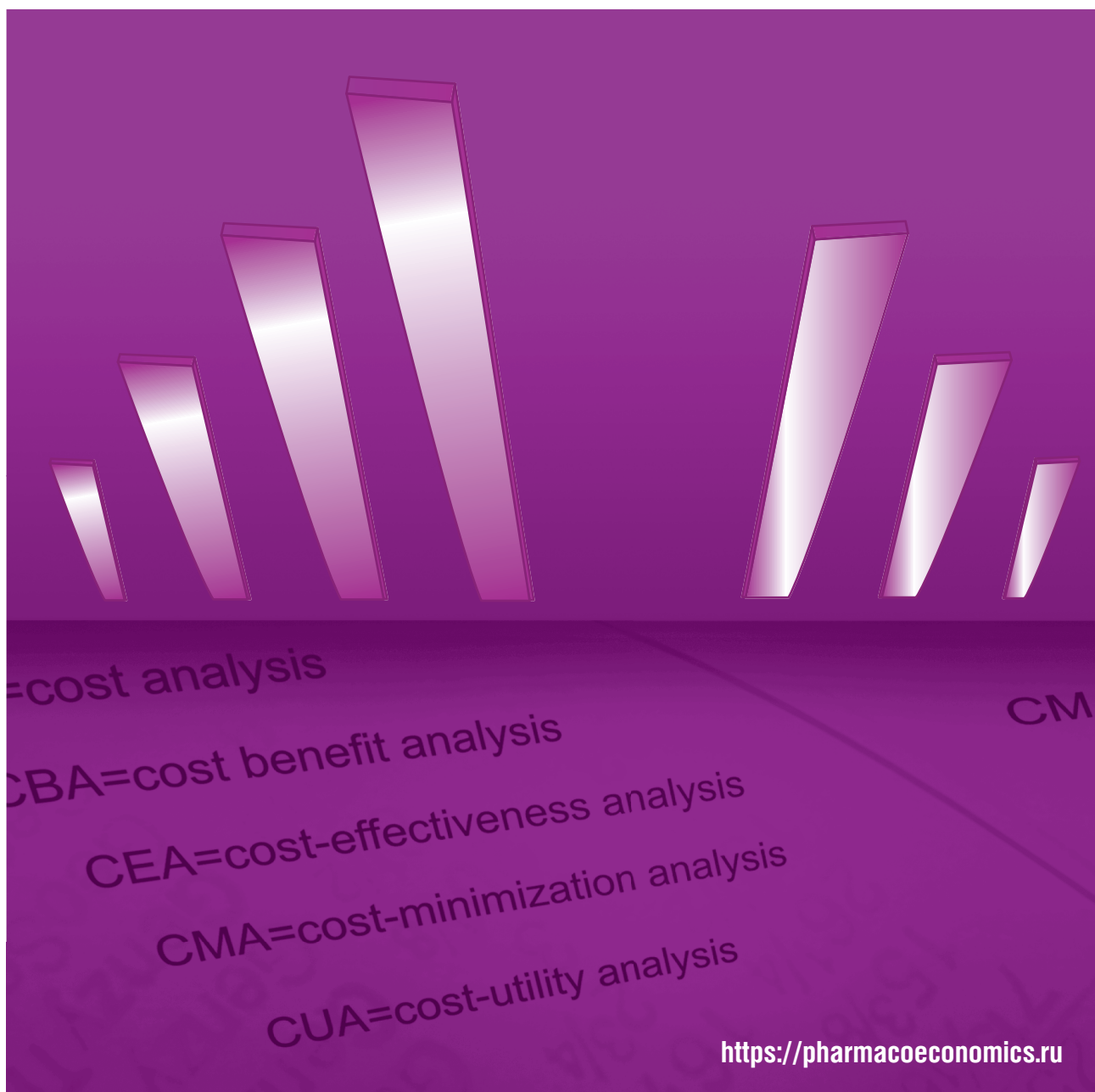


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 2

№2

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.177>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Анализ социальных и экономических аспектов использования пролонгированных форм опиоидных анальгетиков в терапии хронического болевого синдрома у пациентов с онкологическими заболеваниями

Пядушкина Е.А.¹, Деркач Е.В.¹, Палехов А.В.^{2,3,4}

¹ Автономная некоммерческая организация «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении» (ул. Бутлерова, д. 12, Москва 117485, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Мира, д. 310, Ставрополь 355017, Россия)

³ Межрегиональная общественная организация «Российское межрегиональное общество по изучению боли» (ул. Балтийская, д. 8, Москва 125315, Россия)

⁴ Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация паллиативной медицины» (Угловой пер., д. 2, Москва 127055, Россия)

Для контактов: Пядушкина Елена Александровна, e-mail: epyadushkina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Терапия хронической боли у онкологических пациентов является крайне актуальным вопросом для современной системы здравоохранения. Интенсивный болевой синдром предполагает назначение сильных опиоидных анальгетиков (ОА), большая часть которых относится к наркотическим средствам и находится под жестким государственным контролем. В сложившейся ситуации расширение использования препаратов, в эквивалентных дозировках не уступающих по эффективности морфину и не требующих выписывания «розового рецепта», может повысить доступность обезболивания для онкологических пациентов и будет в меньшей степени ассоциироваться с наркотической зависимостью.

Цель: анализ нормативно-правовых, организационных, клинических и экономических критериев, определяющих выбор и влияющих на назначение сильных ОА для адекватной обезболивающей терапии онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом (ХБС).

Материал и методы. В работе определена нормативно-правовая база, регулирующая сферу лекарственного обеспечения пациентов ОА, приведена экспертная оценка существующих барьеров, которые ограничивают доступность адекватного обезболивания, и показаны пути решения этих проблем. Представлены результаты оригинального российского клинко-экономического исследования, оценивающего применение пролонгированных форм ОА (тапентадола и морфина) для терапии ХБС средней и сильной интенсивности у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях российского здравоохранения. Проанализированы доказательства сравнительной клинической эффективности и безопасности рассматриваемых ОА. Выполнено сравнение затрат на терапию препаратами в эквивалентных дозировках, обеспечивающих адекватное обезболивание при интенсивном ХБС у онкологических пациентов в течение 1 года.

Результаты. Показано, что различия в нормативно-правовом статусе опиоидов, включая требования к оформлению рецептов, хранению, учету, использованию, могут влиять на доступность обезболивающего препарата. По данным систематического обзора сравнительной эффективности и безопасности пролонгированных форм ОА в терапии онкологических пациентов с умеренным или тяжелым ХБС и метаанализа рандомизированных контролируемых испытаний не выявлено различий ни по одному из исследуемых исходов в группах тапентадола и морфина: частота достижения контроля болевого синдрома – отношение рисков (ОР) 0,88 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,78–1,00), частота использования неотложного (дополнительного) обезболивания – ОР 1,16 (95% ДИ 0,95–1,42), частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта – ОР 0,82 (95% ДИ 0,60–1,12). Это позволяет сделать вывод о сопоставимой эффективности и безопасности препаратов. Разница в средней стоимости курса терапии 1 пациента в течение 1 года между тапентадолом и морфином составила 17 653,02 руб. (–16,8%). Дополнительные средства, высвобождаемые в случае лечения когорты из 100 человек тапентадолом вместо морфина, составляют 1 765 301,96 руб., что означает наличие возможности дополнительно пролечить тапентадолом еще 20 пациентов в течение 1 года.

Заключение. Применение современных эффективных неинвазивных форм ОА (в частности, тапентадола), не имеющих ограничений, накладываемых нормативными документами при назначении наркотических средств, позволит повысить доступность, а также снизить затраты на адекватную терапию ХБС средней и сильной интенсивности у пациентов с онкологическими заболеваниями по сравнению с использованием эквивалентных суточных доз морфина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Хронический болевой синдром, ХБС, онкологические заболевания, опиоидные анальгетики, морфин, тапентадол, клинико-экономический анализ.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 02.03.2023. В доработанном виде: 26.03.2023. Принята к печати: 19.04.2023. Опубликовано: 30.06.2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Пядушкина Е.А., Деркач Е.В., Палехов А.В. Анализ социальных и экономических аспектов использования пролонгированных форм опиоидных анальгетиков в терапии хронического болевого синдрома у пациентов с онкологическими заболеваниями. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (2): 236–247. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.177>.

Analysis of social and economic aspects of using prolonged forms of opioid analgesics for the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients

Pyadushkina E.A.¹, Derkach E.V.¹, Palekhov A.V.^{2,3,4}

¹ National Center for Health Technology Assessment (12 Butlerov Str., Moscow 117485, Russia)

² Stavropol State Medical University (310 Mira Str., Stavropol 355017, Russia)

³ Russian Association for the Study of Pain (8 Baltiyskaya Str., Moscow 125315, Russia)

⁴ Russian Association of Palliative Medicine (2 Uglovoy Dr., Moscow 127055, Russia)

Corresponding author: Elena A. Pyadushkina, e-mail: epyadushkina@mail.ru

SUMMARY

Background. The therapy of chronic pain in cancer patients is a highly topical issue for the modern health care system. Intense pain syndrome involves the prescription of strong opioid analgesics (OA), most of which are classified as narcotic drugs and are under strict governmental control. In this situation, increasing the use of drugs that are equivalent in dosages to morphine and do not require a special narcotic drug prescription may increase the availability of pain relief for cancer patients and will be less associated with drug addiction.

Objective: to analyze the regulatory, organizational, clinical, and economic criteria that determine the choice and influence the prescription of strong OA for adequate pain relief in cancer patients with chronic pain syndrome (CPS).

Material and methods. The article determines legal and regulatory framework regulating the sphere of providing patients with OA, presents an expert evaluation of existing barriers that limit the availability of adequate pain treatment, and shows ways to solve these issues. We present the results of an original Russian clinical and economic study evaluating the use of prolonged forms of OA (tapentadol and morphine) for the treatment of moderate and severe CPS in patients with cancer in the Russian healthcare system. The evidence for comparative clinical efficiency and safety of OA under consideration is analyzed. The costs of therapy with the drugs in equivalent dosages that provide 1 year of adequate analgesia for intensive CPS in oncology patients are compared.

Results. Differences in the regulatory status of opioids, including requirements for prescribing, storage, record keeping, and use, were shown to affect the availability of pain medication. According to a systematic review of the comparative efficiency and safety of prolonged forms of OA in the therapy of cancer patients with moderate and severe CPS and a meta-analysis of randomized controlled trials, no differences were found for any of the outcomes studied in the tapentadol and morphine groups: frequency of achieving pain control – risk ratio (RR) 0.88 (95% confidence interval (CI) 0.78–1.00), frequency of using emergency (additional) pain relief – RR 1.16 (95% CI 0.95–1.42), frequency of gastrointestinal adverse events – RR 0.82 (95% CI 0.60–1.12). This suggests comparable efficiency and safety of the drugs. The difference in average cost of 1 patient course of therapy for 1 year between tapentadol and morphine was 17,653.02 rubles (–16.8%). Additional funds released in case of treating the cohort of 100 patients with tapentadol instead of morphine made 1,765,301.96 rubles, which means 20 more patients could be treated with tapentadol for 1 year.

Conclusion. The use of modern effective non-invasive forms of OA (tapentadol in particular) that have no restrictions imposed by regulatory documents on narcotic drugs prescription will increase availability, as well as reduce costs of adequate therapy of moderate and severe CPS in patients with cancer as compared to the use of equivalent daily doses of morphine.

KEYWORDS

Chronic pain syndrome, CPS, cancer, opioid analgesics, morphine, tapentadol, clinical and economic analysis.

ARTICLE INFORMATION

Received: 02.03.2023. Revision received: 26.03.2023. Accepted: 19.04.2023. Published: 30.06.2023.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Pyadushkina E.A., Derkach E.V., Palekhov A.V. Analysis of social and economic aspects of using prolonged forms of opioid analgesics for the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (2): 236–247 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.177>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Интенсивный болевой синдром предполагает назначение сильных опиоидных анальгетиков (ОА), большая часть которых относится к наркотическим средствам и находится под жестким государственным контролем

Что нового дает статья?

- ▶ Рассмотрены возможности и ограничения применения ОА в терапии хронического болевого синдрома у пациентов с онкологическими заболеваниями
- ▶ Поднят вопрос о повышении доступности адекватного обезбоживания и выборе оптимального подхода для пациентов в зависимости от прогноза жизни и интенсивности болевого синдрома, оценена целесообразность применения препаратов со смешанным механизмом действия и меньшим наркотическим потенциалом
- ▶ Проанализированы клиничко-экономические аспекты применения сильнодействующих опиоидов в современной клинической практике

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Расширение использования препаратов, в эквивалентных дозировках не уступающих по эффективности морфину и не требующих выписывания «розового рецепта», может повысить доступность обезбоживания для онкологических пациентов и будет в меньшей степени ассоциироваться с наркотической зависимостью

Highlights**What is already known about the subject?**

- ▶ Intense pain syndrome involves the prescription of strong opioid analgesics (OA), most of which are narcotic drugs and are under strict governmental control

What are the new findings?

- ▶ Possibilities and limitations of OA use in the therapy of chronic pain syndrome in cancer patients are considered
- ▶ The question of increasing the availability of adequate pain relief and selection of the optimal approach for patients depending on the predicted period of life and the intensity of pain syndrome was raised, the expediency of using drugs with mixed mechanism of action and less narcogenic potential was evaluated
- ▶ Clinical and economic aspects of using strong opioids in modern clinical practice were analyzed

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Expanded use of drugs that are equivalent in dosages to morphine and do not require a special narcotic drug prescription may increase the availability of pain relief for cancer patients and will be less associated with drug addiction

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Хроническая боль определяется Международной ассоциацией по изучению боли (англ. International Association for the Study of Pain, IASP) как боль, сохраняющаяся или рецидивирующая на протяжении более 3 мес. Однако, поскольку важной характеристикой хронической боли является ее продолжительность сверх периода нормального заживления тканей, это определение больше подходит для боли неонкологического генеза. Таким образом, постоянная, или персистирующая, боль, связанная со злокачественным новообразованием, может расцениваться как изначально хроническая [1].

В Российской Федерации (РФ) насчитывается свыше 3,94 млн человек с установленным диагнозом злокачественного новообразования (ЗНО), из них ежегодно умирают около 300 тыс., и выявляется около 580 тыс. новых ЗНО [2]. На начальных стадиях ЗНО на боль жалуются 35–50%, при прогрессировании ЗНО их число увеличивается до 75%, а в терминальной стадии – до 95–100% [3].

Основополагающие принципы фармакотерапии хронического болевого синдрома (ХБС) сформулированы в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и подразумевают последовательный переход от ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов к слабым и сильным опиоидам в соответствии с трехступенчатой «лестницей обезбоживания». Лекарственная терапия опиоидными анальгетиками (ОА) является основным методом лечения боли при оказании медицинской помощи онкологическим и неонкологическим

больным. Данная терапия проводится в соответствии с основными рекомендациями [3]:

- обезболивающий препарат вводить неинвазивно, предпочтительно перорально, следует исключить инъекции; трансдермальный способ введения препаратов возможен в случае умеренной и сильной боли постоянного и длительного характера (например, при опухолях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)) с учетом клинической картины заболевания и пожеланий пациента;

- обезболивающий препарат вводить регулярно через определенные интервалы времени с учетом периода полувыведения или по часам, не дожидаясь усиления боли, с учетом длительности действия препарата и индивидуальных особенностей пациента;

- применять обезболивающий препарат, увеличивая дозировку по восходящей, т.е. дозы анальгетиков подбираются от высоких доз слабых препаратов к низким дозам сильных анальгетиков в соответствии с «лестницей обезбоживания ВОЗ» и интенсивностью боли;

- обезболивающий препарат применять индивидуально – с учетом индивидуальных реакций организма конкретного пациента и особенностей его физического состояния.

В 2018 г. в рекомендациях ВОЗ по обезбоживанию онкологических пациентов появилось важное уточнение, что «лестница обезбоживания» является не алгоритмом для применения на практике, а инструментом для обучения и выбор стартового анальгетика при ХБС должен определяться интенсивностью и патогенетической характеристикой боли [4]. Это означает, что при тяжелом боле-

вом синдроме пациенту может изначально требоваться терапия сильными ОА (группа N02A, за исключением трамадола), без последовательного перехода от первой ступени «лестницы» к третьей [1, 3]. Следует также отметить, что с 2022 г. вступила в силу опубликованная ВОЗ 11-я версия Международной классификации болезней (МКБ-11), в которой хроническая боль выделена в самостоятельную нозологию и имеет отдельную рубрику, в т.ч. по этиологическому фактору, что может способствовать улучшению диагностики ХБС и, как следствие, совершенствованию алгоритмов лечения пациентов [5].

Известно, что регулярное применение короткодействующих опиоидов, в отличие от пролонгированных форм, приводит к укорочению анальгетического эффекта и росту опиоидной толерантности, следствием которой может стать полная неэффективность опиоида и развитие гипералгезии, а это значительно затрудняет дальнейшее обезболивание [6, 7]. Кроме того, для форм с немедленным высвобождением характерно быстрое развитие лекарственной зависимости, тогда как формы с замедленным высвобождением малопривлекательны для злоупотребления, поскольку извлечение из них наркотических веществ легкодоступным путем и применение в немедицинских целях затруднены [7–9]. Пролонгированными формами сильных опиоидов, зарегистрированных в РФ и имеющихся в распоряжении специалиста, являются: морфин в капсулах и таблетках, комбинированный препарат налоксон + оксикодон в таблетках, тапентадол в таблетках, ТТС фентанила [3].

Выбор оптимального терапевтического подхода должен быть индивидуален и в первую очередь связан с интенсивностью, патогенетическим механизмом боли и прогнозом в отношении жизни пациента. Стандартом терапии ХБС в онкологии вплоть до недавнего времени являлся морфин, однако у больных с благоприятным прогнозом в отношении жизни применение морфина нежелательно, т.к., будучи одним из самых сильных опиоидов, он обладает высоким наркогенным потенциалом, что сопряжено с высокой вероятностью развития негативных медицинских и социальных последствий, включая выраженность серьезных побочных эффектов, таких как угнетение дыхания, констипация, гипералгезия, иммуносупрессия, повышение риска метастазирования, быстрое формирование психофизической зависимости и риск злоупотребления [6, 8].

Оптимальным выбором могут стать опиоиды с наименьшим наркогенным потенциалом и широким диапазоном доступных дозировок, позволяющим подбирать терапию с минимальных эффективных доз, в частности препараты со смешанным механизмом действия [10]. Одним из таких препаратов является тапентадол, пролонгированная форма которого в 2019 г. была включена в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [11]. Воздействие на моноаминергическую систему дополняет опиоидный эффект тапентадола при нейропатическом типе боли онкологического и неонкологического генеза [3, 10, 12].

Большинство ОА включено в списки наркотических средств и психотропных веществ (НС и ПВ), оборот которых (включая хранение, перевозку, отпуск и т.д.) строго контролируется государством, что в значительной степени ограничивает возможности их использования. Препятствиями для назначения адекватной обезболивающей терапии являются нормативно-правовые барьеры, организационные и экономические ограничения, неправильное отношение и страх, а также отсутствие необходимых знаний о применении опиоидов. Кроме того, низкая осведомленность о различиях в нормативно-правовом статусе сильнодействующих

ОА сказывается на частоте назначений врачами и может приводить к ограничению доступа к терапии, в первую очередь для пациентов, нуждающихся в адекватном обезболивании.

Цель – анализ нормативно-правовых, организационных, клинических и экономических критериев, определяющих выбор и влияющих на назначение сильных ОА для адекватной обезболивающей терапии онкологических пациентов с ХБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

В процессе работы была изучена нормативно-правовая база, регулирующая сферу лекарственного обеспечения пациентов с ХБС адекватной обезболивающей терапией с применением ОА.

Проведен поиск доступной литературы по существующим организационным барьерам, которые ограничивают доступность адекватного обезболивания, и путям решения этих проблем. Изучен вопрос повышения доступности адекватного обезболивания и выбор оптимального подхода для пациентов в зависимости от прогноза жизни. Оценена целесообразность применения при ХБС препаратов со смешанным механизмом действия, высоким анальгетическим и наименьшим наркогенным потенциалом. Проанализированы клинические и экономические аспекты использования сильнодействующих опиоидов для терапии ХБС средней и сильной интенсивности у пациентов с онкологическими заболеваниями в современной клинической практике с позиции системы здравоохранения РФ.

В рамках клинико-экономического исследования проанализированы доказательства сравнительной клинической эффективности и безопасности пролонгированных форм ОА (тапентадола и морфина) у онкологических пациентов с хронической болью средней и сильной интенсивности. Рассчитаны затраты на лечение каждым из сравниваемых препаратов в эквивалентных дозировках, обеспечивающих адекватное обезболивание при интенсивном ХБС у онкологических больных в течение 1 года. Определено ожидаемое дополнительное количество пациентов, получающих доступ к лечению за счет сэкономленных средств при назначении тапентадола вместо морфина.

Изучаемая популяция – онкологические пациенты с опухолями любой локализации с ХБС средней и сильной степени тяжести, нуждающиеся в адекватной обезболивающей терапии с назначением ОА.

Препараты / Drugs

Исследуемое вмешательство – лекарственный препарат (ЛП) тапентадол, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой. Препарат является агонистом мю-опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина, код анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) N02AX06 [13]. Смешанный механизм действия позволяет применять тапентадол как при умеренной и сильной ноцицептивной боли, так и при боли с нейропатическим компонентом. Тапентадол непосредственно оказывает анальгетическое действие без участия фармакологически активных метаболитов. Проявлял свою эффективность при боли ноцицептивного, нейропатического, висцерального генеза и при боли, вызванной воспалительным процессом. В ходе клинических исследований препарата при боли в спине, онкологических и неонкологических болях была подтверждена его обезболивающая эффективность. Показан при ХБС средней и сильной интенсивности, требующем назначения ОА. Тапентадол в таблетках пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, выпускается по 50, 100, 150, 200 и 250 мг в упаковках № 20 и № 60. Препарат необходимо принимать внутрь

с достаточным количеством жидкости 2 раза в сутки через каждые 12 ч независимо от приема пищи, не разламывая и не растворяя [13]. В зависимости от анамнеза, ХБС и предыдущего опыта применения ОА начальная дозировка тапентадола составляет 50 мг 2 раза в сутки, подбор дозировки осуществляется с увеличением на 50 мг 2 раза в сутки каждые 3 дня. Суточная доза свыше 500 мг не рекомендуется.

В качестве препарата сравнения использовали наиболее широко применяемый для терапии ХБС онкологического генеза морфин в форме пролонгированного действия. Морфин является анальгезирующим наркотическим средством, код АТХ N02AA01 [14]. Относится к списку II Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации [15]. Морфин выполняет функцию агониста опиоидных рецепторов в центральной нервной системе, главным образом мю- и в меньшей степени каппа-опиоидных рецепторов. Показан для длительного купирования выраженного и хронического болевого синдрома. Форма морфина с замедленным высвобождением не применяется для купирования острого болевого синдрома. Режим дозирования зависит от выраженности болевого синдрома, возраста пациента и предшествующего использования анальгетиков. Рекомендуется применять 2 раза в сутки с 12-часовыми интервалами по 30 мг. Усиление болевых ощущений требует увеличения дозы препарата. Дозу рекомендуется повышать, по возможности на 30–50% от исходной. Форма выпуска – таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой; капсулы пролонгированного действия; таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой – № 20 по 10, 30, 60 и 100 мг [14].

Анальгетический потенциал тапентадола по отношению к пероральному морфину, анальгетический эффект которого принят за 1, прописан в клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» и составляет 0,3–0,4 (пересчет приведен по коэффициенту 0,3) [3]. Однако, по результатам прямого сравнительного рандомизированного клинического испытания (РКИ) H.G. Kress et al. (2014 г.) [16], соотношение доз морфина и тапентадола, при котором показано отсутствие статистически значимых отличий в эффективности и безопасности препаратов, составляет 1:2,5 (0,4), и именно по нему осуществляли расчет эквивалентных доз препаратов в клинико-экономическом исследовании.

Анализ доказательств клинической эффективности и безопасности / Analysis of evidence of clinical efficiency and safety

Поиск публикаций для анализа сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП осуществляли в Кокрейновской библиотеке систематических обзоров¹ и библиографической базе данных PubMed/MEDLINE² по ключевым словам “tapentadol” и “morphine” по состоянию на 29 июля 2022 г. Для анализа отбирали только публикации, представляющие собой систематические обзоры, метаанализы (МА) и РКИ, содержащие непосредственно сравнение тапентадола с морфином при лечении ХБС у онкологических пациентов. Для оценки рисков систематических ошибок в РКИ применяли методику, в основе которой лежат критерии руководства Кокрейновского сотрудничества [17]. Дополнительно был проведен собственный систематический обзор с метаанализом РКИ.

Клиническую эффективность оценивали по критериям частоты достижения контроля болевого синдрома и частоты применения

неотложного (дополнительного) обезболивания, безопасность – по критерию частоты нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ.

Статистический анализ / Statistical analysis

Для расчета уровней значимости при проверке статистических гипотез на наличие или отсутствие статистически значимой связи между критериями использовали онлайн-калькулятор [18]. Проверку гипотез о различии групп проводили с помощью точного критерия Фишера (ТКФ). Гипотезу о наличии различий принимали при вычисленном $p < 0,05$. Для проведения МА применяли инструмент Кокрейновского сотрудничества RevMap 5.0.

Для выбора модели МА сначала оценивали гетерогенность (статистическую неоднородность) результатов эффекта вмешательства в разных исследованиях с использованием критерия χ^2 с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех исследованиях и с уровнем значимости 0,1 для повышения статистической мощности (чувствительности) теста, а также рассчитывали индекс гетерогенности I^2 (при его значении более 50% гетерогенность считается высокой).

Для обобщения результатов использовали модель случайных эффектов, если была обнаружена статистически значимая гетерогенность эффектов в исследованиях ($I^2 > 50\%$, $p < 0,1$ в тесте χ^2), и модель фиксированного эффекта, если гетерогенность не была выявлена. Обобщенные относительные риски (ОР) и их 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали с помощью методики Мантела–Хензела. ОР=1,0 соответствует отсутствию различий в эффекте сравниваемых вмешательств, ОР>1,0 – эффект одного вмешательства больше эффекта другого, ОР<1,0 – наоборот.

Клинико-экономический анализ / Clinical and economic analysis

Для проведения клинико-экономического анализа (КЭА) были использованы следующие подходы:

- тапентадол и морфин назначаются в соответствии с инструкциями по медицинскому применению по 1 таблетке каждые 12 ч, т.е. 2 таблетки в сутки [13, 14];
- эквивалентными дозами на прием являются: 40 мг морфина и 100 мг тапентадола, 60 мг морфина и 150 мг тапентадола, 80 мг морфина и 200 мг тапентадола, 100 мг морфина и 250 мг тапентадола (соотношение 1:2,5).

Цены на лекарственные препараты / Prices for drugs

Тапентадол и морфин в пролонгированных формах для терапии ХБС включены в перечень ЖНВЛП, поэтому в расчетах использовали зарегистрированные предельные отпускные цены в соответствии с Государственным реестром предельных отпускных цен с учетом налога на добавленную стоимость (НДС) на момент проведения исследования – сентябрь 2022 г. [19, 20]. Расчет средневзвешенной стоимости 1 мг для морфина и тапентадола, а также средней стоимости дозы на прием с учетом соотношения закупаемых форм выпуска выполняли на основе данных по объему государственных закупок препаратов учреждениями здравоохранения РФ за 2021 г.

Анализ предусматривал оценку прямых медицинских затрат на лекарственное обеспечение пациентов препаратами тапентадол и морфин из расчета применения препарата у 1 пациента в течение 1 года с последующим расчетом показателя разности затрат для сопоставимых дозировок сравниваемых ЛП. Также было рассчитано количество пациентов, которых можно дополнительно пролечить в течение 1 года в случае применения тапентадола вместо морфина в когорте из 100 пациентов.

¹ <http://www.thecochranelibrary.com>.

² <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Анализ нормативно-правовой базы / Analysis of the regulatory framework

Приоритетными в сфере лекарственного обеспечения граждан и оборота ЛП и фармацевтических субстанций, содержащих НС и ПВ, являются положения Федерального закона от 8 января 1998 г. № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» (ред. от 29 декабря 2022 г.), устанавливающего правовые основы государственной политики в сфере оборота НС, ПВ и их прекурсоров [21].

Основанием для признания ЛП наркотическим средством или психотропным веществом, накладывающим ограничения по причине повышенной социальной опасности данной категории ЛП, является непосредственное включение препарата в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ (далее – Перечень), утвержденный постановлением Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 (ред. от 15 июня 2022 г.) [15]. Таким образом, принадлежность ЛП к фармакологической группе наркотических ОА сама по себе не определяет отнесение его к Перечню [15], которое имеет под собой исключительно нормативное основание.

Тапентадол подлежит предметно-количественному учету [22] и включен в перечень фармацевтических субстанций и ЛП, содержащих сильнодействующие и ядовитые вещества, внесенные в список, утвержденные постановлением Правительства РФ от 29 декабря 2007 г. № 964 [23]. Общие нормы, регулирующие Порядок назначения наркотических ЛП в зависимости от условий оказания медицинской помощи, содержатся в приказе Минздрава России от 24 ноября 2021 г. № 1094н [24]. Назначение морфина как НС из списка II Перечня осуществляется на бланке формы № 107/у-НП (с ограничением количества препарата на один рецепт и жесткими требованиями к изготовлению, распределению, учету и хранению самих рецептурных бланков), тогда как тапентадол – на бланке формы № 148-1/у-88 как сильнодействующего ЛП, подлежащего предметно-количественному учету (может назначаться по рецепту на курс до 30 дней, «по специальному назначению» – до 60 дней) [24].

Учитывая различия в нормативно-правовом статусе, тапентадол, в отличие от морфина, не нуждается в определении расчетной потребности, утверждаемой Минпромторгом, и может приобретаться у любого поставщика без дополнительных согласований и отпускаться аптечными организациями, не имеющими лицензии на хранение и оборот НС и ПВ. Количество тапентадола в одном рецепте не ограничено приложением № 1 к Порядку назначения наркотических ЛП [24], возврат неиспользованного препарата не требуется, а назначение не нуждается в утверждении врачебными комиссиями медицинских организаций [7].

Организационные барьеры / Organizational barriers

Наиболее актуальными проблемами, препятствующими адекватному применению ОА при проведении терапии интенсивной боли, в настоящее время являются [12]:

- несоответствие региональных нормативных актов, регламентирующих правила медицинского оборота НС и ПВ, их назначения и выписывания, федеральному законодательству;
- недостаточное знание врачами нормативной базы по вопросам назначения и выписывания ОА, нежелание выписывать наркотические анальгетики, страх ответственности.

Также следует отметить дефицит квалифицированных специалистов по диагностике болевых синдромов и современным методам их лечения, отсутствие централизованных государственных

специализированных кабинетов/центров для лечения хронической боли, отсутствие государственной программы по изучению и лечению хронической боли, а также нормативно-правовых актов, регламентирующих оказание противоболевой помощи [9, 10].

В качестве эффективных ответных мер можно отметить реализованные в ряде регионов создание кабинетов противоболевой терапии на базе онкологических диспансеров, открытие учебно-методических центров паллиативной помощи, привлечение специалистов и подготовку врачей по вопросам адекватного обезболивания и тактики применения всего арсенала имеющихся ОА [8].

Результаты поиска исследований / Results of research search

По результатам систематического поиска исследований, оценивающих показатели сравнительной клинической эффективности и безопасности тапентадола и морфина у онкологических пациентов с ХБС средней или сильной интенсивности, были отобраны один систематический обзор Кокрейновского сообщества [25] и два прямых сравнительных РКИ [17, 26].

В систематическом обзоре P.G. Wiffen et al. (2015 г.) изучалась эффективность и переносимость перорального тапентадола пролонгированного высвобождения от 50 до 500 мг в день по сравнению с плацебо и другими опиоидами (оксикодон и морфин с контролируемым высвобождением в дозе от 20 до 140 мг в день) у взрослых онкологических пациентов с умеренным или тяжелым ХБС с января 2005 г. по июль 2015 г. [25].

В обзор включено четыре исследования с участием 1029 человек, два из которых были выбраны нами для собственного систематического анализа: H.G. Kress et al. (2014 г.) [16] и K. Imanaka et al. (2014 г.) [26]. Информация из РКИ об эффективности и переносимости тапентадола была ограниченной, они включали выборки среднего или небольшого размера и использовали разный дизайн, что препятствовало объединению данных. Статистически значимые числовые значения представлены не были. Облегчение боли и побочные эффекты были сопоставимы между группами тапентадола и морфина.

Клиническая эффективность и безопасность / Clinical efficiency and safety

По критерию частоты достижения контроля болевого синдрома абсолютные частоты представлены в двух РКИ [16, 26] (табл. 1). При этом K. Imanaka et al. [26] в качестве критерия достижения контроля болевого синдрома используют снижение оценки средней суточной боли на 1,5 балла по шкале неврологических оценок (англ. Numerical Rating Scale, NRS) через 1 нед после начала основного периода лечения, а H.G. Kress et al. [16] – долю пациентов, закончивших наблюдение, имевших среднюю интенсивность боли менее 5 баллов по шкале NRS и нуждавшихся в не более 20 мг/сут неотложного обезболивания (критерии со значительно меньшим риском систематических смещений). В работе K. Imanaka et al. [26] отсутствует сравнение групп по основному исходу, приведены только абсолютные частоты, что позволяет считать методологическое качество данного РКИ более низким, чем методологическое качество исследования H.G. Kress et al. [16].

H.G. Kress et al. (2014 г.) [16] продемонстрировали, что тапентадол и морфин имеют сопоставимую эффективность по критерию частоты достижения пациентами контроля болевого синдрома: ОР 0,90 (95% ДИ 0,73–1,11); $p=0,316$ (ТКФ). При этом K. Imanaka et al. (2014 г.) [26] получили несколько иной результат: ОР 0,86 (95% ДИ 0,82–0,99); $p=0,031$ (ТКФ). Однако верхняя граница ДИ близка к 1, что позволяет судить о несущественном различии в эффективности данных препаратов (см. табл. 1).

Таблица 1. Частота достижения контроля болевого синдрома в группах тапентадола и морфина**Table 1.** Frequency of achieving pain control in the tapentadol and morphine groups

Исследование / Study	Результат / Result			
	Тапентадол, n (%) / Tapentadol, n (%)	Морфин, n (%) / Morphine, n (%)	ОР (95% ДИ) / RR (95% CI)	p (ТКФ) / p (FET)
K. Imanaka et al. [26]	42/50 (84,0)	49/50 (98,0)	0,86 (0,82–0,99)	0,031
H.G. Kress et al. [16]	65/105 (61,9)	75/109 (68,8)	0,90 (0,73–1,11)	0,316

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ТКФ – точный критерий Фишера.

Note. RR – risk ratio; CI – confidence interval; FET – Fisher's exact test.

По критерию частоты использования неотложного (дополнительного) обезболивания доступны результаты одного РКИ – H.G. Kress et al. [16] (табл. 2). Показатели не отличаются в группах тапентадола и морфина: ОР 1,16 (95% ДИ 0,95–1,42); $p=0,148$ (ТКФ).

По критерию частоты НЯ со стороны ЖКТ доступны результаты обоих РКИ [16, 26] (табл. 3), различий в группах тапентадола и морфина в обоих исследованиях не выявлено.

Основные результаты систематического обзора доказательств эффективности и безопасности применения препарата тапентадол (в сравнении с морфином) для истинных исходов, используемых

в КЗА, приведены в таблице 4. Согласно данным проведенного МА двух РКИ [16, 26] тапентадол не отличается от морфина ни по критерию частоты достижения контроля болевого синдрома (ОР 0,88 (95% ДИ 0,78–1,00)), ни по критерию частоты НЯ со стороны ЖКТ (ОР 0,82 (95% ДИ 0,60–1,12)) в модели фиксированного эффекта.

Ни по одному из исходов, используемых в КЗА, не выявлено различий. Таким образом, данные результаты позволяют сделать вывод о сопоставимой эффективности и безопасности препаратов тапентадол и морфин в терапии онкологических пациентов с умеренным или тяжелым ХБС.

Таблица 2. Частота использования неотложного (дополнительного) обезболивания в группах тапентадола и морфина**Table 2.** Frequency of emergency (adjunctive) analgesia use in the tapentadol and morphine groups

Исследование / Study	Результат / Result			
	Тапентадол, n (%) / Tapentadol, n (%)	Морфин, n (%) / Morphine, n (%)	ОР (95% ДИ) / RR (95% CI)	p (ТКФ) / p (FET)
H.G. Kress et al. [16]	75/105 (71)	67/109 (61)	1,16 (0,95–1,42)	0,148

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ТКФ – точный критерий Фишера.

Note. RR – risk ratio; CI – confidence interval; FET – Fisher's exact test.

Таблица 3. Частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в группах тапентадола и морфина**Table 3.** Frequency of gastrointestinal adverse events in the tapentadol and morphine groups

Исследование / Study	Результат / Result			
	Тапентадол, n (%) / Tapentadol, n (%)	Морфин, n (%) / Morphine, n (%)	ОР (95% ДИ) / RR (95% CI)	p (ТКФ) / p (FET)
K. Imanaka et al. [26]	19/50 (38,0)	27/50 (54,0)	0,70 (0,44–1,13)	0,160
H.G. Kress et al. [16]	27/106 (25,5)	30/109 (27,5)	0,93 (0,57–1,49)	0,759

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ТКФ – точный критерий Фишера.

Note. RR – risk ratio; CI – confidence interval; FET – Fisher's exact test.

Таблица 4. Основные результаты систематического обзора с метаанализом доказательств эффективности и безопасности тапентадола относительно морфина (рассчитано на основании данных РКИ [16, 26])**Table 4.** Key results of a systematic review with meta-analysis of the evidence for efficiency and safety of tapentadol versus morphine (calculated based on RCT [16, 26] data)

Исход / Outcome	Дизайн, методологическое качество / Design, methodological quality	ОР (95% ДИ) / RR (95% CI)	Эффект / Effect
Частота достижения контроля болевого синдрома / Frequency of achieving pain control	Собственный МА двух РКИ / Proprietary MA of two RCTs	0,88 (0,78–1,00)	–
Частота использования неотложного (дополнительного) обезболивания / Frequency of emergency (additional) pain treatment	РКИ, IIc / RCT, IIc	1,16 (0,95–1,42)	–
Частота НЯ со стороны ЖКТ / GIT AE frequency	Собственный МА двух РКИ / Proprietary MA of two RCTs	0,82 (0,60–1,12)	–

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; МА – метаанализ; РКИ – рандомизированное контролируемое испытание; НЯ – нежелательное явление; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Note. RR – risk ratio; CI – confidence interval; MA – meta-analysis; RCT – randomized controlled trial; AE – adverse event; GIT – gastrointestinal tract.

Оценка затрат на терапию ХБС у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих пролонгированные пероральные формы тапентадола или морфина / Assessment of costs of CPS therapy in patients with cancer receiving prolonged oral forms of tapentadol or morphine

Расчет стоимости медикаментозной терапии при применении тапентадола, выраженной в затратах на курс лечения тапентадолом в течение 1 года на 1 пациента, осуществлялся исходя из средневзвешенной стоимости 1 мг препарата с учетом объемов закупок пролонгированных форм выпуска с разными дозировками.

Среди включенных в перечень ЖНВЛП лекарственных форм морфина с замедленным высвобождением есть таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, и капсулы пролонгированного действия. Затраты на курс лечения морфином в течение 1 года на 1 пациента рассчитывались аналогично тапентадолу, исходя из средневзвешенной стоимости 1 мг препарата в лекарственной форме для приема внутрь, включающей таблетки и капсулы.

Распределение объемов закупок тапентадола и морфина в соответствующих дозировках, фасовках и лекарственных формах и средневзвешенная стоимость 1 мг каждого из препаратов представлены в **таблицах 5 и 6**.

Сравнение стоимости годовых курсов лечения тапентадолем и морфином проводили с учетом сопоставимых разовых и суточных доз препаратов. В соответствии с инструкциями по медицинскому применению начальной дозой для тапентадола является 50 мг (суточная доза 100 мг), для морфина при интенсивной боли – 30 мг (суточная доза – 60 мг). Постепенное увеличение дозы обоих препаратов дает пропорционально сопоставимые суточные дозировки тапентадола и морфина: 200 и 80 мг, 300 и 120 мг, 400 и 160 мг соответственно (соотношение 2,5:1) (**табл. 7**). Максимальная суточная доза тапентадола согласно инструкции по медицинскому применению препарата составляет 500 мг для 1 пациента, максимальная доза морфина не ограничена.

При использовании пролонгированных форм тапентадола и морфина среднее значение разницы стоимости годовых кур-

Таблица 5. Расчет средневзвешенной стоимости 1 мг тапентадола

Table 5. Calculation of the weighted average cost of 1 mg of tapentadol

Дозировка, мг / Dosage, mg	N в упаковке, шт. / N per pack, pcs.	Стоимость упаковки*, руб. / Unit cost*, rub.	Стоимость ЛФ, руб. / Cost of DF, rub.	Доля ОЗ в соответствующей дозировке в 2021 г., % / Proportion of PV in appropriate dosage form in 2021, %	СВС 1 ЛФ, руб. / Cost of 1 DF, rub.	Доля от всего ОЗ, % / Share of total PV, %	СВС 1 мг, руб. / WAC of 1 mg, rub.
50	20	714,58	35,73	100,0	35,73	36,1	0,71
100	20	1330,98	66,55	94,8	66,46	42,7	0,66
	60	3885,71	64,76	5,2		2,4	
150	20	1991,13	99,56	98,6	99,49	18,5	0,66
	60	5672,85	94,55	1,4		0,3	
Итого / Total						100,0	0,68

Примечание. N – количество; ЛФ – лекарственная форма; ОЗ – объем закупок; СВС – средневзвешенная стоимость. * С учетом налога на добавленную стоимость.

Note. N – quantity; DF – drug form; PV – purchased volume; WAC – weighted average cost. * Including the value added tax.

Таблица 6. Расчет средневзвешенной стоимости 1 мг морфина

Table 6. Calculation of the weighted average cost of 1 mg of morphine

Дозировка, мг / Dosage, mg	ЛФ / DF	Стоимость упаковки*, руб. / Unit cost*, rub.	Стоимость ЛФ, руб. / Cost of DF, rub.	Доля ОЗ в соответствующей дозировке в 2021 г., % / Proportion of PV in appropriate dosage form in 2021, %	СВС 1 ЛФ, руб. / Cost of 1 DF, rub.	Доля от всего ОЗ, % / Share of total PV, %	СВС 1 мг, руб. / WAC of 1 mg, rub.
10	Таблетка / Pill	765,05	38,29	80,9	38,26	5,3	3,83
	Капсула / Capsule	765,71	38,25	19,1		1,2	
30	Таблетка / Pill	1 244,98	62,25	80,4	62,26	20,4	2,08
	Капсула / Capsule	1246,30	62,32	19,6		5,0	
60	Таблетка / Pill	2 330,02	116,50	82,6	116,52	31,9	1,94
	Капсула / Capsule	2 332,00	116,60	17,4		6,7	
100	Таблетка / Pill	3 564,11	178,21	76,3	178,25	22,5	1,78
	Капсула / Capsule	3 567,85	178,39	23,7		7,0	
Итого / Total						100,0	2,05

Примечание. ЛФ – лекарственная форма; ОЗ – объем закупок; СВС – средневзвешенная стоимость. * С учетом налога на добавленную стоимость.

Note. DF – drug form; PV – purchased volume; WAC – weighted average cost. * Including the value added tax.

Таблица 7. Анализ затрат на годовой курс лекарственной терапии (ЛТ)

Table 7. Cost analysis for annual course of drug therapy (DT)

Параметр / Parameter	Значение / Value				
Морфин / Morphine					
Доза на одно введение, мг / Dose per one administration, mg	30	40	60	80	100
Средневзвешенная стоимость 1 мг, руб. / Weighted average cost per 1 mg, rub.	2,05				
Стоимость ЛТ на 1 введение, руб. / Cost of DT per 1 administration, rub.	–	82,06	123,09	164,12	205,15
Количество введений в сутки, n / Number of administrations per day, n	2				
Суточная доза, мг / Daily dose, mg	–	80	120	160	200
Стоимость ЛТ в сутки, руб. / Cost of DT per day, rub.	–	164,12	246,17	328,23	410,29
Количество дней в году, n / Number of days per year, n	365				
Стоимость ЛТ в год, руб. / Cost of DT per year, rub.	–	59 902,52	89 853,77	119 805,03	149 756,29
Среднее значение стоимости ЛТ в год, руб. / Average DT cost per year, rub.	104 829,40				
Тапентадол / Tapentadol					
Доза на одно введение, мг / Dose per one administration, mg	50	100	150	200	250
Средневзвешенная стоимость 1 мг, руб. / Weighted average cost per 1 mg, rub.	0,68				
Стоимость ЛТ на 1 введение, руб. / Cost of DT per 1 administration, rub.	–	68,24	102,36	136,48	170,60
Количество введений в сутки, n / Number of administrations per day, n	2				
Суточная доза, мг / Daily dose, mg	–	200	300	400	500
Стоимость ЛТ в сутки, руб. / Cost of DT per day, rub.	–	136,48	204,72	272,96	341,20
Количество дней в году, n / Number of days per year, n	365				
Стоимость ЛТ в год, руб. / Cost of DT per year, rub.	–	49 815,08	74 722,61	99 630,15	124 537,69
Среднее значение стоимости ЛТ в год, руб. / Average DT cost per year, rub.	87 176,38				
Сравнение затрат (тапентадол – морфин) / Cost comparison (tapentadol – morphine)					
Сравнение стоимости ЛТ в год, руб. / Cost of DT per year comparison, rub.	–	–10 087,44	–15 131,16	–20 174,88	–25 218,60
Среднее значение стоимости ЛТ в год, руб. / Average cost of DT per year, rub.	–17 653,02				
Среднее значение стоимости ЛТ в год, % / Average cost of DT per year, %	–16,8				
Когорта пациентов, чел. / Patient cohort, people	100				
Дополнительные средства, тыс. руб. / Additional funds, thsd rub.	–	1008,7	1513,1	2017,5	2521,9
Среднее значение дополнительных средств, тыс. руб. / Average value of additional funds, thsd rub.	1765,3				
Среднее значение числа пациентов, дополнительно пролеченных на сэкономленные средства, n / Average number of patients treated additionally with the money saved, n	20				

сов составило 17 653,02 руб., что в когорте из 100 пациентов, принимающих тапентадол вместо морфина, позволит сэкономить 1,7653 млн руб., на которые можно будет дополнительно пролечить еще 20 пациентов (рис. 1). Разница в стоимости 1 года лечения в эквивалентных суточных дозах тапентадола и мор-

фина (соотношение 2,5:1) составила: для 200 мг тапентадола и 80 мг морфина – 10 087,44 руб. (–16,8%), для 300 мг тапентадола и 120 мг морфина – 15 131,16 руб. (–16,8%), для 400 мг тапентадола и 160 мг морфина – 20 174,88 руб. (–16,8%), для 500 мг тапентадола и 200 мг морфина – 25 218,60 руб. (–16,8%).

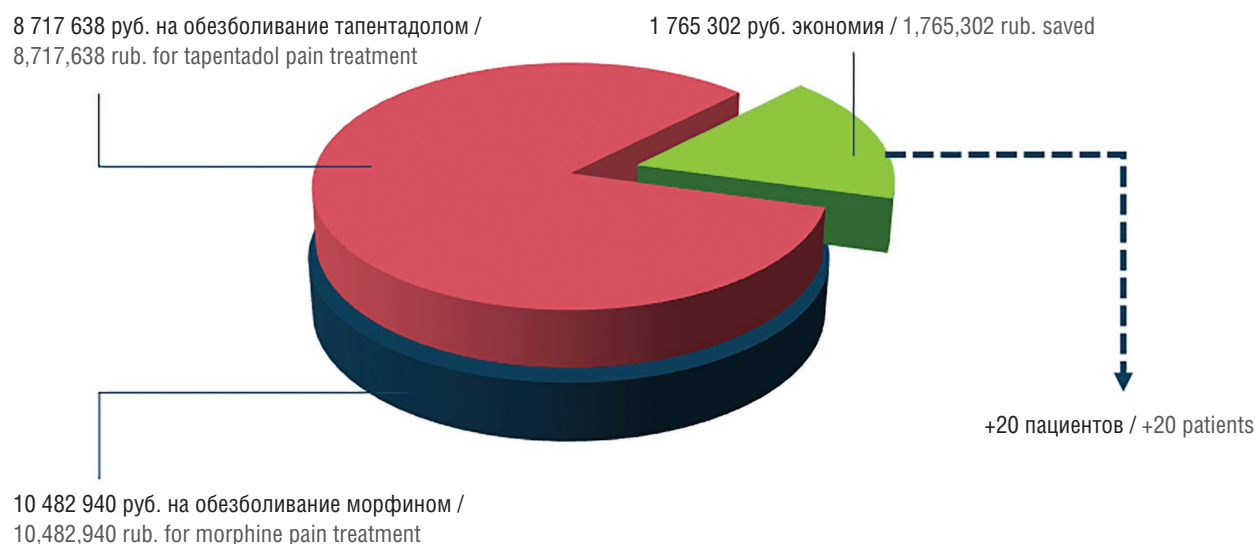


Рисунок 1. Стоимость терапии в когорте из 100 пациентов, получающих доступ к обезболиванию в течение 1 года

Figure 1. Cost of therapy in the cohort of 100 patients receiving pain treatment for 1 year

ВЫВОДЫ / FINDINGS

1. Выбор оптимального ОА должен в первую очередь учитывать прогноз в отношении жизни пациента с ХБС, при этом предпочтение должно отдаваться ЛП с наименьшим наркогенным потенциалом, в частности препаратам с двойным (смешанным) механизмом действия.

2. Препарат тапентадол не попадает под особые требования к оформлению рецептов на наркотические ЛП, их хранению, учету, использованию, что облегчает практику его назначения со стороны медицинского персонала и повышает доступность обезболивающего препарата для лечения ХБС у пациентов с онкологическими заболеваниями.

3. Результаты опубликованных исследований и собственного систематического обзора показали отсутствие различий в эффективности и безопасности тапентадола и морфина у онкологических пациентов с ХБС: по критерию частоты достижения контроля болевого синдрома – ОР 0,88 (95% ДИ 0,78–1,00), по критерию частоты использования неотложного (дополнительного) обезбо-

ливания – ОР 1,16 (95% ДИ 0,95–1,42), по критерию частоты НЯ со стороны ЖКТ – ОР 0,82 (95% ДИ 0,60–1,12).

4. Применение тапентадола позволяет снизить затраты на терапию ХБС у пациентов с онкологическими заболеваниями: разница в средней стоимости курсов на 1 пациента в год между тапентадолом и морфином составила 17 653,02 руб. (–16,8%), что дает возможность обеспечить адекватное обезбоживание дополнительному количеству пациентов по сравнению с применением эквивалентных суточных доз морфина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Применение современных эффективных неинвазивных форм опиоидных анальгетиков (в частности, тапентадола), не имеющих ограничений, накладываемых нормативными документами при назначении наркотических средств, позволит повысить доступность, а также снизить затраты на адекватную терапию ХБС средней и сильной интенсивности у пациентов с онкологическими заболеваниями по сравнению с использованием эквивалентных суточных доз морфина.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2021; 11 (3s2-2): 167–86. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-49>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: 2022. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf (дата обращения 20.02.2023).
3. Клинические рекомендации. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/400_2 (дата обращения 20.02.2023).
4. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390> (дата обращения 05.02.2023).

5. Бофанова Н.С., Масаева Р.Р., Вербицкая О.С. и др. Хроническая боль в Международной классификации болезней 11-го пересмотра. *Российский журнал боли*. 2021; 19 (1): 36–9. <https://doi.org/10.17116/pain20211901136>.
6. Осипова Н.А., Новиков Г.А. Опиоидная терапия хронической боли на современном этапе. Медицинские, организационные, правовые, экономические аспекты. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2017; 1: 5–9.
7. Организация противоболевой помощи в Российской Федерации. Методические материалы Российского общества по изучению боли. М.: Медиа Сфера; 2020: 160 с.
8. Палехов А.В., Введенская Е.С. Тактика выбора и применения опиоидных анальгетиков для купирования хронической боли. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2018; 3: 18–24.
9. Палехов А.В., Введенская Е.С. Проблемы обеспечения пациентов опиоидными анальгетиками. Подводная часть айсберга. *Качественная клиническая практика*. 2017; 2: 43–8.

10. Палехов А.В., Введенская Е.С., Бессонов А.П. Современные нормативно-правовые и организационные аспекты применения опиоидных анальгетиков. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2019; 4: 33–7.
11. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 24.08.2022) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2022 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/a80818c7d9593b31dbd0d3418aec02298bd57d6d/ (дата обращения 28.09.2022).
12. Введенская Е.С. Современные тенденции лечения хронического болевого синдрома с применением опиоидных анальгетиков. *Лечащий врач*. 2022; 1: 46–52. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.1.009>.
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Палексия ретард® (таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d6ca63be-759e-4616-bd27-584ef3237109 (дата обращения 17.02.2023).
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Морфин лонг® (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cd17374f-48fc-412b-b192-750d7c4049f2 (дата обращения 17.02.2023).
15. Постановление Правительства РФ от 30.06.1998 № 681 (ред. от 15.06.2022) «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». URL: <https://base.garant.ru/12112176/> (дата обращения 17.02.2023).
16. Kress H.G., Koch E.D., Kosturski H., et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician*. 2014; 17 (4): 329–43.
17. Cochrane handbook. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08> (дата обращения 10.02.2023).
18. 2-way Contingency Table Analysis. URL: <http://statpages.org/ctab2x2.html> (дата обращения 10.02.2023).
19. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 17.02.2023).
20. Налоговый кодекс РФ. Статья 164. Налоговые ставки. URL: <http://nalogovyykodeks.ru/statya-164.html> (дата обращения 17.02.2023).
21. Федеральный закон от 08.01.1998 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» (с изменениями и дополнениями). URL: <https://base.garant.ru/12107402/> (дата обращения 17.02.2023).
22. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22.04.2014 № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету» (с изменениями и дополнениями). URL: <https://base.garant.ru/70705334/> (дата обращения 17.02.2023).
23. Постановление Правительства РФ от 27.05.2019 г. № 667 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2007 г. № 964». URL: <http://government.ru/docs/all/122194/> (дата обращения 17.02.2023).
24. Приказ Минздрава России от 24.11.2021 № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403037145/> (дата обращения 17.02.2023).
25. Wiffen P.G., Derry S., Naessens K., Bell R.F. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015 (9): CD011460. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011460.pub2>.
26. Imanaka K., Tominaga Y., Etropolis M., et al. Ready conversion of patients with well-controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release. *Clin Drug Investig*. 2014; 34 (7): 501–11. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0204-3>.

REFERENCES:

1. Kogonia L.M., Novikov G.A., Orlova R.V., et al. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in adult cancer patients. *Malignant Tumours*. 2021; 11 (3s2-2): 167–86 (in Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-49>.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (Eds.) Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow; 2022. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g-zabolevaemost-i-smertnost.pdf> (in Russ.) (accessed 20.02.2023).
3. Clinical guidelines. Chronic pain syndrome (CBS) in adult patients in need of palliative care. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/400_2 (in Russ.) (accessed 20.02.2023).
4. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390> (accessed 05.02.2023).
5. Bofanova N.S., Masaeva R.R., Verbitskaya O.S., et al. Chronic pain in the 11th revision of the International Classification of Diseases. *Russian Journal of Pain*. 2021; 19 (1): 36–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20211901136>.
6. Osipova N.A., Novikov G.A. Opioid therapy of chronic pain at the present stage. Medical, organizational, legal, economic aspects. *Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2017; 1: 5–9 (in Russ.).
7. Organization of analgesic care in the Russian Federation. Methodological materials of the Russian Association for the Study of Pain. Moscow: Media Sfera; 2020: 160 pp. (in Russ.).
8. Palekhov A.V., Vvedenskaya Ye.S. Tactics of choosing and using opioid analgetics for the relief of chronic pain. *Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2018; 3: 18–24 (in Russ.).
9. Palekhov A.V., Vvedenskaya E.S. The problems of opioid analgesics provision. The subservice part of the iceberg. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika / Good Clinical Practice*. 2017; 2: 43–8 (in Russ.).
10. Palekhov A.V., Vvedenskaya Ye.S., Bessonov A.P. Current legal and organizational aspects of opioid analgetics application. *Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2019; 4: 33–7 (in Russ.).
11. Order of the Government of the RF of 12.10.2019 No. 2406-r (ed. of 24.08.2022) “On approval of the list of vital and essential medicines for 2022, as well as lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines needed for medical care”. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/a80818c7d9593b31dbd0d3418aec02298bd57d6d/ (in Russ.) (accessed 28.09.2022).
12. Vvedenskaya Ye.S. Modern trends in chronic pain treatment with opioid analgetics. *Lechaschi vrach / The Attending Physician*. 2022; 1: 46–52 (in Russ.). <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.1.009>.

13. Instructions for medical use of the drug Palexia retard® (prolonged-acting tablets, film-coated). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d6ca63be-759e-4616-bd27-584ef3237109 (in Russ.) (accessed 17.02.2023).
14. Instructions for medical use of the drug Morphine long® (tablets with prolonged release, film-coated). Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cd17374f-48fc-412b-b192-750d7c4049f2 (in Russ.) (accessed 17.02.2023).
15. Decree of the Government of the RF of 30.06.1998 No. 681 (ed. of 15.06.2022) "On approval of the list of narcotic drugs, psychotropic substances and their precursors subject to control in the Russian Federation". Available at: <https://base.garant.ru/12112176/> (in Russ.) (accessed 17.02.2023).
16. Kress H.G., Koch E.D., Kosturski H., et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician*. 2014; 17 (4): 329–43.
17. Cochrane handbook. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. Available at: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08> (accessed 10.02.2023).
18. 2-way Contingency Table Analysis. Available at: <http://statpages.org/ctab2x2.html> (accessed 10.02.2023).
19. The State Register of manufacturers' maximum selling prices for medicines included in the list of vital and essential medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (in Russ.) (accessed 17.02.2023).
20. The Tax Code of the RF. Article 164. Tax rates. Available at: <http://nalogovyykodeks.ru/statya-164.html> (in Russ.) (accessed 17.02.2023).
21. Federal Law of 08.01.1998 No. 3-FZ "On narcotic drugs and psychotropic substances" (with amendments and additions). Available at: <https://base.garant.ru/12107402/> (in Russ.) (accessed 17.02.2023).
22. Order of the Ministry of Health of the RF of 22.04.2014 No. 183n "On approval of the list of medicines for medical use subject to subject-quantitative accounting" (with amendments and additions). Available at: <https://base.garant.ru/70705334/> (in Russ.) (accessed 17.02.2023).
23. Resolution of the Government of the RF of 27.05.2019 No. 667 "On amendments to the Resolution of the Government of the Russian Federation of December 29, 2007 No. 964". Available at: <http://government.ru/docs/all/122194/> (in Russ.) (accessed 17.02.2023).
24. Order of the Ministry of Health of the RF of 24.11.2021 No. 1094n "On approval of the Procedure for prescribing medicines, forms of prescription forms for medicines, the Procedure for registration of these forms, their accounting and storage, forms of prescription forms containing the appointment of narcotic drugs or psychotropic substances, the Procedure for their manufacture, distribution, registration, accounting and storage, as well as the Rules of registration prescription forms, including in the form of electronic documents". Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403037145/> (in Russ.) (accessed 17.02.2023).
25. Wiffen P.G., Derry S., Naessens K., Bell R.F. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015 (9): CD011460. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011460.pub2>.
26. Imanaka K., Tominaga Y., Etropolis M., et al. Ready conversion of patients with well-controlled, moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain on other opioids to tapentadol extended release. *Clin Drug Investig*. 2014; 34 (7): 501–11. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0204-3>.

Сведения об авторах

Пядушкина Елена Александровна – заместитель руководителя отдела клинко-экономического анализа АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-2027>; WoS ResearcherID: P-8218-2014; Scopus Author ID: 57220899848; РИНЦ SPIN-код: 1105-1621. E-mail: epядushkina@mail.ru.

Деркач Елена Владимировна – к.м.н., директор АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6207-9936>; РИНЦ SPIN-код: 2523-1670.

Палехов Александр Владимирович – руководитель цикла «Паллиативная медицинская помощь» Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь, Россия); член президиума, председатель комитета по применению опиоидных анальгетиков в клинической практике Российского общества по изучению боли; член президиума правления Российской ассоциации паллиативной медицины (Москва, Россия). РИНЦ SPIN-код: 9563-6198.

About the authors

Elena A. Pyadushkina – Deputy Head of Department of Clinical and Economic Analysis, National Center for Health Technology Assessment (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-2027>; WoS ResearcherID: P-8218-2014; Scopus Author ID: 57220899848; RSCI SPIN-code: 1105-1621. E-mail: epядushkina@mail.ru.

Elena V. Derkach – MD, PhD, Director, National Center for Health Technology Assessment (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6207-9936>; RSCI SPIN-code: 2523-1670.

Aleksandr V. Palekhov – Head of "Palliative Care" Cycle, Institute of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia); Presidium Member, Chairman of Committee on Using Opioid Analgesics in Clinical Practice, Russian Association for the Study of Pain; Board Presidium Member, Russian Association of Palliative Medicine (Moscow, Russia). RSCI SPIN-code: 9563-6198.