МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ:

Стратегия развития паллиативной медицинской помощи (часть I)

Новые возможности лечения хронической боли (часть II)

Д.м.н., профессор Новиков Георгий Андреевич

5 октября 2017 года, г. Екатеринбург

Stuart Bradford

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ:

Часть II
Новые возможности лечения хронической боли

Д.м.н., профессор Новиков Георгий Андреевич

5 октября 2017 года, г. Екатеринбург

Stuart Bradford

БОЛЬ –

- самый отчетливо осознаваемый симптом у взрослых пациентов,
- одна из наиболее частых жалоб при первичном обращении к врачу;
- 22% из впервые обратившихся к врачу страдают от хронической боли;
- тема около 55% ежегодных публикаций в медицинской литературе.

(ВОЗ, 1998)

Более 70% пациентов страдают хронической болью до 3 лет, около 1/3 из них – более 10 лет.

(ACPA, 2005)

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

Патогенетические типы боли:

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

При хронической боли онкологического генеза возможно сочетание нескольких патогенетических механизмов!

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,

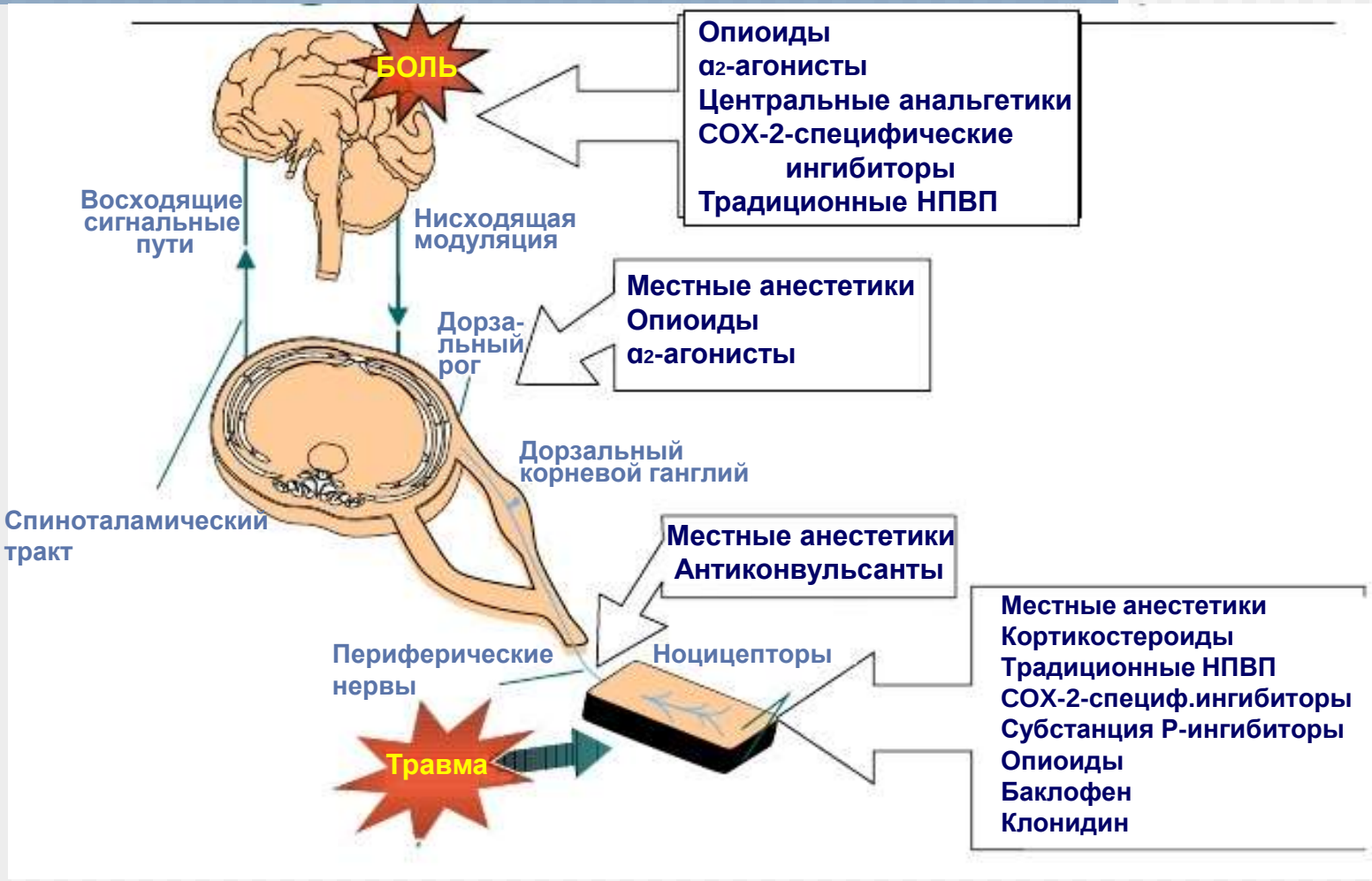
представляющих опасность

для биологической

целостности организма

АНАЛГЕЗИЯ И ПУТИ ФОРМИРОВАНИЯ БОЛИ

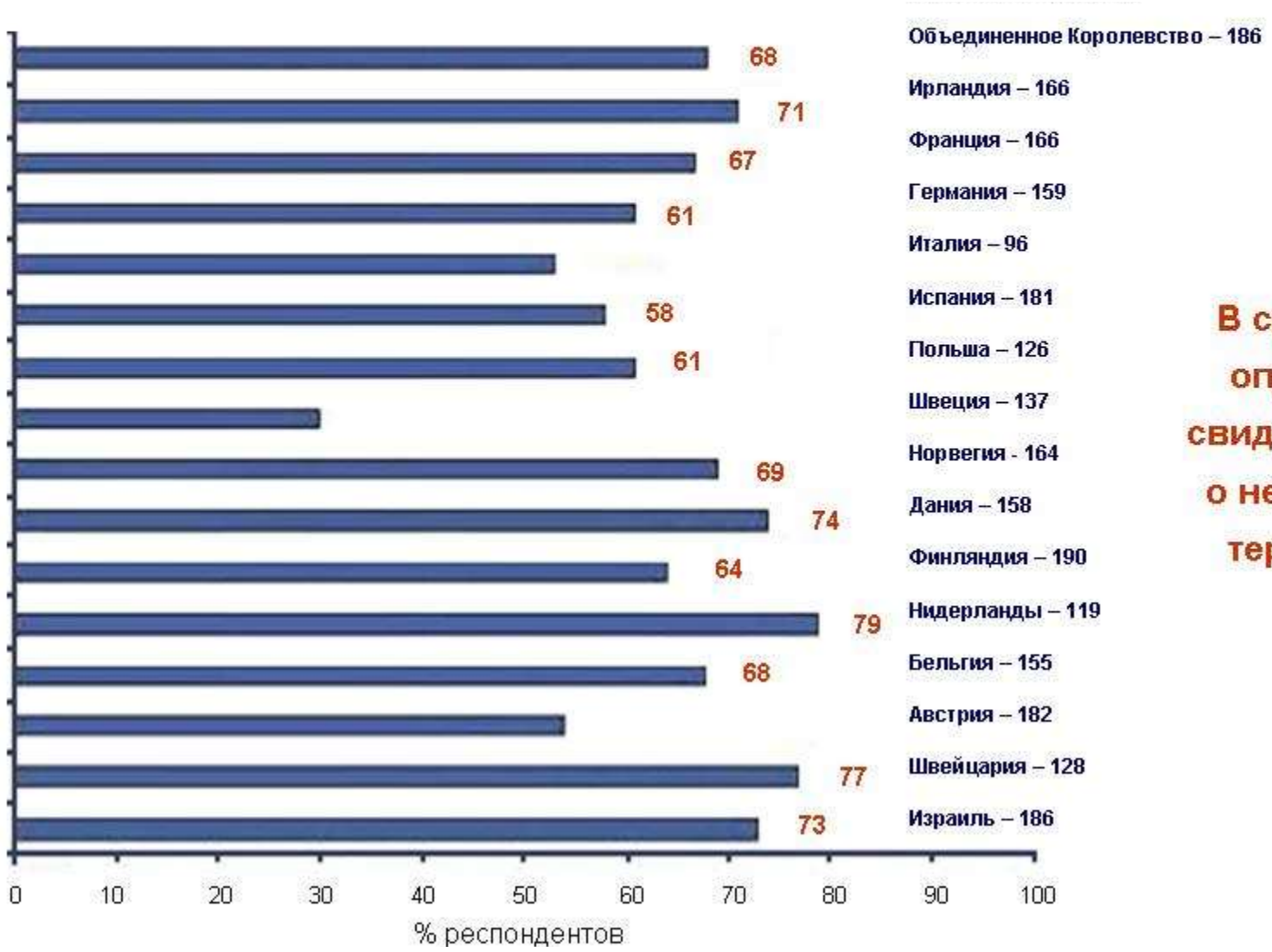
(по Stacy Seikel, 2009)*



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

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*

Эпидемиология боли онкологического генеза

59% при проведении радикального лечения

33% после проведения лечения

64% при генерализации опухоли

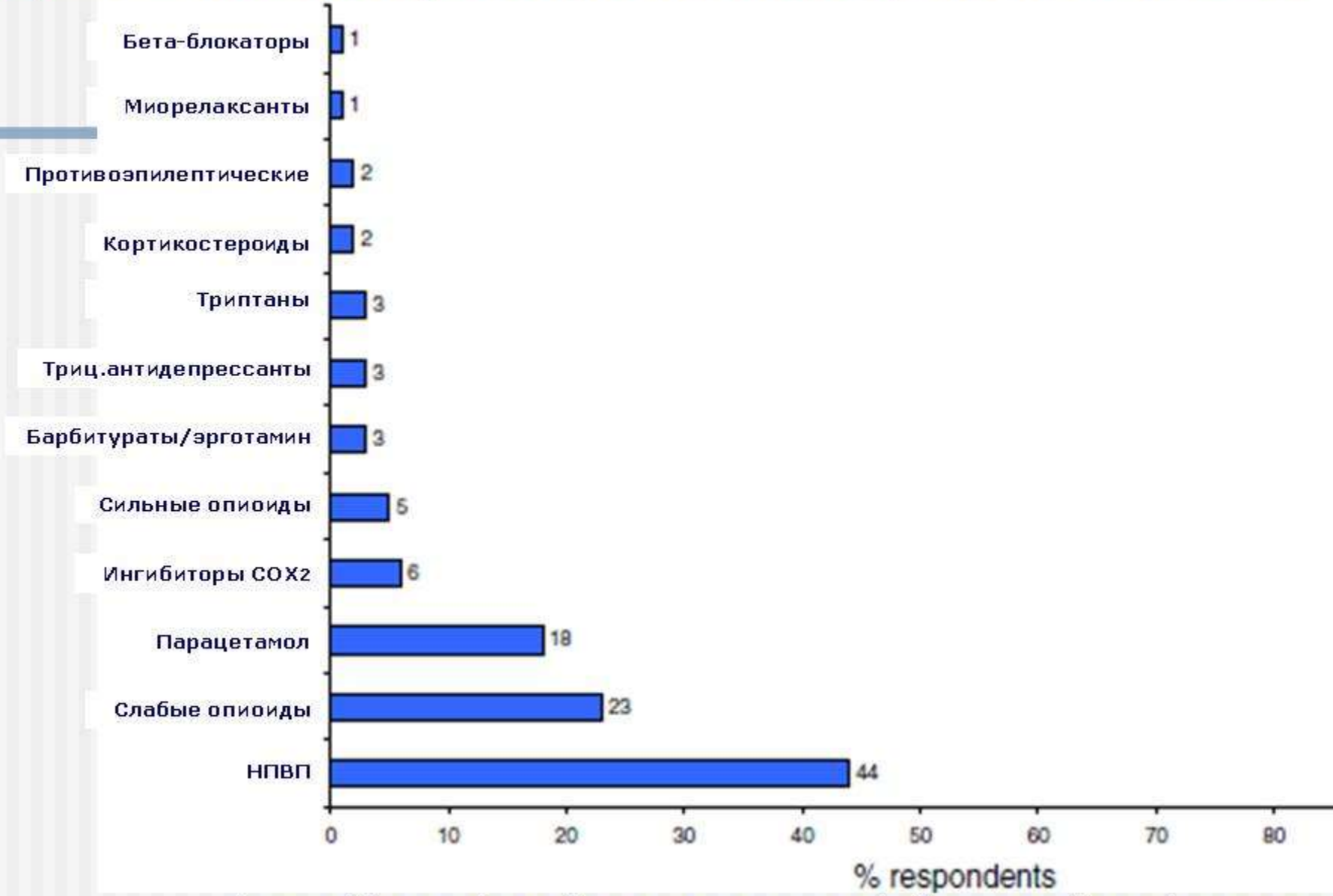
Van den Beuken et al. Ann Oncol 2007
Ripamonti et al. ESMO Guidelines, Ann Oncol 2012

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!

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



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

НПВС

- Механизм обезболивающего действия:
  - ингибирование PG-синтазы за счет ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ-1, ЦОГ-2),
  - ингибирование высвобождения медиаторов воспаления
- Гематологические эффекты (агрегация тромбоцитов)
- Эффекты со стороны ЖКТ (язва желудка)
- Эффекты со стороны почек (нефротоксичность)

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**

Трехступенчатая схема ВОЗ

3 сильная боль

Морфин

Фентанил

Бупренорфин

± Адъювантные препараты

2 умеренная боль

Кодеин

Трамадол

± Адъювантные препараты

1слабая боль

Аспирин

Парацетамол

НПВС

± Адъювантные препараты

Опиоиды

Категория	Основные препараты	Альтернативные средства
Слабые опиоиды	Кодеин	Декстропропоксифен Дигидрокодеин Трамадол Тилидин
Сильные опиоиды	морфин	Стандартизированный опий Петидин Оксикодон Метадон Фентанил Гидроморфон (бупренорфин)
Антагонисты опиоидов	налоксон	

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

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 пи участии CYP 3 A4 и CYP 2 D6 с образованием малоактивных метаболитов нороксикодона, оксиморфона и нороксиморфона
- Соотношение анальгетической активности энтеральных форм оксикодона и морфина сульфата составляет примерно 1 : 1,5–2

*Kalso E. Oxycodone. J.Pain Symptom Manage, 2005; 29:S47-56

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

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

Таргин® - обоснование разработки 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

Таргин® - обоснование разработки 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%)

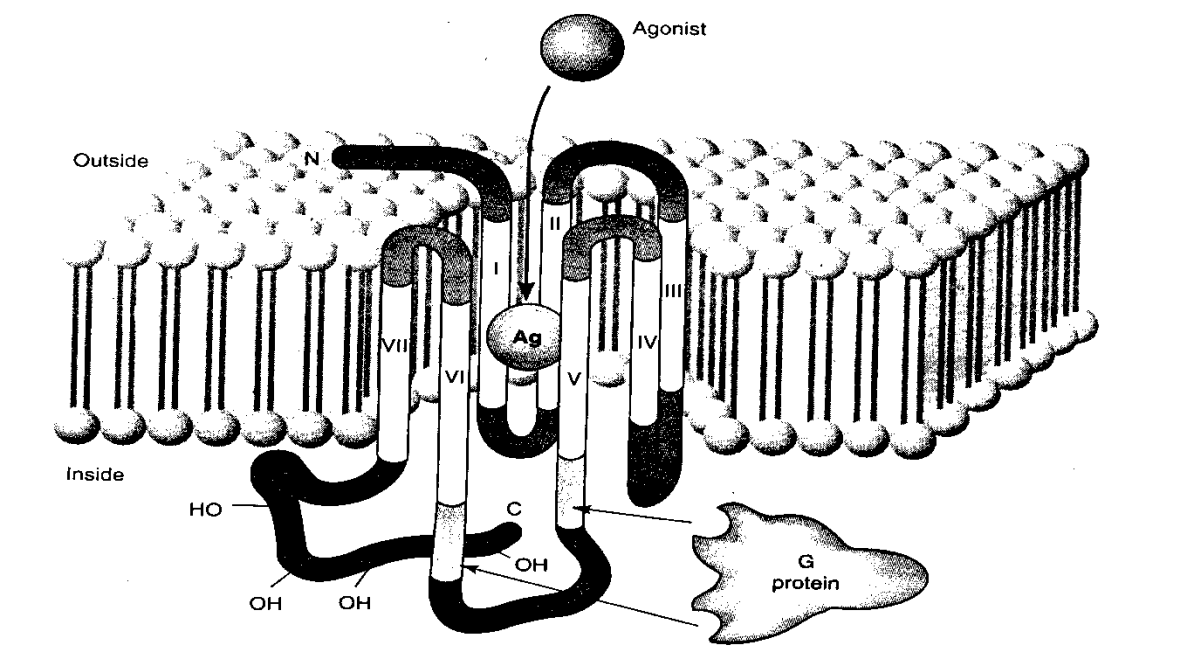
Центральный обезболивающий эффект оксикодона остается неизменным

Имеет изученный профиль побочных эффектов

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

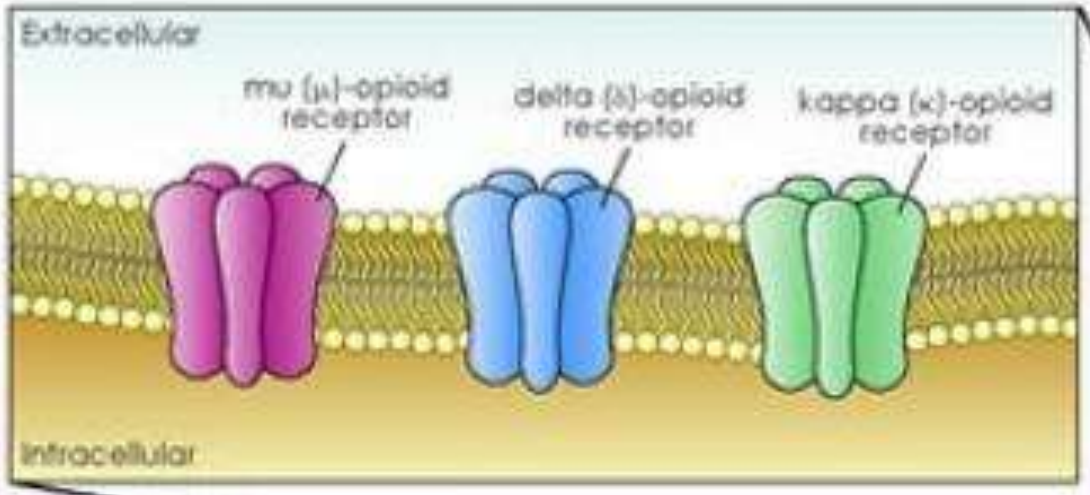


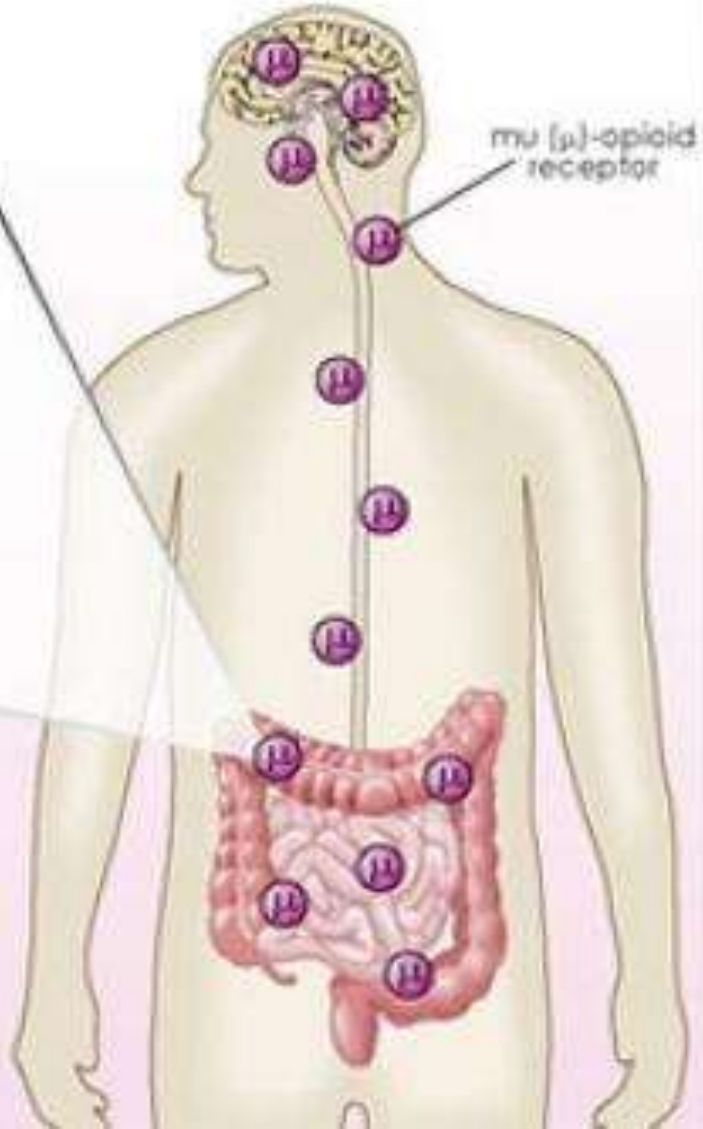
✓Опиаты имеют <u>места специфического связывания в мозгу</u>
– опиатные рецепторы

✓Опиатные рецепторы гетерогенны

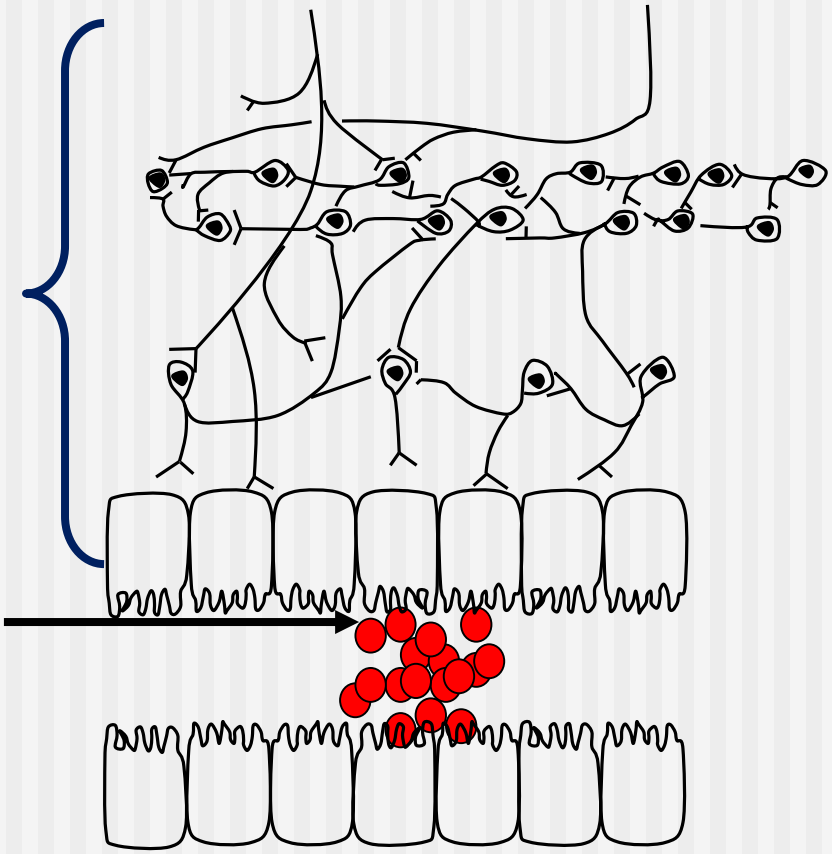
✓Выделяют <u>«мю», «дельта» и «каппа»</u> подтипы опиатных рецепторов

Локализация опиатных рецепторов в организме





Метаболизм таргина



Стенка кишечника

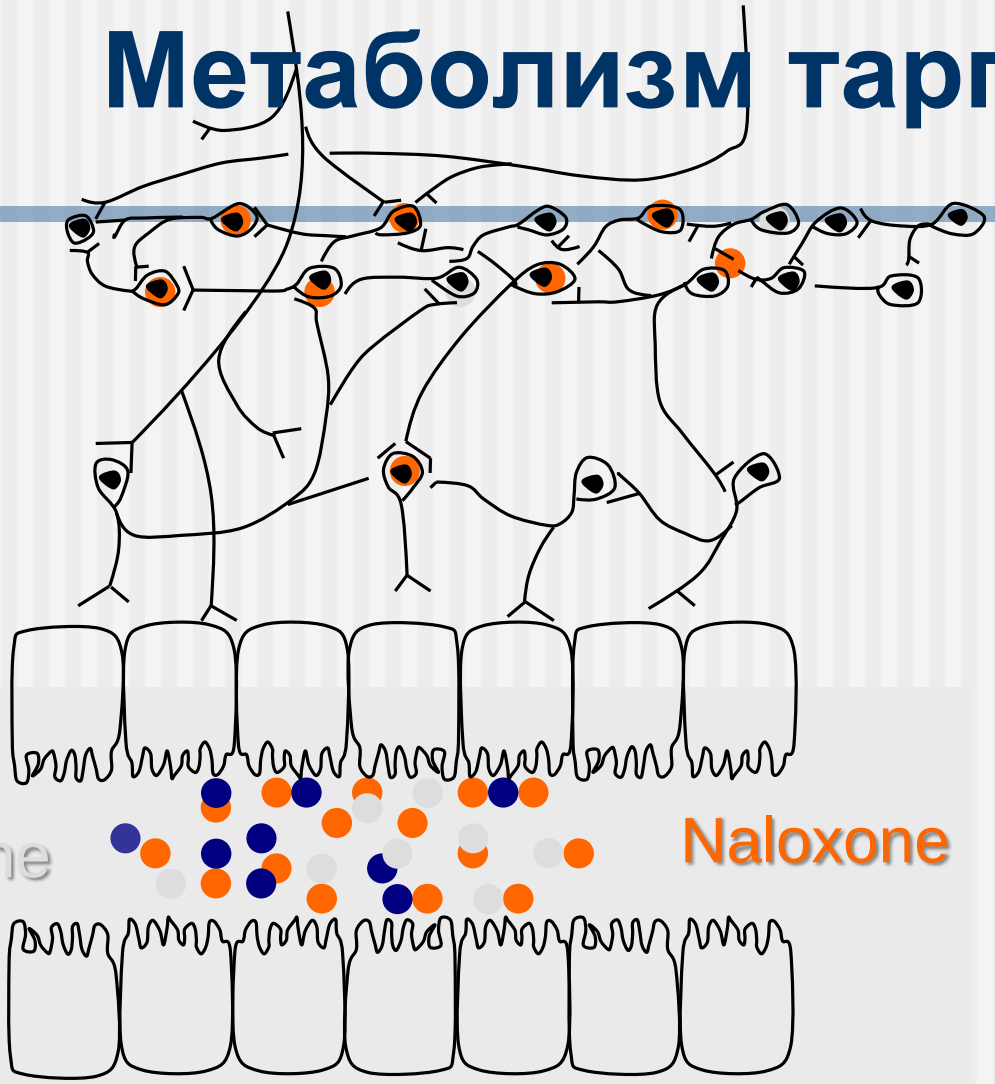
Просвет кишечника

Опиатные рецепторы нервных сплетений кишечника

Молекула опиоида

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: ТАРГИН

- 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
- Зарегистрирован в России в 2015 году, с 2016 года включен в список ЖНВЛС

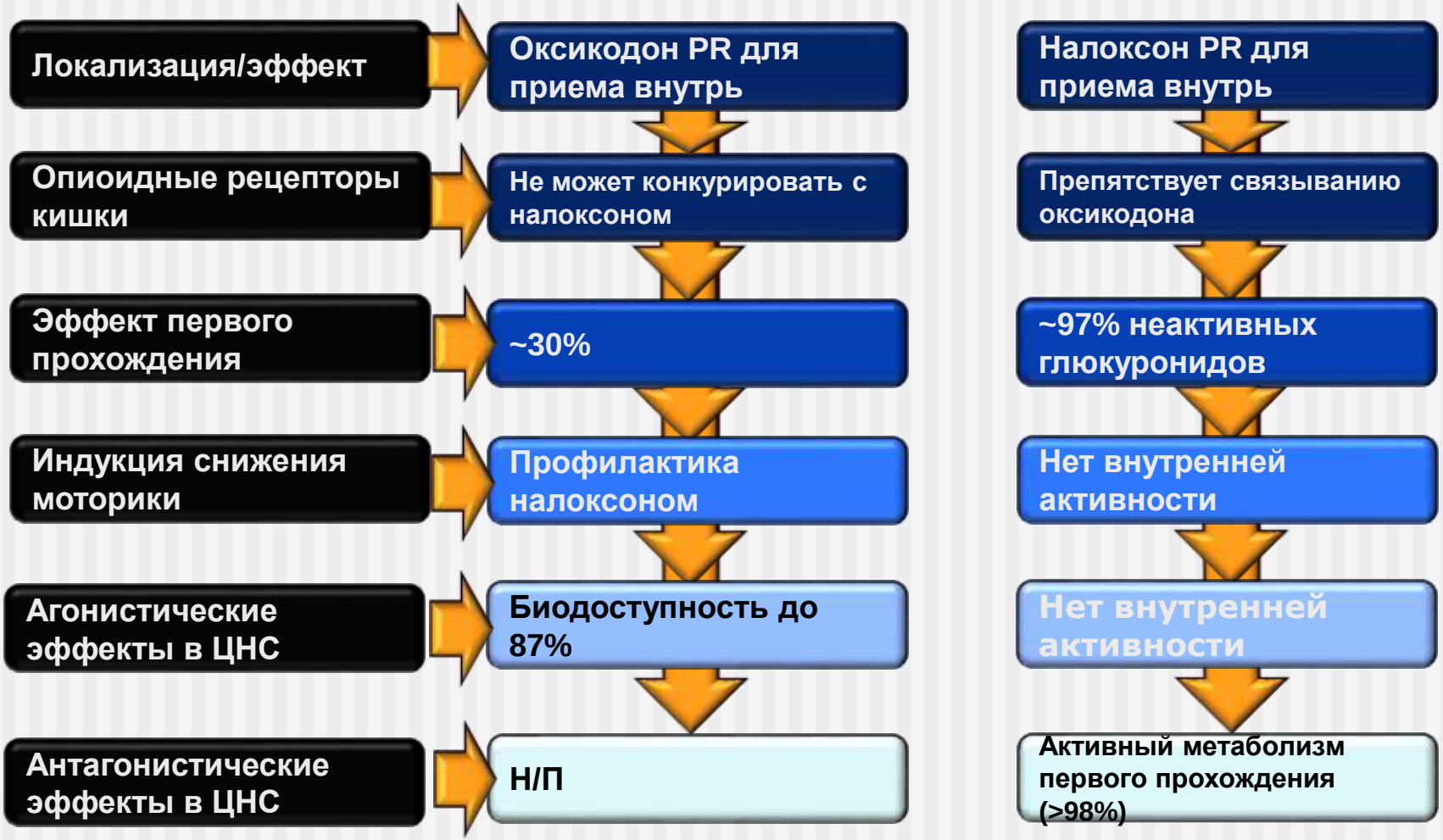
Современные тенденции повышения безопасности применения опиоидов – комбинированные препараты: ТАРГИН

- 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

Метаболизм таргина – резюме

Mucci Lo Rosso et al. EJP 1998;2:239-49
Kwarcinski Am J Hospice Palliat Care 2001;18:159-60

PR, длительного высвобождения



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



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 – 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*

Таргин - резюме

- **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** **Лунадин** **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

«Мы все должны умереть. Но то, что я могу спасти его от многодневных мучений, я воспринимаю как свою величайшую и всегда новую привилегию. Боль является более ужасным властелином человечества, чем даже сама смерть».

Альберт Швейцер (1875–1965)

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

www.msmsu.ru

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

www.palliamed.ru

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !

