

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-3-58-67

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ В ТЕРАПИИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ (часть 1)

Д. М. АРБУХ¹, Г. Р. АБУЗАРОВА², Г. С. АЛЕКСЕЕВА³¹Клиника боли «Индиана», Индианаполис, США²Центр паллиативной помощи онкологическим больным, г. Москва, Россия³ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва, Россия

Предлагаемый обзор имеет цель ознакомить врачей с современными опиоидными препаратами, применяемыми в настоящее время в повседневной медицинской практике ведущих стран мира. В представленной публикации дана краткая историческая справка, освещены основные механизмы действия опиоидов, типы и специфика функционирования опиоидных рецепторов, приведены фармакологические характеристики наиболее часто используемых опиоидных препаратов и особенности их применения в клинической практике. Учитывая возросший интерес к терапии боли опиоидными препаратами в последние годы, публикация будет полезна для широкого круга врачей, занимающихся лечением острой и хронической боли.

Ключевые слова: опиоидные анальгетики, история создания, фармакология, фармакокинетика опиоидов, сравнительная эффективность опиоидных препаратов, комбинации опиоидных препаратов

Для цитирования: Арбух Д. М., Абузарова Г. Р., Алексеева Г. С. Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов (часть 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 58-67. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-58-67

OPIOIDS IN PAIN SYNDROME MANAGEMENT (part 1)

D. M. ARBUCK¹, G. R. ABUZAROVA², G. S. ALEKSEEVA³¹Indiana Polyclinic, Indianapolis, USA²Center of Palliative Care for Cancer Patients, Moscow, Russia³National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

The goal of this review is to inform doctors about new opioids currently used for routine medical practice in the most developed countries. This publication contains brief history, describes main mechanisms of opioid action, types and specific functioning of opioid receptors, it presents pharmacological parameters of the most frequently used opioids and their specific use in the clinical practice. In the light of increased interest towards pain management with opioids, the article will be useful for broad audience of doctors treating acute and chronic pain.

Key words: opioids, history of development, opioid pharmacokinetics, comparative efficiency of opioids, combinations of opioids

For citations: Arbukh D.M., Abuzarova G.R., Alekseeva G.S. Opioids in Pain Syndrome Management (part 1). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 3, P. 58-67. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-3-58-67

Опиоидные анальгетики на сегодняшний день являются самыми одиозными препаратами. Они крайне неудобны в применении как в стационарах, так и в амбулаторной практике из-за неоправданно сложных и противоречивых правил их учета и контроля, присущих им побочных свойств, боязни вызвать ятрогенную наркоманию у пациентов и т. д. Однако очевиден факт, что пока без опиоидных анальгетиков нельзя обойтись. На протяжении тысячелетий опиоиды продолжают оставаться основой фармакотерапии сильных болевых синдромов.

Опиум и его производные употреблялись человечеством тысячи лет до нашей эры. Маковые зерна были обнаружены археологами при раскопках поселений неандертальцев, указывая на то, что возможно уже 30 тыс. лет назад он употреблялся в Европе. Упоминания о применении опиума в медицине встречаются в истории всех выдающихся древнейших цивилизаций: египтян, шумеров, индусов, персов, греков, римлян и др. Есть свидетельства, что арабские врачи применяли его под названием «afjun» — слово, впоследствии ставшее термином «opium» и использовали главным образом против кашля. В Европе в средние века на основе опиума Парацельс создал свой знаменитый «волшебный

эликсир» — Лауданум Парацельса. Этим универсальным препаратом лечили различные боли, возбуждение, бессонницу, кашель, слабость, истощение, кровотечения, поносы и др. как у взрослых, так и у детей. И только в начале XIX в. Фридриху Сертиеру из Ганновера удалось выделить из опиумного сока чистое вещество, которое он назвал морфином (1804 г.). С этого началось систематическое научное изучение этого опиоида, которое привело к открытию опиоидной системы организма, ее роли не только в контроле ощущения боли, но и в работе эндокринной и иммунной систем, пищеварительного тракта, а также в процессе сознания и мышления [30]. За последующие годы были созданы и продолжают создаваться тысячи новых молекул опиоидных препаратов, сотни из которых используются в медицинской практике. У большинства врачей нет четкого разграничения дефиниций «наркотики» и «опиоиды», хотя эти слова не являются полными синонимами. Поэтому необходимо дать определения используемым в дальнейшем терминам, которые нередко употребляются в литературе как взаимозаменяемые, но не являются таковыми.

Термин «наркотики» происходит от греческого слова «νάρκωτικός» — погружение в оцепенение, оне-

мение, бесчувственное состояние. Под ними подразумевают любые вещества, которые могут вызывать психотропное действие и ассоциироваться с психической и физической зависимостью, привыканием и злоупотреблением (например, морфин, опиум, метадон, героин, марихуана, фенциклидин, ЛСД и др.).

Большей частью это юридический и социальный, а не медицинский термин, который используется законодательными и исполнительными органами власти, средствами массовой информации. Например, в США к наркотикам относятся все опиинные производные мака, синтетические опиоиды, алкоголь и кокаин, добавляя путаницу в терминах. По международному определению в списках МККН (Международный комитет по контролю над наркотиками) алкоголь относится к наркотикам [16, 21]. При описании медицинских и фармакологических аспектов действия этих веществ вместо термина «наркотик» следует использовать термины «опиаты» и «опиоиды». *Опиаты* – натуральные производные мака (морфин, кодеин, тебаин, орипавин), а *опиоиды* – все синтетические и натуральные вещества (включая опиаты), которые напрямую воздействуют на опиоидные рецепторы, независимо от типа воздействия. Они включают молекулы, которые полностью (например, морфин, фентанил) или частично (например, бупренорфин) стимулируют или блокируют (например, налтрексон) опиоидные рецепторы.

Опиоиды связываются со специфическими рецепторами, являющимися G-протеинами на поверхности клеточных мембран, с которыми опиоиды взаимодействуют, как лиганды. Анальгетическая функция опиоидов осуществляется в основном на уровне коры и стволовых структур головного мозга, хотя опиоидные рецепторы можно найти фактически во всех тканях организма. Самая большая концентрация этих рецепторов обнаруживается в ростральной части передней сингулярной извилины и в средней части передней инсулы. Вторая область наибольшей концентрации опиоидных рецепторов – это кишечник [17, 33]. Структурно рецепторы соматостатина и опиоидные рецепторы совпадают на 40%, поэтому опиоиды воздействуют на рост тканей (в эксперименте), включая злокачественные.

Первая публикация, в которой предполагалось существование опиоидных рецепторов, вышла в 1971 г., а в 1973 г. их присутствие было доказано [33].

В настоящее время выделяют множество типов и категорий опиоидных рецепторов, но безоговорочно доказаны только рецепторы, перечисленные в табл. 1 [6].

Международный союз фундаментальной и клинической фармакологии (IUPHAR) допускает применение общепринятой греческой классификации, но рекомендует 3 классических рецептора (μ -, δ -, κ -) с обозначением ноцицептивного рецептора как MOR, DOR, KOR и NOR соответственно.

Ранее к опиоидным рецепторам относили и сигма-рецепторы в связи с их противоканцерогенным дей-

Таблица 1. Типы опиоидных рецепторов и их представленность в структурах ЦНС

Table 1. Types of opioid receptors and their representation within CNS structures

Рецептор, обозначение и международное название	Подтипы рецептора	Расположение в структурах мозга
Дельта (δ) «ДОР»* OP_1	$\delta 1, \delta 2$	Головной мозг • ядра моста • миндалевидное тело • зрительный бугор • обонятельные ядра • глубокие слои коры Периферические сенсорные нейроны
Каппа (κ) «КОР»**	$\kappa 1, \kappa 2, \kappa 3$	Головной мозг • гипоталамус • околосредовое серое вещество • неокортекс Спинной мозг Желатинозная субстанция Периферические сенсорные нейроны
Мю (μ) «МОР»*** OP_3	$\mu 1, \mu 2, \mu 3$	Головной мозг • кора (слои III и IV) • ядра таламуса • стриатум (полосатое тело) • околосредовое серое вещество Спинной мозг Желатинозная субстанция Периферические сенсорные нейроны Желудочно-кишечный тракт
Рецептор ноцицепции «НОР»# OP_4	ORL ₁	Головной мозг • кора • миндалевидное тело • гиппокамп • перегородочные ядра (septal nuclei) • проводок • гипоталамус Спинной мозг

Примечание: * – дельта-опиоидный рецептор;

** – каппа-опиоидный рецептор; *** – мю-опиоидный рецептор; # – ноцицептивный опиоидный рецептор

ствием, но позже выяснилось, что на них не действуют эндогенные опиоиды, и по своему строению они значительно отличаются от опиоидных рецепторов. В настоящее время сигма-рецепторы выведены из класса опиоидных рецепторов. Вместо этого рассматривается введение в классификацию дзета (ζ -) рецептора, который также называется рецептором опиоидного фактора роста. Еще один – эпсилон (ϵ -) рецептор – уже более 30 лет находится на стадии изучения и, возможно, представляет подтип одного из уже известных рецепторов [30].

Название рецепторов происходит от тех субстанций, которые первоначально были открыты как вещества, взаимодействующие с этим рецептором. Так, «мю-рецептор» происходит от первой буквы морфина, «каппа-рецептор» от кетозикла-зосина, «дельта-рецептор» был назван в честь «vas deference» (семявыносящего протока) мышей, где этот рецептор был первоначально обнаружен [34].

Упрощая, можно сказать, что все опиоидные рецепторы – это встроенные в плазматическую мем-

брану надмолекулярные комплексы, которые изолированно взаимодействуют со специфическими лигандами – опиоидами эндогенного или экзогенного происхождения [6, 17, 27].

Условно механизм активации мю-опиоидных рецепторов можно описать как серию последовательных изменений на поверхностях нейронального синапса. Взаимодействие опиоидного лиганда (например, морфина) и мю-рецептора запускает синтез вторичного посредника фермента цАМФ. Как следствие, это ведет:

- к закрытию вольтаж-зависимых кальциевых (Ca^{++}) каналов на пресинаптической мембране нейрона, затем к снижению выброса возбуждающих нейромедиаторов (глутамата), вызывая ослабление болевой импульсации;
- к открытию калиевых (K^{+}) каналов на поверхности постсинаптической мембраны, к стимуляции выброса калия в межсинаптическую щель, что ведет к гиперполяризации постсинаптической мембраны и уменьшает чувствительность нейрона к возбуждающему действию нейромедиаторов;
- в результате резко уменьшается нейронная возбудимость, происходят торможение передачи нервных импульсов и ингибция выброса нейротрансмиттеров;
- поток болевых импульсов ослабевает или прерывается.

Это лишь упрощенная схема сложного процесса. В настоящее время процесс возбуждения и торможения ноцицептивных рецепторов изучен достаточно подробно, в нем участвуют более 35 различных субстанций, включая ионы калия, водорода, молекулы оксида азота, тканевые и плазменные альгогены, а также нейропептиды (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-ген-родственный пептид и др.). Кроме способности контроля проведения болевых импульсов, опиоидные рецепторы участвуют во множестве других физиологических и патофизиологических процессов, таких как мембранный ионный гомеостаз, рост и деление клеток, эмоциональная составляющая, судороги, аппетит, ожирение, кардиоваскулярный и дыхательный контроль. Это неполный список влияния опиоидной системы на организм человека. Опиоидные рецепторы вовлечены в гомеостаз животных (период глубокого оцепенения в условиях холодного климата) и, как было выявлено в течение последних лет, имеют мощную нейро- и кардиозащитную функцию. Стимуляция дельта-рецепторов усиливает нейронную устойчивость к гипоксии и ишемии, увеличивая нейронное выживание и антиоксидантную активность. Все это объясняет эффективность лечения опиоидами при таких смертельных состояниях, как инсульт и инфаркт миокарда [7, 11, 39].

Наибольшее отношение к анальгезии имеют три основных вида опиоидных рецепторов: μ (мю) δ (дельта), κ (каппа). Эти рецепторы концентрируются на поверхности нейронов дорзальных рогов спинного мозга (I и II пластинах) и в многочис-

ленных центрах вышележащих отделов головного мозга, хотя опиоидные рецепторы присутствуют также на поверхности клеток иммунной системы, в суставах, в различных органах (например, в стенке кишечника) и периферических тканях.

Действие опиоидов на мю-, дельта- и каппа-рецепторы неодинаковое. Одни препараты стимулируют (агонисты), другие блокируют (антагонисты) эти рецепторы. Существует группа веществ, которые одновременно проявляют стимулирующее и блокирующее действия на одни и те же рецепторы. Эти опиоиды принято называть агонистами/антагонистами. Представители последней группы (частичные агонисты) стимулируют только определенный вид рецепторов, при этом они не способны вызывать максимальное возбуждение мю-рецептора.

Эффективность того или иного опиоида зависит в основном от того, насколько прочно вещество связывается с опиоидными рецепторами. Это наиболее часто коррелирует с уровнем анальгезии. На основании множества лабораторных исследований была установлена степень сродства (аффинность) рецепторов и различных опиоидов, однако эти данные достаточно разноречивы, поскольку в исследованиях были задействованы различные лабораторные модели на животных, а также были изучены разные показатели. Поэтому сила опиоидов указывается в некотором диапазоне, и эти данные являются приблизительными. Например, морфин связывает мю-рецепторы примерно на 68%, фентанил – на 81%, а карфентанил – на 98% (табл. 2).

Анальгетический эффект в эксперименте исследуется на лабораторных животных, используя или тепловое (горячие пластины), механическое либо химическое воздействие. Чем меньшая доза опиоида способна эффективно купировать боль, тем более «силен» этот препарат. Эти исследования не принимают во внимание индивидуальные особенности и эмоциональные аспекты боли, свойственные человеку. В связи с принципиально разной физиологией острой и хронической боли эффективность опиоидов исследуют при острой боли. В случае хронической боли относительную эффективность того или иного опиоида вычислить чрезвычайно сложно, так как эмоциональные и когнитивные механизмы недостаточно изучены.

Опиоиды можно условно разделить на три группы: слабые опиоиды, опиоиды средней мощности, сильные опиоиды.

Деление это субъективное, и полного консенсуса мнений по поводу того, куда относится тот или иной опиоид, в настоящее время нет. Золотым стандартом эффективности опиоидов является обезболивающее действие 10 мг морфина, введенного парентерально. Этот препарат наиболее изучен и давно применяется. Соответственно, его анальгетический эффект принят за единицу, как в системе СИ единицами являются 1 метр или 1 грамм. Соответственно, препарат с показателем «1,5 : 1» в полтора раза сильнее морфина; «5 : 1» – в пять

Таблица 2. Типы опиоидных анальгетиков и их анальгетический потенциал

Table 2. Types of opioid analgesics and their analgesic potential

Типы опиоидных анальгетиков	Наименования опиоидов	Анальгетический потенциал опиоида относительно морфина
Преимущественные мю-агонисты	Морфин	1 : 1
	Кодеин	0,1 : 1
	Фентанил	100 : 1
	Суфентанил	1 000 : 1
	Метадон	10–100 + : 1
	Гидрокодон	1, 0–1,3 : 1
	Гидроморфон	7–8 : 1
	Оксикодон	1,5–2,0 : 1
	Оксиморфон	5 : 1
	Леворфанол	4–8 : 1
	Трамадол	0,1–0,2 : 1
	Тапентадол	0,3–0,4 : 1
	Мепередин	0,1 : 1
	Пропоксифен	0,1 : 1
	Ремифентанил	100–200 : 1
Агонисты каппа-рецепторов и антагонисты мю-рецепторов	Диаморфин	4–5 : 1
	Пентазоцин	0,37–4 : 1
	Налбуфин	1 : 1
	Буторфанол	7 : 1
Частичные агонисты мю-рецепторов и антагонисты каппа-рецепторов	Дезоцин	4–6 : 1
	Бупренорфин	30–50 : 1
	Мептазинол	0,06–0,25 : 1
Полные антагонисты опиоидных рецепторов	Налоксон	–
	Налтрексон	–
	Налмефин	–
	Дипренорфин	–

раз сильнее, а «0,2 : 1» в пять раз слабее, «0,1 : 1» в 10 раз слабее и т. д. Как видно из табл. 2, фентанил по своему анальгетическому действию примерно в 100 раз превосходит морфин. В связи с этим его дозы, применяемые для обезбоживания, исчисляются микрограммами, а морфина – миллиграммами. Бупренофин считается одним из сильнейших анальгетиков, он в 30–50 раз эффективнее морфина. Оксикодон в 1,5–2,0 раза превосходит морфин, а трамадол и кодеин слабее его в 5 и 10 раз соответственно [24, 31].

Характеристика отдельных опиоидов

Морфин. Морфин является золотым стандартом опиоидов. Это не значит, что он лучше, мощнее, безопаснее или дешевле других препаратов этой группы. Его эффект наиболее изучен и принят за эталон, поскольку исторически морфин был первым опиоидным анальгетиком, выделенным в чистом виде из опийного сока в 1804 г. в Германии, бла-

годаря работам Фридриха Сертернера (см. выше). Начиная с 1827 г. морфин был коммерчески доступен как лекарственное средство и после изобретения шприца в 1857 г. широко использовался как сильный анальгетик. Название происходит от имени греческого бога сновидений Морфея, сына бога сна – Гипноса [37]. Полностью молекула морфина была синтезирована Робертом Вудвордом в 1952 г., однако сложность этого процесса (первоначально было включено 17 стадий) делает нецелесообразной его коммерческое использование. Даже сейчас, когда существуют более простые методы синтеза, природный морфин по-прежнему значительно дешевле синтетического. Его свойства и характеристики во многом уступают более современным опиоидам. Одним из его индивидуальных свойств является постепенное накопление токсичного метаболита морфин-3-глюкуронид (М3G). При длительном использовании морфия М3G плохо связывается с опиоидными рецепторами и может вызывать периферические невропатии и энцефалопатии, в отличие от М6G, который в 20–45 раз активнее исходного вещества при эпидуральном введении и в 4 раза – при подкожном введении. Кроме того, он является важной кумулятивной составляющей при обезболивании морфином [4, 19, 37].

Метаболизируется морфин в печени, почках и головном мозге через процесс глюкуронидации в обход печеночных ферментов ципрогексадинового ряда и выводится в основном почками, а также в небольшой степени – с желчью. До 87% принятой дозы выводится в течение первых 72 ч, но при почечной недостаточности этот процесс затягивается, приводя к накоплению токсичных метаболитов и повышая вероятность дыхательной депрессии и других опиоидзависимых побочных эффектов. Период полувыведения морфина составляет в среднем 1,9 ч (у толерантных лиц этот показатель может изменяться). До 8% введенной дозы выделяется в неизменном виде [29].

Морфин плохо усваивается при приеме через рот из-за невысокой кишечной абсорбции и эффекта «первого прохождения» через печень. Только 1/3 принятого внутрь морфина поступает в системный кровоток. Жидкие формы морфина (1%-ный и 2%-ный растворы – для приема внутрь) имеют то же начало действия, что и таблетированные формы, поскольку всасывание происходит в одних и тех же участках кишечника и практически не происходит в ротовой полости [19].

В медицинской практике используются только водорастворимые соли морфина (сульфат и гидрохлорид), которые плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Это приводит к тому, что концентрация морфина в центральной нервной системе повышается позже, чем в плазме крови, что может привести к ошибкам в судебной экспертизе (в частности, при установлении причины смерти). Кроме того, при метаболизме морфина в небольших количествах происходит образование норморфина,

кодеина и гидроморфона, что тоже может привести к ошибочным выводам по поводу принимаемых пациентом препаратов [29].

Методы введения морфина в организм включают все возможные пути, кроме трансдермального.

Кодеин. Кодеин является самым широко распространенным опиоидом в медицинской практике во всем мире. Это второй по насыщенности алкалоид опиума и прототип таких опиоидов, как трамадол, декстропропоксифен, гидрокодон и оксикодон. Он был выделен впервые во Франции Пьером Робикетом в 1832 г. [13]. Молекула кодеина не имеет анальгезирующего эффекта, но около 10% кодеина метаболизируется в морфин, который, в свою очередь, контролирует боль. Значительная часть кодеина немедленно глюкоронизируется и выводится почками в виде неактивного вещества. Остальная часть метаболизируется через систему цитохромов C450 2D6 в морфин, норкодеин, гидроморфон и кодеин-6-глюкоронат. Если этот процесс нарушается введением препаратов, которые блокируют 2D6 (например, пароксетин, флуоксетин и дулоксетин и др.), то морфин не вырабатывается, и кодеин вместо болеутоления вызывает ряд побочных эффектов. Рифампицин и дексаметазон, наоборот, стимулируют 2D6 и приводят к повышенному синтезу морфина, таким образом усиливая основное обезболивающее действие кодеина. Благодаря особенностям генетического полиморфизма 10–15% европейцев имеют низкую активность фермента 2D6. Поэтому у значительного числа белокожего населения (Caucasian) кодеин неэффективен как болеутоляющее средство [9, 10, 40]. В связи со слабым болеутоляющим действием кодеина он применяется в основном при лечении кашля, диареи и реже для уменьшения родовых схваток. Несмотря на описанные особенности элиминации, препарат широко применяют во всем мире при терапии умеренной и неонкологической боли. Наиболее часто используют комбинации кодеина в дозах 8–30 мг с парацетамолом, реже с НПВП, аспирином или метамизолом натрия.

Дигидрокодеин – полусинтетический аналог кодеина, в некоторых странах (например, в Англии) применяется для терапии умеренной боли. Применяется, как правило, в комбинации с парацетамолом или с аспирином. Его часто назначают как противокашлевое средство [35]. В России таблетки дигидрокодеина зарегистрированы, но никогда не поставлялись.

Фентанил. Фентанил является истинным мю-агонистом и одним из наиболее мощных опиоидных анальгетиков, используемых в повседневной клинической практике. Препарат был впервые синтезирован в 1959 г. Полом Янссеном, создателем таких широко известных лекарств, как галоперидол и дроперидол. С момента выпуска фентанила в инъекционной форме в 1962 г. специалистами бельгийской компании Janssen Pharmaceutical и до сих пор он широко применяется в анестезиологии, поскольку

в 100 раз превышает по анальгетическому действию морфин, одновременно обладая уникальной управляемостью, коротким началом действия (в течение 45–60 с после внутривенного введения) и рядом других качеств, делающих его незаменимым для достижения мощной анальгезии во время оперативных вмешательств [38].

Применение фентанила для лечения сильного хронического болевого синдрома в онкологии было связано с изобретением новой неинвазивной лекарственной формы – трансдермальной терапевтической системы (ТТС) для аппликации на кожу, которая обеспечивает постепенное дозированное всасывание и поступление препарата в системный кровоток с последующим длительным анальгетическим действием – 72 ч [14, 23].

Метаболизм препарата происходит главным образом в печени (N-деалкилирование и гидроксилирование), а также в почках, кишечнике и надпочечниках с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся преимущественно с мочой (75%) и калом (9%). В неизменном виде с мочой выделяется не более 10% принятой дозы [29].

Фентанил активно метаболизируется посредством цитохрома P-450 CYP3A4 в печени. Поскольку процесс метаболизма задействует только незначительную часть активности фермента, то даже при заболеваниях печени, как правило, коррекции дозы фентанила не требуется. В то же время применять этот опиоид следует осторожно у людей с низкой функцией P-450 CYP3A4 или при параллельном использовании таких ингибиторов этого фермента, как кетоконазол, флювоксамин, эритромицин, грейпфрутовый сок и др., так как это может привести к непредсказуемой аккумуляции фентанила в крови и тканях. С другой стороны, табак, карбамазепин, фенobarбитал, модафинил и др. ускоряют метаболизм фентанила, приводя к понижению его уровня и эффективности [5, 41].

В противоположность морфину, метаболиты фентанила неактивны, хотя при заболеваниях печени у пожилых, истощенных или ослабленных больных возможна задержка метаболизма препарата. Считается, что фентанил является препаратом выбора для больных с нарушением функции почек. Ряд специфических качеств фентанила (высокая анальгетическая активность, липофильность, умеренность седативного действия на ЦНС и депрессивного воздействия на сердечно-сосудистую систему) делают выгодным его применение в виде ТТС для лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных. Однако следует учитывать, что препарат депонируется в жировой ткани, поэтому после прекращения введения (в том числе трансдермального) его действие продолжается, пока концентрация препарата в жировой клетчатке не истощится. Процесс этот индивидуален и может принципиально различаться у разных пациентов от нескольких часов до нескольких дней (средняя продолжительность 24 ч). В связи с высокой липофильностью этот препарат

быстро проникает в центральную нервную систему, с чем связаны многочисленные случаи передозировки, как, например, случайное попадание содержимого пластыря первого поколения на кожу детей [1, 41]. Сейчас созданы ТТС матричного типа, в которых вещество внедрено в состав полимера, что дает возможность даже разрезать ТТС без потери фентанила.

На основе фентанила были синтезированы суфентанил, альфентанил, ремифентанил, лофентанил и др.

Фентанил применяется в виде пластырей, внутривенно, под язык в виде таблеток или буквально в виде специальных пластин на слизистую щеки, в виде спрея для распыления в полости носа или дно полости рта, или через ингалятор – интратрахеально. Возможно также эпидуральное и интратекальное введение.

Внутривенно фентанил используют для общей анестезии. Пластыри с фентанилом применяют для лечения умеренной и сильной хронической боли, в том числе и у детей (в России показания для применения у детей не зарегистрированы).

Все остальные неинвазивные пути введения дают быстрый и краткосрочный эффект (1–3 ч), поэтому применяются при прорывах боли, преимущественно у онкологических больных. В табл. 3 представлены имеющиеся сейчас формы трансмукозального фентанила и их характеристики [25]. В США употребляется спрей чистого фентанила (не связанного с цитратом, как во всех других препаратах) под язык, с началом действия в пределах 5 мин (Сабсис). Регистрация этого препарата в России не рассматривается.

Таблица 3. Применяемые формы трансмукозального фентанила и их основные характеристики
Table 3. Forms of transmucosal fentanyl in use and their main characteristics

Анальгетик	Начало действия, мин	Биодоступность, %	T _{max} , мин
Оральный трансмукозальный фентанил цитрат	15–30	50	40
Фентанил буккальные таблетки	15	65	45
Сублингвальный фентанил	10–15	70	40
Фентанил буккальный растворимые пластинки	15	65	60
Интраназальный фентанил спрей	5–10	80–90	20

Интересным является новый способ использования фентанила для послеоперационного обезболивания с помощью пластыря с кнопкой для иофореза, которую нажимает сам больной, когда испытывает боль, что является аналогом пациент-контролируемой анальгезии. Фентанил реже вызывает тошноту, рвоту и запоры, чем морфин. Обладает меньшим

воздействием на гистаминовые рецепторы и реже вызывает кожный зуд и бронхоспазм [41].

Суфентанил. Этот сильный мю-опиоидный агонист, аналог фентанила. Используется только во время операций для внутривенного и эпидурального введения при общей анестезии. Он примерно в 1 000 раз мощнее морфина. В отличие от фентанила, он практически не накапливается в тканях, вернее, его высокий тканевый аффинитет (обусловленный липофильностью) способствует его быстрому перераспределению в неактивные ткани (жир, скелетные мышцы), что значительно ограничивает время его действия, особенно при невысоких дозах. По своим клинко-фармакологическим характеристикам препарат подобен фентанилу, но имеет более выраженное седативное действие, несколько чаще могут развиваться миоз, угнетение дыхания, брадикардия, тошнота, рвота и спазм гладких мышц. С мочой выводится менее 1% неизмененного суфентанила. Метаболиты суфентанила выделяются как с мочой, так и с калом. Около 30% выделяющихся метаболитов конъюгируют [28, 36]. Применяется в виде суфентанила цитрата для общей анестезии и послеоперационного обезболивания. Лекарственных форм для энтерального приема нет, но проводят испытания трансдермальных систем (пластыри) с суфентанилом.

Метадон. Этот синтетический опиоид был разработан в 1937 г. в Германии, в процессе подготовки к войне. С 1947 г. этот препарат разрешен к применению в США. Уникальные фармакологические особенности делают данный опиоид особенно опасным в клиническом применении. Всего 5% пациентов с хронической болью принимают метадон в США, но он связан с 30% всех смертельных исходов, вызванных опиоидами (легальных и нелегальных) в этой стране [42]. Низкая стоимость этого опиоида является главной причиной его широкого применения. Метадон разрешен не только для лечения боли, но и для заместительной терапии при героиновой зависимости в США и странах Европы, а также в Белоруссии, на Украине, в Грузии. В России этот опиоид запрещен к медицинскому использованию, как запрещены и все виды заместительной терапии при лечении наркомании.

Метадон представляет собой рацемическую смесь право- и левовращающих изомеров, представленных в равных пропорциях. Правовращающие молекулы метадона блокируют NMDA-рецепторы, что особенно эффективно в лечении невропатической боли. Левовращающий изомер действует только на опиоидные рецепторы. Поэтому рацемическая смесь молекул применяется при болевых синдромах, а левометадон применяется при лечении наркоманов. Левосторонняя молекула также блокирует всасывание серотонина и норадреналина. Таким образом, с метадоном нельзя сочетать циклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, а применение всех селективных антидепрессантов должно с ним производиться крайне осторожно. Этот препарат

имеет и водо- и жирорастворимые свойства [8]. Синдром удлинения QT-интервала и полиморфной желудочковой тахикардии – это одно из серьезных побочных свойств метадона. Самая большая опасность этого опиоида заключается в непредсказуемом времени полураспада, который имеет интервал от 3 до 72 ч (некоторые источники предполагают время полураспада до 150 ч) и варьирует в связи со множеством факторов, с опасностью достижения летальной концентрации в плазме крови даже при регулярном приеме. Это является основным противопоказанием для использования метадона при терапии острой боли [18, 22]. Обычно препараты без активных метаболитов, как метадон, имеют предсказуемое время действия. Одно из необычных свойств метадона – это то, что длительность его противоболевого действия не коррелирует с болеутоляющим действием. Несмотря на длительное присутствие в крови, продолжительность дозы метадона в отношении контроля боли не превышает 4–6 ч, и он назначается для приема минимум 3–4 раза в день [41]. Метадон метаболизируется в печени через систему цитохромов P450 CYP3A4, как и фентанил. В отличие от фентанила, метадон является одновременно ингибитором фермента P450 CYP3A4.

Таким образом, этот опиоид обладает нелинейной фармакодинамикой, непропорционально увеличивая эффективность при повышении дозы, что отражено в табл. 4.

Таблица 4. Анальгетическая эффективность разных доз метадона в сравнении с морфином

Table 4. Analgesic efficiency of various doses of methadone compared to morphine

Доза метадона (в мг)	Анальгетическая эффективность в сравнении с морфином (в разы)
< 10	×1
10–30	×2
30–50	×3
50–70	×5
70–100	×7
> 100	×10

По всей видимости, эффективность метадона будет продолжать повышаться по мере увеличения его доз, достигая 15-кратного увеличения относительно морфина при дозе метадона в 500 мг/день и 20-кратного – при дозе более 1 000 мг [29]. Отдельные примеры лекарственных средств, которые ингибируют или стимулируют CYP3A4, приведены выше, при описании фентанила. Аналогично стимуляторы CYP3A4, при назначении их вместе с метадоном, могут вызывать синдром отмены. Совместное использование ингибиторов CYP3A4 способно значительно повысить плазменную концентрацию метадона и вызвать передозировку, что часто и происходит в реальной клинической практике. Если пациент на фоне терапии метадоном бу-

дет принимать препарат, стимулирующий CYP3A4 (например, фенobarбитал), то при отмене этого стимулятора также может развиваться метадоновая интоксикация [29]. Положительными сторонами использования метадона являются его цитотоксические свойства, которые активно исследуются для лечения лейкемии и толерантности к химиотерапии обычными препаратами. Он вызывает меньше эйфории по сравнению с морфином, чем, в частности, объясняется его применение при лечении наркоманий [8].

Гидрокодон. Гидрокодон – это полусинтетический опиоид. Синтезирован в Германии в 1920 г. Карлом Маннихом и Хеленой Ловенхейм и применяется в США с 1943 г. Это наиболее часто употребляемый опиоид в США. Он в основном доступен в смеси с ацетаминофеном (парацетамолом) или с ибупрофеном и в этих смесях до 2015 г. был менее контролируемый, чем другие опиоиды мю-агонисты, за исключением бупренорфина. Чистый гидрокодон всегда контролировался на том же уровне, что и морфин; 99% всего мирового потребления этого опиоида приходится на Северную Америку. Усиление контроля за комбинированными препаратами гидрокодона было введено в связи с эпидемией злоупотребления этим лекарственным средством [16]. Мнения о мощности данного препарата отличаются, и разные эксперты оценивают его силу от 60 до 130% от силы морфина. Это объясняется тем, что, хотя гидрокодон при внутривенном введении проявляет только 40% силы морфина, при оральном применении сила гидрокодона выше в связи с его более высокой биодоступностью при желудочно-кишечном всасывании.

Описаны случаи ототоксичности гидрокодона, хотя существует мнение, что это эффект парацетамола, а не гидрокодона [3, 12]. Данный опиоид в чистом виде обладает достаточно слабым противоболевым действием и должен пройти биотрансформацию до активных метаболитов. Он метаболизируется системой цитохрома P450 CYP2D6 в печени и слизистой желудочно-кишечного тракта в гидроморфон (главный метаболит) и морфин. Другой фермент CYP3A4 производит норгидрокодон. Вещества, которые усиливают функцию CYP2D6, увеличивают силу гидрокодона (путем вырабатывания большего количества гидроморфона). Ингибиторы этого фермента могут ослаблять силу гидрокодона. Описан случай летального исхода у ребенка, который обладал природно слабым CYP2D6 и которому выписали лекарство, ингибирующее CYP3A4 [4, 20]. В Индианаполисе (США) был зарегистрирован случай смерти ребенка от прекращения дыхания после планового удаления миндалин. Ребенок получил маленькую дозу кодеина в послеоперационном периоде, но в связи с врожденной гиперактивностью фермента 2D6 высокое производство гидроморфона и морфина в его организме вызвало остановку дыхания. В связи с вышеописанным процессом метаболизма

гидрокодон может давать ложноположительные данные при анализе мочи, показывая присутствие морфина, кодеина, гидроморфона и ошибочное присутствие кокаина [15, 20]. В Бельгии, Франции, Германии, Нидерландах и Швеции этот опиоид не разрешен к легальному применению.

Гидроморфон. Метаболит гидрокодона. Впервые произведен в Германии в 1924 г. из морфина и мощнее морфина примерно в 8 раз. Он более липофилен, чем морфин, и поэтому имеет более быстрое начало действия. Гидроморфон вызывает меньше запоров, чем его предшественник. Эти свойства гидроморфона способствуют его достаточно широкому применению во многих странах. Как и морфин, гидроморфон может использоваться во многих формах, от таблеток до интратекального введения с помощью имплантированных помп. В отличие от морфина, этот опиоид успешно применяется подкожно, как альтернатива внутривенному введению [2, 29].

Гидроморфон метаболизируется в печени путем глюкуронидации, с образованием токсичных, но не обладающих болеутоляющим действием веществ: гидроморфон-6 и гидроморфон-3 глюкоронатов. Выводится гидроморфон из организма почками и должен применяться осторожно при почечной недостаточности [26].

Гидроморфон ассоциируется с сильным чувством эйфории и крайне опасен при передозировке. В США в штате Огайо этот опиоид используется внутримышечно (в комбинации с мидазоламом) для приведения в исполнение смертельного приговора, если нет доступа к вене [32].

Стимулирующее действие гидроморфона вызывает не только эйфорию, но и миклонические судороги и гиперальгезию. Алкоголь усиливает всасывание гидроморфона (dumping effect), что может привести к случайной передозировке. В связи с этим эффектом препараты гидроморфона длительного действия были запрещены в США.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arbuck D. Management of Opioid Tolerability and Adverse Effects // J. Med. – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 1–10.
2. Coda B. A., Rudy A. C. Pharmacokinetics and bioavailability of single-dose intranasal hydromorphone hydrochloride in healthy volunteers // Anesth. Analg. – 2003. – Vol. 97, № 1. – P. 117–123.
3. Curhan S. G., Eavey R., Shargorodsky J. et al. Analgesic use and the risk of hearing loss in men // Am. J. Med. – 2010. – Vol. 123, № 3. – P. 231–237.
4. Davis M. P. Opioids for cancer pain. (2 edition.) // Oxford UK: Oxford University Press. – 2009. – 487 p.
5. Davis M. P. Fentanyl for breakthrough pain: a systematic review // Expert Review Neurother. – 2011. – Vol. 11, № 8. – P. 1197–1216.
6. Davis M. P., Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration // Support Care Cancer. – 2001. – Vol. 9. – P. 73–83.
7. Foley K. The treatment of cancer pain // NEJM. – 1985. – Vol. 313. – P. 84–95.
8. Friesen C., Roscher M. Methadone, commonly used as maintenance medication for outpatient treatment of opioid dependence, kills leukemia cells and overcomes chemoresistance // Cancer Research. – 2008. – Vol. 68, № 15. – P. 6059–6064.
9. Gardiner S. J., Begg E. J. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice // Pharmacological Reviews. – 2006. – Vol. 58, № 3. – P. 521–590.
10. Gasche Y., Daali Y., Fathi M. et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism // N. Engl. J. Med. December. – 2004. – Vol. 351, № 27. – P. 2827–2831.
11. Gregory L. H. Opioid metabolism and effects of cytochrome P450 // Pain Medicine. – 2009. – Vol. 10, Issue Supplement s1. – P. S1–S48.
12. Ho T., Vrabec J. T., Burton A. W. Hydrocodone use and sensorineural hearing loss // Pain Physician. – 2007. – Vol. 10, № 3. – P. 467–672.
13. <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/03/100314150916.htm>
14. Information for Healthcare Professionals: Fentanyl Transdermal System (marketed as Duragesic and generics) – 12/21/2007 Update. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. FDA. December 21 2007.
15. Instructions for Mean Equivalent Daily Dose (MEDD). Retrieved 2015–09–30 https://files.medical.ca.gov/pubsdoco/dur/articles/dured_24035.pdf
16. International Narcotics Control Board (2009). Narcotic drugs: estimated world requirements for 2009; statistics for 2007. Report E/INCB/2008/2 New York: United Nations

REFERENCES

1. Arbuck D. Management of Opioid Tolerability and Adverse Effects. J. Med., 2010, vol. 3, no. 1, pp. 1-10.
2. Coda B.A., Rudy A.C. Pharmacokinetics and bioavailability of single-dose intranasal hydromorphone hydrochloride in healthy volunteers. Anesth. Analg., 2003, vol. 97, no. 1, pp. 117-123.
3. Curhan S.G., Eavey R., Shargorodsky J. et al. Analgesic use and the risk of hearing loss in men. Am. J. Med., 2010, vol. 123, no. 3, pp. 231-237.
4. Davis M.P. Opioids for cancer pain. (2 edition.). Oxford UK: Oxford University Press. 2009, 487 p.
5. Davis M.P. Fentanyl for breakthrough pain: a systematic review. Expert Review Neurother., 2011, vol. 11, no. 8, pp. 1197-1216.
6. Davis M.P., Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. Support Care Cancer, 2001, vol. 9, pp. 73-83.
7. Foley K. The treatment of cancer pain. NEJM, 1985, vol. 313, pp. 84-95.
8. Friesen C., Roscher M. Methadone, commonly used as maintenance medication for outpatient treatment of opioid dependence, kills leukemia cells and overcomes chemoresistance. Cancer Research, 2008, vol. 68, no. 15, pp. 6059-6064.
9. Gardiner S.J., Begg E.J. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. Pharmacological Reviews, 2006, vol. 58, no. 3, pp. 521-590.
10. Gasche Y., Daali Y., Fathi M. et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. N. Engl. J. Med. December, 2004, vol. 351, no. 27, pp. 2827-2831.
11. Gregory L.H. Opioid metabolism and effects of cytochrome P450. Pain Medicine, 2009, vol. 10, issue supplement s1, pp. S1-S48.
12. Ho T., Vrabec J.T., Burton A.W. Hydrocodone use and sensorineural hearing loss. Pain Physician, 2007, vol. 10, no. 3, pp. 467-672.
13. <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/03/100314150916.htm>
14. Information for Healthcare Professionals: Fentanyl Transdermal System (marketed as Duragesic and generics) – 12/21/2007 Update. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. FDA. December 21 2007.
15. Instructions for Mean Equivalent Daily Dose (MEDD). Retrieved 2015–09–30 https://files.medical.ca.gov/pubsdoco/dur/articles/dured_24035.pdf
16. International Narcotics Control Board (2009). Narcotic drugs: estimated world requirements for 2009; statistics for 2007. Report E/INCB/2008/2 New York: United Nations

17. Janecka A., Fichna J., Janecki T. Opioid receptors and their ligands // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 1. – P. 1–17.
18. John J., Amley X. Torsade de pointes due to methadone use in a patient with HIV and hepatitis C coinfection // *Cardiology Research and Practice*. – 2010. – P. 1–4.
19. Kilpatrick G. J., Smith T. W. Morphine-6-glucuronide: actions and mechanisms // *Med. Res. Rev.* – 2005. – Vol. 25, № 5. – P. 521–544.
20. Landau R., Stamer U. M., Landau R. Pharmacogenomic considerations in opioid analgesia // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2012. – Vol. 5. – P. 73–87.
21. Mangione M. P., Matoka M. Improving Pain Management Communication. How patients understand the terms «Opioid» and «Narcotic» // *J. General Internal Med.* – 2008. – Vol. 23, № 9. – P. 1336–1338.
22. Maremmanni I., Pacini M. QTc interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy // *Eur. Addiction Research*. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 44–49.
23. Mayes S., Ferrone M. Fentanyl HCl patient-controlled iontophoretic transdermal system for pain: pharmacology // *Ann. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 40, № 12. – P. 2178–2186.
24. Medical University of South Carolina Pharmacy and Therapeutic Committee Guidelines <http://mcintranet.musc.edu/agingq3/calculationswesbite/convchart.pdf>
25. Mercadante S., Portenoy R. K. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. – December 2016. – Vol. 157, № 12 – www.painjournalonline.com
26. Meyer M. R., Maurer H. H. Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drugs of abuse // *Pharmacogenomics*. – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 215–223.
27. Michael J. B. The clinical implications of Cytochrome P450 interactions with opioids and strategies for pain management // *J. Pain Sympt. Management*. – 2012. – Vol. 44, № 6S. – P. 15–22.
28. Michael S. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings, Chapter 7 // *Opioids in Pain Medicine*: 39–47.
29. Modified from Pain Physician 2011; 14: E343–360 This is a document from the site www.dolor.org.co
30. Nock B., Giordano A. L. Properties of the putative epsilon opioid receptor: identification in rat, guinea pig, cow, pig and chicken brain // *JPET January*. – 1993. – Vol. 264, № 1. – P. 349–359.
31. Odell L. R., Skopec J., McCluskey A. Isolation and identification of unique marker compounds from the Tasmanian poppy *Papaver somniferum* N. Implications for the identification of illicit heroin of Tasmanian origin // *Forensic Sci. Int. March*. – 2008. – Vol. 175, № 2–3. – P. 202–208.
32. Ohio Department of Rehabilitation and correction News release November 13, 2009.
33. Pereira J., Lawlor P. equianalgesic dose ratios for opioids: a critical review and proposals for long-term dosing // *J. Pain Symptom Manage.* – 2001. – Vol. 22. – P. 672–687.
34. Pert C. B., Snyder S. H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue // *Science*. – 1973. – Vol. 179. – P. 1011–1014.
35. Rowell F., Seymour R., Rawlins M. Pharmacokinetics of intravenous and oral dihydrocodeine and its acid metabolites // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 25, № 3. – P. 419–424.
36. Savoia G., Loreto M., Gravino E. Sufentanil: an overview of its use for acute pain management // *Minerva Anestesiologica*. – 2001. – Vol. 67 (9 Suppl. 1). – P. 206–216.
37. Smith W. A dictionary of greek and roman biography and mythology. – 2007. – London, United Kingdom: I. B. Tauris; 1 edition.
38. Stanley T. H. The history and development of the fentanyl series // *J. Pain Symptom Manage.* – 1992. – Vol. 7, 3 Suppl. – P. S3–S7.
39. Stein C., Schäfer M., Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids // *Nature Med.* – 2003. – Vol. 9, № 8. – P. 1003–1008.
40. The American Society of Health-System Pharmacists // Codeine. Retrieved 3 April 2011.
41. Trescot A., Datta S. et al. Opioid pharmacology // *Pain Physician*. – 2008. – Opioid Special Issue: 11. – P. S133–S153.
42. Webster L. R., Cochella S. An analysis of the root causes for opioid related overdose deaths in the US // *Pain. Med.* – 2011. – Vol. 12, suppl. 2. – P. 26–35.
17. Janecka A., Fichna J., Janecki T. Opioid receptors and their ligands. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2004, vol. 1, pp. 1-17.
18. John J., Amley X. Torsade de pointes due to methadone use in a patient with HIV and hepatitis C coinfection. *Cardiology Research and Practice*, 2010, pp. 1-4.
19. Kilpatrick G.J., Smith T.W. Morphine-6-glucuronide: actions and mechanisms. *Med. Res. Rev.*, 2005, vol. 25, no. 5, pp. 521-544.
20. Landau R., Stamer U.M., Landau R. Pharmacogenomic considerations in opioid analgesia. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 2012, vol. 5, pp. 73-87.
21. Mangione M.P., Matoka M. Improving Pain Management Communication. How patients understand the terms «Opioid» and «Narcotic». *J. General Internal Med.*, 2008, vol. 23, no. 9, pp. 1336-1338.
22. Maremmanni I., Pacini M. QTc interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy. *Eur. Addiction Research*, 2005, vol. 11, no. 1, pp. 44-49.
23. Mayes S., Ferrone M. Fentanyl HCl patient-controlled iontophoretic transdermal system for pain: pharmacology. *Ann. Pharmacother.*, 2006, vol. 40, no. 12, pp. 2178-2186.
24. Medical University of South Carolina Pharmacy and Therapeutic Committee Guidelines <http://mcintranet.musc.edu/agingq3/calculationswesbite/convchart.pdf>
25. Mercadante S., Portenoy R.K. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. December 2016, vol. 157, no. 12, www.painjournalonline.com
26. Meyer M.R., Maurer H.H. Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drugs of abuse. *Pharmacogenomics*, 2011, vol. 12, no. 2, pp. 215-223.
27. Michael J.B. The clinical implications of Cytochrome P450 interactions with opioids and strategies for pain management. *J. Pain Sympt. Management*, 2012, vol. 44, no. 6S, pp. 15-22.
28. Michael S. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings, Chapter 7. *Opioids in Pain Medicine*: 39-47.
29. Modified from Pain Physician 2011; 14: E343–360 This is a document from the site www.dolor.org.co
30. Nock B., Giordano A.L. Properties of the putative epsilon opioid receptor: identification in rat, guinea pig, cow, pig and chicken brain. *JPET January*, 1993, vol. 264, no. 1, pp. 349-359.
31. Odell L.R., Skopec J., McCluskey A. Isolation and identification of unique marker compounds from the Tasmanian poppy *Papaver somniferum* N. Implications for the identification of illicit heroin of Tasmanian origin. *Forensic Sci. Int. March*, 2008, vol. 175, no. 2–3, pp. 202-208.
32. Ohio Department of Rehabilitation and correction News release November 13, 2009.
33. Pereira J., Lawlor P. equianalgesic dose ratios for opioids: a critical review and proposals for long-term dosing. *J. Pain Symptom Manage.*, 2001, vol. 22, pp. 672-687.
34. Pert C.B., Snyder S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, 1973, vol. 179, pp. 1011-1014.
35. Rowell F., Seymour R., Rawlins M. Pharmacokinetics of intravenous and oral dihydrocodeine and its acid metabolites. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1983, vol. 25, no. 3, pp. 419-424.
36. Savoia G., Loreto M., Gravino E. Sufentanil: an overview of its use for acute pain management. *Minerva Anestesiologica*, 2001, vol. 67, 9 suppl. 1, pp. 206-216.
37. Smith W. A dictionary of greek and roman biography and mythology. 2007, London, United Kingdom, I.B. Tauris, 1 ed.
38. Stanley T.H. The history and development of the fentanyl series. *J. Pain Symptom Manage.*, 1992, vol. 7, 3 suppl., pp. S3–S7.
39. Stein C., Schäfer M., Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nature Med.*, 2003, vol. 9, no. 8, pp. 1003-1008.
40. The American Society of Health-System Pharmacists. Codeine. Retrieved 3 April 2011.
41. Trescot A., Datta S. et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 2008, Opioid Special Issue, 11, pp. S133–S153.
42. Webster L.R., Cochella S. An analysis of the root causes for opioid related overdose deaths in the US. *Pain Med.*, 2011, vol. 12, suppl. 2, pp. 26-35.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Арбух Дмитрий Михайлович

Президент клиники боли «Индиана», Индианаполис, США,
клинический профессор, Ассоциат боли и психиатрии.

E-mail: www.IndianaPolyclinic.com

Абузарова Гузаль Рафаиловна

МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ»
МЗ РФ,

доктор медицинских наук, руководитель центра
паллиативной помощи онкологическим больным.

125834, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.

E-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru

Алексеева Галина Сергеевна

ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России»

доктор медицинских наук, заместитель генерального
директора по лечебной работе.

E-mail: mnioi@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Dmitry M. Arbuck

President of Indiana Polyclinic, Indianapolis, USA
Clinical Professor, Associate of Pain and Psychiatry.

E-mail: www.IndianaPolyclinic.com

Guzal R. Abuzarova

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch
of the National Medical Research Radiological Center
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Doctor of Medical Sciences, Head of the Center of Palliative
Care for Cancer Patients.

3, 2nd Botkinsky Rd., Moscow, 125834.

E-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru

Galina S. Alekseeva

National Medical Research Radiological Center, Doctor
of Medical Sciences, Deputy General Director for Therapy.

E-mail: mnioi@mail.ru