



Таргин: актуальные возможности лечения хронического болевого синдрома

Реальность такова, что многие пациенты, страдающие хроническим болевым синдромом, не всегда получают адекватное обезболивание. Обсуждению этой проблемы и возможным путям ее решения был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании «Мундифарма». Рассматривались возможности лечения хронического болевого синдрома с помощью нового мощного обезболивающего препарата Таргин.



Профессор, д.м.н.
А.Б. Данилов

Боль – самая частая причина обращения пациентов за медицинской помощью. Профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, д.м.н. Андрей Борисович ДАНИЛОВ привел неутешительные результаты исследования Global Pain Index. Было опрошено 7 тыс. человек старше 18 лет из 18 стран мира. Выяснилось, что тот или иной вид боли испытывали 88% (в России 95%). Отсутствие эффективного обезболивания существенно ухудшало качество жизни 60% респон-

Хронический болевой синдром в неврологии

дентов. 62% человек расценили боль как помеху в профессиональной деятельности, 56% боль мешала заниматься физической активностью, 47% посчитали, что из-за боли не могут быть счастливыми.

Опубликованные в книге «Нация в боли» (A Nation in Pain) данные демонстрируют, что 40% людей в мире живут с хронической болью, 50% пациентов с хронической болью недовольны лечением и только 35% врачей понимают, как лечить таких больных¹. Хроническая боль, не поддающаяся лечению, может сопровождаться тяжелой депрессией и мыслями о смерти – около 17% пациентов хотят уйти из жизни. Профессор А.Б. Данилов подчеркнул, что хроническая боль – это не длительное ощущение боли, а кардинально другая жизнь, в которой, по образному выражению Альфреда Мюссе, «человек – подмастерье, боль – мастер».

Механизмы развития острой и хронической боли принципиально различаются. Если в основе

острой боли лежит реальное повреждение тканей организма, то в генезе хронической боли на первый план выходят изменения в центральной нервной системе, поэтому лечение пациентов с хронической болью по алгоритмам лечения острой боли не приведет к положительным результатам. По словам профессора А.Б. Данилова, хронический болевой синдром следует рассматривать с позиции биопсихосоциальной модели, которая признана во всем мире. Биопсихосоциальная модель предусматривает оценку роли биологических, вертеброгенных, генетических, гендерных факторов в совокупности с оценкой когнитивно-поведенческих, психологических и социально-культурных факторов развития болезни. Биопсихосоциальный подход позволяет правильно понять природу и механизм развития болевого синдрома и адекватно выстроить индивидуальную программу лечения, которая может включать самые разные компоненты и направления (рисунок).

¹ Foreman J. A Nation in Pain: Healing Our Biggest Health Problem. UK: Oxford University Press, 2014.



Сателлитный симпозиум компании «Мундифарма»

Существуют определенные проблемы фармакотерапии хронической неонкологической боли: неэффективность препаратов первого ряда, серьезные побочные явления нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), адъювантов и противопоказания к их применению. Более подробно профессор А.Б. Данилов остановился на такой проблеме, как опиоидофобия. Известно, что при интенсивной боли в спине и противопоказаниях к НПВП, миорелаксантам и различным процедурам для возможной активизации пациентов с последующим проведением реабилитационных мероприятий можно назначать опиоидные препараты. Опиоиды обладают разнонаправленными векторами в отношении конкретных механизмов боли, действуя на группу опиоидных рецепторов в головном и спинном мозге и на периферическом уровне. Однако врачи избегают назначения опиоидных анальгетиков, опасаясь развития привыкания. Между тем риск развития наркомании при использовании пациентом с хронической болью опиоидных анальгетиков не превышает 2%². В результате многие пациенты, которым можно помочь, остаются без лечения. Применение опиоидных анальгетиков при хронической неонкологической боли будет иметь минимум нежелательных последствий при соблюдении основных принципов. Так, даже при сильной

Формирование ожидания	Физическая реабилитация	Когнитивная терапия
Психологическая поддержка	Фармакотерапия	Обучение, образование
Сон	Медитация, релаксация	Социальная адаптация

Рисунок. Биопсихосоциальный подход к лечению хронической боли

неонкологической боли опиоиды не применяются в качестве препаратов первого ряда. Кроме того, опиоиды должны быть интегрированы во всю мультимодальную программу терапии. Препараты назначаются в максимально низких дозах, предпочтение отдается пролонгированным формам. Курс лечения не должен превышать 30 дней. При этом необходимо осуществлять мониторинг лечения, отслеживая не только эффективность терапии, но и возможные побочные реакции. В исследованиях была оценена возможность применения опиоидов при невропатической боли (диабетическая полиневропатия, постгерпетическая невралгия). Метаанализ 31 рандомизированного контролируемого исследования продемонстрировал преимущество опиоидотерапии по сравнению с плацебо в купировании невропатической боли. На фоне приема опиоидов снижение боли отмечалось в 57% случаев по сравнению с 34% в группе плацебо³. При этом наиболее эффективными были короткие курсы терапии опиоидными препаратами.

Побочные эффекты опиоидов известны. Как правило, они затрагивают центральную нервную систему (угнетение дыхания, сонливость, головокружение, рвота) и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (запор, вздутие, задержка опорожнения желудка). Опиоид-индуцированный запор – наиболее распространенный и проблемный побочный эффект опиоидов со стороны ЖКТ, способный снизить на треть успешный эффект от лечения боли.

Связывание опиоидов в мю-опиоидных рецепторах стенок кишечника приводит к ослаблению нормального сокращения мышц кишечника и возникновению дискоординации этих сокращений. Таким образом нарушается моторика кишечника, что сопровождается опиоид-индуцированным запором.

Этого побочного эффекта лишен новый препарат Таргин. В 2008 г. применение препарата было одобрено в 13 странах Европы. В 2015 г. Таргин в виде таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, с широким диапазоном доз был зарегистрирован в России.

Таргин включает в себя два проверенных эффективных компонента: оксикодон и налоксон в соотношении 2:1. Оксикодон – это полусинтетический опиоид, в два раза сильнее, чем морфин. Оксикодон действует на разные типы опиоидных рецепторов (мю-, дельта-, каппа-опиоидные) и обладает высокой биодоступностью.

Таргин включает в себя два проверенных эффективных компонента: оксикодон и налоксон в соотношении 2:1. Оксикодон обеспечивает эффективную анальгезию при сильной боли, а налоксон не допускает развития такого серьезного побочного явления, как опиоид-индуцированный запор

² Edlund M.J., Steffick D., Husson T. et al. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain // Pain. 2007. Vol. 129. № 3. P. 355–362.

³ McNicol E.D., Midbari A., Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 8. CD006146.

Неврология



Налоксон – антагонист мю-опиоидных рецепторов, обеспечивает высокую связь с мю-рецепторами в кишечнике, имеет низкую пероральную биодоступность (2–3%). При приеме внутрь препарата Таргин налоксон блокирует мю-

рецепторы в кишечнике, препятствуя воздействию на них оксикодона и обеспечивая нормальное функционирование кишечника. В то же время оксикодон, попадая в головной и спинной мозг, действует на опиатные рецепторы, ока-

зывая обезболивающий эффект. Таким образом, оксикодон обеспечивает эффективную анальгезию при сильной боли, а налоксон не допускает развития такого серьезного побочного явления, как опиоид-индуцированный запор.



Профессор, д.м.н.
Г.Р. Абузарова

По словам руководителя центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, д.м.н., профессора Гузель Рафаиловны АБУЗАРОВОЙ, болевой синдром в онкологической практике остается одной из самых серьезных проблем.

Онкологическая боль – это не просто механическая боль, вызванная быстрым ростом опухолевых клеток. Опухоль выделяет специфические аллогены: эндотелин, простагландины, фактор некроза опухоли альфа, которые возбуждают или повышают чувствительность периферических рецепторов и нервных волокон. Кроме того, опухоли выделяют ионы водорода, что приводит к местному ацидозу, сопровождающемуся сходными эффектами. Длительно существующая онкологическая боль повышает сен-

ситизацию нервной системы. Протеолитические ферменты, вырабатываемые опухолевыми клетками, постоянно возбуждают и дестабилизируют сенсорную симпатическую иннервацию, что приводит к невропатической боли. По разным оценкам, от 10 до 30% пациентов страдают послеоперационным хроническим болевым синдромом. Периферическая полиневропатия, вызванная химиотерапией, развивается у 60–68% больных. Боли, обусловленные радиотерапией, могут возникнуть в 10–15% случаев. В США общий пул пациентов с хронической болью после перенесенного противоопухолевого лечения составляет 14,5 млн человек и, по прогнозам, к 2024 г. вырастет до 19 млн.

Чем следует руководствоваться при выборе препаратов для лечения хронической боли у онкологических больных? Основным руководством для нашей страны в настоящее время являются рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Обезболивание при раке», в которых освещены основные принципы терапии боли в онкологии⁴. Это издание было подвергнуто детальному анализу с точки зрения доказательной медицины. В результате были подготовлены рекомендации Европейской ассоциации паллиативной помо-

щи «Использование опиоидных анальгетиков для обезболивания при злокачественных новообразованиях»⁵. Для российских врачей эксперты Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена в 2015 г. разработали методические рекомендации «Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических больных»⁶.

Основные принципы лечения сильной хронической боли в онкологии – поэтапное назначение анальгетиков в неинвазивных формах от неопиоидных (парацетамол и НПВП) при слабой боли, мягких опиоидов при умеренной боли до сильнодействующих опиоидов при тяжелом болевом синдроме. Препараты принимаются по часам, с опережением развития сильной боли. Задача врача – подобрать для каждого конкретного пациента наиболее эффективный анальгетик в оптимальной дозе, обеспечивающей максимальный эффект при минимуме нежелательных явлений.

Для рационального лечения болевых синдромов у онкологических больных, согласно рекомендациям ВОЗ, принято выделять три ступени фармакотерапии (трехступенчатая лестница ВОЗ). На первой ступени при слабой боли используются неопиоидные анальгетики (парацетамол,

Хронический болевой синдром в онкологии

⁴ Обезболивание при раке (с описанием системы обеспечения больных опиоидными препаратами). 2-е изд. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1996.

⁵ Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 2. P. e58–68.

⁶ Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э. и др. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях. Методические рекомендации. М., 2015.



Сателлитный симпозиум компании «Мундифарма»

НПВП, анальгин) ± адъюванты. Важно помнить, что НПВП противопоказаны пожилым людям, людям с гипертонической болезнью, патологией почек, риском развития кровотечений. На второй ступени при умеренной боли неопиоидные анальгетики дополняются слабыми опиоидами, на третьей – используются сильнодействующие опиоидные анальгетики в комплексе с адъювантной терапией.

Из слабых опиоидов ВОЗ рекомендует применять трамадол, кодеин, дегидрокодеин, дельтапропоксифен. Более широко представлен список препаратов для умеренной боли в рекомендациях Европейской ассоциации паллиативной помощи, куда помимо трамадола и кодеина включены оксикодон, морфин и гидроморфон, которые можно использовать в небольших дозах. В связи с этим интересны результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования по применению слабых опиоидных анальгетиков и низких доз морфина для купирования умеренной онкологической боли⁷. В нем приняли участие 240 больных с умеренной болью, которые в течение 28 дней получали слабый опиат (n = 112) или низкую дозу морфина (n = 118). Исследование показало преимущество терапии низкими дозами морфина в сравнении со слабыми опиоидами. Согласно полученным данным, ответивших на лечение пациентов было досто-

верно (p < 0,001) больше в группе морфина, чем в группе слабого опиата (88 против 54%), как и пациентов с клинически значимым уменьшением боли (82 против 47%) и высоко значимым уменьшением боли (75 против 41%). Оба вида терапии продемонстрировали равнозначную частоту побочных эффектов по показателям Эдмонтонской системы оценки симптомов, но общее состояние было лучше у пациентов, получавших терапию низкими дозами морфина. Результаты исследования свидетельствуют в пользу перехода от первой к третьей ступени обезболивания (прием сильных опиоидов) и могут внести вклад в изменение рекомендаций ВОЗ. Однако для этого они должны быть подкреплены другими исследованиями фазы III–IV.

В России на второй ступени лестницы обезболивания ВОЗ традиционно применяется только трамадол. Это слабый агонист опиоидных мю-рецепторов. К достоинствам трамадола можно отнести его высокую эффективность в терапии слабой и умеренной боли, минимальный наркогенный потенциал, отсутствие развития лекарственной зависимости. К недостаткам – неэффективность у 10% людей европейской расы, а также возможное развитие на его фоне ажитации, нервозности, гиперкинезов.

В отсутствие трамадола можно использовать просидол – единственный опиоидный анальгетик

быстрого действия в неинвазивной форме. Однако он обладает высоким наркогенным потенциалом, обусловленным подъязычным введением, что ведет к пиковой концентрации и быстрому нарастанию толерантности.

Для купирования сильной боли на третьей ступени ВОЗ предлагает использовать восемь препаратов. Однако, по оценке Европейской ассоциации паллиативной помощи, из них только три – оксикодон, морфин и гидроморфон – можно рассматривать в качестве основных лекарственных средств для лечения сильной боли. Имеющиеся данные говорят об отсутствии значимых различий между ними. В рекомендациях Европейской ассоциации паллиативной помощи также указано, что фентанил и бупренорфин для трансдермального применения являются альтернативой опиоидов для приема внутрь.

Перечень рекомендуемых препаратов для терапии сильной боли в России включает морфин, оксикодон, просидол, трансдермальные терапевтические системы, содержащие фентанил и бупренорфин.

Морфин на протяжении тысячелетий используется для купирования сильной боли. Но у него тоже есть недостатки. Его прием может сопровождаться развитием нежелательных явлений. «Для того чтобы нивелировать побочные эффекты со стороны ЖКТ, используют комбинации лекарственных средств, к которым относится комбинация оксикодона с налоксоном – соединение агониста мю-опиоидных рецепторов и их конкурентного антагониста», – отметила профессор Г.Р. Абузарова. Низкая биодоступность налоксона, входящего в состав препарата Таргин, позволяет ему оказывать локальное конкурентное воздействие на мю-опиоидные

Несомненными достоинствами препарата Таргин являются сильный анальгетический эффект, стабильный контроль боли (12 часов), более низкий, чем у истинных опиатов, наркогенный потенциал, более редкий, чем у морфина, эффект расстройства функции ЖКТ, широкая линейка дозировок, возможность точной и быстрой титрации

⁷ Bandieri E., Romero M., Ripamonti C.I. et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 5. P. 436–442.



рецепторы в кишечнике и уменьшать выраженность нарушений ЖКТ, типичных для лечения опиоидами. Вторым компонентом препарата Таргин оксикодон отличается высокой биодоступностью (60–75%) и мощным анальгезирующим действием – он в 1,5–2 раза эффективнее морфина. Несомненными достоинствами препарата Таргин являются сильный анальгетический эффект, стабильный контроль боли (12 часов), более низкий, чем у истинных опиатов, наркотический потенциал, более редкий, чем у морфина, эффект расстройства функции ЖКТ, широкая линейка дозировок, возможность точной и быстрой титрации. Из недостатков препарата можно отметить невысокую максимальную дозу 80/40 мг, поэтому при переводе с высоких доз морфина на Таргин возможны нежелательные реакции в виде синдрома отмены. В целом, по мнению докладчика, препарат Таргин най-

дет применение как в онкологической, так и в неонкологической практике.

Кратко проанализировав достоинства и недостатки трансдермальных терапевтических систем, содержащих фентанил и бупренорфин, профессор Г.Р. Абузарова рассмотрела роль адьювантных препаратов в лечении невропатической боли, а также возможность нефармакологических подходов к лечению боли в стадии ремиссии. Согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии⁸, для облегчения хронического болевого синдрома или коррекции болезненных исходов у пациентов, завершивших курс послеопухолевой терапии, в качестве нефармакологических подходов могут быть использованы физиотерапия и реабилитация, интегративная и интервенционная медицина, психологические методики и нейростимуляционное воздействие. Выбор метода

осуществляется с учетом диагноза, сопутствующих заболеваний и потенциального риска нежелательных явлений. Что касается назначения анальгетиков, то при отсутствии противопоказаний, в том числе серьезных лекарственных взаимодействий, могут быть назначены НПВП, ацетаминофен (парацетамол) и адьювантные анальгетики, включая определенные антидепрессанты и антиконвульсанты с доказанным обезболивающим эффектом (дулоксетин, габапентин и прегабалин) для терапии невропатической или хронической разлитой боли. В особых клинических ситуациях, когда хронический болевой синдром не поддается консервативному лечению и пациенты испытывают продолжающийся дистресс или функциональные расстройства, можно подбирать опиоиды. При назначении опиоидных анальгетиков клиницисту следует оценивать риск нежелательных явлений.



Профессор
М. Шенк

В последнее десятилетие опиоиды прочно вошли в практику лечения хронической неонкологической боли в Германии. Главный врач Академической клиники Берлинского университета, руководитель отделения анестезии и терапии боли Центра интегративной медицины боли, доктор

Опиоиды в лечении хронической неонкологической боли

медицины, профессор Михаэль ШЕНК (Michael Schenk, Германия), основываясь на рекомендациях и собственном клиническом опыте, представил участникам симпозиума основные подходы к выбору опиоидных препаратов для лечения пациентов с хронической неонкологической болью в рамках мультимодальной концепции, начав с примера из клинической практики.

Пациент, 72 года, обратился с жалобами на интенсивную хроническую боль в спине. Диагноз: стеноз позвоночного канала, спондилоартроз и остеохондроз поясничного отдела позвоночника, ожирение, диабет, хроническая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²). Из анам-

неза: лечение диклофенаком, метамизолом и трамадолом, которое не привело к улучшению состояния пациента. По мнению докладчика, данная схема лечения была неэффективна и опасна для коморбидного больного с хронической почечной недостаточностью. Только применение опиоидного анальгетика, не обладающего нефротоксичностью, позволило снизить интенсивность болевого синдрома и добиться функционального улучшения.

В Германии, в соответствии с исторически дополненной ступенчатой схемой ВОЗ, на второй и третьей ступенях лестницы обезболивания применяются трамадол, морфин, фентанил в различных лекарственных формах, оксикодон, комбинация оксико-

⁸ Paice J.A., Portenoy R., Lacchetti C. et al. Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 27. P. 3325–3345.



Сателлитный симпозиум компании «Мундифарма»

дона с налоксоном в виде перорального препарата Таргин в разных дозировках, тапентадол.

Безусловно, при выборе препарата необходимо ориентироваться на характер боли, профиль возможных побочных эффектов. По мнению профессора М. Шенка, наиболее распространенными нежелательными реакциями считаются седативный эффект и запор. Поэтому, например, для того чтобы достичь максимального снижения нарушений моторной функции у пациента, можно использовать препарат Таргин, который позволяет не только эффективно купировать сильную боль, но и в значительной степени предотвратить развитие опиоид-индуцированных запоров.

В Германии опиоидные анальгетики успешно применяются для лечения хронической боли у онкологических пациентов. «У нас достаточно хорошо развита система медицинского страхования, поэтому опиоиды, назначенные врачом, больной получает бесплатно», – пояснил докладчик. Согласно национальному руководству, опирающемуся на метаанализ целого ряда исследований с хорошим уровнем доказательности, опиоидные анальгетики эффективны у пациентов с хронической болью в спине, остеоартритом и хронической невропатической болью. «Применение опиоидов в течение нескольких месяцев приводило к снижению интенсивности боли и улучшению физических функций у пациентов с онкологической хронической болью, что воспринимается нами как одна из основных целей лечения», – пояснил профессор М. Шенк.

При выборе фармакотерапии следует учитывать имеющийся хронический болевой синдром, пожелания пациента, наличие у него коморбидного состояния, соотношение пользы/вреда терапии, характеристику препарата и немедикаментозные методы лечения. По мнению докладчика,

назначение опиоидного анальгетика следует проводить с учетом предпочтений самого пациента, в процессе совместного принятия решения. При хронических болевых синдромах важно, чтобы опиоидотерапии сопутствовала физиотерапия и/или психотерапия либо коррекция образа жизни пациента.

«Опиоиды вполне безопасны, если схема терапии верно выстроена. Частота привыкания не превышает 2% случаев», – констатировал профессор М. Шенк. Он также подчеркнул, что основной анамнез и анамнез боли, наличие аддикций, а также психическое состояние пациента должны быть обязательно задокументированы. Важно также, чтобы пациент в период титрации дозы или смены препарата не садился за руль.

При лечении хронической онкологической боли необходимо использовать лекарственные средства с замедленным высвобождением и пролонгированным действием. Следует начинать лечение с минимальной дозы, при необходимости ее повышая.

Врач вместе с пациентом должен устанавливать индивидуальную и реалистичную цель лечения. При длительном приеме опиоидов следует регулярно проверять, достигнута ли цель лечения, есть ли побочные эффекты. Если после 12 недель опиоидотерапии цель лечения не достигнута

В Германии опиоидные анальгетики успешно применяются для лечения хронической боли у онкологических пациентов.

Согласно национальному руководству, опирающемуся на метаанализ целого ряда исследований, опиоидные анальгетики эффективны у пациентов с хронической болью в спине, остеоартритом и хронической невропатической болью

или отмечается наличие некупируемых побочных эффектов, то терапию необходимо прекратить. Анальгетик рекомендуется отменить и в случае угрозы развития гипералгезии, вызванной опиоидотерапией.

Лечение может длиться дольше трех месяцев только у пациентов, отвечающих на терапию. После шести месяцев терапии можно рассмотреть возможность снижения дозы препарата или ее прекращения. «Однако длительную терапию необходимо отменять постепенно, иначе могут развиваться серьезные побочные эффекты. Благополучной отмене могут способствовать сопутствующее лечение, физиотерапия или психотерапевтическое сопровождение», – отметил профессор М. Шенк в заключение.

Заключение

Опиоидные анальгетики играют значимую роль в лечении онкологической хронической боли. Доказано, что препарат Таргин, благодаря входящей в его состав уникальной комбинации «оксикодон + налоксон», щадящим образом воздействует на кишечник. Снижая риск опиоид-индуцированной дисфункции кишечника, Таргин обеспечивает эффективную анальгезию при

сильной боли. Несомненными достоинствами препарата Таргин также являются более низкий, чем у истинных опиатов, наркотенный потенциал, более редкий, чем у морфина, эффект расстройства функции ЖКТ, широкая линейка дозировок, возможность точной и быстрой титрации. Важно и то, что препарат Таргин включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов Российской Федерации. *