

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-27-33
УДК: 616-006-009.7-036.12:615.212.7(470+571)

Для цитирования: *Зуков Р.А., Боброва О.П., Гильдеева Г.Н., Бутузова Д.В., Ершова Е.А.* Эффективность и безопасность лекарственных форм морфина гидрохлорида у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 27–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-27-33.

For citation: *Zukov R.A., Bobrova O.P., Gildeeva G.N., Butuzova D.V., Ershova E.A.* Efficacy and safety of morphine hydrochloride in cancer patients with chronic pain. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 27–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-27-33.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МОРФИНА ГИДРОХЛОРИДА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Р.А. Зуков^{1,2}, О.П. Боброва^{1,2}, Г.Н. Гильдеева³, Д.В. Бутузова⁴, Е.А. Ершова⁵

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия¹
Россия, г. Красноярск, 660022, ул. П. Железняк, 1. E-mail: zukov_rus@mail.ru¹

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск, Россия²

Россия, г. Красноярск, 660133, ул. 1 Смоленская, 16²

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Россия³

Россия, г. Москва, 119991, ул. Трубецкая, 8/2³

ООО «Медикал девелопмент эдженси», г. Москва, Россия⁴

Россия, г. Москва, 121096, ул. Василисы Кожинной, 1⁴

ФГУП «Московский эндокринный завод», г. Москва, Россия⁵

Россия, г. Москва, 109052, ул. Новохоловская, 25⁵

Аннотация

Цель исследования – провести сравнительную оценку эффективности и безопасности морфина гидрохлорида в форме таблеток 10 мг, покрытых пленочной оболочкой, и 1 % раствора для инъекций у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом сильной интенсивности. **Материал и методы.** В исследование было включено 110 онкологических больных с хроническим болевым синдромом сильной интенсивности на базе 6 региональных исследовательских центров, охватывающих территорию Сибирского и Центрального федерального округов. Процедура проведения исследования соответствовала принципам Хельсинкской декларации, ICH GCP, ГОСТ Р 52379-2005, а также российским законам, регламентирующим проведение клинических исследований и работу с НЛП. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1. Группа I получала таблетки морфина 10 мг, покрытые пленочной оболочкой, по 1 таблетке перорально каждые 4 ч в течение 7 дней. Группа II получала раствор морфина для инъекций 1 % внутримышечно по 4 мг каждые 4 ч на протяжении 7 дней. Для оценки уровня боли использовали общепринятую 100 мм цифровую рейтинговую шкалу оценки боли (NRS). Оценка безопасности лечения проводилась на основании сбора данных о регистрации нежелательных явлений, в том числе опиоид-ассоциированных. **Результаты.** Энтеральная и парентеральные формы отечественного морфина продемонстрировали статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома на фоне 7-дневной терапии. Применение таблетированной формы морфина гидрохлорида способствует снижению числа назначений дополнительных анальгетиков у онкологических больных. Безопасность лекарственных форм морфина гидрохлорида в целом была сопоставима, обращает на себя внимание при оценке опиоид-ассоциированных нежелательных явлений статистически значимая разница между сравниваемыми группами по частоте запоров. **Заключение.** В проведенном исследовании было показано, что таблетированная и инъекционная лекарственные формы препаратов морфина гидрохлорида сопоставимы по эффективности и профилю безопасности, что может предопределять широкое клиническое применение препаратов отечественного производителя, согласно принципам терапии «Лестница обезболивания ВОЗ».

Ключевые слова: хронический болевой синдром, онкология, морфина гидрохлорид, эффективность, безопасность.

EFFICACY AND SAFETY OF MORPHINE HYDROCHLORIDE IN CANCER PATIENTS WITH CHRONIC PAIN

R.A. Zukov^{1,2}, O.P. Bobrova^{1,2}, G.N. Gildeeva³, D.V. Butuzova⁴, E.A. Ershova⁵

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia¹

1, P. Zeleznyaka Street, 660022-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: zukov_rus@mail.ru¹

Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia²

16, Smolenskaya Street, 660133-Krasnoyarsk, Russia²

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,

Krasnoyarsk, Russia³

8-2, Trubetskaya Street, 119992-Moscow, Russia³

Medical Development Agency, Moscow, Russia⁴

ltd, Vasilisy Kozhinoi Street, 121096-Moscow, Russia⁴

Russian Pharmaceutical Company «Moscow Endocrine Plant», Moscow, Russia⁵

25, Novokhokhlovskaya Street, 109052-Moscow, Russia⁵

Abstract

Purpose of the study: to assess the efficacy and safety of morphine hydrochloride in the form of 10 mg film-coated tablets and 1 % solution for injection in cancer patients with chronic pain syndrome of strong intensity. **Material and Methods.** The study included 110 cancer patients with chronic pain syndrome of strong intensity. The study was conducted in compliance with the principles of the Helsinki Declaration, ICH GCP, GOST R 52379-2005, as well as other Russian laws regulating the conduct of clinical trials and work with opioid analgesics. Patients were randomized at a 1:1 ratio. Group I received 10 mg film-coated morphine tablets, 1 tablet orally every 4 hours for 7 days. Group II received 1 % morphine solution for injection, intramuscularly, 4 mg every 4 hours for 7 days. A Numeric Rating Scale for Pain (NRS, 0–100 mm) was used to assess the level of pain. The safety assessment was based on the collection of data on the registration of adverse events, including opioid-associated adverse effects. **Results.** Enteral and parenteral morphine administration for 7 days demonstrated a statistically significant decrease in the intensity of pain syndrome in cancer patients. The use of morphine hydrochloride in tablets reduced the number of additional analgesics prescribed for cancer patients. Regarding opioid-associated adverse effects, a statistically significant difference in the incidence of constipation between two groups was observed. **Conclusion.** The study showed that tablets and injectable dosage forms of morphine hydrochloride were comparable in efficacy and safety profile, thus predetermining the widespread clinical use of drugs produced by the domestic manufacturer in accordance with the “pain relief ladder”, proposed by WHO.

Key words: chronic pain syndrome, oncology, morphine hydrochloride, efficacy, safety.

Введение

В России ежегодно от злокачественных новообразований (ЗНО) умирает более 300 тыс человек, и не менее 200 тыс больных с распространенными формами ЗНО страдают от более различной интенсивности. По данным ВОЗ, около 70 % онкологических больных страдают от боли, при этом если на ранних стадиях ЗНО боль встречается у 30–40 %, то при генерализации процесса – у 90 % пациентов [1].

Фармакотерапия является основным методом лечения хронического болевого синдрома (ХБС) у онкологических пациентов, так как отвечает ряду требований: в первую очередь эффективности, удобству для длительного самостоятельного применения больными, а также неинвазивности [2]. Однако ХБС остается одной из трудно решаемых проблем современной онкофармакологии, несмотря на имеющееся разнообразие анальгетиков и множество зарубежных и отечественных рекомендаций [3–5]. «Лестница обезболивания» у пациен-

тов с ЗНО, предложенная ВОЗ, предусматривает, что на начальном этапе при купировании ХБС следует использовать неопиоидные анальгетики (первая ступень), при их неэффективности дополнительно назначают слабые опиоиды, при их недостаточном эффекте применяют сильные наркотические анальгетики, такие как морфин.

Высокая распространенность ХБС в онкологии предопределяет проведение многочисленных исследований по совершенствованию анальгетической терапии, учитывая медико-социальный характер проблемы [6–8]. Результаты исследований, проведенных в России, свидетельствуют о том, что почти половина пациентов с ЗНО нуждаются в обезболивающей терапии сильными опиоидными анальгетиками [1].

Наркотические анальгетики традиционно занимают ведущее место в купировании ХБС у онкологических пациентов. При их выборе большую роль играет скорость наступления, степень и продолжительность обезболивающего эффекта, а также

способ применения. Препарат быстрого действия назначают при подборе обезболивающей дозы, а препарат пролонгированного действия – после того, как суточная обезболивающая доза установлена. При этом препарат быстрого действия можно назначать одновременно с пролонгированным для быстрого купирования внезапно возникающих так называемых прорывных болей.

Неинвазивное введение лекарственных препаратов является одним из ключевых аспектов рациональной фармакотерапии ХБС. Однако по результатам оценки поставок наркотических анальгетиков в неинвазивных формах в аптечные учреждения России за 2002–12 гг. было выявлено, что обеспеченность данными препаратами составляет не более 5,2 % [1]. К началу 2016 г. в России было зарегистрировано 2 неинвазивных наркотических лекарственных препарата (НЛП) для терапии интенсивного ХБС: морфина сульфат в форме таблеток пролонгированного действия и трансдермальная терапевтическая система фентанила с продолжительностью действия 72 ч [9]. При изучении использования НЛП в ЛПУ 10 субъектов РФ неинвазивные НЛП применяли у 10–30 % онкологических больных [1].

Морфин быстрого действия является «золотым стандартом» для купирования болей сильной интенсивности и позволяет контролировать боль в течение 4–6 ч. Данную форму препарата используют для быстрого обезболивания и при подборе адекватной дозы в качестве основной и резервной терапии. С целью повышения доступности и совершенствования качества оказания паллиативной медицинской помощи населению отечественный производитель лекарственных препаратов ФГУП «Московский эндокринный завод» разработал таблетированную форму морфина гидрохлорида немедленного высвобождения (5 и 10 мг).

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности и безопасности морфина гидрохлорида в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 10 мг и 1 % раствора для инъекций отечественного производителя ФГУП «Московский эндокринный завод» у онкологических больных с ХБС сильной интенсивности в России

Материал и методы

Проведено исследование препарата Морфин в таблетках 10 мг, покрытых пленочной оболочкой, в сравнении с ранее зарегистрированной формой морфина гидрохлорида Морфин в растворе для инъекций 1 % у 110 онкологических пациентов с ХБС сильной интенсивности в России. Оценка эффективности и безопасности новой лекарственной формы морфина гидрохлорида провели в многоцентровом открытом рандомизированном исследовании на базе 6 региональных исследовательских центров, охватывающих территорию Сибирского и Центрального федеральных округов.

Процедура проведения исследования соответствовала принципам Хельсинкской декларации, ICH GCP, ГОСТ Р 52379-2005, а также российским законам, регламентирующим проведение клинических исследований и работу с НЛП. До начала каких-либо процедур каждый пациент подписал форму информированного согласия на участие в исследовании, ранее одобренную регуляторными органами и локальными этическими комитетами клинических центров.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 лет; наличие ХБС сильной интенсивности после онкологического заболевания или его осложнений (≥ 70 мм по цифровой оценочной шкале (NRS)); оценка по шкале ECOG ≤ 2 баллов; не менее одной нед с момента окончания активной противоопухолевой терапии (за исключением гормональной терапии); ожидаемая продолжительность жизни > 1 мес.

Критерии невключения в исследование: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; бронхообструктивные заболевания легких; тяжелая черепно-мозговая травма в анамнезе; паралитическая кишечная непроходимость; эпилепсия; тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность; одновременный прием или период до 14 сут с момента начала или окончания приема ингибиторов моноаминоксидазы; инсульт; кахексия (ИМТ ≤ 18 кг/м²). Данное исследование относится к III фазе с целью оценки терапевтической эквивалентности энтеральной и парентеральной короткодействующих форм морфина гидрохлорида, произведенных ФГУП «Московский эндокринный завод».

Для каждого пациента продолжительность участия в исследовании составляла не более 14 дней, при этом продолжительность скрининга составляла не более 7 дней, длительность периода терапии составляла 7 дней. По результатам скрининговых процедур в случае соответствия критериям включения/невключения пациенты были распределены в одну из двух терапевтических групп в соответствии со схемой рандомизации в соотношении 1:1 (по 55 пациентов в группе):

– группа I получала Морфин в таблетках 10 мг, покрытых пленочной оболочкой, от производителя ФГУП «Московский эндокринный завод» по 1 таблетке перорально каждые 4 ч на протяжении 7 дней;

– группа II получала Морфин в растворе для инъекций 1 % от производителя ФГУП «Московский эндокринный завод» внутримышечно по 4 мг каждые 4 ч на протяжении 7 дней.

Доза исследуемого препарата Морфин в таблетках (10 мг) была выбрана с учетом того, что эквивалентное соотношение перорального приема морфина гидрохлорида к внутримышечному пути введения (Морфин, инъекции, 4 мг) составляет примерно 2,5:1. В ходе исследования

допускался пропуск приема очередной дозы препаратов исследования в ночные часы (на усмотрение пациента).

Для оценки уровня боли использовали общепринятую 100 мм цифровую рейтинговую шкалу оценки боли (NRS), где 0 мм – отсутствие боли, 100 мм – нестерпимая боль. При возникновении нестерпимой (прорывной) боли в случае недостаточной эффективности исследуемых препаратов допускалось использование дополнительных анальгетиков: препарата Дексалгин в дозе 50 мг в/м, в случае его недостаточной эффективности – препарата «Морфин» в дозе 5 мг внутривенно. В ходе исследования было запрещено использование любых других анальгезирующих наркотических средств, не входящих в список разрешенной сопутствующей терапии. В ходе исследования сохранялись проводимая адьювантная терапия и терапия сопутствующих заболеваний, при этом необходимо было учитывать возможность фармакодинамических взаимодействий с морфином гидрохлоридом.

Основным критерием оценки эффективности, подтверждающим меньшую эффективность терапии препаратом Морфин в таблетках 10 мг (препарат Т) в сравнении с препаратом Морфин в 1 % (10 мг/мл) растворе для инъекций (препарат R), являлось среднее дневное значение уровня боли, измеренного пациентами по шкале NRS в 1-й и 7-й дни терапии.

Вторичные критерии оценки эффективности, подтверждающие меньшую эффективность исследуемого препарата по сравнению с препаратом сравнения: среднее общее дневное значение по шкале NRS, измеренное во 2–6-е дни; общая оценка эффективности терапии на визите завершения лечения, оцениваемая пациентом/исследователем; среднее количество баллов по опроснику качества жизни EORTC QLQ-30, оцениваемое на визите завершения терапии (ВЗТ); суммарное количество доз исследуемого препарата/препарата сравнения, введенное в период лечения; суммарное количество доз дополнительного анальгетического препарата, введенное в период лечения исследуемым препаратом/препаратом сравнения; доля пациентов в каждой из групп, которым потребовалось хотя бы одно введение дополнительного анальгетика.

Оценка безопасности лечения проводилась на основании сбора данных о регистрации нежелательных явлений (НЯ), в том числе отдельно оценивали частоту развития и тяжесть опиоид-ассоциированных НЯ, а также данных физического осмотра, основных жизненно важных показателей (АД, ЧСС, температура тела), результатов клинического, биохимического анализов крови, общего анализа мочи и ЭКГ в 12 отведениях.

Статистический анализ проводился с использованием программного комплекса NCSS 11.0. Нормальность распределения количественных

показателей определялась по критерию Шапиро – Уилка. Межгрупповые сравнения двух выборок количественных показателей проведены с использованием t-критерия Стьюдента – при нормальном распределении и критерия Манна – Уитни при распределении, отличающемся от нормального. Сравнение категориальных переменных между группами было проведено с помощью критерия χ^2 Пирсона или критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты сравниваемых групп соответствовали критериям включения/невключения и по результатам оценки демографических, антропометрических показателей, данным лабораторных и инструментальных методов обследования, проводимой сопутствующей и предшествующей терапии, морфо-функциональному состоянию органов элиминации лекарственных средств; выраженности ХБС, физическому и психическому статусу (табл. 1) значимо не различались ($p \leq 0,05$). Группы сравнения исходно также не различались по основным результатам измерений жизненно важных показателей (АД, ЧСС, ЧД, температура тела) и параметрам ЭКГ ($p \leq 0,05$).

Эффективность терапии

В качестве первичной переменной эффективности оценивалось среднее дневное значение по шкале NRS, измеренное в 1-й и 7-й дни. В результате проведенного дисперсионного анализа (ANOVA Repeated Measures) повторных измерений показателей среднего дневного значения по шкале NRS, измеренного в 1-й и 7-й дни, не выявлено значимых различий между группами пациентов, принимавших препарат Т и R ($p = 0,460$).

Внутри групп Т и R были выявлены значимые различия по показателям средних дневных значений по шкале NRS во времени (1-й и 7-й дни) (значение $p = 0,000$). Наблюдалось и значимое снижение значений NRS от 1-го дня терапии к 7-му дню. Рассчитанная нижняя граница 95 % ДИ для разности средних значений основной и контрольной групп составила 9,27 мм, данное значение не пересекает границу наименьшей эффективности 10 мм, что свидетельствует о наименьшей эффективности исследуемого препарата Морфин в таблетках 10 мг по сравнению с препаратом Морфин в 1 % растворе для инъекций в отношении показателя среднего значения NRS, измеренного в 1-й и 7-й дни (табл. 2).

По результатам оценки вторичного критерия эффективности: «Среднее общее дневное значение по шкале NRS, измеренное в дни 2–6» не было выявлено значимых различий между группами пациентов, принимавших препарат Т и R ($p = 0,514$). Однако внутри сравниваемых групп выявлены значимые различия по показателям средних дневных значений по шкале NRS во времени (2-й и

Таблица 1

Характеристика групп больных

Показатели	Группа Т (n=55)	Группа R (n=55)	Уровень значимости
Возраст, годы	63,84 ± 11,07 (26–83)	61,93 ± 11,15 (36–87)	0,283 ¹
ИМТ, кг/м ²	25,82 ± 4,85 (18,51–49,13)	24,81 ± 4,27 (18,37–38,95)	0,145 ¹
Мужчины	30 (54,55 %)	26 (47,27 %)	0,567 ³
Женщины	25 (45,45 %)	29 (52,73 %)	
Интенсивность ХБС на скрининге, мм	79,78 ± 7,22 (70–97)	81,64 ± 8,14 (70–100)	0,288 ¹
Клиренс креатинина, мл/мин	80,57 ± 27,5 (51,49–172,33)	84,06 ± 33 (50,57–200,5)	0,786 ¹
АСТ, Ед/л	26,95 ± 16,86 (5–86)	30,4 ± 16,25 (10,6–93,8)	0,069 ¹
АЛТ, Ед/л	21,03 ± 11,21 (7–68,3)	23,72 ± 12,66 (7–65,8)	0,267 ¹
Билирубин, мкмоль/л	12,26 ± 5,83 (4,9–29,7)	11,62 ± 4,89 (4,7–25,4)	0,724 ¹
Кол-во пациентов, принимавших предшествующую терапию	52 (94,55 %)	54 (98,18 %)	0,618 ⁴
Гемоглобин (норма)	34	32	0,846 ³
Общий белок (норма)	41	38	0,672 ³

Примечание: ¹ – критерий сравнения средних Манна – Уитни (Mann – Whitney, U-test), U; ² – критерий сравнения средних Стьюдента (Student, T-test), T; ³ – критерий сравнения Пирсона (χ^2); ⁴ – точный критерий Фишера (Fisher's Exact); ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2

Сравнительный анализ эффективности терапии по первичному критерию эффективности

Группы больных	Среднее значение NRS	Разность средних значений NRS	Нижняя граница 95 % ДИ для разности средних значений
I (препарат Т)	24,88 ± 12,59	-4,26	-9,27
II (препарат R)	29,14 ± 13,05		

Примечание: критерий сравнения средних Стьюдента (Student, T-test).

Таблица 3

Доля пациентов в каждой из групп, которым потребовалось хотя бы одно введение дополнительного анальгетика (ИТТ)

Группы больных	Введение дополнительного анальгетика		χ^2
	Да	Нет	
I (препарат Т)	12 (21,82 %)	43 (78,18 %)	0,096
II (препарат R)	21 (38,18 %)	34 (61,82 %)	

Таблица 4

Доля пациентов в каждой из групп, которым потребовалось хотя бы одно введение дополнительного анальгетика (РР)

Группы больных	Введение дополнительного анальгетика		χ^2
	Да	Нет	
I (препарат Т)	11 (21,15 %)	41 (78,85 %)	0,056
II (препарат R)	21 (41,18 %)	30 (58,82 %)	

Таблица 5

Частота возникновения НЯ у пациентов в сравниваемых группах

Группы больных	Число пациентов с НЯ		Критерий Фишера
	Да	Нет	
I (препарат Т)	50	5	0,019
II (препарат R)	38	17	

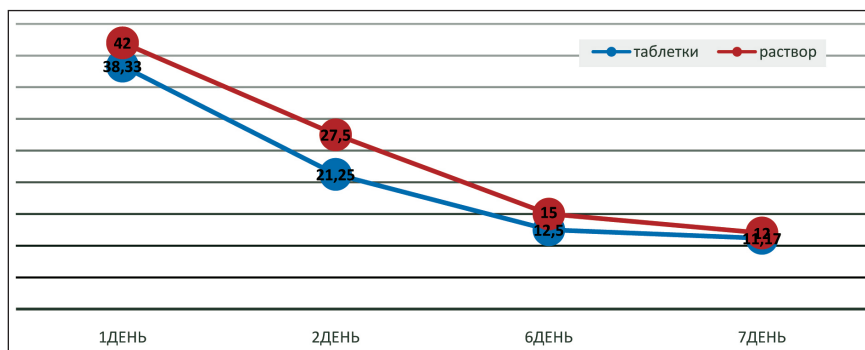


Рис. 1. Динамика изменения среднего дневного значения NRS в сравниваемых группах морфина гидрохлорида.
Примечание: NRS – цифровая рейтинговая шкала оценки боли

6-й день) ($p=0,000$). Наблюдалось статистически значимое снижение значений NRS от 2-го к 6-му дню (рис. 1).

Анализ общей оценки эффективности терапии исследователем и пациентом на визите завершения терапии также не выявил значимых различий между группами пациентов, принимавших препарат Т и R, как при оценке пациентом ($p=0,316$), так и при оценке исследователем ($p=0,439$). Сравнительный анализ среднего количества баллов по опроснику EORTC QLQ-30 на ВЗТ не выявил значимых различий между I и II группами ($p=0,492$).

Сравнительный анализ суммарного количества доз исследуемого препарата/препарата сравнения не выявил значимых различий между группами ($p=0,829$). Сравнительный анализ суммарного количества доз дополнительного анальгетического препарата не выявил значимых различий между I и II группами в популяции ИТТ ($p=0,101$), при этом в популяции РР различие по заданному показателю было статистически значимым ($p=0,045$). Среднее значение суммарного количества доз в исследуемой группе меньше, чем суммарное количество доз в группе контроля (табл. 3–4).

Всего в течение лечения хотя бы одно введение дополнительного анальгетика в популяции ИТТ потребовалось 32 пациентам: в группе Т введение дополнительного анальгетика потребовалось 12 больным, в группе R – 21 пациенту, при этом значимых различий между количеством пациентов, которым потребовалось хотя бы одно введение дополнительного анальгетика, как в популяции ИТТ, так и РР не выявлено ($p>0,05$).

Оценка безопасности

За время проведения настоящего клинического исследования общее количество зарегистрированных НЯ составило 365, из них 170 было зарегистрировано в группе пациентов, принимавших таблетированную форму морфина гидрохлорида, и 195 – в группе пациентов, получающих морфин гидрохлорида в форме внутримышечных инъекций (табл. 5).

Всего НЯ были выявлены у 88 пациентов, из них в группе приема препарата Т – у 50, в группе приема препарата R – у 38 больных.

Наблюдались статистически значимые различия между количеством пациентов с НЯ в группах сравнения Т и R ($p=0,019$). Наиболее часто встречающимися НЯ были отклонения клинико-лабораторных показателей (табл. 5). По мнению исследователей, эти отклонения в основном не имели связи или имели сомнительную связь с применением препаратов.

При оценке опиоид-ассоциированных НЯ, к которым относятся тошнота (рвота), снижение аппетита, седация (сонливость), слабость (адинамия), запоры, головокружение, нарушение сна, сухость во рту, дезориентация, галлюцинации, кожный зуд, затрудненное мочеиспускание, дисфория, выявлены значимые различия между группами только по количеству НЯ по показателю «запоры» ($p=0,000$). По влиянию на жизненно важные показатели (ЧСС, ЧД, САД, ДАД и температура тела) значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$).

Зарегистрировано 1 серьезное нежелательное явление (СНЯ) в группе больных, получавших инъекционную форму морфина. У этого пациента возникло желудочно-кишечное кровотечение, которое привело к смерти. Данное СНЯ, по мнению исследователей, имело сомнительную связь с приемом препарата.

Заключение

Энтеральная и парентеральные формы отечественного морфина продемонстрировали статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома на фоне 7-дневной терапии. Эффективность и профиль безопасности двух лекарственных форм морфина гидрохлорида (производитель – ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) сопоставимы, что может определять широкое клиническое применение препаратов отечественного производителя согласно ступеням анальгетической лестницы. Применение таблетированной формы морфина гидрохлорида способствует снижению числа назначений дополнительных анальгетиков у пациентов. Безопасность лекарственных форм морфина гидрохлорида в целом была сопоставима.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С., Нигматуллина З.Ш., Кузнецов С.В. Доступность наркотических анальгетиков для терапии болевого синдрома в онкологии. Российский журнал боли. 2013; 3: 48–54. [Abuzarova G.R., Alekseeva G.S., Nigmatullina Z.Sh., Kuznetsov S.V. Accessibility of narcotic analgetics for treatment of pain syndrome in oncology practice. Russian Journal of Pain. 2013; 3: 48–54. (in Russian)].
2. Невзорова Д.В., Абузарова Г.Р. Клинические рекомендации: хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Терапия. 2017; 32: 69–75. [Nevzorova D.V., Abuzarova G.R. Clinical guidelines: chronic pain syndrome in adult patients requiring palliative care. Therapy. 2017; 32: 69–75. (in Russian)].
3. Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С., Сарманова Р.Р., Душаклова Л.В. Современные возможности импортозамещения в лечении болевых синдромов у онкологических больных. Исследования и практика в медицине. 2014; 1(1): 8–15. [Abuzarova G.R., Alekseeva G.S., Sarmanova R.R., Dushakova L.V. Modern possibilities of import substitution in the treatment of pain syndrome in cancer patients. Research'n Practical Medicine Journal. 2014; 1(1): 8–15. (in Russian)].
4. Палехов А.В., Введенская Е.С. Опиоидные анальгетики в терапии хронической боли: проблемы и перспективы. Российский журнал боли. 2015; 40(3): 56–63. [Palekhov A.V., Vvedenskaya E.S. Opioid analgesics in the therapy of chronic pain: Problems and Promises. Russian Journal of Pain. 2015; 40(3): 56–63. (in Russian)].
5. Berezikova O., Usenko O., Berezikov V., Sharafudinov M. Access to Opioids in Two Regions of Russia. Palliat. Med. 2012; 26(4): 458.
6. Dowell D., Haegerich T.M., Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain United States, 2016. JAMA. 2016 Apr 19; 315(15): 1624–45. doi: 10.1001/jama.2016.1464.
7. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. Drugs. 2012 Jan 22; 72(2): 181–90. doi: 10.2165/11597260-000000000-00000.
8. Лебедева М.В., Кононова С.В. Фармакоэкономическое обоснование выбора пролонгированной лекарственной формы морфина для купирования хронического болевого синдрома у онкологических больных. Медицинский вестник Башкортостана. 2016; 11(3(63)): 58–61. [Lebedeva M.V., Kononova S.V. Pharmacoeconomical explanation for choosing a prolonged formulation of morphine to reduce chronic pain syndrome in oncologic patients. Bashkortostan Medical Journal. 2016; 11(3(63)): 58–61. (in Russian)].

Поступила/Received 25.01.19
Принята в печать/Accepted 30.05.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). E-mail: zukov_rus@mail.ru. SPIN-код: 3632-8415. AuthorID (РИНЦ): 614786. Researcher ID (WOS): A-8193-2016. ORCID: 0000-0002-7210-3020.

Боброва Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Россия). SPIN-код: 3525-8218. AuthorID (РИНЦ): 787418.

Гильдеева Гэлия Нязыфовна, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8386-8593. AuthorID (РИНЦ): 692944.

Бутузова Дарья Владимировна, руководитель департамента клинических исследований ООО «Медикал девелопмент эдженси» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9738-8066. ORCID: 0000-0001-5461-9851.

Ершова Екатерина Александровна, ФГУП «Московский эндокринный завод» (г. Москва, Россия).

Финансирование

Исследование проведено при поддержке ФГУП «Московский эндокринный завод».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Ruslan A. Zukov, MD, DSc, Head Department of Oncology and Radiation Therapy, Krasnoyarsk State V.F. Voino-Yasenetsky Medical University (Krasnoyarsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-8193-2016. ORCID: 0000-0002-7210-3020.

Olga P. Bobrova, MD, PhD, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russia).

Geliya N. Gildeeva, MD, DSc, Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia).

Daria V. Butuzova, Medical Development Agency (Moscow, Russia).

Ekaterina A. Ershova, Russian Pharmaceutical Company «Moscow Endocrine Plant» (Moscow, Russia).

Funding

The study was supported by Moscow Endocrine Plant.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.