

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-36-47>

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

А.Е. Карелов¹, А.М. Овезов², И.Б. Заболотских³⁻⁵, В.Э. Хороненко⁶, Г.Р. Абузарова⁶, Т.С. Мусаева³, Т.В. Клыпа⁷, Г.В. Родоман^{8, 9}, М.И. Александров⁸, С.А. Божкова¹⁰, А.В. Боярков¹¹, А.Л. Потапов¹², И.В. Шаймарданов¹³, Д.В. Емельянов¹⁴, С.А. Ильин¹⁵, Е.В. Недуруев¹⁶, Н.П. Шевченко¹⁷, Г.С. Соловьев¹⁸, А.С. Сорокин¹⁹, О.Ю. Гамзелева²⁰, Ю.Н. Краевская²⁰

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1;

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

⁴ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; Россия, 141534 Московская обл., г.о. Солнечногорск, д. Лыткино, 777;

⁵ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350012 Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2;

⁶Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁷ГБУ «Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый б-р, 28;

⁸ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127015 Москва, ул. Писцовая, 10;

⁹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; Россия, 195427 Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8;

¹¹ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 142770 Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, 8;

¹²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

¹³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала»; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

¹⁴ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603126 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

¹⁵Клиническая больница АО «Группа компаний «Медси»; Россия, Московская обл., 143442 г. о. Красногорск, пос. Отрадное, 2, стр. 1;

¹⁶ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Минздрава Курской обл.; Россия, 305524 Курская обл., Курский р-н, х. Кислино, ул. Елисева, 1;

¹⁷ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1»; Россия, 350040 Краснодар, ул. Дмитрова, 146;

¹⁸ФГБУ «1472 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России; Россия, 299001 Севастополь, Госпитальный спуск, 1;

¹⁹ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова»; Россия, 117997 Москва, Стремянный пер., 36;

²⁰ЗАО «ФармФирма «Сотекс»; Россия, 115201 Москва, Каширское шоссе, 22, корп. 4, стр. 7

Контакты: Алексей Евгеньевич Карелов a.karelov@mail.ru

Введение. Роль пептидов в регуляции антиноцицептивной системы все чаще становится объектом исследования ученых. Первый зарегистрированный пептидный анальгетик тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида ацетат, который сегодня можно применять в клинической практике, появился в России под названием Тафалгин® (ЗАО ФармФирма «Сотекс», Россия). Эффективность и безопасность этого лекарственного средства в послеоперационном обезболивании у различных когорт пациентов была оценена в рамках всероссийской мультицентровой проспективной наблюдательной программы «НИКИТА» («Неинтервенционное клиническое исследование Тафалгина®»). **Цель исследования** – анализ эффективности и безопасности Тафалгина® в послеоперационном обезболивании в различных областях хирургии.

Материалы и методы. В наблюдательную программу «НИКИТА» вошли 887 пациентов, в том числе со злокачественными новообразованиями различных локализаций из 15 исследовательских центров разных городов России. Всем больным проведено хирургическое вмешательство в различных анатомических областях в условиях общей, регионарной или комбинированной анестезии. Принципиальная схема послеоперационного обезбоживания базировалась на мультимодальном подходе, при котором наряду с пептидным опиоидным агонистом использовали ацетаминофен, ингибиторы циклооксигеназы в сочетании с регионарной анестезией или без нее. В исследовании также были включены пациенты, которым выполняли операции небольшого объема, а обезбоживание проводили в режиме монотерапии Тафалгином® с последующим переходом на ингибиторы циклооксигеназы. Первичной конечной точкой наблюдательной программы «НИКИТА» был ответ на терапию после первого применения Тафалгина®. Под ответом на лечение подразумевали снижение выраженности болевого синдрома по числовой рейтинговой шкале через 15–60 мин после подкожной инъекции препарата и сохранение анальгетического эффекта через 3 ч. Вторичными конечными точками наблюдения считали среднее время начала анальгезии после введения 1-й разовой дозы препарата (в мин), продолжительность действия разовой дозы препарата, виды и частоту нежелательных реакций, в том числе серьезных, в частности, со стороны центральной нервной, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, возникших в ходе наблюдательной программы, а также удовлетворенность обезбоживанием пациентов и врачей. Для оценки значимости изменения интенсивности боли в покое и при движении во времени с учетом вида операции использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями, для попарного сравнения двух временных периодов – *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Различия считались значимыми при $p = 0,05$.

Результаты. Статистически значимое снижение интенсивности боли в общей группе больных отмечено уже к 15-й минуте после введения Тафалгина® и достигло минимального значения через 40 мин после инъекции препарата ($p < 0,05$). Доля пациентов, ответивших на обезбоживающую терапию Тафалгином®, составила 96,5 %. При применении препарата чаще всего отмечали незначимое (10–15 мм рт. ст.) снижение артериального давления (1,7 % случаев) и головокружение (1 % случаев). У некоторых больных наблюдалось несколько нежелательных реакций. Удовлетворенность обезбоживающим действием Тафалгина® была довольно высокой как у пациентов, так и у врачей-исследователей.

Заключение. Тафалгин® обладает выраженным анальгезирующим действием и эффективен для обезбоживания после хирургических вмешательств разных объема и травматичности. Применение этого препарата ассоциируется с низкой частотой развития нежелательных реакций и отсутствием депрессии дыхания в спектре побочных эффектов, свойственных опиоидным агонистам. Таким образом, Тафалгин® может быть рекомендован к применению в клинической практике для послеоперационного обезбоживания после разных видов хирургических вмешательств.

Ключевые слова: послеоперационная анальгезия, пептидный анальгетик, Тафалгин®

Для цитирования: Карелов А.Е., Овезов А.М., Заболотских И.Б. и др. Селективный опиоидный агонист Тафалгин® как компонент послеоперационного обезбоживания в различных областях хирургии: наблюдательное многоцентровое исследование «НИКИТА». Опухли головы и шеи 2024;14(2):36–47.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-36-47>

Selective opioid agonist Taphalgin® as a component of postoperative analgesia in various surgical areas: “NIKITA” observational multicenter study

A.E. Karelov¹, A.M. Ovezov², I.B. Zabolotskikh³⁻⁵, V.E. Khoronenko⁶, G.R. Abuzarova⁶, T.S. Musaeva³, T.V. Klypa⁷, G.V. Rodoman^{8,9}, M.I. Alexandrov⁸, S.A. Bozhkova¹⁰, A.V. Boyarkov¹¹, A.L. Potapov¹², I.V. Shaimardanov¹³, D.V. Yemelyanov¹⁴, S.A. Ilyin¹⁵, E.V. Neduruyev¹⁶, N.P. Shevchenko¹⁷, G.S. Solovyov¹⁸, A.S. Sorokin¹⁹, O.Yu. Gamzeleva²⁰, Yu.N. Kraevskaya²⁰

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; Bld. 1, 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

³Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

⁴Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology; 777 Lytkino, Solnechnogorsk, Moscow Region 141534, Russia;

⁵Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2 Krasnykh Partizan St., Krasnodar 350012, Russia;

⁶P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁷Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 28 Orekhovy bul'var, Moscow 115682, Russia;

⁸City Clinical Hospital No. 24, Moscow Healthcare Department; 10 Pistovaya St., Moscow 127015, Russia;

⁹Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

¹⁰R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia; 8 Akademika Baykova St., Saint Petersburg 195427, Russia;

¹¹Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan, Kommunarka, Moscow 142770, Russia;

¹²A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

¹³Republican Clinical Oncological Dispensary named after Prof. M. Z. Sigal; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan 420029, Russia;

¹⁴Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603126, Russia;

¹⁵Clinical Hospital of Medsi Group of Companies; Bld. 1, 2 Otradnoye, Moscow Region, Krasnogorsk 143442, Russia;

¹⁶Kursk Oncological Scientific and Clinical Center named after G.E. Ostroverkhov, Ministry of Health of the Kursk Region; 1 Eliseeva St., Kislino, Kursk District, Kursk Region 305524, Russia;

¹⁷Clinical Oncological Dispensary No. 1; 146 Dmitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

¹⁸1472 Naval Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; 1 Hospital Descent, Sevastopol 299001, Russia;

¹⁹Plekhanov Russian University of Economics; 36 Stremyanny Lane, Moscow 117997, Russia;

²⁰PharmFirma "Sotex"; Bld. 7, Block 4, 22 Kashirskoe Shosse, Moscow 115201, Russia

Contacts: Alexey Evgenievich Karelov a.karelov@mail.ru

Introduction. The role of peptides in antinociceptive system regulation has become a subject of interest for scientists worldwide. The first registered peptide analgesic tyrosyl-D-arginyl-phenylalanyl-glycinamide acetate which currently can be used in clinical practice was developed in Russia under the name Taphalgin® (PharmFirma "Sotex", Russia). The effectiveness and safety of this pharmaceutical in postoperative pain management was evaluated in the all-Russia multicenter prospective observation program NICITA (Non-interventional Clinical Trial of Taphalgin®).

Aim. To analyze the effectiveness and safety of Taphalgin® in postoperative pain management in various surgical fields.

Materials and methods. The observational program NICITA included 887 patients including patients with malignant tumors of various locations from 15 study centers in different Russian cities. All patients underwent surgical interventions in various anatomical areas under general, regional and combination anesthesia. The principal scheme of postoperative pain management was based on the multimodal approach which included peptide opioid agonist alongside acetaminophen, cyclooxygenase inhibitors in combination with regional anesthesia or without it. The study also included patients who underwent small-volume surgeries, and pain was managed through Taphalgin® monotherapy with subsequent switch to cyclooxygenase inhibitors. The primary endpoint of the NICITA observational program was response to therapy after the first Taphalgin® administration. Decreased pain syndrome per the numerical rating scale 15–60 min after subcutaneous injection and maintenance of analgesic effect 3 h later were considered treatment response. The secondary endpoints included mean time to analgesia start after administration of the 1st single drug dose (in min), duration of effect, types and frequency of adverse reactions including serious in the central nervous system, pulmonary system, gastrointestinal tract developed during the observational program, as well as patient and research physician satisfaction with pain management. To evaluate the significance of pain intensity change at rest and in motion in time, analysis of variance with repeat measurements was used; for pairwise comparison of two time periods, Student's t-test for dependent samples was used. The differences were considered significant at $p = 0.05$.

Results. Statistically significant decrease in pain intensity in the total patient group was observed 15 minutes after Taphalgin® administration; it reached its minimum 40 min after the injection ($p < 0.05$). The percentage of patients responding to analgesic therapy with Taphalgin® was 96.5 %. During administration of the drug, insignificant decrease (10–15 mmHg) in arterial blood pressure (1.7 % of cases) and vertigo (1 % of cases) were observed. In some patients, several adverse reactions were observed. Satisfaction with analgesic effect of Taphalgin® was relatively high both in patients and research physicians.

Conclusion. Taphalgin® has pronounced analgesic effect and is effective for pain management after surgical interventions of various volumes and injury level. The use of this drug is associated with low rate of adverse reactions and absence of pulmonary depression characterizing opioid agonists. Therefore, Taphalgin® can be recommended for clinical use for postoperative pain management after various types of surgical interventions.

Keywords: postoperative analgesia, peptide analgesic, Taphalgin®

For citation: Karelov A.E., Ovezov A.M., Zabolotskikh I.B. et al. Selective opioid agonist Taphalgin® as a component of postoperative analgesia in various surgical areas: "NIKITA" observational multicenter study. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(2):36–47. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-36-47>

Введение

По мнению многих исследователей, качество терапии послеоперационного болевого синдрома по-прежнему неудовлетворительно [1]. Так, R.A. Armstrong и соавт. показали, что у 75 % больных после хирургических вмешательств уровень боли в послеоперационный период достигает высокой и умеренной интенсивности [2]. Поэтому разработка новых эффективных и безопасных схем фармакотерапии боли после операции остается актуальной задачей современной анестезиологии.

В настоящее время терапия послеоперационной боли заключается в максимально широком применении мультимодального подхода. Предложенный около 30 лет назад [3], он сохраняет свою актуальность и подталкивает к поиску наиболее эффективных сочетаний средств для обезболивания.

Основопологающим принципом мультимодальной анальгезии является применение фармакологических препаратов с различными механизмами антиноцицептивного действия, при этом их анальгетический эффект должен суммироваться. Наиболее часто в клинической практике используется комбинация ингибиторов циклооксигеназы, местных анестетиков (для регионарных методов анестезии) и агонистов опиоидных рецепторов. В то же время продолжается изучение возможности расширения списка анальгезирующих лекарственных средств. Усилить эффективность стандартной схемы обезболивания предлагается добавлением антиконвульсантов, антидепрессантов, стероидных анальгетиков, инфузии кетамина, лидокаина, дексмететомидина, солей магния и др. [4], однако это пока не привело к созданию устойчивой мультимодальной схемы. Прорыв в этой области связывают с появлением нового подхода к послеоперационной анальгезии с использованием высокотехнологичных методов регионарного обезболивания, углублением фундаментальных представлений о механизмах боли и др. Среди перспективных решений особое место занимают поиск и внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств.

В последние десятилетия интерес ученых разных стран вызывает определение роли пептидов в регуляции антиноцицептивной системы. Как следствие, в мировой фармацевтике появились новые обезболивающие пептидные препараты, привлекательные своим природным происхождением, высокой эффективностью, возможностью использования в малых дозах и отсутствием побочных реакций [5–10].

В начале XXI в. было проведено немало работ, посвященных поиску новых молекул пептидных анальгетиков, но ни одна из них не дошла до фармакопейной стадии, что связано с метаболической нестабильностью, трудностями в преодолении гематоэнцефалического барьера и низкой биодоступностью данных

молекул. Большинство исследований проводилось в странах с максимальным количеством пептидных разработок – в Японии и Китае, а также в России, США и Европе, но первый зарегистрированный пептидный анальгетик появился в России. Этот новый препарат под названием тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида ацетат – Тафалгин® (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) – сегодня можно применять в клинической практике.

Следует отметить, что эффективность Тафалгина® в терапии послеоперационной боли уже была показана в простом слепом многоцентровом сравнительном рандомизированном исследовании с участием 250 пациентов с послеоперационной болью после плановых операций средней степени травматичности. Данный препарат по эффективности не уступает тримеперидину (промедолу) и характеризуется хорошей переносимостью [11]. В рамках дальнейшего изучения спектра использования Тафалгина® в повседневной клинической практике, а также для получения дополнительных данных о его эффективности и безопасности у разных категорий больных проведена всероссийская мультицентровая проспективная наблюдательная программа «НИКИТА» («Неинтервенционное клиническое исследование Тафалгина®»). В данной статье рассмотрены результаты применения Тафалгина® у пациентов в раннем послеоперационном периоде (наблюдательная программа «НИКИТА-А»).

Цель исследования – анализ эффективности и безопасности послеоперационного применения препарата Тафалгин® в различных областях хирургии.

Материалы и методы

Проанализирован опыт применения Тафалгина® у 887 пациентов, в том числе со злокачественными новообразованиями различных локализаций, с марта 2023 г. по май 2024 г. получавших лечение в 15 крупных медицинских центрах разных городов России (Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Краснодара, Курска, Обнинска, Севастополя).

Всем исследуемым пациентам проведено хирургическое вмешательство в различных анатомических областях в условиях общей, регионарной или сочетанной анестезии. В табл. 1 представлена характеристика больных, а в табл. 2 – их распределение по видам хирургических вмешательств.

До включения в исследование каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на сбор, хранение и анализ его обезличенных, закодированных данных.

Критерии включения:

- возраст 18 лет и старше;
- первое назначение Тафалгина® с целью купирования болевого синдрома средней и сильной интенсивности после хирургического вмешательства;

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 887$)**Table 1.** Characteristics of the patients included in the study ($n = 887$)

Показатель Parameter	Значение Value
Возраст, лет: Age, years: Mean \pm SD Me [Q ₁ ; Q ₃]	53,9 \pm 15,6 56,0 [40,0; 67,0]
Индекс массы тела, кг/м ² : Body mass index, kg/m ² : Mean \pm SD Me [Q ₁ ; Q ₃]	27,5 \pm 6,1 26,3 [23,7; 30,3]
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%): мужской male женский female	341 (38,4) 546 (61,6)

Примечание. Mean – среднее значение, SD – стандартное отклонение; Me – медиана, Q₁ – 1-й квартиль; Q₃ – 3-й квартиль.

Note. SD – standard deviation; Me – median, Q₁ – 1st quartile; Q₃ – 3rd quartile.

- наличие подписанной и датированной пациентом формы информированного согласия.
- Критерии невключения:
 - противопоказания к применению Тафалгина® в соответствии с утвержденной общей характеристикой лекарственного препарата (гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, острая интоксикация препаратами центрального действия (анальгетики, психотропные и снотворные препараты), алкогольная интоксикация);
 - беременные или кормящие женщины;
 - любые причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в наблюдательной программе.
- Критерии исключения:
 - невозможность по любым причинам выполнить протокол исследования;
 - отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Принципиальная схема послеоперационного обезболивания состояла в применении мультимодального подхода к лечению боли, основанного на комбинации пептидного опиоидного агониста с ацетаминофеном (парацетамол), ингибиторами циклооксигеназы на фоне действия подходящего метода регионарной анестезии или без него. Триггером к применению анальгетика была боль на уровне 4 баллов и выше по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Стратегию лечения каждого пациента определял лечащий врач, исходя из стандартов текущей практики. В анализ также вошли

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту, индексу массы тела, полу и типу операционных вмешательств ($n = 887$)**Table 2.** Patient distribution per age, body mass index, sex, and type of surgical intervention ($n = 887$)

Вид операции Surgery type	Абс. (%) Abs. (%)
Операции на прямой кишке Rectum surgeries	30 (3,4)
Абдоминальные операции Abdominal surgeries	134 (15,1)
Гинекологические операции Gynecological surgeries	254 (28,6)
Операции на голове и шее Head and neck surgeries	26 (2,9)
Ортопедические операции, травмы и раны Orthopedic surgeries, injuries and wounds	233 (26,3)
Остальные операции (операции на нервах, сосудах и др.) Other surgeries (on the nerves, vessels, etc.)	30 (3,4)
Торакальные операции Thoracic surgeries	129 (14,5)
Урологические операции Urological surgeries	51 (5,8)

пациенты, которым выполняли операции небольшого объема, а обезболивание осуществляли в режиме монотерапии препаратом Тафалгин® с последующим переходом на ингибиторы циклооксигеназы. После регистрации изучаемых параметров аналгетическая терапия продолжалась по принятым протоколам медицинских учреждений, в которых проводили данное исследование, включая повторные назначения Тафалгина®.

Интенсивность боли в настоящем исследовании оценивали в покое и при движении с помощью ЧРШ, которая позволяет пациенту присвоить своим болевым ощущениям числовое значение в диапазоне от 0 до 10 баллов, где 0 баллов – отсутствие боли, 10 баллов – максимально возможная интенсивность боли.

Первичной конечной точкой наблюдательной программы «НИКИТА-А» был ответ на терапию после первого применения Тафалгина®. Под ответом на лечение подразумевали снижение выраженности болевого синдрома по ЧРШ через 15–60 мин после подкожной инъекции препарата и сохранение аналгетического эффекта через 3 ч. Вторичными конечными точками считали среднее время начала аналгезии после введения 1-й разовой дозы Тафалгина® (в мин), продолжительность действия разовой дозы, виды и частоту развития нежелательных реакций, в том числе серьезных, в частности, со стороны центральной нервной, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, возникших в ходе наблюдательной программы, а также

удовлетворенность обезболиванием пациентов и врачей-исследователей.

За нежелательную реакцию принимали любую вновь появившуюся жалобу и вегетативную реакцию после инъекции Тафалгина®. Нежелательную реакцию рассматривали как серьезную в том случае, если для ее купирования требовалась любая терапевтическая интервенция.

Все полученные данные были занесены в электронную индивидуальную регистрационную карту с последующим анализом на наличие ошибок. Подготовка полученных данных выполнена в табличном редакторе MS Excel (Microsoft Inc., США), а их обработка – с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 27.0 (IBM Inc., США). Проверка нормальности распределения проводилась на основе анализа описательной статистики и теста Шапиро–Уилка. При оценке показателей использовали методы описательной статистики: вывод частотных таблиц и графиков для качественных признаков, анализ средних значений, стандартного отклонения, квартилей и гистограммы распределения для количественных показателей. Для определения значимости изменения интенсивности боли в покое и при движении в целом во времени применяли дисперсионный анализ с повторными измерениями, а для попарного сравнения двух временных периодов – *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Различия считались значимыми при $p = 0,05$.

Статистическая обработка динамики болевых ощущений проведена в 2 этапа. На первом этапе выполнен анализ изменений интенсивности боли в целой когорте

послеоперационных пациентов ($n = 887$), на втором – в группах абдоминальных, торакальных, гинекологических и травматолого-ортопедических операций раздельно (суммарно $n = 750$).

Результаты

В ходе анализа результатов обезбоживания выявлено, что в общей группе больных интенсивность боли начала статистически значимо снижаться уже к 15-й минуте ($p < 0,001$), достигнув минимального значения через 40 мин после инъекции Тафалгина®. На рис. 1 показана динамика интенсивности боли в покое после подкожного введения 4 мг препарата.

Обнаружено, что средний уровень боли у пациентов до введения Тафалгина® составил $5,7 \pm 1,5$ балла по ЧРШ, т.е. соответствовал боли средней степени интенсивности, а через 1 ч после инъекции препарата он был на уровне $2,1 \pm 1,2$ балла, т.е. соответствовал слабой боли. Доля пациентов, ответивших на обезболивающую терапию Тафалгином®, оказалась равной 96,5 %. Важно отметить, что у 88,5 % больных через 1 ч после введения препарата интенсивность боли не превышала 3 балла, т.е. был достигнут достаточный уровень обезбоживания.

Аналогичная картина наблюдалась при оценке боли в движении. На рис. 2 показана динамика интенсивности боли в движении после подкожного введения 4 мг Тафалгина®.

В табл. 3 представлены время достижения максимального обезболивающего действия и время поддержания максимального обезболивающего эффекта Тафалгина®.

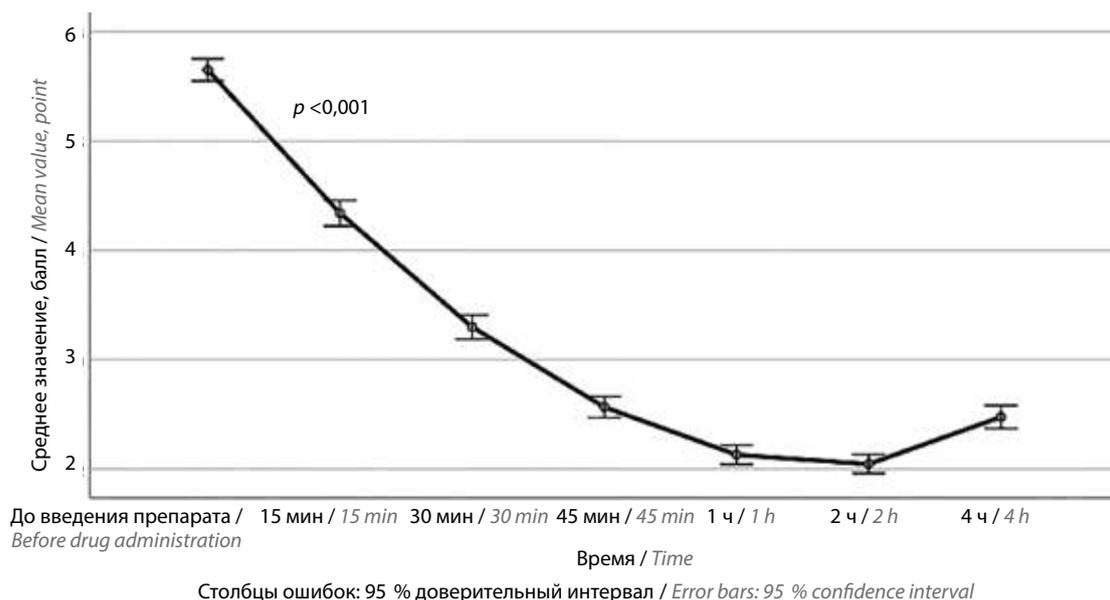


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в покое после подкожного введения Тафалгина®; $p < 0,001$ на всех этапах по сравнению с исходным значением (до введения препарата)

Fig. 1. Dynamics of pain intensity in rest after subcutaneous Taphalgin® administration; $p < 0,001$ at all stages compared to the baseline value (prior to drug administration)

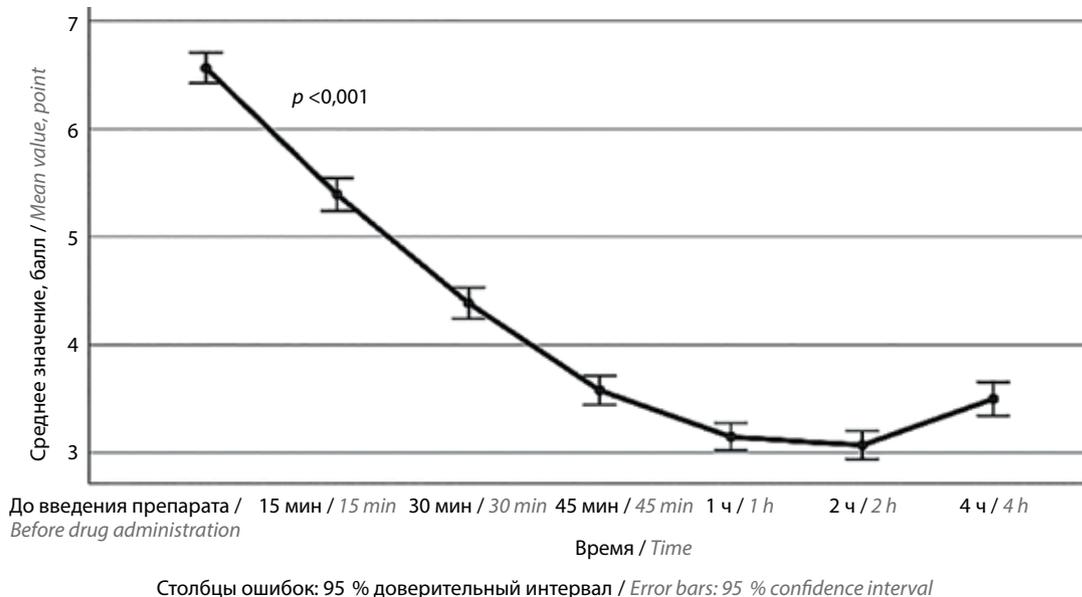


Рис. 2. Динамика интенсивности боли при движении после подкожного введения Тафалгина®; $p < 0,001$ на всех этапах по сравнению с исходным значением (до введения препарата)

Fig. 2. Dynamics of pain intensity in motion after subcutaneous Taphalgin® administration; $p < 0,001$ at all stages compared to the baseline value (prior to drug administration)

Таблица 3. Обезболивающий эффект Тафалгина®

Table 3. Analgesic effect of Taphalgin®

Показатель Parameter	Mean ± SD	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Время достижения максимального эффекта, мин Time to maximal effect, min	40,4 ± 27,4	30 [25; 45]
Время поддержания максимального обезболивающего эффекта, мин Duration of maximal effect maintenance, min	262,6 ± 137,2	240 [160; 360]

Примечание. Mean – среднее значение, SD – стандартное отклонение; Me – медиана, Q₁ – 1-й квартиль; Q₃ – 3-й квартиль.

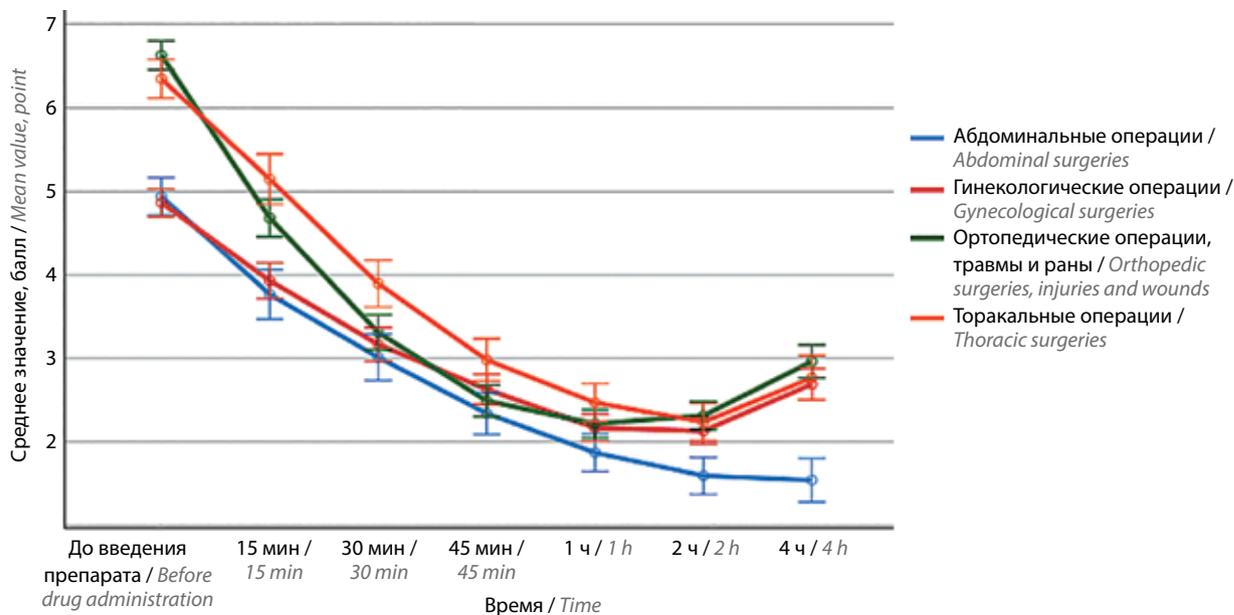
Note. SD – standard deviation; Me – median, Q₁ – 1st quartile; Q₃ – 3rd quartile.

Результаты анализа динамики снижения боли у пациентов различных хирургических групп показали, что ее интенсивность снижалась по типовому сценарию. Тем не менее можно выделить группы больных после торакальных и травматолого-ортопедических операций, которым был введен Тафалгин® при более высоких значениях интенсивности боли по ЧРШ; доля пациентов, ответивших на терапию данным препаратом, составила 88,4 и 98,7 % соответственно. У пациентов, перенесших абдоминальные операции, средняя интенсивность боли ($4,9 \pm 1,2$ балла) продолжала снижаться во время наблюдения, достигнув минимума

($1,5 \pm 1,2$ балла) через 4 ч после инъекции Тафалгина®. При этом доля больных, ответивших на терапию данным препаратом, также была значительной (96,3 %). У пациентов гинекологического профиля исходный уровень боли находился на уровне $4,9 \pm 1,2$ балла, а доля пациентов, ответивших на терапию Тафалгином®, оказалась равной 94,5 %.

Интересно отметить, что у пациентов ортопедического и гинекологического профилей время до наступления максимального обезболивающего эффекта Тафалгина® было меньше; его медиана составила 30 мин по сравнению с медианами времени при торакальных (40 мин) и абдоминальных (45 мин) операциях. Доля пациентов, у которых через 1 ч после введения препарата боль не превышала 3 баллов по ЧРШ, была наиболее высокой у пациентов ортопедического профиля (91,4 %); в группе абдоминальных операций этот показатель составил 90,3 %, в группе гинекологических операций – 90,2 %. На рис. 3 показана динамика интенсивности боли в покое, а на рис. 4 – динамика интенсивности боли в движении после подкожного введения 4 мг Тафалгина®.

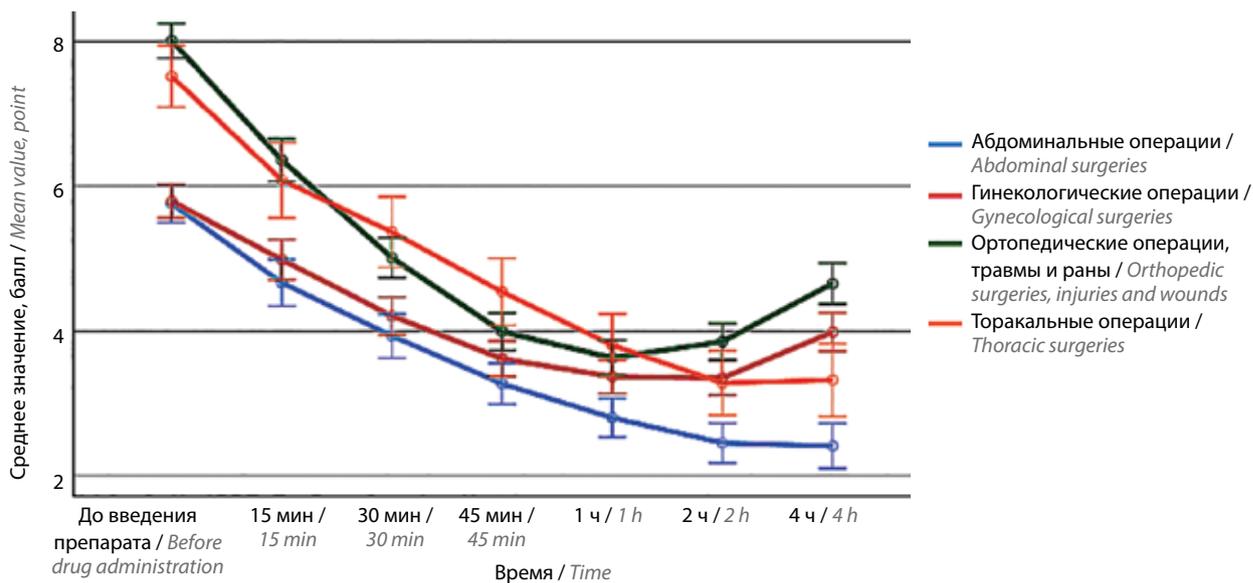
На фоне применения Тафалгина® у 58 (6,5 %) из 887 пациентов развились нежелательные реакции. Чаще всего отмечены незначительное (на 10–15 мм рт. ст.) снижение артериального давления (1,7 %) и головокружение (1 %). Данные нежелательные реакции являются предвиденными и описаны в общей характеристике лекарственного препарата и листке-вкладыше. В табл. 4 представлена частота возникновения



Столбцы ошибок: 95 % доверительный интервал / Error bars: 95 % confidence interval

Рис. 3. Динамика интенсивности боли в покое в различных группах пациентов

Fig. 3. Pain intensity dynamics at rest in various patient groups



Столбцы ошибок: 95 % доверительный интервал / Error bars: 95 % confidence interval

Рис. 4. Динамика интенсивности боли при движении в различных группах пациентов

Fig. 4. Dynamics of pain intensity in motion in various patient groups

побочных эффектов Тафалгина®. Следует отметить, что у некоторых пациентов одновременно возникали несколько нежелательных реакций.

Удовлетворенность обезболивающим действием Тафалгина® была довольно высокой как у пациентов (рис. 5), так и у врачей-исследователей (рис. 6).

Таблица 4. Частота развития нежелательных реакций на фоне применения Тафалгина®, n

Table 4. Frequency of adverse reactions during Taphalgin® administration, n

Нежелательные реакции Adverse reaction	Термин в «Медицинском словаре для регуляторной деятельности» (MedDRA) Name in the “Medical Dictionary for Regulatory Activities” (MedDRA)	Число пациентов Number of patients
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта Reactions in the hearing organ and labyrinth	Шум в ушах Tinnitus	1
Желудочно-кишечные нарушения Gastrointestinal reactions	Тошнота Nausea	7
	Рвота Vomiting	2
	Икота Hiccups	1
	Боль в правом подреберье Right upper quadrant abdominal pain	1
	Сухость во рту, жажда Dry mouth, thirst	1
Нарушения со стороны нервной системы Central nervous system reactions	Ажитация Agitation	5
	Головокружение Vertigo	10
	Головная боль Headache	5
	Сонливость Sleepiness	1
	Покалывание в конечностях Tingling in extremities	1
	Чувство тяжести в голове Sensation of heaviness in the head	1
	Онемение Numbness	1
Нарушения со стороны сердца Cardiac reactions	Учащенное сердцебиение Rapid heart rate	4
Нарушения со стороны сосудов Vascular reactions	Артериальная гипотензия Arterial hypotension	15
	Ощущение приливов Flush sensation	5
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Pulmonary, thoracic and mediastinal reactions	Затруднение дыхания Breathing difficulty	1
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки Skin and subcutaneous tissue reactions	Кожный зуд Itchy skin	2
	Покраснение лица Face redness	1
Общие нарушения и реакции в месте введения General reactions and injection site reactions	Чувство жара Sensation of heat	8
	Слабость Weakness	1
	Эритема в месте инъекции Injection site erythema	1
	Тяжесть век Heavy eyelids	1

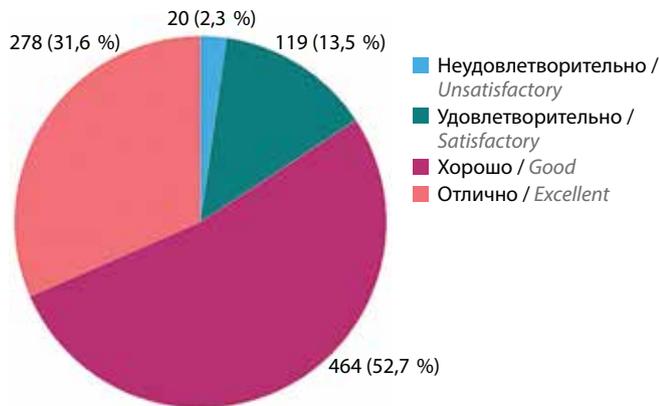


Рис. 5. Удовлетворенность пациентов обезболивающей терапией Тафалгина®. Случаи менее чем с 0,5 % ответов не показаны

Fig. 5. Patient satisfaction with Taphalgin® analgesic therapy. Cases with less than 0.5 % of responses are not shown

Обсуждение

Возможность избирательной активации μ_1 -опиоидных рецепторов предсказывали довольно давно, когда были выделены различные подтипы опиоидных рецепторов, но практическое воплощение этой возможности произошло лишь в наше время. Считается, что именно их μ_1 -подтип ответственен за обеспечение наиболее выраженного обезболивающего действия. В случае неселективной активации полными опиоидными агонистами всего рецепторного спектра могут возникнуть различные нежелательные реакции, включая жизнеугрожающие, например депрессию дыхания. Поэтому практическая анестезиология пошла по пути сокращения применения этого класса анальгетиков. Однако появление в арсенале врачей Тафалгина® требует пересмотра отношения к использованию опиоидных агонистов в клинической практике.

Достижение высокого уровня обезболивания у пациентов после хирургических вмешательств вследствие введения Тафалгина® объясняется селективной активацией им μ_1 -опиоидных рецепторов. В таком случае при сильном анальгезирующем эффекте должно наблюдаться существенное снижение частоты развития нежелательных реакций. Более того, спектр нежелательных явлений, скорее всего, будет отличаться от такового при применении неселективных опиоидов. Отсюда очевидно, что более точная характеристика препарата может быть дана, исходя из результатов его применения у большой популяции пациентов. Поэтому целью наблюдательной программы «НИКИТА» явился анализ клинической эффективности и безопасности Тафалгина®.

Стереотипная эффективность Тафалгина® в лечении интенсивной боли при хирургических вмешательствах в различных анатомических областях свидетельствует о том, что селективность действия этого препарата не снижает его анальгетический потенциал в различных



Рис. 6. Удовлетворенность врачей обезболивающей терапией Тафалгина®. Случаи менее чем с 0,5 % ответов не показаны

Fig. 6. Physician satisfaction with Taphalgin® analgesic therapy. Cases with less than 0.5 % of responses are not shown

условиях активации ноцицептивной системы. Необходимо отметить, что в настоящем исследовании оценивалась эффективность данного препарата и при других видах хирургического лечения — операциях на прямой кишке, на голове и шее, урологических операциях. В этих случаях Тафалгин® был также эффективен. Более детальный анализ эффективности этого препарата в лечении боли планируется провести в будущем.

Определение спектра нежелательных реакций в результате назначения Тафалгина® является очень важным результатом данной работы. С одной стороны, представление о реальной безопасности препарата будет способствовать увеличению качества послеоперационного обезболивания. С другой стороны, отсутствие фактов депрессии дыхания говорит о непревзойденном достоинстве селективного μ_1 -опиоидного агониста Тафалгина®, способного купировать сильную боль.

Положительная оценка обезболивающего действия Тафалгина® врачами и пациентами подчеркивает высокое качество его обезболивающего действия и хорошую переносимость и дополняет прямые результаты оценки эффективности и безопасности этого препарата.

Заключение

В результате проведенного исследования были еще раз получены данные об эффективности Тафалгина®, обладающего мощным обезболивающим действием независимо от объема и травматичности хирургического вмешательства, а также о безопасности его применения за счет хорошей переносимости и низкой частоты развития нежелательных явлений, свойственных опиоидным анальгетикам, в том числе депрессии дыхания.

Таким образом, Тафалгин® может быть рекомендован к применению в широкой клинической практике в качестве препарата для обезболивания после различных видов хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Xie H., Chen S.H., Li L., Ge W.H. The cost-effectiveness analysis of analgesic treatment options for postoperative pain following laparotomy surgeries. *Int J Clin Pharm* 2023;45(2):355–63. DOI: 10.1007/s11096-022-01473-w
- Armstrong R.A., Fayaz A., Manning G.L.P. et al. Predicting severe pain after major surgery: a secondary analysis of the Peri-operative Quality Improvement Programme (PQIP) dataset. *Anaesthesia* 2023;78(7):840–52. DOI: 10.1111/anae.15984
- Sandier A.N. Update on postoperative pain management. *Mise à jour sur le traitement de la douleur postopératoire*. *Can J Anaesth* 1992;39(Suppl. 1):R53. DOI: 10.1007/BF03008843
- Burgess J., Hedrick T. Postoperative analgesia in enhanced recovery after surgery protocols: trends and updates. *Am Surg* 2023;89(2):178–82. DOI: 10.1177/00031348221103654
- Khavinson V.K. Peptides and ageing. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23(3):11–144.
- Owji H., Nezafat N., Negahdaripour M. et al. A comprehensive review of signal peptides: structure, roles, and applications. *Eur J Cell Biol* 2018;97(6):422–41. DOI: 10.1016/j.ejcb.2018.06.003
- Vanyushin B.F., Khavinson V.Kh. Short biologically active peptides as epigenetic modulators of gene activity. In: *Epigenetics – a different way of looking at genetics*. Ed. By W. Doerfler, P. Böhm. Springer International Publishing Switzerland, 2016. Pp. 69–90.
- Дейгин В.И. Разработка оригинальных пептидных лекарственных препаратов: ситуация в России и в мире. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова* 2010;6(1):63–4.
- Deygin V.I. Development of original peptide drugs: the situation in Russia and in the world. *Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoy biologii im. Yu.A. Ovchinnikova = Bulletin of Biotechnology and Physico-chemical Biology named after Yu.A. Ovchinnikov* 2010;6(1):63–4. (In Russ.).
- Шабанов П.Д. Фармакология лекарственных препаратов пептидной структуры. *Фармакология и биологическая наркологиология* 2008;3–4:2399–425. Shabanov P.D. Pharmacology of drugs peptide structure. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Pharmacology and Biological Narcology* 2008;3–4:2399–425. (In Russ.).
- Шабанов П.Д., Лебелев А.А., Корнилов В.А. и др. Психофармакологический профиль ноотропозодобных пептидов. *Фармакология и биологическая наркологиология* 2009;9(1–2):2517–23. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Kornilov V.A. et al. Psychopharmacological profile of nootropic peptides. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya = Pharmacology and Biological Narcology* 2009;9(1–2):2517–23. (In Russ.).
- 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 Karellov A.E., Kosorukov V.S., Kraevskaya Yu.N. et al. The effectiveness of the new peptide analgesic Tafalgina® in the treatment of postoperative pain. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Intensive Care* 2023;6:75–83. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202306175

Вклад авторов

А.Е. Карелов, А.М. Овезов, И.Б. Заболотских, В.Э. Хороненко, Г.Р. Абузарова, Т.С. Мусаева: разработка концепции исследования, обзор литературы по теме статьи, сбор и обработка материала, анализ материала, написание текста статьи, редактирование;
Т.В. Клыпа, Г.В. Родоман, М.И. Александров, С.А. Божкова, А.В. Боярков, А.Л. Потапов, И.В. Шаймарданов, Д.В. Емельянов, С.А. Ильин, Е.В. Недуруев, Н.П. Шевченко, Г.С. Соловьев, О.Ю. Гамзелева, Ю.Н. Краевская: разработка концепции исследования, обзор литературы по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование;
А.С. Сорокин: разработка концепции исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала, статистический анализ данных, написание текста статьи, редактирование.

Authors' contributions

A.E. Karellov, A.M. Ovezov, I.B. Zabolotskikh, V.E. Khoronenko, G.R. Abuzarova, T.S. Musayeva: development of the research concept, literature review on the topic of the article, collection and processing of material, analysis of material, article writing, editing;
T.V. Klypa, G.V. Rodoman, M.I. Alexandrov, S.A. Bozhkova, A.V. Boyarkov, A.L. Potapov, I.V. Shaimardanov, D.V. Yemelyanov, S.A. Ilyin, E.V. Neduruyev, N.P. Shevchenko, G.S. Soloviyov, O.Y. Gamzeleva, Yu.N. Kraevskaya: development research concepts, literature review on the topic of the article, collection and processing of material, writing the text of the article, editing;
A.S. Sorokin: development of the research concept, literature review, collection and processing of material, statistical analysis of data, writing the text of the article, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Е. Карелов / A.E. Karellov: <https://orcid.org/0000-0003-4401-1599>
А.М. Овезов / A.M. Ovezov: <https://orcid.org/0000-0001-7629-6280>
И.Б. Заболотских / I.B. Zabolotskikh: <https://orcid.org/0000-0002-3623-2546>
В.Э. Хороненко / V.E. Khoronenko: <https://orcid.org/0000-0001-8845-9913>
Т.С. Мусаева / T.S. Musayeva: <https://orcid.org/0000-0001-9285-852X>
Т.В. Клыпа / T.V. Klypa: <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>
Г.В. Родоман / G.V. Rodoman: <https://orcid.org/0000-0001-6692-1425>
М.И. Александров / M.I. Alexandrov: <https://orcid.org/0000-0002-3242-4444>
С.А. Божкова / S.A. Bozhkova: <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>
А.В. Боярков / A.V. Boyarkov: <https://orcid.org/0000-0002-5406-2106>
А.Л. Потапов / A.L. Potapov: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>
И.В. Шаймарданов / I.V. Shaimardanov: <https://orcid.org/0000-0002-0156-4516>
Д.В. Емельянов / D.V. Emelyanov: <https://orcid.org/0009-0003-6968-8851>
С.А. Ильин / S.A. Ilyin: <https://orcid.org/0009-0002-8071-2982>
Е.В. Недуруев / E.V. Neduruyev: <https://orcid.org/0009-0002-4972-0327>
Н.П. Шевченко / N.P. Shevchenko: <https://orcid.org/0009-0004-8572-1049>
Г.С. Соловьев / G.S. Soloviyov: <https://orcid.org/0000-0001-7246-1111>

А.С. Сорокин / A.S. Sorokin: <https://orcid.org/0000-0002-9328-7017>

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

Ю.Н. Краевская / Yu.N. Kraevskaya: <https://orcid.org/0009-0006-2266-1688>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Перед началом наблюдательной программы «НИКИТА» получено одобрение представленного пакета документов независимым этическим комитетом (выписка № 2 из протокола № 237 этического комитета «БиоЭтика» от 23.03.2023).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

Before the start of the NIKITA observation program, the approval of the submitted package of documents was received by the independent ethics committee (extract No. 2 from protocol No. 237 of the ethics committee "Bioethics" dated 23.03.2023).

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

Статья поступила: 13.05.2024. **Принята к публикации:** 24.06.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 13.05.2024. **Accepted for publication:** 24.06.2024. **Published online:** 00.00.0000.