

Новые возможности в терапии хронического болевого синдрома

Л.М. Когония

Кафедра онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Лали Михайловна Когония lali51@yandex.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2008 г. выявлено 12,6 млн новых случаев онкологических заболеваний. В 2022 г. эта цифра составила уже 18,1 млн случаев, а в 2040 г. прогнозируется ее увеличение до 26 млн. Хроническая боль, согласно Международной ассоциации по изучению боли, определяется как боль, сохраняющаяся или рецидивирующая в течение 3 мес. Аналогичная дефиниция приводится в Международной классификации болезней 11-го пересмотра, впервые включившей хроническую боль как самостоятельную категорию с отдельным шифром MG30.

Распространенность болевого синдрома при запущенной терминальной или метастатической стадии опухоли составляет 64 %, на фоне противоопухолевой терапии – 59 %, после успешного лечения – 33 %. Однако побочные явления при применении опиоидов значительно ухудшают качество жизни пациентов.

Новый тип пептидных препаратов позволяет уменьшить токсические проявления лекарственной противоболевой терапии.

Ключевые слова: болевой синдром, поддерживающая терапия, обезболивание, анальгетик, опиоид, пептид

Для цитирования: Когония Л.М. Новые возможности в терапии хронического болевого синдрома. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(2):55–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-55-59>

New options for treatment of chronic pain syndrome

Lali M. Kogoniya

Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Medicine, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Lali Mikhaylovna Kogoniya lali51@yandex.ru

According to the World Health Organization, 12.6 million new cases of cancer were identified in 2008. In 2022, this number reached 18.1 million cases, and it is projected to increase to 26 million in 2040.

Chronic pain is defined by the International Association for the Study of Pain as pain that persists or recurs for 3 months. A similar definition is given in the International Classification of Diseases, 11th revision, which for the first time includes chronic pain as an independent category with a unique code MG30.

The incidence of pain syndrome in advanced terminal or metastatic stages of cancer is 64 %, during antitumor therapy – 59 %, after successful treatment – 33 %. However, side effects from opioids significantly worsen the quality of life of patients.

A new type of peptide drugs can reduce the toxic effects of drug pain therapy.

Keywords: pain syndrome, maintenance therapy, pain relief, analgesic, opioid, peptide

For citation: Kogoniya L.M. New options for treatment of chronic pain syndrome. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(2):55–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-55-59>

Введение

Термин «хроническая боль», согласно заключению Международной ассоциации по изучению боли, определяется как боль, сохраняющаяся или рецидивирующая в течение 3 мес. Подобное определение приводится в Международной классификации болезней 11 пересмотра, впервые включившей хроническую боль как самостоятельную категорию с отдельным шифром MG30 [1–3].

При оценке распространенности болевого синдрома в зависимости от типа и стадии опухолевого процесса показано, что удельный вес лиц, страдающих от боли, среди курабельных пациентов сопоставим с таковым среди инкурабельных [4, 5].

Выделяют следующие основные причины болевых синдромов у онкологических больных:

- боль, вызванная самой опухолью (поражение костей, мягких тканей, кожи, внутренних органов, окклюзия сосудов и др.);
- боль при осложнениях опухолевого процесса (патологический перелом, некроз, изъязвление, воспаление, инфицирование тканей и органов, тромбозы);
- боль при паранеопластических синдромах (артро-, нейро-, миопатии);
- боль как следствие астенизации (пролежни, трофические язвы, запор);
- боль, обусловленная противоопухолевым лечением:
 - при осложнениях хирургического лечения рака (фантомная боль, боли при спайках, рубцах, отеках);
 - при осложнениях химиотерапии (мукозиты, полинейропатия, генерализованная миалгия, астенический некроз, артралгии);
 - при реакциях и осложнениях лучевой терапии (поражение кожи и слизистых оболочек, костей, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.).

Для оценки интенсивности болевого синдрома при обилии оценочных шкал чаще всего используется визуально-аналоговая шкала (рис. 1) [6–8].

Данную шкалу удобно использовать при заполнении дневника самоконтроля боли. Степени интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале:

- слабая боль (1–3 балла) почти не мешает заниматься повседневными делами и не нарушает ночной сон. Обычные анальгетики действуют ≥ 4 ч;
- умеренная боль (4–6 баллов) мешает обычной жизни, не дает отвлечься и нарушает сон. Обычные анальгетики действуют < 4 ч;
- сильная боль (7–10 баллов) делает человека беспомощным, лишает сна. Слабые опиоиды действуют < 4 ч.

Боль влияет на все сферы жизни индивидуума. Под влиянием хронической боли снижается качество жизни пациентов: ухудшается настроение, замедляется мыслительная деятельность, нарушается сон, больные страдают от тревоги и депрессивных состояний, снижается физическая активность, возникают ограничения подвижности и его негативные последствия (неспособность к самообслуживанию). Все это может ухудшить результаты лечения онкологического заболевания, а иногда даже заставляет пациента отказаться от лечения или задуматься о суициде. Устранение боли — это шаг к сохранению нормальной жизни.

Согласно общепринятой лестнице обезболивания Всемирной организации здравоохранения, при наличии хронического болевого синдрома умеренной и сильной степеней выраженности назначаются слабые и сильные опиоиды, которые, обладая эффективностью, демонстрируют множество побочных явлений (седация, тошнота, рвота, запоры, угнетение дыхания, агитация, эйфоризирующий эффект, галлюцинации, лабильность психики, судороги, нарушение сна, нестабильность

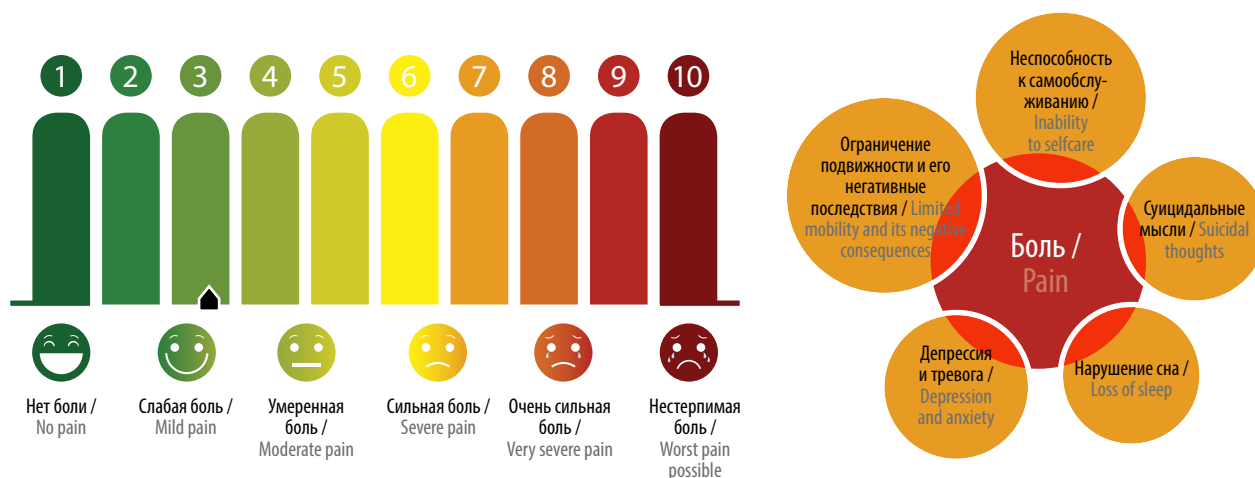


Рис. 1. Визуально-аналоговая шкала для оценки интенсивности болевого синдрома

Fig. 1. Visual analogue scale for pain syndrome evaluation

показателей артериального давления и т. д.). Необходимость создания новых, безопасных препаратов для адекватного контроля боли у онкологических пациентов очевидна. Одно из направлений — поиск селективных молекул, взаимодействующих с $\mu 1$ -опиоидными рецепторами, лишенных многих побочных эффектов опиоидов [5, 8–10]. Такой препарат — тафалгин — создан в России, при этом он не имеет зарубежных аналогов.

Современные тенденции в обезболивании: пептиды

Боль — распространенная сложная медицинская проблема, характеризующаяся физически изнуряющими и психически дестабилизирующими состояниями. Современные средства обезболивания в основном включают нестероидные противовоспалительные препараты и наркотические вещества (опиоиды), но они обладают ограниченной эффективностью, нежелательными побочными эффектами и связаны с проблемой злоупотребления наркотиками. Открытие различных молекулярных участников в путях передачи боли может привести к новым возможностям терапевтического вмешательства. Среди других стратегий пептиды могут стать мощными фармацевтическими агентами для создания эффективных лекарств, не содержащих опиоидов, для лечения боли.

В последние годы опубликованы интересные клинические данные по применению неопиоидных анальгетических пептидов, действующих прямо или косвенно на различные ионные каналы и рецепторы [5, 10, 11]. Они включают пептиды, нацеленные на ионные каналы, управляемые напряжением Ca^{2+} , Na^{+} и K^{+} , нейронные никотиновые рецепторы, каналы транзитного рецепторного потенциала и различные неопиоидные рецепторы, связанные с G-белком, такие как пептид, связанный с геном кальцитонина, каннабиноидные рецепторы, рецепторы брадикинина и нейротензина.

Тафалгин — принципиально новый анальгетик, не имеющий аналогов и учитывающий потребности и особенности онкологических пациентов, является по химическому строению тетрапептидным анальгетиком. Он справляется с сильной и умеренной болью, но не вызывает толерантности и физической зависимости, а также побочных эффектов, характерных для опиоидов. Это объясняется тем, что препарат, который относится к пептидам, связывается в основном только с опиоидными $\mu 1$ -рецепторами, что обеспечивает обезболивающий эффект, и не затрагивает $\mu 2$ -рецепторы, активация которых приводит к угнетению дыхания, нарушениям работы сердца, запорам и т. д.

В ряде работ оценена возможность применения тафалгина в терапии послеоперационной боли, а также его эффективность и безопасность у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом в сравнении с морфином («золотой стандарт») [12, 13].

Возможность применения тафалгина в терапии послеоперационной боли оценивалась в 7 российских исследовательских центрах Москвы, Санкт-Петербурга, Смоленска, Пензы и Рязани. Проведено простое слепое многоцентровое сравнительное рандомизированное исследование, в которое включены 250 пациентов с послеоперационной болью после планового хирургического вмешательства средней степени травматичности и оценки критериев включения и невключения. Обезболивание включало в себя внутривенное введение 1000 мг парацетамола после окончания операции всем пациентам, затем пациентам 1-й группы назначали тафалгин в дозе 4 мг подкожно 3 раза в сутки; у пациентов 2-й группы схема терапии боли состояла из введения плацебо подкожно, а через 8 ч вводили декскетопрофен в дозе 50 мг внутримышечно 3 раза в сутки; пациенты 3-й группы получали тримеперидин в дозе 20 мг подкожно 3 раза в сутки. Парацетамол вводили каждые 8 ч по 1000 мг, при этом максимальная суточная доза достигала 3000 мг. В качестве вторичных конечных точек приняты оценка интенсивности боли в покое и динамике, оценка врачом-исследователем эффективности терапии и оценка нежелательных, неблагоприятных побочных явлений (НЯ) от применения тафалгина.

Результаты исследования показали, что интенсивность боли в различных временных точках оценки в среднем была статистически значимо ниже у пациентов группы тафалгина, чем у пациентов группы плацебо ($p < 0,0001$), что показало превосходство обезболивающего эффекта тафалгина над плацебо. Оценка врачом-исследователем эффективности обезболивающей терапии была значительно выше у пациентов групп тафалгина и тримеперидина по сравнению с пациентами группы плацебо. Частота зарегистрированных НЯ составила 4,4 % (11 из 250). При этом степень тяжести НЯ во всех группах была легкой, изменения схемы терапии боли по причине развития НЯ в ходе исследования не зафиксировано. Таким образом, показано, что терапия препаратом тафалгин превосходит терапию плацебо, при этом эффективность тафалгина не меньше, чем у полного агониста опиоидных рецепторов тримеперидина, у пациентов с послеоперационной болью. Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности препарата тафалгин.

Эффективность и безопасность применения тафалгина у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом в сравнении с морфином оценены на базе 5 клинических центров в ходе открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования III фазы [13]. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 1-я ($n = 120$) получала только тафалгин подкожно; 2-я ($n = 59$) — таблетки морфина 28 дней (период 1) и далее тафалгин 28 дней (период 2). Первичной конечной точкой эффективности была частота сохранения ответа на обез-

боливающую терапию к 28-му дню. Хронический болевой синдром оценивали по цифровой рейтинговой шкале (NRS); 5-балльной шкале Ликерта для пациентов и врачей; опроснику качества жизни SF-36. Анализ безопасности проводили на основании оценки частоты и выраженности НЯ. Всего обследовано 179 пациентов (популяция ИТТ); завершили обследование 143 пациента (популяция РР).

В популяции РР в 1-й группе доля пациентов с сохранением ответа на обезболивающую терапию к 28-му дню составила 98,97 %, во 2-й группе — 100 % ($p = 0,6783$). В популяции ИТТ в 1-й группе доля пациентов с сохранением ответа на обезболивающую терапию к 28-му дню составила 84,17 %, во 2-й группе — 88,14 % ($p = 0,4787$). Случаев неэффективной терапии тафалгином не выявлено. Среднее значение NRS в популяции РР в начале терапии в 1-й и 2-й группах составило $0,42 \pm 0,48$ и $0,30 \pm 0,47$ балла ($p = 0,1250$); к 28-му дню — $0,38 \pm 0,44$ и $0,28 \pm 0,30$ балла соответственно ($p = 0,3472$). В популяции ИТТ исходное значение NRS составило в 1-й и 2-й группах $0,53 \pm 0,61$ и $0,51 \pm 0,81$ балла ($p = 0,3519$); к 28-му дню — $0,54 \pm 0,81$

и $0,41 \pm 0,50$ балла соответственно ($p = 0,4536$). После перевода пациентов с морфина на тафалгин сохранился адекватный контроль боли через 56 и 84 дня терапии. На фоне приема тафалгина определялась меньшая частота возникновения НЯ. Таким образом, тафалгин оказывает выраженное обезболивающее действие, не уступающее морфину, при лечении онкологического хронического болевого синдрома, имеет благоприятный профиль безопасности и меньшую частоту НЯ относительно морфина.

Заключение

Пептиды, созданные на основе межбелковых взаимодействий между болевыми рецепторами и регуляторными белками, также привели к появлению новых терапевтических подходов к управлению болью. После нескольких успешных примеров, которые уже есть в клиниках или проходят клинические испытания, улучшенное понимание механизмов боли и достижения в проникновении и/или доставке пептидов могут привести к появлению новых анальгетических пептидов в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aldrich J.V., McLaughlin J.P. Opioid peptides: potential for drug development. *Drug Discov Today Technol* 2012;9(1):e23–31. DOI: 10.1016/j.ddtec.2011.07.007
2. Broccardo M., Ersparmer V., Falconieri Ersparmer G. et al. Pharmacological data on dermorphins, a new class of potent opioid peptides from amphibian skin. *Br J Pharmacol* 1981;73(3):625–31. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1981.tb16797.x
3. Mizoguchi H., Bagetta G., Sakurada T., Sakurada S. Dermorphin tetrapeptide analogs as potent and long-lasting analgesics with pharmacological profiles distinct from morphine. *Peptides* 2011;32(2):421–7. DOI: 10.1016/j.peptides.2010.11.013
4. Chaki K., Sakurada S., Sakurada T. et al. N-terminal tetrapeptide of dermorphin and D-Arg-substituted tetrapeptides: inactivation process of the antinociceptive activity by peptidase. *Life Sci* 1990;46(23):1671–8. DOI: 10.1016/0024-3205(90)90382-2
5. Sasaki Y., Matsui M., Fujita H. et al. The analgesic activity of D-Arg2-dermorphin and its N-terminal tetrapeptide analogs after subcutaneous administration in mice. *Neuropeptides* 1985;5(4–6): 391–4. DOI: 10.1016/0143-4179(85)90036-8
6. Косоруков В.С., Ржанинов Е.С., Коробов Н.В. Средство для эффективного купирования острого и/или хронического болевого синдрома и способ его применения. Патент RU 2622980 C1, 12.08.2016. Заявка № 2016133329. Kosorukov V.S., Rzhaniinov E.S., Korobov N.V. Means for effective cupping of acute and/or chronic pain syndrome and method of its application. Patent RU 2622980 C1, 12.08.2016. Application No. 2016133329. (In Russ.).
7. Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р. и др. Тафалгин — отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(2):89–107. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107 Kosorukov V.S., Abuzarova G.R., Zakharochkina E.R. et al. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(2):89–107. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107
8. Тафалгин. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-№(001039)–(ПГ-РУ). Tafalgin. Medicinal product registration certificate for medical use. LP-No.(001039)–(ПГ-РУ). (In Russ.).
9. Государственный реестр лекарственных средств. Тафалгин. № ФС-001964. Доступно по: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-fs-001964.html> State Register of Medicinal Remedies. Tafalgin. No. FS-001964. Available at: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-fs-001964.html> (In Russ.).
10. Воронина Т.А., Гузевых Л.С. Методические рекомендации по изучению анальгетической активности лекарственных средств. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. С. 197–218. Voronina T.A., Guzevaykh L.S. Methodological guidelines on study of analgesic activity of medicinal products. In: Guidelines on preclinical study of medicinal products. Part one. Moscow: Grif i K., 2012. Pp. 197–218. (In Russ.).
11. Bannon A.W., Malmberg A.B. Models of nociception: hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. *Curr Protoc Neurosci* 2007;Chapter 8:Unit 8.9. DOI: 10.1002/0471142301.ns0809s41
12. Карелов А.Е., Косоруков В.С., Краевская Ю.Н. и др. Эффективность нового пептидного анальгетика тафалгина в лечении послеоперационной боли. *Анестезиология и реаниматология* 2023;(6):75–83. DOI: 10.17116/anaesthesiology202306175 Karelov A.E., Kosorukov V.S., Kraevskaya Yu.N. et al. Effectiveness of the new peptide analgesic Tafalgin in the treatment of postoperative pain. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology* 2023;(6):75–83. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202306175

13. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева О.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2022;11(5):38–48. DOI: 10.17116/onkolog20221105138

Abuzarova G.R., Kosorukov V.S., Gamzeleva O.Yu. et al. The efficacy and safety of Tafalgin in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2022;11(5):38–48. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20221105138

ORCID автора / ORCID of author

Л.М. Когония / L.M. Kogoniya: <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.