

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ В ТЕРАПИИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ (часть 2)

Д. М. АРБУХ¹, Г. Р. АБУЗАРОВА², Г. С. АЛЕКСЕЕВА³

¹Клиника боли «Индиана», Индианаполис, США

²Центр паллиативной помощи онкологическим больным, Москва, Россия

³ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Москва, Россия

Обзор продолжает информирование читателей о современных опиоидных препаратах, начатое в предыдущем номере. 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 2) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 61-71. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-61-71

OPIOIDS IN PAIN SYNDROME MANAGEMENT (part 2)

D. M. ARBUCK¹, G. R. ABUZAROVA², G. S. ALEKSEEVA³

¹Indiana Polyclinic, Indianapolis, USA

²Center of Palliative Care for Cancer Patients, Moscow, Russia

³National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

The review continues informing the readers about modern opioids, the first part of the review can be found in the preceding issue. In the light of increased interest towards pain management with opioids, the article will be useful for a 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: Arbuck D.M., Abuzarova G.R., Alekseeva G.S. Opioids in pain syndrome management (part 2). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 4, P. 61-71. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-4-61-71

Оксикодон

Полусинтетический опиоид, произведен Фрюн-дом и Шпрейером в Германии в 1916 г. вскоре после того, как компания Байер перестала выпускать героин в медицинских целях. Оксикодон находится в клиническом применении в Европе с 1917 г. и в США с 1939 г. [46].

Один из самых интересных опиоидов с точки зрения изучения свойств опиоидной аддикции, по всей видимости, из-за действия на каппа-рецепторы. По мнению ряда исследователей, оксикодон, в отличие от других опиоидов, более мощно воздействует именно на каппа-, а не только на мю-рецепторы, хотя окончательно эта точка зрения не доказана. Воздействие на каппа-рецептор, в частности, ассоциируется с эйфорией и множеством других стимулирующих эффектов [24, 42].

Метаболизм осуществляется посредством цитохрома P450 2D6, что переводит оксикодон в оксиморфон и нор-оксикодон (последний является слабым анальгетиком). Этот путь биотрансформации клиницисты должны учитывать при сочетании оксикодона с медикаментами или продуктами питания, которые стимулируют или ингибируют этот фермент, изменяя концентрацию оксикодона в крови. Самое опасное – это ингибция CYP 2D6, которая приводит к накоплению оксикодона в ор-

ганизме, поэтому лучше избегать таких препаратов, как пароксетин, флюоксетин и дулоксетин [24].

Мощным обезболивающим действием обладает именно молекула оксикодона, а не его метаболиты, поэтому он, как и фентанил, является препаратом выбора при нарушениях функции почек, хотя выводится преимущественно с мочой, и выделительная функция почек напрямую влияет на уровень оксикодона в крови [29].

Оксикодон широко применяется или в комбинации с парацетамолом, или как чистое вещество. В отличие от гидрокодона, комбинированные препараты оксикодона всегда контролировались в США так же, как оксикодон в чистом виде.

Сила оксикодона по отношению к морфину оценивается от 1:1 до 2:1, но из-за эйфорического эффекта пациенты нередко предпочитают оксикодон. Примерно 82% производимого в мире оксикодона потребляется в США. По данным 2007 г., на Канаду, Германию, Австралию и Францию, вместе взятых, приходится 13%. За последние годы употребление оксикодона в Америке еще больше увеличилось, приобрело эпидемический характер, что стало одной из серьезных национальных проблем [22].

С целью уменьшения серьезных побочных эффектов оксикодона, главным образом со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в конце прошлого века был создан комбинированный препарат

оксикодон с налоксоном, где налоксону отведена роль антидота во влиянии опиоида оксикодона на выделительную функцию кишечника. Поскольку налоксон имеет большее сродство к опиоидным мю-2-рецепторам, которые расположены в стенке кишечника, он блокирует их и не дает возможности оксикодону взаимодействовать с ними. Таким образом, оксикодон активно всасывается в ЖКТ (до 75%) и поступает в системный кровоток, где оказывает основное обезболивающее действие, а налоксон, который практически не всасывается в ЖКТ (3%), обеспечивает хороший кишечный пассаж на фоне приема сильного опиоида. Применяется у онкологических пациентов с умеренной и сильной болью, у онкологических больных для длительной опиоидной терапии. Препарат под брендовым названием Таргин широко применяется в Европе, зарегистрирован также в России и поступит для использования в 2017 г.

Оксиморфон

Это первый синтетический опиоид, произведенный в Германии в 1914 г., но появился он на медицинском рынке только к концу 50-х годов прошлого века. Всего 10% оксиморфона попадает в кровь после прохождения через печень, но по силе он примерно в 5 раз превышает морфин. Метаболизм оксиморфона проходит путем конъюгации с глюкоронидом и не затрагивает P450. Метаболиты нетоксичны. В то же время он сам является метаболитом оксикодона после его биотрансформации CYP 2D6 [45, 51].

В отличие от оксикодона, который связывается с мю-, каппа- и дельта-опиоидными рецепторами, оксиморфон взаимодействует только с мю-рецепторами [45]. Алкоголь вызывает непредвиденные изменения в концентрации оксиморфона в крови, если принимается параллельно. Концентрация может уменьшаться вдвое или увеличиваться во много раз в присутствии алкоголя, что может привести к передозировке. Прием оксиморфона с пищей, особенно жирной, значительно повышает уровень опиоида в плазме, поэтому он рекомендуется к употреблению на пустой желудок. Мизопростол замедляет всасывание оксиморфона [34, 44]. Оксиморфон имеет высокую липофильность, поэтому в настоящее время проводят исследования по его интраназальному применению в виде спрея, а также в виде трансдермального пластыря. В эквивалентных дозах оксиморфон более токсичен, чем морфин, но безопаснее, чем синтетические опиоиды, такие как метадон и меперидин (петидин). Оксиморфон реже вызывает судороги, чем большинство других опиоидов. Важной особенностью является менее выраженная сонливость по сравнению с морфином [1].

В начале июля 2017 г. препарат оксиморфона длительного действия (Орапа ER) был отозван с медицинского рынка США в связи с высоким риском передозировки и злоупотребления.

Леворфанол

Это левосторонний изомер синтетического вещества «морфинан», из которого также синтезированы налбуфин, буторфанол, декстрометорфан и др. Он был впервые описан в Германии в 1948 г. В 1971 г. в США Кэндис Перт использовала его в исследованиях, которые привели к открытию опиоидных рецепторов [38]. Метаболизм леворфанола происходит через глюкоронидацию без посредничества P450 и без выработки активных метаболитов. Леворфанол в 4–8 раз мощнее морфина и имеет более длительное время полураспада. Некоторые академические источники оценивают силу леворфанола в 12 раз от мощности морфина, но это не коррелирует с наблюдениями в клинической практике [34, 39]. Леворфанол применяют перорально, внутривенно и подкожно. В связи с длительным действием его рекомендуют применять не для терапии острой боли, а преимущественно для лечения хронической боли [21, 43, 51].

Уникальным свойством этого опиоида является его действие не только на мю-, каппа- и дельта-рецепторы, но и на сигма-рецепторы. В дополнение он блокирует NMDA-рецепторы и является достаточно эффективным в блокировании обратного захвата серотонина и, особенно, норадреналина. В результате леворфанол известен эффективностью при лечении невропатической боли и мощно действует на улучшение настроения. К сожалению, все это ассоциируется с повышенным риском злоупотребления. Его комбинация с антидепрессантами может приводить к побочным явлениям, включая серотониновый синдром [32, 34].

Трамадол

Один из самых слабых мю-агонистов, трамадола гидрохлорид был синтезирован в 1962 г. в Германии и вышел на рынок в 1977 г. [18]. Трамадол, как и метадон, является рацемической смесью двух энантиомеров, которые различным способом участвуют в анальгезирующем действии. Один изомер, О-десметилтрамадол, является чистым агонистом опиоидных рецепторов, который в 200 раз сильнее трамадола работает как анальгетик. Другой изомер угнетает нейрональный захват серотонина и норадреналина, активирует центральную нисходящую норадренергическую систему, что нарушает передачу болевых импульсов в желатинозную субстанцию спинного мозга. Таким образом, оба изомера действуют синергически. Анальгетическая активность трамадола к морфину составляет 0,5:1 или 0,1:1 при применении внутрь. При внутривенном введении анальгетическая эффективность трамадола сопоставима с морфином [15]. Молекула трамадола не является активным анальгетиком и препарат метаболизируется системой цитохрома P450 2D6 до активных метаболитов. Подобно кодеину, у 6% населения, имеющих от природы повышенную активность этой

цитохромной системы, эффект трамадола будет значительно выше, а у 8–10% людей, у которых этот фермент ослаблен, обезболивание будет неэффективным. То же происходит в отношении веществ, которые ингибируют или активируют этот фермент печени [14].

Таким образом, метаболизм трамадола и кодеина достаточно схож. Хотя при энтеральном приеме трамадол обладает слабым действием, при внутривенном введении он может сравниться с морфином, поэтому представляет риск злоупотребления. По своим фармакологическим показателям он смоделирован по типу леворфанолола, только со слабым воздействием на мю-рецептор. Зато он молекулярно похож на антидепрессант венлафаксин и действует как ингибитор обратного захвата серотонина и частично норадреналина. Из-за этих свойств трамадол вызывает слабое обезболивающее, но сильное антидепрессивное действие, а уровень нелегального использования при оральном применении низок. В США это единственный опиоид, который не контролировался до 2015 г. на федеральном уровне, за исключением некоторых штатов, которые ввели меры контроля в отношении трамадола. Молекула трамадола отчасти подобна кодеину. При комбинации с парацетамолом или противовоспалительными нестероидными препаратами анальгетическая эффективность обоих веществ увеличивается, поэтому в некоторых странах производятся комбинированные препараты (особенно часто применяется комбинация с парацетамолом). Продукты метаболизма трамадола выводятся почками, и дозу препарата следует уменьшать при почечной недостаточности [34].

Комбинация трамадола с любыми серотонинергическими веществами может быть опасна, а комбинация с ингибиторами МАО противопоказана [16].

Трамадол может провоцировать судороги, даже в небольших дозах, поэтому употребление этого опиоида у больных эпилепсией лучше избегать. Возникновение судорог может объясняться тем, что трамадол блокирует ГАМК_A-рецепторы [17, 28]. Синдром отмены этого опиоида сходен с таковым у других опиоидов, но протекает мягче, или как после отмены антидепрессантов [3]. Препарат широко используется во всем мире, в том числе и в России. Комбинированный препарат трамадола и парацетамола в таблетках в России зарегистрирован под брендовым названием Залдиар [8].

Тапентадол

Как и трамадол, этот опиоид был разработан немецкой фирмой «Грюненталь», но с участием компании «Джонсон и Джонсон». Это самый последний опиоидный анальгетик, вышедший на американский и европейский рынки с 2009–2010 гг.

По механизму действия тапентадол подобен трамадолу, он связывается с мю-опиоидными рецепторами и одновременно блокирует обратный захват

норадреналина в синапсах. При применении опиоидного антагониста налоксона болеутоляющее действие тапентадола уменьшается только наполовину, таким образом, предполагается, что 50% болеутоляющего действия производится не через опиоидную систему, а через нисходящее норадреналиновое торможение на уровне спинного мозга. В отличие от трамадола, молекула тапентадола напрямую обладает обезболивающим действием, эффективность препарата не зависит от первичного метаболизма в печени. Препарат незначительно эффективнее трамадола и значительно слабее морфина и оксикодона. Ряд публикаций свидетельствует о высоком анальгетическом потенциале препарата в терапии нейропатической боли [48, 52].

Для тапентадола характерны менее выраженные побочные эффекты со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, запоры), а также со стороны центральной нервной системы (сонливость, слабость, головокружение). В отличие от большинства опиоидов, препарат не удлиняет интервал QT, не влияет на число сердечных сокращений или артериальное давление и обладает минимальным наркогенным потенциалом. Однако описаны отдельные галлюцинаторные реакции, вероятно, из-за избыточного накопления норадреналина в синапсах. В связи с мощным действием на серотонин и норадреналин сочетание тапентадола с антидепрессантами может быть опасно, а сочетание с ингибиторами МАО противопоказано.

Этот опиоид метаболизируется конъюгацией и не проходит через систему цитохромов P450. Он не имеет активных метаболитов и выводится почками. При заболевании почек рекомендуются меры предосторожности [10, 41].

Меперидин (петидин)

Как и множество других опиоидов, меперидин был синтезирован в Германии. Химик Отто Эйслиб разработал этот опиоид в 1932 г. как лекарство от мышечных спазмов, и только спустя годы после этого были выявлены анальгетические свойства меперидина, который примерно в 10 раз слабее морфина. В XX в. меперидин широко применялся в медицинской практике. Первоначальное мнение, что этот опиоид безопаснее морфина, не оправдалось, наоборот, с накоплением знаний и опыта использования меперидина выяснилось, что это один из самых токсичных опиоидов, вызывающий судороги, делирий и разрушительные нейрокогнитивные эффекты в связи с накоплением токсичного продукта полураспада – нормеперидина [23, 27, 45]. Аналог меперидина – тримеперидин – в России производится с 1952 г. под названием промедол.

В сочетании со слабым болеутоляющим и коротким действием, проблемами с одновременным применением со многими медицинскими препаратами употребление меперидина резко снизилось. Во многих странах наложены правительственные огра-

ничения на употребление этого опиоида. Смерть пациентки Либби Зион, которой в одном из приемных отделений больницы Нью-Йорка ввели инъекцию меперидина на фоне приема антидепрессанта флуосетина (Прозак), привела к серьезным изменениям как в законодательстве, так и в медицинском образовании в США [7]. Меперидин стимулирует мю-рецепторы и, к сожалению, каппа-рецепторы, что вызывает нейродегенеративные и психотические реакции. Он вызывает только слабое расслабляющее действие на гладкую мускулатуру, поэтому надежды, что он может быть эффективнее морфина при спазмах желчного пузыря и почечной колике, не оправдались [8]. Структурно этот опиоид отчасти похож на атропин, что придает ему многие побочные эффекты, особенно антихолинергические. Меперидин блокирует транспорт допамина и норадреналина, его сочетание с антидепрессантами, особенно с ингибиторами МАО, может приводить к смертельному исходу. Известны многочисленные случаи серотонинового синдрома, который вызван меперидином, даже без сочетания с другими препаратами. Ингибция натриевых каналов – это еще один неблагоприятный эффект меперидина, связанный с сердечными аритмиями. Психотропное действие меперидина иногда сравнивается с действием кокаина [4]. Он метаболизируется несколькими цитохромами P450 и путем конъюгации с глюкоронидом (глюкоронидация) превращается в нормеперидин, который на 50% слабее для лечения боли, но во много раз более токсичный, чем сам меперидин. Время полураспада меперидина примерно 3 ч, а нормеперидина – 8–12 ч. Высокий уровень токсичных метаболитов может накопиться даже в течение первых двух дней терапии.

Этот опиоид более липофилен и действует быстрее, чем морфин, но подавляет боль слабее морфина. Может употребляться перорально, внутримышечно и внутривенно [13].

Выводятся меперидин и его метаболиты почками, поэтому следует соблюдать осторожность при его употреблении у пациентов с почечной недостаточностью [27]. Метаболиты тримеперидина (промедола) те же, что у меперидина (нормеперидин), из-за чего длительное его применение при терапии хронической боли противопоказано.

Пропоксифен

Этот опиоид был запатентован впервые в США в 1955 г. компанией Eli Lilly, применялся с 1957 г. и изъят с европейского рынка между 2005–2009 гг., впоследствии в 2010 г. он был запрещен в США из-за серьезных кардиотоксичных осложнений, связанных с сердечными аритмиями (и частично из-за ассоциации с самоубийствами) [40, 58]. Этот синтетический опиоид структурно похож на метадон, по силе сравним с кодеином (в 10 раз слабее морфина) и метаболизируется в печени в токсичный и весьма длительно действующий метаболит – норпропоксифен.

Препарат вызывал не только аритмии, но также судороги и психозы [51]. По доступным сведениям, этот опиоид на данный момент не разрешен к применению практически во всех странах.

Бупренорфин

Пожалуй, это один из самых безопасных и эффективных опиоидных анальгетиков для лечения хронической боли [37]. Он был синтезирован для лечения героиновой зависимости. Британская компания, которая сейчас называется «Рекит Бенкисер» (Reckitt Benckiser), начала испытания этого полусинтетического опиоида в 1971 г., а в 1978 г. он был выпущен на рынок в Великобритании в виде инъекций для внутримышечного введения при лечении сильной боли. С 1982 г. начал использоваться в форме таблетки под язык. В США этот препарат был разрешен к применению в виде инъекций для лечения боли с начала 80-х гг., а для заместительной терапии больных с опиоидной зависимостью – с 2002 г. (в сублингвальной форме). Европейский союз разрешил использование бупренорфина для заместительной терапии с 2006 г. Для лечения боли трансдермальные системы с бупренорфином (пластыри) применяют в Европе с 2001 г. Зарегистрированные дозы 35; 52,5 и 70 мкг/ч, их отличает от трансдермальной терапевтической системы (ТТС) фентанила большая продолжительность действия – до 96 ч и «потолковый» эффект – максимальная доза 140 мкг/ч. В России пластыри с бупренорфином использовали непродолжительно с 2003 г. [30]. Кроме того, был разработан пластырь для терапии неонкологической боли преимущественно у пожилых людей (Бутранс), действующий до 7 сут и имеющий минимальные дозы препарата 5, 10, 15, 20 мкг/ч. В США дозы ТТС бупренорфина, превышающие 20 мкг/ч (примерно 0,5 мг/сут), в настоящее время не разрешены при лечении боли из-за опасений возникновения аритмии. Другая форма – под язык – разрешена в дозе до 1,8 мг/сут (Белбьюка). В то же время, без особой логики, бупренорфин разрешен при заместительной терапии до 24 мг/день. С мая 2016 г. компания Braeburn Pharmaceuticals начала производить Пробуфин, подкожный имплант бупренорфина. Имплант размером примерно со спичку содержит 74,2 мг бупренорфина и имплантируется на внутренней стороне руки. Одновременно разрешено имплантировать до четырех имплантов. Длительность работы импланта – 3–6 мес.

Импланты в США разрешены для заместительного лечения при наркомании, а не для лечения боли, однако иногда используются в клинической практике для обезболивания. Бупренорфин имеет высокую липофильность, но является не полным, а частичным агонистом опиоидных рецепторов. По силе контроля боли он в 30–50 раз сильнее морфина, но вызывает гораздо меньшее угнетение дыхательного центра. Другие положительные свойства бупренорфина – это меньшее воздействие на ЖКТ

(меньше запоров и спазмов кишечника, спазмов сфинктера Одди) и минимальный отрицательный эффект на когнитивные способности мозга. В отличие от всех остальных опиоидов, он не активизирует, а тормозит каппа-рецептор, таким образом улучшая настроение, уменьшая тревогу, не вызывая сонливости и способствуя меньшему риску злоупотребления. Кроме того, положительными свойствами бупренорфина являются продолжительность его действия и медленная диссоциация от опиоидных рецепторов. Таким образом, производимый им синдром отмены более мягкий, чем у морфина или фентанила. Другим уникальным и полезным свойством бупренорфина является отсутствие явлений иммуносупрессии, что осложняет жизнь многих пациентов, которые принимают опиоиды. Низкий уровень эйфории делает это вещество непопулярным среди наркоманов, хотя есть сведения о достаточно высоком уровне нелегального применения бупренорфина, особенно в скандинавских странах [2, 5, 36]. Как правило, бупренорфин применяют наркоманы не с целью получения эйфории, а как самолечение при синдроме отмены (если доступ к регулярным опиоидам или героину временно невозможен) или для контроля патологической тяги к героину, поскольку если эйфория и возникает при употреблении бупренорфина, то эта реакция прекращается после нескольких приемов и не возобновляется при увеличении дозы [33]. Существует риск злоупотребления бупренорфином, как и трамadolом, при его применении внутривенно, но не перорально. Чтобы уменьшить риск такого введения препарата, бупренорфин выпускается в смеси с налоксоном (препарат Сабоксон и др.). При оральном введении налоксон не всасывается и остается нейтральным. При попытке внутривенного введения налоксон всасывается и может вызывать острый синдром отмены [33]. В России выпускаются подъязычные таблетки бупренорфин + налоксон под названием Бупраксон, который зарегистрирован для терапии острой боли (после ожогов или послеоперационной).

Бупренорфин является частичным агонистом опиоидных рецепторов. Понятие «частичный агонист» не всегда понятно. Частичный агонист в случае бупренорфина означает, что он стимулирует мю- и дельта-рецепторы, но блокирует каппа-рецепторы. То есть только часть опиоидных рецепторов возбуждается под его действием (мю- и дельта-), а часть не возбуждается (каппа-). При этом сродство к мю-рецепторам у бупренорфина выше, чем у фентанила, поэтому он способен вытеснять фентанил в рецепторном взаимодействии.

Как упоминалось выше, при лечении опиоидной зависимости бупренорфин используют в комбинации с опиоидным антагонистом налоксоном для предотвращения внутривенного введения этого препарата с целью злоупотребления. Эта комбинация на самом деле мало уменьшает вероятность злоупотребления, зато улучшает болеутоляющие

свойства такого комбинированного препарата и снижает побочные эффекты со стороны ЖКТ [57].

Отличительной особенностью бупренорфина является «потолковый» (Ceiling) эффект. Повышение дозы свыше 24–32 мг/сут не ведет к усилению анальгезии, но повышает число и выраженность побочных эффектов. Рекомендуемая максимальная терапевтическая доза бупренорфина в России составляет 2,4 мг/сут (при приеме в виде комбинированного препарата Бупраксон).

Бупренорфин в США применяют в виде ТТС для терапии боли в дозах до 20 мкг/ч (0,48 мг/сут) или под язык до 900 мкг два раза в день (1,8 мг/сут). Эта доза полноценно контролирует боль у 10–15% пациентов. Для лечения наркотической зависимости применяют более высокие дозы – до 24 мг/сут. Для терапии хронической боли в США принято назначать более высокие дозы бупренорфина (редко до 32 мг/сут). В основном пациентам назначают от 6 до 24 мг/сут. При таких дозах боль контролируется у большинства пациентов. Основная часть этих пациентов в течение 1–2 лет получают препарат и отменяют его полностью. Следует помнить, что применение больших доз бупренорфина может снижать анальгетическое действие введенного морфина (и других мю-агонистов) до уровня, присущего бупренорфину. Как и в случае метадона, длительный срок полураспада бупренорфина (36 ч) не значит, что это вещество помогает контролировать боль, если принимается один раз в день и при оральном применении дозируется не один, а 2–3 раза в день [20]. Бупренорфин метаболизируется в печени системой P450 3A4 и выводится с желчью через кишечник преимущественно в неизмененном виде, небольшая часть выводится почками в виде метаболитов. Таким образом, он является препаратом выбора при почечной недостаточности [34, 54]. Налоксон только частично ослабляет эффекты бупренорфина (даже в высоких дозах) и не является его полным антагонистом, в этом состоит его отличие от опиоидных анальгетиков полных мю-агонистов. Метаболизм бупренорфина и его лекарственные взаимодействия, связанные с активацией и блокадой P450 3A4, происходят по тому же типу, что были описаны выше в разделах «метадон» или «фентанил» [35]. Уникальные свойства бупренорфина – это способность усиливать эффекты мю-рецепторов (в результате те же рецепторы контролирует боль лучше, чем под воздействием других опиоидов) и вызывать миграцию мю-рецепторов к мембране нейрона, что тоже усиливает эффект анальгезии [55]. Бупренорфин более универсален, чем, например, фентанил, и способен контролировать разные типы боли, включая гипералгезию, которую могут вызывать все остальные мю-агонисты. Скорее всего, это связано с блокадой каппа-рецепторов [49]. В связи с благоприятным клиническим и фармакологическим профилем, бупренорфин все больше применяют при лечении онкологической боли и в целом при паллиативной помощи [9, 11,

47, 49]. Негативные свойства бупренорфина – это вероятность удлинения QT-интервала на электрокардиограмме и вытеснение других опиоидов, если он к ним добавляется, вызывая синдром отмены.

При добавлении бупренорфина к уже принимаемому любому другому опиоиду нередко возникает синдром отмены (поскольку бупренорфин имеет больший тропизм к опиоидным рецепторам), но при обратной ситуации (добавление любого опиоида к бупренорфину) синдром отмены не возникает, так как диссоциация бупренорфина от опиоидных рецепторов не происходит (поскольку бупренорфин имеет больший тропизм к опиоидным рецепторам).

Комбинация бупренорфина с препаратами, вызывающими сонливость, может быть опасна. Особенно это касается бензодиазепинов и барбитуратов. Их одновременное применение с бупренорфином противопоказано. В 2016 г. в США введено универсальное предупреждение не комбинировать любые опиоиды с любыми бензодиазепинами [19].

Агонисты каппа-рецепторов и антагонисты мю-рецепторов

Группа агонистов-антагонистов, таких как налбуфин, буторфанол, пентазоцин, дезоцин, не нашла широкого применения в терапии хронического болевого синдрома из-за быстро нарастающей аддикции, выраженных побочных явлений этих препаратов, зачастую непредсказуемых психотропных проявлений, несовместимости с остальными мю-агонистами [12]. В данной публикации описание этих препаратов считаем нецелесообразным. Их употребление в лечении острой боли, особенно хронической, не рекомендуется.

Комбинированные опиоидные препараты и препараты с защитой от немедицинского использования

Наиболее часто опиоиды используют в виде монопрепаратов, хотя некоторые препараты выпускаются и в виде комбинаций. Так, например, в США на фармрынке можно найти более 50 таких комбинированных лекарственных средств, а в России зарегистрировано более 20 препаратов (это большей частью препараты, содержащие низкие дозы кодеина).

Комбинации опиоидов создаются с различными целями:

- 1) усиление эффективности анальгезии;
- 2) снижение побочных эффектов опиоидов;
- 3) предотвращение использования препарата в немедицинских целях.

1. Основной целью, как правило, является повышение анальгетической эффективности опиоида, которое достигается разными способами.

А. Комбинация двух опиоидных анальгетиков

Поскольку различные опиоиды воздействуют на разные опиоидные рецепторы, то теоретически ком-

бинация двух опиоидов должна быть эффективнее, чем каждый из них в отдельности. Экспериментальные работы, проведенные на модели острой боли у мышей, подтверждают эту теорию [31].

Следует отметить, что в настоящее время проводятся активные исследования препарата, состоящего из комбинации морфина и оксикодона [6].

Б. Комбинация опиоида и неопиоидного анальгетика

Кумуляция анальгетического эффекта также наблюдается при применении комбинаций опиоида с нестероидными противовоспалительными средствами или с парацетамолом. Как правило, эти комбинации используются только для терапии умеренной боли, купирования отдельных приступов боли, но не для продолжительного лечения хронической боли. В клинической практике применяют следующие комбинации препаратов:

- 1) гидрокодон + ибупрофен,
- 2) гидрокодон + парацетамол,
- 3) оксикодон + ибупрофен,
- 4) оксикодон + аспирин,
- 5) оксикодон + парацетамол,
- 6) кодеин + парацетамол,
- 7) пентазоцин + парацетамол,
- 8) пропаксифен + парацетамол,
- 9) трамадол + парацетамол.

При лечении головной боли не рекомендуется использовать опиоиды в связи с возможным ее усилением при частом применении препарата (более 5–7 доз в месяц), когда возникает так называемая абзусная головная боль. Однако в США комбинированные препараты кодеина достаточно доступны и широко применяются для лечения головной боли, несмотря на многочисленные исследования, которые показывают опасность такого лечения. Кодеин в дозе от 8 до 60 мг является составной частью этих медикаментов, которые еще содержат парацетамол, кофеин и аспирин, спазмолитики и др.

Достаточно часто кодеин с гуафенезином и другими препаратами используют для лечения кашля и боли в виде следующих комбинаций:

- кодеин + парацетамол,
- кодеин + парацетамол + кофеин (FIORICET),
- кодеин + буталбутал + парацетамол + араофеин (Fioricet with codeine),
- кодеин + буталбутал + аспирин + кофеин (FIORINAL with codeine),
- буталбутал + барбитурат.

Кроме кодеина, последние 10 лет широко применяют комбинацию слабого опиоида трамадола (37,5 мг) и парацетамола (325 мг), зарегистрированную компанией «Грюненталь». Обоснованность и рациональность этой комбинации двух анальгетиков в том, что анальгетический эффект развивается достаточно быстро (через 20–30 мин) благодаря иницирующему действию парацетамола. В дальнейшем он поддерживается и усиливается трамадолом, эффект которого значительно мощнее и продолжительнее (4–6 ч). В результате сочетан-

ного действия обоих лекарственных средств сила обезболивающего действия препарата достаточна для лечения умеренной боли, а побочные эффекты значительно менее выражены, чем при монотерапии трамadolом [12].

2. Для повышения безопасности и эффективности препаратов, содержащих опиоиды, очень важным аспектом является снижение рисков злоупотребления ими.

С этой целью используют следующие комбинации:

А. Комбинации опиоидного агониста с опиоидными антагонистами создаются с целью предотвращения внутривенного введения опиоида и для профилактики аддиктивного поведения.

Как правило, опиоидные антагонисты плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте, но легко проникают в нервную систему при внутривенном введении. Однако при принятии значительно большей дозы, чем рекомендовано, количество антагониста, который всасывается, может быть достаточно высоким, чтобы вызвать синдром отмены, таким образом уменьшая возможность злоупотребления препаратом. В таких комбинациях применяют средние и высокие дозы опиоидных антагонистов. В США и других странах используются или готовятся к выходу на рынок следующие комбинации:

- морфин + налтрексон,
- бупренорфин + налоксон,
- пентазоцин + налоксон,
- налбуфин + налоксон.

Для профилактики аддиктивного эффекта комбинируют опиоиды с микродозами опиоидных антагонистов. Крайне низкая доза, как правило, не может привести к синдрому отмены, но способствует предотвращению привыкания и позволяет пациенту употреблять дозу препарата без ее увеличения в течение многих лет. Дополнительно такая комбинация приводит к усилению болеутоляющего действия опиоида и к снижению других опиоидных стимулирующих эффектов, особенно отеков, тошноты и судорожных реакций [34]. В настоящее время активно изучают следующие препараты:

- метадон + налтрексон,
- морфин + налтрексон.

В 2010 г. Федеральное агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами в США (FDA) одобрило препарат Эмбеда (Embeda), содержащий морфина сульфат (от 20 до 100 мг) в комбинации с налтрексоном (от 0,8 до 4 мг), в виде особых таблеток, где налтрексон составляет «внутреннее ядро», которое при обычном приеме не всасывается, но это происходит при разрушении таблетки (при разжевывании или раздавливании). Этот препарат был временно запрещен к использованию с 2011 г. из-за «нестабильности препарата», но опять появился на рынке с 2014 г.

Комбинация оксикодон + налоксон в виде таблеток продленного действия зарегистрирована и применяется в Европе под названием Таргин (ком-

пания «Мундифарма»). Доза оксикодона в 1 таблетке составляет от 5 до 40 мг, налоксона – от 2,5 до 20 мг. Поскольку при энтеральном приеме усваивается только 3–5% налоксона, то добавление его к оксикодону не снижает анальгетического эффекта основного опиоида, но уменьшает число желудочно-кишечных и других расстройств. После приема больших доз опиоидов оксикодон + налоксон также способен частично вызвать синдром отмены. Препарат зарегистрирован в России и будет применяться со второй половины 2017 г.

Б. Комбинации опиоида с веществами, которые при передозировке могут вызывать побочные явления:

- оксикодон + никотиновая кислота,
- морфин + производные ипекакуаны.

Морфин в комбинации с эметогенными добавками (производными ипекакуаны, вызывающими сильную рвоту), как предполагается, будет лишен возможности бесконтрольного повышения дозы и немедицинского использования. Применение стандартных доз оксикодона с небольшими дозами никотиновой кислоты не должно приводить к передозировке последнего компонента, однако при приеме натошак или у лиц с индивидуальной непереносимостью могут возникнуть покраснение лица и верхней половины туловища, головокружение, чувство прилива крови к голове, крапивница, парестезии, онемение и пр.

Этот подход имеет этические противоречия. Можно ли, заведомо зная, что данная ситуация вероятна или нередко возникает, назначать такое лекарство? Кроме того, прием таких лекарственных средств с пищей обычно настолько снижает побочное действие добавок, что теряется всякий смысл этой «контролирующей добавки».

Несмотря на то что несколько препаратов, основанных на комбинации опиоидов со «сдерживающими» добавками, были исследованы, пока ни один из них не вышел на рынок [26].

В. Комбинации с веществами, которые вызывают побочные явления, если способ введения опиоида изменен (например, если таблетка размалывается и вдыхается в нос). Для этого морфин в таблетках соединяют с сульфатом натрия (сульфат натрия вызывает раздражение слизистой носа) или в другом варианте морфин соединяют с полиэтиленоксидом в целях превращения таблетки при соединении с влагой в желе, что исключает внутривенное введение основного вещества [25]. Комбинационные препараты этого класса, кроме положительных черт, имеют множество отрицательных. Нередко они ведут к увеличению побочных эффектов. Количество осложнений, вызванных парацетамолом (поражение печени), противовоспалительными веществами (поражение ЖКТ, печени, почек, агранулоцитоз), опиоидных антагонистов (поражение печени и риск при беременности) и других перечисленных добавок выше, чем проблемы, которые вызываются самими опиоидами. Такие добавки, кроме того,

приводят к повышенному риску взаимодействия лекарств между собой и пониженной возможности прогнозирования лечения. Выбор таких препаратов в клинической ситуации зависит от значительного ряда факторов и должен базироваться на индивидуальных нуждах пациента.

3. Создание безопасных систем доставки опиоида

Это один из наиболее многообещающих подходов, при котором лекарство не активно, пока оно не переработается организмом в активное вещество. Для примера, скоро на рынке может появиться препарат, который выделяет опиоид только в ЖКТ под воздействием липазы. Таким образом, внутривенное введение, курение и вдыхание этого препарата невозможны. Другой подход – это создание пролекарства, которое не имеет опиоидных свойств, пока не активизируется, например, ферментом печени. Также проходит испытания смесь опиоидов с L-лизинем. Присоединение лизина к молекуле опиоида превращает его в неактивный препарат, и только в крови эта смесь подвергается биотрансформации, лизин отщепляется, и опиоид становится активным веществом. Подобная технология давно используется для предотвращения злоупотребления декстроамфетамин и

находится на рынке США под названием Вайвэнс (Vyvanse) [25, 26, 50, 53, 56].

Заключение

Несмотря на небольшой перечень препаратов опиоидного ряда, который зарегистрирован в России, последние годы интерес к этим лекарственным средствам все больше возрастает. В настоящее время проводятся клинические испытания ряда отечественных опиоидных препаратов, уже закончены исследования и готовы к применению в клинической практике ТТС фентанила и таблетки бупренорфин + налоксон отечественного производства, зарегистрированы и в 2017 г. будут поставлены из-за рубежа тапентадол и оксикодон + налоксон. Авторы надеются, что представленная вниманию публикация, основанная на обзоре научных публикаций, а также на многолетнем практическом опыте как с американской, так и с российской стороны, докажет единство взглядов на проблему терапии боли. Рассчитываем, что обзор будет полезен для всего врачебного сообщества и позволит повысить информированность медицинских работников в области безопасного и эффективного применения опиоидных анальгетиков.

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. Adams M. P., Ahdieh H. Single- and multiple-dose pharmacokinetic and dose-proportionality study of oxymorphone immediate-release tablets // *Drugs R D*. – 2005. – Vol. 6, № 2. – P. 91–99.
2. Arbut D. Management of opioid tolerability and adverse effects // *J. Medicine*. – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 1–10.
3. Barsotti C. E., Mycyk M. B., Reyes J. Withdrawal syndrome from tramadol hydrochloride // *Am. J. Emerg. Med.* – 2003. – Vol. 21, № 1. – P. 87–88.
4. Baselt R. Disposition of toxic drugs and chemicals in man (8 edition.) // Foster City, CA: Biomedical Publications. – 2008. – P. 911–914.
5. Bodkin J. A., Zornberg G. L., Lukas S. E. et al. Buprenorphine treatment of refractory depression // *J. Clin. Psychopharmacology*. – 1995. – Vol. 15, № 1. – P. 49–57.
6. Bolan E. A., Tallarida R. J., Pasternak G. W. Synergy between mu opioid ligands: evidence for functional interactions among mu opioid receptor subtypes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 303. – P. 557–562.
7. Brody J. A. Mix of medicines that can be lethal // *New York Times*, Feb 27, 2007. P. F7 "The death of Libby Zion, an 18-year-old college student, in a New York hospital on March 5, 1984, led to a highly publicized court battle and created a cause célèbre over the lack of supervision of inexperienced and overworked young doctors. But only much later did experts zero in on the preventable disorder that apparently led to Ms. Zion's death: a form of drug poisoning called serotonin syndrome."
8. Brunton L. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics (12th ed.). McGraw-Hill. – 2010. – P. 549.
9. Ciccozzi A., Angeletti C. et al. High dose of buprenorphine in terminally ill patient with liver failure // *J. Opioid Manag.* – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 253–259.
10. Daniels S., Upmalis D., Okamoto A. et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain // *Cur. Med. Res. Opin.* – 2009. – Vol. 25, № 3. – P. 765–776 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19203298>
11. Davis M. P. Buprenorphine in cancer pain // *Support Care Cancer*. – 2005. – Vol. 13. – P. 878–887.

REFERENCES

1. Adams M.P., Ahdieh H. Single- and multiple-dose pharmacokinetic and dose-proportionality study of oxymorphone immediate-release tablets. *Drugs R D*, 2005, vol. 6, no. 2, pp. 91–99.
2. Arbut D. Management of opioid tolerability and adverse effects. *J. Medicine*, 2010, vol. 3, no. 1, pp. 1–10.
3. Barsotti C. E., Mycyk M.B., Reyes J. Withdrawal syndrome from tramadol hydrochloride. *Am. J. Emerg. Med.*, 2003, vol. 21, no. 1, pp. 87–88.
4. Baselt R. Disposition of toxic drugs and chemicals in man (8 edition.). *Foster City, CA: Biomedical Publications*. 2008, pp. 911–914.
5. Bodkin J.A., Zornberg G.L., Lukas S.E. et al. Buprenorphine treatment of refractory depression. *J. Clin. Psychopharmacology*, 1995, vol. 15, no. 1, pp. 49–57.
6. Bolan E.A., Tallarida R.J., Pasternak G.W. Synergy between mu opioid ligands: evidence for functional interactions among mu opioid receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, vol. 303, pp. 557–562.
7. Brody J.A. Mix of medicines that can be lethal. *New York Times*, Feb 27, 2007, pp. F7 "The death of Libby Zion, an 18-year-old college student, in a New York hospital on March 5, 1984, led to a highly publicized court battle and created a cause célèbre over the lack of supervision of inexperienced and overworked young doctors. But only much later did experts zero in on the preventable disorder that apparently led to Ms. Zion's death: a form of drug poisoning called serotonin syndrome."
8. Brunton L. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics (12th ed.). McGraw-Hill. 2010, pp. 549.
9. Ciccozzi A., Angeletti C. et al. High dose of buprenorphine in terminally ill patient with liver failure. *J. Opioid Manag.*, 2012, vol. 8, no. 4, pp. 253–259.
10. Daniels S., Upmalis D., Okamoto A. et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Cur. Med. Res. Opin.*, 2009, vol. 25, no. 3, pp. 765–776 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19203298>
11. Davis M.P. Buprenorphine in cancer pain. *Support Care Cancer*, 2005, vol. 13, pp. 878–887.

12. Davis M. P. Opioids for cancer pain. (2 edition.) // Oxford UK: Oxford University Press. – 2009. – 487 p.
13. Davis M. P. Use of pethidine for pain management in the emergency department: a position statement of the NSW Therapeutic Advisory Group // New South Wales Therapeutic Advisory Group., Retrieved 2007–01–17.
14. Dean L. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype, Medical Genetics Summaries, September 10, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315950/>
15. Grond S., Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. La de la de da // Clin. Pharmacokinetics. – 2004. – Vol. 43, № 13. – P. 879–923.
16. Hara K., Minami K., Sata T. The effects of tramadol and its metabolite on glycine, gamma-aminobutyric acidA, and N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes // Anesthesia and Analgesia. – 2005. – Vol. 100, № 5. – P. 1400–1405.
17. Hopwood S. E., Owesson C. A., Callado L. F. et al. Effects of chronic tramadol on pre- and post-synaptic measures of mono-amine function // J. Psycho-pharmacology. – 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 147–153.
18. <http://www.tramadolinfo.com/articles/history.html>
19. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm518697.htm>
20. Huang P., Kehner G. B. Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2001. – Vol. 297, № 2. – P. 688–695.
21. Hutson P. R., Williams K. J. Methadone, buprenorphine and levorphanol: alternatives for treatment of chronic pain a comparison of the unique properties of each drug and clinical advantages and disadvantages of their use // JPSW. 2009; January/February <https://www.mypcnow.org/blank-s5bm4>
22. International Narcotics Control Board Report 2008. United Nations Pubns. – 2009. – P. 20.
23. Izenwasser S., Amy H. N., Brian M. C. et al. The cocaine-like behavioral effects of meperidine are mediated by activity at the dopamine transporter // Eur. J. Pharmacology (Elsevier). – Vol. 297, № 1–2. – P. 9–17.
24. Kalso E. Oxycodone // J. Pain Symptom Management. – 2005. – Vol. 29 (5S). – P. 47–56.
25. Katz N. Abuse-deterrent opioid formulations: are they a pipe dream? // Curr. Rheumatol. Rep. – 2008. – Vol. 10, № 1. – P. 11–18.
26. Katz. N. et al. Challenges in the development of prescription opioid abuse-deterrent formulations // Clin. J. Pain. – 2007. – Vol. 23, № 8. – P. 648–660.
27. Kenneth L. S., Ginsberg B., Barkin R. L. Meperidine: a critical review // American Journal of Therapeutics (Lippincott Williams & Wilkins). January/February. – 2002. – Vol. 9, № 1. – P. 53–68.
28. Labate A., Newton M. R. Tramadol and new-onset seizures [letter] // Med. J. Australia. – 2005. – Vol. 182, № 1. – P. 42–43.
29. Lalovic B., Kharasch E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites // Clin. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 79. – P. 461–479.
30. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain – safety aspects // Therap. Clin. Risk Management. – 2006. – Vol. 2, № 1. – P. 115–125.
31. Max M. B., Payne R. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain // Clin. Pharm. – 1990. – Vol. 9, № 8. – P. 601–612.
32. McNulty J. Can levorphanol be used like methadone for intractable refractory pain? // J. Pall Med. – 2007. – Vol. 10, № 2. – P. 293–296.
33. Mintzer I. L., Eisenberg M., Terra M. et al. Treating opioid addiction with buprenorphine-naloxone in community-based primary care settings // Ann. Fam. Med. – 2007. – Vol. 5, № 2. – P. 146–150.
34. Modified from pain physician. – 2011; 14: E343–360 This is a document from the site www.dolor.org.co
35. Moody D. E., Fang W. B., Lin S.-N. et al. Effect of Rifampin and Nelfinavir on the Metabolism of Methadone and Buprenorphine in Primary Cultures of Human Hepatocytes // Drug. Metabol. Disposition. – 2009. – Vol. 37, № 12. – P. 2323–2329.
36. Pergolizzi J., Böger R. H., Budd K. et al. Consensus statement. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone) // Pain. Practice. – 2008. – Vol. 8, Iss. 4. – P. 287–313.
37. Pergolizzi J., Aloisi A. M. et al. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile // Pain. Practice. – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 428–450.
12. Davis M.P. Opioids for cancer pain. (2 edition.). Oxford UK: Oxford University Press. 2009, 487 p.
13. Davis M.P. Use of pethidine for pain management in the emergency department: a position statement of the NSW Therapeutic Advisory Group. New South Wales Therapeutic Advisory Group., Retrieved 2007–01–17.
14. Dean L. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype, Medical Genetics Summaries, September 10, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315950/>
15. Grond S., Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. La de la de da. *Clin. Pharmacokinetics*, 2004, vol. 43, no. 13, pp. 879–923.
16. Hara K., Minami K., Sata T. The effects of tramadol and its metabolite on glycine, gamma-aminobutyric acidA, and N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesthesia & Analgesia*, 2005, vol. 100, no. 5, pp. 1400–1405.
17. Hopwood S.E., Owesson C.A., Callado L.F. et al. Effects of chronic tramadol on pre- and post-synaptic measures of mono-amine function. *J. Psycho-pharmacology*, 2001, vol. 15, no. 3, pp. 147–153.
18. <http://www.tramadolinfo.com/articles/history.html>
19. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm518697.htm>
20. Huang P., Kehner G.B. Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001, vol. 297, no. 2, pp. 688–695.
21. Hutson P.R., Williams K.J. Methadone, buprenorphine and levorphanol: alternatives for treatment of chronic pain a comparison of the unique properties of each drug and clinical advantages and disadvantages of their use. JPSW. 2009; January/February <https://www.mypcnow.org/blank-s5bm4>
22. International Narcotics Control Board Report 2008. United Nations Pubns. 2009, pp. 20.
23. Izenwasser S., Amy H.N., Brian M.C. et al. The cocaine-like behavioral effects of meperidine are mediated by activity at the dopamine transporter. *Eur. J. Pharmacology (Elsevier)*, vol. 297, no. 1–2, pp. 9–17.
24. Kalso E. Oxycodone. *J. Pain Symptom Management*, 2005, vol. 29 (5S), pp. 47–56.
25. Katz N. Abuse-deterrent opioid formulations: are they a pipe dream?. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2008, vol. 10, no. 1, pp. 11–18.
26. Katz. N. et al. Challenges in the development of prescription opioid abuse-deterrent formulations. *Clin. J. Pain*, 2007, vol. 23, no. 8, pp. 648–660.
27. Kenneth L.S., Ginsberg B., Barkin R.L. Meperidine: a critical review. American Journal of Therapeutics (Lippincott Williams & Wilkins). January/February. 2002, vol. 9, no. 1, pp. 53–68.
28. Labate A., Newton M.R. Tramadol and new-onset seizures [letter]. *Med. J. Australia*, 2005, vol. 182, no. 1, pp. 42–43.
29. Lalovic B., Kharasch E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2006, vol. 79, pp. 461–479.
30. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain – safety aspects. *Therap. Clin. Risk Management*, 2006, vol. 2, no. 1, pp. 115–125.
31. Max M.B., Payne R. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain. *Clin. Pharm.*, 1990, vol. 9, no. 8, pp. 601–612.
32. McNulty J. Can levorphanol be used like methadone for intractable refractory pain? *J. Pall Med.*, 2007, vol. 10, no. 2, pp. 293–296.
33. Mintzer I.L., Eisenberg M., Terra M. et al. Treating opioid addiction with buprenorphine-naloxone in community-based primary care settings. *Ann. Fam. Med.*, 2007, vol. 5, no. 2, pp. 146–150.
34. Modified from pain physician. – 2011; 14: E343–360 This is a document from the site www.dolor.org.co
35. Moody D.E., Fang W.B., Lin S.N. et al. Effect of Rifampin and Nelfinavir on the Metabolism of Methadone and Buprenorphine in Primary Cultures of Human Hepatocytes. *Drug. Metabol. Disposition*, 2009, vol. 37, no. 12, pp. 2323–2329.
36. Pergolizzi J., Böger R.H., Budd K. et al. Consensus statement. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Practice*, 2008, vol. 8, iss. 4, pp. 287–313.
37. Pergolizzi J., Aloisi A.M. et al. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile. *Pain Practice*, 2010, vol. 10, no. 5, pp. 428–450.

38. Pert C. B., Snyder S. H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue // *Science*, 1973, March, 179 (4077). – P. 1011–1014.
39. Prommer E. Levorphanol: the forgotten opioid // *Support Care Cancer*. – 2007. – Vol. 15, № 3. – P. 259–264.
40. Questions and answers on the withdrawal of the marketing authorisations for medicines containing dextropropoxyphene // *Europ. Med. Agency*. – 25 June 2009.
41. Riesma R., Forbes C. et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2011. – Vol. 27, № 10. – P. 1907–1930.
42. Ross F. B., Smith M. T. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa-opioid receptor mediated // *Pain*. – 1997. – Vol. 73. – P. 151–157.
43. Rowbotham M. C., Twilling L. et al. Oral opioid therapy for Chronic Peripheral and Central Neuropathic Pain // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1223–1232.
44. Sinatra R. *The Essence of Analgesia and Analgesics*. MA, USA: Cambridge University Press; 2010. 1 edition. p. 123
45. Sloan P. A., Barkin P. I. Oxymorphone and oxymorphone extended release: A pharmacotherapeutic review // *J. Opioid Manag.* – 2008. – Vol. 4. – P. 3131–3144.
46. Sneader W. *Drug discovery: a history* // Hoboken, NJ: Wiley. – 2005. – P. 119.
47. Still R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care // *Palliat. Med.* – 2006. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. s25–s30.
48. Terlinden R., Ossig, J., Fliegert F. et al. Pharmacokinetics, Excretion and Metabolism of Tapentadol HCl, a Novel Centrally Acting Analgesic in Healthy Subjects. Program and Abstracts of the 25th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society. May 3–6, 2006 San Antonio, Texas. Poster 689.
49. Thomas J. M., Hoffman B. B. Buprenorphine prevents and reverses the expression of chronic endorphine-induced sensitization of adenylyl cyclase in SK–N–SH human neuroblastoma cells // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1993. – Vol. 264, № 1. – P. 368–374.
50. Tiwari S. B., Rajabi-Siahboomi A. R. *Drug Delivery Systems Methods in Molecular Biology*™ Vol. 437. – P. 217–244.
51. Trescot A., Datta S. et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 2008, Opioid Special Issue: 11, pp. S133–S153.
52. Tzschentke T. M., Christoph T., Kögel, B. et al. (–)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): A Novel μ -Opioid Receptor Agonist / Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties // *J. Pharmacol. Experim. Therapeutics*. – 2007. – Vol. 323, № 1. – P. 265–276.
53. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Abuse-Deterrent Opioids — Evaluation and Labeling, April, 2015: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM334743.pdf>
54. Volpe D. A., Tobin G. A. M. et al. Uniform assessment and ranking of opioid Mu receptor binding constants for selected opioid drugs // *Regulat. Toxicol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 59, № 3. – P. 385–390.
55. Weinberg D. S., Inturrisi C. E., Reidenberg B. et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics // *Clin. Pharmacol. Therapeutics*. – 1988. – Vol. 44, № 3. – P. 335–342.
56. Wise D. *Handbook of Pharmaceutical Control Release Technology* // Marcel Dekker, Inc., 2000.
57. Yassen A., Kan J., Olofsen E. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory depressant effect of norbuprenorphine in rats // *J. Pharmacol. Experimental Therapeutics*. – 2007. – Vol. 321, № 2. – P. 598–607.
58. Zajac A. (November 19, 2010). "Darvon, Darvocet painkillers pulled from the U.S. market". Los Angeles Times
59. <http://www.cnn.com/2010/HEALTH/11/19/fda.removes.drug/>
38. Pert C.B., Snyder S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, 1973, March, 179 (4077). pp. 1011–1014.
39. Prommer E. Levorphanol: the forgotten opioid. *Support Care Cancer*, 2007, vol. 15, no. 3, pp. 259–264.
40. Questions and answers on the withdrawal of the marketing authorisations for medicines containing dextropropoxyphene. *Europ. Med. Agency*, 25 June 2009.
41. Riesma R., Forbes C. et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2011, vol. 27, no. 10, pp. 1907–1930.
42. Ross F.B., Smith M.T. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa-opioid receptor mediated. *Pain*, 1997, vol. 73, pp. 151–157.
43. Rowbotham M.C., Twilling L. et al. Oral opioid therapy for Chronic Peripheral and Central Neuropathic Pain. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 348, pp. 1223–1232.
44. Sinatra R. *The Essence of Analgesia and Analgesics*. MA, USA: Cambridge University Press; 2010. 1 edition. p. 123
45. Sloan P.A., Barkin P.I. Oxymorphone and oxymorphone extended release: A pharmacotherapeutic review. *J. Opioid Manag.*, 2008, vol. 4, pp. 3131–3144.
46. Sneader W. *Drug discovery: a history*. Hoboken, NJ, Wiley; 2005, pp. 119.
47. Still R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat. Med.*, 2006, vol. 20, suppl. 1, pp. s25–s30.
48. Terlinden R., Ossig, J., Fliegert F. et al. Pharmacokinetics, Excretion and Metabolism of Tapentadol HCl, a Novel Centrally Acting Analgesic in Healthy Subjects. Program and Abstracts of the 25th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society. May 3–6, 2006 San Antonio, Texas. Poster 689.
49. Thomas J.M., Hoffman B.B. Buprenorphine prevents and reverses the expression of chronic endorphine-induced sensitization of adenylyl cyclase in SK–N–SH human neuroblastoma cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1993, vol. 264, no. 1, pp. 368–374.
50. Tiwari S.B., Rajabi-Siahboomi A.R. *Drug Delivery Systems Methods in Molecular Biology*™ Vol. 437, pp. 217–244.
51. Trescot A., Datta S. et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 2008, Opioid Special Issue: 11, pp. S133–S153.
52. Tzschentke T.M., Christoph T., Kögel, B. et al. (–)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): A Novel μ -Opioid Receptor Agonist. Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties. *J. Pharmacol. Experim. Therapeutics*, 2007, vol. 323, no. 1, pp. 265–276.
53. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Abuse-Deterrent Opioids - Evaluation and Labeling, April, 2015: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM334743.pdf>
54. Volpe D.A., Tobin G.A.M. et al. Uniform assessment and ranking of opioid Mu receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regulat. Toxicol. Pharmacol.*, 2011, vol. 59, no. 3, pp. 385–390.
55. Weinberg D.S., Inturrisi C.E., Reidenberg B. et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin. Pharmacol. Therapeutics*, 1988, vol. 44, no. 3, pp. 335–342.
56. Wise D. *Handbook of Pharmaceutical Control Release Technology*. Marcel Dekker, Inc., 2000.
57. Yassen A., Kan J., Olofsen E. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory depressant effect of norbuprenorphine in rats. *J. Pharmacol. Experimental Therapeutics*, 2007, vol. 321, no. 2, pp. 598–607.
58. Zajac A. (November 19, 2010). "Darvon, Darvocet painkillers pulled from the U.S. market". Los Angeles Times
59. <http://www.cnn.com/2010/HEALTH/11/19/fda.removes.drug/>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Арбух Дмитрий Михайлович

президент клиники боли «Индиана»,
Индианаполис, США.
www.IndianaPolyclinic.com

Абзарова 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: abzarova_mnioi@bk.ru

Алексеева Галина Сергеевна

ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ,
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
www.IndianaPolyclinic.com

Guzal R. Abzarova

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute –
Branch of the National Medical Research Radiological Center,
Doctor of Medical Sciences,
Head of the Center of Palliative Care for Cancer Patients.
3, 2nd Botkinsky Rd.,
Moscow, 125834.
Email: abzarova_mnioi@bk.ru

Galina S. Alekseeva

National Medical Research Radiological Center,
Doctor of Medical Sciences,
Deputy General Director for Therapy.
Email: mnioi@mail.ru