

Международный опыт применения опиоидных анальгетиков в ревматологической практике

А.Е. Каратеев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Ключевые слова: ревматические заболевания, хроническая боль, опиоиды, трамадол.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarateev@rambler.ru

Key words: rheumatic diseases, chronic pain, opioids, tramadol.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev aekarateev@rambler.ru

Симптоматическая терапия — комплекс лечебных мер, не оказывающих прямого влияния на прогрессирование заболевания, но обеспечивающих максимально полное купирование основных клинических проявлений, которые определяют страдание и снижение качества жизни пациента. Несомненно, в XXI в. лечение любой нозологической формы должно быть этиотропным (если это возможно) и патогенетически направленным. Однако даже самые совершенные методы лечения, влияющие на основные механизмы развития болезни, далеко не всегда позволяют добиться полного, а главное — быстрого контроля над ее симптомами. Прежде всего речь идет о боли — наиболее тягостном проявлении патологического процесса.

Для ревматологии эта проблема имеет огромное значение, поскольку боль — основной симптом поражения опорно-двигательного аппарата. Конечно, революционные достижения в области разработки новых методов патогенетической терапии, такие как внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), позволили существенно улучшить прогноз при многих тяжелых ревматических заболеваниях, прежде всего ревматоидном артрите (РА). Тем не менее рациональное и эффективное обезболивание остается необходимой составной частью ведения пациентов с ревматическими заболеваниями. Это связано с тем, что современная базисная противовоспалительная терапия не всегда обеспечивает терапевтический успех. Она не всегда может быть начата в дебюте заболевания (требуется время для уточнения диагноза, обследования, оценки эффекта базисных препаратов «первой линии» и т. д.). Кроме того, существенную часть пациентов с ревматическими заболеваниями, к сожалению, составляют лица, длительно болеющие и имеющие серьезное, необратимое повреждение суставов и позвоночника, которое уже невозможно «исправить» с помощью терапевтических методов. Это оправдывает широкое использование в ревматологической практике симптоматических анальгетиков, среди которых наиболее популярны парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1–3].

В ряде случаев боль, связанная с поражением опорно-двигательной системы, достигает очень высокой интенсивности и применение «стандартных» симптоматических средств, даже в максимальных дозах, уже не может существенно улучшить ситуацию. Например, выраженные болевые

ощущения, существенно нарушающие качество жизни, сопровождают развитие тяжелого деструктивного артрита и асептического некроза при РА и остеоартрозе (ОА); они являются нередким спутником центральной формы анкилозирующего спондилоартрита (АС) при наличии выраженного анкилоза и стойких функциональных нарушений; в ряде случаев крайне тягостно переносится хроническая боль в нижней части спины (БНЧС). И здесь вполне закономерно возникает вопрос об использовании более сильных обезболивающих средств с принципиально иным механизмом действия [1–3].

Речь идет о применении опиоидов. Несомненно, подавляющее большинство современных врачей считают эти препараты наиболее сильными анальгетиками, «золотым стандартом», эталоном эффективного купирования боли. Мы видим несомненный успех при использовании опиоидов в анестезиологии и онкологии — тех областях медицины, для которых борьба с болью является принципиальной задачей. Хотя недостатки наркотических анальгетиков очевидны (они могут вызывать серьезные осложнения и лекарственную зависимость), обходиться без них при лечении хирургической и онкологической боли современная медицина не может.

Интерес к данным препаратам оправдывает исторический опыт человечества, ведь составы на основе сока опиумного мака были первыми из известных людям обезболивающих средств. История их использования в медицинской практике насчитывает более 3500 лет. Первые упоминания о медицинском применении опиума встречаются в клинописных текстах Месопотамии. Однако началом современной эры использования опиоидов следует считать 1804 г., когда немецкий фармаколог Фридрих Сертюрнер выделил морфин в виде чистой субстанции. С началом широкого производства инъекционных игл (середина XIX в.) появилась возможность широкого применения раствора морфия для обезболивания в хирургии и травматологии. Этим тотчас воспользовались военные врачи: так, морфин прочно вошел в практику военной медицины в годы Гражданской войны в США (1861–1865 гг.). Именно тогда, кстати, врачи столкнулись с проблемой формирования наркотической зависимости после медицинского применения морфия (эта проблема ранее считалась связанной лишь со злоупотреблением опиумом). Более 100 тыс. раненых перенесли так называемую солдатскую болезнь — тяжелый абстинентный синдром, возникающий после введения высоких доз опиоидов [4].

Терапевты также крайне заинтересованы в столь мощном инструменте воздействия на болевой синдром. Вполне естественно предположить, что если опиоиды эффективны для купирования сильнейшей острой боли, при хирургических вмешательствах или тяжелых травмах, они окажутся столь же действенными и при терапевтических заболеваниях. Кроме того, неоспоримыми достоинствами опиоидов в отличие от наиболее популярных в терапевтической практике анальгетиков — НПВП являются минимальный риск развития опасных желудочно-кишечных осложнений, а также отсутствие прямого негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [2, 5–8].

Конечно, в ревматологической практике невозможно использовать наиболее эффективные наркотические анальгетики в их традиционной лекарственной форме — путем парентерального введения, поскольку этот метод чреват развитием угрожающих жизни осложнений. Однако имеется достаточное количество синтетических и полусинтетических препаратов, обладающих высоким анальгетическим потенциалом, но гораздо лучшей переносимостью, чем традиционные («сильные») опиоиды. Это такие популярные в США и Западной Европе препараты, как кодеин, оксикодон, декспропоксифен и др. (табл. 1), а также стоящий несколько особняком препарат трамадол, именуемые в англоязычной литературе «слабыми» («week») опиоидами. Кроме того, создание особых лекарственных форм с предсказуемым лечебным действием и существенно более низким риском осложнений (типа трансдермальной системы — ТДС и таблеток с контролируемым замедленным высвобождением действующего вещества) сделало возможным применение в терапевтической практике даже наиболее сильных наркотических опиоидов, таких как фентанил и морфин [4].

К сожалению, в нашей стране из-за громоздкой и неоправданно сложной системы регистрации и учета опиоидных анальгетиков врачам терапевтических специальностей из всего разнообразия препаратов этого ряда реально доступен только трамадол [5]. Лишь проявив немалое упорство и настойчивость в некоторых особых случаях врач может получить возможность использовать у больного с неонкологической болью ТДС с фентанилом (ТДФ). Конечно, у нас имеются некоторые комбинированные анальгетики на основе НПВП и парацетамола, содержащие маленькую дозу кодеина (<10 мг). Однако такая добавка, скажем прямо, едва ли может принципиально повысить эффективность анальгезии. Тем не менее мы должны больше знать о возможностях использования опиоидов в ревматологической практике, их эффективности и безопасности, а также, и это самое главное, об их достоинствах и недостатках по сравнению с другими анальгетиками.

«Законодателем моды» в вопросах использования опиоидов в терапевтической практике являются США. С подачи медицинской общественности этой страны хроническая боль в развитых странах рассматривается не только как проявление той или иной болезни, но и как фактор, существенно ущемляющий право человека на достойное существование. С этой точки зрения боли должна быть объявлена беспощадная война (в которой хороши все средства), а предложение терпеть страдание представляется совершенно абсурдным. Неэффективное купирование боли при наличии огромного разнообразия анальгетических средств может стать предметом серьезного недовольства больного и поводом для юридического преследования лечащего врача [4, 9].

Можно предположить, что широкое использование опиоидов в США и Западной Европе связано также с тем, что существенная часть населения этих стран хорошо знакома с анальгетическими возможностями некоторых наркотических средств. Ведь юность людей в возрасте старше 55 лет, составляющих сегодня основной контингент лиц с хроническими болевыми синдромами, приходилась на 60–70-е годы, когда «легкие» наркотики были доступны и составляли *неотъемлемую часть* (именно так!) молодежной культуры тех лет. И в настоящее время некоторые пациенты с хронической болью используют, например, марихуану как действенное анальгетическое средство, а ряд врачей активно выступают за легализацию каннабиноидов в медицинской практике [10, 11].

Поэтому, учитывая легкую доступность «слабых» опиоидов и достаточно свободную (по сравнению с Россией) процедуру выписки «сильных» опиоидов, не следует удивляться тому, что эти препараты применяются в клинической практике западных стран все чаще. Так, в США за последнее десятилетие (с 1997 по 2006 г.) терапевтическое применение морфина возросло на 184%, гидрокодона — на 231%, фентанила — на 450%, оксикодона — на 899%, а метадона — на 1129% (!) [12].

В целом количество назначений обезболивающих препаратов с жестким рецептурным контролем увеличилось за этот период на 154%. Существенно возросли и используемые дозы, а также сроки применения данных препаратов, что хорошо демонстрирует среднее количество опиоидов, принятых пациентами: оно поднялось с 74 до 329 мг. Суммарное количество опиоидов, используемых в США с терапевтическими целями, удивляет: в 1997 г. оно составило 50,7 тонны, а в 2006 г. — уже 115,3 тонны, и существенная часть этих препаратов используется для лечения боли, связанной с патологией опорно-двигательной системы, прежде всего БНЧС и ОА [12].

Так, G. Franklin и соавт. [13], проанализировав лекарственные назначения у 1883 работающих американцев, у которых было документировано развитие БНЧС, показали, что опиоиды были использованы в 781 (42%) случае. При этом 111 пациентов (т. е. 16%), которым назначали опиоиды, вынуждены были регулярно принимать эти лекарства не менее 12 мес.

В качестве иллюстрации американского опыта применения опиоидов уместно привести описание клинического случая, представленного в 2008 г. в журнале американской медицинской ассоциации (JAMA) [14].

Больной С., 50 лет, страдает хронической БНЧС. В 70-е годы появилась постоянная боль в правой ноге, по данным миелограммы диагностирована грыжа диска. В 1977 г. проведена дискэктомия L₅—S₁, после чего наступило умеренное улучшение. Появилась БНЧС, которую лечили с помощью физиотерапии, неопиоидных и опиоидных анальгетиков. В последующие 10 лет сохранялась боль в спине и обеих ногах при нагрузке. Резкое ухудшение наступило в 1994 г. после падения в ванной. Для купирования локальной боли назначали инъекции глюкокортикоидов с умеренным успехом. В 1996 г. повторная дискэктомия — боль в правой ноге уменьшилась, но сохранилась БНЧС. После операции получил травму правой ноги, что замедлило выздоровление. В 1996—2002 гг. проводились блокады фасеточных суставов, эпидуральные инъекции, физиотерапия — все без эффекта. С 2003 г. признан больным с хронической болью. Получает метадон и оксикодон с ацетаминофеном с умеренным эффектом, но хотел бы получать более эффективную терапию.

Таблица 1. Фармакологические свойства опиоидов, используемых в медицинской практике

Препарат	Механизм действия	Коммерческие препараты	Эффективность (морфин 20 мг = 1)	Период полувыведения, ч	Риск привыкания
Бупренорфин	Слабый $\mu 1,2$ -агонист, к-антагонист	Раствор для инъекций 0,003%, ТДС 32; 52,5 и 70 мкг/ч, таблетки сублингвальные от 0,4 до 8,0 мг*	0,7	1,2–7,0	Средний
Бупрофанол	Слабый $\mu 1,2$ -агонист, к-агонист	Раствор для инъекций 2%	0,1	3	Низкий
Гидрокодон	Слабый $\mu 1,2$ -агонист	В составе комбинированных препаратов, содержащих парацетамол и НПВП*	0,5	2,5–4	Средний
Гидрохлорид морфин	$\mu 1,2$ -агонист, слабый δ , к-агонист	Таблетки и капсулы от 0,5 до 32 мг (замедленного высвобождения), раствор для инъекций, свечи, ТДС*	7–11	2–3	Высокий
Дигидрокодеин	Слабый $\mu 1,2$ -агонист	ДГК континус таблетки пролонгированного действия 60; 90; 120 мг	0,5	2,5–4	Средний
Кодеин	Слабый $\mu 1,2$ -агонист	Таблетки кодеин 50 и 100 мг*; в составе комбинированных препаратов с НПВП и парацетамолом (8–10 мг) – солпадеин, ну-рофен плюс, седалгин-Н и др.	0,5	2,5–3,0	Средний
Леворфанол	$\mu 1,2$ -агонист, слабый δ , к-агонист, NMDA-антагонист	Раствор для подкожных инъекций, таблетки 4 мг*	4–8	11–16	Высокий
Металон	$\mu 1,2$ -агонист	Таблетки 40 мг*	1	24–150	Высокий
Меперидин (петидин)	Слабый $\mu 1,2$ -агонист, слабый δ -агонист с выраженным антихолинергическим действием	Раствор для инъекций 5%, таблетки 25 мг*	0,1	3	Низкий
Морфин	$\mu 1,2$ -агонист, слабый к-агонист	Раствор для инъекций 1,0 мл 1%; МСТ континус (перорально) 50; 100 мг	–	3, 12 (МСТ континус)	Высокий
Налбуфин	к-агонист, слабый $\mu 1,2$ -антагонист	Раствор для инъекций 2%	1,0	2,5–3	Низкий
Оксикодон	$\mu 1,2$ -агонист; к-агонист	В составе комбинированных препаратов, содержащих парацетамол и НПВП*	1	2,5–3	Средний
Оксиморфон	$\mu 1,2$ -агонист, слабый δ , к-агонист	Таблетки 5; 10; 20; 40 мг*, раствор для инъекций 1%*	10	7–9	Высокий
Пентазоцин	к-агонист, слабый $\mu 1,2$ -антагонист	Раствор для инъекций 3%, таблетки 50 мг	0,1	3–4	Низкий
Пропоксифен (декспропоксифен)	Слабый $\mu 1,2$ -агонист, оказывает антихолинергическое действие, слабый СИОЗС	В составе комплексных анальгетиков (30–100 мг), содержащих парацетамол или аспирин*	0,5	3,6–6,5	Высокий
Промедол	$\mu 1,2$ -агонист	Раствор для инъекций 1; 2%; таблетки 25 мг	~1	3–4	Высокий
Просидол	$\mu 1,2$ -агонист	Раствор для инъекций 1%; таблетки 25 мг; таблетки буккальные 20 мг	Не известна	1–6	Низкий

Препарат	Механизм действия	Коммерческие препараты	Эффективность (морфин 20 мг = 1)	Период полувыведения, ч	Риск привыкания
Фентанил	μ 1,2-агонист	Раствор для инъекций 0,005%, ТДС (12,5; 25; 50; 75 и 100 мкг/ч), буккальная форма, детская трансбуккальная форма (пеленцы)*	80	0,5	Высокий

Примечание. * — препарат в России не зарегистрирован.

Из этого короткого описания ясно, что речь идет о действительно тяжелой ситуации. Мало того, что у пациента исходно имелась стойкая БНЧС, связанная с наличием грыжи диска, течение болезни явно ухудшилось из-за последстий неудачной операции. Осложнения после хирургического лечения БНЧС, проявляющиеся стойкими расстройствами функции позвоночника, быстрым развитием вторичного артроза и усилением хронической боли, к сожалению, не редкость. Большое число пациентов с этой патологией досталось современной медицине в наследство от чрезмерной хирургической активности прошлых лет, когда операции по поводу грыжи диска были чрезвычайно широко распространены как метод радикального лечения не только хронической, но и острой БНЧС. Для обозначения подобных осложнений в англоязычной литературе даже введен специальный термин failed back surgery syndrome (FBSS) — синдром неудачной операции на позвоночнике. Сложность данного клинического случая усугубляется наличием у пациента множественной коморбидной патологии. У него имеются «артериальная гипертензия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сезонная аллергия, депрессия, анемия и гиперлипидемия, а в 1990 г. больной перенес тонзиллэктомию и удаление аденоидов по поводу обструктивного ночного апноэ».

Назначения, сделанные пациенту, должны были бы ужаснуть некоторых отечественных специалистов, являющихся принципиальными противниками полипрагмазии, поскольку он получает: «клоназепам 1 мг 3 раза в день; циклобензапирин 10 мг 3 раза в день; метадон 40 мг вечером, 30 мг в полдень и 40 мг на ночь; напроксен 500 мг 2 раза в день и оксикодон-парацетамол (5 мг/325 мг) до 4 раз в день «по требованию». Он также принимает аторвастатин, фенофибрат, лизиноприл/гидрохлортиазид, омега-3, ранидин, сертралин и верапамил. Больной не курит и не злоупотребляет алкоголем, но иногда курит марихуану для контроля боли».

Как видим, когда были исчерпаны практически все легальные (парацетамол, НПВП, «слабые» опиоиды в сочетании со вспомогательной терапией) и нелегальные методы фармакотерапии боли, лечащий врач перешел к «сильному» опиоиду — метадону. Это фактически жест отчаянья. Ведь запрещенный в России метадон, хотя и применяется в западных странах в качестве средства для преодоления опиоидной зависимости (в том числе героиновой), сам способен ее вызывать достаточно быстро; кроме того, регулярный прием этого мощного препарата может приводить к развитию угрожающих жизни осложнений, таких как нарушение сердечного ритма и депрессия дыхания. По данным статистики, в США в 2004 г. было отмечено 3849 летальных исходов, связанных с этим «безопас-

ным» лекарством [15]. Но самое поучительное в этом наблюдении то, что даже использование сильного наркотического анальгетика не позволило радикально улучшить состояние пациента.

В Европе опиоиды не столь популярны, как в США; тем не менее они очень широко используются у больных при ревматических заболеваниях. В этом плане весьма показательна работа шведских эпидемиологов М. Brattwall и соавт. [16], которые проанализировали назначение пероральных анальгетиков у 23 457 больных с мышечно-скелетной болью с 2004 по 2008 г. Как и ожидалось, лидировали НПВП, их назначили 79% больных. Остальным пациентам (21%) были выписаны рецепты на опиоиды — наиболее часто применялся трамадол (9% всех назначений анальгетиков), затем кодеин (7%) и декспропоксифен (5%).

Перейдем к реальной оценке терапевтического потенциала опиоидов при лечении хронической боли. Как известно, все препараты этого ряда представляют собой агонисты или агонисты/антагонисты нескольких видов эндорфиновых рецепторов ЦНС — μ , Δ и κ . Их действие определяется активацией антиноцицептивной системы, естественного регулятора передачи болевого импульса. В острой ситуации влияние опиоидов подобно физиологическому действию эндорфинов, только во много раз сильнее, они «перекрывают» главный путь передачи болевого сигнала, возникшей вследствие активации периферических ноцицепторов. Поэтому при остром тканевом повреждении любого генеза опиоиды очень действенны [4]. При хронической боли ситуация иная, патогенез этого страдания определяется множеством компонентов, на которые опиоиды не влияют. В частности, они не подавляют синтез провоспалительных медиаторов, а значит, не влияют не только на периферический компонент развития боли, но и на процесс «нейронального воспаления» и феномен «взвинчивания», столь важные для формирования хронического болевого синдрома. Поэтому едва можно ожидать при хронической боли столь же высокой эффективности опиоидов, как при острой боли.

В качестве примера, демонстрирующего весьма умеренную эффективность даже «сильных» опиоидов при хронических ревматических заболеваниях, можно привести масштабное европейское исследование Е. Kalso и соавт. [17]. В это рандомизированное клиническое исследование (РКИ) было включено 680 больных с хронической БНЧС (61% женщин, средний возраст — 52 года, средняя длительность болезни — 12,5 года). Согласно плану исследования, пациенты в течение 13 мес получали перорально морфин замедленного высвобождения или ТДФ, причем доза препарата подбиралась индивидуально методом титрования в зависимости от выраженности боли и переноси-

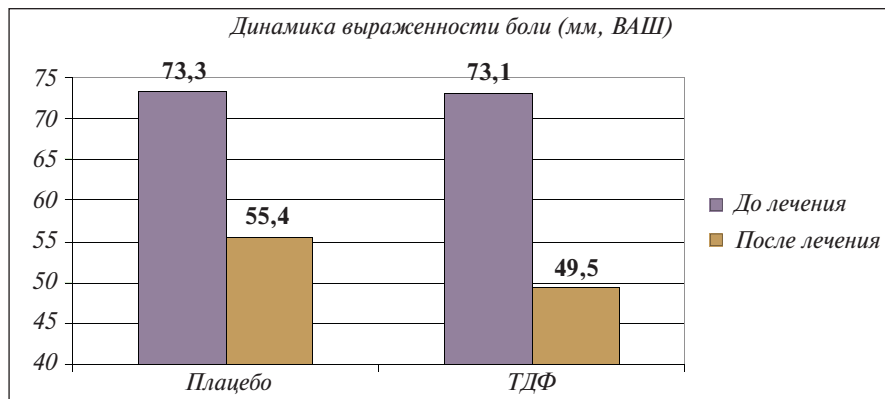


Рис. 1. Применение ТДФ у больных ОА с неэффективностью НПВП и «слабых» опиоидов ($n=399$, 6 нед) [18]

мости терапии. В исследование не включали больных, до этого регулярно получавших «сильные» опиоиды. Выраженность боли оценивали по ВАШ в покое, при движении, днем и ночью и фиксировали в дневнике; терапевтическое действие препаратов оценивали постоянно в ходе исследования. Оказалось, что существенное улучшение состояния (на 30% и более в сравнении с исходным) было достигнуто лишь у половины пациентов: у 55% при использовании морфина и у 54% — ТДФ. У 4 и 5% больных лечение было прервано из-за неэффективности, а у 31 и 37% — из-за различных побочных эффектов.

Близкие результаты получили R. Langford и соавт. [18], изучая эффективность ТДФ по сравнению с плацебо у 399 больных с тяжелым ОА крупных суставов. Это были пациенты (преимущественно женщины, средний возраст — 66 лет) с выраженной стойкой болью, нуждающиеся в проведении эндопротезирования. Достаточно сказать, что средняя выраженность болевых ощущений (по ВАШ) составляла у них 73 мм. Ни прием НПВП, ни «слабые» опиоиды не позволяли контролировать симптомы заболевания. ТДФ назначали из расчета 25 мг/ч с возможным увеличением дозы до 100 мг/ч. При этом больные могли продолжать прием назначенных ранее НПВП, а также парацетамола до 4 г/сут.

Завершила исследование лишь половина пациентов ($n=199$). Через 6 нед терапии использование ТДФ позволило достичь статистически более выраженного эффекта: площадь под кривой ВАШ в зависимости от времени лечения составила 20,0 и 14,6 мм соответственно ($p=0,007$). Однако абсолютная выраженность анальгетического действия была достаточно умеренной — в среднем боль (по ВАШ) снизилась на $17,9 \pm 1,9$ мм при использовании плацебо и на $23,6 \pm 1,8$ мм на фоне применения ТДФ (рис. 1). Любопытно, что в этом исследовании четко проявился эффект плацебо. Так, в лечебной группе большинство (60%) пациентов оценили терапию как более эффективную по сравнению с предыдущим лечением. Однако такую же оценку плацебо дали 35% больных контрольной группы, которым, напомним, уже не помогали ни НПВП, ни «слабые» опиоиды (!).

Понятно, что побочные эффекты гораздо чаще возникали на фоне ТДФ. Хотя всем больным было разрешено использовать метоклопрамид для купирования тошноты и слабительные для предотвращения запора, различные лекарственные осложнения стали причиной отмены терапии у 26% пациентов, использовавших ТДФ, и лишь у 8% — плацебо.

Столь же умеренные результаты были получены в ходе исследования J. Caldwell и соавт. [19], в котором 295 больных ОА, испытывавших выраженную боль, в течение 4 нед получали морфин в виде таблеток с замедленным высвобождением (1 раз в день) или плацебо. Хотя на фоне приема «сильного» опиоида отмечалось статистически более значимое уменьшение боли, оно составило в среднем лишь 22% от исходного уровня. Такое улучшение представляется незначительным, ведь в группе плацебо состояние пациентов улучшилось в среднем на 14%.

В то же время в ряде случаев при правильном подборе дозы и тщательной оценке переносимости применение «сильных» опиоидов позволяет достичь весьма существенных результатов. Это подтверждают данные нескольких открытых исследований, в том числе достаточно крупных, продемонстрировавших успешный опыт применения ТДФ при РА [20]. Так, в работе немецких ученых M. Berliner и соавт. [21] ТДФ назначали на 30 дней 227 больным РА с выраженной болью, не купировавшейся стандартной терапией. Авторы отметили значительное улучшение — снижение уровня боли в 2 раза (в среднем с 8 до 4 баллов по 11-балльной ВАШ). При этом переносимость терапии была хорошей, побочные эффекты отмечались не более чем у 10% больных.

Проблемы, связанные с назначением морфина и фентанила, характерны и для других представителей этой лекарственной группы. В качестве примера можно привести данные 6-недельного исследования эффективности и безопасности гидроморфона и оксикодона у 138 больных ОА, у которых применение неопиоидных анальгетиков не позволило контролировать симптомы заболевания. Опиоиды (гидроморфон и оксикодон) были использованы в виде пероральных форм с замедленным высвобождением действующего вещества — один в начальной дозе 8 мг 1 раз в день, а другой по 10 мг 2 раза в день. Под влиянием этой терапии наступило значимое улучшение состояния пациентов, которые оценили действие обоих препаратов как благоприятное: и в той и в другой группе уровень облегчения боли составил в среднем 2,3 пункта (по шкале от 0 до 4). Однако в целом успех был не столь велик. Например, интенсивность боли снизилась на 0,6 и 0,4 пункта (шкала от 0 до 3), а общее самочувствие улучшилось на 1,0 и 1,2 пункта (шкала от 1 до 5). И, как всегда при использовании опиоидов, было много осложнений, которые являлись причиной прерывания терапии у 35,2 и 32,8% больных в каждой группе [22].

Реальная клиническая практика также показывает умеренную эффективность опиоидов. Так, в упомянутом выше исследовании G. Franklin и соавт. [13] приведены результаты опроса пациентов, касающиеся уровня обезболивания. Значимое уменьшение боли и улучшение функции (>30% от исходного уровня) отмечены лишь у 26% больных, получавших эти препараты в течение короткого времени, и у 16% получавших их длительно.

Неутешительные выводы о перспективах использования опиоидов для лечения боли при ОА сделали швейцарские исследователи E. Nüesch и соавт. (база данных

Cochrane) [23]. Они провели метаанализ исследований, в которых изучались сравнительная эффективность и безопасность различных препаратов этой группы: 3 РКИ перорального кодеина, 4 РКИ перорального оксикодона, 2 РКИ оксиморфина, по 1 РКИ ТДФ и перорального морфина. По сравнению с плацебо активная терапия обеспечивала статистически значимое облегчение страданий и улучшение функционального статуса; однако абсолютное значение благоприятного эффекта, по мнению авторов, было не слишком велико и не компенсировало высокий риск развития побочных эффектов. Так, лекарственные осложнения, требующие прерывания терапии, при назначении опиоидов возникали в 4 раза чаще, чем при использовании плацебо. Авторы высказывают мнение о нецелесообразности рутинного использования опиоидных анальгетиков при ОА.

Столь же скептическими являются выводы В. Martell и соавт. [24], выполнивших метаанализ 9 РКИ, в которых оценивали эффективность и безопасность опиоидных анальгетиков при лечении БНЧС. Анализ суммарных результатов 4 РКИ позволил заключить, что лечебное действие опиоидов не отличалось от такового плацебо. Лишь в 5 других исследованиях показано статистически значимое (но умеренное) снижение выраженности боли и улучшение функции позвоночника. Важно отметить, что формирование лекарственной зависимости и привыкания при использовании опиоидов наблюдалось у 5–24% больных.

Возможность развития лекарственной зависимости при длительном использовании как «сильных», так и «слабых» опиоидов вызывает серьезное беспокойство врачей и организаторов медицины. Хотя ряд специалистов указывает на достаточно низкий риск развития этого неприятного осложнения, ссылаясь на опыт большого числа клинических исследований, тем не менее данные В. Martell и соавт. свидетельствуют об обратном. Правда, нужно иметь в виду, что многие пациенты, включенные в анализируемые РКИ, до этого уже длительно получали опиоиды, т. е. имели определенную предрасположенность к развитию зависимости. Кроме того, у пациентов с хронической болью сложно выделить истинную физическую зависимость от психической. Ведь существенная часть лиц, вынужденных длительно принимать сильнодействующие анальгетики (особенно если те достаточно эффективны), отказываются ограничить их прием, опасаясь «прорыва» боли [25, 26].

Особенностью этого класса анальгетиков, в том числе и «слабых» опиоидов, является постепенное снижение эффекта, требующее повышения суточной дозы. В этом плане весьма показательны 3-летнее наблюдательное исследование эффективности полусинтетического опиоида оксикодона у 233 больных с ОА, БНЧС и диабетической полинейропатией. В целом терапия дала хорошие результаты и позволила успешно контролировать боль длительное время. Правда, подавляющее большинство участников выбыли из исследования по разным причинам, так что на момент его окончания их осталось только 39. При этом у 44% пациентов потребовалось увеличение дозы к концу 3-го месяца наблюдения, у 23% — к 4–6-му и у 17% — к 10–12-му месяцу [27].

Это положение подтверждает работа G. Franklin и соавт. [13]: если пациенты с БНЧС в первом квартале лечения получили в среднем суммарно 2364 ± 4019 мг оксикодона (в эквиваленте морфина), то к концу первого года (в тех случаях,

когда требовалось столь длительное лечение опиоидами) — уже 3824 ± 5998 мг.

Необходимость повышения дозы наркотических анальгетиков в процессе длительной терапии хронической боли — серьезная проблема, поскольку является одним из важнейших факторов формирования лекарственной зависимости. Естественно, что чем выше доза мощного анальгетика, тем сложнее отказаться от его приема (даже при возникновении тех или иных осложнений) или перейти на альтернативное лечение [28].

Важнейшей проблемой, связанной с применением опиоидов, как видно из приведенных выше данных, является их плохая переносимость. Часто они вызывают крайне неприятные побочные эффекты, с трудом поддающиеся контролю: тошноту, рвоту, запор, головокружение, головную боль, сонливость (и наоборот, бессонницу), вялость и т. д. Наркотические анальгетики (характерно для морфина) способны вызывать выброс гистамина, что иногда проявляется выраженной кожной (псевдоаллергической) реакцией. Не следует забывать и о риске опасных осложнений, которые в большей степени свойственны «сильным» опиоидам, но могут в ряде случаев возникать и при использовании более мягких представителей данной лекарственной группы. Это депрессия дыхания, задержка мочеиспускания, нарушения сердечного ритма (особенно часто при использовании метадона) [9, 28].

Центральные побочные эффекты опиоидов могут стать серьезной угрозой для пожилых пациентов с нарушениями функции опорно-двигательной системы и остеопорозом, поскольку хорошо известна связь между головокружением, нарушением сна и падениями. Вопрос о влиянии психотропных препаратов на частоту переломов крупных костей (в частности, шейки бедра) у пожилых являлся предметом специального анализа и ряда крупных популяционных исследований. Риск подобного осложнения тем более вероятен, если речь идет о длительном применении опиоидов без должного контроля за пожилым пациентом [29–31].

Сенсационные данные, заставляющие во многом пересмотреть представление о риске осложнений при использовании опиоидов, опубликованы в 2010 г. D. Solomon и соавт. [32] проанализировали серьезные осложнения на фоне приема различных анальгетиков у 12 840 жителей США, страдавших ОА крупных суставов (США, 1999–2005 гг.). Неселективные НПВП традиционно повышали риск развития желудочно-кишечных кровотечений; опиоиды и селективные НПВП (коксибы) были в этом плане гораздо безопаснее. Но риск кардиоваскулярных катастроф был максимальным не у лиц, получавших коксибы (HR 1,28), что было бы естественно, а на фоне приема опиоидов (HR 1,77). Самое неприятное, что наркотические анальгетики значительно увеличивали риск переломов, связанных с падениями (HR 4,47), чего не наблюдалось при лечении НПВП. В итоге опиоиды обусловили наибольший риск госпитализации из-за лекарственных осложнений (HR 1,68).

Приведенные здесь исследования наглядно демонстрируют, что при лечении опиоидами могут возникнуть определенные сложности и что они не являются магическим средством, разом прекращающим страдания больных. Очевидно, есть большой контингент лиц с заболеваниями опорно-двигательной системы, которым даже «сильные» опиоиды помогают очень слабо или не помогают совсем. Кроме того,

их переносимость и безопасность оставляют желать лучшего. Однако все это не дает оснований отказываться от их применения в терапевтической практике. Опиоиды — важный и нужный класс анальгетических препаратов, и задача современной медицины — разрабатывать способы их более успешного и безопасного применения.

В первую очередь для повышения эффективности опиоидов необходимо понять, в каких ситуациях они действуют наилучшим образом. Этот вопрос был предметом специального рассмотрения E. Kalso и соавт. [17], которые сравнивали лечебное действие ТДФ и морфина при хронической БНЧС. Результаты длительного масштабного исследования позволили сделать вывод, что единственным четким показателем, позволяющим прогнозировать успех длительного использования опиоидов, является выраженность облегчения боли в первые недели после начала терапии. Так, у подавляющего большинства пациентов, у которых к первому месяцу лечения опиоидами не достигнуто улучшения самочувствия, хорошего ответа на лечение не отмечалось и в дальнейшем.

Ни пол, ни возраст пациентов, ни исходная выраженность болевого синдрома на эффективность терапии не влияли. Правда, пациентам старшего возраста для хорошей анальгезии требовались меньшие дозы ТДФ и морфина, чем молодым. Важным фактором, который влиял на эффективность опиоидов, как показал мультивариантный анализ, было наличие нейропатической боли (нередкого проявления хронической БНЧС), при которой наркотические анальгетики оказались достоверно слабее, чем при ноцицептивной боли.

Важным фактом, который отмечен авторами, является дозозависимость терапевтического влияния опиоидов. Так, у пациентов, у которых в процессе титрования доза изучаемых препаратов была повышена до максимально допустимой (>100 мкг/ч для ТДФ и >390 мг/сут для морфина), эффективность купирования боли оказалась достоверно выше. Улучшение состояния $\geq 30\%$ по сравнению с исходным в этой подгруппе было достигнуто у 70% больных, а среди получавших меньшие дозы — у 54% ($p=0,043$) [17].

Предшествующая терапия опиоидами не снижает их эффективность. Такие данные были получены J. Peniston и E. Gould, изучавшими факторы, влияющие на лечебное действие оксиморфона у пациентов с хронической БНЧС. Материалом для анализа стали результаты 12-недельного плацебо-контролируемого РКИ ($n=347$). Оксиморфон существенно превосходил плацебо, хотя чаще вызывал лекарственные осложнения. При этом ни пол, ни возраст больных не влияли на его эффективность. Разницы в обезболивающем действии у лиц, которые впервые получали опиоиды или принимали их раньше, не было. Так, число отмен препаратов из-за неэффективности в этих подгруппах было равным (11,4 и 11,6%) [33].

Важными, но малоизученными проблемами остаются индивидуальная чувствительность к болевой стимуляции и особенности фармакодинамики опиоидов, которые могут влиять на их эффективность. Так, индивидуально низкий порог ощущения боли, который рассматривается в качестве одной из наиболее важных причин развития таких страданий, как фибромиалгия и хроническая БНЧС, может в существенной степени определять и выраженность действия обезболивающих средств. В то же время возможны мутации генов, отвечающих за различные варианты μ -рецепторов, снижающих их аффинность к молекулам экзогенных опиоидов. Эффект

данного типа анальгетиков также может изменяться вследствие мутаций гена цитохрома P450 и катехол-О-метилтрансферазы, отвечающих за метаболизм опиоидов и нейротрансмиттеров, играющих важнейшую роль в передаче болевого импульса. К сожалению, фармакогенетические исследования, которые позволяют определить индивидуальные особенности «поведения» того или иного лекарства в организме человека, из-за дороговизны и сложности интерпретации пока не вошли в широкую клиническую практику [34–36].

Как отмечено выше, одно из основных ограничений при использовании опиоидов — большое число побочных эффектов. Четких рекомендаций по их предупреждению не разработано. Для профилактики и купирования желудочно-кишечных осложнений целесообразно применять прокинетики центрального действия. Однако насколько эта мера эффективна, сказать трудно. Так, использование антагониста серотониновых рецепторов метоклопрамида в исследовании R. Langford и соавт. [18] привело лишь к умеренному облегчению тошноты и рвоты и не уменьшило число лиц, прервавших терапию ТДФ из-за этих неприятных симптомов.

Использование опиоидов имеет и социальный аспект, который также надо учитывать. Американские врачи нередко сталкиваются с ситуацией, когда больные с низким доходом продают опиоидные анальгетики, пользующиеся высоким спросом на нелегальном рынке. Кроме того, рецепт на наркотический препарат может быть украден или потерян и в дальнейшем стать предметом криминальной активности. Поэтому врач должен объяснить пациенту, что рецепт — важный документ и относиться к нему нужно ответственно. Крайне важно подтверждать, что пациент действительно принимает назначенное лекарство. С этой целью периодически проводят анализ мочи (экспресс-тест на наличие наркотиков) или даже высокоточную жидкостную хроматографию для точного определения концентрации конкретного препарата [9].

Больные, включенные в программу лечения хронической боли с использованием наркотических анальгетиков, должны подписывать информированное согласие. Важнейшей частью этого документа являются пункты о согласии на проведение регулярного врачебного контроля за соблюдением правил терапии опиоидами, включая подсчет принятых таблеток (или иной лекарственной формы). При этом отдельно оговариваются ситуации, в которых лечение будет прервано, в частности при развитии зависимости и нецелесообразном использовании препарата.

Правила применения наркотических анальгетиков в виде алгоритма «десять шагов» представлены в руководстве, выпущенном Американским обществом врачей интервенционной терапии боли (ASIPP) (табл. 2) [9].

Суммируя приведенные данные, для четкого понимания места опиоидов при лечении ревматических заболеваний приведем мнение ведущих американских экспертов, являющихся, как уже было отмечено, «законодателями моды» в этом вопросе. Их мнение выражено в руководстве ASIPP (2008) и основано на анализе всех доступных данных о применении опиоидов при лечении хронической боли у пациентов с неонкологическими заболеваниями (методические обзоры, метаанализы и результаты наиболее крупных РКИ). В соответствии с принятой в последние годы в США градацией эксперты определили «силу» рекомендации по использованию опиоидов как 2А — это «слабая» рекомендация. Она основана на доказательствах высокого уровня (по-

Таблица 2. «Десять шагов»: алгоритм длительного назначения опиоидов при хронической боли (адаптировано из [9])

«Десять шагов»	
1	Первоначальная всесторонняя оценка
2	Формулировка диагноза: рентгенологическое исследование, магнитно-резонансная, компьютерная томография, нейрофизиологическое исследование; оценка психологического статуса; точные диагностические мероприятия
3	Определение медицинских показаний (отсутствие улучшения от предыдущего лечения или необходимость дополнительной терапии): физикальная диагностика; оценка предыдущей обезболивающей терапии; оценка состояния больного; поведенческая терапия
4	Оценка соотношения пользы и риска терапии: принятие решения о целесообразности применения опиоидов
5	Определение цели терапии
6	Получение информированного согласия больного
7	Начальный этап подбора дозы (до 8–12 нед): начинать с маленьких доз; использовать комбинацию опиоидов, НПВП и адъювантной терапии Прекращение лечения: при отсутствии обезболивания; при появлении побочных эффектов; при отсутствии улучшения функционального статуса
8	Стабильная фаза (умеренные дозы) с ежемесячным контролем эффекта (оценка по четырем «а»): аналгезия; активность; абстрактное поведение; анализ побочных эффектов Лечение побочных эффектов
9	Наблюдение за выполнением назначений: контроль за рецептами; выявление приема запрещенных средств; подсчет упаковок использованного препарата
10	Оценка результатов: хороший — продолжить лечение: использование стабильной дозы; эффективное обезболивание и хорошая физическая активность; отсутствие злоупотребления и побочных эффектов плохой — прекратить лечение: существенное повышение дозы; отсутствие значимого обезболивания, низкая физическая активность; злоупотребление препаратом; развитие побочных эффектов; несоблюдение назначений

лученных в ходе хорошо организованных РКИ и масштабных наблюдательных исследованиях), свидетельствующих о том, что преимущества опиоидов граничат с риском и проблемами. «Слабость» рекомендации говорит о том, что опиоидные анальгетики могут быть эффективны далеко не всегда и их действие зависит от клинической ситуации и социального уровня пациента [9].

Трамадол

Трамадол (4-фенил пиперидиновый аналог кодеина) — единственный *реально* доступный российским ревматологам опиоид на момент написания данной статьи [5]. Препарат разработан немецкой компанией «Грюненталь» в 1962 г. и с конца 70-х годов прошлого века (начал продаваться в Европе в 1977 г.) и по сегодняшний день является одним из наиболее известных и продаваемых обезболивающих средств во всем мире. Трамадол — центральный анальгетик с комбинированным действием и свойствами слабого агониста μ -, Δ - и κ -опиоидных рецепторов: он связывается с ними в 6000 раз слабее, чем морфин, и в 5–10 раз слабее, чем кодеин. Тем не менее трамадол вызывает стойкую стимуляцию опиоидной антиноцицептивной системы, уступая морфину по обезболивающему потенциалу примерно в 10 раз. Кроме того, препарат проявляет свойства селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина, что сближает его с антидепрессантами из группы СИОЗС, обеспечивая дополнительный путь воздействия на восходящую передачу болевого импульса. Кроме того, тра-

мадол влияет на Ca^{2+} -каналы мембраны нейронов, снижая чувствительность нервных окончаний и ослабляя болевую афферентацию. При этом способность трамадола оказывать действие на серотонинергическую систему может иметь даже большее значение для получения быстрого анальгетического эффекта, чем его потенциал слабого агониста μ -рецепторов [4, 5, 37, 38].

Столь многоплановое влияние обеспечивает успех при использовании трамадола в тех ситуациях, когда классические опиоиды и неопиоидные анальгетики оказываются малоэффективными, в частности при невропатической боли и фибромиалгии [39–42].

Примером успешного применения трамадола при фибромиалгии является исследование R. Bennett и соавт., в котором 313 пациентов с фибромиалгией, испытывавших выраженную распространенную боль, в течение 3 мес получали комбинированный препарат трамадол 37,5 мг + парацетамол 325 мг 4 раза в сутки или плацебо. Оценку эффективности проводили через 3 мес. Отмечена четкая разница между основной и контрольной группами: выраженность боли (по ВАШ) в конце исследования составила 53 и 65 мм ($p < 0,001$), облегчение боли (6-балльная шкала) — $1,7 \pm 1,4$ и $0,8 \pm 1,3$ пункта ($p < 0,001$). Кроме того, наблюдалось существенное улучшение качества жизни, что выразилось в статистически значимом различии ряда показателей SF-36, а также FIQ [41].

Одно из первых исследований, в котором показан хороший терапевтический потенциал трамадола при фи-

бромалигии, проведено в нашей стране (Н.В. Чичасова и соавт.) [42].

Важным достоинством трамадола является обилие лекарственных форм: он представлен в виде простых таблеток, таблеток и капсул с контролируемым высвобождением (в том числе 24-часового действия), ректальных свечей и раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Для ревматологической практики трамадол имеет чрезвычайно большое значение, поскольку по многим параметрам является наиболее приемлемой альтернативой НПВП. При этом опыт использования трамадола для купирования хронической боли при ревматических заболеваниях достаточно велик и документирован серией хорошо организованных РКИ, что позволяет сделать выводы о его достоинствах и недостатках. Наибольший опыт применения трамадола связан с лечением хронической боли при ОА. Его анальгетический потенциал у таких пациентов доказан в многочисленных масштабных хорошо организованных исследованиях. Однако эффективное обезболивание в большинстве случаев достигается лишь при использовании средних и высоких (≥ 200 мг/сут) доз препарата.

Такие выводы можно сделать, например, на основании данных исследования G. Vorgesanger и соавт., испытывавших различные дозы трамадола (100–400 мг) у 317 больных с гонартрозом и коксартрозом. Через 12 нед терапии лишь использование 300 мг трамадола обеспечило статистически значимое (по сравнению с плацебо) уменьшение боли и улучшение функции суставов. Вместе с тем назначение меньших доз все же дало улучшение по некоторым параметрам: уменьшились выраженность симптомов, связанных с нарушениями сна, боль в ночное время и при пробуждении [43].

Аналогичные данные, опубликованные в этом году, получены в масштабном 12-недельном исследовании B. Delemos и соавт. [44]. Исследуемую группу составил 1001 пациент с ОА коленного или тазобедренного суставов, испытывающий выраженную боль: >40 мм по ВАШ. Больные были включены в 5 групп в соответствии с назначенной терапией: трамадол 100; 200 и 300 мг/сут, цефекоксиб 200 мг (в качестве оценки чувствительности модели) и плацебо. Эффективность терапии оценивали по динамике индекса WOMAC (шкала боли и функциональных нарушений) и общей оценке самочувствия. Оказалось, что лишь наибольшая доза трамадола (300 мг) обеспечивала значимое улучшение общего самочувствия пациентов. Но достоверного влияния на показатели WOMAC при использовании этого препарата не отмечено. При этом цефекоксиб, выступавший в качестве «эталоны», оказался стабильно эффективным — при его использовании улучшение состояния было более отчетливо выражено, чем при применении плацебо.

Наилучшим способом применения трамадола при ревматических заболеваниях, если изначально прогнозируется длительное лечение, является «титрование» дозы, начиная с минимальной, с постепенным ее повышением до индивидуально эффективной, как это было сделано в 4-недельном перекрестном РКИ эффективности трамадола при ОА [45]. Сто больных ОА принимали трамадол в дозе 150 мг/сут, ежедневно увеличивая ее до 400 мг/сут. После 4 нед наблюдения в каждой фазе исследования отмечена статистически достоверная разница между активным лечением и действием плацебо по всем параметрам оценки. Однако достигнутые результаты едва ли можно признать превосходными. Напри-

мер, выраженность боли по ВАШ после применения трамадола и плацебо составила $37,4 \pm 23,9$ и $45,1 \pm 24,3$ мм ($p=0,0009$), а значение шкалы боли WOMAC — $189,4 \pm 105,0$ и $230,0 \pm 115,4$ ($p=0,0001$). Интересно, что предпочтение трамадолу отдали 55,8% больных, а 44,2% посчитали более эффективным плацебо или не определились с выбором.

В одном из наиболее крупных исследований эффективности трамадола при ОА [46] 552 больных гонартрозом в течение 12 нед получали 200 или 300 мг трамадола (1 раз в день, лекарственная форма с замедленным высвобождением) или плацебо. В качестве дополнительного анальгетика применяли парацетамол. В итоге в обеих лечебных группах отмечалось более значимое улучшение, чем в контроле. Так, значимое улучшение после начала приема трамадола 200 и 300 мг/сут отметили 75 и 80% больных, улучшение индекса WOMAC на 50% и более было у 46 и 43%, что можно оценить как превосходный результат. Правда, аналогичное улучшение было достигнуто и у 32% больных, получавших плацебо, но этот показатель был достоверно меньше, чем в группах лечения ($p<0,05$). Негативным моментом оказалась высокая частота (87%) типичных побочных эффектов у лечившихся трамадолом, но эти осложнения были в основном умеренно или слабо выражены.

В 2007 г. M. Cepeda и соавт. [47] представили данные метаанализа 11 РКИ, в которых изучалась сравнительная эффективность трамадола (в качестве монотерапии и в комбинации с парацетамолом) при ОА. Всего участниками данных исследований стали 1939 больных, причем 1019 получали трамадол и трамадол/парацетамол, а 920 — плацебо или иные обезболивающие препараты. Согласно полученным результатам, трамадол оказывал значимое, но весьма умеренное терапевтическое действие. Так, по сравнению с плацебо уменьшение боли в среднем составило $-8,5$ пункта по 100-миллиметровой ВАШ (т. е. 12% по сравнению с исходным уровнем); у 1 из 6 больных отмечалось умеренное улучшение общего самочувствия и на 8,5% — улучшение индекса WOMAC в отношении скованности и нарушения функции. Расплатой за облегчение боли была достаточно высокая частота побочных эффектов — по сравнению с плацебо они отмечались у каждого 5-го больного, а у каждого 8-го стали причиной прерывания терапии.

Другой «классической» областью применения трамадола является купирование острой и хронической БНЧС. Эффективность трамадола при этой патологии достаточно высока, что демонстрируют данные нескольких крупных исследований. Так, G. Ruoff и соавт. [48] оценили действие комбинированного препарата трамадола 37,5 мг и парацетамола 325 мг у 318 больных с хронической БНЧС. Участники исследования после постепенного повышения дозы получали по 1 или 2 таблетки активного препарата 4 раза в день или плацебо в течение 3 мес. Применение трамадола в комбинации с парацетамолом обеспечило существенное улучшение по сравнению с плацебо по всем параметрам, которые использовали для оценки уровня боли и качества жизни (ВАШ, удовлетворенность лечением, SF-36 и др.). Однако у части больных лечение оказалось абсолютно неэффективным — общее число отмен по этой причине в группе активной терапии составило 22,1% (41,0% при использовании плацебо; $p<0,001$). Другой проблемой стала переносимость. Осложнения, связанные с трамадолом, возникали достаточно часто: тошнота — у 13,0%, сонливость — у 12,4%, запор — у 11,2%.

Аналогичное по плану, длительности и числу больных ($n=336$) исследование проведено Р. Peloso и соавт. [49]. Как и в предыдущем клиническом испытании, комбинация трамадола и парацетамола по сравнению с плацебо давала гораздо лучшие результаты. Средний уровень боли к концу наблюдения составил 47,4 и 62,9 мм по ВАШ ($p<0,001$), а число больных, удовлетворенных лечением, — 63,6 и 25,2% ($p<0,001$) соответственно.

В более позднем исследовании [50] проводилось 10-дневное сравнение эффекта трамадола и его комбинации с парацетамолом у 119 больных с подострой БНЧС. Адекватный уровень обезболивания (от «удовлетворительного» до «превосходного») был достигнут у 81,6 и 82,9% больных. Переносимость комбинированного препарата была лучше (ее оценили как хорошую 84,3% больных), чем «чистого» трамадола (лишь 68,8%).

Вообще переносимость трамадола является серьезной (если не главной) проблемой, ограничивающей его широкое использование. Не менее 25–30% больных, получающих этот препарат, отмечают такие неприятные ощущения, как нарушение сна, головная боль, головокружение, слабость, потливость, тошнота и рвота, а также запор. В редких случаях возникают нейropsychические расстройства, которые можно связать с серотонинергическим влиянием препарата — моторные нарушения, тремор, депрессия, панические атаки и др. По данным клинических исследований, от 10 до 20% больных прекращают использовать трамадол из-за побочных эффектов [51].

Предметом особого внимания является риск развития лекарственной зависимости. Большинство экспертов как за рубежом, так и в России считают, что опасность данного осложнения невелика, и это несомненное достоинство трамадола. Данный вопрос активно изучался. Так, в 1999 г. в США опубликована работа, посвященная риску развития привыкания у американских потребителей этого лекарства. Трамадол появился на фармакологическом рынке США лишь в 1995 г. именно как лекарственное средство, не вызывающее привыкания и не требующее контроля за выпиской. Однако в первое время контроль со стороны FDA был весьма жестким. Оказалось, что число эпизодов формирования зависимости за первые 18 мес использования препарата было ничтожно мало — 2 на 100 тыс. пациентов. Последующее наблюдение показало, что и это число склонно к снижению: к 1998 г. оно составляло менее 1 случая на 100 тыс. потребителей трамадола [52].

Определению риска формирования лекарственной зависимости при использовании трамадола было посвящено исследование Е. Adams и соавт. [53], в котором 11 352 пациента с хронической болью в течение 12 мес получали трамадол, НПВП или гидрокодон. В процессе наблюдения проводили серию опросов пациентов для выявления нарушений при использовании лекарств, указывающих на формирование зависимости (повышение дозы препаратов без назначения врача, использование изучаемых лекарств с иной целью и невозможность прервать терапию или отказаться от нее). Такие признаки отмечены у 2,5% больных, принимавших НПВП, 2,7% — трамадол и 4,9% — гидрокодон. Как видно, риск развития лекарственной зависимости при использовании трамадола фактически такой же, как при использовании ненаркотических анальгетиков, и заметно ниже, чем при лечении «слабыми» опиоидами.

Тем не менее в реальной клинической практике встречаются случаи формирования зависимости к трамадолу и эпизоды тяжелого абстинентного синдрома, связанные с прерыванием лечения [54–56]. Важные данные, подтверждающие такую возможность, получены в недавнем исследовании немецких ученых [57], в котором участвовали 9 пациентов с опиоидной зависимостью, принимавших трамадол в дозе 200 или 800 мг/сут. В ходе двойного слепого РКИ они получали плацебо, налоксон (антагонист опиоидов) или гидроморфон. Тест с налоксоном (он указывает на наличие физической зависимости), к сожалению, был положительным — после введения этого лекарства у лиц, принимавших трамадол, отмечалось появление симптомов абстиненции, чего не наблюдалось на фоне плацебо. Этот эффект был выше при использовании высокой дозы трамадола. Но при этом трамадол не уменьшал эффективность гидроморфона.

Pharmaceutical Research Institute (США) — независимое некоммерческое учреждение, занимающееся фармакологическими исследованиями, — к 2003 г. собрал 621 сообщение о развитии зависимости и/или абстинентного синдрома, связанных с приемом коммерческого препарата трамадола (ультрам). Поскольку многие случаи подобных осложнений носят стертый характер, для их выявления необходим тщательный контроль за состоянием пациентов [58].

Шведские ученые [59] представили анализ 104 документированных случаев развития зависимости при лечении трамадолом (1995–2006 гг.). Большинство больных (58%) составляли женщины, примерно треть из них имели ранее проблемы с наркотиками. Большинство (69%) случаев сопровождалось выраженными симптомами, потребовавшими госпитализации и дезинтоксикации.

Печально, но в ряде регионов мира трамадол оказался весьма популярным нелегальным наркотическим средством. Так, в апреле 2010 г. авторитетная британская газета «Гардиан» опубликовала статью «Контрабанда обезболивающего средства трамадола в сектор Газа», рассказывающую о злоупотреблении этим препаратом в Палестине [60]. По мнению автора статьи, тяжелая экономическая и социальная ситуация, сложившаяся в секторе Газа на фоне противостояния правящей в Палестине партии Хамас и руководства Израиля, заставляет многих молодых палестинцев искать забвения в психотропных лекарствах. Резкий рост потребления трамадола (в основном он поступает в Палестину из Египта), который невозможно оправдать медицинскими целями, вызывает серьезное беспокойство местной администрации. Вот что заявил Associated Press местный житель 25-летний студент Халил: *«Мы все живем в тяжелой психологической ситуации, и мы используем трамадол, чтобы забыть наши ежедневные заботы и проблемы. Я обращаюсь к трамадолу и могу забыть все это»*. Местные врачи сообщают, что им приходится сталкиваться с абстинентным синдромом, связанным с использованием трамадола. Ситуация осложнилась настолько, что чиновники Хамас недавно показательно сожгли на площади 2 млн таблеток контрабандного трамадола. После таких публикаций едва ли можно говорить об отсутствии у трамадола наркотических свойств.

Как было отмечено выше, в ряде случаев после отмены трамадола развивается абстинентный синдром, причем его проявления могут существенно отличаться от типичных проявлений абстиненции, связанной с классическими опиоидами. Причиной этого, очевидно, является воздейст-

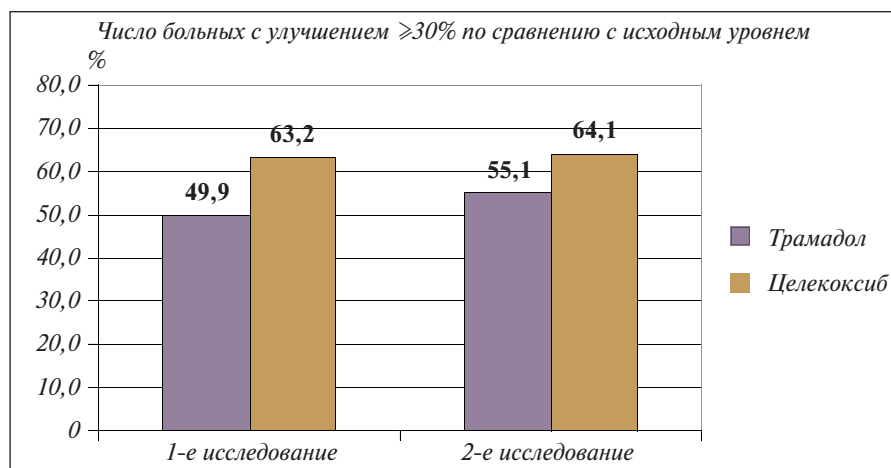


Рис. 2. Сравнение эффективности трамадола 200 мг/сут и целекоксиба 400 мг/сут у больных с хронической БНЧС (2 идентичных по плану РКИ, $n=1598$, 6 нед)

вие трамадола на серотонинергическую систему. Описывается развитие панических атак, галлюцинаций, тревоги, депрессии, парестезии, потливости, сердцебиения, синдрома беспокойных ног, чиханья, бессонницы, тремора и др. По данным американских специалистов, соотношение таких случаев и эпизодов «обычной» (опиоидной) абстиненции составляет 1:8. При этом длительность абстинентного синдрома после прекращения приема трамадола может достигать 7 дней, что существенно больше, чем после использования обычных опиоидов. Хотя подавляющее большинство случаев развития зависимости и абстиненции связано с длительным использованием высоких доз трамадола, появление данных осложнений во многом определяется индивидуальной чувствительностью. Поэтому в некоторых ситуациях серьезные нейropsychиатрические проблемы могут возникать и после кратковременного приема препарата [61, 62].

Сравнение опиоидов и НПВП

Опиоиды и трамадол как анальгетики центрального действия имеют как минимум два важных преимущества по сравнению с НПВП. Первое из них — принципиальное различие в механизмах анальгезии, которое позволяет с успехом использовать их при нейропатической боли и фибромиалгии, когда НПВП малоэффективны. Второе — отсутствие риска развития типичных для НПВП опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы [2, 8].

Однако по эффективности при ревматических заболеваниях симптоматическая терапия опиоидами не только не превосходит, но и, по некоторым данным, уступает НПВП; кроме того, в отношении суммарной переносимости опиоиды отчетливо проигрывают последним. Это демонстрирует серия клинических исследований, результаты некоторых приведены ниже. D. Parf и соавт. [63] в 8-недельном РКИ провели сравнение лечебного действия диклофенака 100 мг/сут и декстропроксифена в дозе 180 мг/сут (в комбинации с парацетамолом 2 г/сут) у 846 больных ОА. Диклофенак оказался достоверно эффективнее — снижение выраженности боли было в среднем больше на 8% ($p=0,05$), а улучшение физической активности — на 13% ($p=0,01$). При этом побочные эффекты, связанные с влиянием на ЦНС, достоверно чаще возникали при использовании опиоидного препарата, в частности нарушение сна отмечено у 21 и 50 больных

в каждой группе ($p=0,01$). Правда, диклофенак достоверно чаще вызывал побочные эффекты со стороны ЖКТ: диспепсия отмечена у 40 и 18 больных соответственно ($p=0,01$).

В другом исследовании, проведенном B. Metscher и соавт. [64], сравнивали трамадол 50 мг 3 раза в день и декскетпрофен 25 мг 3 раза в день у 192 больных с БНЧС, испытывающих выраженную боль (ВАШ > 50 мм). Все больные в качестве дополнительного анальгетика получали парацетамол до 2 г/сут. К 4-му дню исследования декскетпрофен демонстрировал достоверно больший клинический эффект (на 22,9%). При этом весьма показательно, что дополнительный прием парацетамола перестал быть

необходимым в основной группе уже после первого дня лечения, в то время как принимавшим трамадол использование парацетамола требовалось в среднем 3 дня ($p=0,011$).

В недавнем исследовании A. Beaulieu и соавт. [65] сравнивали влияние диклофенака 75–100 мг/сут или трамадола 200–400 мг/сут на основные симптомы заболевания у 107 больных с кокс- и гонартрозом в течение 8 нед. При этом доза как диклофенака, так и трамадола варьировала в зависимости от полученного эффекта и выраженности боли, а больные в обеих группах в качестве дополнительного анальгетика могли получать парацетамол. В обеих группах отмечены достоверное снижение боли, скованности и улучшение функции пораженных суставов, причем эффективность препаратов была практически одинаковой. При этом в работе D. Parf, опиоид-зависимые побочные эффекты также достоверно чаще возникали у больных, получавших трамадол.

В хорошо организованном двойном слепом перекрестном исследовании чешских ученых [66] 60 больных ОА крупных суставов в течение 4 нед получали трамадол 50–100 мг 3 раза в день или диклофенак 25–50 мг 3 раза в день в режиме «по требованию». Достоверной разницы по эффективности трамадола и диклофенака в отношении уменьшения боли и улучшения функционального статуса не отмечено. Однако на фоне приема трамадола побочные эффекты возникали гораздо чаще (20% случаев), чем при использовании диклофенака (всего 3%).

Наиболее показательным сравнением трамадола и НПВП стали 2 масштабных и сходных по плану РКИ, проведенных J. O'Donnell и соавт. [67] (суммарно 1598 больных). Исследуемую группу составили пациенты с хронической БНЧС, которым назначали целекоксиб по 200 мг 2 раза в день или трамадол по 50 мг 4 раза в день на 6 нед. Основным критерием оценки эффективности являлся благоприятный ответ на лечение (уменьшение боли не менее чем на 30% от исходного уровня на момент окончания исследования). В обеих работах целекоксиб отчетливо демонстрировал большее облегчение страданий, чем трамадол: в первой из них число пациентов, у которых отмечалось улучшение более чем на 30%, составило 63,2 и 49,9%, во второй — 64,1 и 55,1% ($p=0,001$) (рис. 2). При этом число побочных эффектов на фоне приема трамадола оказалось гораздо выше — из-за лекарственных осложнений пришлось прервать

лечение у 16% получавших этот препарат и лишь у 4% — цефекоксиб (что в 4 раза реже!).

Сравнение трамадола и других опиоидных анальгетиков

В немногочисленных прямых сравнениях трамадола и других опиоидов у пациентов с ревматическими заболеваниями трамадол не уступал классическим представителям этой лечебной группы по анальгетическому потенциалу, но и не превосходил их по переносимости. Так, М. Karlsson и А. Berggren [68] провели 12-недельное открытое сравнение эффективности трамадола и ТДС с бупренорфином у 134 пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов. Дозу препаратов постепенно титровали до максимально переносимой: 20 мг/ч для ТДС и 400 мг/сут для трамадола. Причем в течение всего периода исследования они также могли принимать в качестве дополнительного анальгетика парацетамол до 4 г/сут. Лечебное действие определяли по динамике боли, оцениваемой по 11-балльной шкале. В итоге различий в эффективности не выявлено (в среднем -2,26 и -2,01 балла соответственно). Из пациентов, закончивших исследование, 70,1% и 70,5% посчитали бупренорфин и трамадол эффективными средствами и были готовы продолжить терапию. При этом отмен из-за побочных эффектов было в 2 раза больше при лечении трамадом (29,2%), чем ТДС (14,5%).

В исследовании F. Müller и соавт. [69] сравнивали эффективность трамадола (таблетки 50 мг) и комбинированного препарата, содержащего 30 мг кодеина и 500 мг парацетамола. Исследование носило перекрестный характер, 55 пациентов с хронической БНЧС получали последовательно (с недельными периодами «отмывки») 7-дневные курсы трамадола по 2 таблетки или комбинацию кодеина и парацетамола. Оба препарата назначали 3 раза в сутки. Как показали результаты исследования, эффективность препаратов не различалась — на удовлетворительное или хорошее облегчение боли указали более 80% больных. Однако переносимость трамадола была явно хуже — как хорошую ее оценили лишь 69% больных, в то время как хорошую переносимость кодеина отметили 81%.

С. Wilder-Smith и соавт. [70] провели открытое сравнение эффективности 200 мг трамадола и 120 мг дигидрокодеина у 60 больных ОА с выраженной (несмотря на прием НПВП) суставной болью. Контролем служили 30 больных, получавших только НПВП. Согласно полученным данным, трамадол превосходил дигидрокодеин по ряду параметров, в частности по облегчению боли в покое. Оба опиоида были эффективнее, чем только НПВП. В этой работе в отличие от двух предыдущих отмечена лучшая переносимость трамадола, чем наркотического анальгетика, в том числе меньшее число таких осложнений терапии, как запор.

Данные о сравнительной переносимости трамадола и наркотических анальгетиков в реальной клинической практике достаточно противоречивы. Так, в 2010 г. увидело свет исследование D. Solomon и соавт. [71], в котором изучали сравнительную частоту осложнений при использовании 5 опиоидных препаратов — кодеина, гидроксона, оксикодона, пропексифена и трамадола при купировании боли у онкологических пациентов. Авторы собрали информацию о назначении этих опиоидов в 2 штатах США (1996–2005 гг., 6275 пациентов). Трамадол оказался наиболее безопасным — его использование не ассоциировалось с повышением риска кардиоваскулярных осложнений, переломов и общей смертности. В то же время длительное применение кодеина отчетливо увеличивало опас-

ность кардиоваскулярных катастроф (RR 1,62) и общую смертность (RR 2,05). Максимальный риск летального исхода отмечен при использовании оксикодона (RR 2,43), вероятно, из-за повышения частоты падений и переломов.

Иные результаты получили французские ученые [72]. Они провели сравнение частоты спонтанных сообщений об осложнениях, связанных с приемом трамадола, декспропексифена и кодеина (все в комбинации с парацетамолом) с 1987 по 2006 г. Любопытно, что авторы относят данные препараты к анальгетикам «второй линии». Как показал проведенный анализ, трамадол вызывал побочные эффекты существенно чаще, чем другие «слабые» опиоиды: 44,5; 24,9 и 12,5 на 100 тыс. пациентов/лет; аналогичное соотношение касалось и серьезных лекарственных осложнений.

Комбинация опиоидных и неопиоидных анальгетиков

Итак, представленные данные показывают, что монотерапия опиоидами далеко не всегда может оправдать ожидания врачей. Гораздо выгоднее оперировать комбинацией препаратов с различными механизмами обезболивающего действия. Это положение подтверждается рядом достаточно крупных РКИ, демонстрирующих выгоду комбинированного применения опиоидов, НПВП или парацетамола.

Так, в 7-дневном РКИ [73] (n=277) установлено статистически значимое улучшение у больных РА, получавших комбинацию трамадола и парацетамола, по сравнению с плацебо. Правда, выраженность эффекта была умеренной: снижение уровня боли в среднем на 1,04 балла по 6-балльной шкале (плацебо — 0,78 балла). При этом побочные эффекты стали причиной прерывания терапии у 19 и 3% больных соответственно (p=0,001).

R. Emkey и соавт. [74] оценивали эффективность комбинированной терапии селективными НПВП и коммерческого препарата трамадол 37,5 мг/парацетамол 325 мг у 306 больных ОА, которые регулярно принимали цефекоксиб (>200 мг) или рофекоксиб (>25 мг), но тем не менее страдали от сохраняющейся интенсивной боли в суставах ≥ 50 мм по ВАШ. На фоне продолжения приема НПВП половина больных дополнительно получала препарат трамадол/парацетамол от 4 до 8 таблеток в сутки, а половина — плацебо. Активная терапия позволила добиться значимого успеха по многим параметрам: суммарное облегчение боли, функциональный статус (по WOMAC) и SF-36. Так, среднее значение боли на фоне комбинированной терапии снизилось до 41,5 мм, а на фоне монотерапии НПВП — до 48,3 мм (различие небольшое, но статистически значимое; p=0,025).

Существенное повышение анальгетического потенциала опиоидов при их комбинации с парацетамолом подтверждает серия исследований, в которых эти препараты использовали для купирования острой боли. L. Toms и соавт. [75] провели метаанализ 26 РКИ (2295 больных), в которых оценивали эффективность лекарств, содержащих кодеин и парацетамол, для послеоперационного обезболивания. Полученные данные показали успешность подобного сочетания — значимое уменьшение выраженной боли в среднем у 50% больных (плацебо — лишь у 20%). При этом наблюдалась несомненная зависимость между дозой парацетамола (при стабильной дозе опиоида) и достигнутым улучшением: индекс NNT для 800–1000 мг составил 2,2 (1,8–2,9), для 600–650 мг — 3,9 (2,9–4,5).

Не менее удачным оказалось сочетание трамадола и парацетамола. Это подтверждает метаанализ 7 исследований

[76], в которых эффективность данной комбинации оценивали при стоматологических, гинекологических и ортопедических операциях. Так, в исследовании J. Friske и соавт. [77] 456 пациентов, испытывающих боль после удаления зуба, получали по 2 таблетки, содержащие 37,5 мг трамадола + 325 мг парацетамола, только 50 мг трамадола или плацебо. Комбинированная терапия была достоверно эффективна по всем оцениваемым параметрам — общее облегчение боли (по шкале 0–24) через 5 ч после манипуляции в среднем составило 7,4; 2,5 и 1,5 соответственно ($p < 0,001$).

Как показывают результаты исследования M. Palangio и соавт. [78], сочетанное применение опиоида и НПВП может быть более эффективным, чем аналогичная комбинация с парацетамолом. 469 пациентов с хронической болью, большинство из которых страдало ОА или БНЧС, в течение 4 нед получали 7,5 мг оксикодона + 200 мг ибупрофена (1 или 2 таблетки на прием) или 30 мг кодеина + 300 мг парацетамола (2 таблетки на прием). Эффективность терапии оценивалась по уменьшению выраженности боли (по 10-балльной шкале), количеству приемов лекарств, общей оценке состояния и прерыванию терапии из-за неэффективности. Пациенты принимали препараты 3–4 раза в день в режиме «по требованию». Оказалось, что комбинация 2 таблеток оксикодона и ибупрофена давала более мощное и стойкое облегчение боли, чем комбинация 2 таблеток кодеина и парацетамола: уменьшение боли составило $2,25 \pm 0,89$ и $1,85 \pm 0,96$ балла соответственно ($p < 0,001$). Лечение было прервано из-за неэффективности у 1,3 и 7,5% больных. Правда, как обычно при использовании опиоидов возникла проблема с переносимостью терапии, и максимальная эффективность сопровождалась максимальным числом побочных эффектов. Они стали причиной отмены терапии у 26,1% больных в группе оксикодона/ибупрофена.

Заключение

Опиоиды — мощный инструмент контроля боли при ревматических заболеваниях. Они обладают высоким анальгетическим потенциалом и могут с успехом применяться у пациентов с РА, ОА, хронической БНЧС, а также при других состояниях, сопровождающихся сильной и длительной болью. В ревматологической практике могут использоваться (при наличии показаний) любые опиоиды, включая наиболее сильные — морфин и фентанил. Хороший терапевтический потенциал опиоидов подтвержден множеством клинических и наблюдательных исследований, а также длительным опытом их применения в США и Западной Европе. Однако назначение опиоидов требует серьезной ответственности врача, точной диагностики причины и характера боли, тщательного наблюдения за состоянием пациента и хорошего знания фармакологических свойств этого класса анальгетиков.

Следует помнить, что использование опиоидов не приводит к полному купированию боли у большинства боль-

ных, хотя и значительно уменьшает их страдания; более того, у части пациентов (10–20%) они оказываются совершенно неэффективными. Залогом успеха при назначении опиоидных анальгетиков является применение индивидуально подобранной, обычно высокой, дозы препарата, которую постепенно повышают (титруют), ориентируясь на соотношение полученного эффекта и переносимости.

Для повышения объективности при определении анальгетического действия опиоидов рекомендуется применять стандартные методы оценки выраженности боли, такие как ВАШ. Необходим хороший контакт с пациентом. Целесообразно сразу же обсудить с больным *реальные* цели, которые могут быть достигнуты при назначении опиоидов (например, «через 2 нед боль может уменьшиться наполовину»).

Опиоиды способны вызывать серьезные побочные эффекты, которые становятся причиной прерывания терапии у 15–20% больных. Относительно редкие, но крайне неприятные осложнения — абстинентный синдром и привыкание. Кроме того, опиоиды традиционно являются объектом криминальной активности. Все это существенно ограничивает их применение в широкой клинической практике и делает препаратами «второй линии». Поэтому следует четко понимать показания к их назначению — это неэффективность высоких доз НПВП и парацетамола, а также невозможность назначения НПВП из-за риска осложнений. К последней ситуации следует отнести необходимость активной обезболивающей терапии у больных с недавним желудочно-кишечным кровотечением, открытой язвой верхних отделов ЖКТ или высоким кардиоваскулярным риском (например, нестабильной стенокардией, перенесенным инфарктом или инсультом).

Терапия опиоидами по возможности должна проводиться в комбинации с НПВП и/или парацетамолом, поскольку такой подход позволяет повысить ее эффективность и снизить дозу опиоидов (а значит, уменьшить риск осложнений). Отмена опиоидных анальгетиков должна проводиться при существенном снижении выраженности болевых ощущений, постепенно, чтобы предупредить развитие абстиненции и «прорыва боли».

Наиболее доступным опиоидным анальгетиком в России является трамадол. Особые возможности этого препарата (свойства СИОЗС) позволяют применять его в тех ситуациях, когда классические опиоиды и НПВП малоэффективны — прежде всего при фибромиалгии. Однако при ОА и БНЧС его эффективность не выше, чем НПВП, а побочные эффекты достаточно часты. Использовать трамадол следует по общим показаниям и с теми же предосторожностями, что и опиоидов в целом. Трамадол редко (по сравнению с другими опиоидами) вызывает абстиненцию и зависимость, но тем не менее следует учитывать возможность развития этих осложнений, особенно при длительном применении его высоких доз.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
2. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. Consilium-medicum 2000;2(12):16–21.
3. Borenstein D. The role of the rheumatolo-

- gist in managing pain therapy. Nat Rev Rheumatol 2010;6:227–31.
4. Trescot A., Datta S., Lee M. et al. Opioid Pharmacology. Pain Physic 2008 (Opioid Special Issue)11:133–53.
5. Ананьева Л.П. Применение наркотических анальгетиков при лечении

- хронической неонкологической боли. РМЖ, 2008;16(Спец. выпуск «Болевой синдром»):21–7.
6. Lang L., Pierer M. Stein C. et al. Opioids in rheumatic diseases. Ann N Y Acad Sci 2010;1193(1):111–6.
7. Trescot A., Glaser S., Hansen H. et al.

- Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain. *Pain Physic* 2008;11:181–200.
8. Schnitzer T. Non-NSAID pharmacologic treatment options for the management of chronic pain. *Am J Med* 1998;27;105(1B):45–52.
 9. Trescot A., Helm S., Hansen H. et al. Opioids in the Management of Chronic Non-Cancer Pain: An Update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physic* 2008(Opioids Special Issue)11:5–62.
 10. Pesce A., West C., Rosenthal M. et al. Marijuana correlates with use of other illicit drugs in a pain patient population. *Pain Physic* 2010;13(3):283–7.
 11. Cohen P. Medical marijuana: the conflict between scientific evidence and political ideology. Part one of two. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009;23(1):4–25.
 12. Manchikanti L., Singh A. Therapeutic opioids: A ten-year perspective on the complexities and complications of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids. *Pain Physic* 2008;11:63–89.
 13. Franklin G., Rahman E., Turner J. et al. Opioid use for chronic low back pain: A prospective, population-based study among injured workers in Washington state, 2002–2005. *Clin J Pain* 2009;25(9):743–51.
 14. Rathmel J. A 50-Year-Old Man With Chronic Low Back Pain. *JAMA* 2008;299(17):2066–77.
 15. Increases in Methadone-Related Deaths: 1999–2004. <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/methadone1999-04/methadone1999-04.htm>.
 16. Brattwall M., Turan I., Jakobsson J. Musculoskeletal pain: prescription of NSAID and weak opioid by primary health care physicians in Sweden 2004–2008 — a retrospective patient record review. *J Pain Res* 2010;3:131–5.
 17. Kalso E., Simpson H., Slappendel R. et al. Predicting long-term response to strong opioids in patients with low back pain: findings from a randomized, controlled trial of transdermal fentanyl and morphine. *BMC Med* 2007;5:39.
 18. Langford R., McKenna F., Ratcliffe S. et al. Transdermal Fentanyl for Improvement of Pain and Functioning in Osteoarthritis. A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthr Rheum* 2006;54(6):1829–37.
 19. Caldwell J., Rapoport R., Davis J. et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:278–91.
 20. Herrero-Beaumont G., Bjorneboe O., Richarz U. Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheum Int* 2004;24(6):325–32.
 21. Berliner M., Giesecke T., Bornhövd K. Impact of transdermal fentanyl on quality of life in rheumatoid arthritis. *Clin J Pain* 2007;23(6):530–4.
 22. Hale M., Tudor I., Khanna S. et al. Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin Ther* 2007;29(5): 874–88.
 23. Nüesch E., Rutjes A., Husni E. et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7(4):CD003115.
 24. Martell B., O'Connor P., Kerns R. et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007;146(2):116–27.
 25. Compton W., Volkow N. Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: concerns and strategies. *Drug Alcohol Depend* 2006;81:103–7.
 26. Coleman J., Bensinger P., Gold M. et al. Can drug design inhibit abuse? *J Psychoact Drugs* 2005;37:343–62.
 27. Portenoy R., Farrar J., Backonja M. et al. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain* 2007;23(4):287–99.
 28. Crofford L. Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheum* 2010;6:191–7.
 29. Leipzig R., Cumming R., Tinetti M. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis. I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:30–9.
 30. Brassington G., King A., Bliwise D. Sleep problems as a risk factor for falls in a sample of community-dwelling adults aged 64–99 years. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1234–40.
 31. Avidan A., Fries B., James M. et al. Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:955–62.
 32. Solomon D., Rassen J., Glynn R. et al. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med* 2010;170(22):1968–76.
 33. Peniston J., Gould E. Oxymorphone extended release for the treatment of chronic low back pain: a retrospective pooled analysis of enriched-enrollment clinical trial data stratified according to age, sex, and prior opioid use. *Clin Ther* 2009;31(2):347–59.
 34. Lötsch J., Geisslinger G., Tegeder I. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. *Pharmacol Ther* 2009;124(2):168–84.
 35. Landau R. Genetic polymorphisms and opioid therapies. *Press Med* 2008;37(10):1415–22.
 36. Stamer U., Stüber F. Genetic factors in pain and its treatment. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20(5):478–84.
 37. Rosenberg M. The role of tramadol ER in the treatment of chronic pain. *Int J Clin Pract* 2009;63(10):1531–43.
 38. Barber J. Examining the use of tramadol hydrochloride as an antidepressant. *Exp Clin Psychopharmacol* 2011;19(2):123–30.
 39. Russell I., Kamin M., Bennett R. et al. Efficacy of Tramadol in Treatment of Pain in Fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000;6(5):250–7.
 40. Biasi G., Manca S., Manganelli S. et al. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998;18(1):13–9.
 41. Bennett R., Schein J., Kosinski M. et al. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthr Rheum* 2005;53(4):519–27.
 42. Чичасова Н.В., Иголкина Е.В., Фоломеев М.Ю. и др. Трамал в лечении больных с синдромом первичной фибромиалгии. *Тер арх* 1994;5:59–61.
 43. Vorsanger G., Xiang J., Jordan D. et al. Post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and tolerability study of tramadol extended release for the treatment of osteoarthritis pain in geriatric patients. *Clin Ther* 2007;29(Suppl):2520–35.
 44. Delemos B., Xiang J., Benson C. et al. Tramadol Hydrochloride Extended-Release Once-Daily in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee and/or Hip: A Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging Trial. *Am J Ther* 2010[Epub ahead of print].
 45. Thorne C., Beaulieu A., Callaghan D. et al. A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain Res Manag* 2008;13(2):93–102.
 46. Fishman R., Kistler C., Ellerbusch M. et al. Efficacy and safety of 12 weeks of osteoarthritic pain therapy with once-daily tramadol (Tramadol Contramid OAD). *J Opioid Manag* 2007;3(5):273–80.
 47. Cepeda M., Camargo F., Zea C. et al. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2007;34(3):543–55.
 48. Ruoff G., Rosenthal N., Jordan D. et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003;25(4):1123–41.
 49. Peloso P., Fortin L., Beaulieu A. et al. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(12):2454–63.
 50. Perrot S., Krause D., Crozes P. et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treat-

- ment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clin Ther* 2006;28(10):1592–606.
51. Langley P., Patkar A., Boswell K. et al. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. *Curr Med Res Opin* 2010;26(1):239–51.
52. Cicero T., Adams E., Geller A. et al. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug Alcohol Depend* 1999;57(1):7–22.
53. Adams E., Breiner S., Cicero T. et al. A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2006;31(5):465–76.
54. Ritvo J., Koone R., Thurstone C. et al. Tramadol dependence: treatment with buprenorphine/naloxone. *Am J Addict* 2007;16(1):67–8.
55. Stoehr J., Essary A., Ou C. et al. The risk of tramadol abuse and dependence: findings in two patients. *JAAPA* 2009;22(7):31–2, 34–5.
56. Barsotti C., Mycyk M., Reyes J. Withdrawal syndrome from tramadol hydrochloride. *Am J Emergenc Med* 2003;21(1):87–8.
57. Lanier R., Lofwall M., Mintzer M. et al. Physical dependence potential of daily tramadol dosing in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;211(4):457–66.
58. Woody G., Senay E., Geller A. et al. An independent assessment of MEDWatch reporting for abuse/dependence and withdrawal from Ultram (tramadol hydrochloride). *Drug Alcohol Depend* 2003;72(2):163–8.
59. Tjäderborn M., Jönsson A., Ahlner J. et al. Tramadol dependence: a survey of spontaneously reported cases in Sweden. *Pharmacoepid Drug Saf* 2009;18(12):1192–8.
60. McCarthy R. Tramadol painkillers smuggled into Gaza. *The Guardian*, Wednesday 21 April, 2010. на сайте: <http://www.guardian.co.uk>
61. Choong K., Ghiculescu R. Iatrogenic neuropsychiatric syndromes. *Aust Fam Physici* 2008;37(8):627–9.
62. Senay E., Adams E., Geller A. et al. Physical dependence on Ultram (tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur. *Drug Alcohol Depend* 2003;69(3):233–41.
63. Parr D., Darekar B., Fletcher A. et al. Joint pain and quality of life: results of a randomized trial. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:235–42.
64. Metscher B., Kübler U., Jahnel-Kracht H. Dextropropofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig* 2001;118(4):147–51.
65. Beaulieu A., Peloso P., Haraoui B. et al. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain Res Manage* 2008;13(2):103–10.
66. Pavelka K., Peliskova Z., Stehlikova H. et al. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Investig* 1998;16(6):421–9.
67. O'Donnell J., Ekman E., Spalding W. et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res* 2009;37(6):1789–802.
68. Karlsson M., Berggren A. Efficacy and safety of low-dose transdermal buprenorphine patches (5, 10, and 20 microg/h) versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain: a 12-week, randomized, open-label, controlled, parallel-group noninferiority study. *Clin Ther* 2009;31(3):503–13.
69. Müller F., Odendaal C., Müller F. et al. Comparison of the efficacy and tolerability of a paracetamol/codeine fixed-dose combination with tramadol in patients with refractory chronic back pain. *Arzneimittelforschung* 1998;48(6):675–9.
70. Wilder-Smith C., Hill L., Spargo K. et al. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain* 2001;91(1–2):23–31.
71. Solomon D., Rassen J., Glynn R. et al. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. *Arch Intern Med* 2010;170(22):1979–86.
72. Tavassoli N., Lapeyre-Mestre M., Sommet A. et al. Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmacovigilance system with three step 2 analgesic drugs: dextropropoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol). *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(3):422–6.
73. Lee E., Lee E., Park B. et al. Tramadol 37.5-mg/acetaminophen 325-mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2006;28(12):2052–60.
74. Emkey R., Rosenthal N., Wu S. et al. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(1):150–6.
75. Toms L., Derry S., Moore R. et al. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21(1):CD001547.
76. McQuay H., Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol* 2003(Suppl.);28:19–22.
77. Fricke J., Hewitt D., Jordan D. et al. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain* 2004;109(3):250–7.
78. Palangio M., Damask M., Morris E. et al. Combination hydrocodone and ibuprofen versus combination codeine and acetaminophen for the treatment of chronic pain. *Clin Ther* 2000;22(7):879–92.