

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

## к лечению болевого синдрома у онкологических пациентов

Шарафутдинов Марат Гакифович  
Ульяновский государственный университет  
кафедра онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова

Модниковские Чтения  
Ульяновск, 25 октября 2024 г.

Лекция подготовлена при поддержке специалистов компании Сотекс.  
Информация по лекарственным препаратам компании предоставляется исключительно в рамках зарегистрированных в РФ показаний.

Мнение лектора может не совпадать с точкой зрения компании

# ЧАСТОТА БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Боль является  
основным  
симптомом  
у **20-50%**  
онкологических  
больных

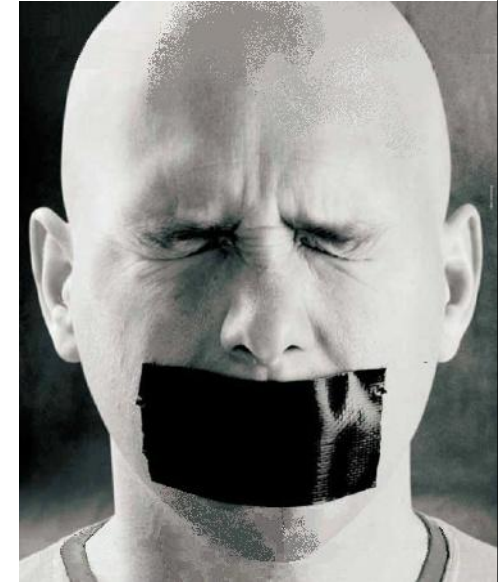
59% при проведении радикального лечения  
33% после проведения лечения  
64% при генерализации опухоли

**Не менее 30% пациентов испытывают  
боль, требующую назначения опиоидных анальгетиков**

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

В соответствии с мета-анализом  
52 исследований **более половины**  
онкологических пациентов  
испытывают боль и жалуются на нее

- Shaheen PE, Legrand SB, Walsh D, et al. Errors in opioid prescribing: a prospective survey in cancer pain. J Pain Symptom Manage. 2010;39:702–11.
- Gutgsell T, Walsh D, Zhukovsky DS, Gonzales F, Lagman R. A prospective study of the pathophysiology and clinical characteristics of pain in a palliative medicine population. Am J Hosp Palliat Care. 2003;20:140–8



Проблемы, которые  
наиболее часто  
беспокоят специалистов

при контроле боли  
у онкологических  
пациентов



3 из 4

Онкологов и врачей паллиативной помощи считают, что они **неадекватно оценивают боль** и болевые реакции у своих пациентов.

50%

Врачей **обеспокоены юридическими вопросами**, связанными с назначением опиоидов онкологическим пациентам

3 из 4

Врачей считают, что **применение опиоидов ассоциировано с развитием нежелательных явлений**, таких как зависимость к препаратам

Peker L, Celebi N, Canbay O, et al. Doctors' opinions, knowledge and attitudes towards cancer pain management in a university hospital. Agri. 2008;20:20–30. 16.

MacDonald N, Ayoub J, Farley J, et al. A Quebec survey of issues in cancer pain management. J Pain Symptom Manage. 2002;23:39–47.

# ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

## Сильный опиоид

± неопиоидные анальгетики  
± адьюванты

## Слабый опиоид или синтетический опиоид

± неопиоидные анальгетики  
± адьюванты

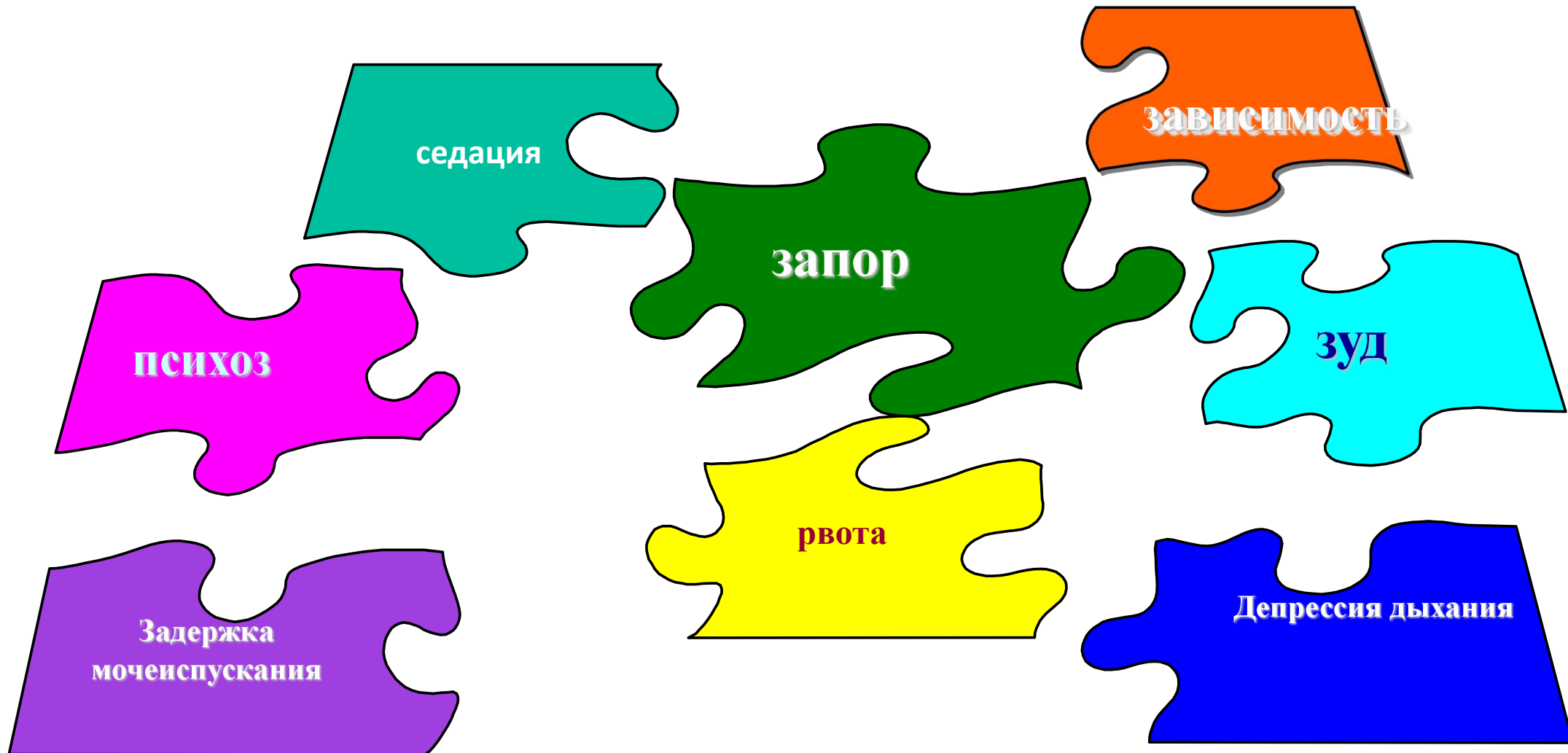
## Неопиоидные анальгетики

± адьюванты



WHO 's pain ladder, 1996

# КЛАССИЧЕСКИЕ «ОПИОИДНЫЕ» ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ





## Проблемы, которые наиболее часто беспокоят специалистов

при контроле боли  
опиоидными анальгетиками у  
онкологических пациентов

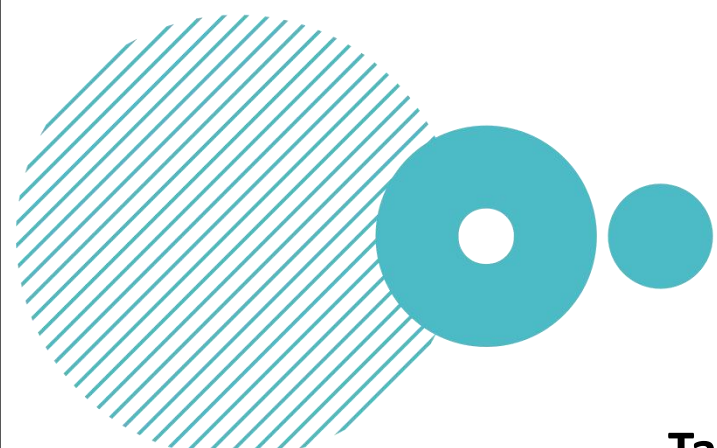
## Социальные аспекты безопасности - риски немедицинского применения

---

Использование опиоидных анальгетиков ассоциировано с целым рядом неблагоприятных явлений, ухудшающих соматическое состояние пациента

---

Эффективность опиоидной терапии ограничена: у 16–31% пациентов после первичного назначения опиоида требуется его смена в связи с недостаточным противоболевым эффектом или появлением выраженных негативных явлений. После ротации опиоидных анальгетиков ожидаемого уровня обезболивания достигает только половина пациентов.



**Таким образом, необходимость создания новых безопасных препаратов для адекватного контроля боли у онкологических пациентов очевидна**

# ПЕПТИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ : ВОЗМОЖНОСТИ, ПРЕИМУЩЕСТВА



**Пептиды** - уникальный класс фармацевтических соединений: являясь внутренними сигнальными молекулами для многих физиологических функций, пептиды открывают возможность для терапевтического вмешательства, которое «имитирует» естественные регуляторные механизмы

**Обезболивающие пептиды могут стать новой революцией 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.

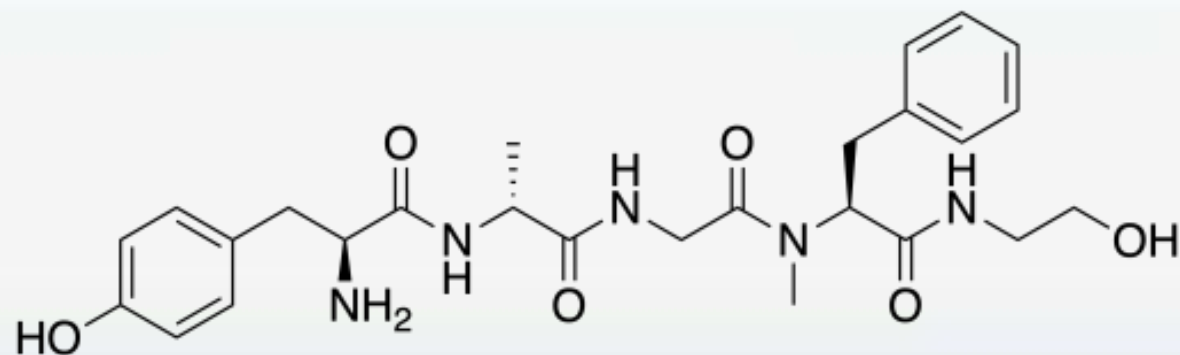
# ПЕПТИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ : ВОЗМОЖНОСТИ, ПРЕИМУЩЕСТВА

Пептидные анальгетики  
производные дерморфина

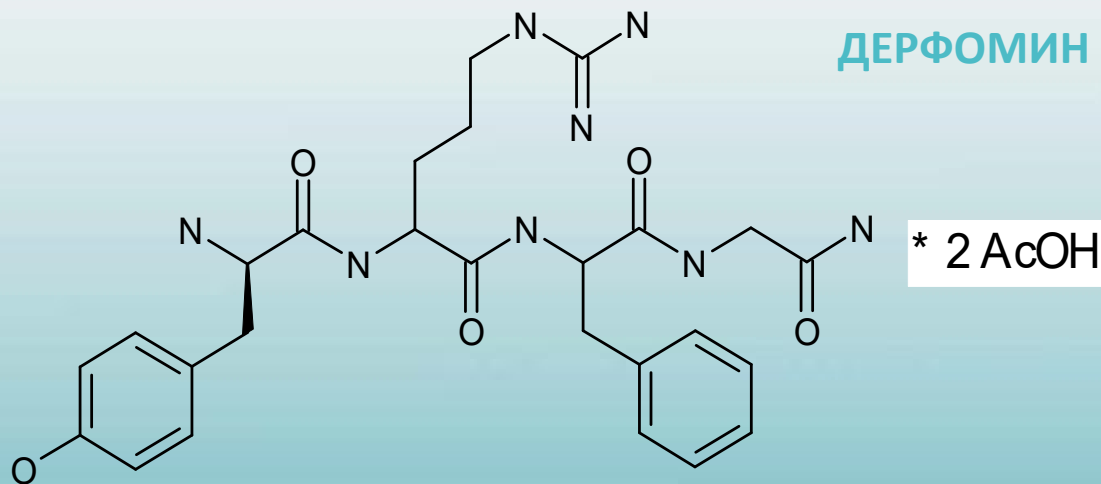
**H-Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>**

**H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-NH<sub>2</sub>**

Близкий к природному  
аминокислотный состав  
Достаточная стабильность  
соединения  
Высокая аффинность  
к рецепторам



ДЕРФОМИН



ЛП-№(001039)-(РГ-RU)  
от 19.07.2022



19.07.2022 г. Минздрав РФ выдал компании «Сотекс» регистрационное удостоверение на новый обезболивающий препарат с действующим веществом **тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид**

# Тафалгин®

КЛЮЧ К ОБЕЗБОЛИВАНИЮ

## ИННОВАЦИОННЫЙ АНАЛЬГЕТИК НА РЫНКЕ РОССИИ

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Болевой синдром средней и сильной интенсивности, в том числе при злокачественных новообразованиях.

Показан к применению у взрослых старше 18 лет.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Гиперчувствительность к Тафалгину или к любому из перечисленных вспомогательных веществ, (натрия хлорид, маннитол, глицин, натрия ацетата тригидрат, уксусная кислота ледяная, вода для инъекций).
- Острая интоксикация препаратами центрального действия: анальгетики, психотропные и снотворные препараты.
- Алкогольная интоксикация.

# ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ТАФАЛГИН

## КИ I фазы

№ KI/0918-1

Открытое нерандомизированное клиническое исследование безопасности, переносимости и фармакокинетики различных доз препарата Тафалгин, раствор для подкожного введения у здоровых добровольцев

(n=39)

✓ Завершено

## КИ II фазы

№ KI/0919-3

Открытое многоцентровое рандомизированное исследование по изучению эффективности, безопасности и фармакокинетических параметров препарата Тафалгин, раствор для подкожного введения у пациентов с болевым синдромом, вызванным злокачественными заболеваниями

(n= 42)

✓ Завершено

## КИ III фазы

№ TAF-092020

Открытое сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Тафалгин, раствор для подкожного введения у пациентов с болевым синдромом, вызванным злокачественными заболеваниями

(n= 179)

✓ Завершено

## ПКИ

№ TAF-072021

Простое слепое сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Тафалгин, раствор для подкожного введения, у пациентов с болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде

(n= 280)

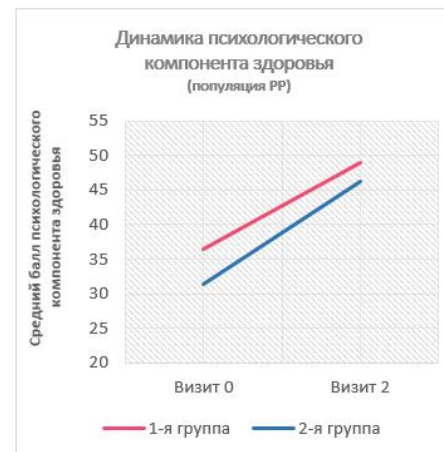
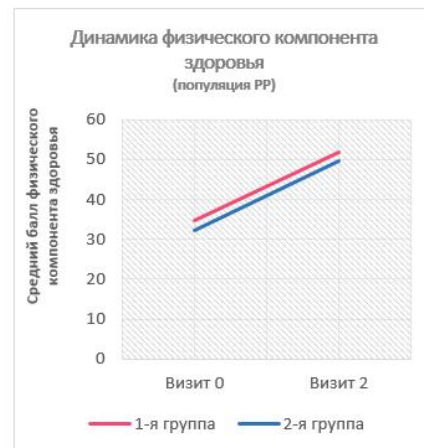
✓ Завершено

## БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ КАК МИНИМУМ НЕ МЕНЬШЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ С МОРФИНОМ :

- Применение Тафалгина при благоприятном профиле безопасности позволило на протяжении всего КИ сохранить **достаточный уровень обезболивания** (NRS<3 баллов), сопоставимый с Морфином
- Тафалгин характеризуется **быстрым достижением максимальной концентрации в плазме крови**
- Чаще всего в ходе исследования Тафалгин применялся в дозе 4 мг с кратностью применения от 1 до 3 раз в сутки или в дозе 2 мг преимущественно 2 раза в сутки
- Тафалгин характеризуется **стабильным воспроизводимым эффектом без формирования привыкания**
- **Отсутствие прорывной боли** на фоне применения Тафалгина в индивидуально подобранной дозе
- Перевод пациентов на Тафалгин дал возможность **снизить частоту типичных НЯ, вызванных приемом опиоидов**, а также улучшить качество ночного сна.

Протокол исследования:  
№ TAF-092020. Фаза III

В результате сравнительного межгруппового анализа балла оценки эффективности терапии исследователем и пациентом на Визите 2 были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,0209$ ) в пользу препарата Тафалгин по количеству ответов «отличный эффект»:

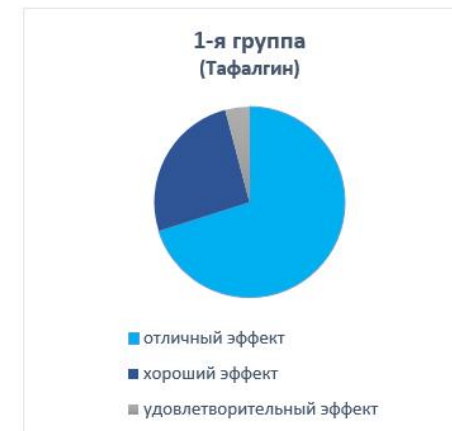


В результате оценки качества жизни пациентов с использованием опросника SF-36 была отмечена **позитивная динамика в отношении показателей «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»** ( $p<0,0001$ ) на Визите 2

Распределение оценок исследователей об эффективности терапии на Визите 2



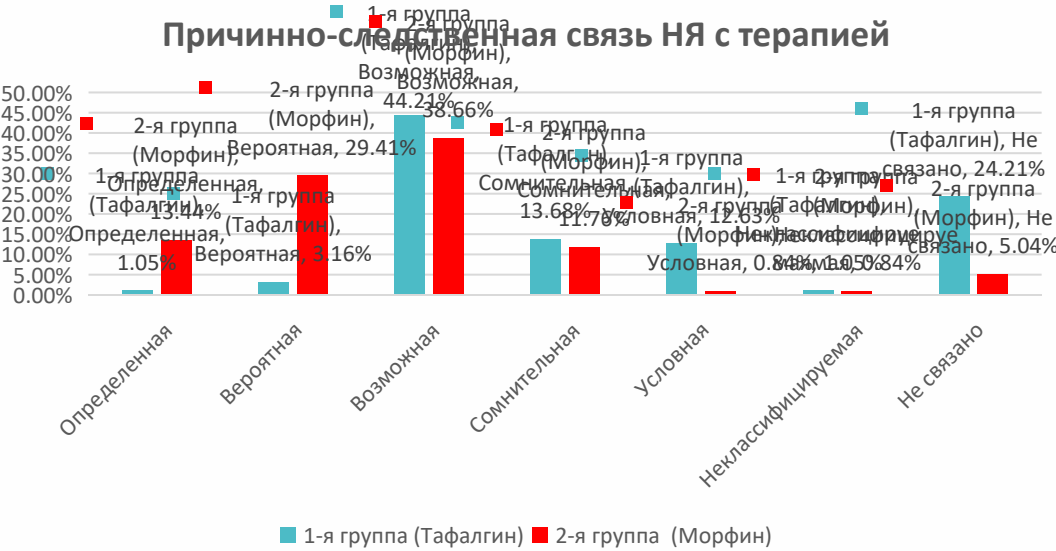
Оценка эффективности терапии пациентом на Визите 2



# АНАЛИЗ НАБЛЮДАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ:

Описание общего числа НЯ,  
зарегистрированных у пациентов (Фаза III)

|                | 1-я группа (Тафалгин) | 2-я группа (Морфин) |
|----------------|-----------------------|---------------------|
| Астения        | 6                     | 12                  |
| Гипертермия    | 7                     | 2                   |
| Гипестезия     | 5                     | 1                   |
| Головокружение | 3                     | 12                  |
| Запор          | 6                     | 12                  |
| Пирексия       | 3                     | 4                   |
| Рвота          | 3                     | 5                   |
| Сомнолентность | 6                     | 15                  |
| Сухость во рту | 6                     | 2                   |
| Тошнота        | 8                     | 19                  |
| Итого          | 53                    | 84                  |



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 °C) в оригинальной пачке. Не замораживать.  
**Срок годности:** 2 года



### **высокоспецифичный** агонист $\mu$ 1-опиоидных рецепторов

Практически не взаимодействует с остальными опиоидными рецепторами: взаимодействие с  $\delta$ -рецепторами на 3 порядка ниже, чем с  $\mu$ -опиоидными рецепторами, с остальными рецепторами взаимодействие не определяется

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

### **активирует антиноцицептивную систему (через торможение кальциевых каналов)**

и, таким образом, нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на различных уровнях ЦНС,

а также изменяет интенсивность восприятия боли, воздействуя на высшие отделы головного мозга.

ЛП-№(001039)-(РГ-RU)  
от 19.07.2022

# УНИКАЛЬНЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ:



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

**Интенсивное распределение не только в  
кровенном русле, но и в периферических  
тканях**

Фармакологически активна исходная молекула  
действующего вещества

Биотрансформация – до эндогенных  
аминокислот

Биотрансформация – без участия системы  
цитохрома P450

**Быстрое выведение из организма**

$T_{1/2}$  после однократного введения препарата  
в дозе 4,0 мг:  $2,428 \pm 0,355$  ч;

$T_{1/2}$  после многократного п/к введения  
препарата: 3,029 ч, 3,012 ч и 4,54 ч для  
междозовых интервалов 8 ч, 12 ч и 24 ч,  
соответственно

**Отсутствие кумуляции в организме**

# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Наиболее часто встречающиеся  
нежелательные реакции\*

Астения  
Сонливость  
Сомнолентность  
Сухость во рту  
Головокружение  
Гипестезия

Степень выраженности  
нежелательных реакций\*.

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  $< 1/100$ ).

# РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ ТАФАЛГИНА

## Режим дозирования

Дозу препарата Тафалгин следует подбирать индивидуально.

Режим дозирования зависит от интенсивности боли и переносимости препарата.

Рекомендуемая начальная разовая доза - 4 мг.

Оптимальный режим дозирования по 4 мг 2–3 раза в сутки.

Возможный диапазон разовых доз - от 2 мг до 7 мг.

Увеличение разовой дозы возможно с шагом не более 2 мг.

Продолжительность терапии препаратом устанавливается лечащим врачом.

## Способ применения

Подкожно (п/к). Препарат нельзя вводить внутримышечно и внутривенно!

# ТАФАЛГИН – ИННОВАЦИОННЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛЬГЕТИК

ЛП-№(001039)-(РГ-RU) от 19.07.2022

## БЛАГОДАРЯ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЕ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА ПРЕПАРАТ:

- Не накапливается в организме
- Не нарушает естественного процесса десенсibilизации и восстановления рецепторов после активации
- Обладает высокой удельной активностью вещества
- Оказывает минимальное влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы
- **Демонстрирует отсутствие эйфорического действия, физического и психологического привыкания**
- **Демонстрирует отсутствие развития толерантности к антиноцицептивному действию при многократном введении**
- **Обладает низким наркогенным потенциалом при многократном введении**

# Программа ускоренного выздоровления (ПУВ) пациентов или fast track surgery

- Программа ускоренного выздоровления (ПУВ) - метод ускоренного восстановления хирургических больных после плановых операций.
- ПУВ предусматривает минимизацию стрессового воздействия хирургического лечения на организм больного на всех этапах периоперационного периода.
- **Достаточное обезболивание** в раннем послеоперационном периоде - важная составляющая ПУВ.

**Мультимодальная анальгезия** – сочетание нескольких ненаркотических анальгетиков с различным механизмом действия и регионарных методов анестезии, а также, по возможности, отказ от опиоидов во избежание развития побочных эффектов.

# Пирамида мультимодальной анальгезии

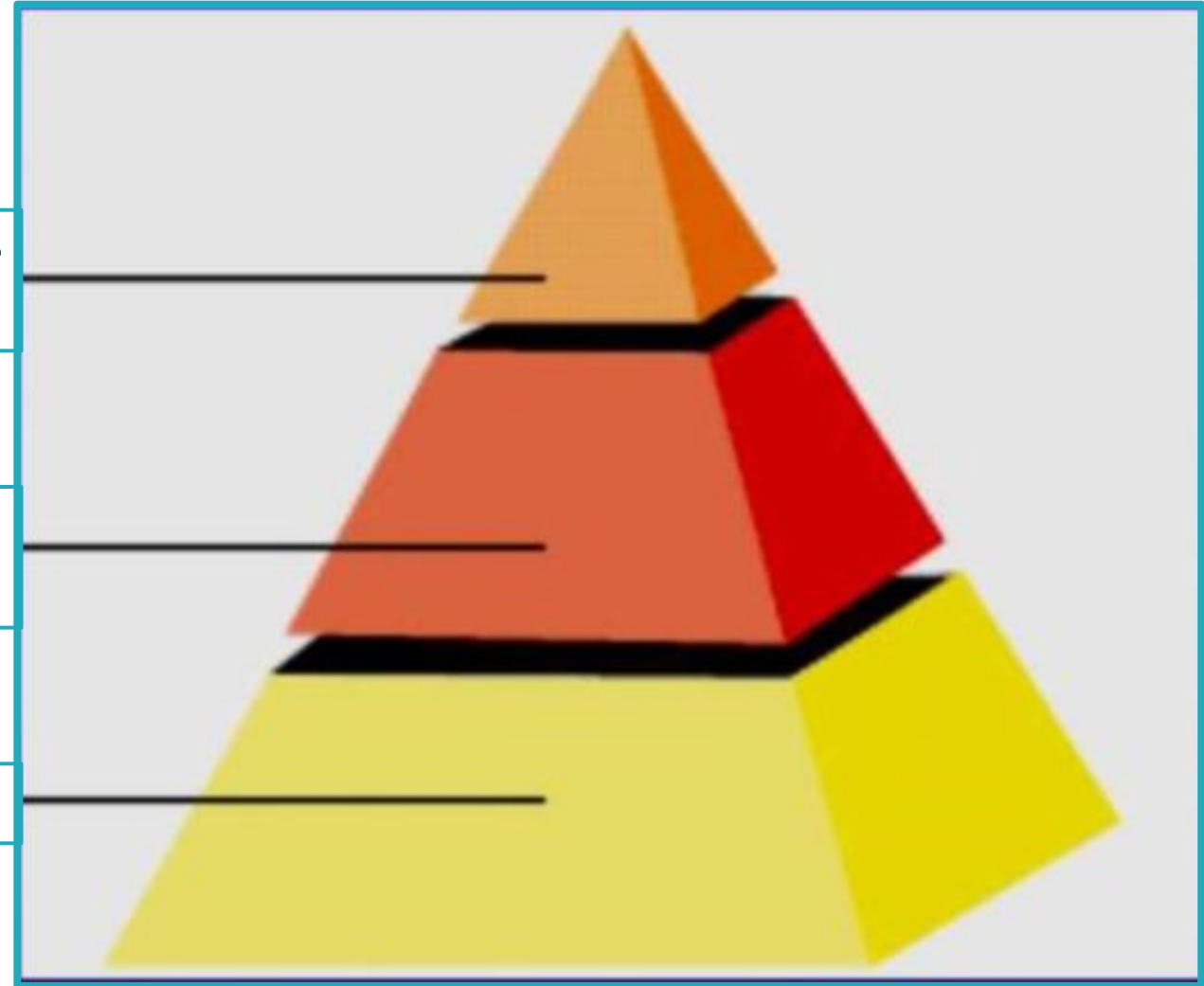
на основе рекомендаций Европейского общества регионарной анестезии (ESRA)

**Мультимодальная анальгезия –**  
одновременное использование двух и более  
анальгетиков с разными механизмами действия, для  
повышение эффективности обезболивания и  
минимизации побочных эффектов.

Дополнительное обезболивание: наркотические  
анальгетики, комбинированные препараты

Продленная эпидуральная или проводниковая  
анальгезия

Базисное обезболивание – парацетамол, НПВП



| Виды операций                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Схемы обезболивания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рак прямой кишки (малоинвазивные)</li> <li>• Рак толстой кишки</li> <li>• Оперативная лапароскопия</li> <li>• Экстирпация матки</li> <li>• Ампутация шейки матки (ножевая, лазерная, ультразвуковая)</li> <li>• Рак вульвы</li> <li>• Резекция яичника</li> </ul> | <p>1. При операциях с лапаротомным доступом для обезболивания целесообразно использовать эпидуральную анестезию на основе местных анестетиков или опиоидов (I A)<sup>1</sup>.<br/> <b>Схема назначения Тафалгина в комбинации с продленной эпидуральной анальгезией в раннем послеоперационном периоде.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• при недостаточном купировании боли – Тафалгин 4 мг (дозу можно титровать от 2 до 7 мг) 2 - 3 раза в сутки*.</li> <li>• после удаления эпидурального катетера при возникновении боли Тафалгин 4 мг (дозу можно титровать от 2 до 7 мг.) п/к 2 - 3 раза в сутки*.</li> </ul> <p>2. При лапароскопических операциях рекомендована мультимодальная анальгезия (I B)<sup>1</sup>.<br/> <b>Схема назначения Тафалгина после лапароскопических операции средней степени травматичности</b> (особенно у пациентов, не получавших курсы химио- и лучевой терапии до операции)**.</p> <p>Декскетопрофен 50 мг 3 раза в сутки в/в;<br/> Парацетамол 1 мг 3 раза в сутки per os;<br/> <b>Тафалгин 4 мг 2 раза в сутки п/к.</b></p> |

*\*при необходимости, можно применять каждые 4 часа до 42 мг/сут.*

*\*\*данная схема показала эффективность в наблюдательной программе НИКИТА центр №18 проф. Родоман Г.В. (Москва, ГКБ 24)*

## Виды операций

- Секторальная резекция молочной железы
- Радикальная мастэктомия
- Тиреоидэктомия
- Рак миндалин
- Доброкачественные новообразования губы

## Схемы обезболивания

**1.Схема назначения Тафалгина после операций средней степени травматичности** (особенно у пациентов, не получавших курсы химио- и лучевой терапии до операции)\*

Декскетопрофен 50 мг 3 раза в сутки в/в;

Парацетамол 1 мг 3 раза в сутки – первые сутки в/в, 2 сутки per os;

**Тафалгин** 4 мг 2 раза в сутки п/к.

**2.Схема назначения Тафалгина после операций высокой степени травматичности** (особенно у пациентов, получавших по операции курсы химио- и лучевой терапии до операции)\*.

Декскетопрофен ( или другой НПВП) 50 мг в/в 3 раза в день;

Дексаметазон 12 мг –утром;

Габапентин 300 мг 3 раза в сутки;

**Тафалгин** 4 мг 3 раза в сутки п/к.

\*данная схема показала эффективность в наблюдательной программе НИКИТА

## ПРАВОВАЯ БАЗА: КР

- Сопроводительная терапия как составляющая медицинской помощи должна осуществляться в соответствии с клиническими рекомендациями. Сегодня специальных КР по ХБС у онкопациентов нет. Назначение Тафалгина представляется возможным по единоличному решению лечащего врача без участия врачебной комиссии, так как в данной ситуации следует говорить не о том, что препарат не включили в КР, а о том, что этих КР просто нет (ч. 15 ст. 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).
- Применение препарата Тафалгин имеется в «Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии»

## ПРАВОВАЯ БАЗА: ОПЛАТА

- Возмещение стоимости купирования боли у онкобольных в рамках целевой госпитализации по ХБС может происходить в рамках КСГ (st36.012 и ds36.006, st36.004 и ds36.002) по профилю «Прочее». На практике это, к сожалению, порождает вопросы с неоплатой непрофильных госпитализаций на онкокойки и с покрытием фактических расходов медорганизаций из-за низких коэффициентов затратоемкости этих КСГ. Если же снимать боль приходится в рамках госпитализации по онкозаболеванию, одновременное возмещение стоимости лечения осложнения и стоимости лечения основного заболевания (оплата по двум КСГ) не допускается.
- В настоящее время остается множество вопросов, связанных с осуществлением сопроводительной терапии в онкологии, регулятором предпринимаются попытки улучшить ситуацию с её оплатой, впрочем, проблема получения обезболивающих при этом обходится стороной, надеемся, временно.

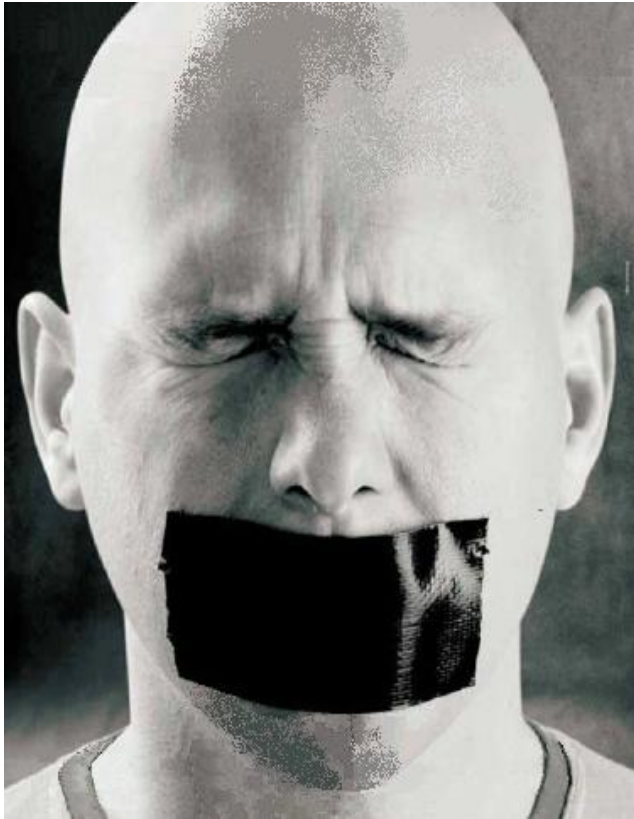
# ТАФАЛГИН – ИННОВАЦИОННЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛЬГЕТИК

## ВЫВОДЫ:

- В результате проведенных исследований Тафалгин доказал не меньшую эффективность и значительно лучший профиль безопасности по сравнению с морфином, а также возможность повышения безопасности терапии у пациентов, ранее получавших морфин.
- Препарат может применяться для лечения умеренной и сильной боли, в том числе при ЗНО, у пациентов с длительным прогнозом жизни. Тафалгин позволяет сохранить «трезвость» рассудка, избежать риска физического и психологического привыкания, воздействия на трансформацию противоопухолевых препаратов в печени и почках, а также при неэффективности и/или достижении максимальных режимов дозирования других препаратов
- Тафалгин способен стать решением проблемы обезболивания у пациентов с орофациальной болью (мукозитом, опухолями ротоглотки), которые не в состоянии принимать пероральные анальгетики.
- Может применяться в случаях, когда трансдермальные терапевтические системы с содержанием фентанила недостаточно эффективны или не могут быть использованы, а также при плохой переносимости опиоидных анальгетиков.
- Тафалгин не подлежит предметно-количественному учету, что упрощает порядок выписки и получения препарата, и поскольку профильные КР отсутствуют, препарат может быть назначен единоличным решением лечащего врача

# ТАФАЛГИН – ИННОВАЦИОННЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛЬГЕТИК

ЛП-№(001039)-(РГ-RU) от 19.07.2022



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

# СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

## БЛАГОДАРИМ ЗА ПОМОЩЬ В ПОДГОТОВКЕ ДОКЛАДА СПЕЦИАЛИСТОВ КОМПАНИИ «СОТЕКС»

Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения и пациентам с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях применения препарата Тафалгин:

По электронному адресу: [pharmacovigilance@sotex.ru](mailto:pharmacovigilance@sotex.ru)

По телефону «горячей линии» (звонок по России бесплатный): 8 800 250 48 25

По телефонам московского офиса (с 9.00 до 18.00 МСК):  
+7 (495) 2311512 (доп. 27-09) или (доп. 27-99)