



МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ



Новые возможности в лечении хронической боли у онкологических пациентов

Д.м.н., профессор Новиков Георгий Андреевич

г. Москва, 14 декабря, 2023 г.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ

1985 – 1987гг.

В ОНКОЛОГИЧЕСКИХ НИИ ОРГАНИЗОВАНЫ ПЕРВЫЕ КАБИНЕТЫ ПРОТИВОБОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ



РОНЦ
им. Н.Н. Блохина



МНИОИ
им.П.А.Герцена



РНИОИ



НИИО
им. проф. Н.Н. Петрова

1991 – 2001 гг.

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ЦЕНТРЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ

Федеральный уровень:

31.07.1991 приказом МЗ РФ № 128 в МНИОИ им. П.А. Герцена организован

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

27.06.2001 приказом МЗ РФ № 222 переименован в

ЦЕНТР ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ

Региональный уровень:

Республика Башкортостан
Ставропольский край

Тюменская область
Ульяновская область

Челябинская область
Смоленская область

КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ В ОНКОЛОГИИ

I клиническая группа - лица с предраковыми заболеваниями, фактически здоровые.

II клиническая группа - лица с доказанными злокачественными опухолями, которые подлежат радикальному лечению.

III клиническая группа - лица с доказанными злокачественными опухолями, которые окончили радикальное лечение и находятся в ремиссии.

IV клиническая группа - лица с доказанными злокачественными опухолями, которые по тем или иным причинам не подлежат специальному противоопухолевому лечению, но подлежат паллиативному лечению.

! Клиническая группа никоим образом не соответствует стадии заболевания.

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»*

- Проведение эпидемиологического исследования и оценка потребности в ПМП неизлечимым больным (2018 г)
- Создание организационно-методологических моделей оказания ПМП для субъектов РФ (2019 г)
- Оценка критериев оказания паллиативной медицинской помощи неизлечимым пациентам (2020 г.)

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО В РОССИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ* $n_1 = 2\,821$ (пациенты); $n_2 = 2\,821$ (врачи)

Наличие у пациентов отдаленных метастазов :

- при постановке диагноза – 34,44% ($CI_{95\%}$: 32,69%-36,14%)
- на момент опроса – 51,51% ($CI_{95\%}$: 49,30%-52,93%).

Пациенты II клинической группы – 46,06% ($CI_{95\%}$: 44,26%-47,85%)

Пациенты IV клинической группы – 50,17% ($CI_{95\%}$: 48,37%-51,97%)

ПОТРЕБНОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ПМП ОТ ЧИСЛА ПАЦИЕНТОВ II И IV КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП

Минимальная потребность - 28,71% (**341 886**) Максимальная потребность - 61,72% (**734 978**)

Следовательно, в РФ в ПМП могут нуждаться от **0,29% до 0,61%** населения страны

Более **20%** онкологических пациентов нуждались в инструментальных методах паллиативной медицинской помощи

* результаты исследования опубликованы в журнале «Паллиативная медицина и реабилитация», 2018;1-4 и 2019;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., Миронченко М.Н., Шаймарданов И.В., Шайтанова Н.Ю. 2018г.

ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ СТРАДАЮТ:

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

ОЦЕНКА ВРАЧАМИ НАЛИЧИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ

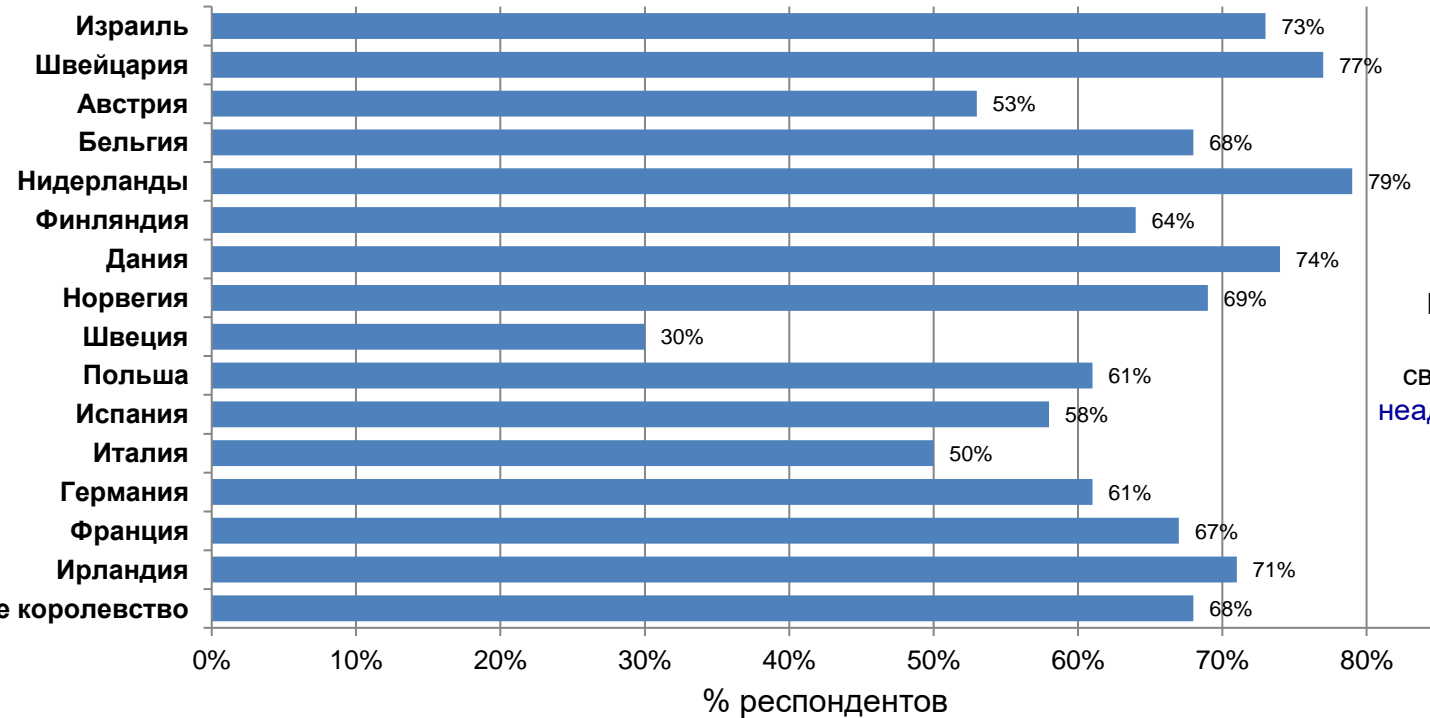
Общая доля пациентов с ХБ:

- **различной интенсивности** – **70,99%** ($CI_{95\%}$: 69,32%; 72,62%)

Доля пациентов с ХБ:

- **средней и сильной интенсивности** – **33,95%** ($CI_{95\%}$ (32,29%-35,73%))

Хроническая боль: адекватность лечения



В среднем 64% опрошенных свидетельствуют о неадекватной терапии боли (n=2450)

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

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 позволят достичь оптимального уровня контроля боли*

** Marieke H 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*

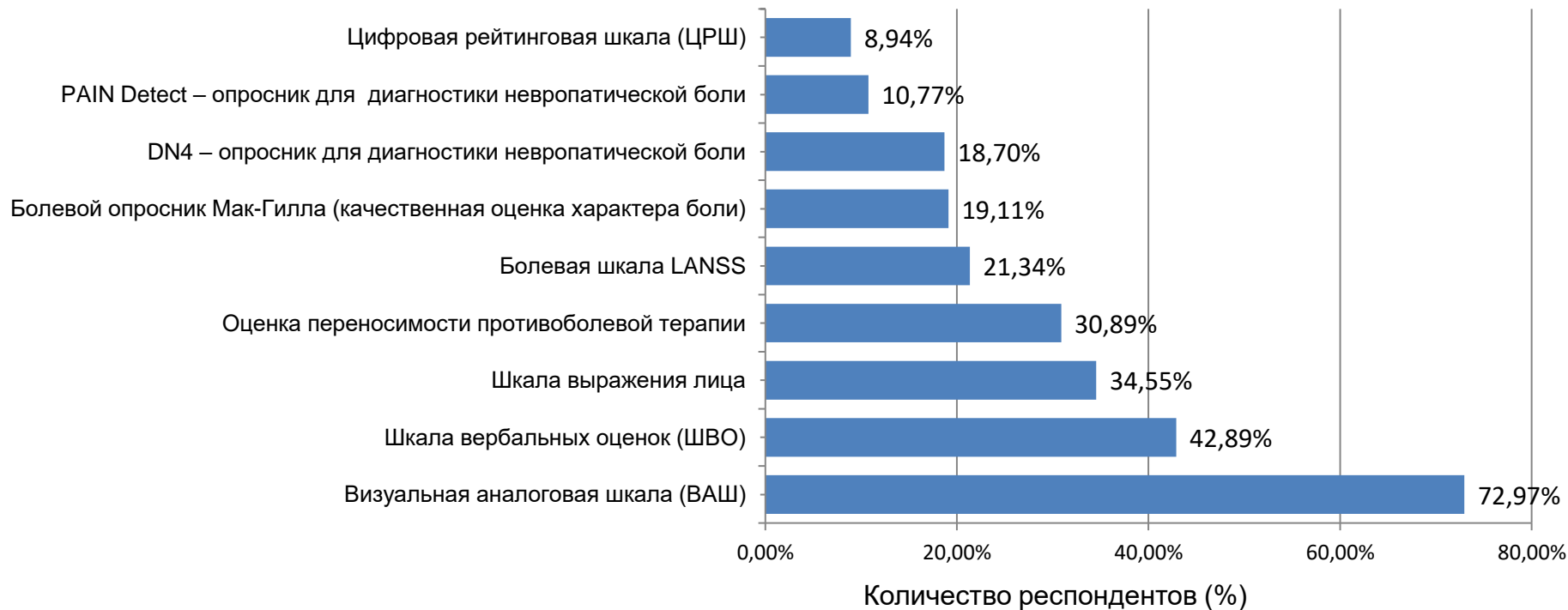
Профессиональная компетенция по комплексной оценке и определению тактики лечения хронической боли

Медицинский работник должен:

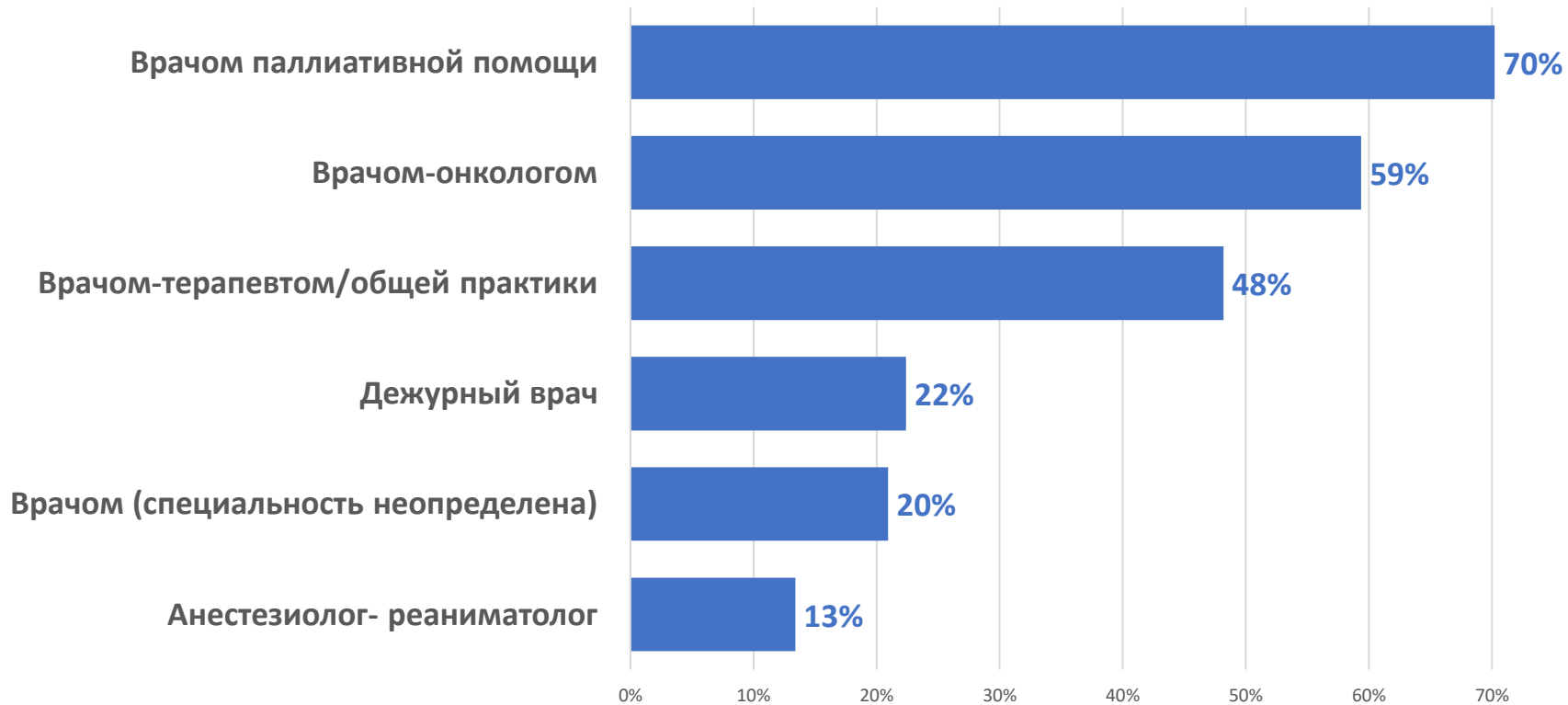
- **знать** этиологию, патогенез и принципы лечения хронической боли
- **понимать** особенности различных видов хронических болевых синдромов
- **уметь** назначить соответствующее эффективное противоболевое лечение

Инструменты оценки боли и эффективности обезболивающей терапии (n=492)*

Инструмент оценки

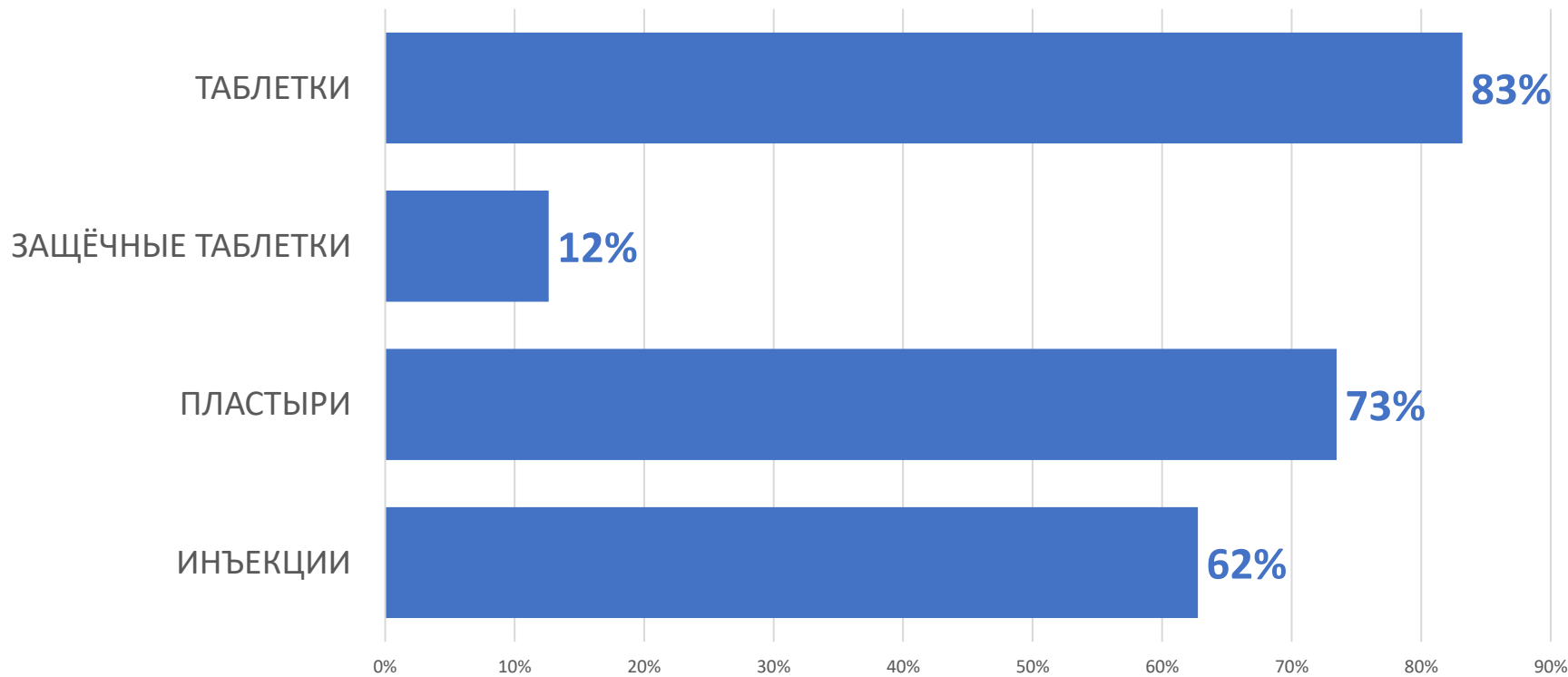


Назначение обезболивающей терапии пациентам онкологического профиля (n=411) (был возможен множественный выбор)



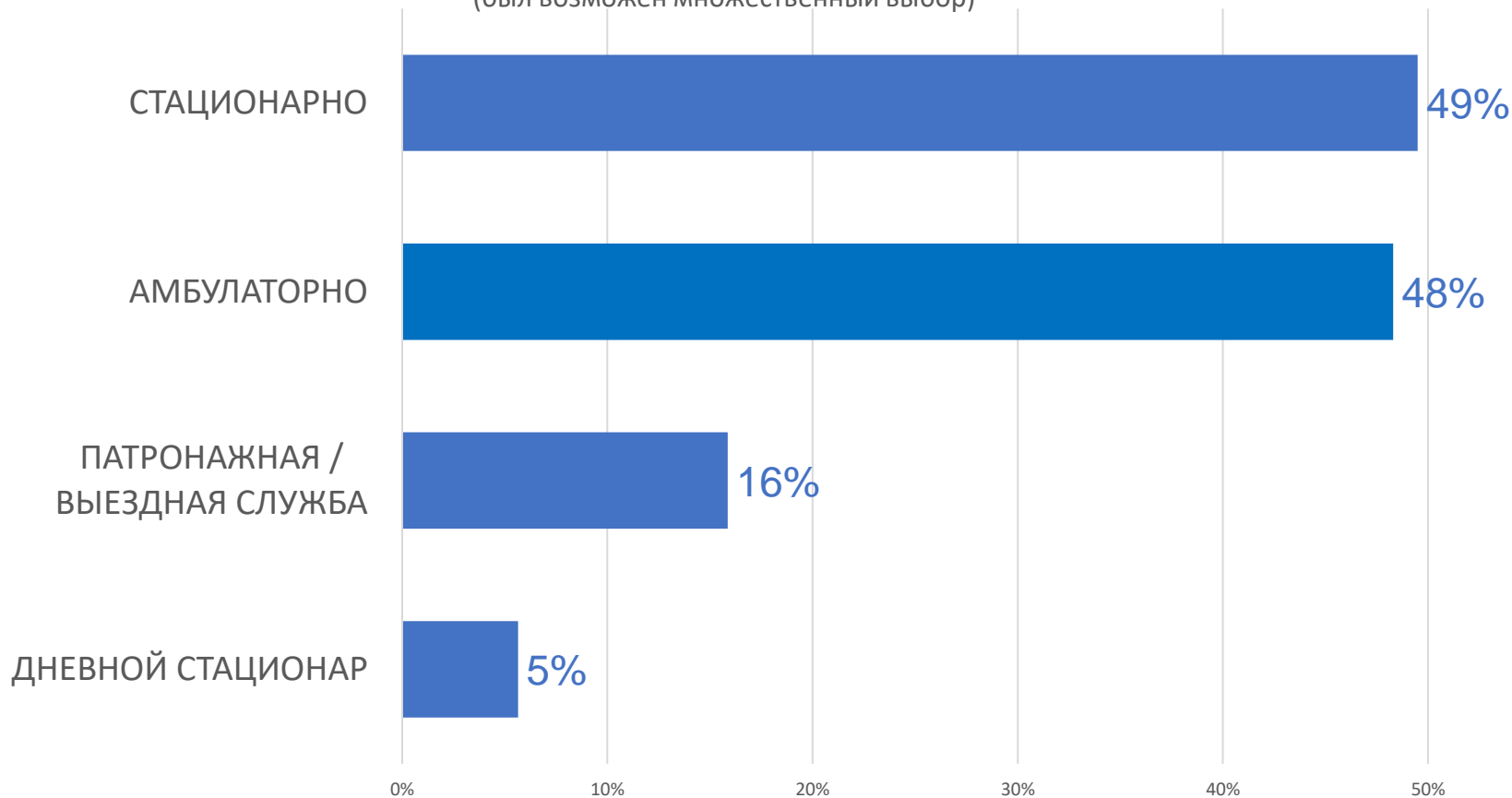
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА АНАЛЬГЕТИКОВ РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ВРАЧАМИ ДЛЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (N=411)

(был возможен множественный выбор)



УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВОБОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ (N=411)

(был возможен множественный выбор)



ВРАЧИ ЛЕЧЕБНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

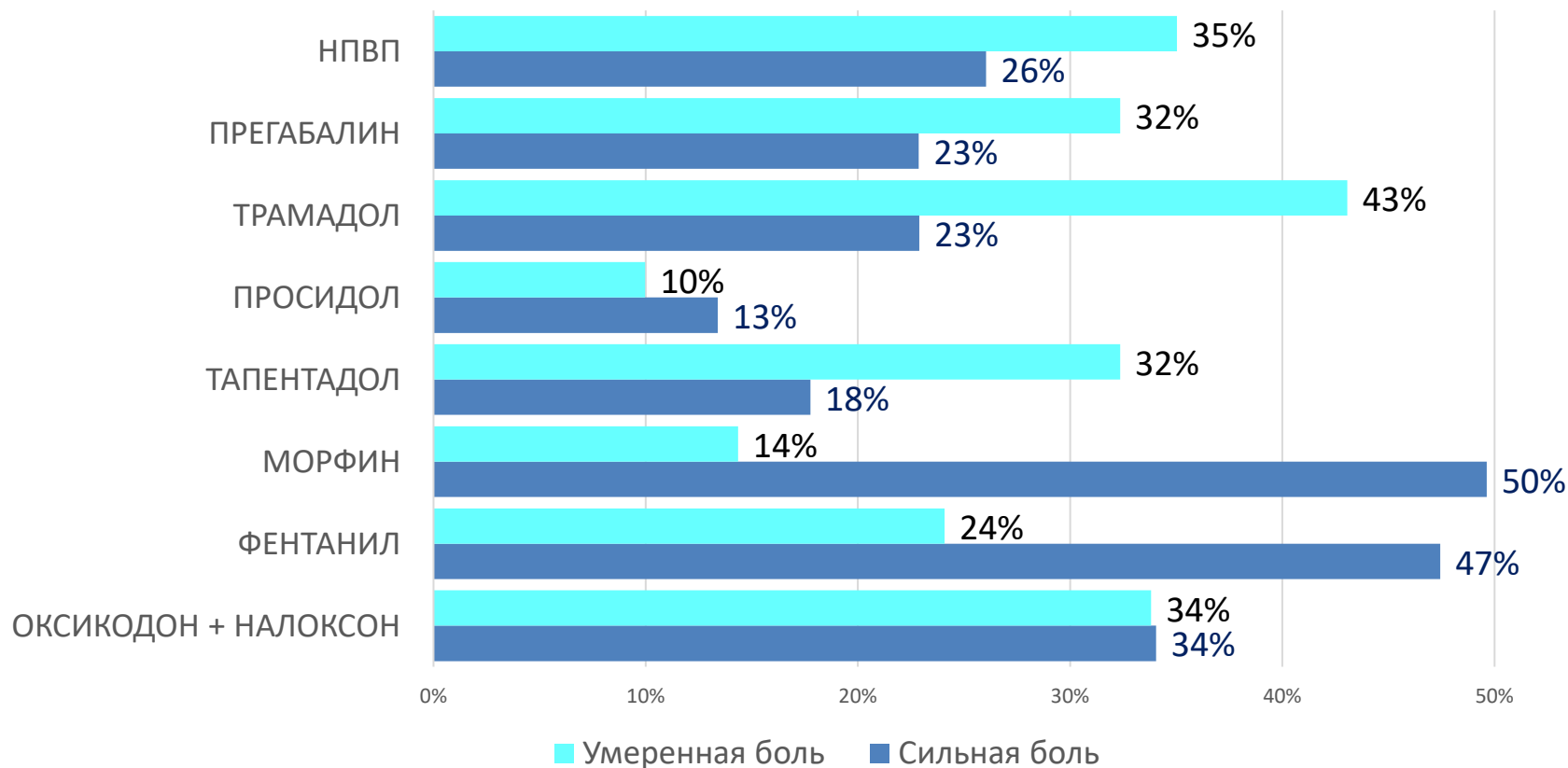
должны знать:

- 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

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



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) MOR	$\mu 1$, $\mu 2$, $\mu 3$	<ul style="list-style-type: none">головной мозг<ul style="list-style-type: none">кора (слои III и IV)таламусстриосомыоколоводопроводное серое веществоспинной мозг<ul style="list-style-type: none">студенистое веществопериферические чувствительные нейроныжелудочно-кишечный тракт	$\mu 1$: <ul style="list-style-type: none">анальгезия; физическая зависимость $\mu 2$: <ul style="list-style-type: none">эйфория; физическая зависимостьугнетение дыханиямиозослабление перистальтики ЖКТ $\mu 3$: <ul style="list-style-type: none">неизвестна
дельта (δ) DOR	$\delta 1$, $\delta 2$	<ul style="list-style-type: none">головной мозг (ядро моста, миндалевидное тело, зрительный бугор, глубокие слои коры)периферические чувствительные нейроны	<ul style="list-style-type: none">анальгезияантидепрессантные эффектыфизическая зависимость
каппа (κ) KOR	$\kappa 1$, $\kappa 2$, $\kappa 3$	<ul style="list-style-type: none">головной мозг<ul style="list-style-type: none">Гипоталамусоколоводопроводное серое веществооградаспинной мозг<ul style="list-style-type: none">студенистое веществопериферические чувствительные нейроны	<ul style="list-style-type: none">АнальгезияСедацияМиозугнетение выработки АДГДисфория

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 μ 1 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

Высокоспецифичный агонист μ 1-опиоидных рецепторов

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

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

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

Срок годности: 2 года

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

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 ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

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)

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
- Антikonвульсанты, 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
- Антikonвульсанты, антидепрессанты, анксиолитики
- Антигистаминные
- Местные анестетики
- Миорелаксанты центрального действия
- Спазмолитики
- Слабительные, противорвотные и др.

ТАФАЛГИН – ИННОВАЦИОННЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛЬГЕТИК

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

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

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

*Нельзя говорить «мы»,
когда стоишь в стороне.*

Антуан де Сент-Экзюпери

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!