



(51) МПК  
*A61M 5/145* (2006.01)  
*A61K 31/05* (2006.01)  
*A61K 33/06* (2006.01)  
*A61P 23/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61M 5/145 (2023.01); A61K 31/05 (2023.01); A61K 33/06 (2023.01); A61P 23/00 (2023.01)*

(21)(22) Заявка: 2022108182, 28.03.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
28.03.2022

Дата регистрации:  
02.03.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 28.03.2022

(45) Опубликовано: 02.03.2023 Бюл. № 7

Адрес для переписки:

190031, Санкт-Петербург, а/я 341, Степановой  
Н.И.

(72) Автор(ы):

Хилько Вера Николаевна (RU),  
 Хилько Маргарита Николаевна (RU),  
 Зотиков Алексей Георгиевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Хилько Вера Николаевна (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2619212 C2, 12.05.2017. RU 2234327 C2, 20.08.2004. КУЗНЕЦОВА О.Ю. Болевой синдром и его лечение в общей врачебной практике//Российский семейный врач, 2007. - 11 (3), С. 4-18. ARANTZAMENDI M. et al. Clinical Aspects of Palliative Sedation in Prospective Studies. A Systematic Review. J Pain Symptom Manage. 2021 Apr;61(4):831-844.e10. doi: (см. прод.)

(54) СПОСОБ КУПИРОВАНИЯ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к терапии, и может быть использовано для купирования болевых синдромов. Способ включает пролонгированное внутривенное введение раствора пропофола с содержанием активного вещества 10 мг/мл. Параллельно с введением раствора пропофола осуществляют внутривенное пролонгированное введение 25%

водного раствора сульфата магния, при этом раствор пропофола вводят в дозе от 0,5 до 8 мл/час, а раствор сульфата магния вводят в дозе от 0,2 до 2 мл/час. Использование изобретения позволяет эффективно купировать болевые синдромы при сниженной дозе пропофола за счет его комбинации с сульфатом магния. 3 пр.

(56) (продолжение):

10.1016/j.jpainsymman.2020.09.022. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32961218, реферат.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61M 5/145* (2006.01)  
*A61K 31/05* (2006.01)  
*A61K 33/06* (2006.01)  
*A61P 23/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61M 5/145 (2023.01); A61K 31/05 (2023.01); A61K 33/06 (2023.01); A61P 23/00 (2023.01)*(21)(22) Application: **2022108182, 28.03.2022**(24) Effective date for property rights:  
**28.03.2022**Registration date:  
**02.03.2023**

Priority:

(22) Date of filing: **28.03.2022**(45) Date of publication: **02.03.2023** Bull. № 7

Mail address:

**190031, Sankt-Peterburg, a/ya 341, Stepanovoj N.I.**

(72) Inventor(s):

**Khilko Vera Nikolaevna (RU),  
Khilko Margarita Nikolaevna (RU),  
Zotikov Aleksej Georgievich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Khilko Vera Nikolaevna (RU)****(54) METHOD FOR RELIEF OF PAIN SYNDROMES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to therapy, and can be used to relieve pain syndromes. The method includes prolonged intravenous administration of a propofol solution with an active substance content of 10 mg/ml. In parallel with the introduction of the propofol solution, intravenous prolonged administration of a 25% aqueous solution of

magnesium sulfate is carried out, while the propofol solution is administered at a dose of 0.5 to 8 ml/hour, and the magnesium sulfate solution is administered at a dose of 0.2 to 2 ml/hour.

EFFECT: use of the invention makes it possible to effectively stop pain syndromes at a reduced dose of propofol due to its combination with magnesium sulfate.

1 cl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к способам купирования болевых синдромов, преимущественно, болевых синдромов, обусловленных злокачественными новообразованиями, и может быть использовано, в частности, для паллиативной помощи пациентам в терминальной фазе заболевания.

5 Купирование болевого синдрома независимо от причин его вызвавших является необходимым компонентом терапии больных с целью облегчения страдания, причиняемого болью.

Особенно актуальным является купирование мучительных болевых синдромов неизлечимых болезней, в частности, болезней раковой этиологии в рамках  
10 симптоматической паллиативной терапии, когда боль возникает уже на последней стадии заболевания, утрачивая физиологическую защитную функцию и становясь крайне отягощающим жизнь фактором.

Наиболее доступным и простым способом купирования боли является фармакотерапия.

15 Так, известен способ купирования болевого синдрома у онкологических больных [RU2234327] с использованием наркотических анальгетиков - морфина или омнопона.

Согласно данному способу аутоплазму в количестве 100 мл инкубируют с наркотическим анальгетиком: морфин 1% или омнопон 2% в половинной дозе - 0,5-1 мл при 37°C в течение 30 мин и полученный раствор вводят внутривенно капельно.

20 Рассматриваемый способ позволяет достичь купирования боли при относительно невысоких дозах наркотического анальгетика.

Однако данный способ, несмотря на возможность применения относительно небольшой дозы наркотического анальгетика, не позволяет полностью избежать негативных явлений, связанных с его применением, таких как тошнота, рвота, быстро  
25 развивающаяся толерантность к обезболивающему препарату.

Кроме того, способ является сложным, поскольку для приготовления инъекционного раствора требуется предварительно отобрать аутоплазму у больного.

Известны способы купирования болевых синдромов у онкологических больных с применением седативных ненаркотических препаратов, при контролируемом введении  
30 которых достигается седация - уменьшение сознания пациента до уровня переносимости рефракторных и невыносимых симптомов.

Так, в частности, известен способ купирования болевого синдрома у онкологических больных с применением пропофола [Статья авторов Д.В. Невзорова и Т.А. Гремякова, опубликованная в журнале «Pallium: паллиативная и хосписная помощь» (№1 (2), 2019).  
35 <https://pro-palliativ.ru/blog/palliativnaya-sedatsiya-regulyatornye-eticheskie-i-klinicheskie-aspekty/1>, выбранный в качестве ближайшего аналога.

Способ включает пролонгированное внутривенное введение раствора пропофола с содержанием активного вещества 10 мг/мл по следующей схеме: 20 мг нагрузочная доза внутривенно, затем длительная инфузия 10 мг/ч или 2,5 до 5 мг/кг/мин и увеличение  
40 до 10-20 мг/час каждые 10 мин по необходимости.

Используемый в данном способе препарат пропофол является седативным снотворным средством.

В рассматриваемом способе обеспечивается эффективное купирование болевых синдромов у онкологических больных за счет седативного действия пропофола,  
45 используемого в относительно высоких дозах.

Однако пропофол обладает рядом нежелательных побочных эффектов, таких как снижение артериального давления, брадикардия, кратковременная остановка дыхания, одышка и другие.

Это делает актуальной задачу снижения дозы пропофола при сохранении высокой эффективности купирования болевых синдромов у паллиативных больных.

Задачей заявляемого изобретения является обеспечение эффективного купирования болевых синдромов при относительно невысоких дозах пропофола.

5        Сущность изобретения заключается в том, что в способе купирования болевого синдрома, включающем пролонгированное внутривенное введение раствора пропофола с содержанием активного вещества 10 мг/мл, согласно изобретению параллельно с введением раствора пропофола осуществляют внутривенное пролонгированное введение 25% водного раствора сульфата магния, при этом раствор пропофола вводят в дозе 10 от 0,5 до 8 мл/час, а раствор сульфата магния вводят в дозе от 0,2 до 2 мл/час.

Используемый в заявляемом способе пропофол (2,6-диизопропилфенол), применяемый в виде раствора с содержанием активного вещества 10 мг/мл, является основным компонентом, обеспечивающим седативный эффект.

15        Отличительной особенностью заявляемого способа является использование указанного раствора пропофола в сочетании с 25% раствором сульфата магния при параллельном внутривенном введении указанных препаратов в вышеуказанных диапазонах доз.

Сульфат магния (магнезия) не обладает выраженным анальгезирующим действием, однако при внутривенном введении проявляет ряд эффектов (спазмолитический эффект, 20 противоаритмический эффект, предотвращает развитие судорог и др.), способных оказать положительное влияние на состояние тяжелобольных пациентов, в том числе пациентов, находящихся в терминальном состоянии, и улучшить тем самым качество их жизни.

25        Принципиально важным является то, что применение сульфата магния в указанных дозах, позволяет значительно снизить эффективную для купирования боли дозу пропофола.

Как показали данные, полученные в клинике онкологии и стационаре паллиативного лечения «Ангел Хранитель» при статистической обработке данных (167 случаев) о болевых ощущениях пациентов по 10-ти балльной шкале вербальных оценок, применение 30 пропофола без использования сульфата магния, снижает боль на 2-4 балла, в то время как при использовании пропофола в сочетании с сульфатом магния в соответствии с заявляемым способом удается снизить боль на 4-6 баллов, причем этот эффект достигается при снижении дозы пропофола на 25-50%.

35        Диапазон доз раствора пропофола с содержанием активного вещества 10 мг/мл (дозы выражены через скорость введения препарата) составляет от 0,5 до 8 мл/час и выбран авторами изобретения с учетом результатов клинического применения заявляемого способа для обеспечения эффективного купирования боли с сохранением уровня сознания на комфортном для пациента уровне.

40        Диапазон доз 25% раствора сульфата магния (дозы выражены через скорость введения препарата) составляет от 0,2 до 2,0 мл/час и выбран авторами изобретения с учетом результатов клинического применения заявляемого способа. Доза менее 0,2 мл/час недостаточно эффективна с точки зрения возможности снижения дозы пропофола. Доза более 2.0 мл/час может оказать негативное воздействие на состояние больного (негативное влияние на его гемодинамику).

45        Использование в заявляемом способе раствора пропофола с концентрацией 10 мг/мл и 25% раствора сульфата магния обусловлено фармакопейными рекомендациями и общепринятой практикой применения указанных препаратов для внутривенных инъекций.

Конкретные дозы введения раствора пропофола и раствора сульфата магния из вышеуказанных диапазонов значений подбираются индивидуально в зависимости от состояния и физиологических параметров пациента.

5 По данным длительных наблюдений при использовании заявляемого способа системных осложнений, потенциально связанных с применением пропофола и сульфата магния, не зафиксировано.

Таким образом, техническим результатом, достигаемым при реализации изобретения, является эффективное купирование болевых синдромов при относительно невысоких дозах пропофола.

10 Способ осуществляют следующим образом.

Больному, нуждающемуся в паллиативном уходе, на этапе приема в стационар параллельно с первичным обследованием осуществляют установку венозного катетера с целью дальнейшего его использования для внутривенного введения лекарственных препаратов.

15 С учетом того, что большинство пациентов поступают в стационар с тромбозами вен после курсов химиотерапии, используют систему, обеспечивающую центральный венозный доступ.

Наиболее удобным является использование катетера, снабженного по меньшей мере двумя «хвостами», обеспечивающего возможность параллельного введения раствора пропофола и раствора сульфата магния. В частности, может быть использован катетер Б-Браун Цертофикс® Дуо.

20 Больным, страдающим от сильных болевых ощущений и не имеющих противопоказаний к применению пропофола, осуществляют пролонгированное внутривенное введение раствора пропофола в сочетании с параллельным введением раствора сульфата магния.

В предлагаемом способе используют готовые лекарственные формы пропофола и сульфата магния, предназначенные для парентерального введения с требуемыми для реализации способа концентрациями активного вещества.

30 В частности, используют эмульсионный раствор пропофола, 1 мл которого содержит: активное вещество: пропофол 10 мг; вспомогательные вещества: соевых бобов масло 100 мг, лецитин яичный 12 мг, глицерол 22,5 мг, натрия гидроксид - q.s., вода для инъекций до 1 мл [пропофол инструкция к применению <https://www.lsgeotar.ru/propofol-7484.html>].

35 В частности, используют магния сульфат (магнезия), 25% водный раствор для внутривенного введения.

Введение указанных препаратов предпочтительно осуществляют с помощью соединенного с катетером инфузомата (инфузионного насоса) - электронного устройства, позволяющего врачу задавать программу и регулировать скорость введения необходимых доз обоих препаратов.

40 Осуществляют постоянное пролонгированное введение раствора пропофола с содержанием активного вещества 10 мг/мл в дозе от 0,5 до 8 мл/час.

При этом дозу подбирают с учетом индивидуальных особенностей пациента - тяжести состояния, физиологических параметров, интенсивности боли, которую оценивают по шкале боли от 1 до 10.

45 Параллельно с введением указанного раствора пропофола осуществляют введение 25% раствора сульфата магния в дозе от 0,2 до 2 мл/ час. Дозу раствора сульфата магния подбирают индивидуально с учетом уровня боли (шкала боли от 1 до 10 баллов), уровня сознания и параметров гемодинамики.

При длительном применении способа у паллиативных больных обязательно проводится мониторинг артериального давления, деятельности сердца, сухожильных рефлексов, деятельности почек (контролируется диурез постоянным катетером Фолея), частоты дыхания и сатурации кислорода.

5 При осуществлении способа поддерживают уровень седации, обеспечивающий сознание больного от ясного до слегка оглушенного при сохранении контакта с больным.

В случае ухудшения состояния больного (развитие комы с полной потерей болевой, температурной и тактильной чувствительности) введение препаратов прекращается.

10 Примеры конкретного применения.

#### Пример 1

Больная Ш., 1952 г.р. (и.б. №37), находилась на паллиативном лечении в стационаре паллиативного лечения «Ангел Хранитель» с диагнозом: рак кожи с метастазами в головной мозг, л/у 4ст, грубая деструкция костей лицевого черепа с разрушением  
15 глазницы, носовой перегородки, лобной пазухи, гайморовой пазухи с проникновением в твердое небо.

Выраженность болевого синдрома по 10-балльной шкале вербальных оценок - 8.

Для купирования болевых синдромов в центральную вену с помощью инфузомата осуществляли введение раствора пропофола с содержанием активного вещества 10 мг/  
20 мл в дозе 0,6 мл/час, Параллельно с введением раствора пропофола осуществляли введение 25% раствора сульфата магния, доза которого поддерживалась в диапазоне от 0,2 до 0,5 мл/час

Дозы подбирали путем титрования с учетом болевых ощущений больного.

25 При вышеуказанных дозах было достигнуто полное обезболивание при средней степени седации.

Через 24 дня процедуру обезболивания прекратили в связи с развитием у больной комы с полной потерей болевой, температурной и тактильной чувствительности.

#### Пример 2

30 Больной В., 1941 г.р. (и.б. №45), находился на паллиативном лечении в стационаре паллиативного лечения «Ангел Хранитель» с диагнозом: рак простаты T3 Nx M1, ст 4, множественные метастазы в кости скелета.

Выраженность болевого синдрома по 10-балльной шкале вербальных оценок - 9.

Для купирования болевых синдромов в центральную вену с помощью инфузомата осуществляли введение раствора пропофола с содержанием активного вещества 10 мг/  
35 мл в дозе 3 мл/час, Параллельно с введением раствора пропофола осуществляли введение 25% раствора сульфата магния, доза которого поддерживалась в диапазоне от 0,5 до 2 мл/час.

Дозы препаратов подбирали путем титрования с учетом состояния и болевых ощущений больного.

40 При вышеуказанных дозах было достигнуто полное обезболивание при легкой степени седации.

Через 5 дней у больного были выявлены симптомы нестабильности параметров гемодинамики.

45 Для стабилизации состояния больному параллельно вводили смесь, содержащую 250 мл реополиглюкина и 1% раствора метазона в дозе 20 мл/час.

Через 18 дней процедуру обезболивания прекратили в связи с развитием у больного комы с полной потерей болевой, температурной и тактильной чувствительности.

#### Пример 3

Больная М., 1984 г.р. (и.б. №99), находилась на паллиативном лечении в стационаре паллиативного лечения «Ангел Хранитель» с диагнозом: рак вульвы (в анамнезе), состояние после правосторонней гемивульвэктомии 2019-2020 г, двухсторонний пахово-бедренной лимфодесекции от 2020 г. Состояние после ПХТ и ЛТ на правую паховую обл. Обширная инфицированная рана правой паховой области до костно-мышечного слоя, в дне которой проходит правая общая бедренная артерия и вена.

У поступившей пациентки была сильная наркотическая зависимость от морфина. Пациентка получала 6 мл морфина в сутки и при этом боли купировать не удавалось. Привыкание к большим дозам морфина усиливалось, и данная терапия не давала нужного результата. Также у пациентки в течение 2-х месяцев инъекций морфина сформировалась сильная наркотическая зависимость, наблюдались маниакальные психозы, пациентка требовала все большие дозировки препарата, но он не оказывал требуемого обезболивающего эффекта.

Выраженность болевого синдрома у пациентки по 10-балльной шкале вербальных оценок составляла 10 баллов.

Поскольку у пациентки был сильно выраженный абстинентный синдром, ей была проведена дезинтоксикационная терапия.

Для купирования болевых синдромов в центральную вену с помощью инфузомата осуществляли введение раствора пропофола с содержанием активного вещества 10 мг/мл в дозе 7 мл/час. Параллельно с введением раствора пропофола осуществляли введение 25% раствора сульфата магния, доза которого поддерживалась в диапазоне от 1 до 2 мл/час.

Дозы препаратов подбирали путем титрования с учетом состояния и болевых ощущений пациентки.

Это позволило успешно снять пациентку с морфина и при этом добиться практически полного купирования болевых синдромов (до 0-1 балла). В период проведения процедуры пациентка находилась в сознании и была полностью контактная. Эйфория, в которой она ранее постоянно находилась, так как была под действием наркотических препаратов, полностью прошла. Пациентка смогла адекватно общаться с родственниками и своими детьми. Терапия успешно длилась один месяц, затем пациентка скончалась от артериального кровотечения, так как рак развел бедренную артерию окончательно.

Данный случай является одним из немногих показательных примеров, когда пациента можно снять с больших дозировок наркотических препаратов и успешно купировать сильнейший болевой синдром, значительно улучшая качество жизни инкурабельного пациента.

Как показал клинический опыт применения предлагаемого способа, он позволяет добиться эффективного купирования болевых синдромов у онкологических пациентов с большими раневыми поверхностями, в том числе после лучевой терапии, а так же у пациентов с диагнозом рак поджелудочной железы, страдающих от сильнейших болей, и у пациентов с метастазами в позвоночник, когда разрушены полностью от 2 до 8 позвонков.

#### (57) Формула изобретения

Способ купирования болевых синдромов, включающий пролонгированное внутривенное введение раствора пропофола с содержанием активного вещества 10 мг/мл, отличающийся тем, что параллельно с введением раствора пропофола осуществляют внутривенное пролонгированное введение 25% водного раствора сульфата магния,

при этом раствор пропофола вводят в дозе от 0,5 до 8 мл/час, а раствор сульфата магния вводят в дозе от 0,2 до 2 мл/час.

5

10

15

20

25

30

35

40

45