

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России  
Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена  
Генеральный директор академик РАН, проф. А.Д. Каприн

# Лечение хронической боли у паллиативных пациентов в формате Национальных клинических рекомендаций Минздрава России

Руководитель центра паллиативной помощи  
д.м.н. Абузарова Гузель Рафаиловна

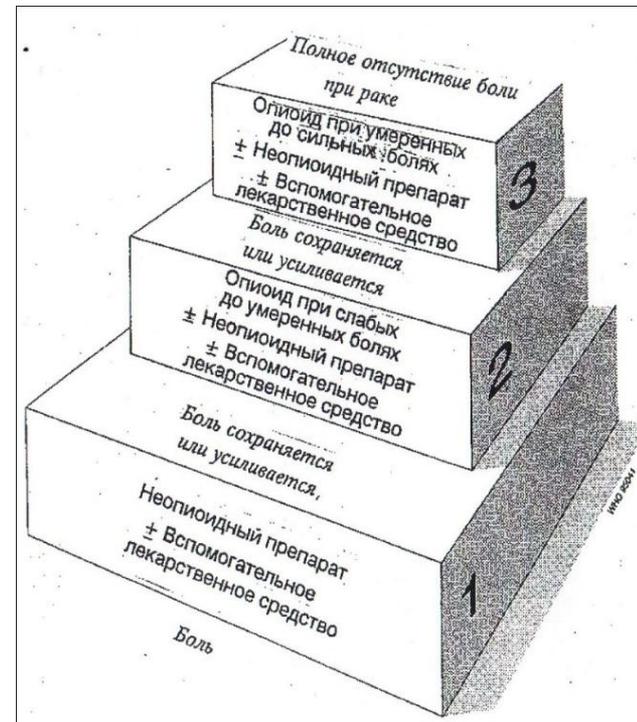
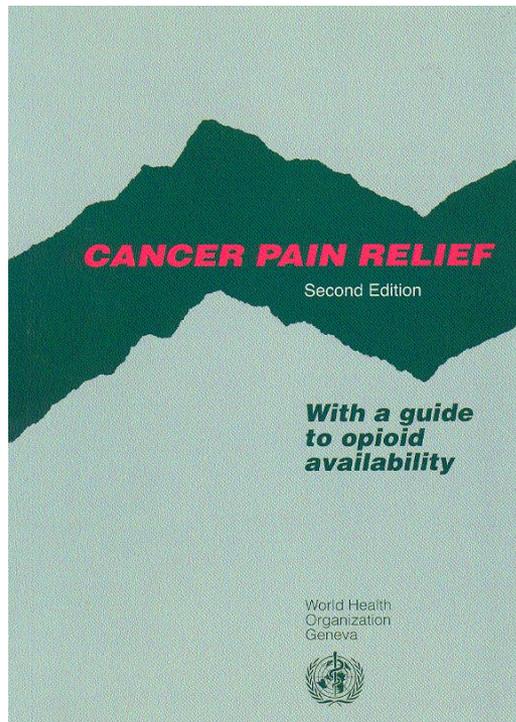
АССОЦИАЦИЯ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ  
УЧАСТНИКОВ  
ХОСПИСНОЙ ПОМОЩИ

Абузарова Г.Р. \_МОСКОВСКАЯ  
ОБЛ\_28\_11.2018



# ОСНОВНЫЕ РУКОВОДСТВА ПО ТЕРАПИИ БОЛИ В ОНКОЛОГИИ

«Обезболивание при раке, второе издание», ВОЗ, Женева, 1996 г.



Абузарова Г.Р. \_МОСКОВСКАЯ  
ОБЛ\_28\_11.2018

# ОСНОВНЫЕ РУКОВОДСТВА ПО ТЕРАПИИ БОЛИ В ОНКОЛОГИИ



«Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC»

## «Использование опиоидных анальгетиков для обезболивания при злокачественных новообразованиях: доказательные рекомендации Европейской Ассоциации паллиативной помощи»

Prof **Augusto Caraceni** MD a c,  
Prof **Geoffrey Hanks** DSc (Med) b †,  
Prof **Stein Kaasa** MD c f †,  
Prof **Michael I Bennett** MD h,  
**Cinzia Brunelli** ScD a,  
Prof **Nathan Cherny** MD i,  
Prof **Ola Dale** MD d,  
**Franco De Conno** MD j,  
Prof **Marie Fallon** MD k,  
**Magdi Hanna** FCAI,  
**Dagny Faksvåg Haugen** PhD e m,  
**Gitte Juhl** MD n,  
**Samuel King** MRCP b

**Pål Klepstad** MD d g,  
**Eivor A Laugsand** MD c,  
**Marco Maltoni** MD o,  
**Sebastiano Mercadante** MD p q,  
**Maria Nabal** MD r,  
**Alessandra Pigni** MD a,  
Prof **Lukas Radbruch** MD s,  
**Colette Reid** MD b,  
Prof **Per Sjogren** MD t,  
**Patrick C Stone** MD u,  
**Davide Tassinari** MD v,  
**Giovambattista Zeppetella**

The Lancet Oncology, Vol 13, Iss 2, P. 58 – 68, February 2012

# Клинические рекомендации Минздрава России 2016 , 2018 гг.



Клинические рекомендации

## **Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи**

**МКБ 10: R52.1/ R52.2**

**Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: KP400

URL:

Профессиональные ассоциации:

- Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи
- Ассоциация междисциплинарной медицины
- Общество специалистов доказательной медицины
- Российское научное медицинское общество терапевтов

## 3. Лечение

### 3.1. Консервативная терапия

### 3.2 . Немедикаментозная терапия



<b>ЧЕРЕЗ РОТ</b>	<b>НЕИНВАЗИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ</b> ( перорально, трансдермально или подкожно)
<b>ПО ЧАСАМ</b>	Препараты нужно вводить через фиксированные промежутки времени, не дожидаясь развития сильной боли.
<b>ПО ВОСХОДЯЩЕЙ</b>	В соответствии с «Лестницей обезболивания ВОЗ». От высоких доз слабых анальгетиков к низким дозам сильнодействующих.
<b>ИНДИВИДУАЛЬНО</b>	Необходим выбор оптимального анальгетика и титрация его дозы . Стандартных доз опиоидных препаратов нет. «Правильной» будет та доза, которая дает болеутоляющий эффект с наименьшими побочными явлениями
<b>С ВНИМАНИЕМ К ДЕТАЛЯМ</b>	Следует применять адьювантную и симптоматическую терапию. Схема лечения должна быть записана для пациента и членов его семьи с указанием лекарств, их назначения, доз и числа приемов в сутки.

# ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ

## НУМЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ БОЛИ (НОШ)



## МИМИЧЕСКАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ БОЛИ



Рекомендуется для оценки интенсивности боли и эффективности лечения применять специальные шкалы, регистрировать локализацию болевых ощущений, время появления боли, характер и тип боли, длительность болевого синдрома (при движении и в покое).

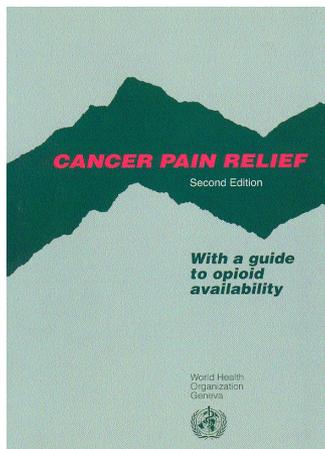
**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 2)

# ТРЕХСТУПЕНЧАТАЯ ЛЕСТНИЦА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ВОЗ

Боль не проходит или нарастает	<b>Сильные опиоиды</b> морфин, фентанил, бупренорфин, гидроморфон, оксикодон, метадон	3
Боль не проходит или нарастает	<b>Слабые опиоиды</b> кодеин, трамадол, петидин	2
Боль	<b>Неопиоидные анальгетики</b> ± адьюванты	1

WHO. Cancer pain relief, 2<sup>nd</sup> ed. Geneva, WHO, 1996

### 3.1.1.1 Ступень 1. Неопиоидные анальгетики +/- вспомогательная терапия



**1-я СТУПЕНЬ – СЛАБАЯ БОЛЬ**

**DoloMeter**

A horizontal visual analog scale (VAS) labeled 'DoloMeter' with a scale from 0 to 10. A red oval highlights the tick mark between 3 and 4, indicating a score of approximately 3.5.

Визуальная аналоговая шкала боли

- Рекомендуется на 1-ой ступени фармакотерапии боли использовать неопиоидные анальгетики, при необходимости дополнительно назначать адъювантные анальгетики

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)**

# 1-я ступень – СЛАБАЯ БОЛЬ

## Парацетамол (ацеаминофен)

<b>Анальгетический эффект</b>	<b>слабый, начинается быстро</b>
<b>противовоспалительный эффект</b>	<b>практически отсутствует</b>
<b>гепатотоксичность, нефротоксичность</b>	<b>высокая</b> (в дозе более 4г в сутки может вызвать локальные некрозы печени, почечный папиллярный некроз)
<b>максимальная продолжительность лечения высшей дозой</b>	<b>5-7 дней</b>

# 1-я ступень – СЛАБАЯ БОЛЬ

## НПВП – 1-я ступень терапии боли



Наименование МНН	Торговое название	Разовая доза (мг)	Максимальная суточная доза (мг)	Интервал приема, часы	Селективность в отношении ингибции ЦОГ-2
Ибупрофен	Ибупрофен	200, 400	1200 (до 2400)	4–6	Неселективный
Диклофенак	Диклофенак	25, 50, 75, 100	150	6–8	Неселективный
Кетопрофен	Кетопрофен	50, 100, 150	300	6–8	Неселективный
Напроксен	Налгезин	250–500	1250	8–12	Неселективный
Лорноксикам	Ксефокам	4, 8	16	8–12	Неселективный
Целекоксиб	Целекоксиб	100, 200	200–400	12–24	Высокоселективный
Эторикоксиб	Аркоксиа	60, 90, 120	60–120	24	Высокоселективный
Нимесулид	Нимесулид	50, 100	200	12	Умеренно селективный
Мелоксикам	Мелоксикам	7, 5, 15	15	24	Умеренно селективный

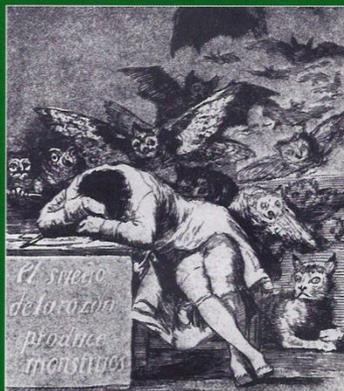
Общероссийская общественная организация  
«Ассоциация ревматологов России»



Rheumatology science & practice



# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ



2018 (56), приложение

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ  
НЕСТЕРОИДНЫХ  
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ.  
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

## Пересмотр существующих рекомендаций по рациональному использованию НПВП. (2017)

## Алгоритм назначения НПВП (с изменениями, 2017 г.)

Риск осложнений		Сердечно-сосудистый риск		
		Низкий	Умеренный и высокий	Очень высокий*
Желудочно-кишечный риск	Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим сердечно-сосудистым риском: напроксен, целекоксиб, низкие дозы ибупрофена ( $\leq 1200$ мг/сут)	По возможности и избегать назначения любых НПВП**
	Умеренный	н-НПВП + ИПП, с-НПВП	Целекоксиб* или Напроксен* + ИПП	
	Высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб* + ИПП	

- Рекомендуемая доза для длительного применения для целекоксиба 200 мг/сутки, напроксена – 500 мг/сутки

# 1-я ступень – СЛАБАЯ БОЛЬ

## НПВП – 1-я ступень терапии боли

Наименование МНН	Торговое название	Разовая доза (мг)	Максимальная суточная доза (мг)	Интервал приема, часы	Селективность в отношении ингибции ЦОГ-2
<b>Ибупрофен</b>	<b>Ибупрофен</b>	200, 400	1200 (до 2400)	4–6	Неселективный
Диклофенак	Диклофенак	25, 50, 75, 100	150	6–8	Неселективный
Кетопрофен	Кетопрофен	50, 100, 150	300	6–8	Неселективный
<b>Напроксен</b>	<b>Налгезин</b>	250–500	1250	8–12	Неселективный
Лорноксикам	Ксефокам	4, 8	16	8–12	Неселективный
<b>Целекоксиб</b>	<b>Целебрекс</b>	100, 200	200–400	12–24	Высокоселективный
Эторикоксиб	Аркоксиа	60, 90, 120	60–120	24	Высокоселективный
Нимесулид	Нимесулид	50, 100	200	12	Умеренно селективный
Мелоксикам	Мелоксикам	7, 5, 15	15	24	Умеренно селективный

# 1-я ступень – СЛАБАЯ БОЛЬ

Метамизол натрия (анальгин) – 1-я ступень терапии боли

<b>Анальгетический эффект</b>	<b>средний, быстрый , эффективен при спастической боли</b>
<b>противовоспалительный эффект</b>	<b>отсутствует</b>
<b>гепатотоксичность, нефротоксичность</b>	<b>высокая, особенно для комбинированных средств</b>
<b>Per/os максимальная разовая/суточная доза</b>	<b>максимальная разовая доза — 1 г, суточная — 3 г.</b>
<b>В/м, в/в, ректально</b>	<b>при острых болях: по 1–2 мл 50% 25% р-ра 2–3 раза/день,</b>
<b>максимальная разовая/суточная доза</b>	<b>Макс. суточная доза - 2 г Макс. разовая доза 1 г</b>



**Использование опиоидных анальгетиков для обезболивания при злокачественных новообразованиях: доказательные рекомендации Европейской Ассоциации паллиативной помощи»**  
(Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC)

Prof **Augusto Caraceni** MD a c,  
Prof **Geoffrey Hanks** DSc (Med) b †,  
Prof **Stein Kaasa** MD c f †,  
Prof **Michael I Bennett** MD h,  
**Cinzia Brunelli** ScD a,  
Prof **Nathan Cherny** MD i,  
Prof **Ola Dale** MD d,  
**Franco De Conno** MD j,  
Prof **Marie Fallon** MD k,  
**Magdi Hanna** FCA I,  
**Dagny Faksvåg Haugen** PhD e m,  
**Gitte Juhl** MD n,  
**Samuel King** MRCP b

**Pål Klepstad** MD d g,  
**Eivor A Laugsand** MD c,  
**Marco Maltoni** MD o,  
**Sebastiano Mercadante** MD p q,  
**Maria Nabal** MD r,  
**Alessandra Pigni** MD a,  
Prof **Lukas Radbruch** MD s,  
**Colette Reid** MD b,  
Prof **Per Sjogren** MD t,  
**Patrick C Stone** MD u,  
**Davide Tassinari** MD v,  
**Giovambattista Zeppetella**

# ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ ДЛЯ ТЕРАПИИ УМЕРЕННОЙ БОЛИ (2-Я СТУПЕНЬ ЛЕСТНИЦЫ ВОЗ)

## EAPC recommendations 2012

<p><b>1. Кодеин</b></p>	<p>Препарат только для 2-й ступени; применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом. Суточная доза <math>\geq 360</math> мг не рекомендуется</p>
<p><b>2. Трамадол</b></p>	<p>Препарат только для 2-й ступени; применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом. Суточная доза <math>\geq 400</math> мг не рекомендуется</p>
<p><b>3. Гидрокодон</b></p>	<p>Препарат только для 2-й ступени; применяется как замена кодеину в некоторых странах.</p>
<p><b>4. Оксикодон</b></p>	<p>В низких дозах (<math>\leq 20</math> мг) является средством терапии боли 2-й ступени. Применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом.</p>
<p><b>5. Морфин</b></p>	<p>В низких дозах (<math>\leq 30</math> мг) является средством терапии боли 2-й ступени.</p>
<p><b>6. Гидроморфон</b></p>	<p>В низких дозах (<math>\leq 4</math> мг) является средством терапии боли 2-й ступени.</p>



Клинические рекомендации

**Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи**

МКБ 10: R52.1/ R52.2

Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)

ID: КР400

URL:

Профессиональные ассоциации:

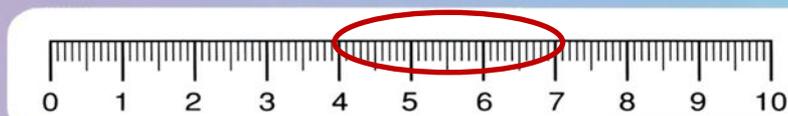
- Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи
- Ассоциация междисциплинарной медицины
- Общество специалистов доказательной медицины
- Российское научное медицинское общество терапевтов

**Уровень  
убедительности  
рекомендаций С**  
(уровень достоверности  
доказательств – 2)

Абузарова Г.Р. \_МОСКОВСКАЯ  
ОБЛ\_28\_11.2018

## 2-я СТУПЕНЬ – УМЕРЕННАЯ БОЛЬ

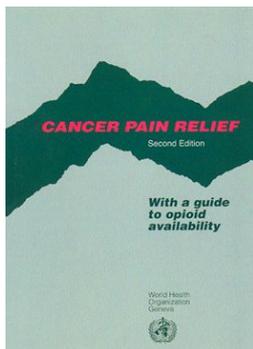
DoloMeter



Визуальная аналоговая шкала боли

**РЕКОМЕНДУЕТСЯ:**

1. использовать слабые опиоиды (трамадол, кодеин), при необходимости дополнительно назначать неопиоидные и адьювантные анальгетики
2. применять лекарственный препарат пропионилфенилэтоксипиперидин в защечных таблетках 20-120 мг/сут
3. при умеренно выраженной боли в качестве альтернативы трамадолу и кодеину, применять опиоиды 3-й ступени в низких дозах (морфин, оксикодон, фентанил, бупренорфин, тапентадол)



**EAPC** European Association for Palliative Care - onlus  
www.eapc.net

Использование опиоидных анальгетиков для обезбоживания при злокачественных новообразованиях: доказательные рекомендации Европейской Ассоциации паллиативной помощи  
(Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC)

Prof Augusto Caraceni MD PhD, Prof Geoffrey Hanks MD FRCP, Prof Stein Kaasa MD PhD, Prof Richard Bennett MD, Cinzia Brunelli MD PhD, Prof Matthew Cherny MD, Prof Ola Dale MD PhD, Prof Maria Fallon MD PhD, Magdi Hanna FCA, Dagny Falck-Jensen PhD PhD, Samuil King MRCGP, Pål Klepstad MD PhD, Eivor A. Laugaland MD PhD, Marco Maltoni MD PhD, Sebastiano Mercadante MD PhD, Maria Nabal MD PhD, Alessandra Pigni MD PhD, Prof Lukas Radbruch MD PhD, Colette Reid MD PhD, Prof Per Sjøgren MD PhD, Patrick C. Stone MD PhD, Davide Tavanti MD PhD, Giovambattista Zappalà

114 pages illustrated, 1st ed. 1st ed. 1st ed. February 2012  
ISBN 978-92-9103-143-2

**Министерство здравоохранения Российской Федерации**

Клинические рекомендации  
**Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи**

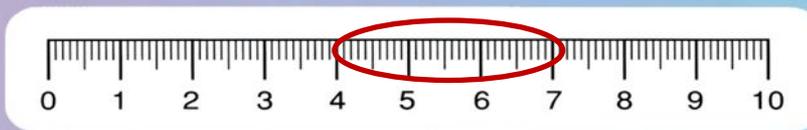
МКБ-10: R52.1 / R52.2  
Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)

ID: КР400  
URL:  
Профессиональные ассоциации:  

- Ассоциация профессионалов участников паллиативной помощи
- Ассоциация междисциплинарной медицины
- Общество специалистов доказательной медицины
- Российское научное медицинское общество терапевтов

## 2-я СТУПЕНЬ – УМЕРЕННАЯ БОЛЬ

DoloMeter



Визуальная аналоговая шкала боли

Препарат	макс. доза/сут
1. Трамадол	400 мг
2. Просидол	60-80 мг
3. Тапентадол	200 мг
4. Оксикодон	20 мг
5. Морфин	30 мг
6. ТТС фентанила	12,5 мкг/ч

## 2-Я СТУПЕНЬ – УМЕРЕННАЯ БОЛЬ

### ТРАМАДОЛ – начальная ступень опиоидного обезболивания

Слабый агонист опиоидных  $\mu$ -рецепторов  
Анальгетический потенциал 0,2

#### ДОСТОИНСТВА:

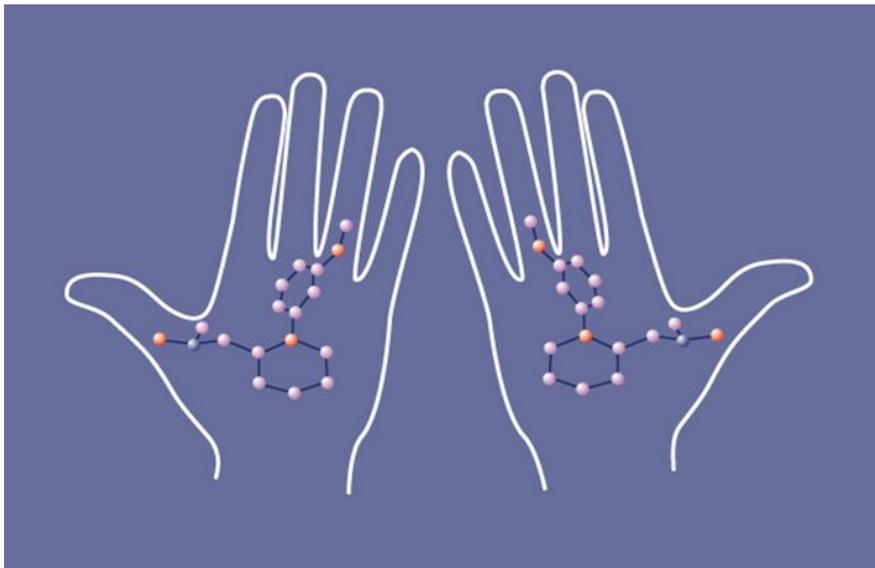
- слабо выраженные побочные эффекты опиоидов: тошнота, запоры, нет угнетения дыхания
- минимальный наркогенный потенциал
- не приводит к развитию лекарственной зависимости при использовании для лечения боли
- высокоэффективен в терапии боли слабой и умеренной силы

#### НЕДОСТАТКИ:

- эффективен только при умеренной боли
- максимально разрешенная доза 400 мг/сут. 300 мг/сут - у пожилых пациентов
- анальгетический потенциал 0,05-0,2 от морфина
- Не эффективен у 10% пациентов европейской расы

# Извлечение из инструкции по препарату:

Биотрансформация препарата осуществляется в печени с участием изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, в основном путем N- и O-деметилирования с последующей конъюгацией.



Трамадол является рацемической смесью с двумя энантиомерами

(+) энантиомер больше связывается с опиоидными рецепторами.

(-) энантиомер более мощно ингибирует повторный захват норадреналина

## 2-Я СТУПЕНЬ – УМЕРЕННАЯ БОЛЬ

ТРАМАДОЛ – подавление обратного захвата серотонина и норадреналина

### ДОСТОИНСТВА:

- активирующее действие
- минимальный наркотенный потенциал не приводит к развитию физической и психической зависимости
- двойной механизм действия, обусловленный синергизмом активации антиноцицептивной и подавления ноцицептивной систем

### НЕДОСТАТКИ:

- повышение тревожности, тахикардия, повышение АД, тремор
- изменение настроения (часто улучшение, реже – дисфория)
- изменение активности (часто подавление, редко – повышение)
- эпилептиформные судороги (особенно у пациентов, получающих СИОЗСиН и ТЦА)
- агитация, возбужденность, нервозность, бессонница, гиперкинезы
- неэффективность налоксона при передозировке

# ПРОСИДОЛ

агонист  $\mu$ -рецепторов  
Таблетки защечные  
20 мг в 1 таб



Единственный в России опиоидный анальгетик быстрого действия в неинвазивной форме

## ДОСТОИНСТВА:

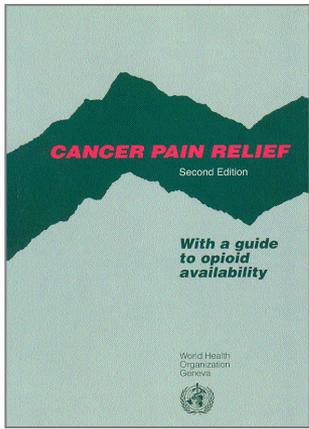
- анальгетический эффект равен промедолу (0,5 – 0,3 от морфина)
- неинвазивная форма
- быстрое начало действия (5-15 мин)
- быстрый подбор дозы
- спазмолитический эффект

**неактивные метаболиты!!!**

## НЕДОСТАТКИ:

- высокий наркотенный потенциал
- быстрое нарастание толерантности (сокращение длительности обезболивающего эффекта)
- невозможно применять при поражении слизистых полости рта
- ортостатическая гипотония

# Перечень рекомендуемых препаратов для терапии сильной боли в России



## 3-я СТУПЕНЬ – СИЛЬНАЯ БОЛЬ



Препарат	доза
1. МОРФИН	от 30 мг
2. ОКСИКОДОН	от 20 мг
3. ТАПЕНТАДОЛ	от 200 мг
4. ТТС фентанила	от 25 мкг/ч

## 2-я и 3-я СТУПЕНЬ – БОЛЬ УМЕРЕННАЯ - СИЛЬНАЯ

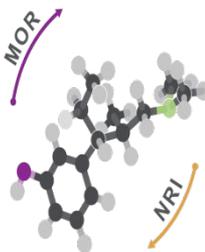
# ТАПЕНТАДОЛ

## MOR

Агонист  $\mu$ -опиоидных  
рецепторов

Избирательно связывается  
с  $\mu$ -опиоидными рецепторами

Ослабляет болевую  
афферентацию



Палексия  
таблетки 50, 75 и 100  
мг



Палексия таблетки  
про-  
лонгированного  
действия  
50, 100, 150, 200 и 250 мг

## NRI

Ингибитор обратного  
захвата норадреналина

Увеличивает концентрацию НА  
в синаптической щели, усиливая  
подавляющую боль физиологичес-  
кую реакцию

Усиливает антиноци-  
цептивную афферентацию

Абузарова Г.Р. \_МОСКОВСКАЯ  
ОБЛ\_28\_11.2018

# ТАПЕНТАДОЛ vs ТРАМАДОЛ<sup>1,2</sup>

	Трамадол	Тапентадол
Молекула является активным веществом	НЕТ	<b>ДА</b>
Активные метаболиты	2 энантиомера (+) и (-)	<b>Нет активных метаболитов</b>
<b>Метаболизм</b>	Система цитохрома P450	<b>Основной механизм – глюкуронизация</b>
Воздействует на $\mu$ -опиоидные рецепторы, аффинность	В 10 000 раз слабее морфина	<b>В 50 раз слабее морфина</b>
Блокирует обратный захват норадреналина	ДА	<b>ДА</b>
Блокирует обратный захват серотонина	ДА	<b>НЕТ</b>
Биодоступность (при пероральном приеме)	68% (вне зависимости от приема пищи)	32% (вне зависимости от приема пищи)
Степень связывания с белками	20%	20%

Абузарова Г.Р. МОСКОВСКАЯ

ОБЛ\_28\_11.2018

1. Tzschentke T. et al. 1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): a Novel  $\mu$ -Opioid Receptor Agonist/Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad Spectrum Analgesic Properties. J Pharmacol Exp Ther 2007, 323:265-276

2. Schröder W. et al: Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia. JPET 2011, 337:312-320.

# МОРФИН

агонист  $\mu$  р-ров

Морфина сульфат:

- МСТ-континус (табл. продл.)
- Капсулы с замедленным высвобождением 10, 30, 60, 100 мг

## ДОСТОИНСТВА:

- сильный анальгетик
- аналгезия 8-12 час
- нет «потолка» анальгетической дозы
- управляемая аналгезия, возможность быстрого подбора анальгетической дозы

## НЕДОСТАТКИ:

- активные метаболиты!!!
- ярко выраженные классические для опиоидов ПЭ (сонливость, тошнота, рвота, запоры)
- гистаминоподобные реакции (бронхоспазм, крапивница и др.)

# МОРФИН

агонист  $\mu$  р-ров

Морфина сульфат:

- МСТ- континус (табл. продл.)
- Капсулы с замедленным высвобождением  
10, 30, 60, 100 мг

## БИОДОСТУПНОСТЬ

МОРФИНА ПЕРОРАЛЬНОГО - 30-50%



© Feelonema.com

**1 таблетка  
МСТ - континус 30мг**

**1 ампула = 10мг  
морфина  
гидрохлорида  
1%, 1,0 мл**



ФГУП «Московский эндокринный завод» зарегистрировал лекарственный препарат  
 «Морфин» таблетки, покрытые пленочной оболочкой,

-5 мг и 10 мг

-Регистрационное удостоверение № ЛП-005012 от 28.08.2018 г.

«Многоцентровое, открытое, рандомизированное исследование в параллельных группах по изучению эффективности, безопасности, фармакодинамики и фармакокинетики препарата Морфин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) в сравнении с препаратом Морфин, раствор для инъекций 1% (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом сильной интенсивности»



# Побочные эффекты морфина со стороны ЖКТ :

- Тошнота, рвота
- Запоры
- Сухость во рту, анорексия
- Спазм желчевыводящих путей
- Паралитическая кишечная непроходимость

# Таргин = ОКСИКОДОН + НАЛОКСОН

**Агонист  
μ-опиоидных рецепторов**  
Избирательно связывается с μ-опиоидными  
рецепторами

**Конкурентный антагонист  
опиоидных рецепторов**  
Блокирует опиатные рецепторы, устраняет  
центральное (в т.ч. депрессию дыхания) и  
периферическое действие опиоидов



# Таргин – комбинированный опиоидный анальгетик

- Выпускается в энтеральных таблетках пролонгированного действия:

налоксон 2,5мг / оксикодон 5 мг

налоксон 5 мг / оксикодон 10мг

налоксон 10 мг / оксикодон 20 мг

налоксон 20 мг / оксикодон 40 мг



# ТАРГИН = ОКСИКОДОН + НАЛОКСОН

- агонист  $\mu$  (мю),  $\kappa$  (каппа) и  $\delta$  (опиатных рецепторов)\*
- Высокая энтеральная биодоступность 60 – 75%
- Оксикодон в 1,5 – 2 раза эффективнее морфина сульфат при энтеральном приеме
- Налоксон - опиоидный антагонист
- Низкая энтеральная биодоступность – 3%
- Оказывает локальное конкурентное воздействие на мю-опиоидные рецепторы в кишечнике,
- Уменьшает выраженность нарушений ЖКТ, типичных при лечении опиоидами (тошнота, запоры)

# ТТС ФЕНТАНИЛА

агонист  $\mu$ -рецепторов  
ТТС фентанила  
12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч  
50 мкг/ч, 75 мкг/ч  
100 мкг/ч



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ  
«Московский эндокринный завод»

## ДОСТОИНСТВА:

- наиболее сильный анальгетик (100)
- стабильный контроль боли (72 ч.)
- нет «потолка» анальгетической дозы
- наркогенный потенциал ниже, чем у истинных опиатов
- **неактивные метаболиты!!!**
- реже, чем истинные опиаты вызывает расстройства функции ЖКТ (спазм сфинктера Одди, запоры)
- широкая линейка дозировок

## НЕДОСТАТКИ:

- длительный подбор дозы, но он облегчается наличием различных дозировок
- не следует применять при гипертермии, гипергидрозе
- возможен контактный дерматит

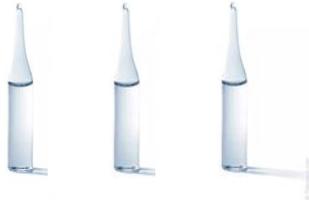
# ТТС ФЕНТАНИЛА ЭТО МОЩНЫЙ ОПИОИДНЫЙ АНАЛЬГЕТИК



**ПОЭТОМУ**

**следует помнить, что:**

1 пластырь ТТС высвобождает дозу фентанила, которая содержится

- 25 мкг/ч = 3 амп. фентанила /сут =  = 30 мг в/м
- 50 мкг/ч = 6 амп. фентанила = 45 мг морфина в/м
- 75 мкг/ч = 9 амп. фентанила = 75 мг морфина в/м

# Биодоступность фентанила из ТТС весьма переменчива

У разных пациентов имеют место индивидуальные особенности диффузии препарата через кожу в системный кровоток

Для ТТС 100 мкг/ч средний объем поступления составляет  
97 ( $\pm$  15) мкг / ч - от 75 до 115 мкг/ч

Van Nimmen NF et al. (2010) Fentanyl transdermal absorption linked to pharmacokinetic characteristics in patients undergoing palliative care. Journal of Clinical Pharmacology. 50: 667-678.

# Биодоступность фентанила из ТТС

Остаточное количество фентанила в пластыре через 3 сут. составляет 30-85% от исходного уровня фентанила в ТТС

У пациентов в состоянии кахексии концентрация фентанила в плазме снижается на 30-50%, что связано с истощением подкожно-жировой клетчатки и снижением гидратации кожи.

**Marquardt KA et al. (1995)** Fentanyl remaining in a transdermal system following three days of continuous use. *Annals of Pharmacotherapy*. 29: 969-971.

**Heiskanen T et al. (2009)** Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain*. 144: 218-222.

**Hadgraft J and Lane ME (2005)** Skin permeation: the years of enlightenment.[see comment]. *International Journal of Pharmaceutics*. 305: 2-12.

# Биодоступность фентанила из ТТС

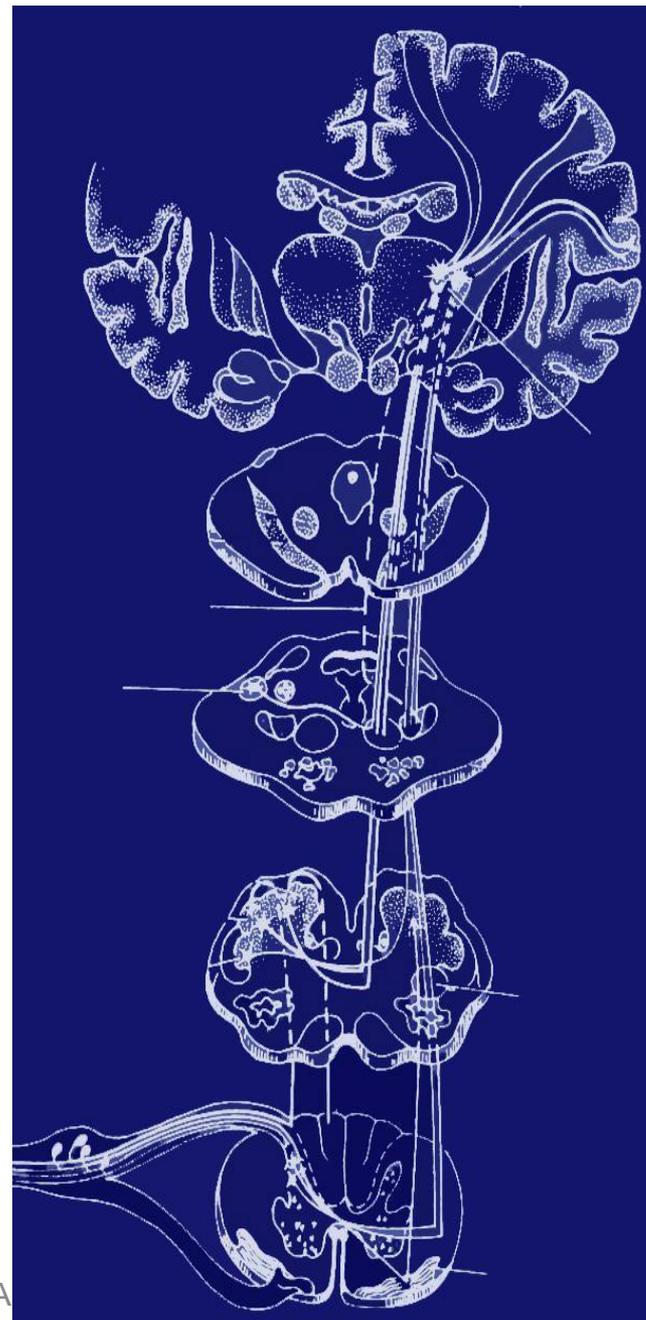
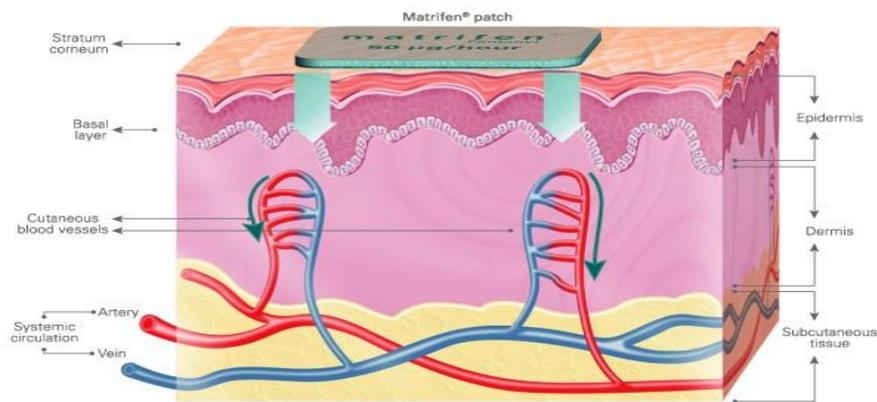
**Исследование, проведенное во Франции в онкологическом центре Val d' Aurelle, выявило индивидуальную вариабильность эффекта ТТС фентанила в зависимости от возраста больных.**

Было установлено, что у пациентов 75 лет и старше абсорбция фентанила из ТТС не превышает 50% С

У больных моложе 65 лет абсорбция фентанила из ТТС повышается до 66% .

Solassol I., Caumette L., Bressolle F., et al. Inter- and intra-individual variability in transdermal fentanyl absorption in cancer pain patients // Oncol Rep. – 2005. Vol.14. - P.1029-36.

ТТС фентанила  
не следует  
аплицировать  
на больное место



# ТЕРАПИЯ ПРОРЫВНОЙ БОЛИ

Сравнение эффективности различных способов введения опиоидов

Способ введения	Среднее время начала обезболивания (мин)	Средняя продолжительность анальгезии (ч)
В/в, например, морфин	5	1-2
Пероральное, трансмукозальное/интраназальное (фентанил)	5-15	1-2
Подкожное, например, морфин	10-15	3-4
Перорально, например, морфин быстрого высвобождения	30	4
ПРОСИДОЛ	5-10	3-4

# ИНСТАНИЛ



- Инстанил – это используемый интраназально фентаниловый спрей.
- Препарат направлен на устранение прорывающейся боли у взрослых онкологических больных, получающих опиоидную поддерживающую терапию хронической боли.
- В 2018 г досье препарата подано на регистрацию

# Клинические рекомендации Минздрава России 2016 , 2018 гг.

## 3. Лечение

### 3.1 .1.4. Титрование дозы и терапия прорывов боли

**Пример расчета дозы морфина для титрования и лечения прорыва боли.**

*Если пациент получает морфин продленного действия в дозе 60 мг дважды в сутки, то суточная доза составит 120 мг.*

*Для терапии «прорыва боли» рекомендуется использовать:*

- 1) Морфин пероральный в разовой дозе в 1/6 от суточной дозы*
- 2) Морфин парентеральный (1% р-р) в разовой дозе 1/12- 1/18 от общей суточной дозы морфина, применяемого для базовой терапии.*

***120:6 = 20 мг (перорально).***

***120 : 12-18 парентерально = 6-10 мг.***

- Уровень убедительности рекомендаций В
- Уровень достоверности доказательств - 2

# Клинические рекомендации Минздрава России 2016 , 2018 гг.

## 3. Лечение

### 3.1 .1.4. Титрование дозы и терапия прорывов боли

*Если за сутки больному приходится использовать морфин для терапии «прорыва боли» более чем 4 раза, то следует повышать дозу морфина продленного действия (базовую терапию).*

*Имеются лишь единичные сведения отечественных авторов об использовании пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина для терапии «прорывной боли», однако низкий обезболивающий потенциал препарата (1/3 от потенциала морфина) ограничивает его применение на 3-й ступени при терапии сильной боли*

- Уровень убедительности рекомендаций В
- Уровень достоверности доказательств - 2

# Клинические рекомендации Минздрава России 2016 , 2018 гг.

## 3. Лечение

### 3.1 .1.4. Титрование дозы и терапия прорывов боли

Рекомендуется при подборе необходимой дозы базового обезболивания с применением препаратов в пролонгированных формах проводить ее титрование препаратами короткого действия

- Уровень убедительности рекомендаций В
- Уровень достоверности доказательств - 2

## **Не рекомендуется использовать тримеперидин (таблетки, раствор) для длительной терапии боли**

- Уровень убедительности рекомендаций В
- Уровень достоверности доказательств - 3

- из-за нейротоксичности метаболита промедола – нормеперидина,
- что оговорено в ряде зарубежных руководств, где разрешенная продолжительность терапии этим препаратом не превышает 2-3 дней
- недостаточной эффективности при тяжелом болевом синдроме (2-4 ч или 1/3 от эффективности морфина)

Рекомендуется назначать морфин парентерально пациентам, которым невозможно по различным причинам обеспечить адекватное обезболивание неинвазивными опиоидными анальгетиками.

- Уровень убедительности рекомендаций В
- Уровень достоверности доказательств - 2

**Комментарии:** *имеющиеся данные позволяют дать четко обоснованные рекомендации о том, что подкожный путь введения является простым и эффективным в качестве альтернативного метода у пациентов, неспособных принимать опиоиды пероральным или трансдермальным способами. Внутривенные инфузии применяются в том случае, когда подкожное введение препарата противопоказано (при выраженных периферических отеках, нарушении свертывания крови, нарушении периферического кровообращения и необходимости введения больших объемов и высоких доз препарата) и при необходимости быстрого достижения обезболивания. В отдельных случаях применяется методика постоянной контролируемой анальгезии для подкожных и внутривенных инфузий опиоидных анальгетиков. При переходе с перорального применения морфина на его подкожное и внутривенное введение, следует учитывать, что относительная анальгезирующая активность одинакова для обоих способов введения и находится в пределах от 3:1 до 2:1.*

# Клинические рекомендации Минздрава России 2016 , 2018 гг.

## 3. Лечение

### 3.2 . Немедикаментозная

#### терапия

Параллельно с фармакологическими методами обезболивания необходимо использовать в полной мере другие виды терапии боли и коррекции качества жизни пациента.

**Физическая активность.** Активность и подвижность (стимуляция, смена деятельности, улучшение кровоснабжения) положительно воздействуют на способность организма самостоятельно подавлять боль.

**Расслабление.** Техники релаксации крайне важны для расслабления напряженных мышц и снижения уровня общего физического напряжения. Чтение, музыка, встречи с друзьями, медитация, танцы и прогулки – примеры эффективных способов расслабиться. **Психотерапия.** Психологическая терапия боли предполагает более эффективное, чем раньше, использование своих ресурсов для преодоления боли. В рамках терапии изучаются стратегии снижения боли. Психотерапия способствует тому, что боль занимает все меньше места в повседневной жизни пациента, а на первый план выходят другие, более важные сферы жизни [47].

Сочетание физической активности, психотерапевтического и медикаментозного лечения называется «мультимодальной терапией» и, как правило, применяется при междисциплинарном подходе.



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**

Абузарова Г.Р. \_МОСКОВСКАЯ  
ОБЛ\_28\_11.2018