

Применение трансмукозальных форм фентанила для лечения прорывной боли у онкологических пациентов

Д.В.Невзорова^{✉1}, Т.А.Куняева², А.Н.Ибрагимов^{1,3}

¹Филиал «Первый Московский хоспис им. В.В.Миллионщиковой» ГБУЗ «Московский многопрофильный центр паллиативной помощи» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 10;

²ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева». 430005, Россия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

✉gyn_nevzorova@mail.ru

Данный обзор посвящен вопросам современного лечения прорывной боли у онкологических больных с применением трансмукозальных форм фентанила. Боль является одним из наиболее распространенных, обременительных и существенно ухудшающих качество жизни симптомов у онкологических больных. Распространенность боли в данной популяции оценивается как высокая и возрастает по мере прогрессирования заболевания. Хроническая боль присутствует примерно у 80% пациентов, больных раком. Отдельным вопросом в терапии боли у пациентов онкологического профиля стоит лечение так называемой прорывной боли.

Ключевые слова: паллиативная медицинская помощь, хронический болевой синдром, онкологический пациент, прорывная боль, опиоидные анальгетики, трансмукозальные формы фентанила.

Для цитирования: Невзорова Д.В., Куняева Т.А., Ибрагимов А.Н. Применение трансмукозальных форм фентанила для лечения прорывной боли у онкологических пациентов. Современная Онкология. 2017; 19 (2): 66–71.

Review

The application of oral transmucosal fentanyl for the treatment of breakthrough pain in cancer patients

D.V.Nevzorova^{✉1}, T.A.Kunyaeva², A.N.Ibragimov^{1,3}

¹Branch "V.V.Millionshikova First Moscow Hospice" of the Multi-Center Palliative Care of the Department of Health of Moscow. 119048, Russian Federation, Moscow, ul. Dovatora, d. 10;

²N.P.Ogarev National Research Mordovia State University. 430005, Russian Federation, Saransk, ul. Bol'shevistskaia, d. 68

³People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6

✉gyn_nevzorova@mail.ru

Abstract

This review focuses on the modern treatment of breakthrough pain in cancer patients with the application of transmucosal fentanyl. Pain is one of the most common and severe problem that is significantly worse the quality of life of cancer patients. The prevalence of pain in this population is estimated to be high and increases with disease progression. For about 80% of cancer patients experience chronic pain. The separate problem of the cancer pain treatment is so-called treatment of breakthrough pain.

Key words: palliative care, chronic pain syndrome, oncology patient, breakthrough pain, opioids, transmucosal fentanyl.

For citation: Nevzorova D.V., Kunyaeva T.A., Ibragimov A.N. The application of oral transmucosal fentanyl for the treatment of breakthrough pain in cancer patients. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (2): 66–71.

Введение

Фентанил впервые разработан доктором Полом Янсенем в декабре 1960 г. и уже в 1963 г. введен в клиническую практику в Европе в качестве анальгетического средства [1]. Разработка препарата была продиктована желанием создать опиоид с высокой липофильностью, так как данный критерий должен был явиться ключом к быстрому началу действия и высокой анальгетической активности [2]. Первично использование фентанила ограничивалось только интраоперационным парентеральным введением в качестве компонента анестезии. Однако парентеральное использование препарата препятствовало его применению у пациентов с хронической болью ввиду инвазивности и частоты развития сопутствующих осложнений, например постинъекционных гематом, повреждения нервных стволов и т.д. В середине 1980-х годов данные ограничения привели к росту клинического и коммерческого интереса к разработке неинвазивных форм фентанила [3].

Сегодня, учитывая общемировые тренды, большой клинический интерес в отношении лечения прорывной боли (ПБ) у онкологических пациентов представляют трансму-

козальные формы фентанила с различными путями введения и быстрым началом действия: буккальные формы (леденцы, таблетки, пленки), подъязычные формы (таблетки, спрей) и, наконец, интраназальные спреи.

Прорывная боль (определения, эпидемиология и классификация)

До настоящего момента в научном сообществе продолжают споры по поводу определения понятия ПБ, тем не менее явление ПБ носит объективный характер, и на международном уровне прилагаются усилия, чтобы выработать общие методологические подходы к рассматриваемой проблеме.

Сообщения о распространенности ПБ онкологического генеза (ПБОГ) имеют весьма значительную вариабельность в зависимости от региона и методологии проведения эпидемиологических исследований, главным образом из-за различия дефиниции ПБОГ, дизайна исследований, методов диагностики и оценки, а также демографических различий в популяции исследуемых пациентов. Согласно недавнему систематическому обзору опубликованной литературы, который

Рис. 1. Классификация прорывов боли.



включал 19 исследований и более 6 тыс. пациентов с онкологической болью, распространенность ПБОГ колеблется от 33 до 95%, а общая (объединенная) распространенность составляет 59,2%. Таким образом, у каждого второго пациента с онкологической болью наблюдаются эпизоды ПБ. При этом наиболее низкий уровень регистрации ПБОГ наблюдался у пациентов в амбулаторном звене (39,9%), а самый высокий – среди больных, находящихся на лечении в хосписах (80,5%), что легко объясняется более тяжелым состоянием пациентов в последнем случае и постоянным наблюдением [4].

Первое стандартизированное определение ПБ было предложено R.Portenoy и соавт. [5] в 1990 г. и дополнено A.Davies и соавт. в 2009 г.: «Временное обострение боли, которое возникает, несмотря на адекватно контролируруемую фоновую боль. Эпизоды боли, возникающие без фоновой боли или с плохо контролируемой фоновой болью, не могут быть классифицированы как ПБОГ» [6].

Возможно, одно из наиболее удачных и лаконичных определений рассматриваемого термина предложено в недавней работе S.Mercadante и R.Portenoy: «Прорывная боль, связанная с онкологическим заболеванием, представляет собой эпизод сильной боли, "прорывающий" персистирующую боль, по крайней мере частично контролируруемую постоянным приемом опиоидных анальгетиков» [7].

Как правило, дифференциация между прорывной и хронической (фоновой) болью в клинической практике представляет определенные трудности. В значительной степени это объясняется тем, что многие врачи воспринимают феномен боли у онкологических пациентов как единое целое и не дифференцируют прорывы боли и фоновую боль. В свою очередь, адекватный контроль хронической боли является определяющим фактором для оценки эпизодов возникновения ПБ.

Так как ПБОГ имеет многофакторный характер, следует учитывать патофизиологические механизмы ее возникновения, что позволяет снизить их частоту и интенсивность эпизодов ПБ. В этой связи целесообразно рассмотреть условную классификацию ПБОГ в зависимости от факторов ее возникновения (рис. 1).

Концептуально принято различать хроническую персистирующую (фоновую) боль, которая носит постоянный характер и должна купироваться регулярным приемом препаратов анальгетического ряда, и ПБ, возникающую на фоне по крайней мере частично контролируемой фоновой боли.

ПБОГ можно разделять на:

- спонтанную, возникающую без видимых причин;
- инцидентную, причины которой можно выявить, и включающую в себя:
 - предсказуемые эпизоды, которые могут возникать при осуществлении медицинских манипуляций и произвольных действий пациента (например, при перевязках, перестилке, ходьбе и т.д.),
 - непредсказуемые эпизоды, возникающие от произвольных действий пациента (кашель, движения во время сна и т.д.).

Особенности течения

Клинические особенности течения эпизодов ПБ имеют выраженную межиндивидуальную вариабельность, а также могут изменяться у отдельно взятого пациента с течением времени. Обычно эпизоды ПБОГ характеризуют следующими параметрами:

- локализация (как правило, аналогична фоновой боли);
- интенсивность (как правило, более выражена, чем фоновая боль);
- временные параметры (количество эпизодов в день, продолжительность);
- провоцирующие факторы (инцидентная или спонтанная);
- предсказуемость (предсказуемые, непредсказуемые);
- патофизиологический механизм (ноцицептивная, нейропатическая, смешанная);
- этиология (онкологического генеза, связанная с лечением онкологического заболевания, не связанная с онкологическим заболеванием).

Типичный эпизод ПБ характеризуется быстрым возникновением выраженной и часто мучительной боли (достигающей пиковой интенсивности в течение 3–5 мин) короткой продолжительности (около 30–60 мин). В среднем пациент испытывает такие эпизоды 3–4 раза в день [8, 9].

Принципы терапии прорывов боли у онкологических пациентов

К сожалению, вопрос лечения ПБОГ признается нерешенным во многих странах мира. Причинами этого являются как опасения пациентов в отношении развития опиоидной зависимости, неудовлетворенность эффективностью лечения и возникающими побочными эффектами, так и ограниченное применение фармакологических и нефармакологических методов терапии боли (массаж, элтронеяростимуляция и др.) с этой целью [10].

В Российской Федерации на современном этапе отсутствует достаточный арсенал фармакологических средств для лечения ПБОГ. Существуют определенные законодательные, административные и основанные на этом психологические барьеры со стороны практикующих врачей по назначению препаратов опиоидного ряда. Также имеет место недостаточная информированность специалистов здравоохранения о новых методах лечения обозначенной проблемы.

Терапия ПБОГ прежде всего должна быть основана на выявлении и устранении основной причины прорыва боли, профилактике и лечении факторов, усиливающих интенсивность боли, своевременной коррекции режима базовой терапии, адекватном использовании адекватных средств и препаратов для купирования эпизодов ПБ. Предметом настоящего обзора является фармакологическая терапия прорывов боли препаратами фентанила с быстрым началом действия.

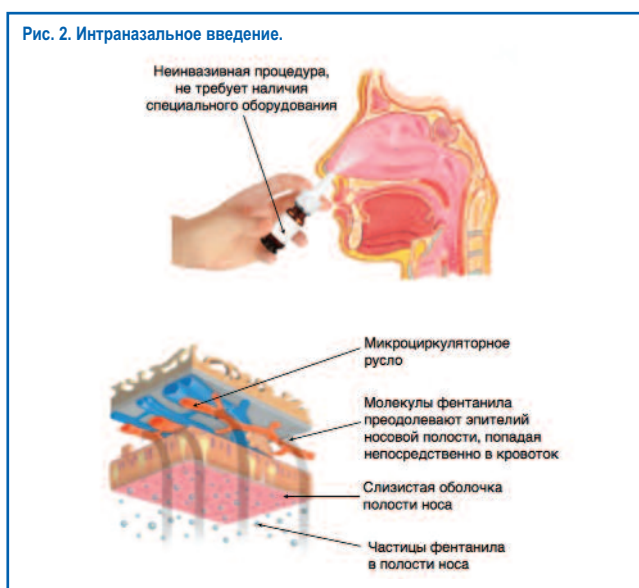
Принципы лечения прорывной боли

Как правило, для лечения ПБОГ предпочтительно использовать тот же препарат (короткого действия), который применяется и для лечения хронической (фоновой) боли в пролонгированной форме.

В соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ (2016 г.) для лечения ПБ рекомендуется использовать инвазивный морфин (раствор морфина гидрохлорид) и таблетированный пропионилфенилэтоксигилпиперидин (Просидол), что обусловлено ограниченным выбором препаратов на отечественном рынке [11].

В мировой практике для лечения прорывов боли у онкологических пациентов чаще используются пероральные опиоиды короткого действия – морфин с немедленным высвобождением, оксикодон с немедленным высвобождением, гидроморфон, начинающие действовать в среднем через 30–45 мин, продолжительность эффекта которых составляет от 3 до 6 ч. Хотя данные препараты имеют более быстрое начало действия в сравнении с их пролонгированными аналогами, 30–45 мин могут быть слишком длительными

Характеристика ПФБНД				
Форма выпуска	Леденцы [14–16]	Таблетки [17, 18]	Пленки [19, 20]	Спрей [21]
Действующее вещество	Фентанила цитрат	Фентанила цитрат	Фентанила цитрат	Фентанила цитрат (водный раствор)
Способ введения	Защечно	Защечно	Защечно	Интраназально
Время растворения	Рассасывается в течение 15 мин	14–25 мин	15–30 мин	Секунды
Биодоступность, %	50	65	71	89
Время начала действия, мин	4,2	10	15	2–5
Продолжительность действия, мин	145–215 (зависит от дозировки)	Как минимум 60	Как минимум 60	55–60



ным промежутком времени для купирования прорыва боли выраженной интенсивности. В некоторых случаях неконтролируемой ПБОГ может потребоваться применение парентеральных форм ввиду их быстрого начала действия (например, морфин, фентанил). В этом отношении фентанил является уникальным средством, так как, обладая высокой липофильностью, проявляет анальгетическую активность, приблизительно в 90–100 раз большую по сравнению с морфином [6, 12].

Препараты фентанила с быстрым началом действия (ПФБНД) в неинвазивных формах

ПФБНД – препараты с высокой липофильностью, являются чистыми агонистами опиоидных μ -рецепторов и разработаны специально для лечения прорывов боли. Начало их анальгетического эффекта развивается уже через 5–15 мин после применения.

Трансмуккозальные формы фентанила с быстрым началом действия могут быть особенно полезны в ряде клинических ситуаций и стать альтернативой инвазивным формам. Более 70% пациентов в последние дни жизни требуется назначение опиоидных анальгетиков с инвазивными путями введения, что связано с возникающими проблемами с глотанием. Нервно-мышечные и сенсорные нарушения вследствие проведения комбинированной химио- и лучевой терапии, а также хирургического лечения могут также приводить к нарушению любого этапа механизма глотания. Кроме того, при опухолях головы и шеи, пищевода и желудка дисфагия или мукозиты могут быть ключевым барьером для оптимального облегчения боли [13].

За последние 20 лет появились различные формы трансмуккозальных средств, общая характеристика некоторых из них приведена в таблице.

В 1998 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США было одобрено первый пероральный трансмуккозальный препарат (в форме леденцов) для лечения ПБ у онкологических паци-

ентов. Данный препарат пользовался исключительным клиническим успехом, что послужило толчком к дальнейшему развитию данного направления. В 2006 г. зарегистрированы защечные таблетированные формы, после чего на рынке появились защечные пленки, одной из последних разработанных форм стал интраназальный спрей с фентанилом. Следует отметить, что в 2018 г. в нашей стране ожидается регистрация данной лекарственной формы с фентанилом для лечения прорывов боли у взрослых онкологических пациентов, получающих базовую опиоидную терапию по поводу хронической боли.

При рассмотрении фармакологических и клинических характеристик указанной группы препаратов проведено большое количество исследований, направленных на определение наиболее эффективной, удобной и безопасной формы указанного препарата.

Пероральный трансмуккозальный фентанила цитрат (ПТФЦ)

ПТФЦ представляет собой подслащенные леденцы, содержащие в качестве активного вещества фентанила цитрат и закрепленные на палочке, что облегчает использование препарата для пациента. Существуют различные дозировки препарата: 200, 400, 600, 800, 1200 и 1600 мкг.

Введение через слизистую оболочку рта позволяет использовать оральный путь, но в то же время в значительной степени избегая метаболизм первого прохождения. Время полного рассасывания леденца составляет около 15 мин. По мере растворения в полости рта приблизительно $\frac{1}{4}$ общей дозы всасывается через слизистую щек, что в свою очередь опосредует быстрый подъем плазменной концентрации фентанила, быстрое начало действия и высокую биодоступность. Среднее время достижения максимальной плазменной концентрации составляет 23 мин после применения. Пациент проглатывает около $\frac{3}{4}$ общей дозы, которая медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Общая биодоступность препарата составляет приблизительно 50% и зависит от последующей абсорбции после попадания в желудочно-кишечный тракт. Постепенное всасывание в кишечнике поддерживает концентрацию фентанила в анальгетическом диапазоне (1–3 нг/мл) в течение 2 ч [22].

Рекомендуемая стартовая доза ПТФЦ составляет 200 мкг до 4 раз в день, при этом применяется не более 2 леденцов для лечения отдельного эпизода ПБ. Преимуществом является сама форма выпуска, так как есть возможность удалить препарат из полости рта, если появляются признаки избыточности анальгетического эффекта [23].

Безопасность

Регистрируемые нежелательные явления при использовании ПТФЦ типичны для опиоидных анальгетиков. При проведении клинических исследований препарата сообщалось о развитии галлюцинаций и спутанности сознания у некоторых пациентов [24]. Содержание сахара, улучшающего вкусовые качества препарата, в случаях длительного применения может влиять на состояние зубов [25].

Также существуют некоторые ограничения для данной формы. Они прежде всего связаны с методикой применения, которая может влиять на скорость абсорбции препарата. Так, всасывание несколько затрудняется у пациентов с гипосаливацией, у больных, рассасывающих препарат на языке, пы-

Рис. 3. Лечение прорыва боли с использованием ИНСФ.



тающихся жевать его, либо у тех, кто принимает внутрь жидкости, изменяющие уровень pH в полости рта [26].

Интраназальный спрей с фентанилом (ИНСФ)

Носовая полость хорошо подходит для введения лекарств через слизистую оболочку из-за ее высокой васкуляризованности, большой площади поверхности и высокой проницаемости тканей [27, 28]. Интраназальное введение (рис. 2) позволяет доставлять лекарственные средства непосредственно в центральную нервную систему с помощью обонятельных и тройничных нервов, развитой сосудистой сети, спинномозговой жидкости и лимфатической системы, что приводит к развитию быстрого центрального анальгетического эффекта [29, 30].

Плазменные концентрации фентанила после интраназального введения максимально приближены к внутривенному пути введения, биодоступность составляет около 90%. Время начала действия, по данным разных источников, варьирует в диапазоне 2–7 мин, а продолжительность действия — 56 мин — 2 ч.

ИНСФ в форме водного раствора представлен в дозировках 50, 100 и 200 мкг. Рекомендуемая начальная доза — 50 мкг (1 нажатие) в один носовой ход, при недостаточности используют вторую дозу (50 мкг) не ранее чем через 10 мин (максимально 2 дозы для лечения одного эпизода). Если пациенту требуется более 1 дозы для нескольких последовательных эпизодов ПБ, доза может быть увеличена [31].

В целом применение ИНСФ наиболее полно соответствует временной динамике развития эпизода ПБ (рис. 3). Препарат имеет быстрое начало и относительно короткую продолжительность действия, что отвечает основным параметрам развития эпизода боли во времени.

Безопасность

Специфические нежелательные явления при длительном использовании интраназального фентанила потенциально могут включать заложенность носа, эпистаксис, изменение назоцилиарной функции [32]. Однако исследование R.Portenoy (n=356), включившее самостоятельное интраназальное применение фентанила (более 40 тыс. доз), не выявило признаков развития назальной токсичности [33]. Это также подтверждается 6-месячным обсервационным исследованием,

проведенным S.Mercadante и соавт., в котором не выявлено серьезных нежелательных эффектов [34].

Сравнительная эффективность ИНСФ и ПТФЦ

При проведении сравнительных клинических исследований существенное облегчение боли и разница в интенсивности боли (РИБ) являлись важными параметрами при сопоставлении эффективности ИНСФ и ПТФЦ. В одном из проведенных сравнительных исследований (n=196) показано, что существенное облегчение боли для большинства пациентов достигалось в течение 11 мин для группы ИНСФ в сравнении с 16 мин для группы ПТФЦ. При этом у 66% больных начало действия препарата реализовалось достоверно быстрее ($p<0,001$). Существенное снижение интенсивности боли через 5 мин после применения препарата (РИБ₅) было отмечено у 33% пациентов в группе ИНСФ, в то время как в группе ПТФЦ — только у 6,8% ($p<0,001$), показатель РИБ₁₀ (через 10 мин после применения) составил 51% в группе ИНСФ и 23,6% в группе ПТФЦ ($p<0,001$). Различия по данному параметру оставались значимыми до конца исследования — РИБ₆₀ ($p<0,01$) [35].

Часто предпочтения пациентов в отношении выбора того или иного лечения имеют первостепенное значение, что опосредуется в первую очередь приверженностью пациента.

В указанном сравнительном исследовании 77,4% больных отдавали предпочтение использованию ИНСФ ($p<0,001$). В другом анализе 68% пациентов сообщили, что будут использовать ИНСФ для купирования тяжелых эпизодов ПБ [36]. Дальнейшие исследования также выявляли большую удовлетворенность при использовании ИНСФ, где 70–75% больных предпочитали использование интраназальных спреев с фентанилом другим опиоидам [37, 38].

Метаанализ, проведенный D.Vissers и соавт., показал, что ИНСФ являлся наиболее эффективным средством для лечения ПБ у пациентов с онкологическими заболеваниями в сравнении с пероральным морфином с немедленным высвобождением и другими формами трансмукозального фентанила (ПТФЦ, защечные таблетки) [39].

Заключение

Проблема диагностики и принципов лечения ПБ у онкологических больных имеет существенное значение в свете улучшения эффективности обезболивающей терапии и в целом качества жизни страдающего пациента и членов его семьи. Важны комплексный подход к проблеме лечения хронической боли, повышение уровня осведомленности профессионалов здравоохранения о проблеме существования прорывов боли на фоне адекватной базовой терапии, а также современных методов медикаментозного лечения этого феномена. Одним из ограничивающих факторов к применению современных средств лечения ПБ у онкологических больных является их отсутствие в арсенале российского врача. Появление современных форм лекарственных препаратов для лечения ПБ позволило бы повысить качество оказания паллиативной медицинской помощи, в том числе обезболивания, широкому кругу пациентов с онкологической патологией. Рассмотренная в настоящем обзоре группа препаратов, включающая различные формы фентанила с быстрым началом действия, представляет альтернативу применяемым способам терапии ПБОГ.

Литература/References

1. Stanley TH, Egan TD, van Aken H. A tribute to Dr. Paul A. J. Janssen: entrepreneur extraordinaire, innovative scientist, and significant contributor to anesthesiology. *Anesth Analg* 2008; 106 (2): 451–62. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181605add
2. Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain* 2014; 15 (12): 1215–26. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.08.010
3. Lotsch J, Walter C, Parnham MJ et al. Pharmacokinetics of non-intravenous formulations of fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52 (1): 23–36. DOI: 10.1007/s40262-012-0016-7
4. Deandrea S, Corli O, Consonni D et al. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 57–76.
5. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129–3.
6. Davies AN, Dickman A, Reid C et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13: 331–8.

7. Mercadante S, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. *Pain* 2016; 157 (12): 2657–63.
8. Portenoy RK. Treatment of temporal variations in chronic cancer pain. *Semin Oncol* 1997; 24: S16.7–S16.12.
9. Zeppetella G et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 87–92.
10. Doulton B. Pharmacologic management of adult breakthrough cancer pain. *Can Fam Physician* 2014; 60: 1111–4, e585–9.
11. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации. М: Минздрав РФ, 2016. / *Khronicheskiĭ bolevoi sindrom (KbBS) u vzroslykh patsientov, nuzhdaiusbcchikhsia v palliativnoi meditsinskoi pomoshchi. Klinicheskie rekomendatsii. M: Minzdrav RF, 2016. [in Russian]*
12. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273–81.
13. Jackson LD, Little J, Kung E et al. Safe medication swallowing in dysphagia: a collaborative improvement project. *Healthc Q* 2008; 11 (3 Spec. No.): 110–6.
14. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E et al. Oral transmucosal fentanyl citrate: overview of pharmacological and clinical characteristics. *Drug Deliv* 2006; 13: 269–76.
15. Darwish M, Tempero K, Kirby M, Thompson J. Relative bioavailability of the fentanyl effervescent buccal tablet (FEBT) 1,080 µg versus oral transmucosal fentanyl citrate 1,600 µg and dose proportionality of FEBT 270 to 1,300 microg: a single-dose, randomized, open-label, three-period study in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2006; 28 (5): 715–24.
16. Lichtor JL, Sevarino FB, Joshi GP et al. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anesth Analg* 1999; 89: 732–8.
17. Darwish M, Kirby M, Robertson P et al. Comparison of equivalent doses of fentanyl buccal tablets and arteriovenous differences in fentanyl pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45 (8): 843–50.
18. Portenoy RK, Messina J, Xie F, Peppin J. Fentanyl buccal tablet (FBT) for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain: a randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 223–33.
19. Rauck R, North J, Gever LN et al. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 2010; 21: 1308–14.
20. Vasishti N, Gever LN, Tagarro I, Finn AL. Single-dose pharmacokinetics of fentanyl buccal soluble film. *Pain Med* 2010; 11 (7): 1017–23.
21. Christrup LL, Foster D, Popper LD et al. Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of fentanyl following intranasal versus intravenous administration in adults undergoing third-molar extraction: a randomized, double-blind, double-dummy, two-way, crossover study. *Clin Ther* 2008; 30: 469–81.
22. Zhang H, Zhang J, Streisand JB. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (9): 661–80. DOI: 10.2165/00003088-200241090-00003
23. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E et al. Oral transmucosal fentanyl citrate: overview of pharmacological and clinical characteristics. *Drug Deliv* 2006; 13 (4): 269–76. DOI: 10.1080/10717540500394661
24. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91 (1–2): 123–30.
25. Mandel L, Carunchio MJ. Rampant caries from oral transmucosal fentanyl citrate lozenge abuse. *J Am Dent Assoc* 2011; 142 (4): 406–9.
26. Gordon D, Schroeder M. Oral transmucosal fentanyl citrate – OTFC (ACTIQ) #103. *J Palliat Med* 2008; 11 (4): 633–4.
27. Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesth Scand* 2002; 46 (7): 759–70.
28. Illum L. Nanoparticulate systems for nasal delivery of drugs: a real improvement over simple systems? *J Pharm Sci* 2007; 96 (3): 473–83. DOI: 10.1002/jps.20718
29. Dhuria SV, Hanson LR, Frey WH. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. *J Pharm Sci* 2010; 99 (4): 1654–73. DOI: 10.1002/jps.21924
30. Illum L, Davis SS, Pawula M et al. Nasal administration of morphine-6-glucuronide in sheep – a pharmacokinetic study. *Biopharm Drug Dispos* 1996; 17 (8): 717–24.
31. Instanyl. Summary of product characteristics. http://www.instanyl.com/media/Products/instanyl_com/Protected/Files/Instanyl_SmPCBookletWEB250110.pdf
32. Paech MJ, Bloor M, Schug SA. New formulations of fentanyl for acute pain management. *Drugs Today* 2012; 48 (2): 119–32.
33. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D. Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study G. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010; 151 (3): 617–24.
34. Mercadante S, Vellucci R, Cuomo A et al. Long-term efficacy and tolerability of intranasal fentanyl in the treatment of breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer* 2015; 23 (5): 1349–54.
35. Mercadante S, Radbruch L, Davies A et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (11): 2805–15.
36. Kress HG. Intranasal fentanyl spray for breakthrough cancer pain: an innovative approach to the unmet needs. *Eur J Pain* 2010; Suppl. 4 (S3): 191–4.
37. Davies A, Sitte T, Elsner F et al. Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41 (2): 358–66.
38. Zeppetella G, Davies A, Eijgelsboven I et al. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47 (4): 772–85.
39. Vissers D, Stam W, Nolte T et al. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. *Curr Med Res Opin* 2010; 26 (5): 1037–45.

Сведения об авторах

Невзорова Диана Владимировна – канд. мед. наук, гл. внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России, ГБУЗ «Первый Московский хоспис им. В.В.Миллионщиковой». E-mail: gup_nevzorova@mail.ru

Куняева Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. амбулаторно-поликлинической терапии с курсом общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «НИМГУ им. Н.П.Огарева»

Ибрагимов Ариф Ниязович – зам. глав. врача по мед. части ГБУЗ «Первый Московский хоспис им. В.В.Миллионщиковой», ассистент каф. семейной медицины с курсом паллиативной помощи ФПКМР ФГАУ ВО РУДН