

Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз

В.С. Косоруков¹, Г.Р. Абузарова², Е.Р. Захарочкина³, О.Ю. Гамзелева⁴, К.А. Яценко⁵

¹Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 2;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119435 Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4;

⁴ЗАО «ФармФирма «Сотекс»; Россия, 115201 Москва, Каширское шоссе, 22, корп. 4;

⁵ИП «Яценко К.А.»; Россия, 121614 Москва, Осенний бульвар, 20, корп. 2

Контакты: Гузаль Рафаиловна Абузарова abuzarova_mnloi@bk.ru

Введение. Болевой синдром значительно влияет на качество жизни и повседневную активность онкологических пациентов, особенно в терминальных стадиях заболевания. Несмотря на то что опиоидные анальгетики являются «золотым стандартом» терапии, их применение связано с бюрократическими трудностями, а также риском развития ряда нежелательных реакций и лекарственной зависимости. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный обезболивающий препарат для подкожного введения. В ходе клинических исследований I и II фаз был доказан высокий уровень его эффективности, сопоставимый с действием морфина, а также благоприятный профиль безопасности.

Цель исследования – оценить безопасность, переносимость и фармакокинетику тафалгина после подкожного введения у здоровых добровольцев, а также эффективность и безопасность различных доз этого препарата у пациентов с болевым синдромом при злокачественных новообразованиях.

Материалы и методы. В клиническом исследовании I фазы приняли участие 39 здоровых добровольцев мужского пола. Препарат вводили однократно подкожно в дозах от 0,05 до 7 мг. Образцы плазмы крови отбирали в течение 120 ч, далее определяли профиль безопасности и переносимости препарата и его основные фармакокинетические характеристики. В клиническом исследовании II фазы приняли участие 42 пациента с выраженным болевым синдромом, вызванным злокачественными новообразованиями, ранее принимавшие морфин. На 1-м этапе (10 дней) все больные были рандомизированы в группы, получавшие тафалгин в дозе 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мг (частоту дозирования подбирали индивидуально), а на 2-м – в группы тафалгина (с подобранной на 1-м этапе дозой) и морфина (с подобранной до начала клинических исследований дозой) и получали препараты в течение 7 дней. Оценивались эффективность и безопасность тафалгина по сравнению с морфином, а также фармакокинетические параметры исследуемого лекарственного средства.

Результаты. Тафалгин характеризуется быстрой абсорбцией при подкожном введении (менее 30 мин), что обеспечивает скорое развитие клинического эффекта, а также не кумулируется в организме. Использование этого препарата у онкологических пациентов позволяло сохранить достаточное обезболивание, достигнутое ранее на фоне внутримышечного применения морфина, в 100 % случаев. Динамика среднесуточного балла интенсивности боли и потребность в дополнительных анальгетиках не различались между группами. На фоне применения тафалгина не требовалось увеличения дозы препарата или частоты введения. При сравнении средних индивидуальных дневных доз морфина и тафалгина эквивалентный потенциал исследуемого препарата составил 1:3. Профиль безопасности тафалгина благоприятен: выявленные в ходе описанных исследований нежелательные явления были выражены слабо или умеренно и не являлись жизнеугрожающими. На фоне использования тафалгина отмечены снижение числа опиоидиндуцированных побочных эффектов у пациентов, изначально получавших парентерально морфин, и тенденция к улучшению качества сна.

Заключение. Данные, полученные в ходе первого в нашей стране клинического испытания нового селективного препарата тафалгин, тропного к опиоидным μ 1-рецепторам, однозначно демонстрируют его высокую эффективность и безопасность, а также указывают на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: обезболивание, онкологические пациенты, тафалгин, пептиды

Для цитирования: 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

Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials

V.S. Kosorukov¹, G.R. Abuzarova², E.R. Zakharochkina³, O.Yu. Gamzeleva⁴, K.A. Yatsenko⁵

¹Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

⁴PharmFirma “Sotex”; Bld. 4, 22 Kashirskoe Shosse, Moscow 115201, Russia;

⁵IP “Yatsenko K.A.”; Bld. 2, 20 Osenniy bul’var, Moscow 121614, Russia

Contacts: Guzel Rafailovna Abuzarova abuzarova_mnoi@bk.ru

Introduction. Pain syndrome significantly affects quality of life and daily activities of patients with cancer, especially at terminal stages of the disease. Opioid analgesics are considered the “gold standard” of therapy, but their use is associated with bureaucratic difficulties, as well as risk of a number of adverse events and drug dependency. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide analgesic for subcutaneous injection. Phase I and II clinical trials demonstrated its high effectiveness comparable to morphine and favorable safety profile.

The study objective is to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of tafalgin after subcutaneous injection in healthy volunteers, as well as effectiveness and safety of varying doses in patients with pain syndrome due to malignant tumors.

Materials and methods. Phase I clinical trial included 39 healthy male volunteers. The drug was injected once subcutaneously at doses between 0.05 and 7 mg. Plasma samples were obtained in the first 120 hours, and safety profile, tolerability and main pharmacokinetic characteristics of the pharmaceutical were determined. Phase II clinical study included 42 patients with severe pain syndrome caused by malignant tumors who previously received morphine. At the 1st stage (10 days), all patients were randomized in groups receiving tafalgin at doses 2, 3, 4, 5, 6 or 7 mg (dosing frequency was determined individually); at the 2nd stage the patients were randomized into tafalgin (with dose determined at the 1st stage) and morphine (with dose determined prior to the clinical trial) groups and received the medications for 7 days. Effectiveness and safety of tafalgin compared to morphine and pharmacokinetic parameters of the studied drug were evaluated.

Results. Tafalgin is characterized by fast absorption after subcutaneous administration (less than 30 minutes) which allows for fast clinical effect and absence of accumulation in the body. Use of this pharmaceutical in patients with cancer allowed to maintain appropriate pain management achieved earlier through intramuscular morphine administration in 100 % of cases. Dynamics of mean daily pain intensity and necessity of additional analgesics did not differ between the groups. Use of tafalgin did not require an increase in the dose or frequency of administration. Comparison of mean daily individual morphine and tafalgin doses showed that equianalgetic potential of the studied pharmaceutical was 1:3. Safety profile of tafalgin was favorable: adverse events during the trial were mild or moderate and not life-threatening. Use of tafalgin was associated with decreased number of opioid-induced adverse effects and improved quality of sleep in patients who previously received morphine parenterally.

Conclusion. Data obtained during the first in Russia clinical trial of a new selective pharmaceutical tafalgin with tropism to opioid μ 1-receptors definitively demonstrates its high effectiveness and safety and shows the necessity of further studies in this field.

Key words: pain management, patients with cancer, tafalgin, peptides

For citation: 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

Введение

Острая и хроническая боль при онкологических заболеваниях является одним из наиболее труднопере-

носимых и психологически тяжелых симптомов. Согласно более ранним данным, болевой синдром отмечается у 52–77 % пациентов с онкологическими

заболеваниями [1], тогда как недавние исследования показывают, что он наблюдается у 24–60 % пациентов в процессе лечения злокачественных новообразований [2–4] и у 62–86 % больных с распространенными или метастазирующими формами заболевания [5–7]. По данным систематического обзора результатов 122 клинических исследований с участием более 95 тыс. пациентов, проведенного в 2016 г., этот синдром присутствует у 66,4 % пациентов с распространенным онкологическим процессом, при метастазировании или в терминальной фазе, а также у 55 % пациентов в процессе терапии заболевания и у 39,3 % пациентов, завершивших терапию и находящихся в ремиссии [8]. Высокая частота встречаемости болевого синдрома свидетельствует о необходимости постоянного поиска и подбора новых терапевтических схем для его предотвращения или снижения выраженности боли.

Болевой синдром оказывает огромное влияние на качество жизни пациентов [9, 10]. Показано, что болевые ощущения при онкологических заболеваниях существенно ограничивают и изменяют психосоциальную сферу жизни [11, 12]. Зачастую боль мешает сосредоточиться, заниматься мыслительной деятельностью и осуществлять повседневную активность [13], что приводит к сложностям в профессиональной деятельности, а иногда и к невозможности участвовать в ней. Недостаточный контроль за болевым синдромом, вызванным злокачественным новообразованием, негативно влияет на состояние здоровья и психическое благополучие пациентов [10], их функциональный статус, физическую активность, подвижность, качество сна и социальные взаимодействия [14–16]. До трети онкологических пациентов отмечают, что данный синдром вызывает у них тяжелое недомогание. Некоторые из этих больных характеризуют болевые ощущения, ассоциированные с онкологическим заболеванием, как непереносимые [13]. Потеря трудоспособности по причине выраженного болевого синдрома, связанного со злокачественными новообразованиями, остается значимой социально-экономической проблемой. В связи с этим наблюдаются снижение годового дохода пациентов более чем на 50 % и значительное увеличение их потребности в медицинской помощи [17], в том числе в рамках программы обязательного медицинского страхования [18].

Современный спектр фармакологических методов обезболивания включает применение лекарственных препаратов различных групп: опиоидных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), препаратов комбинированного состава, кортикостероидов, противосудорожных и психофармакологических препаратов (антидепрессантов, нейролептиков, транквилизаторов и др.) [19]. Выбор лекарственных средств осуществляется в рамках предложенной в 1986 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 3-сту-

пенчатой «лестницы обезболивания», согласно которой в зависимости от выраженности боли, оцениваемой пациентом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), используются НПВС или парацетамол и адъюванты (при слабой боли – 10–40 % по ВАШ), слабые опиоиды в сочетании с НПВС или парацетамолом (при умеренной или сильной боли – 40–70 % по ВАШ) или сильные опиоиды в комбинации с НПВС, парацетамолом или препаратами адъювантной терапии (при сильной боли – более 70 % по ВАШ) [20]. И хотя «лестница обезболивания» уже утрачивает свою значимость и не является строгим протоколом, согласно современной концепции рекомендаций ВОЗ по терапии боли у онкологических пациентов от 2018 г., она остается полезным обучающим инструментом [21].

Прием опиоидных препаратов показан значительному числу пациентов с онкологическими заболеваниями, однако их применение сопряжено с бюрократическими и юридическими сложностями и опиоидофобией среди врачей и больных. Использование опиоидных анальгетиков ассоциировано с высоким риском развития целого ряда нежелательных явлений (НЯ), среди которых запоры, тошнота, сонливость, снижение когнитивных функций, утомление, повышенный риск потери равновесия (риск падений), а также иммуносупрессия [22]. Опиоидные препараты ассоциированы с высоким риском лекарственной зависимости, отмечаемым у пациентов с хронической болью [23]. В странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) приняты строгие правила по контролю за наркотическими (опиоидными) анальгетиками. С одной стороны, данные правила призваны снизить уровень наркомании и тем самым направлены на улучшение общественного здоровья, а с другой – они ограничивают доступность опиоидов для терапии боли, в том числе для онкологических пациентов [24].

Несмотря на то что, согласно алгоритмам ВОЗ, преимущество отдается применению неинвазивных форм лекарственных препаратов, существует ряд состояний и ограничений, препятствующих назначению пероральных лекарственных форм определенным контингентам онкологических пациентов. Во-первых, назначение пероральных препаратов невозможно или крайне затруднено у больных с дисфагией, неконтролируемой рвотой или обструкцией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также у больных в бессознательном состоянии [25, 26]. Большой проблемой является орофациальная боль при опухолях головы и шеи, которая возникает или усиливается на этапах противоопухолевой терапии. Предшествующее оперативное вмешательство на органах ЖКТ также может быть причиной крайне низкой биодоступности пероральных препаратов. Кроме того, на биодоступность анальгетиков при пероральном приеме влияют множество внешних и внутренних факторов, среди которых

тошнота, рвота, диарея, синдром мальабсорбции, прием пищи или напитков с особыми свойствами (например, грейпфрутового сока) и других лекарственных средств, а также генетическая детерминированность. Все эти факторы ведут как к снижению эффективности анальгетиков, так и к увеличению их плазматической концентрации, что особенно опасно при узком терапевтическом диапазоне препарата [27]. Применение трансдермальных терапевтических систем с опиоидом, например с фентанилом, также не всегда возможно, поскольку способность абсорбции этого препарата через кожу значительно снижается у пациентов с кахексией, пожилых пациентов, пациентов с выраженной потливостью или в жаркое время года. Трансдермальные терапевтические системы с использованием фентанила не назначают при повышении температуры тела из-за неуправляемой фармакокинетики данного препарата, при аллергических реакциях на клеящее вещество пластыря.

Следовательно, несмотря на довольно широкий перечень неинвазивных опиоидных анальгетиков, в некоторых случаях мы вынуждены переходить на парентеральное введение препаратов, отдавая предпочтение подкожному введению как наименее травматичному и простому [20, 26, 28]. На практике показано, что подкожный способ инъекций позволяет пациентам вести привычный образ жизни, не затрудняя их мобильность, что мы наблюдаем у больных, получающих постоянно инъекции инсулина [29, 30].

Опиоидные анальгетики, безусловно, относятся к хорошо изученным препаратам в плане эффективности и НЯ. Некоторые опиоид-ассоциированные НЯ расцениваются как серьезные и могут угрожать жизни пациентов [31]. На фоне систематического приема опиоидных анальгетиков есть вероятность возникновения выраженных нарушений работы органов ЖКТ (чаще всего запоры, тошнота и рвота) [32], эндокринопатии [33–35], нарушений сна (в том числе из-за развития апноэ [36]), а также снижения когнитивных функций [37], угнетения дыхательной функции, вплоть до остановки дыхания [38]. Кроме того, сохраняется риск формирования привыкания и наркотической зависимости [39]. В современной литературе описан риск передозировки, зачастую приводящей к летальному исходу [40]. Все описанное создает потребность в поиске новых терапевтических опций.

Для онкологических пациентов с болевым синдромом актуальной продолжает оставаться проблема прорывной боли, т. е. эпизодов сильной боли, которая возникает в случае проведения стабильной опиоидной терапии в режиме, позволяющем контролировать постоянную боль (удерживать ее на низком уровне) [41]. По своему генезу прорывная боль может быть как ноцицептивной, так и нейропатической [42]. Частота ее встречаемости у онкологических пациентов с болевым

синдромом, по разным оценкам составляет от 20 до 70 % [43–45]. Как правило, она соответствует боли умеренной или тяжелой интенсивности [46], продолжается от 15 мин до нескольких часов и ассоциирована со значительным ухудшением физического состояния, сна, повседневной активности и качества жизни пациентов [47]. Основным критерий выбора оптимального препарата для лечения прорывной боли — это быстрое начало действия (от 5 до 15 мин). Кроме того, необходимо, чтобы оптимальное лекарственное средство для терапии такой боли проявляло выраженную эффективность в терапевтическом окне от 15 мин до 1–2 ч. Наконец, препарат для лечения прорывной боли должен быть безопасен и хорошо сочетается с опиоидными препаратами базовой терапии [48]. При этом необходимо подчеркнуть, что, несмотря на понимание характеристик «идеального» препарата для терапии этой боли, проблема ее лечения до сих пор не решена.

Таким образом, очевидна высокая социально-экономическая значимость создания и внедрения в рутинную клиническую практику новых высокоэффективных и безопасных обезболивающих лекарственных средств, оказывающих выраженное антиноцицептивное действие, не вызывающих лекарственной зависимости, не ассоциированных с НЯ, характерными для опиоидов, и обеспечивающих безопасную альтернативу пероральным препаратам.

Тафалгин (группировочное наименование: тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид) представляет собой отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения. В рамках доклинических исследований были показаны быстрая абсорбция и высокая биодоступность этого препарата, биотрансформация, не несущая риска лекарственных взаимодействий, отсутствие кумуляции и высокоспецифичный агонизм в отношении $\mu 1$ -опиоидных рецепторов с практически полным отсутствием связывания с другими рецепторами, что делает профиль безопасности препарата особенно привлекательным.

В данной статье кратко освещаются результаты основных клинических исследований тафалгина, а также обсуждаются эффективность и безопасность данного препарата в контексте его уникальных фармакокинетических и фармакодинамических характеристик и перспективы дальнейшего изучения этого лекарственного средства.

Цель исследования — оценить безопасность, переносимость и фармакокинетику тафалгина после подкожного введения у здоровых добровольцев, а также эффективность и безопасность различных доз этого препарата у пациентов с болевым синдромом при злокачественных новообразованиях.

Материалы и методы

В рамках предрегистрационных исследований была проведена полная программа изучения фармакокинетики,

эффективности и безопасности тафалгина с участием как здоровых добровольцев, так и профильных пациентов. Исследования были проведены в соответствии с действующими требованиями российского законодательства и международными правилами проведения клинических исследований (Good Clinical Practice, GCP). В рамках данной публикации обсуждаются результаты клинических исследований I и II фаз.

Клиническое исследование I фазы, целью которого была оценка безопасности, переносимости и фармакокинетики тафалгина после подкожного введения, проведено с участием 39 здоровых добровольцев мужского пола. Во время исследования никто из них не принимал запрещенную сопутствующую терапию или биологически активные добавки. В связи с отсутствием экстренных ситуаций необходимости использования других медикаментов не возникло. Условия пребывания добровольцев в стационаре (режимы питания, потребления жидкости, физической активности) были стандартизированы. Исследование проводилось в когортах с эскалацией дозы для каждой последующей когорты. Тафалгин вводили однократно подкожно, начиная с когорты, в которой применяли наименьшую дозу препарата. Каждый участник получал только 1 дозу. Эскалацию дозы для каждой последующей когорты проводили только после комплексной оценки НЯ/серьезных НЯ (СНЯ), основных жизненно важных показателей, результатов электрокардиографии, физикального осмотра и лабораторных анализов, а также данных о частоте явлений дозозимитирующей токсичности (ДЛТ). Если в какой-то когорте у 1 человека, получившего исследуемый препарат, была бы выявлена ДЛТ, то число добровольцев пришлось бы увеличить на 3 человека. Если же ни у кого из добровольцев расширенной когорты, принимавших тафалгин, не оказалось бы ДЛТ (т.е. ДЛТ наблюдалась у 1 из 6 человек), в следующей когорте увеличение дозы препарата могло быть продолжено. В противном случае, согласно протоколу, нужно было прекратить ее увеличивать, а максимально переносимой дозой (МПД) считалась бы предыдущая доза.

Для изучения фармакокинетики тафалгина проводили 22 отбора проб крови у каждого добровольца (до введения препарата (0 ч), через 10, 20, 30, 45 мин, 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 24; 48; 72; 96 и 120 ч после его введения). Рассчитывали следующие параметры: площадь под фармакокинетической кривой в пределах длительности наблюдений (AUC_{0-t}), площадь под фармакокинетической кривой с момента приема препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$), максимальную концентрацию (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), период полувыведения ($T_{1/2}$), среднее время удержания в плазме крови (MRT), константу элиминации (K_{el}), объем распределения (Vd). Определение концентрации тафалгина в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной

хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием системы Triple Quad 4500 (AB Sciex) [49]. На этапе завершения исследования также осуществляли клинический и биохимический анализы крови, изучали показатели коагулограммы. Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составляла не более 14 дней, из которых период скрининга — не более 7 дней.

В *клиническом исследовании II фазы* были изучены эффективность и безопасность различных доз тафалгина у пациентов со злокачественными новообразованиями, сопровождающимися болевым синдромом. Также проведены подбор оптимального режима дозирования препарата и оценка его фармакокинетических параметров при многократном введении.

Интенсивность боли оценивали по нумерологической оценочной шкале (Numeric rating scale for pain, NRS) от 0 до 10 баллов. В исследовании участвовали пациенты с верифицированным диагнозом «злокачественные новообразования» обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет включительно, с сильным болевым синдромом, обусловленным онкологическим заболеванием и купированным с помощью морфина на момент включения в испытание (уровень боли на момент скрининга по шкале NRS < 3 баллов, максимальная суточная доза морфина — 60 мг внутримышечно, длительность приема стабильной дозы морфина — не менее 7 дней до скрининга), и ожидаемой продолжительностью жизни более 1 мес. Больные не получали других анальгетиков, кроме предусмотренных протоколом. Физическая активность пациентов по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) составила от 0 до 3 баллов, т.е. они были активны и более 50 % времени бодрствования проводили в вертикальном положении (2 балла по шкале ECOG) или способны лишь к ограниченному самообслуживанию, находились в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (3 балла по шкале ECOG). Исследование включало 2 этапа. Общая продолжительность испытания для каждого пациента составила не более 20 дней. На 1-м этапе (продолжительность 10 дней) проводили подбор дозы тафалгина: каждый участник получал стартовую разовую дозу препарата согласно рандомизации (2, 3, 4, 5, 6 или 7 мг) с последующим титрованием по установленной схеме. Кратность введения препарата зависела от интенсивности болевого синдрома, которая оценивалась по шкале NRS, у каждого пациента.

Показанный в рамках клинического исследования I фазы приемлемый профиль безопасности различных доз тафалгина, выбранных для данного клинического исследования, позволил предусмотреть параллельный дизайн с использованием различных стартовых доз для каждой из групп. На 2-м этапе на протяжении 7 дней пациенты получали или тафалгин (раствор

для подкожного введения в индивидуально подобранной дозе, установленной на 1-м этапе; максимальная разовая доза — 7 мг, максимальная суточная доза — 42 мг), или морфин (раствор для инъекций внутримышечно в индивидуально подобранной дозе, установленной до начала 1-го этапа). Графическое отображение дизайна исследования представлено на рис. 1.

В случае возникновения у пациентов прорывной боли предполагалось использование морфина в форме раствора для инъекций 10 мг/1 мл. Выбор препарата сравнения был обоснован его широким применением у данной категории больных, а также результатами доклинических исследований тафалгина, которые позволили выдвинуть гипотезу о его сопоставимости с морфином по силе обезболивающего действия. Первичной конечной точкой для оценки эффективности проводимой терапии стала частота достижения достаточного обезболивающего эффекта на протяжении дня. Под этим эффектом понималось обязательное соответствие 2 критериям, в числе которых достижение пациентом среднесуточного балла интенсивности боли по NRS <3 и потребность не более чем в 2 введениях морфина (в дозе 10 мг внутримышечно) для купирования прорывной боли за 10 сут. Для изучения фармакокинетических параметров при многократном введении тафалгина проводили 10 отборов проб крови у каждого пациента (до введения препарата, после его введения

через 15, 30 мин, 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4 и 6 ч). Концентрацию действующего вещества в плазме крови определяли методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием системы Triple Quad 4500 (AB Sciex) [49].

Для подтверждения анальгетической эффективности тафалгина дополнительно были выбраны следующие вторичные конечные точки:

- динамика среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS (в баллах);
- средняя интенсивность боли за 1 ч по шкале NRS в интервале между 1-м и 2-м введением на 10-м визите;
- динамика суточной дозы дополнительного анальгетика для купирования прорывной боли (в мг);
- качество ночного сна по 3-балльной шкале Лайкерта на основании данных Дневника пациента (определялась продолжительность ночного сна, не прерываемого из-за боли: 1 балл — хороший сон (6–8 ч), 2 балла — удовлетворительный сон (4–6 ч), 3 балла — плохой сон (менее 4 ч));
- частота увеличения дозы препарата;
- частота потребности смены терапии.

Безопасность терапии оценивали по общему количеству НЯ (стратифицированных по тяжести и частоте) и их частоте; по частоте СНЯ; долям пациентов, у которых зарегистрировано как минимум 1 НЯ, и пациентов, прервавших лечение из-за их возникновения. Также

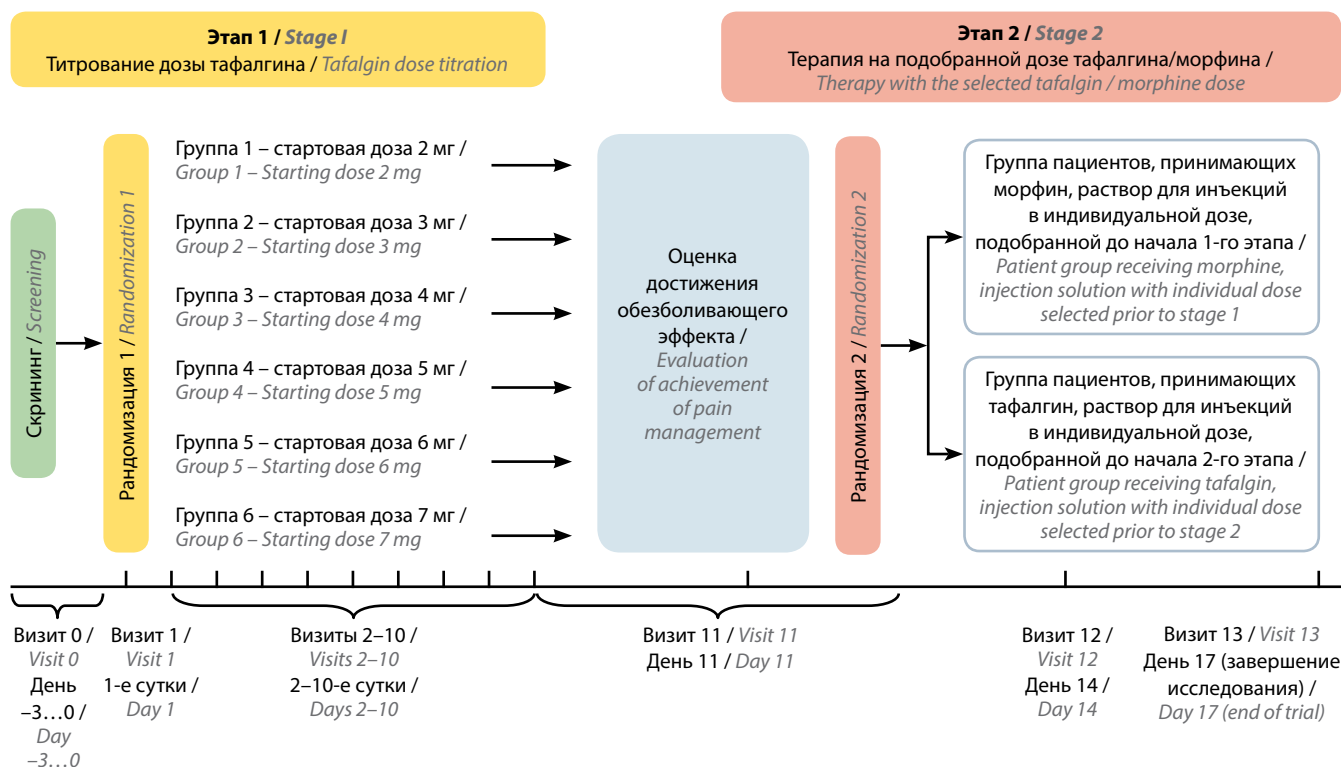


Рис. 1. Графическая схема клинического исследования II фазы

Fig. 1. Diagram of the phase II clinical study

оценивали опиоид-ассоциированные НЯ/СНЯ и определяли долю пациентов, которым потребовалось повышение дозы морфина после перехода на него с тафалгина.

Статистический анализ результатов исследований был проведен в соответствии с требованиями ICH 9 (International Conference on Harmonisation), Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией, и другими требованиями и законами. Для создания условий независимой оценки полученных результатов статистическая обработка данных по окончании обоих исследований была проведена ответственным биостатистиком, не связанным с ведением добровольцев и пациентов, участвовавших в исследовании. Для статистического анализа использовали сертифицированное статистическое программное обеспечение с валидированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления (StatSoft Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 22) и программу R Project (версия 2.6.3, лицензия GPL-2/GPL-3) с расширением *bea*. Проверку на нормальность распределения данных выполняли общепринятыми методами (применяли критерии Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова). В случае распределения, отличного от нормального (гауссовского), для сравнения показателей эффективности и безопасности препарата использовали непараметрические методы оценки. Описательная статистика представлена для всех собранных в ходе исследования демографических данных, показателей эффективности и безопасности и фармакокинетических показателей.

Результаты

В исследовании I фазы приняли участие 39 добровольцев, средний возраст которых составил $25,69 \pm 4,22$ года (от 18 до 35 лет), средняя масса тела — $77,43 \pm 9,94$ кг (от $61,4 \pm 103,0$ кг), рост — $179,33 \pm 6,38$ см (от 165 до 195 см), средний показатель индекса массы тела (ИМТ) — $24,11 \pm 2,99$ кг/м². Для проведения анализа были использованы 2 популяции добровольцев: фармакокинетическая популяция (все добровольцы, завершившие исследование) и популяция безопасности (все добровольцы, применившие дозу исследуемого препарата и прошедшие процедуры оценки параметров его безопасности).

В рамках исследования I фазы были продемонстрированы хорошие безопасность и переносимость различных доз тафалгина при однократном подкожном введении здоровым добровольцам. В ходе эскалации достигнута максимальная доза препарата 7 мг, при этом не зарегистрировано ни одного случая дозолимитирующей токсичности (НЯ III степени тяжести и выше по Общим терминологическим критериям нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse

Events, CTCAE)). По оценке врачей-исследователей, переносимость тафалгина у всех добровольцев охарактеризована как «хорошая» или «отличная». Наиболее частыми НЯ, зарегистрированными в ходе исследования (более 5 % от общего числа НЯ), были: астения ($n = 11$; 28,20 %), сухость во рту ($n = 11$; 28,20 %), гипестезия ($n = 9$; 23,08 %), дискомфорт в голове ($n = 9$; 23,08 %). Наблюдаемые НЯ имели легкую степень тяжести, не требовали лечения и практически все разрешались выздоровлением. Не было зарегистрировано ни одного СНЯ, смертельные случаи не наблюдались. Не было обнаружено и отрицательной динамики по результатам оценки основных жизненно важных показателей, общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, ЭКГ-исследования.

Фармакокинетику тафалгина оценивали по его концентрации в плазме крови каждого добровольца после подкожного введения. У добровольцев 1-й когорты, получавших препарат в дозе 0,05 мг, не зарегистрировано ни одного значения концентрации выше нижнего предела количественного определения, в связи с чем данная когорта была исключена из анализа фармакокинетики. Усредненный график зависимости средней концентрации тафалгина от времени при подкожном однократном введении различным когортам добровольцев представлен на рис. 2. По всем показателям степени абсорбции препарата показана дозозависимость: с увеличением дозы отмечалось увеличение средних значений максимальной концентрации тафалгина после однократного введения в плазме крови и средних значений площади под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (см. рис. 2). Период достижения максимальной концентрации

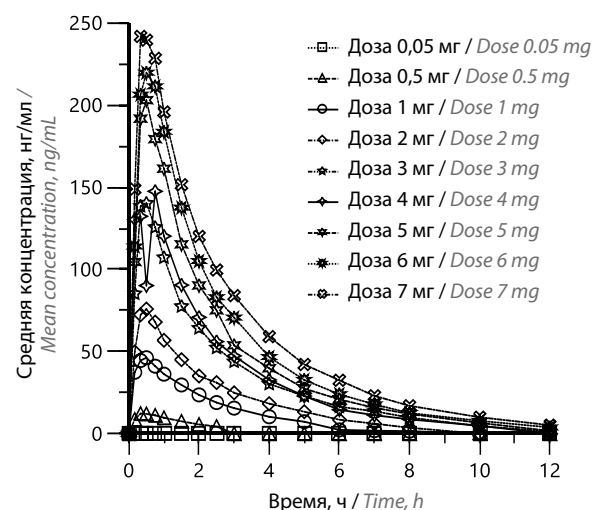


Рис. 2. Усредненный график зависимости средней концентрации тафалгина от времени для доз от 0,5 до 7 мг при подкожном однократном его введении здоровым добровольцам (линейный масштаб)

Fig. 2. Time dependence of mean tafalgina concentration for doses between 0.5 and 7 mg after single subcutaneous injection in healthy volunteers (linear scale)

препарата после подкожного введения в среднем составил 30 мин, что говорит о его быстрой абсорбции из подкожной жировой ткани.

После однократного введения тафалгин интенсивно распределялся не только в кровяном русле, но и в периферических тканях, о чем говорит показатель объема распределения (в среднем от 24 до 39 л), значительно превышающий объем циркулирующей крови. Вслед за распределением наступала достаточно быстрая фаза выведения: период полувыведения препарата составлял от 1,3 до 2,5 ч, таким образом, приблизительно за 15 ч он полностью выводился из системного кровотока. В целом подобные показатели элиминации характерны для терапевтических полипептидов, к каковым относится тафалгин. Среднее время удержания 1 молекулы препарата в организме человека составило $3,03 \pm 0,42$ ч, что также свидетельствует о быстром выведении лекарственного средства из организма. Показатели выведения (период полувыведения, MRT, константа элиминации) не демонстрировали дозовой зависимости.

Задачей клинического исследования II фазы было выяснить профиль безопасности и эффективности различных доз тафалгина у пациентов с болевым синдромом при злокачественных новообразованиях. На 1-м этапе были рандомизированы 42 пациента мужского и женского пола. Средний возраст больных в популяции (Mean \pm SD) составил $59,93 \pm 7,85$ года (от 41 до 70 лет), средняя масса тела (Mean \pm SD) – $73,94 \pm 14,59$ кг (от 45 до 105,0 кг), средний рост (Mean \pm SD) – $172,26 \pm 8,41$ см (от 148 до 188 см), средний показатель ИМТ (Mean \pm SD) – $24,93 \pm 4,93$ кг/м² (от 18,1 до 37,2 кг/м²). Пациенты были разделены на 6 групп, получавших различную стартовую дозу тафалгина: 1-я группа ($n = 6$) – 2 мг; 2-я группа ($n = 6$) – 3 мг; 3-я группа ($n = 12$) – 4 мг; 4-я группа ($n = 6$) – 5 мг; 5-я группа ($n = 6$) – 6 мг; 6-я группа ($n = 6$) – 7 мг. Все группы были сравнимы по демографическим характеристикам ($p > 0,05$). У подавляющего большинства пациентов (85,71 %), включенных в исследование, выявлены сопутствующие заболевания. Хронические заболевания были вне стадии обострения. Среди них наиболее часто встречались ишемия миокарда (у 69,05 % пациентов), миокардиальный фиброз (у 47,62 % пациентов), гипертонзия (у 33,33 % пациентов), хронический панкреатит (у 23,81 % пациентов), хронический бронхит (у 19,05 % пациентов), хронический гастрит (у 16,67 % пациентов), сахарный диабет 2-го типа (у 14,29 % пациентов), сосудистая энцефалопатия (у 11,9 % пациентов).

В ходе 1-го и 2-го этапов исследования были исключены 13 больных; 2 из них выбыли по причине появления в ходе исследования заболеваний или состояний, которые, по мнению врача-исследователя, ухудшали прогноз, а также делали невозможным дальнейшее участие в клиническом испытании. Два паци-

ента исключены в связи с неэффективностью терапии, под которой понимали необходимость применения разовой дозы тафалгина >7 мг и/или превышение максимальной суточной дозы препарата (>42 мг). Четыре больных выбыли из исследования по причине развития НЯ, требующего отмены тафалгина/морфина, 5 – из-за отказа от участия в клиническом испытании.

На 2-м этапе исследования 32 пациента мужского и женского пола с достаточным уровнем обезболивания на протяжении дня рандомизированы в 2 равные по числу участников группы. Входящие в них больные были сопоставимы по полу, возрасту, массе тела, росту и ИМТ ($p > 0,05$ во всех случаях), что обеспечивало исходную сравнимость групп с точки зрения статистических критериев. Краткие демографические характеристики групп пациентов, получавших тафалгин и морфин, представлены в табл. 1. Данные приведены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего.

Таблица 1. Демографические и антропометрические показатели пациентов на 2-м этапе исследования

Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of the patients at the 2nd stage of the trial

Показатель Parameter	Тафалгин Tafalgin	Морфин Morphine
Возраст, лет Age, years	60,06 \pm 2,235	60,19 \pm 2,082
Пол (м/ж), n Sex (m/f), n	11/5	12/4
Масса тела, кг Body weight, kg	73,31 \pm 4,495	74,31 \pm 3,65
Рост, см Height, cm	170,87 \pm 2,528	172,87 \pm 1,921
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	25,01 \pm 1,405	24,91 \pm 1,3

Все 32 пациента достигли достаточного обезболивающего эффекта на фоне применения тафалгина (первичная конечная точка исследования). Основные результаты анализа вторичных конечных точек представлены ниже.

Динамика среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS. На 1-м этапе по результатам анализа было установлено статистически значимое различие среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS между днями исследования в группах пациентов, получавших тафалгин в дозе 2 мг ($p < 0,00001$), 3 мг ($p < 0,03681$), 4 мг ($p < 0,00131$), 6 мг ($p < 0,00497$) и 7 мг ($p < 0,01788$), что свидетельствует о наличии положительной динамики выраженности боли в перечисленных группах и снижении интенсивности болевого синдрома под действием данного препарата. При этом в результате сравнительного анализа среднесуточного

балла интенсивности боли по шкале NRS в 1–10-е сутки значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было, что свидетельствует о том, что даже минимальная исследованная разовая доза тафалгина (2 мг) при средней суточной дозе в подгруппе на 10-е сутки 8,33 мг была достаточно эффективна внутри дозовой подгруппы при средней стартовой дозе морфина в данной подгруппе 18,33 мг.

На 2-м этапе исследования в группе пациентов, получавших морфин, по результатам анализа не было установлено значимого различия среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS между днями исследования (табл. 2); таким образом, внутригрупповая динамика болевых ощущений отсутствовала ($p = 0,88079$). Динамика среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS в группе тафалгина также не отмечалась, болевые ощущения пациентов были стабильны ($p = 0,46607$). Таким образом, препарат контролировал выраженность болевых ощущений так же хорошо, как и морфин, что доказывается межгрупповым сравнением: на всем протяжении 2-го этапа выраженность болевых ощущений между группами не различалась ($p > 0,05$).

Таблица 2. Динамика среднесуточного балла интенсивности боли по шкале Numeric rating scale for pain (NRS) на 2-м этапе исследования

Table 2. Dynamics of mean daily pain intensity score per the Numeric rating scale for pain (NRS) at the 2nd stage of the trial

Время введения, сут Time of administration, day	Тафалгин Tafalgin	Морфин Morphine	<i>p</i>
11-е 11 th	0,07 ± 0,16	0,12 ± 0,22	0,4392
12-е 12 th	0,18 ± 0,34	0,30 ± 0,38	0,5581
13-е 13 th	0,19 ± 0,26	0,24 ± 0,35	0,6814
14-е 14 th	0,16 ± 0,25	0,24 ± 0,35	0,5061
15-е 15 th	0,09 ± 0,22	0,28 ± 0,30	0,1252
16-е 16 th	0,14 ± 0,19	0,17 ± 0,21	0,3721
17-е 17 th	0,11 ± 0,15	0,17 ± 0,23	0,4656

Таким образом, эффект тафалгина не уступал морфину, и даже минимальная его доза 2 мг оказывала достаточный обезболивающий эффект, что было продемонстрировано на 1-м этапе исследования.

Средняя интенсивность боли за час в интервале между первым и вторым введением на 10-м визите. Результаты оценки представлены в табл. 3. В ходе анализа

ANOVA было установлено, что фактор группы (1-й этап) не оказывает статистически значимого влияния на среднюю интенсивность боли за час в интервале между 1-м и 2-м введением на 10-м визите ($p = 0,3964$), т. е. все исследованные дозы тафалгина в равной степени оказались эффективными.

Таблица 3. Средняя интенсивность боли между 1-м и 2-м введением тафалгина на 10-м визите

Table 3. Mean pain intensity between the 1st and 2nd tafalgin injections at visit 10

Доза тафалгина, мг Tafalgin dose, mg	Интенсивность боли за 1 ч (в баллах по Numeric rating scale for pain, NRS) Pain intensity in 1 hour (score per the Numeric rating scale for pain, NRS)
2	0,25 ± 0,27
3	0,30 ± 0,27
4	0,65 ± 0,82
5	0,13 ± 0,25
6	0,10 ± 0,22
7	0,38 ± 0,48

Динамика суточной дозы дополнительного анальгетика для купирования прорывной боли. Прорывная боль наблюдалась только у 3 (19 %) пациентов из 16 и лишь в первые 3 дня 1-го этапа исследования при подборе дозы препарата. Все эти больные были исключены из испытания в течение 1-го этапа. Среднее значение суточной дозы морфина за 1-е сутки составило 4,17 ± 3,82 мг, за 2-е сутки — 5,00 ± 5,00 мг, за 3-и сутки — 1,67 ± 2,89 мг. Максимальная суточная доза дополнительного анальгетика для купирования прорывной боли у пациента из 2-й группы (стартовая доза тафалгина 3 мг) за 2-е сутки оказалась равной 10 мг.

Качество ночного сна у пациентов. Результаты оценки качества ночного сна у пациентов на 1-м и 2-м этапах исследования представлены в табл. 4 и 5. Показано, что, несмотря на отсутствие статистически значимых групповых различий (на всех визитах $p > 0,05$ при межгрупповом сравнении), тафалгин проявляет тенденцию к улучшению качества ночного сна больных по сравнению с морфином.

Частота увеличения дозы препарата. На 2-м этапе ни одному пациенту из группы тафалгина ($n = 16$) не потребовалось увеличения дозы препарата.

Частота потребности в смене терапии. На 2-м этапе ни одному пациенту из группы тафалгина ($n = 16$) не потребовался перевод в группу морфина, так как тафалгин обеспечивал надлежащую степень обезболивания и хорошо переносился всеми больными.

Таблица 4. Качество ночного сна у пациентов по шкале Лайкерта при применении тафалгина (все дозы) на 1-м этапе исследования

Table 4. Quality of night sleep in patients receiving tafalgin (all doses) at the 1st stage of the study per the Likert scale

Время введения, сут Time of administration, day	Число пациентов с хорошим сном (6–8 ч), % Number of patients with good sleep (6–8 h), %	Число пациентов с удовлетворительным сном (4–6 ч), % Number of patients with satisfactory sleep (4–6 h), %
9-е 9 th	23,52 (8/34)	76,47 (26/34)
10-е 10 th	20,59 (7/34)	79,41 (27/34)

Сравнение предварительно установленной дозы морфина до начала исследования и дозы тафалгина, установленной в ходе 1-го этапа исследования. Перед началом исследования все пациенты, участвующие в 1-м этапе исследования, принимали морфин в индивидуально подобранной дозе, обеспечивающей достаточное обезболивание. Средняя стабильная суточная доза этого препарата для всех дозовых подгрупп тафалгина до начала исследования составляла 20,31 мг; 14 (33,33 %) пациентов получали морфин в дозе 10 мг, 18 (42,86 %) – в дозе 20 мг, 6 (14,29 %) – в суточной дозе 30 мг, 3 (7,14 %) – в суточной дозе 40 мг, 1 (2,38 %) – в дозе 60 мг. В процессе применения тафалгина на 1-м этапе проводилась корректировка дозировки до достижения пациентом дневной дозы, обеспечивающей достаточное обезболивание. Средняя суточная доза препарата на 10-м визите при пулировании всех дозовых подгрупп составила 8,25 мг, в дозовой подгруппе 2 мг – 8,33 мг, в дозовой подгруппе 3 мг – 6,80 мг, в дозовой подгруппе 4 мг – 10,10 мг, в дозовой подгруппе 5 мг – 7,25 мг, в дозовой подгруппе 6 мг – 8,80 мг, в дозовой подгруппе 7 мг – 6,00 мг. В результате оказалось возможным

сравнить индивидуальные дневные дозы морфина и тафалгина для каждого пациента, учтенного в исследовании. В среднем к 6–7-му дням 1-го этапа исследования пациенты получали стабильную дозу препарата. В расчет принимали среднюю дневную дозу тафалгина за 7–10 дней исследования и сравнивали с предварительно установленной дозой морфина для каждого пациента (рис. 3).

Построение аппроксимирующей линейной линии тренда дает соотношение 0,3381 доз морфина и тафалгина, вводимых внутримышечно. Таким образом, можно считать, что усредненная суточная доза тафалгина в целом в 3 раза меньше дозы морфина для того же пациента. Данные результаты можно использовать для обоснования предварительного выбора дневной дозы при переходе с морфина на тафалгин.

Конечные точки оценки безопасности. Число пациентов с зарегистрированными в течение всего периода исследования НЯ составило 90,48 % (38/42). В течение всего испытания у 38 больных было выявлено 198 НЯ, что в целом характерно для исходной тяжести состояния пациентов и наличия коморбидных патологий.

На 1-м этапе исследования (на фоне введения тафалгина) наиболее часто встречались такие НЯ, как астения (16,16 % от общего числа НЯ), снижение аппетита (7,58 %), головокружение (7,07 %), сонливость (5,05 %), седативное состояние (5,05 %). Степень тяжести НЯ была легкой (у 61,59 % пациентов) или средней (у 38,41 % пациентов). В подавляющем большинстве случаев (70,12 %) наступало завершение НЯ без негативных последствий. У 1 пациента на 1-м этапе исследования на фоне приема тафалгина в дозе 3 мг зарегистрирован симптомокомплекс, включавший 4 СНЯ (дыхательную недостаточность, острую сердечно-легочную недостаточность, отек легких, синдром полиорганной недостаточности), который привел к смерти. По оценке врачей-исследователей, развитие симптомокомплекса

Таблица 5. Качество ночного сна у пациентов по шкале Лайкерта при применении тафалгина и морфина на 2-м этапе исследования

Table 5. Quality of night sleep in patients receiving tafalgin or morphine at the 2nd stage of the study per the Likert scale

Время введения, сут Time of administration, day	Тафалгин Tafalgin		Морфин Morphine	
	Число пациентов с хорошим сном, % Number of patients with good sleep, %	Число пациентов с удовлетворительным сном, % Number of patients with satisfactory sleep, %	Число пациентов с хорошим сном, % Number of patients with good sleep, %	Число пациентов с удовлетворительным сном, % Number of patients with satisfactory sleep, %
11-е 11 th	37,5 (6/16)	62,5 (10/16)	18,75 (3/16)	81,25 (13/16)
12-е 12 th	31,25 (5/16)	68,75 (11/16)	12,5 (2/16)	87,5 (14/16)
13-е 13 th	31,25 (5/16)	68,75 (11/16)	12,5 (2/16)	87,5 (14/16)

Таблица 6. Число нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных у пациентов в ходе 2-го этапа исследования, абс. (% от общего числа НЯ)
Table 6. Number of adverse events (AE) registered in patients during the 2nd stage of the trial, abs. (% from total number of AEs)

НЯ AE	Всего Total	Морфин Morphine	Тафалгин Tafalgin
Анемия Anemia	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Астения Asthenia	4 (13,3)	4 (14,8)	0 (0)
Бессонница Insomnia	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Головокружение Vertigo	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Головокружение постуральное Benign paroxysmal positional vertigo	1 (3,3)	0 (0)	1 (33,3)
Задержка мочи Urinary retention	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Запор Constipation	6 (20,0)	4 (14,8)	2 (66,7)
Кашель Coughing	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0,0)
Одышка Labored breathing	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Периферический отек Peripheral edema	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Рвота Vomiting	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Седативное состояние Sedated state	2 (6,7)	2 (7,4)	0 (0)
Снижение аппетита Decreased appetite	2 (6,7)	2 (7,4)	0 (0)
Сомнолентность Drowsiness	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Сухость во рту Dry mouth	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Тошнота Nausea	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Флатуленция Flatulence	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Острая сердечно-легочная недостаточность (СНЯ) Acute cardiopulmonary failure (SAE)	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Отек легких (СНЯ) Pulmonary edema (SAE)	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Синдром полиорганной недостаточности (СНЯ) Multiple organ dysfunction syndrome (SAE)	1 (3,3)	1 (3,7)	0 (0)
Всего <i>Total</i>	30 (100)	27 (100)	3 (100)

Примечания: 1. Всего в 2 группах 32 пациента, по 16 в каждой группе. 2. СНЯ — серьезные нежелательные явления.
Notes: 1. There are 32 patients in total in 2 groups, 16 in each group. 2. SAE — severe adverse events.

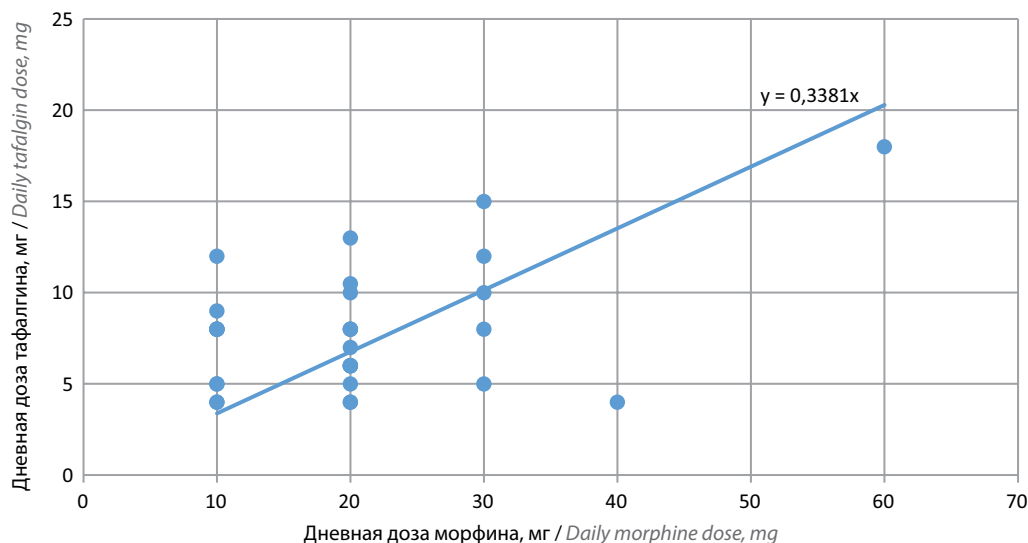


Рис. 3. Сравнение средних индивидуальных дневных доз морфина и тафалгина, определенных для пациентов в процессе корректировки доз на 1-м этапе исследования

Fig. 3. Comparison of mean individual daily doses of morphine and tafalgin determined for the patients during dose correction at the 1st stage of the trial

СНЯ не было связано с исследуемой терапией. По данным аутопсии причиной смерти послужило основное заболевание.

В течение 2-го этапа исследования у 10 (31,25 %) из 32 пациентов отмечены 30 НЯ. Анализ частоты встречаемости НЯ в группах тафалгина и морфина на 2-м этапе исследования представлен в табл. 6. Было показано, что профиль безопасности статистически значимо благоприятнее в группе тафалгина по сравнению с группой морфина: частота развития НЯ в группе морфина составила 50,0 %, при этом у 8 больных данной группы зарегистрированы 27 НЯ, а у 1 – СНЯ. Частота развития НЯ в группе тафалгина составила лишь 12,5 %, при этом у 2 пациентов данной группы зарегистрированы 3 НЯ. В результате сравнительного анализа наличия НЯ было выявлено значимое различие между группами ($p = 0,022$). При этом значимых различий по степени тяжести НЯ, наличию причинно-следственной связи развития НЯ с терапией и исходу НЯ между группами обнаружено не было.

Оценка опиоид-ассоциированных нежелательных явлений. Под опиоид-ассоциированными НЯ понимались галлюцинации, головокружение, дезориентация, дисфория, запор, затрудненное мочеиспускание, извращение вкуса, кожный зуд, крапивница, нарушение сна, рвота, седативный эффект, слабость, снижение аппетита, сухость во рту, судороги, сужение зрачков, тошнота, угнетение дыхания, эйфория. Данные о частоте развития таких НЯ в ходе исследования представлены в табл. 7 и 8. Показано, что после перевода пациентов с морфина на тафалгин в течение всех 10 дней титрации дозы отмечалось динамическое сокращение частоты встречаемости опиоид-ассоциированных состояний: если до начала терапии их частота составляла

Таблица 7. Частота развития опиоид-ассоциированных нежелательных явлений в исследуемых группах на 1-м этапе исследования (%)

Table 7. Frequency of opioid-associated adverse events in the studied groups at the 1st stage of the trial (%)

День Day	Тафалгин (все дозы) Tafalgin (all doses)
0-й (скрининг) 0 th (screening)	59,52 (25/42)
1-й 1 st	40,48 (17/42)
2-й 2 nd	28,57 (12/42)
3-й 3 rd	21,43 (9/42)
4-й 4 th	14,29 (6/42)
5-й 5 th	21,43 (9/42)
6-й 6 th	19,05 (8/42)
7-й 7 th	16,67 (7/42)
8-й 8 th	16,67 (7/42)
9-й 9 th	19,05 (8/42)
10-й 10 th	14,29 (6/42)

59,52 % (25/42), то по истечении 10 дней лечения тафалгином она снижалась до 14,29 % (6/42). Таким образом, тафалгин не только не вызывает опиоид-ассоциированных НЯ, но и способствует их снижению у пациентов, получавших ранее морфин (рис. 4).

Таблица 8. Частота развития опиоид-ассоциированных нежелательных явлений в исследуемых группах на 2-м этапе исследования (%)

Table 8. Frequency of opioid-associated adverse events in the studied groups at the 2nd stage of the trial (%)

День Day	Тафалгин Tafalgin	Морфин Morphine
11-й 11 th	18,75 (3/16)	31,25 (5/16)
12-й 12 th	12,50 (2/16)	37,50 (6/16)
13-й 13 th	6,25 (1/16)	18,75 (3/16)

Оценка аддиктивного потенциала тафалгина. На 11-м визите доля пациентов 1-й группы, которым потребовалось увеличение дозы морфина после перехода с тафалгина, составила 18,75 % (3/16), на 12-м визите потребности в увеличении дозы морфина не отмечалось ни у одного пациента данной группы, на 13-м визите необходимость в увеличении дозы морфина возникла в 6,25 % (1/16) случаев. По мнению врачей-исследователей, потребность в увеличении дозы этого препарата с течением времени обусловлена прогрессированием опухолевого процесса, что способствует нарастанию болевого синдрома и, как следствие, приводит к необходимости коррекции обезболивающей терапии.

По результатам оценки основных жизненно важных показателей, общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, ЭКГ-исследования отрицательная динамика не выявлена.

Таким образом, согласно результатам клинического исследования II фазы, применение тафалгина (раствор для подкожного введения) при приемлемом профиле безопасности позволило на протяжении всего испытания сохранить достаточный уровень обезболивания (NRS <3 баллов), сопоставимый с таковым при введении раствора морфина подкожно. Кроме того, перевод пациентов на тафалгин дал возможность снизить частоту типичных НЯ, вызванных приемом опиоидов.

Обсуждение

Тафалгин является высокоспецифичным агонистом $\mu 1$ -опиоидных рецепторов и практически не взаимодействует с остальными опиоидными рецепторами (взаимодействие с δ -рецепторами на 3 порядка ниже, чем с μ -опиоидными рецепторами, с остальными рецепторами оно не определяется). Различают 2 подтипа μ -рецепторов: активация $\mu 1$ -рецепторов вызывает выраженную анальгезию; активация $\mu 2$ -рецепторов приводит к угнетению дыхания, нарушениям сердечно-сосудистой системы типа брадикардии и подавлению моторики кишечника. Таким образом, высокая специфичность тафалгина к $\mu 1$ -рецепторам обеспечивает отсутствие побочных эффектов, характерных для большинства наркотических опиоидных обезболивающих препаратов.

Тафалгин взаимодействует как с периферическими, так и центральными рецепторами, однако преимущественно действует на спинальном уровне. После

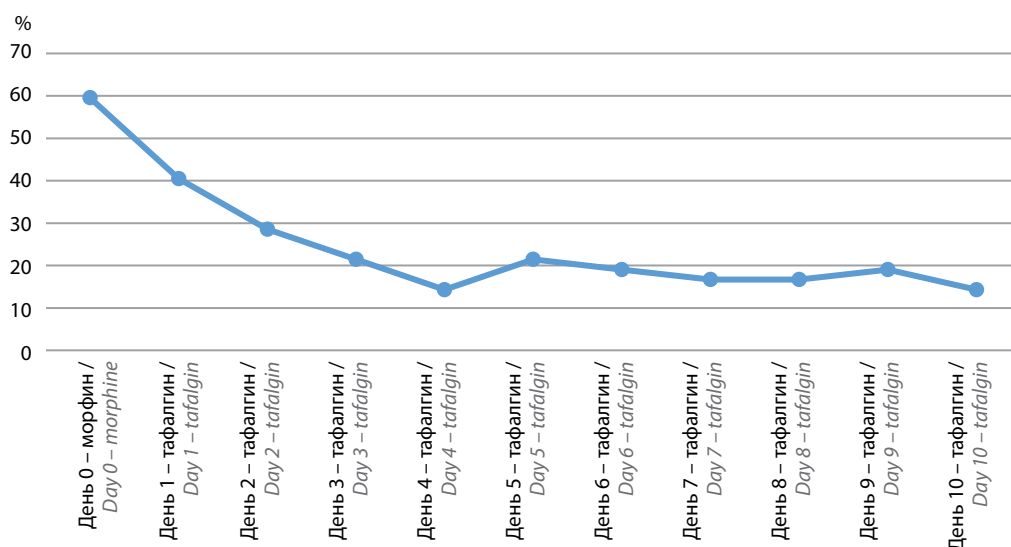


Рис. 4. Оценка частоты развития опиоид-ассоциированных нежелательных явлений при переходе с морфина на тафалгин на 1-м этапе исследования

Fig. 4. Evaluation of the frequency of opioid-associated adverse events during switching from morphine to tafalgin at the 1st stage of the study

связывания препарата с $\mu 1$ -рецепторами высвобождается G-белковый комплекс, что приводит к уменьшению выброса клеткой нейротрансмиттеров за счет уменьшения количества производимого циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), закрытия кальциевых каналов и открытия калиевых каналов, что, в частности, снижает прохождение болевого сигнала в ноцицепторах. Тафалгин активирует антиноцицептивную систему и таким образом нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на различных уровнях центральной нервной системы, а также изменяет интенсивность восприятия боли, воздействуя на высшие отделы головного мозга. Немаловажно, что связывание этого препарата с опиоидными рецепторами обратимо; таким образом, риск развития НЯ, связанных с гиперактивацией опиоидных рецепторов, отсутствует.

В наших доклинических и клинических исследованиях было показано, что фармакокинетический профиль тафалгина характеризуется рядом особенностей, опосредующих его высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности.

1. Препарат характеризуется быстрым достижением максимальной концентрации в плазме крови: в доклинических исследованиях она отмечалась через 0,5 ч после его введения; у здоровых добровольцев медиана максимальной плазматической концентрации варьировала от 0,33 до 0,5 ч. У профильных пациентов с болевым синдромом, вызванным онкологическим заболеванием, медиана значений времени достижения максимальной концентрации $T_{max, SS}$ составила 0,25; 0,7 и 0,5 ч для междозовых интервалов 8, 12 и 24 ч соответственно. Таким образом, во всех случаях наблюдается быстрое достижение максимальной плазматической концентрации препарата, что свидетельствует о быстром развитии клинического эффекта.
2. Система цитохрома P450 не участвует в биотрансформации пептидов, содержащих эндогенные аминокислоты, таким образом, риск лекарственных взаимодействий для тафалгина максимально низок [50], в отличие от опиоидов [51], метаболизируемых с участием ферментов системы цитохрома P450.
3. Фармакологическая активность тафалгина ассоциирована с исходной молекулой вещества. Таким образом, для обеспечения обезболивающего действия не требуется биотрансформация, в отличие от кодеина, представляющего собой пролекарство, метаболизирующееся с образованием морфина, что определяет низкую скорость наступления клинического эффекта кодеина [51].
4. Анализ продуктов биотрансформации тафалгина в образцах плазмы крови крыс показал, что пептиды и аминокислоты, образующиеся при биотрансформации этого препарата с учетом его химического строения, являются полными гомологами эндоген-

ных три- и дипептидов и аминокислот, обычных для общего метаболизма организма. Соответственно, данные пептиды и аминокислоты в большом количестве детектируются в норме в крови крыс. Данная картина характерна для пептидных препаратов, превращаемых тканевыми пептидазами в набор олигопептидов и аминокислот. Таким образом, период фармакодинамической активности тафалгина ограничен периодом существования исходной молекулы в крови, что обеспечивает прогнозируемую продолжительность его действия.

5. Тафалгин не кумулируется в организме: при многократном подкожном введении крысам характеристики его абсорбции и выведения не изменяются, не отмечается увеличения периода полувыведения или снижения константы элиминации препарата. Таким образом, в отсутствие кумуляции крайне низок риск развития непредвиденных НЯ на фоне применения тафалгина, а профиль его безопасности не меняется в зависимости от продолжительности использования.

Полученные в рамках исследовательской программы данные свидетельствуют о выраженной клинической эффективности тафалгина. Так, применение этого препарата позволило на протяжении исследования сохранить достаточное обезболивание, достигнутое предварительным внутримышечным введением морфина.

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. Полученные данные о кратности использования этого препарата демонстрируют, что даже в низком дозовом диапазоне (2–4 мг), характеризующемся благоприятным профилем безопасности, он позволяет в течение 8–12 ч контролировать болевой синдром, вызванный опухолевым процессом.

Однако патогенез боли, интенсивность ее восприятия и выраженность варьируют в индивидуальном порядке, в связи с чем доза тафалгина для надлежащего контроля болевого синдрома должна подбираться индивидуально. Кроме того, было показано, что после подбора оптимальной дозы и кратности суточного введения на 1-м этапе исследования ни одному пациенту в ходе 2-го этапа не понадобились ни повышение дозы, ни перевод в группу морфина, что говорит о стабильном воспроизводимом эффекте исследуемого препарата без формирования привыкания.

Не менее важным свидетельством эффективности тафалгина является то, что на фоне его применения ни у одного пациента с адекватно подобранной дозировкой не было отмечено эпизодов прорывной боли. Три случая прорывной боли (3/16; 19 %) были выявлены у больных, выбывших из исследования в ходе 1-го этапа, причем ее эпизоды отмечались только в первые

3 дня. Необходимо отметить, что даже на фоне подобранной опиоидной терапии частота случаев прорывной боли составляет 3–4 эпизода в день [41, 52], а полное ее отсутствие у 39 из 42 пациентов при лечении тафалгином свидетельствует о его стойком обезболивающем эффекте, сопоставимом с эффектом морфина [53]. Отсутствие прорывной боли на фоне применения тафалгина и его потенциально возможная эффективность в терапии этой патологии могут объясняться, в первую очередь, уникальными особенностями фармакокинетики данного препарата: в наших доклинических и клинических исследованиях показано, что при многократном его введении медиана достижения максимальной равновесной концентрации составляет 15 мин. Сверхбыстрое достижение максимальной концентрации тафалгина в крови ассоциировано со скорым достижением терапевтического эффекта, что объясняет перспективность дальнейшего изучения этого препарата в терапии прорывной боли. Начало его действия совпадает с искомым терапевтическим окном до 15 мин, эффект достаточно пролонгирован, а профиль безопасности благоприятен, а также отсутствуют лекарственные взаимодействия с опиоидными препаратами. Наличие этих характеристик, согласно текущему представлению о стандартах купирования прорывной боли, считается необходимым для возможности использования анальгетика при прорывной боли [48].

На фоне применения тафалгина после отмены морфина у пациентов отмечалось улучшение качества ночного сна на 1-м этапе исследования. Ни у одного пациента ночной сон не был короче 4 ч. На 2-м этапе исследования была показана статистически незначимая тенденция к улучшению качества сна (оцененного

по шкале Лайкерта) в группе тафалгина по сравнению с группой морфина: через 7 дней хорошее качество сна отмечено у 31,25 % (5/16) пациентов в группе тафалгина и лишь у 12,50 % (2/16) пациентов в группе морфина. При переходе на 2-й этап у пациентов, перешедших на терапию морфином, наблюдается ухудшение сна (рис. 5). Согласно полученным данным, улучшение качества сна в группе тафалгина свидетельствует как о выраженной эффективности препарата в отношении купирования болевого синдрома, так и о меньшем риске характерного для опиоидов негативного влияния на цикл сна/бодрствования, что будет более подробно изучено в дальнейших исследованиях [54].

Показано, что после перевода пациентов с морфина на тафалгин в течение всех 10 дней титрации дозы отмечалось динамическое сокращение частоты встречаемости опиоид-ассоциированных НЯ: если до начала терапии их частота составляла 59,52 % (25/42), то по истечении 10 дней терапии тафалгином она снизилась до 14,29 % (6/42). Таким образом, исследуемый препарат не только не вызывает опиоид-ассоциированных состояний, но и способствует их разрешению: НЯ, развивающиеся на фоне применения морфина, при смене анальгетика на исследуемый препарат проявлялись в меньшей степени или отсутствовали совсем.

Также полученные в ходе исследований I и II фазы данные свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности, отличной переносимости и широком терапевтическом диапазоне тафалгина, что выгодно отличает его от традиционных опиоидных препаратов. При клинически эффективной дозе 2 мг остальные дозировки до 7 мг хорошо переносятся и не ассоциированы с явлениями дозолимитирующей токсичности.

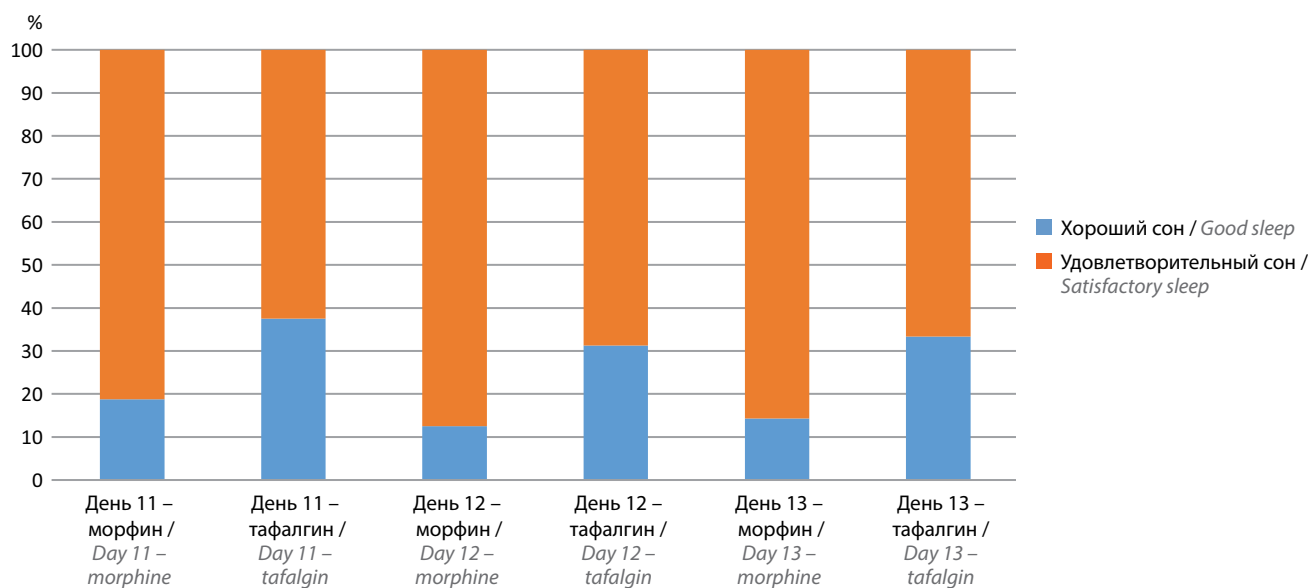


Рис. 5. Сравнение средней доли пациентов с хорошим и удовлетворительным качеством сна на 2-м этапе исследования в группах морфина и тафалгина

Fig. 5. Comparison of the mean percentage of patients with good and satisfactory sleep quality at the 2nd stage of the trial in the morphine and tafalgina groups

Профиль безопасности тафалгина с учетом его анальгетической эффективности, сопоставимой с сильными опиоидами, весьма высок. Исследование выявило значительное преимущество этого препарата по сравнению с морфином: на фоне его 7-дневного применения после титрации дозы отмечены всего 3 НЯ (у 2/16 (12,5 %) пациентов), тогда как при использовании морфина – 27 НЯ (у 8/16 (50 %) пациентов). В отличие от морфина, тафалгин не вызывал снижения аппетита, тошноты или рвоты. Частота случаев запора на фоне применения этого препарата была в 2 раза ниже, чем при использовании морфина. Крайне важно отметить, что, по предварительным данным, полученным в ходе исследования, тафалгин, вероятнее всего, не обладает аддиктивным потенциалом: после терапии пациентам не требовалось изменения дозы морфина, которое бы не было ассоциировано с прогрессированием основного заболевания. Предполагается дальнейшее исследование с подтверждением отсутствия аддиктивного потенциала тафалгина и проведением тестов на аддиктивность.

Также важно отметить, что на фоне применения тафалгина ни у одного пациента не было отмечено седативного состояния, ассоциированного со снижением внимания и способности к концентрации. Сонливость, нарушение памяти и концентрации – классические НЯ, развивающиеся в ответ на применение опиоидных препаратов [55, 56] и существенно снижающие качество жизни и работоспособность пациентов. Планируется дальнейшая оценка влияния тафалгина на концентрацию и внимание с целью подтверждения предварительных данных, полученных в ходе исследования II фазы.

Немаловажно и то, что тафалгин, в отличие от опиоидных препаратов [57], не оказывает тормозящего влияния на дыхательный центр: ни у одного пациента, получавшего этот препарат, не было отмечено одышки, тогда как в группе морфина затрудненное дыхание выявлялось. Однако для более убедительных данных о НЯ, ассоциированных с приемом тафалгина, необходимы дальнейшие более крупные подтверждающие исследования.

Данные о хорошем профиле безопасности тафалгина согласуются с нашими доклиническими исследованиями на крупных млекопитающих (собаках), в которых показан исключительно широкий диапазон

безопасности препарата при длительном введении. Многократное применение в течение 45 дней лекарственной формы тафалгина в суммарных дозах 11,25; 112,5 и 562,5 мг/кг практически не оказало влияния на функциональное состояние органов и систем организма животных, за исключением незначительных изменений в центральной нервной и сердечно-сосудистой системах, которые были обратимыми.

Заключение

В ходе клинических исследований I и II фаз была доказана высокая эффективность тафалгина, сопоставимая с эффективностью «золотого стандарта» обезболивания в паллиативной медицине – морфина.

Получен благоприятный профиль безопасности тафалгина. Выявленные в ходе описанных исследований НЯ были выражены слабо или умеренно и не угрожали жизни пациентов. Значимым фактом использования тафалгина является снижение числа опиоид-индуцированных НЯ у больных, изначально получавших парентерально морфин.

Важнейшим достижением исследования является установление эквивалентного анальгетического потенциала тафалгина, который при сравнении средних индивидуальных дневных доз морфина и тафалгина определен как 1:3.

Полученные фармакокинетические характеристики тафалгина при подкожном введении (достижение максимальной концентрации через 30 мин, период полувыведения препарата от 1,3 до 2,5 ч) позволяют применять его для терапии базового уровня боли, а также обуславливают перспективность дальнейшего изучения использования этого препарата у онкологических пациентов с прорывной болью, которые не могут принимать опиоиды перорально или плохо их переносят.

Данные, полученные в ходе первого в нашей стране клинического исследования нового селективного препарата тафалгин, тропного к опиоидным $\mu 1$ -рецепторам, однозначно демонстрируют его высокую эффективность и безопасность, а также указывают на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении. Результаты исследований I и II фаз дают уверенность в том, что это уникальное отечественное лекарственное средство, не имеющее зарубежных аналогов, обладает большим потенциалом.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Van den Beuken-van Everdingen M.H.J., de Rijke J.M., Kessels A.G. et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18(9):1437–49. DOI: 10.1093/annco/mdm056.
- Pign T., Fernandez L., Ayasso S., et al. Impact of radiation oncology practice on pain: a cross-sectional survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1204–10. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.040.
- Rietman J.S., Dijkstra P.U., Debreczeni R. et al. Impairments, disabilities and health related quality of life after treatment for breast cancer: a follow-up study 2.7 years after surgery. *Disabil Rehabil* 2004;26(2):78–84. DOI: 10.1080/09638280310001629642.
- Taylor K.O. Morbidity associated with axillary surgery for breast cancer. *ANZ J Surg* 2004;74(5):314–7. DOI: 10.1111/j.1445-1433.2004.02992.x.
- Bradley N., Davis L., Chow E. Symptom distress in patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. *J Pain Symptom Manage* 2005;30(2):123–31. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.02.015.
- Di Maio M., Gridelli C., Gallo C. et al. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2004;90(12):2288–96. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601810.
- Hwang S.S., Chang V.T., Cogswell J. et al. Study of unmet needs in symptomatic veterans with advanced cancer: incidence, independent predictors and unmet needs outcome model. *J Pain Symptom Manage* 2004;28(5):421–32. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.02.023.
- Van den Beuken-van Everdingen M.H.J., Hochstenbach L.M.J., Joosten E.A.J. et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016;51(6):1070–90. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340.
- Kroenke K., Theobald D., Wu J. et al. The association of depression and pain with health-related quality of life, disability, and health care use in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2010;40(3):327–41. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.12.023.
- Deng D., Fu L., Zhao Y.X. et al. The relationship between cancer pain and quality of life in patients newly admitted to Wuhan Hospice Center of China. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29(1):53–9. DOI: 10.1177/1049909111418636.
- Porter L.S., Keefe F.J. Psychosocial issues in cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15(4):263–70. DOI: 10.1007/s11916-011-0190-6.
- Rief W., Bardwell W.A., Dimsdale J.E. et al. Long-term course of pain in breast cancer survivors: a 4-year longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130(2):579–86. DOI: 10.1007/s10549-011-1614-z.
- Breivik H., Cherny N., Collett B. et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009;20(8):1420–33. DOI: 10.1093/annco/mdp001.
- He Q.-H., Liu Q.-L., Li Z. et al. Impact of epidural analgesia on quality of life and pain in advanced cancer patients. *Pain Manag Nurs* 2015;16(3):307–13. DOI: 10.1016/j.pmn.2014.08.003.
- Ovayolu N., Ovayolu Ö., Serçe S. et al. Pain and quality of life in Turkish cancer patients. *Nurs Health Sci* 2013;15(4):437–43. DOI: 10.1111/nhs.12047.
- Oliveira K.G., von Zeidler S.V., Podestá J. et al. Influence of pain severity on the quality of life in patients with head and neck cancer before antineoplastic therapy. *BMC Cancer* 2014;14:39. DOI: 10.1186/1471-2407-14-39.
- Bona L.G., Geleta D., Dulla D. et al. Ecomic burden of cancer on cancer patients treated at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital. *Cancer Control*. 2021;28:107327482110 09252. DOI: 10.1177/10732748211009252.
- Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации. 2016. Доступно по: https://b67c110e-c342-4f50-9588-194d66f0d842.filesusr.com/ugd/b488e5_3a5e5299af1645fda81a3cf6d5f2cdd6.pdf. [Chronic pain syndrome (CBS) in adult patients in need of palliative care. Clinical recommendations. 2016. (In Russ.)]. Available at: https://b67c110e-c342-4f50-9588-194d66f0d842.filesusr.com/ugd/b488e5_3a5e5299af1645fda81a3cf6d5f2cdd6.pdf.
- Cleary J.F. The pharmacologic management of cancer pain. *J Palliat Med* 2007;10(6):1369–94. DOI: 10.1089/jpm.2007.9842.
- Anekar A.A., Cascella M. WHO Analgesic Ladder, in StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>
- WHO, WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2018. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>.
- Bennett M., Paice J.A., Wallace M. Pain and opioids in cancer care: benefits, risks, and alternatives. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017;37:705–13. DOI: 10.1200/EDBK_180469.
- Kosten T.R., George T.P. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect* 2002;1(1):13–20. DOI: 10.1151/spp021113.
- Невзорова Д.В., Абузарова Г.Р., Полевиченко Е.В., Шершакова Л.В. Доступность опиоидных анальгетиков в лечении хронической боли в России. Современное состояние проблемы. Обзор. *Pallium: Паллиативная и хосписная помощь* 2020;2(7). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45812916&>. [Nevzorova D.V., Abuzarova G.R., Polevichenko E.V., Shershakova L.V. Availability of opioid analgesics in the treatment of chronic pain in Russia. The current state of the problem. Review. *Pallium: Palliativnaya i hospitsnaya pomoshch' = Pallium Palliative and Hospice Care* 2020;2(7). (In Russ.)]. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45812916&>.
- Mercadante S. Options for treating pain in cancer patients with dysphagia. *Drugs* 2017;77(6):629–35. DOI: 10.1007/s40265-017-0710-8.
- Storey P., Hill H.H., St. Louis R.H., Tarver E.E. Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms. *J Pain Symptom Manage* 1990;5(1):33–41. DOI: 10.1016/S0885-3924(05)80007-7.
- Bhattacharyya G.S. Oral systemic therapy: not all “win-win”. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2010;31(1):1–3. DOI: 10.4103/0971-5851.68844.
- Letizia M., Shenk J., Jones T.D. Intermittent subcutaneous injections of pain medication: effectiveness, manageability, and satisfaction. *Am J Hosp Palliat Care* 1999;16(4):585–92. DOI: 10.1177/104990919901600407.
- Fürst P., Lundström S., Klepstad P., Strang P. Continuous subcutaneous infusion for pain control in dying patients: experiences from a tertiary palliative care center. *BMC Palliat Care* 2020;19(1):172. DOI: 10.1186/s12904-020-00681-3.
- Crane R.A. Intermittent subcutaneous infusion of opioids in hospice home care: an effective, economical, manageable option. *Am J Hosp Palliat Care* 1994;11(1):8–12. DOI: 10.1177/104990919401100103.
- Harned M., Sloan P. Safety concerns with long-term opioid use. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(7):955–62. DOI: 10.1080/14740338.2016.1177509.
- Benyamin R., Trescot A.M., Datta S. et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11(2):105–20.
- Daniell H.W. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 2002;3(5):377–84. DOI: 10.1054/jpai.2002.126790.

34. Abs R., Verhelst J., Maeyaert J. et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2215–22. DOI: 10.1210/jcem.85.6.6615.
35. Daniell H.W. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of malignant pain. *J Pain* 2008;9(1):28–36. DOI: 10.1016/j.jpain.2007.08.005.
36. Walker J.M., Farney R.J., Rhondeau S.M. et al. Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing. *J Clin Sleep Med* 2007;3(5):455–61.
37. Strassels S.A. Cognitive effects of opioids. *Curr Pain Headache Rep* 2008;12(1):32–6. DOI: 10.1007/s11916-008-0007-4.
38. Boom M., Niesters M., Sarton E. et al. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Curr Pharm Des* 2012;18(37):5994–6004. DOI: 10.2174/138161212803582469.
39. Kata V., Vitch M.B., Jones M.R. et al. Opioid addiction, diversion, and abuse in chronic and cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2018;12(2):124–30. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000333.
40. Bruera E., Paice J.A. Cancer pain management: safe and effective use of opioids. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015:e593–9. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e593.
41. Mercadante S., Portey R.K. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. *Pain* 2016;157(12):2657–63. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000721.
42. Portey R.K., Payne D., Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81(1–2):129–34. DOI: 10.1016/s0304-3959(99)00006-8.
43. Bruera E., Fainsinger R., MacEachern T., Hanson J. The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates. A preliminary report. *Pain* 1992;50(1):75–7. DOI: 10.1016/0304-3959(92)90114-Q.
44. Fine P.G., Busch M.A. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers. *J Pain Symptom Manage* 1998;16(3):179–83. DOI: 10.1016/S0885-3924(98)00045-1.
45. Gómez-Batiste X., Madrid F., Moreno F. et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002;24(1):45–52. DOI: 10.1016/s0885-3924(02)00421-9.
46. Davies A., Zeppetella G., Andersen S. et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain* 2011;5(7):756–63. DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.12.004.
47. Taylor D.R., Webster L.R., Chun S.Y. et al. Impact of breakthrough pain on quality of life in patients with chronic, noncancer pain: patient perceptions and effect of treatment with oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC, ACTIQ). *Pain Med* 2007;8(3):281–8. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2007.00298.x.
48. Абузарова Г.Р., Лапина С.Е., Сарманаева Р.Р. «Прорывная боль» — новый термин, не новая проблема. *Российский журнал боли* 2017;54(3–4):8–17. [Abuzarova G.R., Lapina S.E., Sarmanaeva R.R. “Breakthrough pain” is a new term, not a new problem. *Rossiiskij zhurnal boli* = Russian Journal of Pain 2017;54(3–4):8–17. (In Russ.)].
49. Pitt J.J. Principles and applications of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical biochemistry. *Clin Biochem Rev* 2009;30(1):19–34.
50. Ogu C.C., Maxa J.L. Drug interactions due to cytochrome P450. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2000;13(4):421–3. DOI: 10.1080/08998280.2000.11927719.
51. Smith H.S. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009;84(7):613–24.
52. Mercadante S., Intravaia G., Villari P. et al. Intravenous morphine for breakthrough (episodic) pain in an acute palliative care unit: a confirmatory study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(3):307–13. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.04.018.
53. Mercadante S., Villari P., Ferrera P. et al. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic (breakthrough) pain using a fixed ratio with the oral daily morphine dose. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(4):352–9. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2003.09.006.
54. Jakobsen G., Engstrøm M., Fayers P. et al. Sleep quality with WHO Step III opioid use for cancer pain. *BMJ Support Palliat Care* 2019;9(3):307–15. DOI: 10.1136/bmjspcare-2017-001399.
55. Kamboj S.K., Tookman A., Jones L., Curran V.H. The effects of immediate-release morphine on cognitive functioning in patients receiving chronic opioid therapy in palliative care. *Pain* 2005;117(3):388–95. DOI: 10.1016/j.pain.2005.06.022.
56. Okamoto Y., Tsuneto S., Tsugane M. et al. A retrospective chart review of opioid-induced nausea and somnolence on commencement for cancer pain treatment. *J Opioid Manag* 2010;6(6):431–4. DOI: 10.5055/jom.2010.0041.
57. Sugawara H., Uchida M., Suzuki S. et al. Analyses of respiratory depression associated with opioids in cancer patients based on the Japanese adverse drug event report database. *Biol Pharm Bull* 2019;42(7):1185–91. DOI: 10.1248/bpb.b19-00105.

Вклад авторов

В.С. Косоруков: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

Г.Р. Абузарова: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, научное редактирование статьи, редактирование статьи;

Е.Р. Захарочкина: редактирование статьи;

О.Ю. Гамзельва: обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, техническая рецензия и доработка, редактирование статьи;

К.А. Яценко: обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Authors' contribution

V.S. Kosorukov: data analysis and interpretation, article writing;

G.R. Abuzarova: data analysis and interpretation, article writing, scientific editing of the article, article editing;

E.R. Zakharochkina: article editing;

O.Yu. Gamzeleva: review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, technical review and revision, article editing;

K.A. Yatsenko: review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Косоруков / V.S. Kosorukov: <http://orcid.org/0000-0002-8462-2178>

Г.Р. Абузарова / G.R. Abuzarova: <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>

О.Ю. Гамзельва / O.Yu. Gamzeleva: <https://orcid.org/0000-0003-3171-2847>

К.А. Яценко / K.A. Yatsenko: <https://orcid.org/0000-0003-4109-7278>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

Financing. The study was conducted with the support of the company PharmFirma "Sotex".

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протоколы исследований одобрены Советом по этике при Минздраве России (протокол исследования № KI/0919-3, версия 1.0 от 27.01.2020 г. — выписка из протокола № 213 заседания Совета по этике от 07.04.2020 г.; протокол исследования № KI/0918-1, версия 1.0 от 29.10.2018 г. — выписка из протокола № 182 заседания Совета по этике от 04.12.2018 г.).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The research protocols were approved by the Ethics Council under the Ministry of Health of Russia (Study Protocol No. KI/0919-3, version 1.0 dated 27.01.2020 — extract from Protocol No. 213 of the Ethics Council Meeting dated 07.04.2020; study Protocol No. KI/0918-1, version 1.0 dated 29.10.2018 — extract from Protocol No. 182 of the Ethics Council Meeting dated 04.12.2018).

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 16.05.2022. **Принята к публикации:** 10.06.2022.

Article submitted: 16.05.2022. **Accepted for publication:** 10.06.2022.