

*Сидоров А.В.*

## ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ФЕНТАНИЛА: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

### ЧАСТЬ 1. ОТ СОЗДАНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ СИСТЕМ ФЕНТАНИЛА ДО МЕТААНАЛИЗОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, г. Ярославль, Россия

*Представлен обзор данных, касающихся фармакологии фентанила с фокусом на трансдермальную лекарственную форму препарата. В 1-й части статьи рассмотрены вопросы совершенствования технологии фентаниловых пластырей, отмечены преимущества мембранно-матричных трансдермальных систем, имеющие практическое значение. Приведены результаты исследования биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности усовершенствованной и традиционной трансдермальных систем фентанила. Резюмированы данные клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов эффективности и безопасности трансдермальных систем фентанила. Вторая часть статьи будет посвящена факторам, обуславливающим вариабельность фармакокинетики и фармакодинамики фентанила, включая фармакогенетические аспекты, учёт которых позволяет избежать большинства ошибок, возникающих при применении препарата, в том числе трансдермально. Отдельное внимание уделено основным принципам и особенностям применения трансдермальных систем фентанила.*

**Ключевые слова:** онкологическая боль; фентанил; трансдермальная терапевтическая система.

**Для цитирования:** Сидоров А.В. Трансдермальные формы фентанила: фармакологические аспекты терапии онкологических пациентов. Часть 1. От создания трансдермальных систем фентанила до метаанализов клинических исследований. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (3): 122–130. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-3-122-130>

**Для корреспонденции:** Сидоров Александр Вячеславович, д-р мед. наук, доцент кафедры фармакологии; 150000, г. Ярославль, Революционная улица, д. 5. E-mail: [alekssidorov@ya.ru](mailto:alekssidorov@ya.ru).

*Sidorov A.V.*

TRANSDERMAL FENTANYL: PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THERAPY IN CANCER PATIENTS. PART 1. FROM THE DEVELOPMENT OF TRANSDERMAL FENTANYL FORMULATIONS TILL META-ANALYSES OF CLINICAL TRIALS

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, 150000, Russian Federation

*There was given a review of data on pharmacology of fentanyl with focus on transdermal formulation. In the first part of the article improvements in technology of fentanyl transdermal patches were reviewed and advantages of the membrane-matrix system that are of practical use were highlighted. The results obtained from bioequivalence and therapeutic equivalence studies of traditional and improved transdermal fentanyl systems were given. Clinical trials with fentanyl transdermal patches as well as systematic reviews and meta-analyses on the efficacy and safety of transdermal fentanyl were summarized. The second part of the article will focus on factors contributing to the variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of fentanyl including pharmacogenetics; the taking into account the whole spectrum of these factors would allow to escaped the majority of errors during the administration of the drug e.g. transdermally. A special attention will be paid to basic principles and issues of the application of fentanyl transdermal therapeutic systems.*

**Keywords:** cancer pain; fentanyl transdermal system

**For citation:** Sidorov A.V. Transdermal Fentanyl: Pharmacological Aspects of Therapy in Cancer Patients Part 1. From the development of transdermal fentanyl formulations till meta-analyses of clinical trials. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22 (3): 122–130. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-3-122-130>

**For correspondence.** Aleksander V. Sidorov, MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Yaroslavl, 150000, Russian Federation. E-mail: [alekssidorov@ya.ru](mailto:alekssidorov@ya.ru).

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study was financially supported by Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Received 26 January 2017

Accepted 16 February 2017

Международная ассоциация по изучению боли рассматривает хронический болевой синдром как самостоятельное заболевание [1]. Согласно ВОЗ, один из основополагающих принципов терапии хронического болевого синдрома, связанного со

злокачественным новообразованием, – применение неинвазивных форм анальгетиков. Терапия сильно-го болевого синдрома предполагает использование опиоидных анальгетиков 3-й степени «лестницы» ВОЗ в пролонгированных формах для контроля

хронической боли, а также в лекарственных формах с немедленным высвобождением активной субстанции для купирования прорывов боли. Препараты опиоидов в неинвазивных формах с немедленным высвобождением в РФ отсутствуют, вместо них используют инъекционные растворы опиоидов. Для постоянной терапии сильного болевого синдрома в РФ зарегистрированы и применяются препараты морфина, дигидрокодеина и оксикодона в пероральных формах с замедленным высвобождением, а также трансдермальные терапевтические системы бупренорфина и фентанила. В различных рекомендательных документах и руководствах подчеркивается, что длительное (более 2 нед) постоянное инъекционное введение препаратов для терапии хронической боли негуманно, нецелесообразно и даже опасно с точки зрения риска быстрого развития толерантности к опиоиду, психической зависимости, а также постинъекционных инфекционных осложнений, в особенности у ослабленных больных. Инъекционное введение опиоидов должно всегда рассматриваться только при невозможности применения неинвазивных форм [1–3].

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС) опиоидов получают все большее признание среди российских специалистов здравоохранения как удобные, эффективные и безопасные средства контроля хронической боли умеренной и сильной интенсивности у онкологических больных. Однако, несмотря на наметившийся положительный тренд, обеспеченность пациентов неинвазивными формами опиоидов остается всё ещё недостаточной, в ряде регионов РФ проблема стоит особенно остро [4–6].

Между тем за рубежом применение опиоидных анальгетиков не ограничивается только лишь рамками онкологической практики и паллиативной медицины у терминальных больных ВИЧ-инфекцией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и т. п. Так, эффективность и безопасность 6-недельной терапии ТТС фентанила показана у пациентов с умеренной и сильной болью вследствие остеоартрита коленного и тазобедренного суставов, рефрактерной к слабым опиоидам, в том числе в сочетании с парацетамолом [7]. Терапия ТТС фентанила в течение 1–4 мес способствовала редукции болевого синдрома и улучшению функционального состояния у большинства пациентов с болью в нижней части спины, не купирующейся слабыми опиоидами [8] или НПВП [9].

Причины ограниченного применения опиоидных анальгетиков в отечественной практике известны: это административно-правовые, бюрократические и финансово-экономические барьеры, а также недостаток знаний фармакотерапии, формирующий своеобразную опиоидофобию. В данном обзоре рассматриваются наиболее значимые вопросы фармакологии трансдермальных форм фентанила.

### **Трансдермальные формы опиоидов: общие вопросы применения**

Трансдермальные системы доставки опиоидов обладают целым рядом преимуществ с точки зрения эффективности, безопасности и удобства применения при длительной терапии хронической боли сильной интенсивности. Востребованность трансдермальных опиоидов у онкологических пациентов

обусловлена возможностью их применения при наличии тошноты и рвоты, обструкции желудочно-кишечного тракта, когда невозможен или затруднён пероральный прием препаратов. Трансдермальные формы обеспечивают высокий комплаенс терапии, в том числе у пожилых пациентов [10].

Помимо сугубо медицинских аспектов следует упомянуть об изменениях в приказе Минздрава России № 1175 от 20.12.12 г., касающихся трансдермальных систем опиоидов. Согласно приказу Минздрава России № 386н от 30.06.15 г., трансдермальные формы опиоидов с 21 августа 2015 г. разрешено выписывать на рецептурном бланке формы № 148-1/у-88. Ранее наряду с прочими формами наркотических анальгетиков они выписывались на бланке формы № 107/у-НП. Введенная норма упрощает выписку препарата нуждающимся пациентам и должна способствовать повышению обеспеченности больных адекватной анальгетической терапией. Согласно ранее внесенным изменениям в приказ Минздрава РФ № 1175н от 20.12.12 г., срок действия рецептов, выписываемых на рецептурных бланках форм № 107/у-НП и № 148-1/у-88, увеличен с 10 до 15 дней. Кроме того, введена норма, разрешающая увеличивать до 2 раз предельно допустимое количество выписываемых на один рецепт наркотических и психотропных лекарственных препаратов и иных лекарственных препаратов, подлежащих предметно-количественному учёту, при оказании первичной медико-санитарной помощи и паллиативной медицинской помощи пациентам, нуждающимся в длительной лекарственной терапии. Таким образом, количество ТТС фентанила, выписываемых онкологическому пациенту в одном рецепте, может быть увеличено до 40 пластырей со скоростью высвобождения фентанила 12,5 или 25 мкг/ч и до 20 пластырей со скоростью высвобождения фентанила 50; 75 или 100 мкг/ч.

В РФ зарегистрированы ТТС с фентанилом и бупренорфином, производимые за рубежом. Востребованность данной лекарственной формы обусловила включение разработки отечественного препарата фентанила в трансдермальной форме в план мероприятий (дорожную карту), утвержденный распоряжением Правительства РФ от 1.06.16 г. № 1403-р «Повышение доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях».

### **Основные характеристики опиоидсодержащей трансдермальной терапевтической системы**

Трансдермальная терапевтическая система представляет собой терапевтический пластырь и, как любая терапевтическая система (пероральная, имплантационная, полостная и пр.), характеризуется постоянством заданной скорости высвобождения лекарственного вещества. Данная лекарственная форма не предназначена для достижения быстрого эффекта, поэтому не может использоваться для купирования острого болевого синдрома. Трансдермальные системы опиоидов показаны для терапии хронического болевого синдрома сильной и средней интенсивности, вызванного онкологическим и неонкологическим заболеванием, требующим многократного обезболивания наркотическим анальгетиком. Применение ТТС обусловлено особенностями фармакокинетического профиля дан-

ной лекарственной формы [11, 12]: непрерывное поступление в системный кровоток оптимального количества лекарственного вещества с постоянной скоростью в течение длительного периода времени (3–4 сут, в зависимости от препарата). Благодаря длительности действия сокращается кратность дозирования препарата, то есть частота аппликаций пластыря; поддержание постоянной концентрации лекарственного вещества в крови без резких колебаний в виде пиков и впадин на фармакокинетической кривой. Это препятствует быстрому развитию толерантности (привыкания) к анальгетическому действию опиоида, а также уменьшает его наркотический потенциал, так как исключает достижение высокого, выходящего за пределы терапевтических концентраций уровня опиоида в крови и развитие эйфоризирующего действия.

От пролонгированных пероральных форм с модифицированным высвобождением активного вещества трансдермальные формы опиоидов выгодно отличаются следующим: гораздо большей продолжительностью действия (72–96 вместо 12 ч); возможностью применения препарата при поражении желудочно-кишечного тракта; изоляцией основного количества лекарственного вещества от внутренней среды организма и соответственно возможностью прекращения действия препарата еще до полного его расходования (с учетом периода полувыведения уже поступившего в организм вещества); отсутствием пресистемного метаболизма в печени и более высокой биодоступностью активного вещества и, следовательно, более управляемым эффектом препарата при изменении дозировок.

Среди ограничивающих применение ТТС особенностей нужно прежде всего отметить влияние особенностей строения и свойств кожи на проникновение активного вещества в организм. Помимо толщины рогового слоя и подкожной клетчатки, влажности и липидного состава кожи, определяющих выбор места аппликации пластыря, необходимо учитывать состояния, при которых применение ТТС либо затруднительно (гипергидроз), либо противопоказано (раздраженная, облученная или поврежденная кожа в месте аппликации). Кроме того, вследствие аппликации пластыря возможно возникновение местных реакций в виде потливости, зуда, шелушения и изменения цвета кожи. Однако, поскольку кожно-адгезивный слой в современных ТТС изготавливается из инертных материалов, в частности силикона, выраженные реакции раздражения кожи в настоящее время встречаются реже. Отклеивание пластыря было возможно при применении достаточно громоздких трансдермальных систем первого поколения и маловероятно при правильной аппликации современных ТТС. Наконец, большим или меньшим препятствием для применения ТТС может выступать их стоимость. К сожалению, в обычной практике врач зачастую единолично принимает решение о финансовой доступности того или иного средства для пациента. Целесообразно информировать пациента обо всех возможных вариантах терапии с оценкой курсовой стоимости лечения, дополнительных преимуществ данной лекарственной формы и упрощенной процедуре получения рецепта на препарат.

### Трансдермальная терапевтическая система пассивной доставки: требования к молекуле действующего вещества

Первой ТТС, одобренной для клинического применения в 1979 г., был пластырь со скополамином для профилактики и лечения морской и воздушной болезни [11]. Фентанил, впервые синтезированный в 1960 г. и известный в клинике с 1965 г., в силу своего интенсивного пресистемного метаболизма при пероральном приеме, изначально использовался только инъекционно. Однако еще в 70-х годах прошлого века, на заре эпохи ТТС, активно исследовалась возможность трансдермальной доставки фентанила [13]. Тем не менее достаточно долго фентанил в форме инъекций использовался исключительно в анестезиологии, в том числе с целью нейролептанальгезии. Первая ТТС фентанила (Дюрогезик) была зарегистрирована только в 90-х годах XX века. В целом за чуть более чем сорокалетний период на мировом рынке появилось всего лишь около 40 препаратов 20 активных субстанций [11]. Спектр последних достаточно широк: гипотензивные и антиангинальные, гормональные контрацептивы и средства заместительной гормональной терапии, противовоспалительные и анальгетики, средства для лечения болезни Альцгеймера, Паркинсона и депрессии, препараты, облегчающие отвыкание от курения, противорвотные средства и др. Таким образом, интерес к трансдермальным формам для терапии хронических заболеваний весьма высок, и ограниченное количество таких препаратов обусловлено в основном физико-химическими свойствами действующих субстанций, препятствующими самостоятельному (пассивному) преодолению кожного барьера. Привлекательность трансдермального способа доставки лекарств побуждает к созданию ТТС активного типа, в которых применяются различные физические (ионофорез, электрофорез, сонофорез, микроиглы) и химические (технология пролекарств, ионных пар, получение солей активных молекул, использование специальных растворителей) методы, облегчающие чрескожное введение разнообразных лекарственных веществ.

Абсолютное большинство ныне существующих ТТС являются системами пассивной доставки, и, прежде чем попасть в системный кровоток, молекуле действующего вещества требуется самостоятельно преодолеть несколько слоев кожи: липофильный роговой слой и насыщенный водой эпидермис. Стадией, лимитирующей скорость трансдермального транспорта, считается диффузия лекарства через роговой слой [11]. Таким образом, активная субстанция в ТТС должна обладать достаточной липофильностью и вместе с тем гидрофильными свойствами. Поэтому одним из параметров, по которым можно ориентировочно представить поведение исследуемого вещества в коже, является коэффициент распределения в системе *n*-октанол–вода ( $p_{o/w}$ ) [14]. Считается, что максимальной проникающей способностью в коже обладают вещества с величиной  $\log p_{o/w}$  в пределах от 1 до 3. Определены и другие параметры, которым в определенной степени должно удовлетворять лекарство, чтобы его можно было применять в форме ТТС: молекулярный вес менее 500 дальтон, точка плавления менее 200 °С и суточ-



ная доза менее 10 мг [15]. Последнее обусловлено тем, что лекарственное вещество должно обладать высокой активностью, чтобы его содержание в ТТС было относительно небольшим, а размеры пластыря – минимальными и комфортными для ношения. Лекарственное вещество не должно подвергаться интенсивной биотрансформации в коже, а его клиренс из крови должен быть меньше скорости трансдермальной доставки [16].

Молекула фентанила оказалась практически идеальным кандидатом для трансдермального введения: малый молекулярный вес (336,5 дальтон), низкая точка плавления (83–84 °С) [17]; высокая липофильность ( $p_{ow} = 717$  и соответственно  $\log p_{ow} = 2,85$ ) [18]; устойчивость к ферментам кожи и высокая биодоступность при трансдермальном введении (около 92%) [19]. Наконец, фентанил характеризуется более высоким в сравнении с рядом опиоидов коэффициентом проницаемости в коже ( $1-2,2 \cdot 10^{-2}$  см/ч) [20], быстрым проникновением из плазмы крови в головной мозг ( $t_{1/2,ke0} = 4,7-6,6$  мин) [21] и наибольшей среди агонистов опиатных рецепторов анальгетической активностью, в 80–100 раз превышающей эффект морфина [22, 23].

Помимо этого с фармакологической точки зрения фентанил обладает рядом преимуществ по сравнению с другими опиоидными анальгетиками, независимо от способа введения. В отличие от морфина, который элиминируется из организма в основном в виде активных метаболитов с мочой (до 85%) и желчью (до 10%), фентанил более чем на 80% экскретируется почками в виде неактивных веществ. Таким образом, у пациентов с нарушением функции почек фентанил безопаснее морфина. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинских онкологов (ESMO, 2012) [3], трансдермальные и внутривенные формы фентанила и бупренорфина считаются наиболее безопасными опиоидами выбора у пациентов с хронической болезнью почек IV и V стадии (с расчётной скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин). В отличие от истинного агониста опиатных рецепторов, фентанила, бупренорфин является парциальным агонистом и имеет «потолок» анальгетического эффекта. Он достигается при назначении бупренорфина в суточной дозе 3,2 мг, которая поступает в организм при применении ТТС, выделяющей бупренорфин со скоростью 140 мкг/ч [24]. Превышение этой дозы не приводит к усилению анальгезии, но увеличивает риск нежелательных явлений. ТТС бупренорфина 140 мкг/ч эквивалентна ТТС фентанила 75 мкг/ч или 240–320 мг/сут ретардной формы морфина сульфата [2]. Максимальной дозы фентанила у толерантных к опиоидам пациентов не существует, дозу фентанила повышают до достижения обезболивающего эффекта с учётом переносимости; при необходимости возможна аппликация нескольких пластырей [2, 25].

### Эволюция трансдермальных терапевтических систем фентанила

Исторически первой ТТС фентанила была система резервуарного (мембранного) типа. Ей на смену пришли ТТС матриксного типа. Принципиальное устройство ТТС резервуарного типа красноречиво отражает их тривиальное название – системы типа «равиоли» (рис. 1, см. 1-ю полосу вклейки). Они име-

ют резервуар, содержащий фентанил в форме основания, растворенный в этаноле и желатинизированный с помощью гидроксиэтилцеллюлозы. Верхняя (наружная защитная) стенка резервуара образована прозрачной непроницаемой полиэфирной/полиэтиленовой пленкой, а нижняя (внутренняя) стенка резервуара выполнена из сополимера этилена и винилацетата и является мембраной, контролирующей высвобождение фентанила с заданной скоростью. Наружная пленка термосварена с внутренней мембраной по периметру. К высвобождающей мембране присоединен слой адгезива, покрытый снаружи удаляемой перед аппликацией пластыря защитной пленкой. Адгезивный слой предназначен для закрепления ТТС на коже, он беспрепятственно пропускает выделяющийся из резервуара и проходящий через мембрану фентанил. Кроме того, адгезивный слой содержит начальную дозу фентанила, поступившего в него из резервуара сразу после изготовления пластыря на производстве (между резервуаром и адгезивным слоем достигается равновесная концентрация фентанила). При аппликации пластыря содержащаяся в адгезивном слое доза фентанила всасывается в кожу, и на её место из резервуара через мембрану поступает новая порция вещества. Процесс изготовления ТТС резервуарного типа неудобен, сам пластырь довольно громоздкий и некомфортный для ношения. Помимо этого при повреждении мембраны возможно неконтролируемое высвобождение препарата и возникновение передозировки. Поскольку фентанил в резервуарных ТТС содержится в жидком или полужидком состоянии, он достаточно легко может использоваться для несанкционированного внутривенного введения – такие случаи описаны в литературе, они чаще всего заканчиваются летальным исходом из-за содержания большой суммарной дозы фентанила в пластыре. Наконец, данный вариант ТТС отличается неэкономным расходом фентанила: по окончании использования в пластыре остается до 30% неизрасходованного активного вещества. Это влияет на стоимость препарата и несёт дополнительные риски извлечения остатков фентанила из использованного пластыря с целью злоупотребления [13].

В связи с наличием существенных недостатков у ТТС резервуарного типа их вытеснили системы матриксного типа, которые в настоящее время представлены на российском рынке. Типичная ТТС матриксного типа устроена следующим образом (см. рис. 1): снаружи пластырь покрыт защитной пленкой, под которой находится слой полимерного матрикса с действующим веществом. Матрикс может выступать также в роли адгезива либо же система дополняется отдельным адгезивным слоем. Контактная поверхность пластыря закрыта удаляемой перед аппликацией пленкой. По сравнению с резервуарными ТТС первого поколения матриксные ТТС более просты и экономичны в производстве. Они тоньше и соответственно более удобны для ношения и эстетичны. Кроме того, применение ТТС матриксного типа сопряжено со значительно меньшим риском передозировки фентанилом при повреждении пластыря. Основная сложность с точки зрения изготовления данного типа ТТС состоит в подборе материала матрикса, на который приходится сразу несколько функций: хранение и контроль

**Характеристики современных ТТС фентанила [25]**

| Скорость высвобождения фентанила из ТТС, мкг/ч | Матриксная ТТС           |                          | Мембранно-матриксная ТТС (Фендивия) |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
|  | площадь, см <sup>2</sup> | содержание фентанила, мг | площадь, см <sup>2</sup>            | содержание фентанила, мг |
| 12,5   | 5,25                     | 2,1                      | 4,2                                 | 1,38                     |
| 25   | 10,5                     | 4,2                      | 8,4                                 | 2,75                     |
| 50   | 21,0                     | 8,4                      | 16,8                                | 5,5                      |
| 75   | 31,5                     | 12,6                     | 25,2                                | 8,25                     |
| 100  | 42,0                     | 16,8                     | 33,6                                | 11,0                     |

скорости высвобождения лекарства из системы, а также фиксация пластыря на коже (в случае систем с адгезивным матриксом). В настоящее время в ТТС используются чувствительные к давлению (pressure-sensitive) адгезивные материалы на основе различных типов силикона, акрилата и пр., склеивающиеся при надавливании во время аппликации пластыря. Показано, что свойства адгезива могут влиять на растворимость и проницаемость фентанила в коже [26].

Результатом эволюции ТТС матриксного типа стало создание ТТС фентанила, объединившей преимущества систем 1-го и 2-го поколения и имеющей уникальную интеграцию действующего вещества в матрикс. Препарат Фендивия представляет собой мембранно-матриксную ТТС, содержащую адгезивный силиконовый матрикс с фентанилом, включённым в микрорезервуары (капли) из дипропиленгликоля (см. рис. 1) [25]. Контроль скорости высвобождения фентанила из пластыря осуществляет мембрана из сополимера этилена и винилацетата. Фиксация пластыря на коже происходит за счёт самостоятельного силиконового адгезивного слоя. Конструктивные особенности ТТС Фендивия позволили, во-первых, уменьшить содержание фентанила на 1/3 при сохранении той же скорости высвобождения по сравнению с традиционным матриксным пластырем за счёт более экономичного расходования действующего вещества и сокращения остаточного его количества в использованной системе (см. таблицу). Помимо экономической выгоды это снижает риск несанкционированного применения и отравления при вторичном использовании пластыря после его ненадлежащей утилизации. Во-вторых, дополнительно, в среднем на 20%, уменьшились размеры пластыря, делая его еще более удобным для ношения. В-третьих, удалось минимизировать риск передозировки фентанилом при случайном повреждении системы.

**Исследования биоэквивалентности мембранно-матриксной ТТС фентанила**

Исследование биоэквивалентности усовершенствованной и традиционной матриксных ТТС фентанила в дозе 100 мкг/ч проводилось с участием 30 здоровых добровольцев по перекрестному дизайну [27]. Тестовая (Т) и референсная (R) ТТС наносились на 72 ч, повторно, согласно протоколу по схеме TRTR или TRTR с учётом периода вымывания минимум 11 ч. Фармакокинетическая кривая строилась

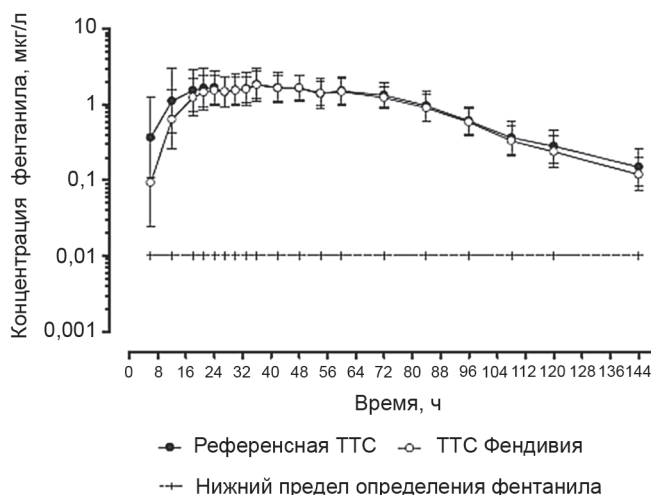


Рис. 2. Фармакокинетические кривые фентанила после аппликации референсной мембранной ТТС 100 мкг/ч и препарата Фендивия 100 мкг/ч здоровым добровольцам в течение 72 ч. Концентрация фентанила приведена в виде геометрического среднего с 68% интервалом [адапт. из 27].

по результатам измерения концентрации фентанила в плазме крови на протяжении 144 ч с момента аппликации пластыря (рис. 2). Для оценки биоэквивалентности определялись стандартные параметры: площадь под кривой «концентрация–время» до момента отбора последней пробы крови с детектируемой концентрацией фентанила ( $AUC_{0-t_{last}}$ ), площадь под кривой «концентрация–время» с экстраполяцией до бесконечности ( $AUC_{0-\infty}$ ) и максимальная концентрация фентанила в плазме ( $C_{max}$ ). Отношение геометрических средних значений  $AUC_{0-t_{last}}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$  тестируемой и референсной ТТС составляло соответственно 92,5% (90% ДИ 88,7–96,4%), 91,7% (90% ДИ 88–95,7%) и 98,3% (90% ДИ 92,9–104,1%). Это свидетельствует о схожей скорости и степени абсорбции фентанила из тестируемой и референсной ТТС. Поскольку границы 90% ДИ для данных отношений в популяции исследования находились в пределах 80–125%, сравниваемые ТТС были признаны биоэквивалентными. Наряду с этим отмечалось более эффективное использование новой ТТС по сравнению с традиционной ТТС: через 72 ч количество фентанила в них было израсходовано соответственно на  $82,3 \pm 9,43$  и  $52,3 \pm 12,8\%$ , а неиспользованным в пластыре осталось соответственно  $1,95 \pm 1,04$  и  $8,01 \pm 2,15$  мг действующего вещества. Кроме того, внутри- и межиндивидуальная вариабельность кинетики фентанила при применении ТТС Фендивия была меньше, чем при использовании референсной ТТС. Меньшую вариабельность кинетики авторы связывают с усовершенствованием технологии изготовления новой ТТС и наличием в ней мембраны, контролирующей скорость высвобождения фентанила. Обе ТТС характеризовались прекрасными адгезивными свойствами при оценке во всех контрольных точках вплоть до 72 ч. Профиль безопасности и переносимости сравниваемых ТТС, согласно заключению авторов, был также сопоставим.

В более ранних исследованиях доказана биоэквивалентность усовершенствованной мембранно-матриксной ТТС фентанила референсному пластырю резервуарного типа как при однократной аппликации в дозировке 100 мкг/ч, так и при повторных аппликациях в дозировке 50 мкг/ч [28, 29].

### Исследование эффективности и безопасности мембранно-матриксной ТТС фентанила

В международном рандомизированном открытом исследовании в параллельных группах сравнивались эффективность и безопасность усовершенствованной мембранно-матриксной ТТС фентанила (Фендивия) и терапии традиционными опиоидами в пероральной (морфин) или трансдермальной (матриксный пластырь фентанила) форме в течение 30 дней у больных со злокачественными новообразованиями [30]. Исследование имело дизайн *non-inferiority* (исследуемый препарат не уступает сравниваемому) и проводилось с участием 220 пациентов в 7 европейских странах: Норвегии, Швеции, Финляндии, Дании, Германии, Австрии и России. В качестве первичного показателя эффективности была выбрана интенсивность боли по нумерологической оценочной шкале 0–10 (НОШ), которая фиксировалась пациентом в дневнике каждый вечер. На основании этих данных строилась кривая интенсивности боли и вычислялась величина площади под кривой. Первичной конечной точкой служила относительная величина площади под кривой интенсивности боли, выраженная в процентах максимально возможного значения данного показателя. При применении усовершенствованной ТТС первичная конечная точка составляла 31,8%, а на фоне традиционной терапии – 35,9%. Верхняя граница 95% ДИ для средней разницы первичной конечной точки между группами терапии равнялась 1,2% (в популяции «всех рандомизированных», ИТТ) и 1,1% (в популяции «соблюдавших протокол», РР). Таким образом, верхняя граница ДИ была меньше заранее установленной величины 10%, соответствующей менее 1 баллу по 10-балльной НОШ интенсивности боли и клинически не значимой. На этом основании авторами сделан вывод о том, что новая мембранно-матриксная ТТС фентанила не менее эффективна, чем терапия традиционными опиоидами в пероральной или трансдермальной форме. Более того, в результате проведения анализа в подгруппах при сравнении усовершенствованной ТТС фентанила с традиционным матриксным пластырем фентанила и отдельно с пероральным морфином также была показана не меньшая эффективность новой ТТС: верхняя граница 95% ДИ составляла соответственно 0,5 и 7%, т.е. менее 10%. Кроме того, общая частота нежелательных явлений, а также выраженность запора, тошноты, сонливости днем и нарушений сна в группах усовершенствованной ТТС фентанила и терапии традиционными опиоидами статистически не различались. Количество пациентов, прекративших терапию назначенным препаратом, также было схожим (10 и 14% соответственно). Это позволило авторам сделать вывод о сопоставимой безопасности новой ТТС фентанила и традиционных опиоидов в пероральной и трансдермальной формах.

### Некоторые сравнительные исследования трансдермального фентанила и пероральных опиоидов у пациентов с онкологической болью, выполненные после 2000 г.

Van Seventer R. и соавт. (2003, Нидерланды) выполнили 4-недельное рандомизированное многоцентровое открытое исследование в параллельных группах больных со злокачественными новообразованиями ( $n = 131$ ), в котором сравнили эффективность, удобство применения, переносимость и безопасность ТТС фентанила (начальная доза 25 мкг/ч каждые 3 сут) и перорального морфина замедленного высвобождения (начальная доза 30 мг каждые 12 ч) у опиоид-наивных пациентов с умеренной и сильной болью и у пациентов, которые уже получали опиоиды для купирования слабой и умеренно выраженной боли [31]. Титрование доз осуществлялось на индивидуальной основе. ТТС фентанила и пероральный морфин продемонстрировали одинаковую эффективность. При этом доля пациентов, завершивших исследование досрочно, в группе морфина была значимо больше, чем в группе ТТС фентанила (соответственно 59 и 27%;  $p < 0,001$ ), в том числе из-за развития нежелательных явлений (соответственно 36 и 4%;  $p < 0,001$ ). На протяжении всего исследования частота запора в группе ТТС фентанила была меньше, чем в группе морфина, причем различия становились значимыми по прошествии 1-й недели лечения (соответственно 27 и 57%;  $p = 0,003$ ). Ни у одного из участников исследования не возникало угнетения дыхания. Пациенты отдали предпочтение ТТС фентанила ввиду значимо меньшей частоты возникновения причинявших беспокойство нежелательных явлений (соответственно 14 и 36% в группах фентанила и морфина;  $p = 0,003$ ) и отсутствия какого-либо вмешательства в повседневную активность (соответственно 88 и 63%;  $p = 0,012$ ). Исследователи также оценили ТТС фентанила как лучший вариант терапии с точки зрения нежелательных явлений ( $p = 0,039$ ) и общего впечатления ( $p = 0,013$ ). Анализ в подгруппе опиоид-наивных пациентов дал аналогичный результат. На основании полученных данных был сделан вывод о схожей эффективности, но лучшей переносимости ТТС фентанила по сравнению с пероральным морфином замедленного высвобождения при использовании в качестве препарата выбора в терапии онкологической боли, в том числе у опиоид-наивных пациентов.

Oztürk T. и соавт. (2008, Турция) провели рандомизированное контролируемое исследование с участием пациентов ( $n = 50$ ) с хроническим болевым синдромом вследствие рака легкого [32]. В исследовании сравнивались эффективность терапии и частота нежелательных явлений (запор, тошнота и рвота, задержка мочи, крапивница, гиповентиляция) при 15-дневной терапии трансдермальным фентанилом и пероральным морфином замедленного высвобождения. Оба варианта терапии одинаково уменьшали интенсивность болевого синдрома к 7-м и 15-м суткам лечения, согласно оценке пациентов по НОШ. При этом частота запора у пациентов, применявших ТТС фентанила, была значимо ниже, чем в группе морфина (соответственно 27 и 64%;  $p = 0,03$ ). Частота прочих оцениваемых нежелательных явлений между группами значимо не различалась.



Mercadante S. и соавт. (2008, Италия) выполнили многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование с участием пациентов ( $n = 108$ ) со злокачественными новообразованиями и болевым синдромом, который не купировался анальгетиками II ступени (включая трамадол 300 мг/сут и кодеин 180 мг/сут) [33]. Исследование проводилось с целью сравнения эффективности и безопасности, простоты подбора дозы и стоимости лечения трёх вариантов терапии: фентанила в форме ТТС (начальная доза 25 мкг/ч), морфина замедленного высвобождения в пероральной форме (начальная доза 60 мг/сут) и метадона в пероральной форме (начальная доза 15 мг/сут). Исследуемую терапию продолжали в течение 4 нед с еженедельной оценкой изучаемых показателей. На основании оценки интенсивности болевого синдрома, частоты ротаций опиоидов, потребности в поддерживающих и адьювантных средствах, интенсивности нежелательных эффектов, а также качества жизни пациентов авторами был сделан вывод о сопоставимой эффективности и переносимости трёх исследуемых вариантов терапии. Продолжительность периода подбора дозы также значительно не различалась между группами терапии. Индекс эскалации дозы опиоида был значительно меньшим при применении метадона (препарат не зарегистрирован в РФ), однако в процессе титрования дозы требовалось более частое изменение дозировки препарата как в сторону повышения, так и снижения. Кроме того, несмотря на меньшую стоимость самого метадона, затраты на поддерживающую и адьювантную терапию были примерно одинаковыми во всех трёх группах.

### Систематические обзоры и метаанализы исследований различных ТТС фентанила

Опыт клинических исследований ТТС фентанила обобщен в нескольких систематических обзорах и метаанализах, проводившихся с целью оценки анальгетической эффективности и безопасности ТТС фентанила у пациентов с хроническим болевым синдромом различной этиологии. Рассмотрим данные работы в хронологическом порядке.

Clark A.J. и соавт. (2004) провели анализ результатов 8 открытых исследований с целью сравнения эффективности и безопасности ТТС фентанила и пероральных форм морфина замедленного высвобождения при онкологической боли и хронической боли неонкологического генеза [34]. В анализ включались неконтролируемые и рандомизированные контролируемые (с морфином замедленного высвобождения в качестве препарата сравнения) исследования с минимальной продолжительностью терапии 28 дней. Эффективность терапии оценивалась на основании данных, полученных от 1220 пациентов, безопасность – от 2500 пациентов. Как ТТС фентанила, так и пероральный морфин к 28-му дню терапии способствовали эффективному снижению интенсивности боли, оцениваемой по 100-балльной шкале. Более выраженный эффект отмечался на фоне ТТС фентанила, нежели при приеме морфина: интенсивность болевого синдрома уменьшилась соответственно на  $26,7 \pm 31,3$  и  $18,7 \pm 30,9$  балла ( $p = 0,002$ ). Применение ТТС фентанила по сравнению с морфином сопровождалось меньшей частотой любых нежелательных явлений (соответственно у 72 и 87% паци-

ентов;  $p < 0,001$ ), а также нежелательных явлений, приводящих к прекращению терапии (соответственно у 16 и 23%;  $p < 0,001$ ). Кроме того, у пациентов с онкологической и неонкологической болью, применявших ТТС фентанила, значительно реже возникали запоры и сонливость.

Yang Q. и соавт. (2010) выполнили систематический обзор и метаанализ для оценки частоты купирования болевого синдрома и возникновения нежелательных явлений, а также изменения качества жизни пациентов, получавших терапию трансдермальным фентанилом и пероральными формами морфина замедленного высвобождения [35]. В анализ были включены 32 когортных исследования, проведенных в китайской популяции пациентов, с общим количеством участников 2651. Частота купирования болевого синдрома в группах ТТС фентанила и морфина была соответственно 86,6 и 88,31%; различия между группами не достигало уровня статистической значимости: относительный риск (ОР) составил 1,13 (95% ДИ 0,92–1,38;  $p = 0,23$ ). Применение ТТС фентанила по сравнению с приемом морфина реже сопровождалось такими нежелательными явлениями, как запор (ОР = 0,35; 95% ДИ 0,27–0,45;  $p < 0,00001$ ), тошнота/рвота (ОР = 0,57; 95% ДИ 0,49–0,67;  $p < 0,00001$ ) и головокружение/сонливость (ОР = 0,59; 95% ДИ 0,51–0,68;  $p < 0,00001$ ). В 6 из включенных в анализ исследованиях отмечалось одинаковое улучшение качества жизни пациентов, получавших обезболивающую терапию трансдермальным фентанилом и пероральным морфином; в одном из исследований было показано, что переключение с морфина на ТТС фентанила способствует повышению качества жизни у большего количества пациентов. По результатам проведенного анализа авторы пришли к заключению, что ТТС фентанила и пероральные формы морфина замедленного высвобождения обладают одинаковой эффективностью в терапии умеренной и сильной боли у онкологических пациентов китайской популяции, однако применение ТТС фентанила сопряжено с меньшей частотой нежелательных явлений и достиганием более высокого качества жизни.

Kooyalagunta D. и соавт. (2012) выполнили систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований различных опиоидов в терапии онкологической боли [36]. Минимальная продолжительность терапии в отобранных исследованиях составляла 4 нед. Анализ методологии исследований проводился с помощью модифицированных критериев Cochrane. Доказательность эффективности конкретного опиоида при онкологической боли (первичная точка) оценивалась на основании адаптированных критериев качества доказательств, разработанных американской рабочей группой по профилактическим мероприятиям (United States Preventive Services Task Force). Авторы пришли к заключению об удовлетворительной доказательности эффективности ТТС фентанила и недостаточной доказательности эффективности трамадола, кодеина, оксикодона, морфина и метадона. Наиболее часто недостаточная доказательность была связана с низким качеством исследований (плохо проработанным дизайном), несогласующимися результатами, высокой потребностью в дополнительном анальгетике для купирования прорывной боли. При этом авторы обзора признают, что организация рандомизированных

исследований в популяции онкологических больных и интерпретация результатов данных исследований представляют сложную задачу. Помимо этого отмечен дефицит долгосрочных исследований по оценке эффективности обезболивающей терапии; в данный анализ включены исследования, период наблюдения в которых составлял лишь 4 нед.

Hadley G. и соавт. из сотрудничества Cochrane (2013) выполнили систематический обзор, в который включили результаты 9 рандомизированных контролируемых исследований ТТС фентанила в сравнении с плацебо или другим анальгетиком у 1244 пациентов с умеренным и сильным болевым синдромом, связанным со злокачественным новообразованием [37]. В общей сложности в исследованиях, включённых в обзор, 600 пациентов получали обезболивающую терапию трансдермальным фентанилом, 382 – морфином в различных лекарственных формах, 36 – метадонном, 221 – парацетамолом в комбинации с кодеином. Как и большинство исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности опиоидов, включённые в обзор исследования имели источники потенциальных систематических ошибок: отсутствие «заслепления», небольшой размер выборки (менее 100 участников), высокий процент отсева, несогласованность результатов. Авторы не смогли проанализировать различия в частоте таких нежелательных явлений, как тошнота, боль в животе, желудочно-кишечное кровотечение и спутанность сознания, поскольку они могли быть обусловлены основным заболеванием. Сравнительных данных для проведения метаанализа и определения NNT (числа пациентов, которых необходимо пролечить) для достижения анальгетического эффекта было недостаточно. В 7 исследованиях была получена 461 оценка интенсивности боли, сделанная участниками спустя примерно 2 нед от начала терапии: средний или медианный балл соответствовал пограничному положению между слабой и умеренной болью. У большинства пациентов на фоне терапии болевой синдром был купирован или имел слабую интенсивность. В остальных исследованиях сообщалось о 77% участников с неопределённым успешным результатом. Частота запоров у пациентов, применявших ТТС фентанила (28%), была ниже, чем у больных, принимавших пероральные формы морфина (46%), ОР составил 0,61 (95% ДИ 0,47–0,78), а NNT для предупреждения запора – 5,5 пациентов (95% ДИ 3,8–10).

Окончание во второй части статьи (см. № 5, 2017 г.)

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование имело спонсорскую поддержку (компания «Такеда»).

## ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. *Cancer Pain Relief*. 2nd Ed. 1996/
2. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э., Алексеева Г.С., Костин А.А., Старинский В.В., Алексеев Б.Я. *Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях: Методические рекомендации*. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена»; 2015.
3. Ripamonti C.I., Bandieri E., Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2012;23 (Suppl. 7): vii139–54.
4. Доклад Министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой на заседании итоговой Коллегии Минздрава России «Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2015 году и задачах на 2016 год».
5. Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э., Сарманаева Р.Р. Опиоидные анальгетики для терапии хронической боли у онкологических больных в России. История вопроса и перспективы. *Анестезиол. и реаниматол.* 2015;60(1):19–25.
6. Фонарев М.Ю., Черкасов Д.И., Шершакова Л.В. Вопросы обеспечения адекватной опиоидной терапии при оказании паллиативной и других видов медицинской помощи. *Вестник Росздравнадзора*. 2015; (4): 48–52.
7. Langford R., McKenna F., Ratcliffe S., Vojtassa'k J., Richarz U. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthr. and Rheum.* 2006; 54: 1829–37.
8. Simpson R.K. Jr., Edmondson E.A., Constant C.F., Collier C. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1997; 14: 218–24.
9. Ohtori S., Inoue G., Orita S., Eguchi Y., Ochiai N., Kishida S. et al. Transdermal fentanyl for chronic low back pain. *Yonsei Med. J.* 2012; 53: 788–93.
10. Pergolizzi J., Boger R., Budd K., Dahan A., Erdine S., Hans G. et al. 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 Pract.* 2008; 8(4): 287–313.
11. Subedi R.K., Oh S.Y., Chun M.K., Choi H.K. Recent advances in transdermal drug delivery. *Arch. Pharm Res.* 2010; 33(3): 339–51.
12. Mitragotri S. Breaking the skin barrier. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004; 56: 555–6.
13. Lane M.E. The transdermal delivery of fentanyl. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013; 84(3): 449–55.
14. Potts R.O., Guy R.H. Predicting skin permeability. *Pharm. Res.* 1992; 9: 663–9.
15. Prausnitz M.R., Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat. Biotechnol.* 2008; 26: 1261–8.
16. Choi H.-K., Flynn G.L., Amidon G.L. Transdermal delivery of bioactive peptides: The effect of n-decylmethyl sulfoxide, pH and inhibitors on enkephalin transport. *Pharm. Res.* 1990; 7: 1099–106.
17. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B. (Eds.). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 3rd Ed.* London: The Pharmaceutical Press; 2004: 1029–30.
18. Roy S.D., Flynn G.L. Solubility behavior of narcotic analgesics in aqueous media: solubilities and dissociation constants of morphine, fentanyl, and sufentanil. *Pharm. Res.* 1989; 6: 147–51.
19. Varvel J.R., Shafer S.L., Hwang S.S., Coen P.A., Stanski D.R. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology.* 1989; 43: 155–62.
20. Roy S.D., Flynn G.L. Transdermal delivery of narcotic analgesics: comparative permeabilities of narcotic analgesics through human cadaver skin. *Pharm. Res.* 1989; 6: 825–32.
21. Scott J.C., Cooke J.E., Stanski D.R. Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology.* 1991; 74(1): 34–42.
22. Mather L.E. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin. Pharmacokinet.* 1983; 8: 422–46.
23. Leppert W. Pain management in patients with cancer: focus on opioid analgesics. *Curr. Pain Headache Rep.* 2011; 15: 271–9.
24. Инструкция по медицинскому применению ТТС бупренорфина (Транстек®).
25. Инструкция по медицинскому применению ТТС фентанила (Фендивия®).
26. Roy S.D., Gutierrez M., Flynn G.L., Cleary G.W. Controlled transdermal delivery of fentanyl: characterizations of pressure-sensitive adhesives for matrix patch design. *J. Pharm. Sci.* 1996; 85: 491–5.
27. Kress H.G., Boss H., Delvin T., Lahu G., Lophaven S., Marx M. et al. Transdermal fentanyl matrix patches Matrifen and Durogesic DTrans are bioequivalent. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010; 75: 225–31.
28. Marier J.F., Lor M., Potvin D., Dimarco M., Morelli G., Saedder E.A. Pharmacokinetics, tolerability, and performance of a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl relative to the commercially available reservoir formulation in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2006; 46: 642–53.
29. Marier J.F. Comparative bioequivalence study between a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl and a commercially available reservoir formulation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63: 121–4.
30. Kress H.G., Von der Laage D., Hoerauf K.H., Nolte T., Heiskanen



- T., Petersen R. et al. A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal fentanyl patch compared to standard opioid treatment in cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2008; 36(3): 268–79.
31. van Seventer R., Smit J.M., Schipper R.M., Wicks M.A., Zuurmond W.W. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2003; 19(6): 457–69.
32. Oztürk T., Karadibak K., Catal D., Çakan A., Tugsavul F., Çırak K. Comparison of TD-fentanyl with sustained-release morphine in the pain treatment of patients with lung cancer. *Agri.* 2008; 20(3): 20–5.
33. Mercadante S., Porzio G., Ferrera P., Fulfaro F., Aielli F., Verna L. et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur. J. Pain.* 2008; 12: 1040–6.
34. Clark A.J., Ahmedzai S.H., Allan L.G., Camacho F., Horbay G.L., Richarz U., Simpson K. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20(9): 1419–28.
35. Yang Q., Xie D.R., Jiang Z.M., Ma W., Zhang Y.D., Bi Z.F., Chen D.L. Efficacy and adverse effects of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in treating moderate-severe cancer pain in Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2010; 29: 67.
36. Koyyalagunta D., Bruera E., Solanki D.R., Nouri K.H., Burton A.W., Toro M.P. et al. A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain. *Pain Physician.* 2012; 15: ES39–58.
37. Hadley G., Derry S., Moore R.A., Wiffen P.J. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (10): CD010270.
14. Potts R.O., Guy R.H. Predicting skin permeability. *Pharm. Res.* 1992; 9: 663–9.
15. Prausnitz M.R., Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat. Biotechnol.* 2008; 26: 1261–8.
16. Choi H.-K., Flynn G.L., Amidon G.L. Transdermal delivery of bioactive peptides: The effect of n-decylmethyl sulfoxide, pH and inhibitors on enkephalin transport. *Pharm. Res.* 1990; 7: 1099–106.
17. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B. (Eds.). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 3rd Ed.* London: The Pharmaceutical Press; 2004: 1029–30.
18. Roy S.D., Flynn G.L. Solubility behavior of narcotic analgesics in aqueous media: solubilities and dissociation constants of morphine, fentanyl, and sufentanil. *Pharm. Res.* 1989; 6: 147–51.
19. Varvel J.R., Shafer S.L., Hwang S.S., Coen P.A., Stanski D.R. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology.* 1989; 43: 155–62.
20. Roy S.D., Flynn G.L. Transdermal delivery of narcotic analgesics: comparative permeabilities of narcotic analgesics through human cadaver skin. *Pharm. Res.* 1989; 6: 825–32.
21. Scott J.C., Cooke J.E., Stanski D.R. Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology.* 1991; 74(1): 34–42.
22. Mather L.E. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin. Pharmacokinet.* 1983; 8: 422–46.
23. Leppert W. Pain management in patients with cancer: focus on opioid analgesics. *Curr. Pain Headache Rep.* 2011; 15: 271–9.
24. Transtec® UK SPS (Revised: 24.04.2015).
25. Matrifen® UK SPS (Revised: 19.05.2015).
26. Roy S.D., Gutierrez M., Flynn G.L., Cleary G.W. Controlled transdermal delivery of fentanyl: characterizations of pressure-sensitive adhesives for matrix patch design. *J. Pharm. Sci.* 1996; 85: 491–5.
27. Kress H.G., Boss H., Delvin T., Lahu G., Lophaven S., Marx M. et al. Transdermal fentanyl matrix patches Matrifen and Durogesic DTrans are bioequivalent. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010; 75: 225–31.
28. Marier J.F., Lor M., Potvin D., Dimarco M., Morelli G., Saedder E.A. Pharmacokinetics, tolerability, and performance of a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl relative to the commercially available reservoir formulation in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2006; 46: 642–53.
29. Marier J.F. Comparative bioequivalence study between a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl and a commercially available reservoir formulation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63: 121–4.
30. Kress H.G., Von der Laage D., Hoerauf K.H., Nolte T., Heiskanen T., Petersen R. et al. A randomized, open, parallel group, multicenter trial to investigate analgesic efficacy and safety of a new transdermal fentanyl patch compared to standard opioid treatment in cancer pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2008; 36(3): 268–79.
31. van Seventer R., Smit J.M., Schipper R.M., Wicks M.A., Zuurmond W.W. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2003; 19(6): 457–69.
32. Ozturk T., Karadibak K., Catal D., Cakan A., Tugsavul F., Çırak K. Comparison of TD-fentanyl with sustained-release morphine in the pain treatment of patients with lung cancer. *Agri.* 2008; 20(3): 20–5.
33. Mercadante S., Porzio G., Ferrera P., Fulfaro F., Aielli F., Verna L. et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur. J. Pain.* 2008; 12: 1040–6.
34. Clark A.J., Ahmedzai S.H., Allan L.G., Camacho F., Horbay G.L., Richarz U., Simpson K. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20(9): 1419–28.
35. Yang Q., Xie D.R., Jiang Z.M., Ma W., Zhang Y.D., Bi Z.F., Chen D.L. Efficacy and adverse effects of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in treating moderate-severe cancer pain in Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2010; 29: 67.
36. Koyyalagunta D., Bruera E., Solanki D.R., Nouri K.H., Burton A.W., Toro M.P. et al. A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain. *Pain Physician.* 2012; 15: ES39–58.
37. Hadley G., Derry S., Moore R.A., Wiffen P.J. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (10): CD010270.

## REFERENCES

1. WHO. *Cancer Pain Relief*. 2nd Ed. 1996.
2. Kaprin A.D., Abuzarova G.R., Khoronenko V.E., Alekseeva G.S., Kostin A.A., Starinskiy V.V., Alekseev B.Ya. *Pharmacotherapy of Chronic Pain Syndrome in Adult Patients with Palliative Care in Inpatient and Outpatient Settings: Guidelines*. Moscow: FSBI Gertsens Scientific Research Oncological Institute; 2015. (in Russian)
3. Ripamonti C.L., Bandieri E., Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2012;23 (Suppl. 7): vii139–54.
4. Report of the Minister of Healthcare of the Russian Federation V.I. Skvortsova at the Meeting of the Final Board of the Ministry of Healthcare of Russia «On the Results of the Work of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation in 2015 and Tasks for 2016». Moscow. (in Russian)
5. Abuzarova G.R., Khoronenko V.E., Sarmanaeva R.R. Background and perspectives of opioid analgesics for the treatment of chronic pain in cancer patients in Russia. *Anesteziol. i reanimatol.* 2014; 60(1): 19–25. (in Russian)
6. Fonarev M.Yu., Cherkasov D.I., Shershakova I.V. Issues of the adequacy of opioid analgesics in palliative and other types of medical care. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2015; (4): 48–52. (in Russian)
7. Langford R., McKenna F., Ratcliffe S., Vojtassa?k J., Richarz U. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthr. and Rheum.* 2006; 54: 1829–37.
8. Simpson R.K. Jr., Edmondson E.A., Constant C.F., Collier C. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1997; 14: 218–24.
9. Ohtori S., Inoue G., Orita S., Eguchi Y., Ochiai N., Kishida S. et al. Transdermal fentanyl for chronic low back pain. *Yonsei Med. J.* 2012; 53: 788–93.
10. Pergolizzi J., Boger R., Budd K., Dahan A., Erdine S., Hans G. et al. 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 Pract.* 2008; 8(4): 287–313.
11. Subedi R.K., Oh S.Y., Chun M.K., Choi H.K. Recent advances in transdermal drug delivery. *Arch. Pharm Res.* 2010; 33(3): 339–51.
12. Mitragotri S. Breaking the skin barrier. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004; 56: 555–6.
13. Lane M.E. The transdermal delivery of fentanyl. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013; 84(3): 449–55.

К ст. А.В. Сидорова

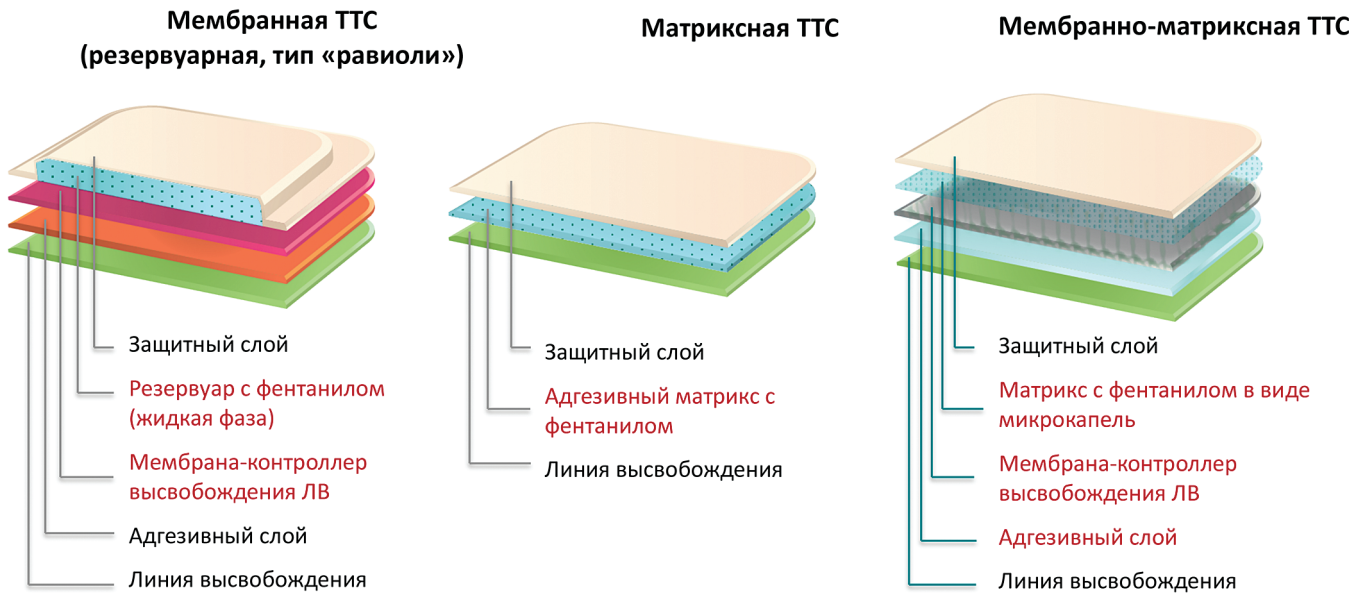


Рис. 1. Принципиальная схема устройства трансдермальных терапевтических систем (ТТС) фентанила [адапт. из 27]. ЛВ – лекарственное вещество.

К ст. К.Э. Махкамова и соавт.

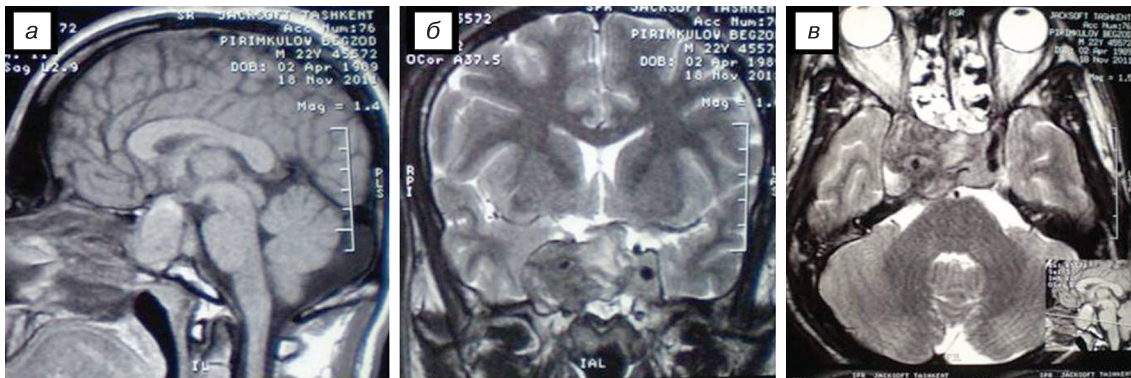


Рис. 1. МРТ-картина интратуморального кровоизлияния в АГ. а – гиперинтенсивный сигнал на сагитальном T1-режиме; б, в – гипоинтенсивный сигнал на коронарном и аксиальном T2-режиме.