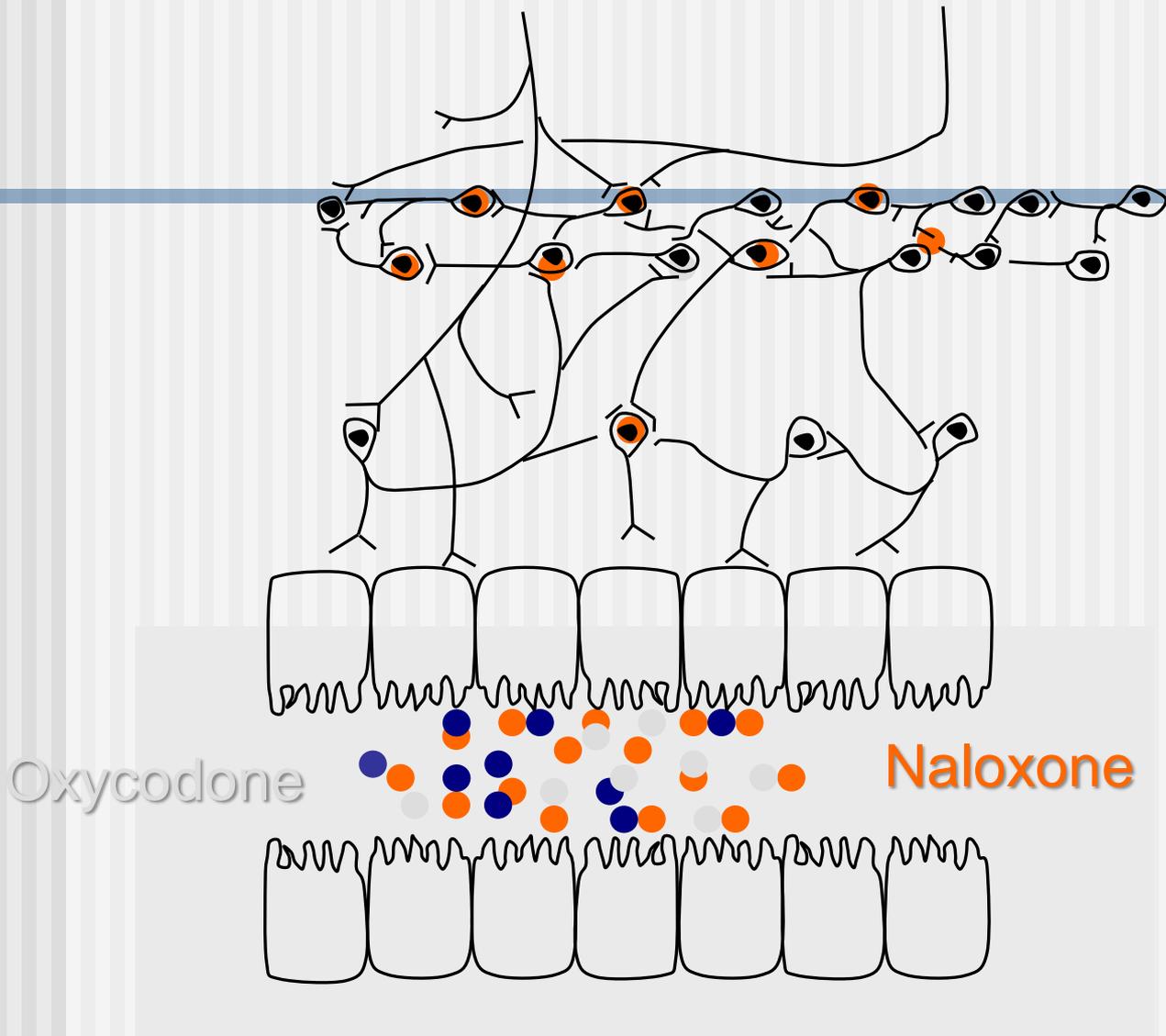
- ✓Опиаты имеют места специфического связывания в мозгу – опиатные рецепторы
- ✓Опиатные рецепторы гетерогенны
- ✓Выделяют «мю», «дельта» и «каппа» подтипы опиатных рецепторов

Локализация опиатных рецепторов в организме

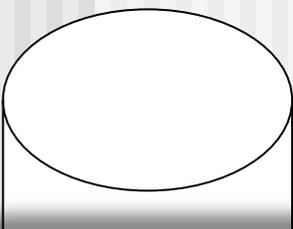




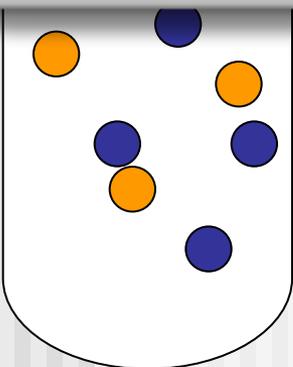
Adapted from: Kurz A et al. Drugs 2003;63:649–671



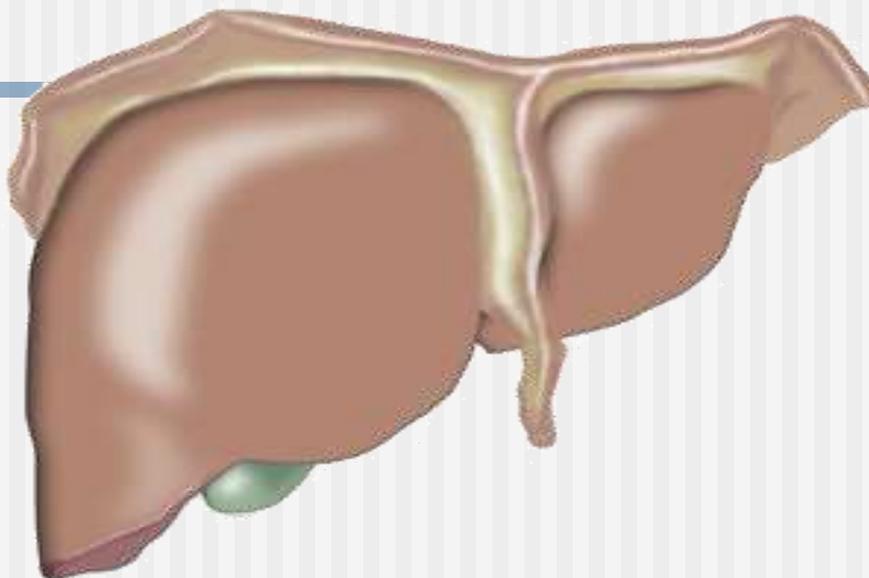
Adapted from: Kurz A et al. *Drugs* 2003;63:649–671



Оксикодон и Налоксон, составляющие Таргин, попадают в портальный кровоток после всасывания из кишечника

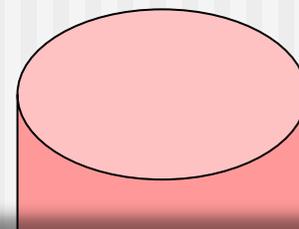


Воротная вена



Оксикодон проходит печеночный барьер. Системная биодоступность достигает 80%

Налоксон метаболизируется при первом прохождении через печень. Имеет минимальную системную биодоступность (3%)



Оксикодон в отличие от налоксона попадает в системный кровоток и ЦНС, оказывая анальгетический эффект. Налоксон не блокирует этот анальгетический эффект оксикодона.



Системный кровоток

**Улучшение
переносимости
длительной
терапии
опиатами и
опиоидами,
уменьшение
частоты
развития
запоров**



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 22

**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>
Пропионилфенилэтоксипиперидин 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

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 !

