



Современные подходы к купированию болевого синдрома у хирургических пациентов онкологического профиля

Власов Алексей Владимирович
заведующий хирургическим отделением опухолей головы и шеи
ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер



БОЛЬ

– это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, сочетанное с имеющимся или возможным повреждением ткани, или описываемое больным в терминах такого повреждения.

Международная ассоциация изучения боли

ФЗ РФ №323 от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

Статья 19: Право на медицинскую помощь

Пункт 4: Каждый пациент имеет право на ... «облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами»

Послеоперационная боль как нерешённая проблема

Международное исследование

PAIN OUT (2022г.)

*10 415 взрослых пациентов,
8 стран Европы, Китай, Мексика,
с 2017 по 2019 год.*

Цель: улучшение качества (QI)
послеоперационного обезболивания.

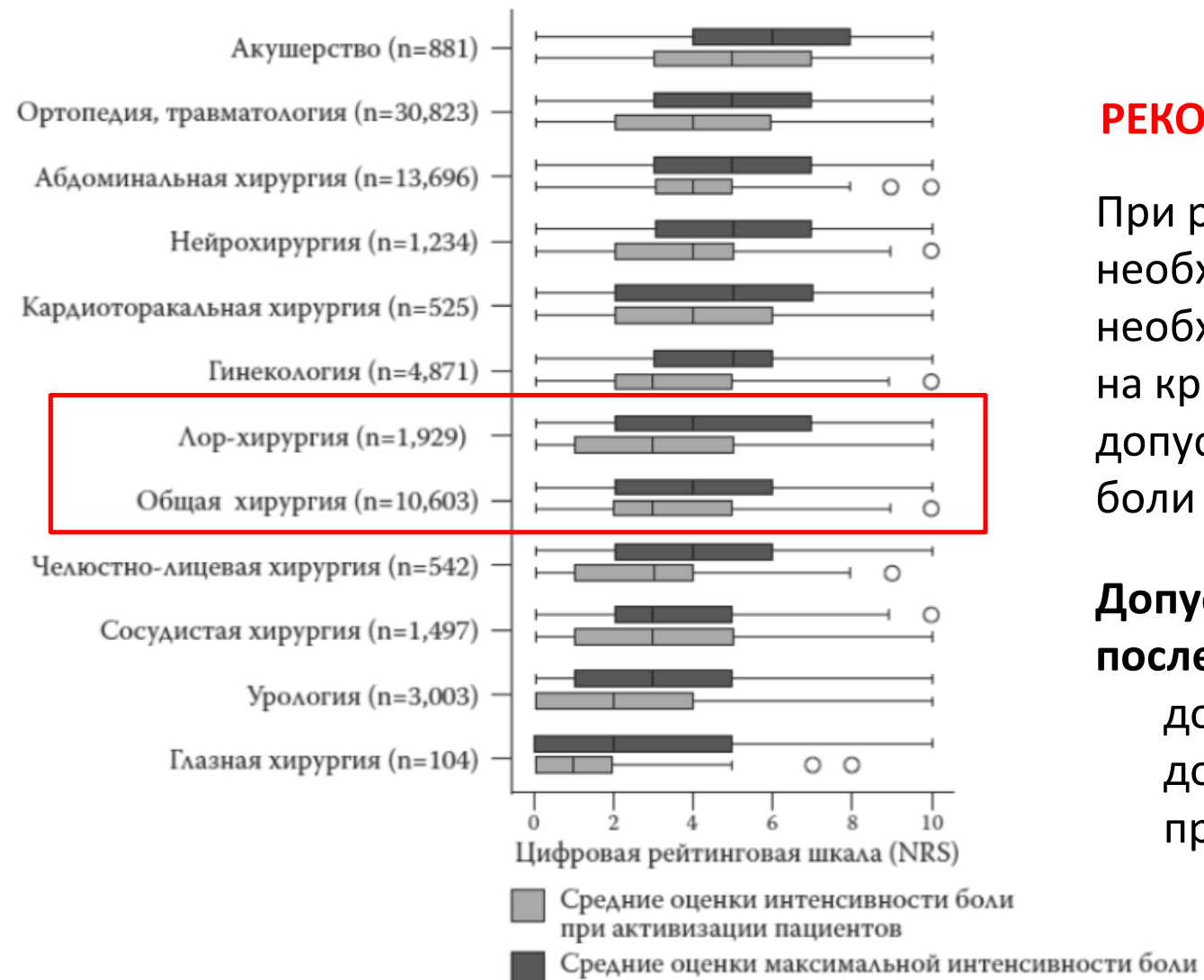
Оценивали: текущую практику лечения
боли, результаты сообщаемые
пациентами (PRO) в первый п/о день.

Результаты:

- **50%** пациентов сообщили о наибольшей интенсивности боли $\geq 7/10$ NRS;
- **25%** пациентов испытывали сильную боль $\geq 50\%$ времени;
- **20–34%** сообщили о тяжелых функциональных и эмоциональных нарушениях, **связанных с болью**

Требуется дальнейшие исследования, для поисков подходов, повышающих эффективность п/о обезболивания.

Интенсивность боли в первые сутки после операции зависит от травматичности операции



РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ И IASP

При решении вопроса о необходимости обезболивания необходимо ориентироваться на критерии максимально допустимой интенсивности боли (пороги вмешательства)

Допустимый уровень послеоперационной боли:

до 3 баллов в покое;
до 4 баллов
при активизации пациентов.



Трансформация острой боли в хроническую

- Чем выше интенсивность боли в первые 2 суток после операции, тем больше вероятность ее хронизации.
- При не купированной острой послеоперационной боли вероятность хронизации составляет от 0,3% до 55%

Варианты медикаментозного обезболивания

Способ	Сложности
НПВП	Анальгетический потолок, недостаточная эффективность
Слабые опиоиды	Анальгетический потолок, недостаточная эффективность, особые условия хранения
Сильные опиоиды	Особые условия хранения, необходимость мониторинга, группа анестезиологии, история болезни, сложности оформления
Диклофенак + орфенадрин	Длительная инфузия, недостаточная эффективность, отсроченный эффект
Общая анестезия	Наличие в клинике наркозного аппарата и прикроватного монитора, анестезиолог, подбор препарата



Требования к анестезии в амбулаторной практике

- простой путь введения
- быстрое наступление эффекта
- отсутствие серьезных нежелательных явлений
- высокий анальгетический эффект
- отсутствие дополнительных ограничений

Ограничение курса приема

Ограничения инъекционных форм по сроку применения ИМП[1]:

Не более 48 часов	Минимальным курсом
Кетопрофен Декскетопрофен Диклофенак Кеторолак	Ибупрофен Лорноксикам



Пациенты с противопоказаниями или плохой переносимостью наркотических обезболивающих препаратов

полных агонистов опиоидных рецепторов

Послеоперационное назначение опиоидных анальгетиков ассоциируется с увеличением числа осложнений послеоперационного периода.

Наиболее значимые из них:

- Угнетение дыхания, кашлевого рефлекса, бронхоконстрикция
- Седация, эйфория, тошнота, рвота, запоры, спазм сфинктера Одди
- Гипералгезия, иммуносупрессия.



Пациенты с противопоказаниями или плохой переносимостью наркотических обезболивающих препаратов

полных агонистов опиоидных рецепторов

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*:

- Повышенная чувствительность к опиоидам
 - Угнетение дыхания
 - Выраженное угнетение ЦНС
 - Алкогольная интоксикация,
 - алкогольный психоз
 - ХОБЛ или БА в стадии обострения
 - Паралитическая кишечная непроходимость
 - Острая боль в животе (до уточнения диагноза)
 - Прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) *
- + 14 дней после их отмены

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

зависимость от опиоидов и алкоголя, эмоциональная лабильность, суицидальная склонность, нарушение сознания, ЧМТ, повышение внутричерепного давления, ЖКБ, печеночная или почечная колика, панкреатит, операции на желчевыводящих путях или ЖКТ или мочевыводящих путях, почечная или печеночная недостаточность, гипотензия, аритмия, легочное сердце, общее тяжелое состояние.

*https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=135158a8-d771-49fa-a9db-f8234e85f007

**А.М.Овечкин, М.Е. Политов Вестник интенсивной терапии, 2016 г., № 2. Лечение болевого синдрома

Пациенты с противопоказаниями или плохой переносимостью наркотических обезболивающих препаратов

полных агонистов опиоидных рецепторов

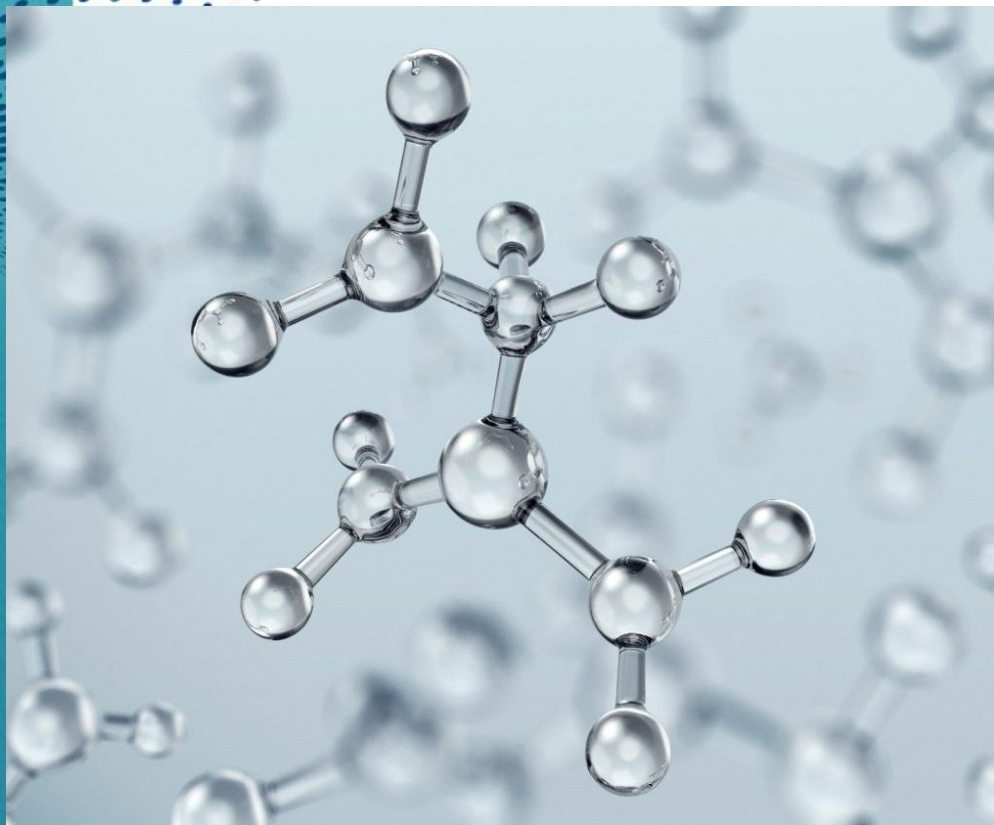
Возможные побочные эффекты опиоидных анальгетиков**

Органы и системы	Побочные эффекты
Дыхательная система	Угнетение дыхания, кашлевого рефлекса, бронхоконстрикция
ЦНС	Седация, эйфория (возможна дисфория), тошнота, рвота, миоз, мышечная ригидность, миоклонус, судороги
Сердечно-сосудистая система	Вазодилатация, брадикардия, депрессия миокарда
Мочевыделительная система	Затруднения мочеиспускания
ЖКТ	Замедленная эвакуация содержимого желудка, запоры, спазм сфинктера Одди
Кожа	Кожный зуд, наиболее часто при использовании морфина
Ноцицептивная система	Гипералгезия ¹
Иммунная система	Иммуносупрессия , угнетение клеточного звена иммунитета, преимущественно при использовании морфина ²

*https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=135158a8-d771-49fa-a9db-f8234e85f007

**А.М.Овечкин, М.Е. Политов Вестник интенсивной терапии, 2016 г., № 2. Лечение болевого синдрома

Пептидные анальгетики: Возможности и 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
становятся новой революцией
в обезболивании**

1. 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.
2. 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.

Тафалгин®

КЛЮЧ К ОБЕЗБОЛИВАНИЮ

ИННОВАЦИОННЫЙ РОССИЙСКИЙ
ПЕПТИДНЫЙ АНАЛЬГЕТИК

**Тирозил-D- аргинил-фенилаланил-
глицин амид (МНН: Люмекефамид)**

Раствор для подкожного введения,
4 мг/мл.

Фармакотерапевтическая группа:
прочие анальгетики и антипиретики.

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

Срок годности: 2 года

ЛП-№(001039)-(РГ-RU) от 19.07.2022



Показания к применению:

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



Показан к применению
у взрослых
старше 18 лет

**Не относится к
наркотическим
препаратам!**



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

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Высокоспецифичный агонист μ 1-опиоидных рецепторов

- Практически не взаимодействует с остальными опиоидными рецепторами: **взаимодействие с δ -рецепторами на 3 порядка ниже, чем с μ -опиоидными рецепторами**, с остальными рецепторами взаимодействие не определяется
- Проникает через гематоэнцефалический барьер, взаимодействует с периферическими, и центральными рецепторами, однако преимущественно действует на спинальном уровне

Активирует антиноцицептивную систему (через торможение кальциевых каналов)

- **Нарушает межнейронную болевую передачу на различных уровнях ЦНС** - активирует антиноцицептивную систему
- **Изменяет интенсивность восприятия боли**, воздействуя на высшие отделы головного мозга

Не наркотический анальгетик

Тафалгин — не наркотический анальгетик

- Не подлежит предметно-количественному учету.
- Отсутствие эйфорического действия, физического и психологического привыкания, низкий наркогенный потенциал при многократном введении.
- Минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему. Отсутствие депрессии дыхания.

Эффективность и безопасность ТАФАЛГИНА, у пациентов с болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде

Простое слепое сравнительное многоцентровое (7 центров) рандомизированное исследование. (Предусмотрено ослепление пациентов в интервале (0–8ч)).

250 пациентов (18 - 65 лет) после планового хирургического вмешательства **средней степени травматичности** (верхний и нижний этаж брюшной полости, малый таз) с интенсивностью боли по шкале NRS **через 2 часа после введения парацетамола ≥ 2 балла и ≤ 4 балла.**

ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА:

TOTPAR [0-6]* (Total Pain Relief) – полное обезболивание на протяжении первых 6 часов после первого введения препарата.

ГИПОТЕЗЫ

1

Превосходство Тафалгина над плацебо — статистически значимое различие по величине TOTPAR[0-6], между группами.

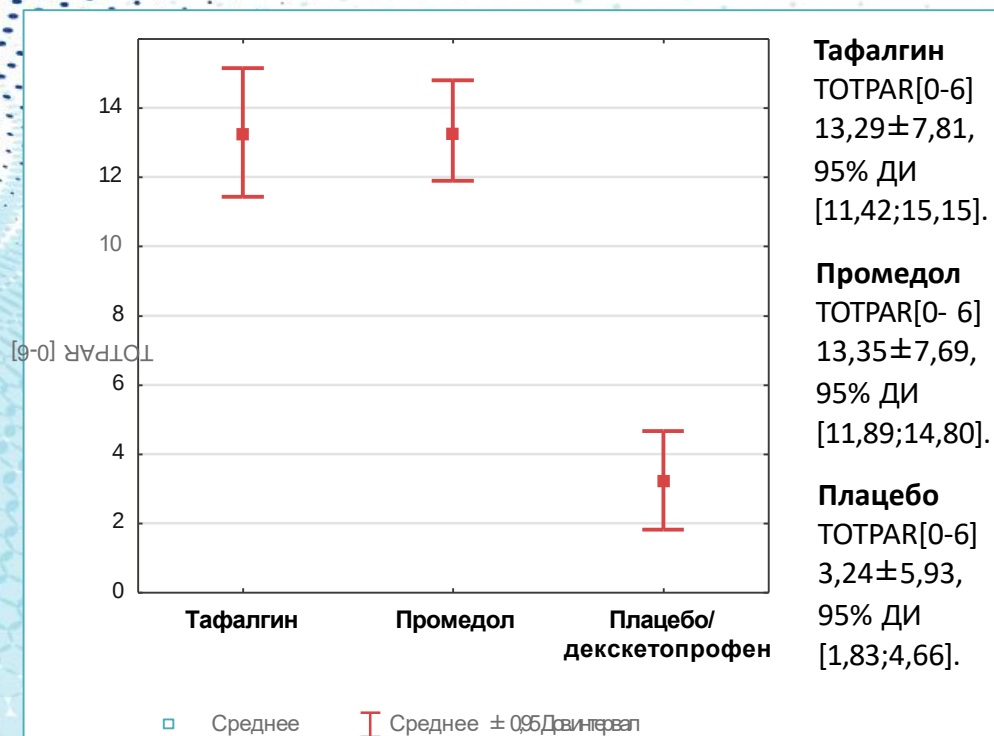
2

Неменьшая эффективность (НМЭ) Тафалгина по сравнению с Промедолом — разница средних величин TOTPAR[0-6] между группами препарата не более 2,5 балла.

*TOTPAR [0-6] представляет собой сумму накопленных баллов по Шкале оценки облегчения боли PAR (5-балльная шкала, где 0 = «боль прежняя», 1 = «небольшое снижение боли», 2 = «умеренное уменьшение боли», 3 = «значительное снижение боли», 4 = «полное исчезновение боли».

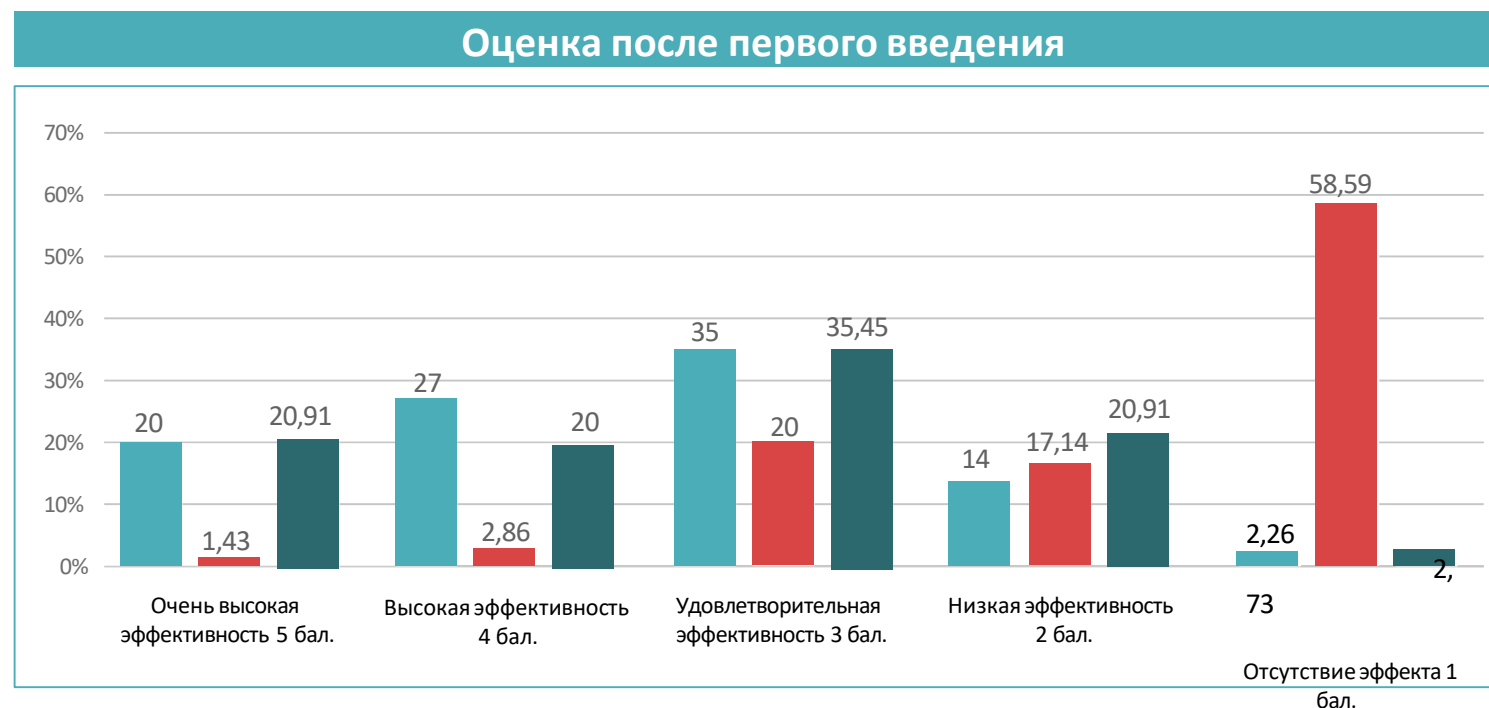
ТАФАЛГИН показал превосходство над плацебо и не меньшую эффективность в сравнении с промедолом по первичной конечной точке

Среднее значение величины TOTPAR[0-6]



- 1 Доказана гипотеза не меньшей эффективности Тафалгина, по сравнению с Промедолом,**
так как разница средних значений Тафалгина и Промедола составила -0,06 и 95% ДИ [-2,39;2,27], не уходит за установленную границу НМЭ 2,50.
- 2 Доказана гипотеза превосходства Тафалгин, над Плацебо,**
так как выявлены статистически значимые различия между группами препарата Тафалгин и Плацебо по величине TOTPAR[0-6] ($p < 0,0001$).

Глобальная оценка эффективности терапии врачом исследователем по категориальной шкале* после первого введения (через 6 часов)



Категориальная шкала*:

- 1 – отсутствие эффективности (боль осталась на прежнем уровне или увеличилась),
- 2 – низкая эффективность (незначительное облегчение боли),
- 3 – удовлетворительная эффективность (умеренное снижение боли),
- 4 – высокая эффективность (значительное снижение боли),
- 5 – очень высокая эффективность (полное отсутствие боли).

- Тафалгин
- Плацебо
- Промедол

- 1 Выявлены статистически значимые различия между группами препарата Тафалгин и Плацебо ($p < 0,0001$) — По мнению врача-исследователя Тафалгин эффективнее плацебо купировал послеоперационную боль.
- 2 Статистически значимые различия между группами препарата Тафалгин и Промедол выявлены не были ($p = 0,7353$) — По мнению врача-исследователя Тафалгин был не менее эффективен чем Промедол в купировании послеоперационной боли.



Профиль пациентов в послеоперационном периоде для терапии ТАФАЛГИНОМ

Тафалгин высокоэффективен для купирования острой боли в раннем послеоперационном периоде в рамках мультимодальной анальгезии:

- В комбинации с НПВП;
- В комбинации с проводниковой анальгезией.

Тафалгин может быть особенно полезен для:

- В случаях, когда методики продленной проводниковой анальгезии неприемлемы.
- У пациентов с операциями на ЖКТ - в отличие от наркотиков нет ограничений для применения.



ТАФАЛГИН - принципиально «ДРУГОЙ» анальгетик

Высокоспецифичный агонист μ 1-опиоидных рецепторов

- Взаимодействие с рецепторами на 3 порядка ниже, чем с μ -опиоидными рецепторами, с остальными рецепторами взаимодействие не определяется
- Взаимодействует как с периферическими, так и центральными рецепторами, однако преимущественно действует на спинальном уровне.

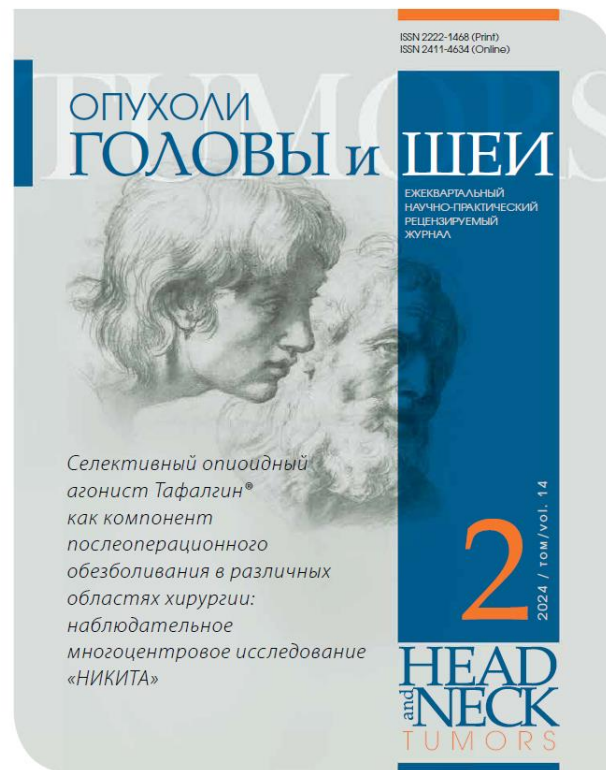
Активирует антиноцицептивную систему (через торможение кальциевых каналов)

- нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на различных уровнях ЦНС
- изменяет интенсивность восприятия боли, воздействуя на высшие отделы головного мозга.

Уникальный тетрапептид

- не накапливается в организме
- не нарушает естественного процесса десенсибилизации и восстановления рецепторов после активации,
- Не вызывает толерантности к антиноцицептивному действию при многократном введении.

Селективный опиоидный агонист Тафалгин® как компонент послеоперационного обезболивания в различных областях хирургии: наблюдательное многоцентровое исследование «НИКИТА»



Желудочно-кишечные нарушения Gastrointestinal reactions	Тошнота Nausea	7
	Рвота Vomiting	2
	Икота Hiccups	1
	Боль в правом подреберье Right upper quadrant abdominal pain	1
	Сухость во рту, жажда Dry mouth, thirst	1

Результаты: ...Доля пациентов, ответивших на обезболивающую терапию Тафалгином®, составила 96,5 %. При применении препарата чаще всего отмечали незначимое (10–15 мм рт. ст.) снижение артериального давления (1,7 % случаев) и головокружение (1 % случаев). У некоторых больных наблюдалось несколько нежелательных реакций. Удовлетворенность обезболивающим действием Тафалгина® была довольно высокой как у пациентов, Так и у врачей-исследователей.

Обобщенные итоги применения ТАФАЛГИНА у пациентов с острым болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде

- 1** В рамках мультимодального подхода Тафалгин позволил добиться эффективного обезболивания в раннем послеоперационном периоде. Средний уровень боли у пациентов в результате терапии не превышал 3 баллов по шкале NRS.
- 2** У абсолютного большинства пациентов Тафалгин уменьшал интенсивность боли на 50% и более.
- 3** Обезболивающий эффект Тафалгина наблюдался уже через 15 минут после введения и достигал максимума приблизительно через 1 час.
- 4** Лечение Тафалгином характеризуется хорошей переносимостью.
- 5** Эффективность и безопасность Тафалгина позволяет рекомендовать его для послеоперационного обезболивания после хирургических вмешательств средней и высокой степени травматичности.

ФОРМЫ ВЫПУСКА

