Практические рекомендации RUSSCO по лечению ХБС у онкологических больных

профессор Л.М.Когония

Определение БС

Международная ассоциация по изучению боли дает боли следующее определение: «Боль представляет собой неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или возможным повреждением тканей. Боль всегда субъективна. Каждый человек воспринимает ее через переживания, связанные с получением какого-либо повреждения в ранние годы его жизни. Боль - это телесное ощущение, но она также представляет собой всегда неприятное и поэтому эмоциональное переживание».

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP), к хронической относят боль, которая сохраняется более 3 месяцев без устранения вызвавшей ее причины. При этом ее выделяют как самостоятельное заболевание - хронический болевой синдром (ХБС). При прогрессировании опухолевого процесса ХБС отягощает жизнь больного и окружающих его людей, представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему.

Причины ХБС у онкологических больных

Выделяют следующие основные причины болевых синдромов у онкологических больных:

1. Боль, вызванная самой опухолью (поражение костей, мягких тканей, кожи, внутренних органов, окклюзия сосудов и др.).

2. Боль при осложнениях опухолевого процесса (патологический перелом, некроз, изъязвление, воспаление, инфицирование тканей и органов, тромбозы).

3. Боль при паранеопластических синдромах (артро-, нейро-, миопатии).

4. Боль как следствие астенизации (пролежни, трофические язвы, запор).

5. Боль, обусловленная противоопухолевым лечением:

а) при осложнениях хирургического лечения рака (фантомная боль, боли при спайках, рубцах, отеках);

б) при осложнениях химиотерапии (мукозиты, полинейропатия, генерализованная миалгия, астенический некроз, артралгии);

в) при реакциях и осложнениях лучевой терапии (поражение кожи слизистых оболочек, костей, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.).

Выяснение патогенеза, определение типа боли, ее динамики, построение четкого плана лечебных мероприятий и их активный контроль - обязательная часть современной клинической онкологии.

Основные принципы фармакотерапии ХБС у онкобольных по данным экспертов ВОЗ (1986)

- ***Ступенчатый подбор анальгетиков***
- ***Индивидуальный подбор доз анальгетиков «по нарастающей»***
- ***Прием «по часам», а не «по требованию больного»***
- ***Активное применение адъювантов***
- ***Широкое назначение неинвазивных форм лекарственных препаратов***

Опиоиды – препараты выбора для терапии ХБС в интервале от средней до сильной боли

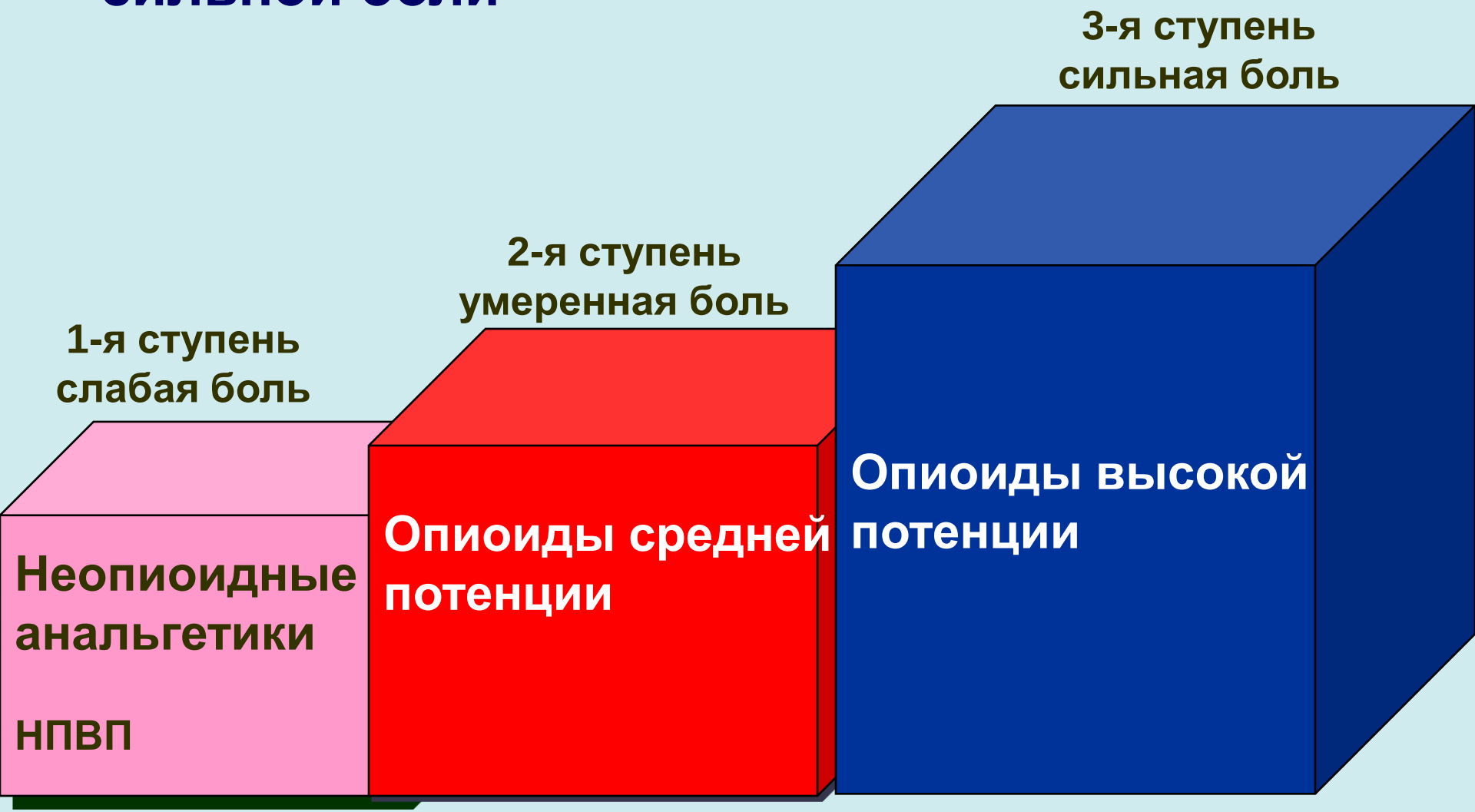


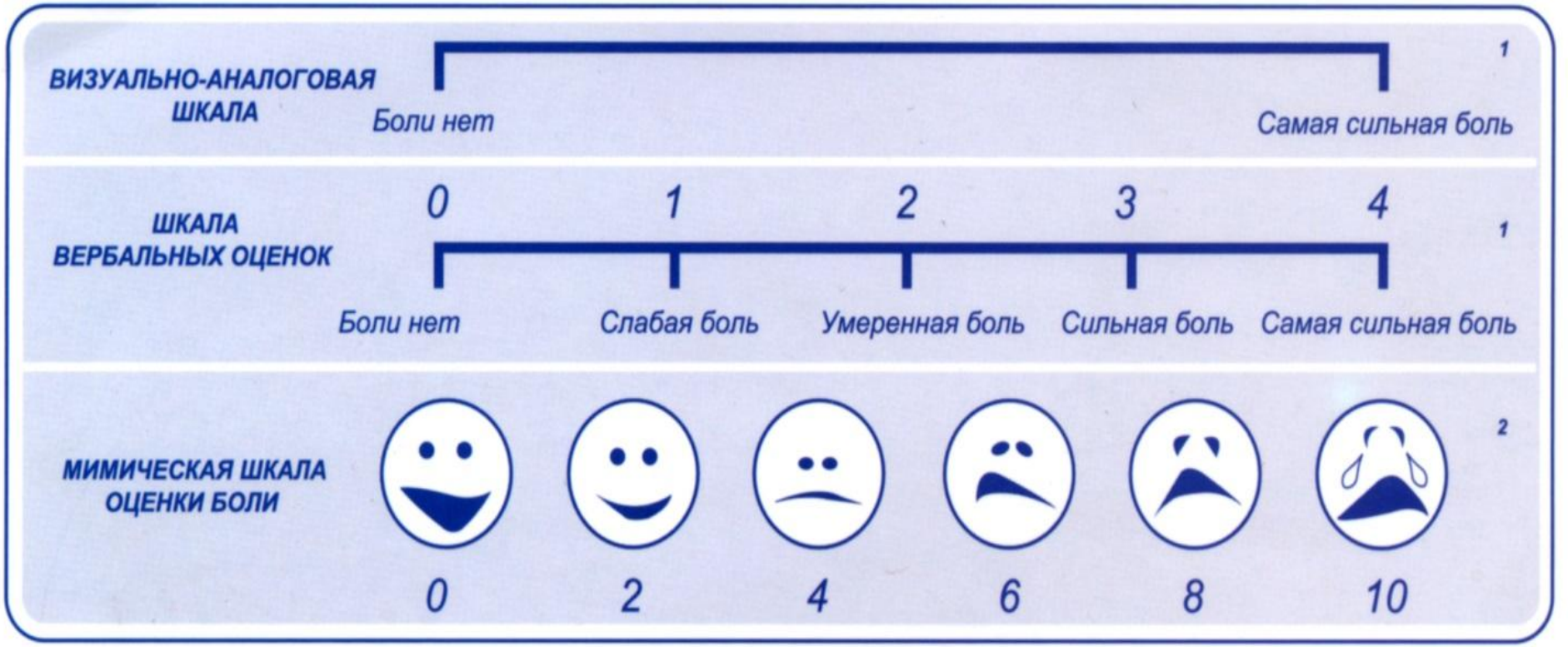
Схема фармакотерапии боли (ВОЗ,1996 г.)

Оценка интенсивности боли

1. По шкале вербальных оценок (ШВО) (измеряется в баллах при совместном решении врача и пациента):
0 - боли нет;
1 - слабая боль;
2 - умеренная боль;
3 - сильная боль;
4 - нестерпимая боль.

2. По визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (от 0 до 100%). Выполняет пациент индивидуально с помощью линейки.

ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ БОЛИ



1 Acute Pain Management Guideline Panel. Rockville, February, 1992.
2 Wong DL, Hockenberry-Eaton M, et al. Wong's Essentials of Pediatric Nursing, 2001.

3. Оценка физической активности больных по пятибалльной шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group):

0 - нормальная физическая активность (ФА):

1 - ФА незначительно снижена:

2 - ФА умеренно снижена (постельный режим - менее 50% дневного времени);

3 - ФА значительно снижена (постельный режим - более 50% дневного времени);

4 - полный постельный режим.

4. Оценка качества ночного сна:

- **хороший (6-8 ч.):**
- **удовлетворительный (4-6 ч.);**
- **плохой (менее 4 ч.).**

5. Оценка эффективности обезболивающей терапии:

- **оценка времени начала аналгезии после разовой дозы препарата;**
- **продолжительность действия разовой дозы препарата;**
- **расчет разовых и суточных доз основного анальгетика в динамике на этапах терапии;**
- **расчет суточных доз дополнительных анальгетиков;**
- **оценка длительности терапии анальгетиком (сут.)**

6.Оценка переносимости противоболевой терапии;

- **учет ПЭ предшествующей терапии;**
- **выявление (наличие) основных ПЭ, связанных с приемом анальгетика (седации, головокружения, тошноты, рвоты, повышенного потоотделения, сухости во рту, головной боли, снижения аппетита, нарушений функций пищеварительного тракта (запоров, диареи), задержки мочи, общей слабости, психических расстройств);**
- **степень выраженности ПЭ по четырехбалльной шкале;**

0 - ПЭ отсутствуют (отличная переносимость);
1 - легкая (хорошая переносимость);
2 - умеренная (удовлетворительная переносимость);
3 - сильная степень выраженности (плохая переносимость).

7. Для диагностики невропатического компонента боли применяют опросник DN4 (Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire - French Neuropathic Pain Group. – D. Bouhassiraa, 2004).

Этапы создания анальгетиков: XX век – эпоха опиоидов

40–50-е годы XX в: поиск и внедрение синтетических заменителей морфина (меперидин-промедол, метадон)

50-е годы XX в: первый анальгетик -"антагонист" (налорфин)

1965 год: начало использования ФЕНТАНИЛА

1978 год: внедрение бупренорфина

1992 год: внедрение ДЮРОГЕЗИКА (ТТС фентанила)

1960-1980е гг.: поиск велся на основе теории опиоидных рецепторов, открытия эндогенных опиоидных пептидов, эндогенной антиноцицептивной системы



КЛАССИФИКАЦИЯ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Опиоидные агонисты (μ-агонисты)	Частичные агонисты	Смешанные агонисты-антагонисты	Антагонисты
Трамадол Кодеин Промедол Просидол Омнопон Морфин Фентанил	Бупренорфин	*Пентазоцин* Налбуфин Буторфанол	Налоксон



JANSSEN-CILAG

Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М., М.Медицина, 1998, 178 с.

ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ОПИОИДОВ

Создание опиоидных аналгетиков с более безопасным “рецепторным профилем”

- парциальные агонисты
- смешанные агонисты-антагонисты

Совершенствование лекарственных форм и путей введения опиоидных анальгетиков

- пролонгированные формы
- пути введения (трансдермально, ректально, буккально и т.д.)



Как сегодня купируется боль в России?

Опиоиды в таблетках

- **Частый прием (каждые 4 часа)**
- **Неблагоприятный профиль безопасности** (тошнота, рвота, запоры)
- **Невозможность применения при некоторых локализациях опухоли** (ЖКТ, ЛОР и т.д.)

Опиоиды в инъекциях

- **Частый прием (каждые 4 часа)**
- **Боль от инъекции**
- **Быстрое развитие толерантности**
- **Ограниченность в длительности применения**
- **Риск развития вторичной инфекции**
- **Трудность самостоятельного введения в домашних условиях**
- **Необходимость частых визитов к врачу**
- **Нарушение сна и дневной активности**

Когония Л.М. и соавт. Усовершенствование методов обезболивания в амбулаторных условиях, Фарматека 18-2004

Анальгетики, рекомендованные ВОЗ для фармакотерапии боли у онкологических больных.

Группы препаратов	Перечень препаратов, рекомендуемых ВОЗ
Неопиоидные анальгетики (I ступень)	Парацетамол, индометацин, ибупрофен, диклофенак, кетопрофен
Слабые опиоиды (II ступень)	Кодеин, дигидрокодеин, декстропропоксифен, трамадол
Сильные опиоиды (III ступень)	Морфин, гидроморфон, бупренорфин, петидин, леворфанол, метадон, пентазоцин

Перечень зарегистрированных опиоидных анальгетиков в неинвазивных лекарственных формах.

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель (страна)	Рег. номер
1	Бупренорфин	Транстек*	Трансдермальная терапевтическая система; пластырь 35 мкг/ч, 52,5 мгк/ч, 70 мгк/ч	Грюненталь ГмбХ (Германия)	015004/01 18.05.2012
2	Дигидрокодеин	ДГК Континус*	Таблетки пролонгированного действия 60, 90, 120 мг	Бард Фармасьютикалз Лтд (Великобритания)	011980/01 14.03.2008
3	Морфина сульфат	Морфина сульфат*	Капсулы пролонгированного действия 10, 30, 60, 100 мг	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	001833 13.09.2012
		МСТ континус	Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 10, 30, 60, 100 мг	Мундифарма ГмбХ (Австрия)	014264/01 03.08.2010
4	Оксикодон + налоксон	Таргин	Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 5 мг/2,5 мг; 10 мг/5 мг; 20 мг/10 мг; 40 мг/20 мг	Мундифарма ГмбХ (Австрия)	ЛП-002880 25.02.2015
5	Пропионил-фенилэтокси-этилпиридин	Просидол	Таблетки защечные, 20 мг	ФГУП «ГосЗМП» (Россия)	001172/01 10.06.2013
6	Тампентадол	Палексия*	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, 75 мг, 100 мг	Грюненталь ГмбХ (Германия)	ЛП-002637 22.09.2014
			Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг		ЛП-002631 22.09.2014
7	Парацетамол + трамадол	Залдиар	Таблетки, покрытые оболочкой	Грюненталь ГмбХ (Германия)	015588/01 25.03.2009
		Форсодол		ООО «Озон» (Россия)	ЛС-002645 29.12.2006
		Трамацета	Капсулы, 325 мг + 37,5 мг	К.О. Ромфарм Компани С.Р. Л., (Румыния)	ЛП-0022344 14.01.2014

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель (страна)	Рег. номер
8	Трамадол	Трамадол, Трамал	Капсулы 50 мг	ООО «Озон» (Россия)	ЛС-001884 20.12.2011
				ШТАДА Арцнаймиттель АГ (Германия)	014289/01 12.02.2014
				КРКА, д.д., Ново-Место (Словения)	0124289/01 12.02.2014
			Таблетки 100, 150, 200 мг	ООО «Озон» (Россия)	ЛС-0022073 16.12.2011
			Суппозитории ректальные 100 мг	КРКА, д.д., Ново-Место (Словения)	012155/04 13.12.2010
			Капли для приема внутрь	КРКА, д.д., Ново-Место (Словения)	012155/03 20.03.2012
9	Тримепередин	Промедол	Таблетки	ФГУП «ГосЗМП» (Россия)	003998/01 15.03.2010
10	Фентанил	Фентадол Матрикс**	Трансдермальная терапевтическая система; пластырь 12,5; 25; 50; 75 и 100 мкг/ч	Сандоз д.д. (Словения)	ЛП-000279 17.02.2011
		Фентадол Резервуар**			ЛП-000213 16.02.2011
		Фендивия		«Никомед АлС» (Дания)	ЛСР-005232/09 30.06.2009
		Дюрогезик Матрикс		ООО «Джонсон & Джонсон» (Россия)	ЛСР-002288/07 17.08.2007
		Луналдин**	Таблетки подъязычные	ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия)	ЛП-000265 16.02.2011

Перечень зарегистрированных опиоидных анальгетиков в инъекционных лекарственных формах.

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель (страна)	Рег. номер
1	Налоксон	Налоксон	Раствор для инъекций	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	ЛП-000266 16.02.2011
				Керн Фарма С.Л. (Испания)	ЛП-000906 08.02.2013
2	Трамадол	Трамадол	Раствор для инъекций	КРКА, д.д., Ново-Место (Словения)	012155/02 27.06.2011
		Трамал		Грюненталь ГмбХ (Германия)	014289/03 18.05.2012
3	Тримеперидин	Промедол	Раствор для инъекций	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	000368/01 29.12.2006
				ФГУП «ГосЗМП» (Россия)	001833/01 07.10.2008
4	Фентанил	Фентанил	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мкг/мл	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	000266/01 10.10.2011
				ФГУП «ГосЗМП» (Россия)	002020/01 10.12.2008
5	Бупренорфин	Бупранал	Раствор для инъекций	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	002817/01 14.08.2008
6	Морфин	Морфин	Раствор для инъекций	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	001645/01 08.08.2008
			Раствор для подкожного введения	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	001645/02 17.09.2009
7	Кодеин + морфин + носкапин + папаверин + тебаин	Омнопон	Раствор для подкожного введения	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	ЛС-001052 23.12.2010
8	Налбуфин	Налбуфина гидрохлорид	Раствор для инъекций	«Русан Фарма Лтд» (Индия)	ЛП-000437 28.02.2011
		Налбуфин Серб		«Серб С.А.» (Франция)	ЛС-000018 26.02.2010
		Налбуфин	Раствор для инъекций 10 мг/мл, 20 мг/мл	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	ЛС-000074 23.05.2007
9	Буторфанол	Буторфанол	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения	ОАО «Синтез» (Россия)	ЛС-000703 07.07.2010
				РУП «Белмедпрепараты» (Беларусь)	016247/01 25.02.2010
				ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	001743/09 10.03.2009
		Буторфанола тартат		ФГУП «ГосЗМП» (Россия)	002174 07 15.08.2007

Алгоритм дифференцированной терапии слабого хронического болевого синдрома в онкологии.

Соматическая боль:
кожа, мягкие ткани, кости, лимфатические узлы и др.

Висцеральная боль:
перерастяжение капсулы паренхиматозных органов, стенок полых органов, сдавление органов средостения и др.

- Парацетамол и комбинированные препараты на его основе
- Нестероидные противовоспалительные препараты
- Анальгин (метамизол натрия) и комбинированные препараты на его основе

Адъювантные и симптоматические средства:
- Спазмолитики
- Диуретики
- Анксиолитики (в том числе транквилизаторы)
- Антигистаминные средства
- Миорелаксанты центрального действия
- Местные анестетики
- Слабительные, противорвотные и др.

Алгоритм дифференцированной терапии умеренного хронического болевого синдрома в онкологии.



Адъювантные и симптоматические средства:

- Неопиоидные анальгетики
- Спазмолитики
- Антигистаминные средства
- Миорелаксанты
- Местные анестетики
- Противорвотные, слабительные, снотворные и др.

*Не следует сочетать НПВП с метамизолом натрия длительное время

Алгоритм дифференцированной терапии сильного хронического болевого синдрома в онкологии.

Соматическая боль:
кожа, мягкие ткани, кости, лимфатические узлы и др.

Висцеральная боль:
перерастяжение капсулы паренхиматозных органов, стенок полых органов, сдавление органов средостения и др.

ТТС бупронорфина 52,5–140 мкг/ч
+ терапия прорывов боли
+ адъювантная терапия

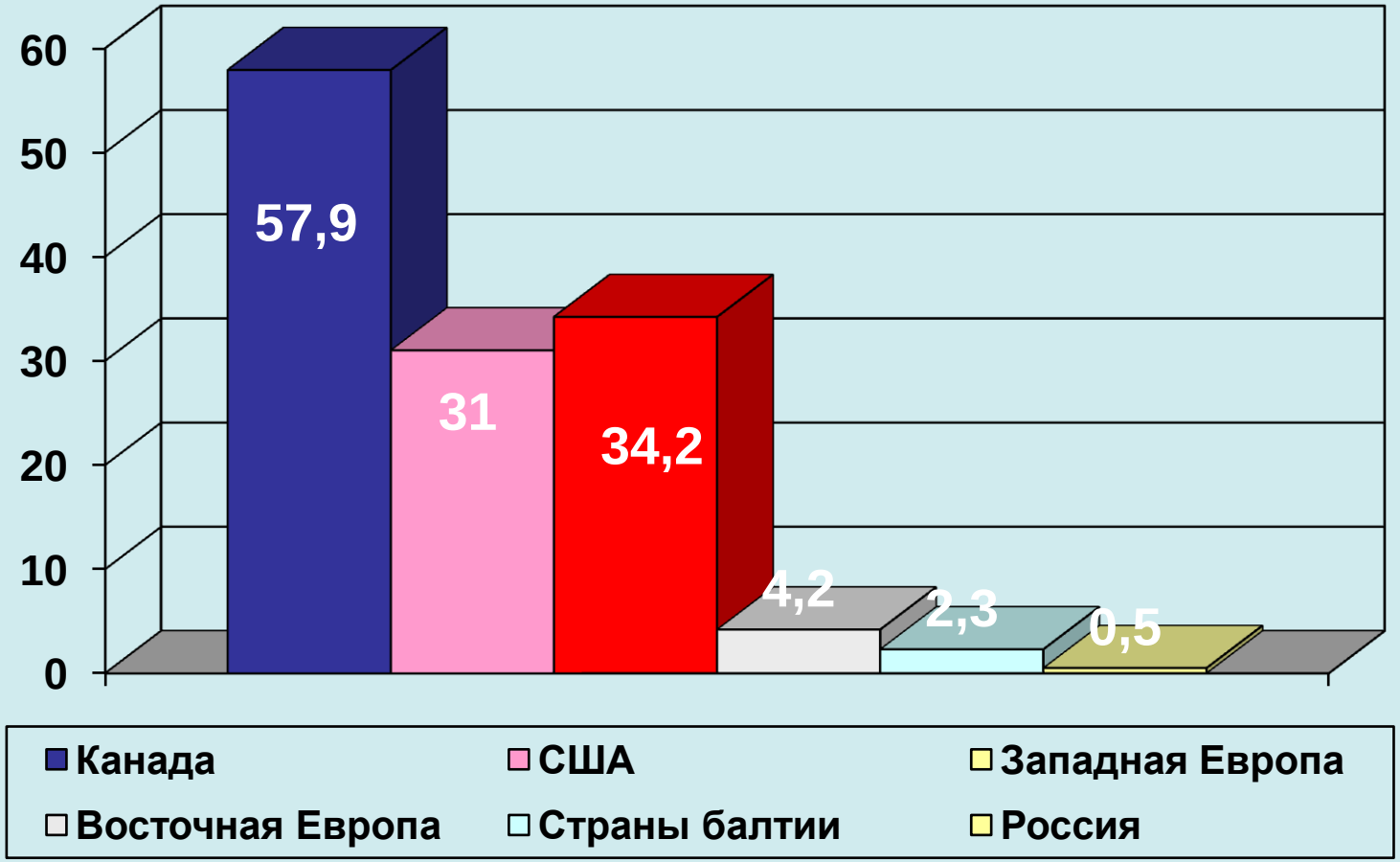
ТТС фентанила 25 мкг/ч и более
+ терапия прорывов боли
+ адъювантная терапия

Морфина сульфат (таблетки ретард) от 60 мг в сутки и более
+ терапия прорывов боли
+ адъювантная терапия

Препараты для терапии прорывов боли:
- Неопиоидный анальгетик
- Трамадол, капс., табл., амп.
- Просидол, табл.
- Промедол, амп.
- Морфин, амп.

Адъювантные и симптоматические средства:
- Неопиоидные анальгетики
- Спазмолитики
- Анксиолитики (в том числе транквилизаторы)
- Антигистаминные средства и др.

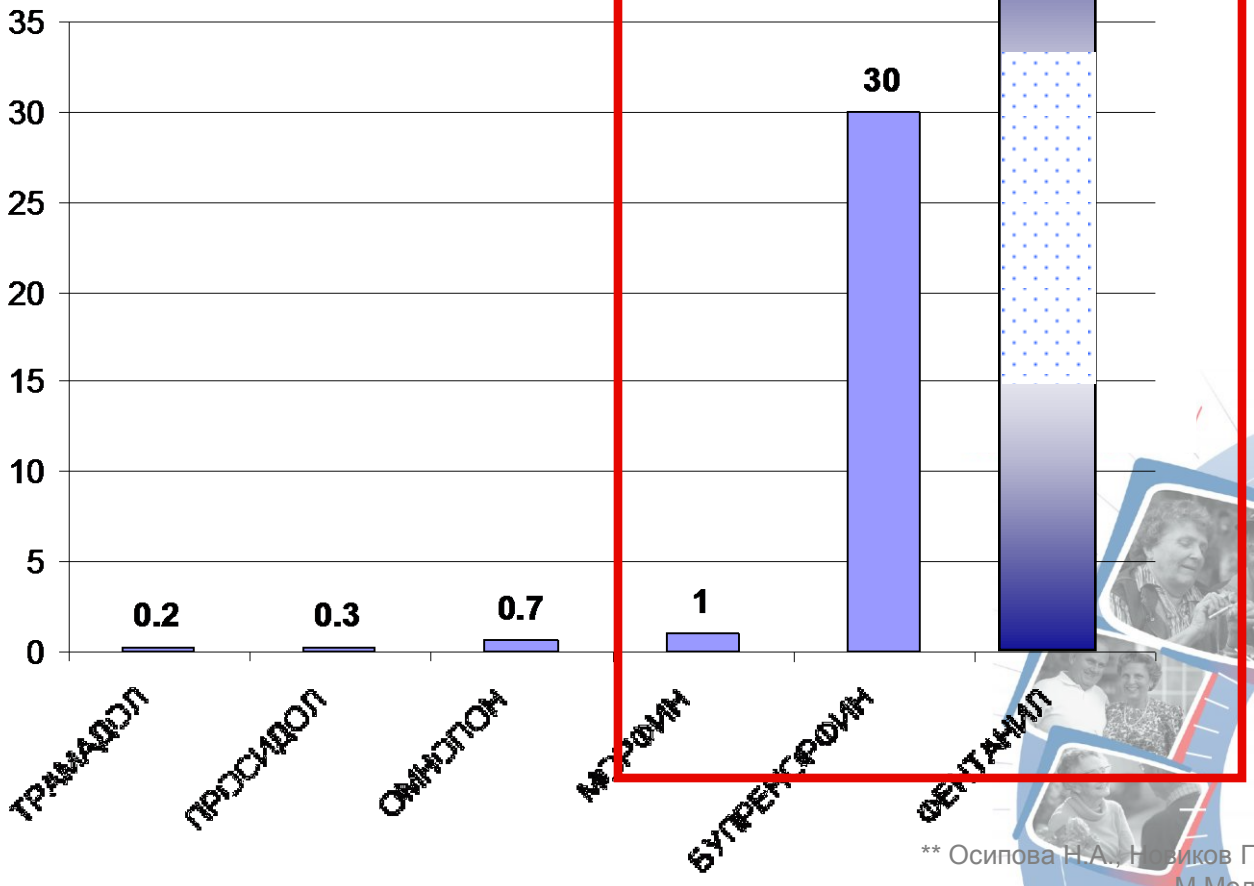
Медицинское потребление наркотических анальгетиков (в пересчете на морфин, в кг на 1млн пациентов в год в 2002г.)



Руденко А.В. «Организационно-экономические аспекты управления фармацевтической промышленностью при производстве наркотических средств». Автореф. канд. дисс. , Москва, 2003

Сравнение опиоидных анальгетиков по анальгетическому потенциалу

Условный анальгетический потенциал морфина принят за 1

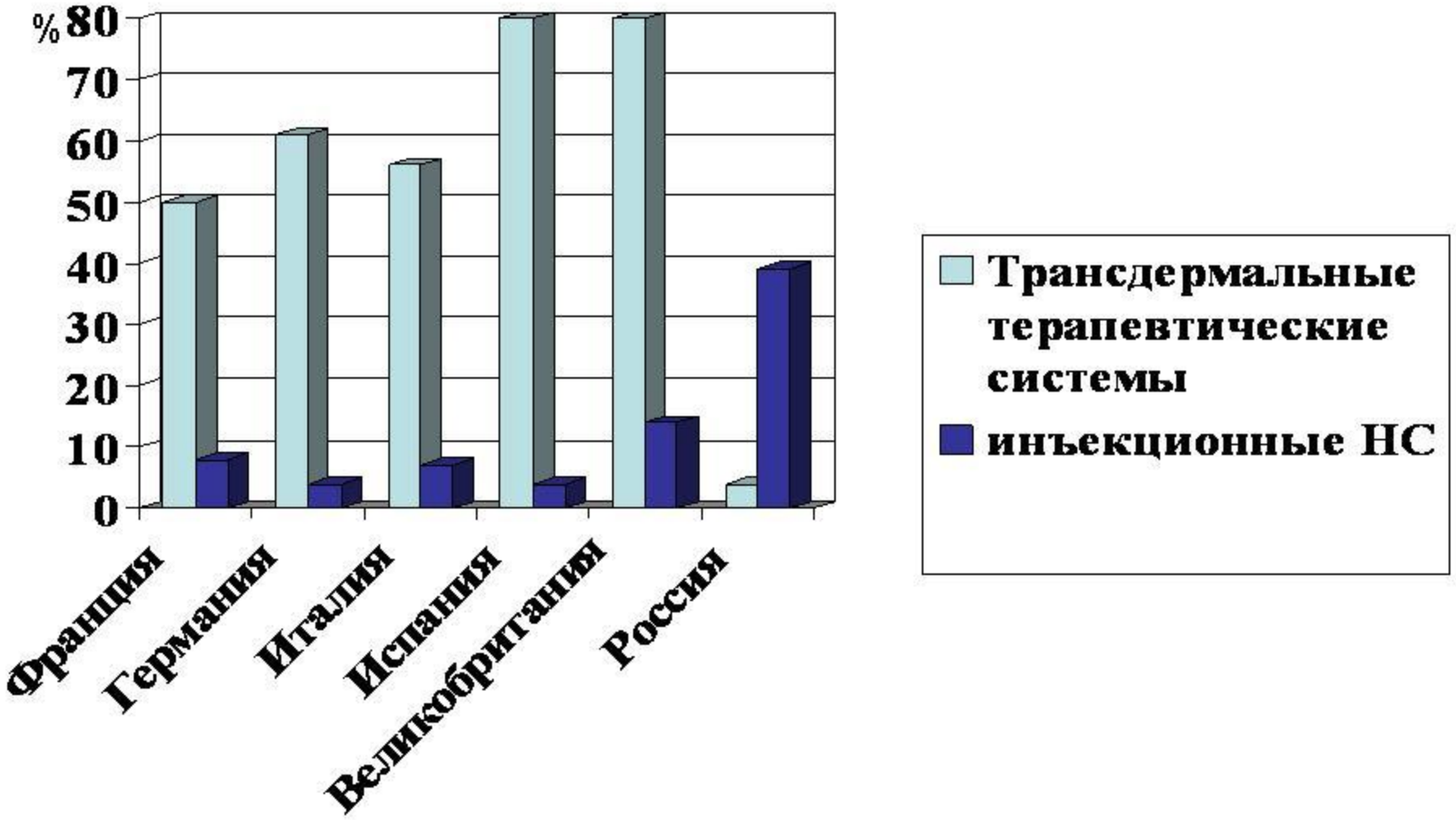


** Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М., М.Медицина, 1998, 178 с.

JANSSEN-CILAG

259 200 секунд
4 320 минут
72 часа
3 дня
КАЖДОЕ МГНОВЕНИЕ БЕЗ БОЛИ БЕСЦЕННО!

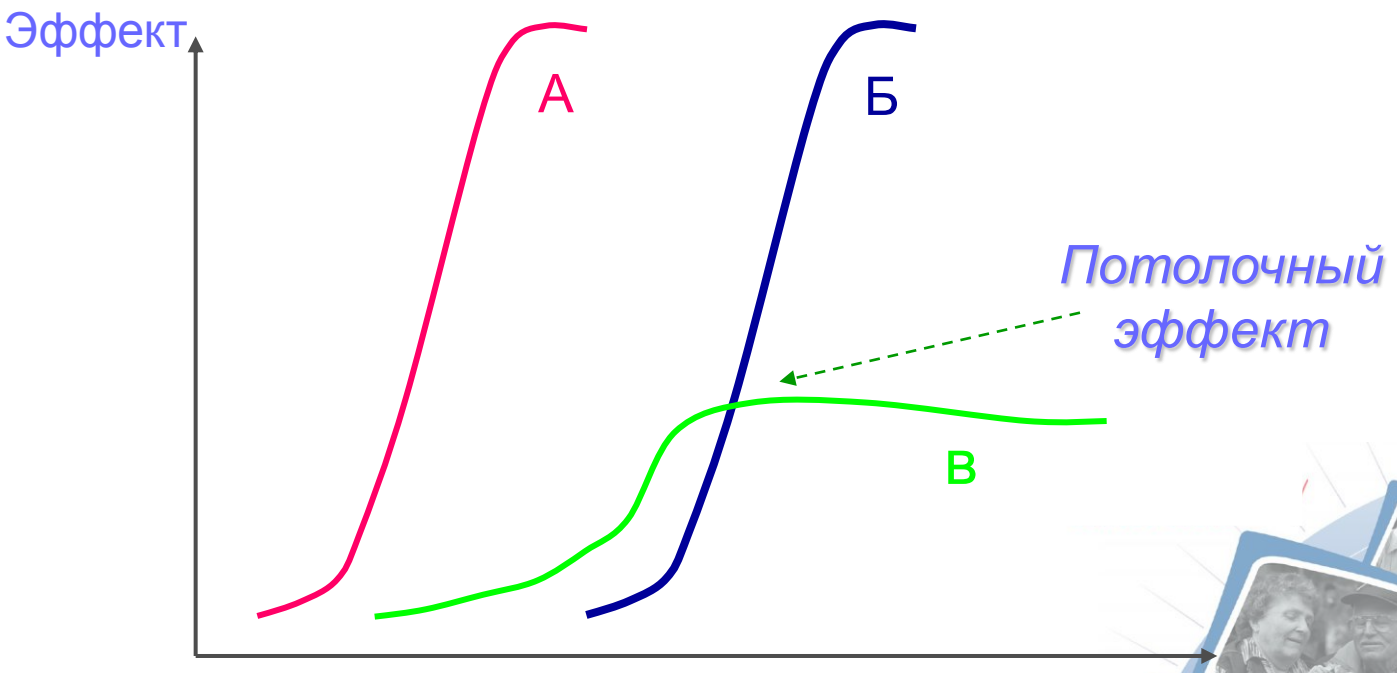
Структура потребления трансдермальных и инъекционных форма в Европе



В Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению ТТС:

- на основе фентанила – Дюрогезик, Фендивия
- на основе бупренорфина – Транстек
- на основе лидокаина – Версатис

Зависимость эффекта от дозы у опиоидов разных групп



А – чистый сильнодействующий агонист (фентанил)
Б – чистый агонист (морфин)
В – частичный агонист/антагонист (бупренорфин)

Источник: Х.В, Штрибель. Терапия хронической боли. М. 2005



ПРЕИМУЩЕСТВА ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

- **Постепенное нарастание концентрации в крови и ее постоянство**
  (при постоянном применении)
- **Нет эффекта первого прохождения через печень**
- **Биодоступность не зависит от состояния ЖКТ**

  достижение анальгезии - при рвоте
  - при невозможности глотания
- **Неинвазивный путь введения**
  - Безболезненно
  - Не требует использования инструментария
  - Снимает риск инфицирования
  - Снижает нагрузку на медицинский персонал



JANSSEN-CILAG

* Ahmedzai et al. Eur J Cancer. 1995; 31A Suppl 6():S2-7.

ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ОПИОИДЫ В РОССИИ

ПРЕПАРАТ	ФОРМА ВЫПУСКА И ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО	ДОЗИРОВКИ	ДЛИТЕЛЬНО-СТЬ ДЕЙСТВИЯ
Дюрогезик	ТТС фентанила резервуарного типа	25, 50 и 75 мкг/ч	72 ЧАСА
Дюрогезик МАТРИКС	ТТС фентанила матричного типа	12.5, 25, 50, 75 и 100 мкг/ч	72 ЧАСА
Транстек	ТТС бупренорфина	35, 52.5, 75 мкг/ч	72 ЧАСА
МСТ континус	Ретард-таблетки морфина сульфата	10, 20, 30, 60 и 100 мг	12 ЧАСОВ



Фентанил – синтетический μ - агонист

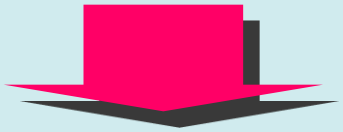
- Фентанил в 100 раз сильнее морфина
- Применяется в анестезиологии уже более 30 лет для профилактики и лечения боли
- Не имеет «потолкового» эффекта, позволяя увеличивать дозу до необходимых величин для купирования боли

Фентанил в сравнении с морфином имеет:

- Более высокий клиренс
- Больший доступ к головному мозгу
- Более высокое сродство к μ - рецепторам
- Гемодинамическую стабильность

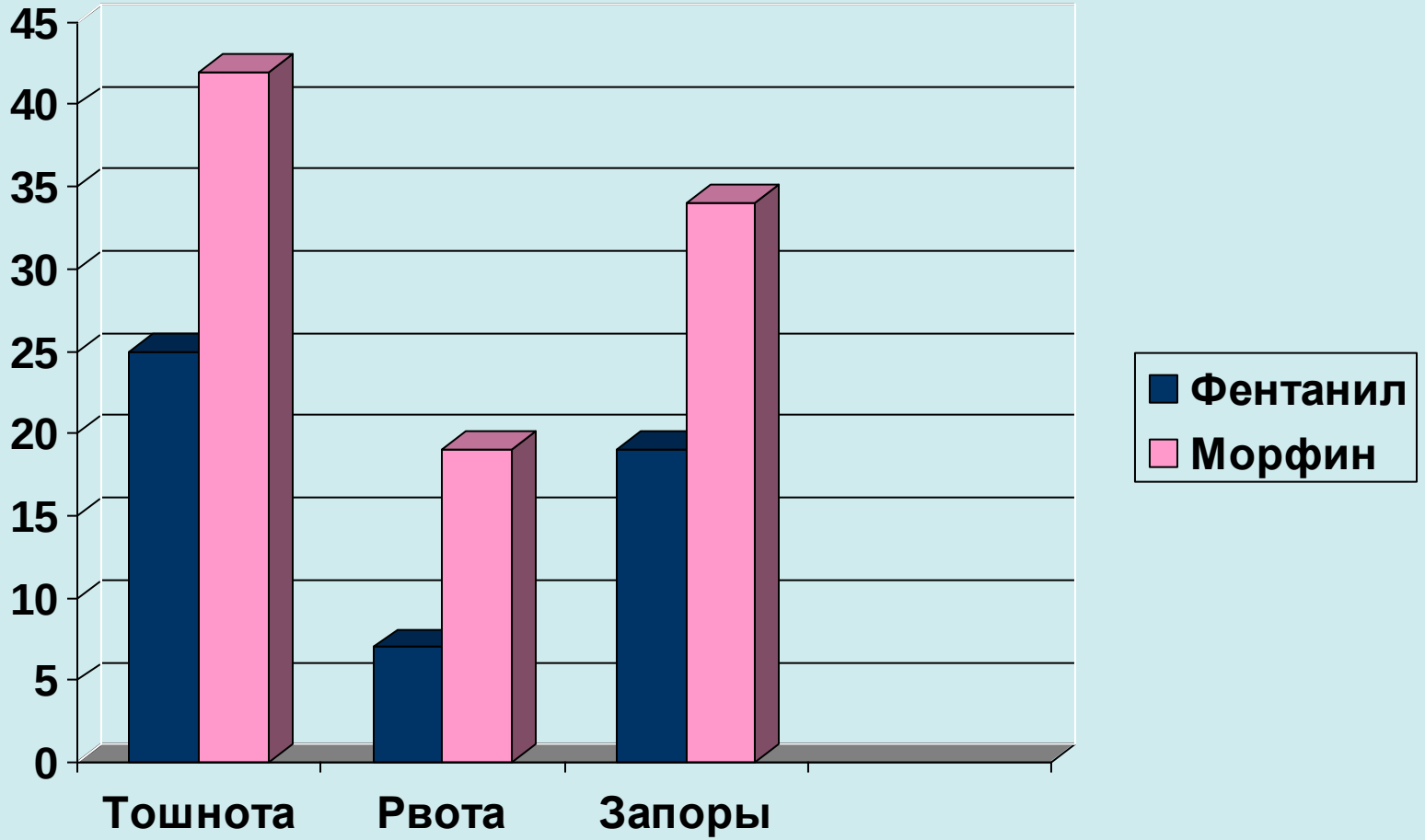
Фентанил в сравнении с морфином:

- **Работает без «пиков» и «падений» концентрации в крови**
- **Ведет к меньшему высвобождению гистамина**



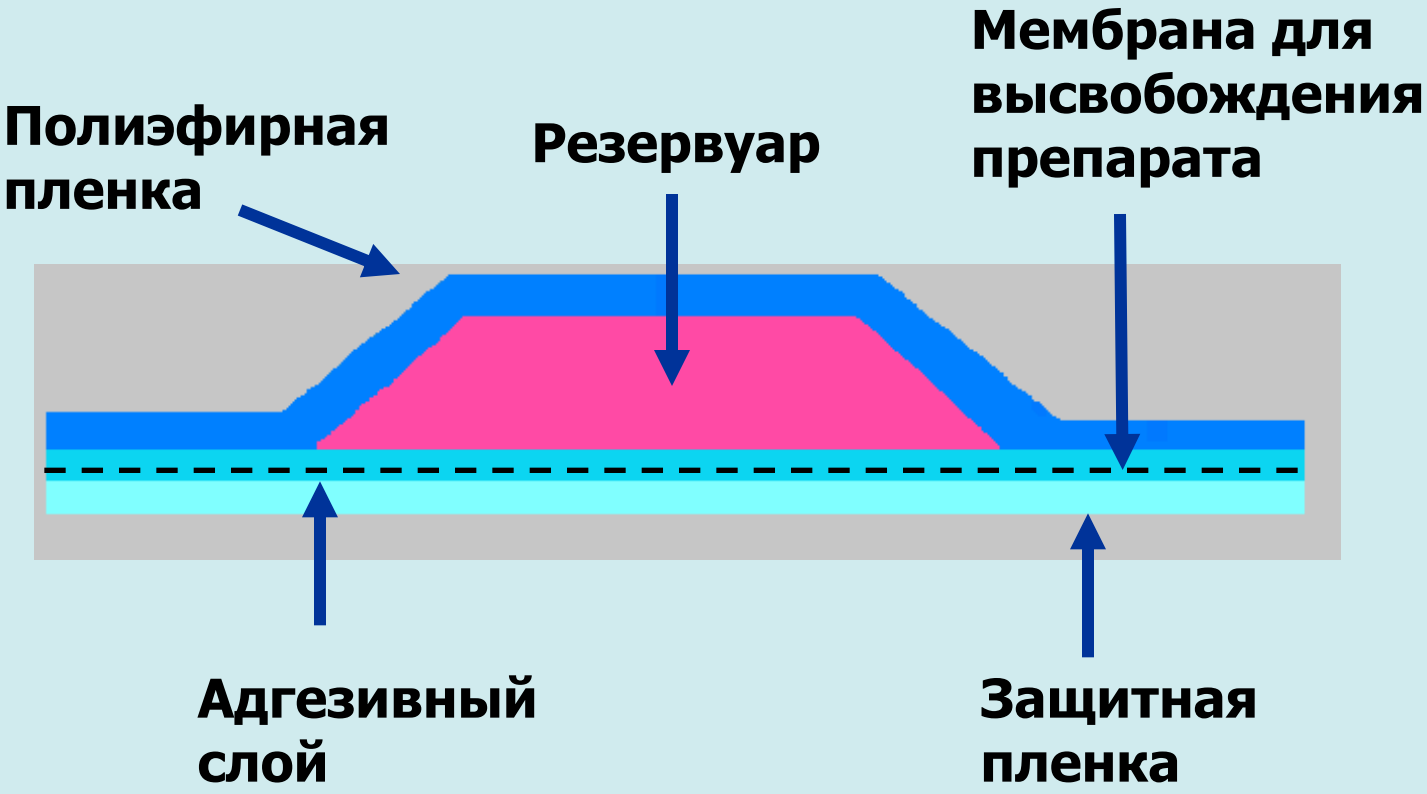
Не представляет интереса для наркоманов

Дюрогезик - прорыв в достижении комфорта для пациентов



Частота побочных эффектов значительно ниже при применении Дюрогезика благодаря первичной трансдермальной абсорбции (минуя ЖКТ)

Состав пластыря Дюрогезик



Виды трансдермальных систем

Мембрана - резервуар

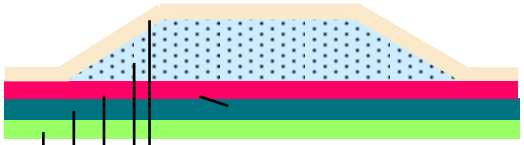
(резервуар с жидким веществом)

Матрикс

Фендивия

(мембрана+ матрикс с веществом в виде капель)

1-е поколение



Защитный слой

Резервуар с веществом

(жидкость)

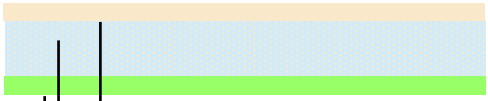
Контроллер уровня вещества

Адгезивный слой

Линия высвобождения

(мембрана)

2-е поколение



Защитный слой

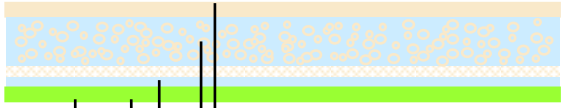
Адгезивный

матрикс

Линия высвобождения

(мембрана)

3-е поколение



Защитный слой

Матрикс с веществом

в виде микрокапель

Контролер уровня

вещества

Адгезивный слой

Линия высвобождения

(мембрана)

Сравнения различных видов ТТС



1-е поколение – резервуар - высокий риск передозировки фентанила с угнетением дыхательного центра в случае повреждения резервуара.

2-е поколение – матрикс - ниже риск передозировки, но поскольку вещество просто в растворенном виде, большее количество остается в использованном пластыре

3-е поколение - **Фендивия** - фентанил содержится в виде микрокапель лучшее поступление в кожу, самое низкое содержание фентанила в препарате и использованном пластыре – минимальный риск передозировки

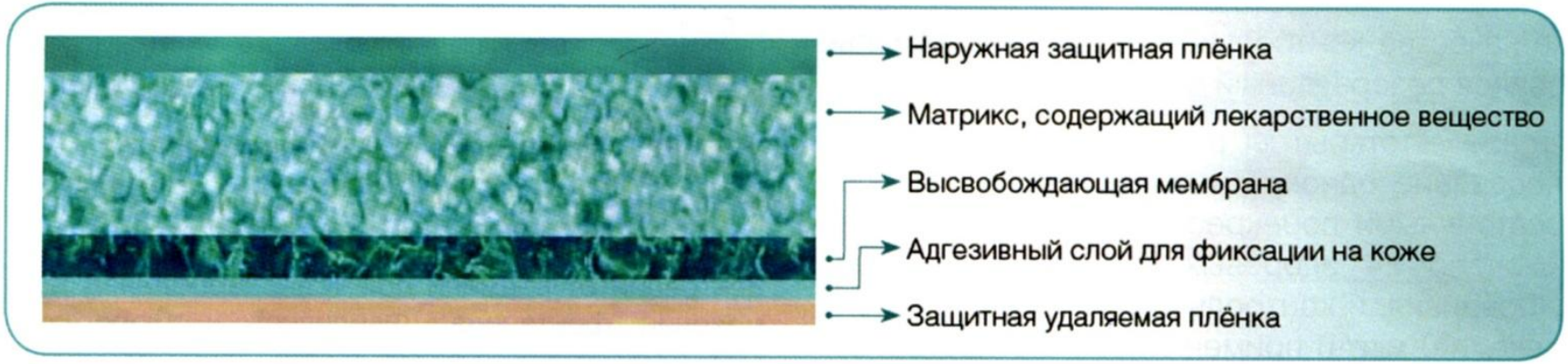


Рисунок 1. Схематическое строение пластыря Фендивия

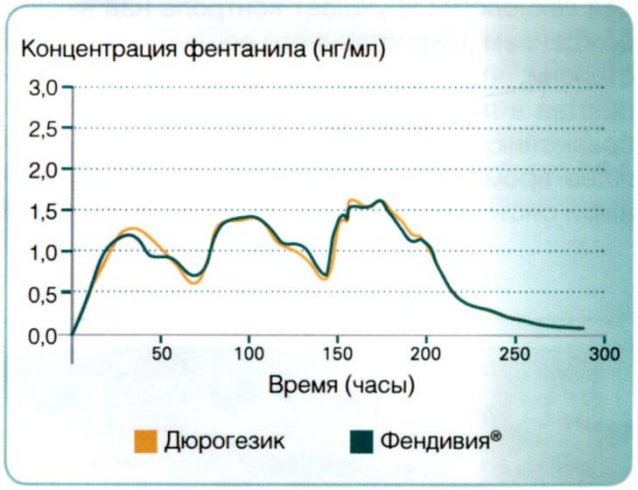


Рисунок 2. График зависимости плазменной концентрации от времени при трансдермальном применении фентанила (Фендивия® и Дюрогезик) Практически идентичные линии свидетельствуют о биоэквивалентности[2]

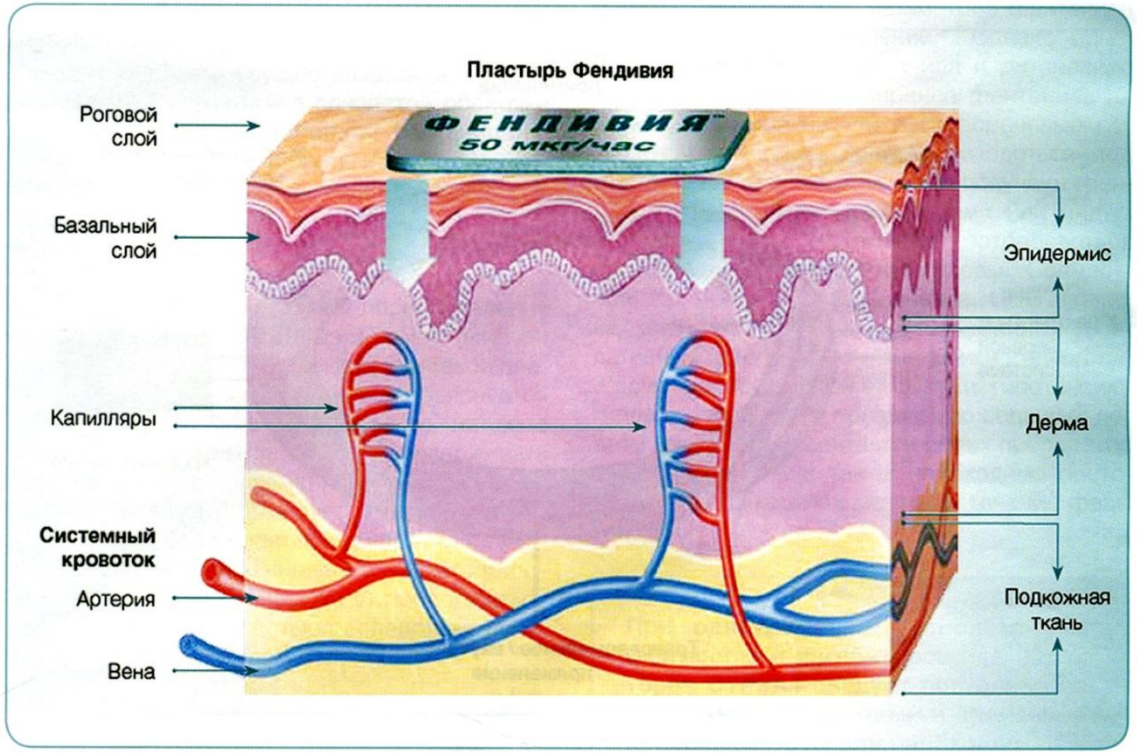


Рисунок 3. Схема трансдермального применения фентанила

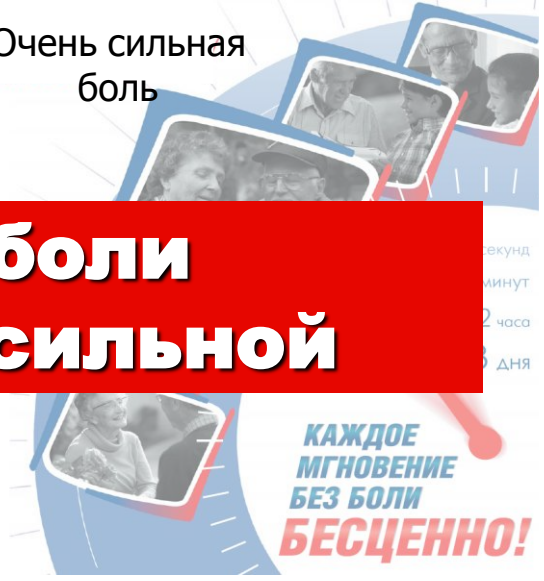
МЕСТО ДЮРОГЕЗИКА И ТРАНСТЕКА НА ЛЕСТНИЦЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ВОЗ



НПВП	ТРАМАДОЛ	ТРАНСТЕК	ДЮРОГЕЗИК или др.опиоиды
Слабая боль	Умеренная боль	Сильная боль	Очень сильная боль

НПВП	ТРАМАДОЛ	ДЮРОГЕЗИК
Слабая боль	Умеренная боль	Сильная боль	Очень сильная боль

Дюрогезик: терапия боли от умеренной до очень сильной

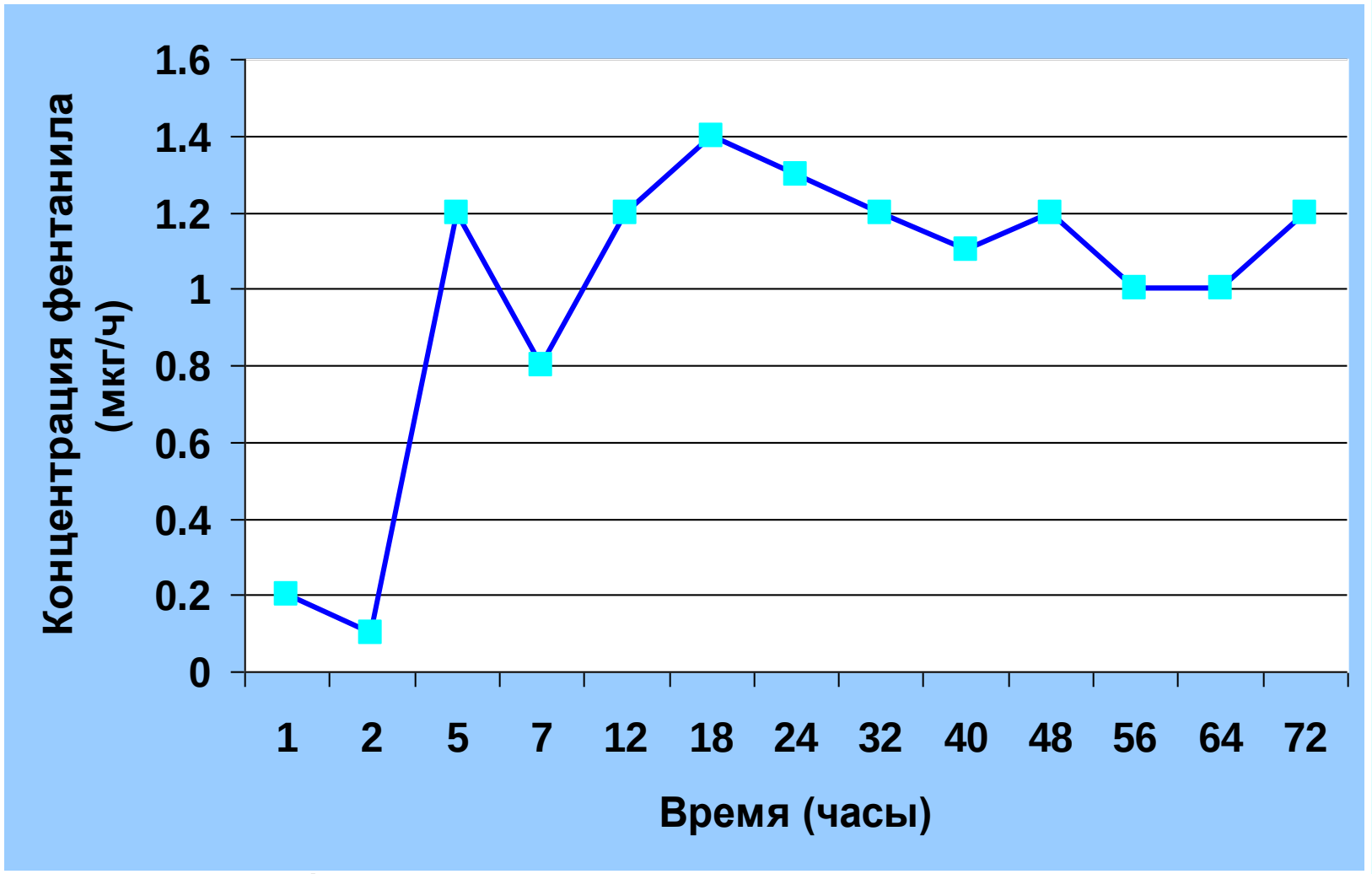


JANSSEN-CILAG

В Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению ТТС:

- на основе фентанила – Дюрогезик, Фендивия
- на основе бупренорфина – Транстек
- на основе лидокаина – Версатис

Средние плазменные концентрации фентанила после наклеивания одного пластыря Дюрогезик- 75 мкг/ч на 3 суток



Концентрация стабильна через 6-12 часов после аппликации первого пластыря в течение 72 часов

Клинические исследования трансдермального фентанила при лечении онкологической боли

Исследователь	Дизайн исследования	Выборка	Основные выходные параметры	Режимы	Длительность исследования	Эффективность	Неблагоприятные явления
Radbruch et al. 2000	Многоцентровое открытое исследование, изучающее переключение с ММВ на ТТСФ.	39 пациентов, переведённых с постоянного приема ММВ на ТТСФ.	Оценка влияния на констипацию и использование слабительных средств у пациентов с хронической онкологической болью.	Переключение на ТТСФ используя таблицу перехода, основанную на коэффициенте пересчета 100:1. Увеличение дозы при необходимости. Коротодействующие опиоиды для купирования боли.	6-дневная подготовительная фаза перед переключением. 30-дневный период исследования.	37 пациентов, подлежащих оценке. Незначительное снижение интенсивности боли, но более частая потребность в препарате для купирования прорывных болей во время лечения ТТСФ.	Значительное уменьшение приёма слабительных средств.
Korte and Morant 1994	Пилотное исследование назначения ТТСФ без предварительной стабилизации короткодействующим опиоидом.	20 пациентов с неконтролируемой онкологической болью.	Начало использования ТТСФ без предварительной стабилизации короткодействующим опиоидом.	Титрация дозы ТТСФ. Ранее не получавшие опиоидов пациенты получали наименьшую дозу (25 мкг/ч). Короткодействующий опиоид в качестве препарата экстренной помощи.	28 дней.	20 пациентов,подлежащих оценке. Адекватное обезболивание было достигнуто в течение 48 часов. Значительное снижение уровня боли (ВАШ) по сравнению с исходным уровнем.	Типичные побочные эффекты опиоидов: тошнота и запоры.
Ahmedzai et al. 1994	Мультицентровое открытое исследование.	40 пациентов с онкологической болью, нуждающихся в обезболивании опиоидными анальгетиками и стабилизированных приемом перорального морфина в течение не менее 48 часов.	Оценка эффективности при онкологической боли (ВАШ).	Переключение на ТТСФ, используя таблицу перехода, основанную на коэффициенте пересчета 150:1. Доза корректируется при необходимости. Короткодействующие опиоиды для купирования прорывных болей.	Не менее 48 часов стабилизации на пероральном морфине. 9-дневный период исследования.	После переключения на ТТСФ уровень обезболивания сохранялся. Уменьшение использования опиоидов для купирования прорывных болей. 61% пациентов решили продолжить лечение ТТСФ.	Хорошая переносимость. Статистически значимое снижение параметров: тошнота ($p = 0,034$), рвота ($p = 0,016$), констипация ($p = 0,022$) по сравнению с фазой стабилизации. Статистически значимое улучшение параметров: качество сна ($p = 0,034$), утренняя бессонница ($p = 0,018$) по сравнению с фазой стабилизации.
Ahmedzai et al. 1997	Рандомизированное многоцентровое открытое перекрёстное исследование, сравнивающее ТТСФ с ММВ.	202 пациента с онкологической болью, нуждающихся в обезболивании опиоидами и получавших стабильную дозу морфина в течение не менее 48 часов.	Оценка предпочтений пациентов, эффективности и качества жизни с использованием дневников пациентов, опросника КЖ	Рандомизация на 2 группы: ТТСФ (доза рассчитывается на основании предшествующего потребления опиоидов), ММВ. Перекрест через 15 дней. Увеличение дозы при необходимости. Короткодействующие опиоиды для купирования прорывных болей.	Не менее 48 часов стабилизации на пероральном морфине. 15 дней лечения на каждом режиме.	110 пациентов завершили исследование. Оба метода одинаково эффективно купировали боль. Значительно больше пациентов предпочли ТТСФ ($p = 0,037$).Повышение потребности в морфине для экстренного купирования прорывных болей при лечении фентанилом.	Использование ТТСФ сопровождалось уменьшением выраженности побочных реакций: меньшая констипация ($p = 0,001$), сонливость в дневное время ($p = 0,015$), однако больше нарушений сна ($p = 0,004$), короче продолжительность сна ($p = 0,008$). Вследствие эффекта переноса были проанализированы только данные 1-й фазы относительно сна, сонливости и качества жизни.
Donner et al. 1996	Многоцентровое исследование перехода от ММВ к ТТСФ.	98 пациентов с онкологической болью, получающие ≤ 600 мг/сут. ММВ	Купирование боли (ВАШ, дневник пациента).	6 дней на стабильной дозе ММВ с последующим переключением на ТТСФ; доза подбирается в соответствии со стандартной таблицей перехода (коэффициент пересчета 100:1), а затем корректируется при необходимости. Короткодействующие опиоиды для купирования прорывных болей.	6 дней стабилизации на морфине. 15-дневное исследование ТТСФ.	38 пациентов, подлежащих оценке. Уровень обезболивания сохранялся. Большему числу пациентов, получавших фентанил, потребовалось назначение перорального морфина для купирования прорывных болей. Пациенты отдали предпочтение ТТСФ, 95% решили использовать его дальше. Окончательное соотношение дозы ММВ к дозе ТТСФ составило 70:1.	Снижение констипации и приёма слабительных средств. Другие побочные эффекты идентичны таковым при приеме ММВ.

Donner et al. 1998	Открытое проспективное исследование продолжительного лечения ТТСФ.	Длительное наблюдение за 51 пациентом, которые уже используют ТТСФ.	Обезболивание (ВАШ). Оценка кожной переносимости.	Доза подбиралась на основании потребности в целях обезболивания; доза постепенно увеличивалась с прогрессированием основного заболевания. Короткодействующие опиоиды для купирования прорывных болей.	В среднем 158 дней (15–855 дней).	Обезболивание хорошо сохранялось. Интервал между нанесением пластыря уменьшился у 23,5% пациентов. 72,5% пациентов продолжили лечение ТТСФ в течение 3–12 месяцев. Необходимость увеличения доз в ходе исследования была связана с прогрессированием основного заболевания.	Констипация и приём слабительных средств в ходе исследования уменьшились. Хорошая толерантность кожи (69 кожных реакций при 605 осмотрах).
Grond et al. 1997	Открытое проспективное исследование лечения ТТСФ для быстрой титрации начальной дозы использовали контролируемую пациентом анальгезию фентанилом.	50 пациентов с онкологической болью при раке ЖКТ, головы или шеи. Длительный период наблюдения.	Оценка интенсивности боли и побочных реакций.	Средняя продолжительность лечения 66 + 101 день.	Ранее используемые опиоиды были отменены перед началом в/в контролируемой пациентом анальгезии фентанилом. Переход на ТТСФ начался на 2-й день с использованием новой таблицы перехода (коэффициент пересчета 1:1,5). С 4-го дня при прорывных болях использовался морфин перорально или подкожно.	Хорошее обезболивание в течение всего периода исследования. Доза ТТСФ во время исследования увеличивалась, что было связано у большинства пациентов с прогрессированием основного заболевания. У некоторых пациентов интервалы между нанесениями пластырей сократились до 48 часов.	Частота побочных реакций была сопоставима с перидом до начала исследования. Угнетение дыхания умеренной выраженности наблюдалось у 3 пациентов в период фазы титрации.
Payne et al. 1998	Многоцентровое перекрёстное исследование качества жизни пациентов, получающих ТТСФ или ММВ.	513 онкологических больных.	Оценка КЖ с использованием опросника, основанного частично на существующих инструментах.	Пациенты, уже получающие ТТСФ или ММВ.	Перекрестное исследование.	504 пациента, подлежащих оценке. В целом пациенты, получающие ТТСФ, были более удовлетворены лечением, чем пациенты, получающие ММВ ($p = 0,035$). Между методами лечения не было различий в уровне обезболивания, качестве сна и другими возникающими во время лечения симптомами.	Более низкая частота ($p = 0,002$) и влияние на КЖ ($p = 0,001$) побочных реакций при использовании ТТСФ.
Wong et al. 1997	Рандомизированное многоцентровое открытое исследование, сравнивавшее ТТСФ с ММВ.	47 пациентов с хронической онкологической болью.	Оценка эффективности и безопасности лечения.	Фаза стабилизации – все пациенты были стабилизированы морфином немедленного высвобождения с последующей рандомизацией для получения ТТСФ или ММВ.	Короткодействующие опиоиды для купирования прорывных болей. 14-дневный период лечения (7-дневная фаза стабилизации). 40 пациентов завершили иисследование. Значимых различий в эффективности между группами лечения выявлено не было.	В обеих группах выявлены значительные улучшения случаях в интенсивности боли, частоте болевых приступов, статусе настроения и качестве сна по сравнению с предшествующим лечением.	Между двумя методами лечения не было выявлено различий в профиле побочных реакций.
Sloan et al. 1998	Многоцентровое открытое исследование ТТСФ.	53 пациента с хронической онкологической болью, получающие для обезболивания не менее 45 мг перорального морфина или эквивалента.	Оценка эффективности и безопасности использования ТТСФ при хронической онкологической боли.	Фаза стабилизации, в которой все пациенты были стабилизированы морфином немедленного высвобождения, с последующим переключением на прием ТТСФ в дозе, рассчитанной с использованием таблицы перехода (коэффициент пересчета 150:1).	Дальнейшая коррекция дозы по показаниям. Короткодействующие опиоиды при прорывных болях. За пациентами наблюдали в течение периода до 84 дней (фаза стабилизации минимум 7 дней).	23 пациента завершили 12-недельное исследование. 82% пациентов оценили обезболивание как хорошее или отличное. 62% пациентов почитали, что ТТСФ обеспечивает лучшее обезболивание, чем пероральный морфин. У 72% пациентов в ходе исследования была увеличена доза ТТСФ.	Побочные реакции: тошнота 13%, рвота 8%, кожная сыпь 4%, сонливость 4%.