



Лечение хронического болевого синдрома: современные тенденции

Новым возможностям в фармакотерапии хронического болевого синдрома был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании «Мундифарма». Эксперты по проблеме терапии боли из России и Австрии обсудили принципы управления сильной болью, рассмотрели механизм действия и фармакокинетические особенности недавно появившегося на отечественном фармацевтическом рынке мощного обезболивающего препарата Таргин, поделились опытом его применения.



Профессор
А.Б. Данилов

Несмотря на достижения научной фармакологии и разработку современных подходов, лечение хронического болевого синдрома остается сложной и актуальной проблемой для практикующих врачей разных специальностей. Профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, д.м.н. Андрей Борисович ДАНИЛОВ привел данные, опубликованные в книге «Нация в боли» (A Nation in Pain). Так, 40% людей в мире живут с хронической болью, из них 17% хотят уйти из жизни, и только 35% врачей имеют представление, как ле-

Принципы управления хронической болью неонкологического генеза

чить таких больных. «Мы понимаем боль только того, кто кричит и истекает кровью, например если у больного сломана нога или рука, то есть если причина боли очевидна. Но если кровь не течет и кости целы, а пациент говорит, что у него что-то болит, понять его, докопаться до причины боли не всегда легко», – пояснил профессор А.Б. Данилов.

Главное отличие хронической боли от острой заключается не только во временном критерии, но и в том, что хроническая боль – это не просто длительное ощущение боли, а совершенно другая жизнь. В этой жизни, по образному выражению Д. Морриса, «боль – хозяин, а человек – раб».

Существуют определенные проблемы фармакотерапии хронической неонкологической боли. Среди них неэффективность препаратов первого ряда, серьезные побочные явления нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), адьювантов и противопоказания к их применению, опиоидофобия. В результате многие пациенты, которым можно помочь, остаются без лечения.

Акцентируя внимание на такой проблеме, как опиоидофобия, профессор А.Б. Данилов констатировал, что врач, избегая назначения опиоидных анальгетиков, заботится о том, чтобы пациент не стал наркоманом, вместо того, чтобы обеспечить ему адекватное обезболивание. Между тем, согласно результатам крупных исследований, риск развития наркомании у пациентов с хронической болью, использующих опиоидные анальгетики, не превышает 1–2%¹.

Назначение опиоидных анальгетиков будет иметь минимум нежелательных последствий при соблюдении основных принципов. Даже при сильной неонкологической хронической боли опиоиды не применяются в качестве препаратов первого ряда. Кроме того, сильнодействующие опиоидные препараты не являются единственным компонентом в лечении пациентов с хронической болью, они интегрированы во всю мультимодальную программу терапии. Длительность их приема не превышает 30 дней, при этом врач осуществляет мониторинг лечения, следя не только за эффективностью терапии, но и за

¹ Edlund M.J., Steffick D., Husson T. et al. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain // Pain. 2007. Vol. 129. № 3. P. 355–362.



Сателлитный симпозиум компании «Мундифарма»

возможными побочными реакциями. Препараты назначаются в максимально низких дозах, предпочтение отдается пролонгированным формам.

Можно ли назначать опиоиды пациентам с невропатической болью? По мнению профессора А.Б. Данилова, опиоиды могут помочь в тех случаях, когда исчерпаны ресурсы противосудорожных препаратов и антидепрессантов. Метаанализ данных 31 рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности опиоидотерапии продемонстрировал преимущество опиоидов по сравнению с плацебо в купировании невропатической боли (диабетическая полиневропатия, постгерпетическая невралгия). По результатам метаанализа, на фоне приема опиоидов снижение боли отмечалось у 57% больных по сравнению с 34% больных из группы плацебо. При этом наибольшая эффективность имела место при назначении коротких курсов терапии опиоидными препаратами².

Однако необходимо учитывать, что при большей эффективности опиоиды обладают и большим риском развития нежелательных явлений. Одним из серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта яв-

ляется опиоид-индуцированный запор. Связывание опиоидов в мю-опиоидных рецепторах стенок кишечника приводит к ослаблению нормального сокращения мышц кишечника и возникновению дискоординации этих сокращений. Таким образом нарушается моторика кишечника, что сопровождается опиоид-индуцированным запором.

Этого побочного эффекта лишен новый препарат Таргин, который включает в себя два проверенных эффективных компонента: оксикодон и налоксон в соотношении 2:1. Оксикодон – это полусинтетический опиоид, производное теабина, в два раза сильнее морфина. Оксикодон действует на разные типы опиоидных рецепторов (мю, дельта, каппа) и обладает высокой биодоступностью, хорошо проникающая через гематоэнцефалический барьер. Налоксон – антагонист мю-опиоидных рецепторов, обеспечивающий высокую связь с мю-рецепторами в кишечнике, имеет низкую пероральную биодоступность (2–3%) и не проникает через гематоэнцефалический барьер.

При приеме внутрь препарата Таргин налоксон блокирует мю-рецепторы в кишечнике, предотвращая связывание оксикодона в желудочно-кишечном тракте,

тем самым обеспечивает нормальное функционирование кишечника. В то же время оксикодон, попадая в головной и спинной мозг, действует на опиатные рецепторы, оказывая обезболивающий эффект. «Мы даем пациенту мощный опиоидный анальгетик и за счет использования налоксона не допускаем развития такого серьезного побочного явления, как опиоид-индуцированный запор», – уточнил докладчик. Таким образом, Таргин обеспечивает эффективную анальгезию при сильной боли и позволяет кишечнику функционировать нормально.

В 2008 г. применение препарата было одобрено в 13 странах Европы, в 2015 г. Таргин в виде таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, с широким диапазоном доз был зарегистрирован в России.

«Появление нового препарата – всегда отличная новость, потому что позиция клинициста очень проста – нет хороших или плохих препаратов, есть препараты, которые в большей или меньшей степени могут помочь конкретному пациенту, а задача врача – найти максимально эффективный препарат», – пояснил профессор А.Б. Данилов.

Неврология

Таргин в лечении хронической неонкологической боли

По мнению профессора кафедры анестезиологии и интенсивной терапии медицинского факультета университета Грац, руководителя клиники боли региона Каринтия, секретаря Австрийского общества боли Рудольфа ЛИКАРА (Rudolf Likar, Австрия), опиоидные анальгетики играют значимую роль в лечении неонкологической хронической боли в рамках мультимодальной концепции.

Имеются многочисленные данные об успешном применении опиоидов у пациентов с диабетической невропатией, ревматоидным артритом, постгерпетической невралгией, артрозом, хронической болью в спине, фантомными болями³. Определены и ограничения к их применению: опиоиды не следует использовать при первичных головных болях, функциональных расстройствах нервной системы, фибромиалгическом синдроме,



Профессор Р. Ликар

² McNicol E.D., Midbari A., Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 8. CD006146.

³ Häuser W., Bock F., Engeser P. et al. Long-term opioid use in non-cancer pain // Dtsch. Arztebl. 2014. Vol. 111. № 43. P. 732–740.



хроническом панкреатите, хронических воспалительных заболеваниях кишечника и коморбидных состояниях.

При лечении хронической неонкологической боли можно применять как короткодействующие опиоидные анальгетики, так и препараты с пролонгированным действием. Важно начинать лечение с минимальной дозы, повышая ее при необходимости. При этом доза перорального опиоидного анальгетика не должна превышать 120 мг в сутки.

В настоящее время широко обсуждается возможность длительного (более трех месяцев) применения опиоидных анальгетиков для лечения хронической неонкологической боли. По данным литературы, 25% пациентов получают существенную пользу от длительной терапии³. В связи с этим очень важно осуществлять мониторинг безопасности лечения, своевременно предупреждать и корректировать побочные эффекты.

Определяя препарат выбора и схему приема, следует ориентироваться на характер боли, профиль возможных побочных эффектов, учитывать предпочтения самого больного. «Если у пациента повышен риск запоров и необходимо максимально снизить риск нарушений моторной функции, следует рассмотреть комбинацию оксикодона с налоксоном и назначить препарат Таргин», – отметил профессор Р. Ликар. Такой выбор весьма предпочтитель-

но, учитывая тот факт, что запор является одним из существенных побочных эффектов опиоидотерапии и наблюдается у 95% пациентов^{4,5}.

В исследовании S. Muller-Lissner и соавт. (2008) было показано, что прием комбинации оксикодона с налоксоном препятствовал развитию опиоид-индуцированного запора у пациентов с хронической болью по сравнению с монотерапией оксикодоном⁶. Однако следует помнить, что препарат Таргин не рекомендуется длительно использовать пациентам с печеночной недостаточностью, поскольку эффект налоксона напрямую зависит от нормального функционирования печени, а оксикодон при пероральном приеме в 60–87% случаев первично метаболизируется в печени и кишечной стенке⁷.

Рандомизированные исследования демонстрируют, что прием комбинации оксикодона с налоксоном в виде таблеток пролонгированного действия пациентами с хронической болью оказывал благоприятное влияние на функцию кишечника по сравнению с монотерапией оксикодоном. В конечном итоге это не только способствовало улучшению качества жизни пациентов, но и сократило расходы на лечение осложнений.

У больных на фоне терапии комбинацией оксикодона с налоксоном отсутствовали опиоид-индуцированные запоры, а у пациентов, переведенных с монотерапии ок-

сикодоном на комбинацию оксикодона с налоксоном, отмечалось снижение индекса нарушений функции кишечника⁸. При этом хороший профиль безопасности комбинации оксикодона с налоксоном сочетался с высокой эффективностью – после 12 недель терапии болевой синдром купировался в 95,1% случаев.

В другом исследовании оценивались эффективность и безопасность лечения хронической боли комбинацией оксикодона с налоксоном в сравнении с монотерапией оксикодоном и морфином⁹. Полученные данные продемонстрировали преимущество комбинации оксикодона с налоксоном по сравнению с монотерапией оксикодоном или морфином как в купировании болевого синдрома, так и в отсутствии негативного влияния на моторику кишечника и развитие его функциональных нарушений в целом. На основании результатов исследования были сделаны выводы о том, что применение комбинации «оксикодон + налоксон» позволяет достичь наиболее выраженной эффективности в снижении боли и повышении уровня повседневной активности, а также значительно улучшает качество жизни пациентов.

Таким образом, препарат Таргин, содержащий оксикодон и налоксон, можно рассматривать как препарат первой линии терапии пациентов с хронической болью и высоким риском нарушений моторной функции кишечника.

⁴ Kurz A., Sessfer D.I. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies // *Drugs*. 2003. Vol. 63. № 7. P. 649–671.

⁵ Moore R.A., McQuay H.J. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids // *Arthritis Res. Ther.* 2005. Vol. 7. № 5. P. R1046–1051.

⁶ Simpson K., Leyendecker P., Hopp M. et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 12. P. 3503–3512.

⁷ Riley J., Eisenberg E., Müller-Schwefe G. Oxycodone: a review of its use in the management of pain // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 1. P. 175–192.

⁸ Poelaert J., Koopmans-Klein G., Diah A. et al. Treatment with prolonged-release oxycodone/naloxone improves pain relief and opioid-induced constipation compared with prolonged-release oxycodone in patients with chronic severe pain and laxative-refractory constipation // *Clin. Ther.* 2015. Vol. 37. № 4. P. 784–797.

⁹ Ueberall M.A., Mueller-Schwefe G.H. Development of opioid-induced constipation: post hoc analysis of data from a 12-week prospective, open-label, blinded-endpoint streamlined study in low-back pain patients treated with prolonged-release WHO step III opioids // *J. Pain Res.* 2015. Vol. 8. P. 459–475.



Сателлитный симпозиум компании «Мундифарма»

Препарат Таргин выпускается в различных дозировках оксикодона/наллоксона: 5/2,5, 10/5, 20/10, 40/20 мг. Начинать терапию препаратом Таргин следует с минимальной дозы 5/2,5 мг два раза в сутки с последующим увеличением дозы до 10/5 мг и более. Рекомендуемая максимальная суточная доза не должна превышать 120 мг в сутки (80 мг оксикодона и 40 мг налоксона). При неэффективности или развитии нежелательных симптомов терапию Таргином следует прервать. Отмена препарата должна проводиться с медикаментозной поддержкой пациента в дневном стационаре и постепенным снижением дозы опиоидного анальгетика.

Профессор Р. Ликар продемонстрировал возможности препарата Таргин в комплексном лечении хронической боли на примере из клинической практики.

Клинический случай

Пациент W.H., 1931 года рождения, страдает асбестозом, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, диабетической полиневропатией. В 1995 г. перенес операцию по коронарному стентированию артерий, в 2000 г. – радикальную простатэктомию.

В 2010 г. он впервые обратился за помощью в клинику боли с жалобами на жгучую боль в подошвах и голенях. Эти симптомы беспокоили его на протяжении пяти-шести лет. У него был диагностирован дистальный симметричный полиневропатический синдром. Больному назначили терапию комбинацией оксикодона и налоксона (Таргином) по одной таблетке в дозе 20/10 мг три раза в день, а также прегабалин 75 мг три раза в день и дулоксетин 20 мг два раза в день. Оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила 3–4 балла.

В июне 2012 г. пациенту увеличили дозу комбинации «оксикодон/наллоксон» до 30/15 мг три раза в сутки (20/10 мг и 10/5 мг), а также дозы прегабалина и дулоксетина, добавив к схеме лечения оксикодон с немедленным высвобождением в дозе 10 мг и пластыри с лидокаином. Однако это давало лишь временное облегчение.

В 2013 г. пациент описывал боль в виде двух-трех атак, очень тяжелых, интенсивных (во время них помогал оксикодон с немедленным высвобождением), жаловался на головокружение и неустойчивость. Ему назначили

комбинацию оксикодона с налоксоном по схеме: утром 40/20 мг, днем 20/10 мг, на ночь 50/25 мг. Он продолжал принимать прегабалин (25 мг утром и 50 мг вечером) и дулоксетин (30 мг два раза). Интенсивность боли по ВАШ оценивалась в 2–3 балла.

В декабре 2015 г. в связи с усилением интенсивности боли по ВАШ больному была вновь увеличена доза препарата Таргин, который он стал принимать по следующей схеме: утром 50/25 мг (таблетки в дозе 40/20 и 10/5 мг), днем таблетку в дозе 20/10 мг, ночью 60/30 мг (таблетки в дозе 40/20 и 20/10 мг). Пациент по-прежнему принимает прегабалин (25 и 75 мг), дулоксетин (30 мг), а также начал получать дополнительно тетрагидроканнабинол по 25 мг три раза в сутки.

По словам профессора Р. Ликара, увеличение дозы препарата Таргин не сопровождалось развитием каких-либо побочных эффектов. «Пациент получает хорошее лечение на протяжении пяти лет. Дозу препарата мы удвоили без побочных эффектов, в том числе без развития запоров. В настоящее время мы достигли значительного улучшения качества жизни», – констатировал докладчик в заключение.

Неврология

Клинико-фармакологические особенности применения препарата Таргин

По словам доцента кафедры фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, к.м.н. Михаила Владимировича ПЧЕЛИНЦЕВА, опиоиды – это уникальные лекарственные средства с точки зрения воздействия на различные патогенетические типы боли. Если нестероидные противовоспалительные препараты имеют ограничения и практически не применяются при невропатической боли, а антиконвульсанты,

которые эффективно купируют невропатическую боль, не используются при ноцицептивной боли, то опиоиды можно с полным правом назвать универсальными препаратами.

М.В. Пчелинцев отметил, что не надо бояться назначать опиоиды больным с сильной болью. В-первых, не обязательно, чтобы боль была вызвана онкологическим заболеванием. Во-вторых, любой врач, а не только онколог или участковый терапевт может выписывать опиоидные анальгетики. В приказе Минздрава



К.м.н.
М.В. Пчелинцев

России от 20 декабря 2012 г. № 1175н указано, что «назначение и выписывание наркотических



и психотропных лекарственных препаратов списков II и III производится пациентам с выраженным болевым синдромом любого генеза медицинским работником самостоятельно».

Согласно предложенной Всемирной организацией здравоохранения «анальгетической лестнице», опиоиды применяются на третьем этапе, когда пациент испытывает сильную ноцицептивную боль. В европейских рекомендациях по лечению невропатической боли опиоиды названы препаратами второй линии при болевой полиневропатии, постгерпетической невралгии, центральных болевых синдромах¹⁰.

Когда следует переходить на опиоидные анальгетики? При неэффективности ранее проводимой анальгетической терапии, развитии нежелательных явлений или высоком риске развития осложнений при длительном назначении неопиоидных анальгетиков.

Эффективность сильных опиоидов регулярно оценивается в клинических исследованиях. Было проанализировано 13 клинических испытаний сильных опиоидов, в основном с использованием оксикодона в дозах 10–120 мг в сутки и морфина в дозах 90–240 мг в сутки при периферической невропатической боли¹¹. В десяти исследованиях сильные опиоиды, чаще всего морфин и оксикодон в определенном диапазоне доз, продемонстрировали достоверную эффективность при невропатической боли.

При лечении сильными опиоидами неонкологической хронической боли необходимо анализировать соотношение риска и пользы. Опиоиды – это препараты последнего ряда, которые назначаются при неэффективности ранее проводимой анальгетической терапии или высоком риске раз-

вития нежелательных явлений у пациентов, длительно применяющих неопиоидные анальгетики. Пролонгированные лекарственные формы сильных опиоидных анальгетиков дают более стабильный эффект, более удобны в применении и менее опасны для пациентов.

В группе опиоидных анальгетиков реализация эффекта препарата связана с активацией опиоидных мю-рецепторов. Активное воздействие на эти рецепторы приводит к выраженной анальгезии, но, к сожалению, сопровождается центральными и периферическими нежелательными эффектами. Чтобы уменьшить риски использования опиоидов, улучшить их переносимость и снизить частоту развития запоров, был разработан препарат Таргин – новый комбинированный сильный опиоид для лечения интенсивной хронической боли различного генеза.

Энтеральные пролонгированные таблетки препарата Таргин представляют собой сочетание антагониста опиатных рецепторов налоксона и сильного синтетического опиоидного агониста оксикодона в соотношении 2:1. Таргин удобен в применении для лечения боли разной интенсивности благодаря разнообразию лекарственных форм и широкому дозовому диапазону.

Оксикодон структурно похож на морфин, но модификации в его молекуле привели к улучшению биодоступности оксикодона. Оксикодон незначительно метаболизируется в печени, после чего порядка 60–80% от введенной дозы препарата попадает в системный кровоток и оказывает выраженное анальгетическое действие. Именно с повышением абсолютной энтеральной биодоступности связана более высокая анальгетическая активность оксикодона по

сравнению с морфином – эквивалентность оксикодона морфину составляет 1:1,5–2. Исходя из этого, суточные дозы оксикодона при назначении двух таблеток Таргина эквивалентны достаточно высоким энтеральным суточным дозам классического морфина сульфата, который применяется для лечения интенсивной хронической боли различного генеза.

Вторым компонентом комбинированного препарата Таргин является налоксон – мощный антагонист опиатных мю-, дельта- и каппа-рецепторов, который в свое время создавался как антидот. Налоксон блокирует опиатные рецепторы нервных сплетений кишечника, способствуя уменьшению частоты и выраженности констипации. При энтеральном введении налоксон достаточно хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, но, попадая в порталный кровоток и далее в печень, при первом контакте с ферментами печени практически полностью разрушается в отличие от оксикодона. Абсолютная энтеральная биодоступность налоксона составляет лишь 3%. В условиях энтеральной лекарственной формы, в силу разницы в фармакокинетике и системной биодоступности оксикодона и налоксона, появилась возможность частично блокировать негативное влияние оксикодона на гладкую мускулатуру кишечника и одновременно за счет блокирующего действия фермента печени предотвращать попадание налоксона в системный кровоток. Препарат Таргин выпускается в виде пролонгированной энтеральной лекарственной формы, характеризующейся замедленным, длительным высвобождением лекарственных компонентов. Это обеспечивает безопасные концентрации действующих веществ в крови, которые при пра-

¹⁰ Attal N., Cruccu G., Haanpää M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // Eur. J. Neurol. 2006. Vol. 13. № 11. P. 1153–1169.

¹¹ Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2015. Vol. 14. № 2. P. 162–173.



Сателлитный симпозиум компании «Мундифарма»

вильном подборе дозы не вызывают нежелательных явлений. Фармакокинетические исследования подтвердили, что включение налоксона в состав препарата Таргин не влияет на концентрацию оксикодона в системном кровотоке – сравнительные концентрации оксикодона в плазме крови при энтеральном введении 40 мг оксикодона и препарата Таргин (оксикодона 40 мг/налоксон 10 мг) были сопоставимы¹². В другом исследовании была показана сравнимая анальгетическая эффективность оксикодона и оксикодона в сочетании с налоксоном (Таргин) при значимо выраженном негативном влиянии оксикодона на моторику кишечника¹³. Важно и то, что включение налоксона вместе с оксикодоном в состав препарата Таргин в опреде-

ленной степени позволяет снизить риск использования препарата нелегально. Как правило, наркозависимые лица редко применяют для получения максимального удовольствия энтеральные формы лекарственных средств, отдавая предпочтение внутривенному введению опиата. Внутривенное введение кустарного раствора с растворенным комбинированным опиоидом вместо ожидаемого эмоционально-позитивного эффекта может вызвать резкое снижение позитивных ощущений или даже синдром отмены. Доказано, что длительность и выраженность чувства удовольствия от внутривенного введения комбинации оксикодона с налоксоном значительно ниже, чем при введении оксикодона, и практически не отличается от плацебо¹⁴. Это дает

основание предполагать низкую заинтересованность наркозависимого человека в диверсификации подобного рода комбинированных препаратов.

Использование эффективных анальгетиков с повышенным уровнем безопасности имеет приоритет в лечении интенсивной хронической боли любой патогенетической природы в тех случаях, когда альтернативные способы терапии не привели к должному результату. Завершая выступление, М.В. Пчелинцев подчеркнул, что комбинация оксикодона с налоксоном в соотношении 2:1 в препарате Таргин позволяет уменьшить риски констипации, вызываемой опиоидами, при полном сохранении анальгетической активности, а также снизить риски их диверсификации в нелегальный оборот.

Заключение

Подводя итоги симпозиума, профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, исполнительный директор Ассоциации междисциплинарной медицины, д.м.н. Алексей Борисович ДАНИЛОВ отметил большую значимость затронутых проблем. Действительно, врач не всегда знает, как помочь пациенту с сильной хронической болью. В этой связи появление на российском рынке нового препарата Таргин открывает новые возможности в лечении сильной неонкологической боли. Известно, что терапия опиоидными анальгетиками вызывает опиоид-индуцированный запор и препятствует адекватному лечению пациентов с неонкологической хронической болью.

Оптимальное соотношение оксикодона с налоксоном 2:1 в препарате Таргин позволяет не только эффективно купировать сильную боль, но и в значительной степени предотвращать развитие опиоид-индуцированных запоров как у молодых, так и пожилых пациентов, существенно улучшая их качество жизни. Кроме того, Таргин имеет широкий диапазон дозировки, что дает возможность подобрать оптимальную дозу анальгетика в каждом конкретном случае в зависимости от интенсивности боли. Препарат Таргин выпускается в виде таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой. Пролонгированная лекарственная форма дает более стабильный эффект, более удобна



Профессор
А.Б. Данилов

в применении и менее опасна для пациентов.

Таким образом, препарат Таргин может с успехом назначаться пациентам с интенсивной хронической неонкологической болью и высоким риском нарушений моторной функции кишечника. *

¹² Smith K., Hopp M., Muddin G. et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetic evaluation of oxycodone and naloxone in an opioid agonist/antagonist prolonged-release combination in healthy adult volunteers // Clin. Ther. 2008. Vol. 30. № 11. P. 2051–2068.

¹³ Löwenstein O., Leyendecker P., Hopp M. et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial // Expert Opin. Pharmacother. 2009. Vol. 10. № 4. P. 531–543.

¹⁴ Colucci S., Perrino P., Shram M. et al. Abuse potential of intravenous oxycodone/naloxone solution in nondependent recreational drug users // Clin. Drug. Investig. 2014. Vol. 34. № 6. P. 421–429.