

# Проблемы нормативно-правового регулирования и использования опиоидных анальгетиков в клинической практике

А.В. Палехов<sup>1,2</sup>, Е.С. Введенская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

Проблема адекватного обезболивания особенно значима при оказании медицинской помощи пациентам с интенсивным хроническим болевым синдромом (ХБС), когда необходимо использование опиоидных анальгетиков (ОА) и, прежде всего, включенных в группу наркотических средств и психотропных веществ, применяемых под строгим государственным контролем. В статье рассматриваются детали стратегии обезболивания, представленные в поправках к Федеральному закону 323-ФЗ; анализируются проблемы, препятствующие проведению адекватной анальгетической терапии в практическом здравоохранении. Обосновывается выбор рациональной тактики обезболивания в различных ситуациях с использованием разных терапевтических подходов; определяется место морфина среди других ОА;дается характеристика основных ОА, которые применяются сегодня для купирования ХБС. Подчеркивается, что при выборе конкретного ОА и его лекарственной формы врач должен помнить о возможности развития опиоидной толерантности и зависимости, скорость роста которых связана как с характеристиками самого ОА, так и с его лекарственной формой. Рассматривается тактика выбора оптимальных препаратов в различных клинических ситуациях, связанных с прогнозом в отношении жизни пациента. В настоящее время нормативно-правовая база даёт возможность беспрепятственного назначения ОА нуждающимся пациентам, а перечень применяемых препаратов способен в большинстве случаев обеспечить адекватное обезболивание, но масштабы роста немедицинского применения ОА в зарубежных странах обязывают крайне осторожно относиться к выбору препаратов во избежание возможных ошибок.

**Ключевые слова:** опиоидные анальгетики, наркотические средства, прогноз в отношении жизни, опиоидная толерантность, морфин, титрование.

**Для корреспонденции:** Введенская Елена Станиславовна, elenavveden@mail.ru

**Для цитирования:** Палехов А.В., Введенская Е.С. Проблемы нормативно-правового регулирования и использования опиоидных анальгетиков в клинической практике. Российский журнал боли. 2019; 18 (2): 51–60.

DOI: 10.25731/RASP.2019.02.21

## Problems of legislative regulation and use of opioid analgetics in clinical practice

A.V. Palekhov<sup>1,2</sup>, E.S. Vvedenskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>GBOU VPO "Stavropol State Medical University", Stavropol, Russia;

<sup>2</sup>GBUZ SK "Stavropol Regional Clinical Oncological Center", Stavropol, Russia;

<sup>3</sup>GBUZ NO "City Clinical Hospital № 30 of the Moscow district of Nizhny Novgorod", Nizhny Novgorod, Russia

The problem of adequate pain control is especially significant when providing medical care to patients with intense chronic pain syndrome (CPS) when it is necessary to use opioid analgesics (OA) and, above all, those included in the group of narcotic drugs and psychotropic substances used under the strict state control. The article discusses the pain control strategy details presented in the amendments to the Federal Law 323-FL, analyzes the problems that prevent the adequate pain therapy in practical public health. The choice of rational pain control tactics using varied therapeutic approaches in various situations is substantiated; the place of morphine among the other OA is determined; the main OA which are applied today for CPS control characteristic is provided. It is emphasized that when choosing a particular OA and its dosage form the physician should be aware of the opioid tolerance and dependence occurrence which growth rate is related both to the characteristics of the OA itself and to its dosage form. Currently the legislation norms allow unimpeded OA administration for the patients in need and the list of drugs used can provide adequate pain control in most cases but the scale of OA non-medical use in foreign countries makes it necessary to be extremely careful in choosing the drugs to avoid any possible mistakes.

**Keywords:** opioid analgesics, narcotic drugs, life prognosis, opioid tolerance, Morphine, titration.

**For correspondence:** Vvedenskaya E.S., elenavveden@mail.ru

**For citation:** Palekhov A.V., Vvedenskaya E.S. Problems of legislative regulation and use of opioid analgetics in clinical practice. Russian Journal of Pain. 2019; 18 (2): 51–60. (In Russ.)

DOI: 10.25731/RASP.2019.02.21

**B**настоящее время во всем мире остается актуальной проблема эффективного купирования хронического болевого синдрома (ХБС). Как показало проведенное в России в 2018 г. первое эпидемиологическое исследование, ХБС встречается у 71,0% онкологических больных по оценке врачей и у 74,5% – по самооценке пациентов. При этом не менее 32,0% опрошенных страдают от боли средней и сильной интенсивности [1]. По данным зарубежных авторов, распространенность ХБС у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями при генерализации процесса с метастазированием или в терминальной стадии составляет не менее 66,4%, причем сильная боль беспокоит более трети (38,0%) пациентов [2]. Частота развития ХБС вне зависимости от диагноза в России варьирует от 13,8% до 56,7%, составляя в среднем 34,3 случая на 100 человек. Более 40% людей, страдающих хронической болью, указывают на то, что боль серьезно снижает качество их жизни [3].

В практической медицине проблема адекватного обезболивания особенно значима при оказании медицинской помощи пациентам с интенсивным ХБС, когда необходимо использование опиоидных анальгетиков (ОА) и, прежде всего, включенных в группу наркотических средств и психотропных веществ (НС и ПВ), применяемых под строгим государственным контролем.<sup>1</sup>

В настоящее время на государственном уровне проводятся широкомасштабные мероприятия по повышению качества обезболивания пациентов, страдающих ХБС. Стали применяться современные эффективные лекарственные формы ОА. В федеральную нормативно-правовую базу по медицинскому применению ОА внесены многочисленные изменения, во многом решающие организационные вопросы использования этих лекарственных средств, однако в практическом здравоохранении существуют многочисленные и разноплановые недоработки, препятствующие проведению адекватной анальгетической терапии. Наиболее актуальными из них в настоящее время являются следующие: несоответствие региональных нормативных актов, регламентирующих правила медицинского оборота НС и ПВ, их назначения и выписывания, федеральному законодательству; недостаточное знание врачами нормативной базы по вопросам назначения и выписывания ОА<sup>2</sup>, а следовательно, и недостаточное понимание своих возможностей при проведении анальгетической терапии; сформированное у медицинских работников заблуждение о необходимости назначения ОА только онкологическим больным; недостаточное знание практикующими врачами основных принципов выбора и назначения ОА, характеристик имеющихся в их распоряжении препаратов и особенностей их использования.

К сожалению, чёткой формулировки, определяющей права пациента на адекватное обезболивание, а также

стратегии назначения НС и ПВ в настоящее время так и не разработано. Казалось бы, что внесение поправок в Федеральный закон № 323-ФЗ<sup>3</sup> (далее 323-ФЗ) должно полностью решить указанную проблему, но эти поправки разрабатывались в рамках изменений, вносимых «по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи (ПМП)»<sup>4</sup>. Однако принятая в законе формулировка, определяющая право пациента на «облегчение боли, связанной с заболеванием, состоянием и/или медицинским вмешательством, методами и лекарственными препаратами, в том числе наркотическими лекарственными препаратами и психотропными лекарственными препаратами», не может рассматриваться только в рамках оказания ПМП, так как относится к части 5 статьи 19, регламентирующей общие права пациента.<sup>5</sup>

При детализации этой формулировки становится очевидным, что она даёт право на применение НС и ПВ при боли любой интенсивности, что заведомо нарушает принципы обезболивания, декларируемые ВОЗ. Кроме того, в соответствии с данной формулировкой НС и ПВ могут применяться не только при заболеваниях и/или медицинских вмешательствах, но и при «**состояниях**», в связи с чем возникает закономерный вопрос: что может подразумеваться под термином «**состояния**»?

Так, в МКБ-10 рассматривается код F11.3 – «Психическое и поведенческое расстройство, вызванное употреблением опиоидов. **Абстинентное состояние**». Может ли пациент в состоянии абstinенции жаловаться на боли? Ответ однозначен! Таким образом, пациент, находящийся в **состоянии** опиоидной абстиненции, получает право на «*облегчение боли лекарственными препаратами, в том числе НС и ПВ*». Комментарии здесь излишни!

Российскими экспертами неоднократно предлагались формулировки, в соответствии с которыми право граждан на облегчение боли, связанной с заболеванием и/или медицинским вмешательством, должно реализовываться с использованием методов и лекарственных препаратов, в том числе НС и ПВ, **по медицинским показаниям в соответствии с интенсивностью боли** [4–6]. Указанная формулировка отражалась и в предложениях Став-

<sup>3</sup> Федеральный закон 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

<sup>4</sup> Опубликованный на официальном интернет-портале правовой информации Федеральный закон носит наименование «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи» <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201903060012?index=0&rangeSize=1>

<sup>5</sup> Часть 5, статья 19 ФЗ 323-ФЗ – Пациент имеет право на: 1) выбор врача и выбор медицинской организации в соответствии с настоящим Федеральным законом; 2) профилактику, диагностику, лечение, медицинскую реабилитацию в медицинских организациях в условиях, соответствующих санитарно-гигиеническим требованиям; 3) получение консультаций врачей-специалистов; 4) Облегчение боли, связанной с заболеванием, состоянием и (или) медицинским вмешательством, методами и лекарственными препаратами, в том числе наркотическими лекарственными препаратами и психотропными лекарственными препаратами; 5) получение информации о своих правах и обязанностях, состоянии своего здоровья, выбор лиц, которым в интересах пациента может быть передана информация о состоянии его здоровья; 6) получение лечебного питания в случае нахождения пациента на лечении в стационарных условиях; 7) защиту сведений, составляющих врачебную тайну; 8) отказ от медицинского вмешательства; 9) возмещение вреда, причиненного здоровью при оказании ему медицинской помощи; 10) допуск к нему адвоката или законного представителя для защиты своих прав; 11) допуск к нему священнослужителя, а в случае нахождения пациента на лечении в стационарных условиях – на предоставление условий для отправления религиозных обрядов, проведения которых возможно в стационарных условиях, в том числе на предоставление отдельного помещения, если это не нарушает внутренний распорядок медицинской организации.

<sup>1</sup> Опиоидные анальгетики (фармакологическое понятие) – анальгетические препараты, фармакологические эффекты которых обусловлены влиянием на опиоидные рецепторы ЦНС. Наркотические средства и психотропные вещества (нормативное понятие) – определяется внесением в перечни, утверждаемые Правительством.

<sup>2</sup> Назначение и выписание НС и ПВ не входит в законодательное определение понятия «Оборот НС и ПВ» и, соответственно, не требует допуска к работе с НС и ПВ. Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах» от 08.01.1998 № 3-ФЗ (Ред. от 29.12.2017). [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_17437/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_17437/)

ропольского края в адрес Государственной Думы РФ, однако эти предложения не были учтены и, по мнению авторов, пункт 4 части 5 статьи 19 Федерального закона 323-ФЗ требует доработки, которая становится особенно важной в свете «глобальной эпидемии медицинской наркомании», данные о которой отражены во Всемирном докладе по наркотикам ООН (2018 г.) [7].

Таким образом, в настоящее время самой серьёзной клинической проблемой является выбор рациональной тактики проведения опиоидной терапии для купирования ХБС в различных ситуациях.

На сегодняшний день основной группой применяемых на практике анальгетических средств остаются нестереоидные противовоспалительные препараты (НПВП). Практикующие ревматологи, неврологи, другие «узкие» специалисты практически не назначают ОА, ссылаясь на «громоздкую и неоправданно жесткую систему контроля за их медицинским использованием» [8]. Следствием этой существующей практики становится не только рост числа побочных эффектов, связанных с длительным применением НПВП, но и развитие патологических реакций, вызванных неадекватным обезболиванием [9].

Общеизвестно, что своевременно начатая адекватная анальгетическая терапия снижает риск формирования патологических ХБС [10–14]. Следовательно, если патогенетически обоснованная неопиоидная анальгетическая терапия не дает должного эффекта, и пациент продолжает испытывать боль, то риск хронизации боли повышается, что неизбежно приводит к трудностям купирования боли на дальнейших этапах и, соответственно, возрастанию доз всех используемых в дальнейшем препаратов, в том числе и доз ОА. При отсутствии полноценного эффекта неопиоидной терапии целесообразно безотлагательное включение в схему лечения ОА, в назначении которых при интенсивной боли нуждаются не только онкологические больные, но и пациенты с заболеваниями и состояниями неопухолевого генеза [2, 15–18].

**Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время не существует нормативных ограничений для назначения и выписывания ОА, в том числе и пациентам неонкологического профиля.** Тактика обезболивания определяется не диагнозом, а интенсивностью боли. В основном приказе Минздрава РФ, утверждающем порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов<sup>6</sup> (далее в тексте приказ 1175н), указано, что **назначение и выписывание НС и ПВ производится пациентам с выраженным болевым синдромом любого генеза.**

При принятии решения о назначении ОА пациентам с выраженным ХБС любого генеза, а также при выборе конкретного ОА и его лекарственной формы врач должен помнить о возможности развития в процессе терапии опиоидной толерантности<sup>7</sup>, рост которой закономерно снижает эффект анальгезии, вынуждая врача повышать

дозы ОА, что в свою очередь увеличивает выраженность нежелательных побочных эффектов, свойственных ОА [19–21]. При этом скорость **формирования опиоидной толерантности зависит** не только от характеристик самого ОА, но, что не менее важно, **от его лекарственной формы** (растворы для в/м, п/к и в/в введения, таблетки/капсулы с немедленным и продленным высвобождением лекарственного вещества, трансдермальные терапевтические системы/пластыри).

В многочисленных исследованиях отмечается прямая связь между скоростью поступления НС в кровоток и скоростью развития опиоидной толерантности и гиперальгезии<sup>8</sup>, которые формируются значительно быстрее при использовании ОА короткого действия (создание пиков концентрации), и прежде всего в инъекционных формах [19, 22–29]. Создание пиковых концентраций НС в крови происходит при применении любой (в т.ч. и неинвазивной) короткодействующей лекарственной формы, поэтому **способность приводить к быстрому росту опиоидной толерантности свойствена всем короткодействующим препаратам** (с немедленным высвобождением действующего вещества) [4, 30].

**Применение короткодействующих опиоидов** (в том числе и в таблетированных формах), в отличие от лекарственных средств с продленным высвобождением, **приводят к быстрому росту** не только опиоидной толерантности, но и **лекарственной зависимости**. В работах ведущих специалистов, занимающихся проблемами обезболивания, не рекомендуется использование ОА короткого действия даже для купирования прорывов боли у пациентов с благоприятным прогнозом в отношении жизни, так как эти препараты, благодаря более быстрому росту концентрации опиоидов в ЦНС, имеют более высокий наркогенный потенциал, чем ОА с продленным высвобождением [29–37].

Очевидно, что в силу этих обстоятельств **внутривенное введение короткодействующих НС будет приводить к максимально быстрому развитию как опиоидной толерантности, так и зависимости.**

Следующим вопросом, подлежащим обязательному рассмотрению, является **выбор лекарственного средства в той или иной лекарственной форме**. До настоящего времени достаточно часто специалистами в области паллиативной медицины «золотым стандартом» для купирования ХБС признаётся морфин короткого действия (немедленного высвобождения). Действительно, это средство, изучение которого началось в 1803 г., в настоящее время продолжает служить эталоном для сравнительной оценки анальгетического эффекта всех ОА. Но отмеченные ещё в XIX веке проблемы, возникающие при применении этого эффективного и дешевого анальгетика<sup>9</sup>, заставляют относиться к морфину только как к «стандарту для сравнения», но не как к «золотому стандарту терапии» (препарата выбора) ХБС.

<sup>6</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

<sup>7</sup> Толерантность в фармакологии – снижение реакции организма на повторяющееся поступление препарата, виду чего требуется всё большая и большая доза для достижения присущего веществу эффекта (в нашем случае – анальгетического).

<sup>8</sup> Гиперальгезия – (лат. hyper – «сверх», algesia – «боль, страдание») – аномально высокая чувствительность организма к болевым стимулам.

<sup>9</sup> В 1803 г. немецкий фармацевт Сертурнер научился выделять морфин из опиума-сырца. Морфин, обладая быстрым и сильным обезболивающим действием, становится главным анальгетическим средством при лечении тяжелых ранений. Однако зависимость от морфина стала так широко распространяться среди солдат во время Гражданской войны в США, что её часто называли «солдатской болезнью».

Результаты исследований, проведенных учеными разных стран, не подтверждают преимуществ морфина по сравнению с другими ОА при купировании ХБС и дают основания считать, что морфин сегодня не может считаться «золотым стандартом» [38–40]. **Морфин не должен применяться у пациентов с благоприятным прогнозом в отношении жизни, так как обладает высоким наркогенным потенциалом.** Как известно, наркогенный потенциал определяется не только темпом развития и степенью формирования зависимости, возникающей при повторном употреблении НС, но и тяжестью медицинских и социальных последствий их употребления. По опубликованным данным, риск злоупотребления при назначении морфина короткого действия возрастает на 50% на каждые 100 тыс. выписанных рецептов [34].

В последнее десятилетие в мире отмечен рост назначений опиоидных препаратов, закономерно приводящий к росту опиоидной зависимости пациентов, а также и определенных групп населения. При этом возросла роль фармацевтических опиоидов и в незаконном обороте НС. Крайне демонстративны данные, опубликованные в ранее упомянутом Всемирном докладе по наркотикам ООН (2018 г.) (рис. 1) [7].

На рис. 1 отчетливо виден рост употребления фармацевтических опиоидов с пиком в 2014 г. В дальнейшем, в связи с официально объявленной «эпидемией медицинской наркомании» незаконный оборот фармацевтических опиоидных препаратов снизился, но инициированная ростом их применения опиоидная зависимость привела в 2016 г. к повышению оборота немедицинских опиатов. При этом по сравнению с 2015 г. количество немедицинского потребления морфина возросло в пять раз.

Здесь необходимо акцентировать внимание на еще одном аспекте указанной проблемы – использование короткодействующих форм ОА (морфина) для подбора доз (титрования) для базовой терапии ХБС пролонгированными НС. Так, в ряде клинических руководств для подбора эффективной дозы любого пролонгированного сильного ОА рекомендуется использовать вначале морфина гидрохлорид или морфина сульфат короткого действия (титрование морфином) с последующим переходом на эквианальгетическую дозу пролонгированного препарата. Однако для того, чтобы избежать возможной передозировки при переходе с одного ОА (морфина короткого действия) на другой (препарат продленного действия), в тех же руководствах рекомендуется снижение расчетной дозы пролонгированного препарата на 30–50% с дальнейшим (при необходимости) ее повышением.

Эти рекомендации основываются на том факте, что каждый пациент по-своему реагирует на конкретное лекарственное средство, поэтому его ответ на оттитрованную дозу морфина короткого действия может отличаться от ответа на расчетную дозу пролонгированного ОА (например, фентамила или оксикодона).

Возникает вопрос: всегда ли целесообразно проводить титрование короткодействующим НС, если в дальнейшем приходится начинать с дозы пролонгированного препарата меньшей, чем расчетная?

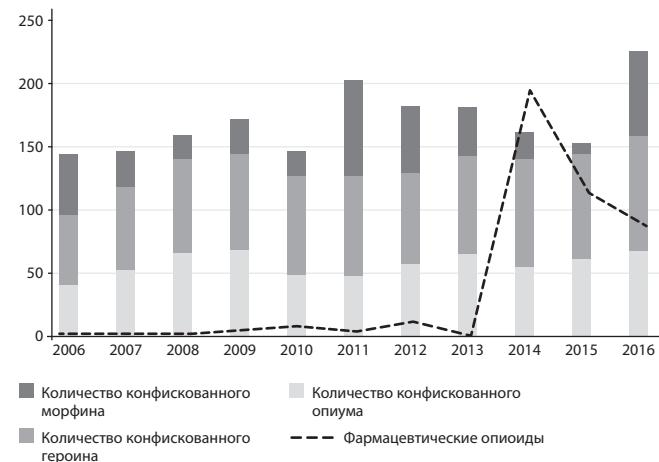


Рис. 1. Количество опиоидов, в том числе фармацевтических опиоидов, конфискованных из незаконного оборота в 2006–2017 гг. (в тоннах)

Fig. 1. Number of opioids, including pharmaceutical opioids, seized from illicit trafficking in 2006–2017 (in tons)

Зарубежные эксперты, в частности, в клинических рекомендациях сотрудничающего с ВОЗ Национального онкологического центра Великобритании, считают, что титрование дозы сильного ОА может быть выполнено и с использованием препаратов продленного действия, что упрощает подбор дозы и снижает риск развития опиоидной толерантности и зависимости [41]. Терапия сильными ОА может быть адекватно и безопасно начата с использованием различных терапевтических подходов, включая титрование дозы ОА продленного действия, в том числе трансдермальным фентанилом [42–44].

Очевидно, что выбор оптимального терапевтического подхода должен быть индивидуален и, в первую очередь, связан с прогнозом в отношении жизни пациента. Так, при благоприятном прогнозе в отношении жизни титрование морфином короткого действия может привести к лекарственной зависимости, впервые описанной еще в начале XIX века.

Выбирая оптимальные препараты для терапии ХБС, прежде всего, у пациентов с благоприятным прогнозом в отношении жизни, следует очень внимательно относиться к выбору дозы ОА. Несомненно, что риск развития побочных эффектов ОА значительно увеличивается при повышении дозы, и оптимальной является минимальная эффективная доза, подбор которой не должен усложнять тактику и приводить к появлению или росту нежелательных побочных эффектов, в первую очередь опиоидной толерантности и зависимости [4, 45–48].

Сегодня в практике российского врача ОА представлены достаточным количеством препаратов, и выбор оптимального зависит от ряда факторов, среди которых, прежде всего, необходимо учитывать лекарственную форму препарата; планируемый способ применения этой лекарственной формы (например, фармакокинетические характеристики инъекционных лекарственных растворов при болясном введении значительно отличаются от таковых при непрерывном введении с использованием дозатора, когда концентрация ле-

карственного средства в организме изменяется плавно, без «пиков»); характеристики лекарственного средства, являющегося активным компонентом этой лекарственной формы; дозировки, в которых возможно использовать препарат; планируемую продолжительность применения данного ОА.

При умеренной боли в нашей стране чаще других применяется трамадол, препарат со смешанным механизмом действия, – агонист<sup>10</sup> (активатор) опиоидных рецепторов (в 6000 раз слабее морфина) и одновременно ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, что значительно повышает его анальгетический эффект.

С нормативной точки зрения трамадол относится к сильнодействующим препаратам, не находящимся под международным контролем, что обусловливает специфику его хранения<sup>11</sup> и требует выписывания на учётном рецептурном бланке (форма № 148-1/у-88), но не создает никаких ограничений для назначения данного лекарственного средства.

Практикующий врач назначает и выписывает трамадол или комбинированные препараты на его основе при недостаточной эффективности адекватных доз патогенетически обоснованных неопиоидных препаратов. Важно, что количество выписываемого трамадола (комбинированных препаратов) не ограничивается приложениями к приказу 1175н.

Однако наличие смешанного механизма действия трамадола ограничивает выбор препаратов, с которыми он может применяться одновременно. Нежелательно сочетание трамадола с карбамазепином, ондансетроном, а также с антидепрессантами и другими препаратами, понижающими порог судорожной готовности ЦНС. Таким образом, при добавлении трамадола в схему лечения врачу нередко приходиться заменять препараты при комбинированной терапии (например, карбамазепин на габапентин или прегабалин).

Крайне важно, что метаболиты трамадола, активность которых зависит от деятельности изоферментов печени (CYP2D6), могут по фармакологическому эффекту быть активнее самого лекарственного средства, что зачастую приводит к непредсказуемому клиническому эффекту.

Суточная доза трамадола не должна превышать 400 мг, а для пожилых и ослабленных пациентов 300 мг. Однако на практике целесообразнее использовать более низкие дозировки. Существенным недостатком максимальных доз трамадола является рост побочных эффектов в результате повышения в крови уровня серотонина. Нарастает парадоксальная стимуляция ЦНС: нервозность, ажитация, трепет, спазмы мышц, нарушения координации. Недостатки трамадола дозозависимы и чаще проявляются при длительной терапии. Развитие побочных эффектов, связанных с его длительным применением в высоких дозах, значительно ухудшает качество обезболивания. Таким образом, при умеренном ХБС не ре-

комендуется назначение максимальных доз трамадола, а наиболее целесообразно назначение комбинированных препаратов на его основе.

Использование комбинаций анальгетиков с взаимодополняющими механизмами действия является одним из основных подходов к оптимизации лечения боли:

- достижение адекватного анальгетического эффекта при более низких дозах активных компонентов, что улучшает переносимость и профиль безопасности используемых анальгетиков и, соответственно, снижает риск развития побочных реакций;
- упрощение режима приема препарата, способствующее повышению приверженности пациентов терапии.

В настоящее время в нашу страну поставляется только один комбинированный лекарственный анальгетик, в состав которого входит трамадол в сочетании с рекомендаемым ВОЗ неопиоидным анальгетиком парацетамолом (трамадол – 37,5 мг, парацетамол – 325 мг), т.е. в его состав входят более низкие дозы каждого активного вещества по сравнению с дозами в монопрепаратах для приема внутрь.

Парацетамол относится к анальгетикам центрального действия, механизмы которого продолжают изучаться. Отмечено его действие на циклооксигеназу центральной нервной системы и на NMDA-рецепторы, препятствуя развитию гиперальгезии [49–50].

В некоторых работах отмечается действие парацетамила и на каннабиноидные рецепторы, что открывает ещё одну сторону его анальгетической активности [51].

Оба компонента комбинированного препарата почти полностью (до 90%) всасываются в желудочно-кишечном тракте. При этом неопиоидный препарат парацетамол обеспечивает быстродействующий эффект, который усиливается и пролонгируется с началом действия трамадола, приближая тем самым эту официальную комбинацию к препаратам пролонгированного действия. Таким образом, с учётом двойного механизма действия трамадола имеется множественный механизм тормозящего действия на передачу болевых импульсов в структурах головного и спинного мозга и обеспечивающий эффективную анальгезию сниженными дозами его компонентов, что в свою очередь снижает риск развития побочных эффектов [52].

При усилении ХБС, когда применение трамадола или комбинаций на его основе не обеспечивает необходимого анальгетического эффекта, можно рекомендовать назначение пролонгированного лекарственного средства со смешанным, но иным (в отличие от трамадола) механизмом действия – тапентадола, агониста опиоидных рецепторов (в 50 раз слабее морфина) и одновременно ингибитора обратного захвата норадреналина, что обеспечивает синергетическое действие [53–55]. Тапентадол можно отнести к качественно новому подклассу анальгетиков смешанного действия.

В клинических исследованиях установлена не только высокая анальгетическая активность тапентадола у пациентов с умеренными и тяжелыми болевыми синдро-

<sup>10</sup> Агонист – химическое соединение, которое при взаимодействии с определённым рецептором изменяет его состояние, увеличивая свойственный ему биологический отклик.

<sup>11</sup> Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 706н «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями).

мами различной этиологии, но и низкая (по сравнению с истинными опиоидами) частота развития нежелательных побочных эффектов, физической зависимости и толерантности [56, 57].

В форме препарата пролонгированного высвобождения тапентадол продемонстрировал свою эффективность не только в терапии ХБС неонкологической природы (остеоартрит коленных суставов), но и у пациентов онкологического профиля с тяжелыми ХБС [58–60].

При действии тапентадола значительно снижена блокада обратного захвата серотонина, что уменьшает риск парадоксальной стимуляции ЦНС. В то же время за счет ингибирующего влияния на обратный захват норадреналина препарат эффективен при купировании нейропатического компонента боли [61]. Так, достоверное снижение интенсивности боли и улучшение качества жизни тапентадол продемонстрировал у пациентов с периферической диабетической нейропатией [62, 63].

Отсутствие у тапентадола активных метаболитов дает основание ожидать, что планируемый анальгетический эффект будет соответствовать назначаемой дозе, повышение которой позволяет использовать этот пролонгированный препарат и на третьей ступени анальгетической лестницы [61].

В соответствии с инструкцией по применению тапентадол относится к наркотическим ОА, но в связи с низким (по сравнению с истинными опиоидами) сродством к опиоидным рецепторам выписывается аналогично трамадолу на рецептурном бланке № 148-1/у-88.<sup>12</sup>

Таким образом, учитывая высокие риски, связанные с опиоидной терапией у пациентов с благоприятным прогнозом в отношении жизни, как онкологического, так и неонкологического профиля, тапентадол может рассматриваться как один из препаратов выбора при ХБС средней и высокой интенсивности и особенно у пациентов с наличием нейропатического компонента боли.

В настоящее время, следуя рекомендациям Европейской ассоциации паллиативной помощи (ЕАПП), рассматривается целесообразность применения при умеренном ХБС низких доз сильных (истинных) опиоидов (НС)<sup>13</sup>. Действительно, указанная тактика может улучшить эффективность анальгетической терапии и, соответственно, качество жизни пациентов. Однако при этом следует отметить, что рекомендации ЕАПП написаны экспертами в области **паллиативной помощи**, которые рассматривают тактику анальгетической терапии пациентов с **неблагоприятным** прогнозом в отношении жизни. Но даже для этой группы пациентов крайне важен выбор конкретных лекарственных средств из числа ОА и в конкретной лекарственной форме (с учётом нежелательных побочных эффектов, как самого средства, так и его формы). Поэтому следует очень осторожно относиться к рекомендации назна-

чать НС пациентам с благоприятным прогнозом в отношении жизни при умеренном ХБС.

Исключение составляют пациенты в **терминальной стадии прогрессирующего заболевания** (последние недели и дни жизни), когда основной целью терапии является обеспечение полноценного «контроля боли»<sup>14</sup>, для чего могут применяться в зависимости от ситуации любые НС и любые лекарственные формы НС (как неинвазивные, пероральные и трансдермальные формы, так и инвазивные в виде болюсного введения и/или продлённой инфузии). Для этой группы пациентов **проблемы возможного роста опиоидной толерантности неактуальны, а вопросы возможного развития опиоидной зависимости не должны рассматриваться вообще**.

Важным вопросом, требующим отдельного рассмотрения, является продолжительность курса терапии ОА. Если при оказании паллиативной медицинской помощи продолжительность применения ОА в подавляющем большинстве случаев коррелирует с продолжительностью жизни пациента, то при благоприятном прогнозе в отношении жизни целесообразно применение ОА короткими курсами. Проведенные исследования терапевтического эффекта ОА при скелетно-мышечной боли не показали преимущества их длительного применения перед кратковременным [33, 37, 64, 65].

В ряде эпидемиологических исследований не подтвердилась эффективность долговременного применения ОА у пациентов неонкологического профиля по таким параметрам, как интенсивность боли, улучшение функциональных возможностей и качество жизни [65, 66].

Таким образом, одним из основных принципов купирования сильного ХБС у этой категории пациентов является **выбор сценария кратковременной терапии**.

Однако далеко не во всех ситуациях кратковременное применение НС может обеспечить достаточный клинический эффект. Очевидно, что при длительном применении должны использоваться неинвазивные пролонгированные лекарственные формы НС. Сегодня в практике российского врача это:

- таблетки (капсулы) морфина сульфата с медленным высвобождением;
- таблетки, содержащие опиоидный агонист оксикодон<sup>15</sup> в комбинации с антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном;
- трансдермальные терапевтические системы (ТТС) с фентанилом.

Подробные характеристики этих препаратов изложены в соответствующих руководствах, но здесь следует обратить особое внимание на то, что и НС, содержащиеся в указанных пролонгированных препаратах, обладают

<sup>12</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.07.2018 № 471н «О внесении изменений в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 апреля 2014 г. № 183н».

<sup>13</sup> Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain Evidence-based recommendations from the EAPC. Feb 2012.

<sup>14</sup> «Контроль боли» (англ. "pain control") – обеспечение эффективного обезболивания посредством путём применения лекарственных средств, характеристики которых соответствуют параметрам боли, и/или других методов обезболивания.

<sup>15</sup> Опиоидное наркотическое средство, анальгетический потенциал которого в 1,5–2 раза выше морфина.

достаточно высоким наркогенным потенциалом. Так, например, наркогенный потенциал морфина продленного действия хоть и ниже, чем у быстродействующего морфина, но остаётся достаточно значимым<sup>16</sup>.

При анализе недостатков энтерального приёма ОА следует обратить внимание на риск развития опиоид-индуцированных запоров, выраженнуюность которых напрямую коррелирует с дозой опиоида. Среди указанных препаратов этот недостаток более выражен у морфина продленного действия и значительно ниже у другого пролонгированного препарата – официальной комбинации оксикодона с антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном. Налоксон блокирует воздействие оксикодона на опиоидные рецепторы кишечника, уменьшая выраженнуюность опиоид-индуцированных запоров, но на 97% инактивируется в печени и в терапевтических дозировках не оказывает воздействия на опиоидные рецепторы ЦНС. При этом необходимо учитывать, что при превышении терапевтических дозировок и/или нарушении функции печени, доза налоксона, прошедшая через печеночный барьер и поступившая в системный кровоток, становится клинически значимой и можетнейтрализовать действие оксикодона (как и других используемых одновременно опиоидных агонистов) в ЦНС. Важно, что широта терапевтических дозировок позволяет применять этот препарат и при умеренной боли, но при повышении интенсивности боли рост анальгетических дозировок ограничен инструкцией по применению (160 мг оксикодона и 80 мг налоксона).

Пожалуй, самой сложной задачей является купирование сильного ХБС у пациентов с благоприятным прогнозом в отношении жизни, которым необходимо длительное применение НС (чаще всего это пациенты с неблагоприятным прогнозом в отношении выздоровления и восстановления утраченных функций). Общепризнанно, что применение ОА у данного контингента больных может осуществляться только после отсутствия или недостаточного эффекта проведенного в адекватном режиме патогенетического лечения, назначенного профильными специалистами, а также в случаях, когда не удается купировать боль с помощью мультимодальной анальгезии с использованием неопиоидных анальгетиков, немедикаментозных и специальных методов обезболивания [15, 37, 64–70].

Для указанной группы пациентов выбор лекарственных анальгетиков должен в первую очередь основываться на препаратах, применение которых сопровождается **самым медленным ростом опиоидной толерантности и зависимости**.

Как уже указывалось, скорость развития толерантности и зависимости напрямую коррелирует со скоростью достижения терапевтической концентрации препарата и постоянством ее уровня в крови. Следовательно, чем медленнее достигается терапевтическая концентрация, тем меньше скорость роста опиоидной толерантности и зависимости. Такими свойствами обладают ТТС, обеспечивающие равномерную концентрацию лекарственного вещества в течение нескольких суток. Препарата в составе ТТС должен иметь строго определённые фар-

макологические параметры, которыми сегодня обладают только два НС – бупренорфин и фентанил.

Бупренорфин – полусинтетический опиоид, риск развития лекарственной зависимости от которого выражен менее чем от других применяемых в настоящее время ОА, симптомы абstinенции не имеют тяжелых проявлений, и, соответственно, в виде ТТС это лекарственное средство может рассматриваться как препарат выбора для пациентов с благоприятным прогнозом в отношении жизни, которым необходимо назначение НС для много-месячного применения<sup>17</sup>. Недостатком бупренорфина является наличие «потолка анальгезии» у самого лекарственного средства, который ограничивает максимальную дозу любой его лекарственной формы до 3,6 мг/сут (для ТТС это 140 мкг/ч). Кроме того, в связи с особенностями связывания с опиоидными рецепторами бупренорфин не следует комбинировать ни с одним из других ОА. Из-за очень плотной связи с опиоидными рецепторами передозировка бупренорфина плохо купируется налоксоном [71].

В настоящее время в связи с отсутствием в реальной практике ТТС с бупренорфином препаратом выбора для указанной группы пациентов может считаться ТТС с фентанилом. Результаты клинических исследований говорят о том, что при применении ТТС с фентанилом у пациентов с благоприятным прогнозом в отношении жизни опиоидная толерантность развивается менее чем в 8,0% случаев и спустя 14–36 мес от начала терапии [72, 73].

Широта терапевтических дозировок позволяет использовать этот препарат как при умеренной, так и при самой сильной боли. Важно, что применение ТТС с фентанилом разрешено у детей с 2-х лет, что при сегодняшнем дефиците ОА при интенсивных ХБС у детей (в первую очередь при оказании паллиативной медицинской помощи) имеет решающее значение.

Крайне важен тот факт, что «эпидемия медицинской наркомании» в США и Европе, которая во Всемирном докладе по наркотикам ООН названа глобальной эпидемией, в настоящее время не затрагивает нашу страну [7]. Понятно, что основная причина заложена в длительно существовавших нормативных ограничениях применения НС, в конечном итоге приведших к медицинской опиоидофобии. Тем не менее значим и тот факт, что увеличение медицинского применения НС, официально регистрируемое в России в последние несколько лет, в основном реализуется за счёт неинвазивных пролонгированных лекарственных форм НС, назначение которых регламентировано и нормативными документами. Так, приказом Минздрава РФ, определяющим нормативы потребности в НС, установлено, что при лечении хронической боли, неинвазивные пролонгированные лекарственные формы должны составлять не менее 75–80% от общей потребности в НС, применяемых при ХБС<sup>18</sup>.

<sup>17</sup> В настоящее время препарат не ввозится на территорию РФ, но планируется выпуск ТТС с бупренорфином российским производителем.

<sup>18</sup> Приказ Минздрава России от 16 ноября 2017 г. № 913 «Об утверждении методических рекомендаций по определению потребности в наркотических и психотропных лекарственных средствах, предназначенных для медицинского применения» [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_284258/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_284258/)

<sup>16</sup> Риск злоупотребления при назначении пролонгированной лекарственной формы морфина возрастает примерно на 10% на каждые 100 тыс. выписанных рецептов [34].

Стратегией государственной антинаркотической политики РФ, утверждённой Указом Президента, предполагается «формирование системы мер, обеспечивающих разработку и производство новых лекарственных средств, содержащих наркотики (в масляных формах, пластыре и др.), извлечение которых легкодоступным путем невозможно и применение которых в немедицинских целях затруднено»<sup>19</sup>. Кроме ТТС, к наркотическим препаратам, применение которых в немедицинских целях затруднено, следует отнести и препараты, содержащие наркотическое средство в сочетании с антагонистом опиоидных рецепторов – налоксоном. Указанные препараты наравне с трамадолом, тапентадолом и ТТС, содержащими НС, выписываются в упрощённом порядке – на рецептурном бланке формы № 148-1/у-88<sup>20</sup>.

Подводя итоги вышеизложенного, становится очевидным, что прогноз в отношении жизни имеет решающее значение при назначении ОА и его лекарственной формы, а препаратаами выбора для купирования ХБС во всех случаях, кроме терминальных стадий прогрессирующего заболевания, являются пролонгированные лекарственные формы ОА.

<sup>19</sup> Пункт 20 Указа Президента РФ от 9 июня 2010 г. № 690 «Об утверждении Стратегии государственной антинаркотической политики Российской Федерации до 2020 года» (ред. 23 февраля 2018 г.) [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_101259/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_101259/)

<sup>20</sup> Приказ Минздрава России от 20.12.2012 г. № 1175н (в ред. Приказов МЗ РФ от 30.06.2015 № 386н, от 31.10.2017 № 882н) [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_148452/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_148452/)

## Список литературы

- Новиков Г.А., Введенская Е.С., Зеленова О.В. и др. Результаты первого в России эпидемиологического исследования потребности онкологических пациентов в паллиативной медицинской помощи и оценка эффективности и безопасности методов диагностики патологических симптомов. Паллиативная медицина и реабилитация. 2018; 4: 24–29.
- Van den Beuken-van Everdingen M.H., Hochstenbach L.M., Joosten E.A., et al. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Symp Man 2016 Jun; 51(6): 1070–1090.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давидов М.Л. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. Боль. 2008; 3: 20.
- Осипова Н.А., Новиков Г.А. Опиоидная терапия хронической боли на современном этапе. Медицинские, правовые, организационные, экономические аспекты. Паллиативная медицина и реабилитация. 2017; 1: 5–9.
- Палехов А.В., Введенская Е.С. Современные реалии и возможности использования сильных опиоидных анальгетиков в России. Фарматека. 2017. 7: 5–11.
- Палехов А.В., Введенская Е.С. Проблемы обеспечения пациентов опиоидными анальгетиками. Подводная часть айсберга. Качественная клиническая практика. 2017; 2: 43–47.
- World Drug Report 2018 (United Nations publication, Sales No. E.18.XI.9) [https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18\\_Booklet\\_1\\_EXSUM.pdf](https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_1_EXSUM.pdf).
- Кресс Х., Карапеев А.Е., Кукушкин М.Л. Эффективный контроль боли: научно обоснованные терапевтические подходы. РМЖ. 2016; 12: 757–764.
- Общая альгология. Базовые принципы лечения боли. Есин Р.Г., Палехов А.В., Введенская Е.С. и др.; под общ. ред. Р.Г. Есина. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2016. 160 с.
- Палехов А.В., Введенская Е.С. Проблемы опиоидной терапии больных с хроническим болевым синдромом и пути их решения. Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. 2015; 11 (114): 70–83.
- Данилов А.Б. О концептуальной модели перехода острой боли в хроническую /А.Б. Данилов, В.Л. Голубев. РМЖ. 2009; Спец. вып. «Болевой синдром»: 11–14.
- Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов. Боль. 2003; 1: 5–12.

В заключение следует отметить, что существующая на сегодняшний день нормативно-правовая база даёт возможность беспрепятственного назначения ОА нуждающимся в них пациентам, а перечень зарегистрированных и применяемых в реальной практике препаратов способен в большинстве случаев обеспечить проведение адекватного обезболивания, но масштабы роста немедицинского применения ОА в зарубежных странах обязывают крайне осторожно относиться к выбору НС (с учётом не только самого лекарственного средства, но и его лекарственной формы) во избежание возможных ошибок.

Для улучшения качества анальгетической терапии в нашей стране необходимо повышение уровня применения ОА, которое должно происходить с соблюдением следующих правил: тщательный анализ ситуации и исследование статуса пациента на предмет рисков зависимости; тщательное изучение имеющихся в арсенале ОА и освоение тактики их применения в конкретных клинических ситуациях; выбор лекарственных форм с более низким риском развития опиоидной толерантности и зависимости; выбор лекарственных средств с минимальным наркогенным потенциалом; применение минимальных эффективных доз ОА; выбор сценария кратковременной терапии ОА в соответствии с конкретной клинической ситуацией.

Терапия ОА была и должна всегда оставаться лечением, строго регламентированным не только юридическими рамками, но и моральными принципами врача, от которого требуется профессионализм.

## References

- Novikov G.A., Vvedenskaya E.S., Zelenova O.V., et al. The results of the first in Russia epidemiological study of the cancer patients' need for palliative care and the methods for diagnosing pathological symptoms assessment. Palliative medicine and rehabilitation. 2018; 4: 24–29.
- Van den Beuken-van Everdingen M.H., Hochstenbach L.M., Joosten E.A., et al. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Symp Man 2016 Jun; 51(6): 1070–1090.
- Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Davidov M. L., et al. The results of the Russian epidemiological study of the prevalence of neuropathic pain, its causes and characteristics in the population of outpatients who visit a neurologist. Pain. 2008; 3: 20.
- Osipova N.A., Novikov G.A. Opioid therapy of chronic pain at the present stage. Medical, legal, organizational, economic aspects. Palliative medicine and rehabilitation. 2017; 1: 5–9.
- Palekhov A.V., Vvedenskaya E.S. Modern realities and the use of strong opioid analgesics in Russia. Farmateka. 2017. 7: 5–11.
- Palekhov A.V., Vvedenskaya E.S. The problems of providing patients with opioid analgesics. The underwater part of the iceberg. Good clinical practice. 2017; 2: 43–47.
- World Drug Report 2018 (United Nations publication, Sales No. E.18.XI.9) [https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18\\_Booklet\\_1\\_EXSUM.pdf](https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_1_EXSUM.pdf).
- Kress Kh., Karateev A.E., Kukushkin M.L. Effective pain control: evidence-based therapeutic approaches. RMJ. 2016; 12: 757–764.
- General algology. Basic principles of pain treatment /Esin R.G., Palekhov A.V., Vvedenskaya E.S. et al.; editor R.G. Esin. Kazan: Kazan. un-ty, 2016.160 s.
- Palekhov A.V., Vvedenskaya E.S. Problems of opioid therapy in patients with chronic pain syndrome and the ways to solve them. Deputy Chief Physician: clinical work and medical expertise. 2015; 11 (114): 70–83.
- Danilov A.B. On the conceptual model of the acute pain transition to chronic /A. B. Danilov, V. L. Golubev. RMJ. 2009; Spec. issue. «Pain syndromes»: 11–14.
- Kukushkin M.L. The pathophysiological mechanisms of pain syndromes. Pain. 2003; 1: 5–12.

13. Кукушкин М.Л. Механизмы развития и принципы этиопатогенетической терапии хронической боли. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 2: 89–94.
14. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Дисфункциональный механизм хронической боли. Российский журнал боли. 2014; 1: 23–24.
15. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287–333.
16. Reid et al. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Current Medical Research & Opinion* Vol. 27, No. 2, 2011: 449–462.
17. Harker J. et al. Epidemiology of Chronic Pain in Denmark and Sweden. *Pain Res Treat*. 2012; 2012: 371248.
18. Fricker J. Pain in Europe report. Research project by NFO Worldgroup. Mundipharma International Limited, Cambridge, UK, 2003. <http://www.pae-eu.eu/wp-content/uploads/2013/12/Pain-in-Europe-survey-report.pdf>.
19. Dumas E.O., Pollack G.M. Opioid Tolerance Development: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Perspective. *The AAPS Journal*. 2008; 10(4): 537.
20. Inturrisi C.E. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin. J. Pain*. 2002; 18 (4 Suppl): S3–S13.
21. Nagi K., Piñeyro G. Regulation of opioid receptor signalling: Implications for the development of analgesic tolerance. *Molecular Brain*. 2011; 4: 25.
22. Lee M., Hansen H., Patel V., Manchikanti L. A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14: 145–161.
23. Осипова Н.А. Проблема толерантности и зависимости при клиническом применении опиатов и опиоидов в анестезиологии и реаниматологии. *Анестезиология и реаниматология*. 1996; (4): 17–21.
24. South S.M., Smith M.T. Analgesic Tolerance to Opioids. *PAIN. Clinical Updates*. IASP. 2001; vol. IX, Iss. 5: 1–4.
25. Новиков Г.А., Осипова Н.А., Вайсман М.А. и др. Средства и методы длительного обезболивания у больных с распространенными формами злокачественных новообразований. *Анестезиология и Реаниматология*. 2003; 5: 67–70.
26. Bannister K., Dickenson A.H. Opioid hyperalgesia. *Curr Opin Support Palliat. Care*. 2010; 4: 1–5.
27. Fishbain D.A., Cole B., Lewis J.E., et al. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. *Pain Med*. 2009; 10: 829–839.
28. Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: Pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manage*. 2008; 4: 123–130.
29. Палехов А.В., Осипова Н.А. Пути решения основных проблем применения наркотических анальгетиков. *Боль*. 2008; 4: 31–37.
30. Chou R., Clark E., Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review // *J Pain Symp Man* 2003; 26: 1026–48.
31. Brookoff D. Abuse potential of various opioid medications. *Journal of General Internal Medicine*. 199; Volume 8, 12: 688–690.
32. Палехов А.В. Выбор опиоидной терапии боли как критерий качества оказания паллиативной медицинской помощи. Паллиативная медицина и реабилитация. 2013; 3: 23–26.
33. Палехов А.В. Наркотические лекарственные средства в России. *Врач*. 2013; 4: 2–5.
34. Butler et al. Abuse risks and routes of administration of different prescription opioid compounds and formulations. *Harm Reduction Journal* 2011; 8: 29.
35. de Wit H., Bodker B., Ambre J. Rate of increase of plasma drug level influences subjective responses in humans. *Psychopharmacology*. 1992; 107: 352–358.
36. Knapp C.M., Ciraulo D.A., Jaffe J. Opiates: clinical aspects. In: Lowinson Joyce H, Ruiz Pedro, Milman Robert B, Langrod JG, editors. *Substance abuse. A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott; 2005; 180–95.
37. Coleman J.J., Schuster Ch.R., DuPont R.L. Reducing the Abuse Potential of Controlled Substances. *Pharmaceutical Medicine* February 2010; Vol. 24, 1: 21–36.
38. Bekkering G.E. et al. Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain? A systematic review including pair-wise and network meta-analyses. *Current medical research and opinion*. 2011; 27(7): 1477–1491.
39. Gálvez R., Pérez C. Is morphine still the best reference opioid? *Pain Manag*. 2012 Jan; 2(1): 33–45.
40. Flemming K. The use of morphine to treat cancer-related pain: a synthesis of quantitative and qualitative research. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Jan; 39(1): 139–54.
41. Opioids in Palliative Care. Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults. NICE Clinical Guidelines, No. 140. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2016 May.
42. Klepstad P., Kaasa S., Borchgrevink P.C. Starting step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: dose titration: a systematic review. *Palliat Med*. 2011 Jul; 25(5): 424–30.
43. Klepstad P., Kaasa S., Skauge M., Borchgrevink P.C. Pain intensity and side effects during titration of morphine to cancer patients using a scheduled fixed dose escalation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 656–664.
44. Tawfik M.O., Bryzgin V., Kourteva G. Use of transdermal fentanyl without prior opioid stabilization in patients with cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 259–267.
13. Kukushkin M.L. The development mechanisms and principles of etiopathogenetic therapy of chronic pain. *Journal of Neurology and Psychiatry by S.S.Korsakov*. 2012; 2: 89–94.
14. Yakhno N.N., Kukushkin M.L. The dysfunctional mechanism of chronic pain. *Russian journal of pain*. 2014; 1: 23–24.
15. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287–333.
16. Reid et al. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Current Medical Research & Opinion* Vol. 27, No. 2, 2011: 449–462.
17. Harker J. et al. Epidemiology of Chronic Pain in Denmark and Sweden. *Pain Res Treat*. 2012; 2012: 371248.
18. Fricker J. Pain in Europe report. Research project by NFO Worldgroup. Mundipharma International Limited, Cambridge, UK, 2003. <http://www.pae-eu.eu/wp-content/uploads/2013/12/Pain-in-Europe-survey-report.pdf>.
19. Dumas E.O., Pollack G.M. Opioid Tolerance Development: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Perspective. *The AAPS Journal*. 2008; 10(4): 537.
20. Inturrisi C.E. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin. J. Pain*. 2002; 18 (4 Suppl): S3–S13.
21. Nagi K., Piñeyro G. Regulation of opioid receptor signalling: Implications for the development of analgesic tolerance. *Molecular Brain*. 2011; 4: 25.
22. Lee M., Hansen H., Patel V., Manchikanti L. A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14: 145–161.
23. Osipova N.A. The problem of tolerance and dependence in the clinical use of opiates and opioids in anesthesiology and resuscitation. *Anesthesiology and Resuscitation*. 1996; (4): 17–21.
24. South S.M., Smith M.T. Analgesic Tolerance to Opioids. *PAIN. Clinical Updates*. IASP. 2001; vol. IX, Iss. 5: 1–4.
25. Novikov G.A., Osipova N.A., Vaysman M.A., et al. The means and methods of prolonged pain relief in patients with common forms of malignant tumors. *Anesthesiology and Resuscitation*. 2003; 5: 67–70.
26. Bannister K., Dickenson A.H. Opioid hyperalgesia. *Curr Opin Support Palliat. Care*. 2010; 4: 1–5.
27. Fishbain D.A., Cole B., Lewis J.E., et al. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. *Pain Med*. 2009; 10: 829–839.
28. Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: Pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manage*. 2008; 4: 123–130.
29. Palekhov A.V., Osipova N.A. The ways to solve the main problems of using narcotic analgesics. *Pain*. 2008; 4: 31–37.
30. Chou R., Clark E., Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review // *J Pain Symp Man* 2003; 26: 1026–48.
31. Brookoff D. Abuse potential of various opioid medications. *Journal of General Internal Medicine*. 199; Volume 8, 12: 688–690.
32. Palekhov A.V. The choice of opioid pain therapy as a criterion for the quality of palliative care. *Palliative medicine and rehabilitation*. 2013; 3: 23–26.
33. Palekhov A.V. Narcotic drugs in Russia. *The Physician*. 2013; 4: 2–5.
34. Butler et al. Abuse risks and routes of administration of different prescription opioid compounds and formulations. *Harm Reduction Journal* 2011; 8: 29.
35. de Wit H., Bodker B., Ambre J. Rate of increase of plasma drug level influences subjective responses in humans. *Psychopharmacology*. 1992; 107: 352–358.
36. Knapp C.M., Ciraulo D.A., Jaffe J. Opiates: clinical aspects. In: Lowinson Joyce H, Ruiz Pedro, Milman Robert B, Langrod JG, editors. *Substance abuse. A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott; 2005; 180–95.
37. Coleman J.J., Schuster Ch.R., DuPont R.L. Reducing the Abuse Potential of Controlled Substances. *Pharmaceutical Medicine* February 2010; Vol. 24, 1: 21–36.
38. Bekkering G.E. et al. Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain? A systematic review including pair-wise and network meta-analyses. *Current medical research and opinion*. 2011; 27(7): 1477–1491.
39. Gálvez R., Pérez C. Is morphine still the best reference opioid? *Pain Manag*. 2012 Jan; 2(1): 33–45.
40. Flemming K. The use of morphine to treat cancer-related pain: a synthesis of quantitative and qualitative research. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Jan; 39(1): 139–54.
41. Opioids in Palliative Care. Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults. NICE Clinical Guidelines, No. 140. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2016 May.
42. Klepstad P., Kaasa S., Borchgrevink P.C. Starting step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: dose titration: a systematic review. *Palliat Med*. 2011 Jul; 25(5): 424–30.
43. Klepstad P., Kaasa S., Skauge M., Borchgrevink P.C. Pain intensity and side effects during titration of morphine to cancer patients using a scheduled fixed dose escalation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 656–664.
44. Tawfik M.O., Bryzgin V., Kourteva G. Use of transdermal fentanyl without prior opioid stabilization in patients with cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 259–267.

45. Dunn K.M., Saunders K.W., Rutter C.M., et al. Overdose and prescribed opioids: Associations among chronic non-cancer pain patients. *Annals of internal medicine*. 2010; 152(2): 85–92.
46. Bohnert et al. Reducing Unintentional Opioid Overdose by Improving Prescribing Practices. *JAMA* 2011; 305: 315.
47. Zedler B., Xie L., Wang L. et al. Risk Factors for Serious Prescription Opioid-Related Toxicity or Overdose among Veterans Health Administration Patients, *Pain Medicine*, Volume 15, 2014; 11: 1911–1929.
48. McLellan A.T., Turner B. Prescription opioids, overdose deaths, and physician responsibility. *JAMA*. 2008; 300: 2672–73.
49. Bennett R.M., Kamrin R., Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen in the treatment of fibromyalgia pain: a double blind randomized placebo-controlled study. *The American Journ. of Medicine*, 2003; v.114:537–545.
50. Botting R. COX-3: mechanism of acetaminophen/paracetamol analgesia. “PainPractice”, Book of Abstracts 3 rd World Congress World Institute of Pain, 2004, Barcelona, p.194.
51. Bertolini A., Ferrari A., Ottani A., et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*. 2006 Fall-Winter; 12(3–4): 250–75.
52. Палехов А.В., Введенская Е.С. Тактика назначения opioidных анальгетиков при купировании хронической боли у пациентов пожилого возраста. *Фарматека*. 2016. 13: 36–32.
53. Dart R.C. et al. Assessment of the abuse of tapentadol immediate release: the first 24 months. *J Opioid Manag* 2012, 8: 395–402.
54. Lavonas E. et al. Abuse and diversion of immediate-release prescription opioids: 30 months of data from the RADARS.RTM. System. *J Pain* 2013; S58.
55. Cepeda M. et al. Comparison of the Risks of Opioid Abuse or Dependence Between Tapentadol and Oxycodone: Results From a Cohort Study. *J Pain*. 2013; 4(10): 1227–41.
56. Stollenwerk A., Sohns M., Heisig F., et al. Review of Post-Marketing Safety Data on Tapentadol, a Centrally Acting Analgesic. *Adv Ther*. 2017; 35(1): 12–30.
57. Cepeda M.S., Fife D., Kihm M.A., et al. Comparison of the risks of shopping behavior and opioid abuse between tapentadol and oxycodone and association of shopping behavior and opioid abuse. *Clin J Pain*. 2014; 30(12): 1051–6.
58. Baron R., Eberhart L., Kern K.U., et al. Tapentadol Prolonged Release for Chronic Pain: A Review of Clinical Trials and 5 Years of Routine Clinical Practice Data. *Pain Pract*. 2017 Jun; 17(5): 678–700.
59. Pergolizzi J.Jr., Taylor R.Jr., LeQuang J.A., et al. Tapentadol Extended Release in the Treatment of Severe Chronic Low Back Pain and Osteoarthritis Pain. *Pain Ther*. 2018 Jun; 7(1): 37–57.
60. Mercadante, Sebastiano. The role of tapentadol as a strong opioid in cancer pain management: a systematic and critical review. *Curr Med Res Opin*. 2017 Nov;33(11): 1965–1969.
61. Cascella M., Forte C.A., Bimonte S., et al. Multiple effectiveness aspects of tapentadol for moderate-severe cancer-pain treatment: an observational prospective study. *J Pain Res*. 2018; 12: 117–125.
62. Games G., Hutchison A. Tapentadol-ER for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Consult Pharm*. 2013 Oct; 28(10): 672–5.
63. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *The Clin Risk Manag*. 2015 Jan 14; 11: 95–105.
64. Fredheim O., Borchgrevink P., Mahic M., Skurtveit S. A pharmacoepidemiological cohort study of subjects starting strong opioids for non-malignant pain: a study from the Norwegian Prescription Database. *Pain*. 2013; 154: 2487–2493.
65. McCrorie C., Closs S.J., House A., et al. Understanding long-term opioid prescribing for non-cancer pain in primary care: a qualitative study. *BMC Family Practice*. 2015; 16: 121.
66. Ballantyne J.C., Shin N.S. Efficacy of opioids for chronic pain. *Clin J Pain*. 2008; 24: 469–78.
67. The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain – National pain center. <http://www.cmaj.ca/content/suppl/2017/05/03/189.18.E659.DC1/170363-guide-1-at-updated.pdf>
68. Busse, Jason W. et al. “Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain” CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l’Association medicale canadienne vol. 189, 18 (2017): E659–E666.
69. Manchikanti L., Abdi S., Atluri S., et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2—guidance. *Pain Physician* 2012; 15 (Suppl): S67–116.
70. Interagency guideline on opioid dosing for chronic noncancer pain: an education aid to improve care and safety with opioid therapy. Olympia (WA): Washington State Agency Medical Directors Group; 2010. Available: [www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/OpioidGdline.pdf](http://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/OpioidGdline.pdf).
71. Пчелинцев М.В., Звартай Э.Э. Бупренорфин: вчера, сегодня, завтра. *Врач*. 2011; 12: 49–52.
72. Mahowald M.L., Singh J.A., Majeski P. Opioid use by patients in an orthopedics spine clinic. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 312–21.
73. Cowan D.T., Wilson-Barnett J., Griffiths P., Allan L.G. A survey of chronic non-cancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain Med*. 2003; 4(4): 340–351.
45. Dunn K.M., Saunders K.W., Rutter C.M., et al. Overdose and prescribed opioids: Associations among chronic non-cancer pain patients. *Annals of internal medicine*. 2010; 152(2): 85–92.
46. Bohnert et al. Reducing Unintentional Opioid Overdose by Improving Prescribing Practices. *JAMA* 2011; 305: 315.
47. Zedler B., Xie L., Wang L. et al. Risk Factors for Serious Prescription Opioid-Related Toxicity or Overdose among Veterans Health Administration Patients, *Pain Medicine*, Volume 15, 2014; 11: 1911–1929.
48. McLellan A.T., Turner B. Prescription opioids, overdose deaths, and physician responsibility. *JAMA*. 2008; 300: 2672–73.
49. Bennett R.M., Kamrin R., Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen in the treatment of fibromyalgia pain: a double blind randomized placebo-controlled study. *The American Journ. of Medicine*, 2003; v.114:537–545.
50. Botting R. COX-3: mechanism of acetaminophen/paracetamol analgesia. “PainPractice”, Book of Abstracts 3 rd World Congress World Institute of Pain, 2004, Barcelona, p.194.
51. Bertolini A., Ferrari A., Ottani A., et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*. 2006 Fall-Winter; 12(3–4): 250–75.
52. Palekhov A.V., Vvedenskaya E.S. The tactics of opioid analgesics administration when relieving chronic pain in the elderly patients. *Farmateka*. 2016. 13: 36–32.
53. Dart R.C. et al. Assessment of the abuse of tapentadol immediate release: the first 24 months. *J Opioid Manag* 2012, 8: 395–402.
54. Lavonas E. et al. Abuse and diversion of immediate-release prescription opioids: 30 months of data from the RADARS.RTM. System. *J Pain* 2013; S58.
55. Cepeda M. et al. Comparison of the Risks of Opioid Abuse or Dependence Between Tapentadol and Oxycodone: Results From a Cohort Study. *J Pain*. 2013; 4(10): 1227–41.
56. Stollenwerk A., Sohns M., Heisig F., et al. Review of Post-Marketing Safety Data on Tapentadol, a Centrally Acting Analgesic. *Adv Ther*. 2017; 35(1): 12–30.
57. Cepeda M.S., Fife D., Kihm M.A., et al. Comparison of the risks of shopping behavior and opioid abuse between tapentadol and oxycodone and association of shopping behavior and opioid abuse. *Clin J Pain*. 2014; 30(12): 1051–6.
58. Baron R., Eberhart L., Kern K.U., et al. Tapentadol Prolonged Release for Chronic Pain: A Review of Clinical Trials and 5 Years of Routine Clinical Practice Data. *Pain Pract*. 2017 Jun; 17(5): 678–700.
59. Pergolizzi J.Jr., Taylor R.Jr., LeQuang J.A., et al. Tapentadol Extended Release in the Treatment of Severe Chronic Low Back Pain and Osteoarthritis Pain. *Pain Ther*. 2018 Jun; 7(1): 37–57.
60. Mercadante, Sebastiano. The role of tapentadol as a strong opioid in cancer pain management: a systematic and critical review. *Curr Med Res Opin*. 2017 Nov;33(11): 1965–1969.
61. Cascella M., Forte C.A., Bimonte S., et al. Multiple effectiveness aspects of tapentadol for moderate-severe cancer-pain treatment: an observational prospective study. *J Pain Res*. 2018; 12: 117–125.
62. Games G., Hutchison A. Tapentadol-ER for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Consult Pharm*. 2013 Oct; 28(10): 672–5.
63. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *The Clin Risk Manag*. 2015 Jan 14; 11: 95–105.
64. Fredheim O., Borchgrevink P., Mahic M., Skurtveit S. A pharmacoepidemiological cohort study of subjects starting strong opioids for non-malignant pain: a study from the Norwegian Prescription Database. *Pain*. 2013; 154: 2487–2493.
65. McCrorie C., Closs S.J., House A., et al. Understanding long-term opioid prescribing for non-cancer pain in primary care: a qualitative study. *BMC Family Practice*. 2015; 16: 121.
66. Ballantyne J.C., Shin N.S. Efficacy of opioids for chronic pain. *Clin J Pain*. 2008; 24: 469–78.
67. The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain – National pain center. <http://www.cmaj.ca/content/suppl/2017/05/03/189.18.E659.DC1/170363-guide-1-at-updated.pdf>
68. Busse, Jason W. et al. “Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain” CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l’Association medicale canadienne vol. 189, 18 (2017): E659–E666.
69. Manchikanti L., Abdi S., Atluri S., et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2—guidance. *Pain Physician* 2012; 15 (Suppl): S67–116.
70. Interagency guideline on opioid dosing for chronic noncancer pain: an education aid to improve care and safety with opioid therapy. Olympia (WA): Washington State Agency Medical Directors Group; 2010. Available: [www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/OpioidGdline.pdf](http://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/OpioidGdline.pdf).
71. Pchelintsev M.V., Zvartau E.E. Buprenorphine: yesterday, today, tomorrow. *The Physician*. 2011; 12: 49–52.
72. Mahowald M.L., Singh J.A., Majeski P. Opioid use by patients in an orthopedics spine clinic. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 312–21.
73. Cowan D.T., Wilson-Barnett J., Griffiths P., Allan L.G. A survey of chronic non-cancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain Med*. 2003; 4(4): 340–351.