Фармацевтичний менеджмент та маркетинг

УДК 615.1:339.138:615.212.7:616-006-036.12-009.7-039.31

А.Й. Дацко, С.Є. Прокіп

АНАЛІЗ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ОНКОЛОГІЧНОГО ҐЕНЕЗУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

e-mail: *sofijaprokip@mail.ru*

Резюме: Щороку у світі діагностують близько 10 мільйонів нових випадків злоякісних новоутворень, а щонайменше 4 мільйони хворих щодня страждають від болю різної інтенсивності. Найпростішим та безпечним методом знеболювання є системна фармакотерапія за триступеневою схемою, що полягає у послідовному прийомі анальгетиків за зростанням сили дії в поєднанні з ад'ювантними лікарськими засобами. Нещодавно з'явилась нова, альтернативна до пероральних ліків, лікарська форма анальгетика фентанілу у вигляді трансдермальної терапевтичної системи, що ефективно усуває фізичний та психічний дискомфорт пацієнтів, а також покращує якість життя онкологічних хворих. Лікування хронічного болю має надзвичайно важливе значення як основний напрям паліативної допомоги хворим на рак.

Ключові слова: онкологія, хронічний больовий синдром, лікарські засоби, «сходинкова» терапія, трансдермальна терапевтична система.

Вступ. Захворюваність на злоякісні пухлини в світі безперервно зростає. За останні 10 років кількість хворих збільшилася на 25% і продовжує зростати на 2,6–3% за рік. Щороку в світі реєструється близько 10 млн. нових випадків захворювання злоякісними пухлинами, в Україні реєструються понад 180 тис. нововиявлень злоякісних захворювань за рік[11]. За оцінками експертів ВООЗ найбільш частими формами злоякісних пухлин у світі є: рак легені (16% із усіх онкологічних захворювань); рак шлунка (12,5%); рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (11%, в основному за рахунок рака стравоходу); рак печінки (9%). Ще 7,5% обумовлені раком кишечника, 5% – молочної залози, 4% – простати , 4% – шийки матки, 2,5% – підшлункової залози і сечового міхура[2,7].

Рак – хвороба, насамперед асоційована з тривалим болем. Хронічний раковий біль є однією з основних проблем онкології і зустрічається приблизно в 90% хворих у стадії генералізації онкологічного процесу. Проблема знеболювання у хворих із поширеними прогресуючими формами злоякісних новоутворень є однією з найважливіших для охорони здоров'я, оскільки полегшення страждань невиліковних хворих – основне завдання клінічної медицини[6].

Мета дослідження – вивчення ринку лікарських засобів (ЛЗ) для лікування онкологічних хворих із хронічним больовим синдромом (ХБС) та принципів раціональної фармакотерапії (ФТ) болю онкологічного походження для розробки можливої фармацевтичної опіки (ФО).

Матеріали та методи дослідження. Використано системний, статистичний, порівняльний, бібліографічний, фармакоекономічний та графічний методи аналізу, дані Компендіуму (2010), Державного Формуляру ЛЗ (випуск II-ий, 2010). Об'єктом дослідження були листки лікарських призначень (ЛЛП) хворих із ХБС із поліклінічного відділення одного із онкологічних диспансерів м. Львова.

Результати дослідження та їх обговорення. За статистичними оцінками ВООЗ, не менш ніж 3,5–4 млн. людей у світі щодня страждають від ракового болю, а в 50% із них больове відчуття оцінюється як сильне і нестерпне. Етіологічно ХБС онкологічного походження за класифікацією поділяється на 3 основні категорії: 1) біль, пов'язаний із безпосереднім проростанням пухлиною нервових структур, або метастазуванням; спостерігається в 65–85% хворих; 2) біль, пов'язаний із протипухлинною терапією: хіміо-, променевою терапією або після операції (15–25%); 3) біль, не пов'язаний із пухлинним процесом або протипухлинним лікуванням (3–10%)[6]. За інтенсивністю хронічний біль поділяють на наступні категорії: легкий, помірний, сильний, дуже сильний, нестерпний[4].

Сучасна медицина має в своєму розпорядженні різноманітні методи лікування ХБС, вибір яких визначається характером та інтенсивністю болю, локалізацією пухлини і безліччю індивідуальних чинників. При комплексному підході задовільні результати лікування хронічного больового синдрому можуть бути досягнуті у 85–90% невиліковних онкологічних хворих[6]. На даний час паліативна допомога онкологічним хворим здійснюється на наступних організаційних рівнях: у кабінетах протибольової терапії (кабінети лікарів-онкохірургів поліклінічних відділень); у поліклінічних відділеннях онкологічних диспансерів; у поліклінічних відділеннях онкологічних регіональних лікувально-діагностичних центрів. Основою лікування хронічного болю онкологічного ґенезу у пацієнтів усіх вікових груп є системна ФТ. ЛЗ, що використовуються для цих цілей, поділяються на 3 категорії: ненаркотичні (неопіоїдні) анальгетики; наркотичні (опіоїдні) анальгетики; ад'ювантні засоби (протисудомні, кортикостероїди, антидепресанти, транквілізатори тощо)[4]. Цей етап дослідження передбачав виокремлення асортименту знеболюючих ЛЗ, що, як правило, призначаються лікарями у вищевказаних закладах медичної та паліативної допомоги (табл. 1).

Таблиця 1. **ЛЗ, що використовуються для ФТ ХБС**

ФТ група ЛЗ		**Діюча речовина / Код АТС**	**Торгові назви ЛЗ**
1	**2**	**3**	**4**
Ненаркотичні (неопіоїдні) анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби	Похідні саліцилової кислоти	Ацетилсаліцилова кислота N02B A01	Асафен, Ацетилсаліцилова кислота
		Ацетилсаліцилова кислота + Парацетамол + Кофеїн N02B A51	Аскопар, Аскофен, Екседрин, Копацил, Фармадол, Цитрамон, Цитропак
	Похідні антранілової кислоти (фенамати)	Мефенамова кислота M01A G01	Мефенамінова кислота
	Похідні арилоцтової кислоти	Диклофенак-натрій M01A B05	Вольтарен, Диклоберл, Диклофе-нак, Диклобрю, Диклобене, Диклак, Наклофен, Олфен, Ортофен
		Диклофенак + Парацетамол M01A B55	Боларен, Болран, Диклопар
		Ацеклофенак M01A B16	Аертал
	Похідні гетероарилоцтової кислоти	Кеторолак M01A B15	Кетальгін, Кетанов, Кеторолак, Кетолонг, Новалькет
	Похідні індолоцтової кислоти	Індометацин M01A B01	Індометацин, Метиндол
	Похідні арилпропіонової кислоти	Ібупрофен M01A E01	Ібупром, Ібупрофен, Імет, Ібуфен, Ірфен, Нурофен
		Напроксен M01A E02	Налгезін, Промакс
		Кетопрофен M01A E03	Кетонал, Кетопрофен
	Похідні піразолону	Метамізол натрію N02B B02	Анальгін
		Метамізол натрію + Темпідон N02B B72	Темпалгін, Темпанал, Темпінет
		Метамізол натрію в комбінації з психолептиками N02B B72	Пенталгін, Седалгін, Седал
	Похідні параамінофенолу	Парацетамол N02B E01	Парацетамол, Рапідол
		Парацетамол + Ібупрофен N02B E51	Брустан, Доларен
		Парацетамол + Кофеїн + Кодеїн N02B E51	Солпадеїн

Продовження табл. 1

1	2	3	4
Ненаркотичні (неопіоїдні) анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби	Оксиками	Піроксикам M01A C01	Брексін, Піроксикам
		Мелоксикам M01A C06	Мелбек, Мелокс, Мелоксик, Мело-ксикам, Мовалгін, Моваліс, Ревмоксикам
		Лорноксикам M01A C05	Ксефокам
	Похідні сульфонаміду	Німесулід M01A X17	Месулід, Найз, Німегезик, Німесил, Німід, Німесулід, Німулід, Ремесулід
	Коксиби	Целекоксиб M01A H01	Ревмоксиб, Целебрекс
		Рофекоксиб M01A H02	Денебол, Рофіка
	Інші засоби	Нефопам	Акупан, Нефопам
Наркотичні (опіоїдні) анальгетики		Морфіну гідрохлорид N02A A01	Морфіну гідрохлорид, Омнопон
		Фентаніл N02A B03	Дюрогезик, Матріфен, Фентаніл
		Бупренорфін N02A E01	Бупрен, Бупренорфіну гідрохлорид, Еднок, Транстек
		Буторфанол N02A F01	Буторфанолу тартрат, Стадол
		Налбуфін N02A F02	Налбуфін
		Трамадол N02A X02	Адамон, Тралгіт, Трамадолу гід-рохлорид, Трамал
		Трамадол + Парацетамол N02A X52	Залдіар
		Тримеперидин N01A H	Промедол

Принципову основу ФТ, за рекомендацією ВООЗ, становить призначення анальгетиків «по висхідній», тобто «по сходах», від слабшого ЛЗ до сильнішого. Перша «сходинка» – ФТ хронічного болю слабкої та середньої інтенсивності – застосування ненаркотичних анальгетиків. При слабкому болю призначають ацетилсаліцилову кислоту, парацетамол, саліцилати, численні анальгетики – антипіретики і нестероїдні протизапальні засоби. При посиленні болю до рівня помірного додатково призначають кодеїновмісні препарати (пенталгін, седалгін тощо) або слабкі опіоїди: трамадол, промедол. При сильному болю (друга «сходинка») призначають синтетичний опіоїд бупренорфін (нопан, ендок). Для ФТ сильного болю застосовуються також сильнодіючі опіоїди (морфін, фентаніл). На 3-й «сходинці» (нестерпний біль) застосовують потужні опіоїди. До них належать ін'єкційний розчин морфіну гідрохлориду, таблетки морфіну пролонгованої дії, новий засіб фентанілу – дюрогезік[1,4,5,6].

На основі проведених досліджень ЛЛП сформовано перелік ЛЗ, що найчастіше призначались лікарями на всіх організаційних рівнях хворим із ХБС (табл. 2).

Таблиця 2. **ЛЗ, що найчастіше призначались хворим із ХБС**

Фармакологічна група ЛЗ	Торгова начзва ЛЗ	Лікова форма	Порядок відпуску
1	2	3	4
Анальгетики	Нефопам (Ейпіко, Єгипет)	Р-н д/ін. 20 мг/мл, амп. 1 мл №3; Табл. в/о 30 мг № 20	За рецептом
	Налбуфін (Русан Фарма, Індія)	Р-н д/ін. 10, 20 мг/мл, амп. 1 мл №5, 10	За рецептом
	Залдіар (Грюненталь, Німеччина)	Табл. в/о 37,5 мг + 325 мг №10, 20, 30, 50	За рецептом
	Еднок (Русан Фарма, Індія)	Табл. сублінг. 0,4, 2, 8 мг №10, 100	За рецептом

Продовженгня табл. 2

1	2	3	4
Протиепілептичні засоби	Тебантин (Гедеон Ріхтер, Угорщина)	Капс. 100, 300, 400 мг №50, 100	За рецептом
Седативні засоби	Соннат (КМП, Україна)	Табл. в/о 7,5 мг №10	За рецептом
	Сонован (Фармасайнс, Канада)	Табл. в/плів. обол. 7,5 мг №10	За рецептом
	Анданте (Гедеон Ріхтер, Угорщина)	Капс. 5, 10 мг №7, 14	За рецептом
Антидепресанти	Амітриптилін (Зентіва, Словаччина)	Р-н д/ін. 10 мг/мл амп. 2 мл №10; Табл. в/о 25 мг №20,50,100	За рецептом

Для ФТ ХБС онкологічного ґенезу використовують різноманітні методи введення ЛЗ – як інвазивні (внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, інтратекальний, субдуральний), так і неінвазивні – пероральний, трансдермальний. Сучасні інвазивні методи ФТ хронічного болю достатньо ефективні, але для їх проведення необхідна наявність фахівців – анестезіологів чи хірургів, які володіють такими методами; спеціального інструментального оснащення; стерильних умов і спеціального догляду з метою профілактики інфекційних ускладнень. Тому перевагу у більшості випадків має системна ФТ як найбільш доступний неінвазивний і практичний для застосування у важкохворих метод. Переважна більшість онкологічних пацієнтів у термінальній стадії захворювання знаходяться в домашніх умовах, тому актуальним завданням є розробка та впровадження в практику високоефективних, безпечних та таких, що добре переносяться хворими, методів усунення хронічного болю, придатних для широкого амбулаторного застосування. На даний час для боротьби із сильним та нестерпним болем найчастіше використовують трамадол, морфін, промедол та омнопон. Однак застосування цих ЛЗ має суттєві недоліки: 1) невелика тривалість дії (як правило 4–6 год.); 2) необхідність ін'єкційного (підшкірного, внутрішньовенного, інтраспінального, субарахноїдального чи інтравентрикулярного) введення, що ускладнює амбулаторну ФТ, оскільки потрібна наявність спеціалізованого медперсоналу чи опанування технікою ін'єкцій родичами хворого, що не завжди можливе; 3) часте виникнення побічних реакцій (ПР) ЛЗ (закрепи, нудота, затримка сечі, млявість, сонливість, зниження апетиту тощо); 4) ймовірність інфікування при недотриманні правил проведення ін'єкційних процедур; 5) можливість розвитку толерантності до анальгетика[5]. Великим досягненням, яке істотно впливає на клінічну практику і дозволяє значно поліпшити якість життя пацієнтів із ХБС, є розробка нової лікової форми – трансдермальної терапевтичної системи (ТТС). Саме для ФТ хронічного болю в онкологічних хворих використовують ТТС з наркотичним анальгетиком фентанілом, яка належить до систем із контрольованою дифузією з полімерної матриці та забезпечує терапевтичний ефект протягом 72 год.[3] Переваги ТТС: дозволяють швидко створювати необхідну терапевтичну концентрацію лікарських речовин у крові; у випадку прояву ПР – уможливлюють припинення застосування; зведення до мінімуму варіабельності ФТ ефекту; зменшення ефекту пресистемного метаболізму в печінці; можливість застосування речовин із вузьким терапевтичним індексом і коротким періодом напіввиведення; виключення можливості передозування в початковому періоді ФТ й пов'язану з цим частоту прояву ПР[9]. На даний час ТТС фентанілу на світовий ринок постачає 5 виробників: *Sandoz Pharmaceuticals* (Словенія); *Hexal AG* (Німеччина); *ALZA Ireland* (Ірландія); *Janssen* (Бельгія); Nycomed Danmark (Данія). На українському ринку ТТС фентанілу зареєстрована під 3 торговими назвами: Фентаніл М (*Sandoz Pharmaceuticals* (Словенія); Дюрогезік (*Janssen* (Бельгія); Матріфен (*Nycomed Danmark* (Данія)[3,11].

Оригінальна ТТС «Дюрогезік» дозволяє забезпечити адекватне знеболення одним пластирем протягом 72 год. ТТС з фентанілом належить до систем із контрольованою дифузією з полімерної матриці та є прямокутним прозорим пластирем, що складається з 4-ох функціональних шарів. У напрямку від зовнішньої поверхні пластиру до шкіри шари розташовані в наступному порядку: 1) зовнішній захисний шар із поліефірної плівки з нанесеним маркуванням, що позначає назву ЛЗ і його дозування; 2) резервуар з фентанілом; 3) мембрана, яка регулює швидкість вивільнення фентанілу; 4) силіконовий липкий шар. Адгезивний шар покритий захисною плівкою, яку перед вживанням видаляють. ТТС «Дюрогезік» має робочу поверхню 10, 20, 30 і 40 см^2, що відповідає виділенню 25, 50, 75, і 100 мкг фентанілу за год., що в перерахунку на добову дозу становить 0,6; 1,2; 1,8 і

2,4 мг. Доза ЛЗ пропорційна площі пластиру. Пластир розміщується на чисту суху непошкоджену шкіру в ділянці грудної клітки, спини та плечей, окрім згинів рук та тулубу. Після аплікації ТТС концентрація фентанілу в крові поступово збільшується протягом перших 12–24 год. і далі залишається постійною впродовж часу, що залишився, тим самим забезпечуючи загальну тривалість адекватного знеболення до 3-х діб. Клінічні дослідження показали, що в онкологічних хворих, які використовували з метою знеболення трансдермальний фентаніл, ПР виникали рідше і були менш виражені, ніж при прийманні інших форм опіоїдів (зокрема, пероральних пролонгованих форм морфіну)[11]. При ФТ ХБС онкологічного ґенезу необхідно притримуватися наступних принципів ФО: слід призначати потрібний ЛЗ у потрібній дозі в потрібний час, попередньо індивідуально підібравши дозу, схему приймання та спосіб введення ЛЗ; при неефективності анальгетика необхідно призначити більш потужний ЛЗ, а не його аналог; приймання ЛЗ «за годинами», а не «на вимогу» хворого, тобто ліки повинні вводитися постійно, а не лише коли виникає біль; досягати анальгетичного комфорту при мінімальній дозі ЛЗ та стерегтися більше недостатньої дози ЛЗ, ніж його передозування; підбір анальгетиків здійснюють «по висхідній», тобто «по сходинках», від слабшого ЛЗ до сильнішого; лікування завжди слід починати з ненаркотичних анальгетиків, переходячи при необхідності в подальшому спочатку до слабких, а потім сильних опіатів; необхідно пам'ятати, що пероральні форми введення менш ефективні, ніж парентеральні, але ефект у цьому випадку повільніший і більш подовжений; активне застосування ад'ювантів; у процесі ФТ ХБС у ад'ювантні ЛЗ застосовують для посилення дії анальгетиків, симптоматичні засоби – з метою корекції ускладнень і симптомів, супутніх основному захворюванню; комбінування ЛЗ різних «сходинок» можливе, доцільне та ефективне (аспірин, парацетамол, анальгін із кодеїном, трамадол із промедолом, морфіном), дозволяє знизити дозу опіатів. Проте поєднання кількох ЛЗ однієї групи (анальгін – парацетамол, промедол – морфін) не дає очікуваного посилення анальгетичного ефекту, тому застосовувати такі поєднання не рекомендується[1,3,4,5,6,8].

Висновки:

Проведено маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів, що використовуються для лікування хронічного больового синдрому в онкологічних хворих. На основі проведеного аналізу та аналізу листків лікарських призначень визначено лікарські засоби, які найчастіше призначаються лікарями хворим з хронічним больовим синдромом на всіх організаційних рівнях паліативної допомоги. Показано переваги застосування нової лікової форми – трансдермальної терапевтичної системи фентанілу, як інноваційного методу фармакотерапії больового синдрому, що дозволяє усунути фізичний і психічний дискомфорт пацієнтів та покращити якість життя онкологічним хворим.

Література:

1. *Брюзгин В.В.* Боль у онкологических больных / *В.В. Брюзгин, М.Е. Исакова, З.В. Павлова* // Медицина критических состояний. – 2005. – № 2. – С.18–21.
2. Вікіпедія. Вільна енциклопедія. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http:// uk.wikipedia.org/wiki/ злоякісна пухлина
3. Державний реєстр лікарських засобів. [Електронний ресурс]. – Березень, 2011. Режим доступу: http://mozdocs.kiev.ua/ likiview.php?id=13800.
4. *Ліщишина О.* Хронічний больовий синдром в онкологічних хворих / *О. Ліщишина* // Журнал сімейного лікаря та сімейної медсестри. [Електронний ресурс]. – 2007. – №1. – Режим доступу: http://www.simmed.com.ua/journals.php?article_id=20
5. *Павлова З.В.* Новое направление в лечении хронических болевых синдромов у онкологических больных / *З.В. Павлова, В.В. Брюзгин* //Современная онкология. – 2002. – № 3. – С. 19–25.
6. *Радчук І.П.* Тактика лікування хронічного больового синдрому в онкологічних хворих / *І.П. Радчук, І.І. Лісний.* // Медицина неотложных состояний. [Електронний ресурс]. – 2008. – № 5. – Режим доступу: http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-7308/ article-7350/print.html
7. Смертність від раку почала знижуватися. Ріст захворюваності триває. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://soc-in.com.ua/ua/article/view/id/ 4148.
8. Трансдермальные терапевтические системы // Качественная клиническая практика. [Електронний ресурс]. – 2001. – №1. – Режим доступу: http://medi.ru/ doc/99101
9. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. / *І.М. Перцев, О.Х. Пімінов, М.М. Слободянюк* [та ін.]. – Нова книга, Вінниця, 2007. – 728 с.
10. Rx-index – класифікатор лікарських препаратів – К.: Видавничий дім «Фармацевт Практик», 2010. – 1136 с.
11. *Shah S.H.* Transdermal Drug Delivery Technology Revisited: Recent Advances / *S.H. Shah, D. Shah.* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http:// www.pharmainfo.net/reviews

УДК 615.1:339.138:615.212.7:616-006-036.12-009.7-039.31

АНАЛИЗ РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

А.Й. Дацко, С.Е. Прокип
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Резюме: Ежегодно в мире диагностируют около 10 млн. новых случаев злокачественных новообразований, а минимум 4 млн. больных ежедневно страдают от боли различной интенсивности. Простейшим и безопасным методом обезболивания является системная фармакотерапия по трехступенчатой схеме, что заключается в последовательном приеме анальгетиков по возрастанию силы воздействия в сочетании с адъювантними препаратами. Недавно появилась новая, альтернативная к пероральным анальгетикам, лекарственная форма анальгетика фентанила в виде трансдермальной терапевтической системы, которая эффективно устраняет физический и психический дискомфорт пациентов, а также улучшает качество жизни онкологических больных.

Ключевые слова: онкология, хронический болевой синдром, лекарственные средства, «ступенчатая» терапия, трансдермальная терапевтическая система.

UDC 615.1:339.138:615.212.7:616-006-036.12-009.7-039.31

ANALYSIS OF THE PHARMACEUTICAL MARKET FOR THE PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC PAIN SYNDROME OF CANCER GENESIS

A.Y. Datsko, S.E. Prokip
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Summary: Every year in the world diagnosed about 10 million new cases of malignant neoplasms, and at least 4 million patients suffer from daily pain of different intensity. A simple and safe method of analgesia is systemic pharmacotherapy for the three-stage scheme, which is consistent receiving analgetics in increasing strength of the combined with adjuvant drugs. Appeared new, alternative to oral analgetics, analgesic dosage form as fentanyl transdermal therapeutic system (TTS), which effectively removes the physical and psychological discomfort of patients and improves quality of life of cancer patients. Treatment of chronic pain is essential as the main direction of palliative care for cancer.

Keywords: Cancer, chronic pain syndrome, drugs, «gradual» therapy, transdermal therapeutic system.

Надійшла до редакції 14.03.2011 р.