

Новый опиоидный анальгетик тапентадол в терапии нейропатической боли в онкологии

Г.Р. АБУЗАРОВА, Р.Р. САРМАНАЕВА, Е.В. ГАМЕЕВА

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125834, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3

Информация об авторах:

Абузарова Гузаль Рафаиловна – д.м.н., заведующая центром паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник ОМО по паллиативной помощи НИИ Организации здравоохранения и

медицинского менеджмента департамента здравоохранения Москвы; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru
Сарманаева Регина Рашитовна – врач-онколог центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: r.sarm@mail.ru
Гамеева Елена Владимировна – к.м.н., заместитель директора по лечебной работе Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: gameeva@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

На смену известным и привычным анальгетикам приходят новые препараты с улучшенными свойствами. Как рассчитать их дозу, у какой категории пациентов применять, при каком типе боли, с какой дозы начинать терапию и с какими адьювантами совмещать? Много вопросов возникает в период начала использования нового опиоида. Для ответа на эти непростые вопросы мы решили поделиться опытом применения нового анальгетика тапентадола, описав реальные клинические случаи из своей практики.

Ключевые слова: онкология, лечение боли, опиоидные анальгетики, нейропатическая боль

Для цитирования: Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Гамеева Е.В. Новый опиоидный анальгетик тапентадол в терапии нейропатической боли в онкологии. *Медицинский совет.* 2019; 10: 180-184. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-180-184>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New opioid analgesic tapentadol in the treatment of neuropathic pain in oncology

Guzal R. ABUZAROVA, Regina R. SARMANAEVA, Elena V. GAMEYEVA

Hertsen Moscow Research Center Institute – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of Russia: 125834, Russia, Moscow, 2nd Botkinsky drive. 3

Author credentials:

Sarmanaeva Regina Rashitovna – oncologist of the Palliative Care Center for Oncological Patients of the Hertsen Moscow Research Center Institute – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of Russia; tel.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: r.sarm@mail.ru

Abuzarova Guzal Rafailovna – Dr. of Sci. (Med.), Head of the Palliative Care Center for Oncological Patients of the Hertsen Moscow Research Center Institute – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of Russia; tel.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru

Gameeva Elena Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work of the Hertsen Moscow Research Center Institute – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of Russia; tel.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: gameeva@yandex.ru

ABSTRACT

Familiar and familiar analgesics are being replaced by new drugs with improved properties. How to calculate their dose, in which category of patients to use, for what type of pain, with what dose to start therapy and with what adjuvants to combine? Many questions arise when a new opioid is being used. To answer these difficult questions, we decided to share our experience with the new analgesic tapentadol, describing real clinical cases from our practice.

Keywords: oncology, pain management, opioid analgesics, neuropathic pain

For citing: Abuzarova G.R., Sarmanaeva R.R., Gameyeva E.V. New opioid analgesic tapentadol in the treatment of neuropathic pain in oncology. *Meditinsky Sovet.* 2019; 10: 180-184. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-180-184>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Как бы ни старались мы минимизировать применение опиоидных анальгетиков, избегая их назначения из-за побочных эффектов и сложностей учета и контроля, надо честно признать, что пока нет препаратов более эффективных в терапии умеренной и сильной боли. Не созданы пока неопиоидные препараты для полноценного контроля хронической боли у онкологических пациентов, которые на фоне проводимой противоопухолевой терапии не повышали бы риски почечной, печеночной недостаточности, не вызывали бы желудочно-кишечные кровотечения или сердечно-сосудистые катастрофы (инсульты, инфаркты миокарда и др.). Однако медицинская наука не стоит на месте и, решая задачи оптимизации противоболевой терапии, предлагает нам новые молекулы опиоидных анальгетиков, которые обладают меньшими побочными свойствами, не утрачивая свою высокую эффективность.

В нашу клиническую практику уже давно вошел трамадол, мы его используем как препарат для терапии умеренной боли на 2-й ступени лестницы ВОЗ. Его молекулу изобрели более полувека назад (в 1962 г.) ученые немецкой компании Grunenthal во главе с Хельмутом Бушманном (Helmut Buschmann). Этот препарат обладает весьма слабым опиоидным действием, которое усиливается ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина. Сама молекула трамадола не обладает анальгетическим эффектом, он реализуется только после распада молекулы на два изомера, который проходит в печени под контролем фермента CYP2D6. К сожалению, генетический полиморфизм популяций ведет к большой вариативности в активности этого фермента.

У 8–10% европейской популяции активность этого фермента ослаблена, соответственно, трамадол в этих случаях малоэффективен или не работает вообще. Исследования по созданию улучшенной молекулы трамадола продолжались и спустя 18 лет в 1980 г., та же команда ученых, взяв молекулу трамадола за основу, создала принципиально новый препарат – тапентадол, который имел более сильно выраженные опиоидные свойства, ингибировал обратный захват норадреналина и не требовал активного метаболизма посредством цитохромной системы [1].

Начиная с 2003 г. тапентадол был зарегистрирован в США, Канаде и Японии, а с 2011 г. – в Европе и других странах мира. С 2011 г. тапентадол получил новое показание и был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения нейропатической боли.

В исследованиях *in vitro* обнаружено, что сродство тапентадола с мю-рецепторами примерно в 50 раз меньше, чем у морфина, однако его анальгетическая активность была только в 2–3 раза ниже при моделировании боли у животных. Это связано с синергическим действием двух механизмов действия, что приводит к снижению опиоидной потребности и уменьшению частоты опиоид-ассоциированных побочных эффектов при применении тапентадола по сравнению с классическими опиоидными

агонистами. Механизм блокады обратного захвата норадреналина является дополнением к опиоидной активности тапентадола и синергически усиливает его анальгетическую эффективность [2, 3].

Это особенно актуально при терапии нейропатической боли, которая обычно менее восприимчива к опиоидам. Начиная с 2011 г. тапентадол получил отдельное одобрение FDA (США) для лечения нейропатической боли.

Тапентадол принципиально отличается от своего предшественника трамадола. Тапентадол не является пролекарством, у него нет активных метаболитов, что делает анальгезию более управляемой. Основным путем метаболизма – глюкуронизация. Метаболизм, опосредованный системой цитохрома P450, имеет второстепенное значение – меньше риск развития лекарственных взаимодействий и меньшая зависимость от генетического полиморфизма P450. Он практически не ингибирует обратный захват серотонина, следовательно, риск развития серотонинергического эффекта минимален. Несмотря на это, тапентадол по анальгетическим свойствам в 3–5 раз сильнее своего предшественника – трамадола и сопоставим по эффективности с сильными опиоидами, но, согласно данным многочисленных исследований, профиль переносимости у тапентадола все же лучше. Несомненным его преимуществом является описанный в литературе более низкий риск злоупотребления, чем у других опиоидов, что, вероятно, связано относительно низким сродством к мю-опиоидным рецепторам [4–6].

Тапентадол зарегистрирован в России в 2014 г. для клинического применения, поставляется с 2018 г., также в 2018 г. вошел в Клинические рекомендации Минздрава по терапии хронической боли у взрослых пациентов паллиативного профиля, где определено, что препарат может быть использован как для умеренной боли в дозе до 200 мг/сут, так и для сильной боли в дозе свыше 200 мг/сут. Как и трамадол, тапентадол имеет предельную суточную дозировку, которая составляет 500 мг для пролонгированных форм препарата [7, 8].

В нашей клинической практике (МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России) тапентадол в пролонгированных таблетках по 50 мг применяется с 2018 г. По нашему мнению, препарат показал высокую эффективность именно в терапии сочетанных болевых синдромов, когда ноцицептивная боль сопровождается нейропатическим компонентом. С целью иллюстрации отдельных результатов мы представляем два типичных клинических случая терапии онкологической боли тапентадолом.

Клинический случай 1

В декабре 2018 г. пациентка Г. 38 лет обратилась в центр паллиативной помощи с жалобами на постоянные ноющие боли в левой половине грудной клетки, больше в подключичной области, простреливающие в левую лопатку, жгучие боли и онемение в левой руке, нарушение ночного сна, слабость, отсутствие аппетита, опущение верхнего века слева.

Анамнез болезни: считает себя больной с 13 сентября 2018 г., когда отметила птоз левого века и эпизоды острой боли в левой половине груди. Обратилась к офтальмологу по месту жительства, которым была перенаправлена в Научный центр неврологии. После исключения неврологической патологии и выполнения КТ органов грудной клетки было выявлено новообразование верхней доли левого легкого. Для дообследования и выработки тактики лечения самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена, где пациентка была комплексно обследована и ей был выставлен диагноз «Периферический рак верхней доли левого легкого cT2aN2M0, IIIA ст. (C34)». Состояние после диагностической манипуляции от 04.12.2018: трансторакальная пункция новообразования верхней доли левого легкого под УЗ-навигацией.

Анамнез боли: первый приступ боли возник 13 сентября 2018 г. Далее, со слов пациентки, долго подобных болевых приступов не было, но с начала ноября появились жгучие боли в левой руке, волнообразные, преимущественно ночью, затем присоединились ноющие боли в левом гемитораксе. Вначале были назначены НПВС, но позже – в связи с их неэффективностью – трамадол. Со слов пациентки, трамадол чуть-чуть снижал интенсивность болей в груди, но в руке боли не исчезали. Поэтому пациентка обратилась к нам в центр паллиативной помощи.

Характеристика болевого синдрома: NRS – 70–80. Нейропатический компонент боли по опроснику DN4 – 6 баллов. Ночной сон нарушен из-за боли.

На фоне приема трамадола 600 мг/сут эффект анальгезии недостаточный (NRS – 55–60, DN4–5), сохраняются жгучие боли в руке, прострелы в левую лопатку.

В связи с наличием сильного болевого синдрома с выраженным нейропатическим компонентом, приемом трамадола в дозе, превышающей высшую суточную дозу, его слабой эффективностью целесообразно перейти на сильные опиоиды в комбинации с габапентиноидами. Пациентке были назначены капсулы морфина 30 мг 2 р/сут и габапентин 300 мг 3 р/сут. По словам пациентки, через 2 ч после приема капсулы морфина развилась слабость, приступ удушья и бронхоспазм, поэтому далее принимать препарат она отказалась. Была произведена ротация опиоидов и назначены таблетки Таргин (налоксон/оксикодон 5/10 мг). Было рекомендовано начинать по 1 таблетке 2–3 р/сут, при хорошей переносимости увеличить до 2 таблеток 2 р/сут. Оценка эффекта проводилась на третий день приема препарата. Со слов пациентки, при приеме Таргина по 2 таблетки 2 раза в сутки (40 мг оксикодона в сутки) эффект анальгезии недостаточный: боль в грудной клетке проходит на 3–4-й ч, жгучие боли в руке не проходят, но появились такие нежелательные явления, как выраженная слабость, тошнота, плохо купирующаяся приемом метоклопрамида. Была попытка повышения дозы габапентина для коррекции нейропатического компонента, но пациентка не отметила хорошего эффекта обезболивания. Поэтому была проведена повторная ротация

опиоидов: был назначен тапентадол 100 мг 2 р/сут на фоне приема габапентина в суточной дозе 1200 мг. На второй день приема она отметила уменьшение болей в грудной клетке и руке, но эффект сохранялся только 6–7 ч. Побочных эффектов не наблюдала, кроме небольшой слабости и легкого головокружения. Доза тапентадола постепенно была повышена до 400 мг/сут на фоне приема габапентина в прежней дозе 900 мг/сут. Такая доза препарата обеспечила пациентке хороший уровень обезболивания с купированием нейропатического компонента на фоне слабовыраженных побочных эффектов (небольшая слабость, периодические приступы тошноты), не снижающих качество жизни пациентки.

Клинический случай 2

Пациент В. 68 лет обратился в центр паллиативной помощи с жалобами на постоянные, жгучие, ноющие, дергающие боли в области правого плеча, лопатки, правой руки, онемение и прострелы в пальцах правой кисти, усиливающиеся при минимальной физической нагрузке.

Анамнез болезни: считает себя больным с января 2019 г., когда отметил появление болей в правом плече. Обратился в поликлинику по месту жительства, было заподозрено злокачественное новообразование легких, рекомендовано провести КТ органов грудной клетки, при которой выявлено новообразование средней доли правого легкого с отсевами в ту же долю. Самостоятельно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена. При комплексном обследовании диагностирован генерализованный мелкоклеточный рак правого легкого с метастатическим поражением печени, костей. 26.02.19 клиническая ситуация обсуждена на межотделенческом консилиуме, где, принимая во внимание распространенность опухолевого процесса и гистологическую форму заболевания, пациенту с паллиативной целью рекомендовано проведение ХТ.

Анамнез боли: боль в правом плече, как было сказано ранее, появилась в январе 2019 г. Вначале принимал НПВС (кетопрофен, нимесулид) бессистемно. В связи с их неэффективностью был назначен трамадол в суточной дозе до 400 мг/сут. Однако даже на фоне приема трамадола болевой синдром сохранялся, и пациент обратился к нам в центр паллиативной помощи.

Характеристика болевого синдрома: интенсивность боли (по 100-балльной шкале оценки боли NRS) – 50–60 баллов. Нейропатический компонент боли по опроснику DN4 – 5 баллов. Ночной сон нарушен из-за боли.

На фоне приема трамадола 400 мг/сут эффект анальгезии недостаточный (NRS – 35–40, DN4–5), сохраняется выраженный нейропатический компонент.

Заключения результатов уточняющей диагностики:

1. КТ органов грудной клетки: периферические объемно-солидные уплотнения средней доли правого легкого (С-г) с признаками распада на фоне инфильтрации и консолидации (обтурационный пневмонит с очагами

отсева). Увеличение правых бронхопюльмональных и паракавалных лимфатических узлов. Правосторонний гидроторакс, плеврит. Септальная эмфизема, пневмо-склероз.

- МРТ головного мозга: МР-признаков опухолевой патологии не выявлено. МР-картина церебральной микроангиопатии.
- УЗИ правого легкого, над-, подключичных, подмышечных, парастеральных областей, брюшной полости, забрюшинного пространства: эхографическая картина опухолевого образования правого легкого, билобарного поражения печени, SUSP селезенки (учитывая данные анамнеза, нельзя исключить МТС), измененного парастерального лимфатического узла в I межреберье (вероятнее всего, МТС).
- ОФЭКТ-КТ: выявленные изменения 5-го, 8-го ребер справа, клювовидного отростка правой лопатки соответствуют метастатическому поражению литического характера. Грубые дегенеративные изменения в крупных суставах и позвоночнике в зоне сканирования, без убедительных данных за наличие патологических очагов, кроме вышеуказанных. Диффузный остеопороз.

В связи с сохранением выраженного нейропатического компонента на фоне приема трамадола в суточной дозе 400 мг был добавлен прегабалин 75 мг 2 р/сут. На 2–3-и сут. эффект анальгезии был недостаточный, сохранялись нейропатические боли. Поэтому решено было увеличить дозу прегабалина до 300 мг/сут. Однако даже повышение дозы прегабалина до 300 мг не позволило обеспечить хороший уровень обезболивания, а пациент начал жаловаться на сонливость, головокружение, что вновь требовало коррекции анальгетической терапии.

Возможные варианты коррекции обезболивающей терапии.

- Перейти на прием сильных опиоидных препаратов в комбинации с прегабалином.
- К ранее назначенной терапии добавить трициклические антидепрессанты.
- Провести ротацию трамадола на тапентадол.

Пациенту решено применить 3-й вариант: тапентадол 100 мг 2 р/сут в сочетании с прегабалином 75 мг 1 р/сут на ночь.

Эффект анальгезии оценивали на 2-е и 4-е сут. от начала терапии. Уже на 2-й день пациент отметил уменьшение болей и резкое снижение нейропатического компонента, остались жалобы на онемение пальцев правой кисти, редкие прострелы.

Эта схема обезболивания позволила пациенту обеспечить хороший уровень анальгезии, у него появился аппетит, восстановился сон, пациент стал активнее, что в целом восстановило хороший уровень качества жизни, несмотря на неблагоприятный прогноз по основному заболеванию. Пациент приступил к курсу химиотерапии.

В первом клиническом случае мы искали возможные варианты лечения тяжелого болевого синдрома нейро-

ПАЛЕКСИЯ®

ТАПЕНТАДОЛ

НОВЫЙ* АНАЛЬГЕТИК ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

MOR
Агонист μ -опиоидных рецепторов
Избирательно связывается с μ -опиоидными рецепторами

➡
Ослабление
болевого афферентации

MOR + NRI

NRI
Ингибитор обратного захвата норадреналина
Увеличивает концентрацию НА в синаптической щели, усиливая физиологическую реакцию, подавляющую боль

➡
Усиление
антиноцицептивной модуляции

ТАПЕНТАДОЛ: 1 МОЛЕКУЛА – 2 ЭФФЕКТА*

Сокращенная информация по применению
Торговое наименование: Палексия. **МНН:** тапентадол. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг.
Фармакологические свойства. Тапентадол – мощный анальгетик, являющийся агонистом μ -опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина. Тапентадол непосредственно оказывает анальгетическое действие без участия фармакологически активных метаболитов. Тапентадол продемонстрировал эффективность при боли ноцицептивного, нейропатического, висцерального генеза и при боли, вызванной воспалительным процессом. Действие на сердечно-сосудистую систему: при тщательном изучении интервала QT никаких эффектов от приема терапевтических и превышающих терапевтические дозы тапентадола в отношении интервала QT установлено не было. Тапентадол не оказывал значимых эффектов и на другие параметры ЭКГ (ЧСС, интервал PR, комплекс QRS, морфологию зубца T и U). **Показания к применению.** Хронический болевой синдром средней и высокой степени тяжести. Препарат применяется лишь при болевом синдроме средней и сильной интенсивности, требующем назначения опиоидных анальгетиков.
Противопоказания к применению. Гиперчувствительность к тапентадолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; в ситуациях, когда противопоказаны препараты-агонисты μ -опиоидных рецепторов; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
Полный перечень противопоказаний содержится в инструкции по применению. Режим дозирования и способ применения. Препарат Палексия в таблетках пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, следует принимать дважды в сутки, приблизительно через каждые 12 часов, независимо от приема пищи. Таблетку необходимо принять внутрь с достаточным количеством жидкости, не разжевывая, не разламывая и не растворяя. Рекомендуется постепенное снижение дозы препарата перед полной его отменой в целях предупреждения развития синдрома отмены. **Подробное описание способа применения содержится в инструкции по применению. Побочное действие.** Примерно у 65% пациентов, принимавших препарат Палексия в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, наблюдались побочные действия, преимущественно легкой или умеренной интенсивности. Наиболее частыми из них были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы (тошнота, головокружение, рвота, сонливость и головная боль). **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Палексия
Тапентадол
50 мг

Палексия
Тапентадол
100 мг

Палексия
Тапентадол
150 мг

Организация, принимающая претензии:
АО «Нижфарм». 603950, Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, Бокс-459.
Тел.: (831) 278-80-88, факс: (831) 430-72-28.
med@stada.ru
РУ ЛП-002631 от 22.09.2014 г.
Дата выхода рекламного материала июнь 2019 г.
* начало продаж препарата в Российской Федерации с января 2018 года.
**Tzschentke T et al: Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today* 2009, 45:483-496. 301 Version 5 - November 2014; Schroder Wetzel: Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia. *JPET* 2011, 337:312-320. Реклама
Информация предназначена для размещения в специализированных печатных изданиях для медицинских и фармацевтических работников.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.

патическим компонентом, используя прежде всего уже известные опиоидные препараты и следуя рекомендациям лестницы ВОЗ. Но с учетом эффективности терапии остановились на препарате тапентадол. Во втором случае мы учли предыдущий опыт и сразу назначили тапентадол при первых признаках неэффективности трамадола.

Приведенные примеры демонстрируют, что дифференцированный подход к терапии боли является наиболее эффективным, а появление новых препаратов с улучшенными свойствами, таких как тапентадол, открывает новые возможности в терапии болевых синдромов, эффективно снижая интенсивность боли и повышая качество жизни онкологических пациентов.



Поступила/Received 28.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dean L., Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype, Medical Genetics Summaries, September 10, 2015 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315950/>.
2. Tzschentke T., Jahnel U., Kögel B., Christoph T., Englberger W., De Vry J., Schiene K., Okamoto A., Upmalis D., Weber H., et al: Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today*. 2009;45:483-496.
3. Schröder W., Tzschentke T., Terlinden R., De Vry J., Jahnel U., Christoph T., Tallardia R. Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia. *JPET*. 2011;337:312-320.
4. Dart R.C., Cicero T.J., Surratt H.L., Rosenblum A., Bartelson B.B., Adams E.H. Assessment of the abuse of tapentadol immediate release: the first 24 months. *J Opioid Manag.* 2012;8:395-402.
5. Lavonas E., Bucher B., Severson S., Davis J., Baker G., Vorsanger G., Dart R. Abuse and diversion of immediate-release prescription opioids: 30 months of data from the RADARS.RTM. System. *J Pain.* 2013;5:58.
6. Cepeda M.S., Fife D., Ma Q., Ryan P.B. Comparison of the Risks of Opioid Abuse or Dependence Between Tapentadol and Oxycodone: Results From a Cohort Study. *J Pain.* 2013.
7. Инструкция к препарату Тапентадол на официальном сайте Государственного реестра лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>. [Instructions for Tapentadol on the official website of the State Register of Medicines <http://grls.rosminzdrav.ru/>] (In Russ).
8. Клинические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи. 2019. <http://cr.rosminzdrav.ru/>. [Clinical guidelines for the treatment of chronic pain in adult patients with palliative care. 2019. <http://cr.rosminzdrav.ru/>] (In Russ).



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличает четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама

www.a-surgeon.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
yulia_ch@remedium.ru