

# Оценка рисков злоупотребления опиоидами в условиях реальной клинической практики

Пчелинцев М. В. 

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Аннотация

В обзоре приведены данные из зарубежных медицинских публикаций, посвящённых наркогенному (аддиктивно-му) потенциалу сильных опиоидов. Приводятся оценки рисков развития зависимости от применения сильных опиоидов, его диверсификации (утечки) в нелегальный оборот для немедицинского применения. Данные оценки имеют сравнительный характер со многими опиоидами. В рассматриваемых статьях авторами использовались различные методические подходы к определению наркогенности (аддиктивности) сильных опиоидов, в частности анализ результатов популяционных когортных исследований, крупных баз данных, аккумулирующих в себе сведения о злоупотреблении различными лекарственными средствами, включая опиоиды, сведения об отравлениях препаратами группы и ряд других. На основании опубликованных статей с анализом потенциальных рисков применения сильных опиоидов даётся оценка организации их учёта и выписки в России.

**Ключевые слова:** боль; опиоиды; аддиктивность; злоупотребление; зависимость; оксикодон; гидрокодон; оксиморфон; гидроморфон; морфин; трамадол; тапентадол; бупренорфин

### Для цитирования:

Пчелинцев М. В. Оценка рисков злоупотребления опиоидами в условиях реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(1):30 — 40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-29>.

**Поступила:** 30 января 2023 г. **Принята:** 01 февраля 2023 г. **Опубликована:** 09 марта 2023 г.

# Assessing the risks of abuse of opioids in real-world data

Pchelintsev M. V. 

## Abstract

In the review, data from foreign medical publications are presented, which are dedicated to the narcogenic potential of a strong opioid. Risk assessments of drug addiction development, of its diversification into illegal trafficking for non-medical use are given. Assessment data have a comparative character with opioids. In analyzed articles, the authors used different methodological approaches to the assessment of strong opioids narcogenicity, in particular to the evaluation of the results of population-based cohort studies, to the analysis of large databases accumulating data on different drug abuse, including opioids, data on intoxication with preparations of the group, and some others. Based on the analysis of published assessment results of potential risks of strong opioids use, the author gives the evaluation of the organization of its accountability and prescription in the Russian Federation.

**Keywords:** pain; opioids; tapentadol; addiction; abuse; misuse; dependence; oxycodone; hydrocodone; oxymorphone; hydromorphone; morphine; tramadol; tapentadol; buprenorphine

### For citation:

Pchelintsev MV. Assessing the risks of abuse of opioids in real-world data. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(1):30 — 40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-29>.

**Received:** January 30, 2023. **Accepted:** February 01, 2023. **Published:** March 09, 2023.

## Актуальность

Адекватное обезболивание — это одна из важнейших задач в работе врача. Болевой синдром слабой интенсивности эффективно купируется ненаркотическими анальгетиками безрецептурного отпуска или нестероидными противовоспалительными препаратами. Но при острой и хронической боли средней и высокой интенсивности опиоиды остаются безальтернативными средствами анальге-

тической терапии. К сожалению, опиоидным анальгетикам присущ ряд нежелательных реакций, которые ограничивают их применение. Одним из самых существенных недостатков препаратов группы является способность вызывать пристрастие, что приводит к злоупотреблению этими веществами и развитию зависимости от них. Помимо медицинских рисков для пациента, наркогенный (аддиктивный)

потенциал опиатов и опиоидов вызывает интерес к ним у нелегальных потребителей психотропных препаратов — больных наркоманией (наркозависимых). Потенциальный риск перехода препаратов из легального в нелегальный оборот с целью немедицинского использования наркозависимыми лицами (диверсификация) является причиной строгой регламентации порядка применения сильных опиатов и опиоидов в медицинской практике. Сравнительные оценки выраженности наркогенного (аддиктивного) потенциала препаратов группы весьма важны при их использовании для лечения пациентов, а также для определения необходимой степени административной регламентации учёта, контроля, формы выписки рецепта и т. п.

В полной мере оценить способность психотропного препарата вызывать зависимость можно только при наблюдении и сборе информации на этапе после регистрации, то есть в условиях реальной клинической практики. Отпускаемые по рецепту врача лекарства, которыми пациенты могут начать злоупотреблять, включают опиоидные анальгетики, психостимуляторы, седативные, снотворные средства, противосудорожные средства и другие классы препаратов. Надзор за этими лекарственными препаратами отличается от надзора за лекарствами, не обладающими психоактивными свойствами, поскольку пациент скрывает их злоупотребление, чтобы избежать его обнаружения, и не сообщает врачу о проблеме. Пациент, у которого развивается зависимость, для получения большего количества психотропного препарата от врача может усиливать описание симптомов заболевания. Очень маловероятно, чтобы больной симулировал, например, симптомы гипертонической болезни, чтобы получить дополнительную дозу антигипертензивного лекарства, а вот люди, злоупотребляющие опиоидными анальгетиками, симулируют или преувеличивают боль, чтобы получить дополнительный рецепт на лекарственный анальгетический препарат.

Обычно заболевания имеют объективные показатели эффективности терапии (например, оценка уровня глюкозы в крови, целевые показатели артериального давления и т. п.). Уникальным аспектом лечения боли является её субъективность, то есть то, что оценка интенсивности боли в значительной степени определяется пациентом (интенсивность боли практически невозможно объективизировать). Врач опирается на жалобы больного при назначении лечения и при оценке его результатов. Пациент может при желании увеличить потребление опиоидных препаратов (легальную выписку их врачом), преувеличив выраженность боли.

При надзоре после регистрации, в условиях реальной клинической практики за злоупотреблением психотропных препаратов, включая опиоидные анальгетики, необходима интеграция результатов различных подходов оценки злоупотребления, где каждый подход имеет разные и не связанные между собой источники, что позволяет снизить ошибки в интерпретации получаемых данных, которые возникают в связи с ограничениями тех или иных методических подходов [1, 2]. Этот интегративный подход в полной мере используется для наблюдения за выявлением и оценки степени злоупотребления опиоидами. Например, отравление лекарствами этой группы может вызвать необходимость обращения в токсикологический центр или в службу скорой и неотложной помощи. Соответственно, число людей, пострадавших от смертельной передозировки, фигурирует в статистических данных о смертности. Человек может официально пройти курс лечения от расстройства, связанного со злоупотреблением опиоидов, и попасть в базу данных пациентов с наркозависимостью. К этим источникам можно добавить использование анонимного сбора данных (анонимные опросы). Многие пользователи наркотиков охотно предоставляют информацию о своём злоупотреблении психоактивными веществами, в том числе опиоидами, до тех пор, пока их нельзя идентифицировать. Так, в США проводится финансируемое из федерального бюджета обследование населения по вопросам употребления наркотиков и злоупотребления ими. Также проводится опрос о немедицинском использовании отпускаемых по рецепту лекарств. Это анонимный национальный веб-опрос, на который ежегодно поступает 60 000 ответов [3]. Из результатов каждого опроса можно получить подробную информацию об используемых наркотиках, их утечке и методах злоупотребления. Другим примером является интернет-ресурс [StreetRx.com](http://StreetRx.com), бесплатный общедоступный веб-сайт, где потребители наркотиков могут сообщать о препаратах, которые они купили на улице, и о том, сколько они за них заплатили. На сайте они могут видеть, сколько другие наркозависимые заплатили за наркотики, продававшиеся нелегально на улице, какие и где. Наконец, в базах правоохранительных органов регистрируются люди, задержанные или арестованные по подозрению в участии в утечке наркотиков в нелегальный оборот или злоупотреблении ими. Полученные с использованием этих разнообразных подходов данные используются для анализа рисков злоупотребления тем или иным препаратом (см. таблицу).

Таблица. Данные, оценка которых позволяет определить риски и степень злоупотребления опиоидами в условиях реальной клинической практики

№№	Вид данных
1	Информация о степени использования препарата в легальном и нелегальном обороте
2	Информация о частоте и степени утечки (диверсификации) препарата из легального в нелегальный оборот
3	Данные об отравлениях препаратами вследствие передозировки
4	Данные о смертности от препарата вследствие передозировки
5	Анонимные опросы (в том числе в Интернете) о злоупотреблении препаратами
6	Анализ дискуссий на web-сайтах, в которых участвуют наркозависимые
7	Сбор информации о цене на лекарственную форму препарата, за которую он предлагается в рамках нелегальной продажи «на улице»

В США факты, позволяющие оценить риски развития зависимости от психотропных препаратов, включая опиоиды, входящие в различные базы данных, включены в систему RADARS® (англ. The Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance; Исследование результатов надзора за злоупотреблением, диверсификацией в нелегальный оборот и развитием зависимости, связанной с употреблением препаратов). Система RADARS® — это национальная пострегистрационная некоммерческая система общественного здравоохранения по надзору за злоупотреблением отпускаемыми по рецепту лекарствами, неправильным

их использованием и утечкой в нелегальный оборот. Система RADARS® была создана в 2001 году и в настоящее время состоит из семи программ, каждая из которых предназначена для предоставления различных взаимодополняющих данных о злоупотреблении отпускаемыми по рецепту в США лекарствами. Данные системы RADARS® показывают, что, по результатам 20 лет мониторинга, наиболее часто злоупотребляли следующими опиоидными препаратами (см. рис. 1) [1]:

**гидрокодон = оксикодон > метадон = бупренорфин = трамадол = фентанил > морфин > гидроморфон = оксиморфон**

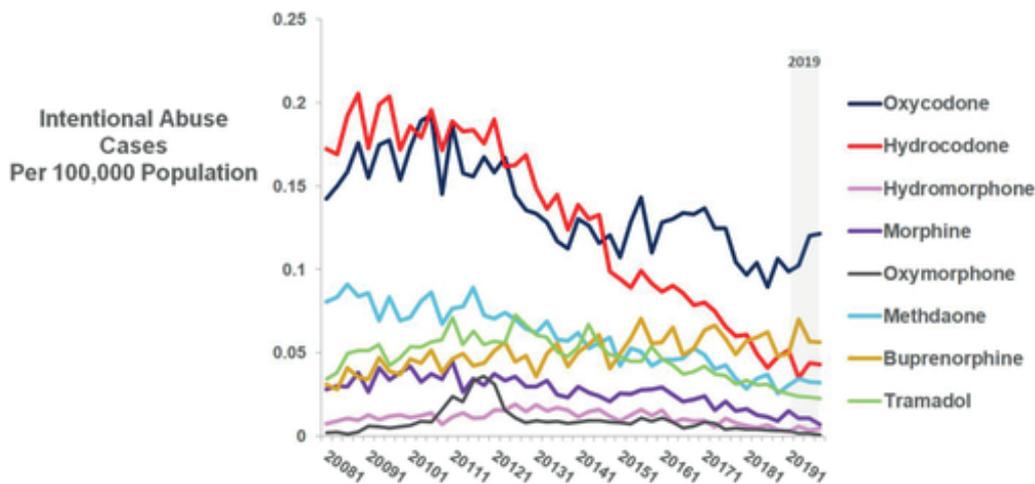


Рис. 1. Случаи преднамеренного злоупотребления опиоидами на 100000 населения США

Другим важным наблюдением в рамках системы RADARS® была оценка роли различных лекарственных форм опиоидных препаратов: формы с немедленным высвобождением (англ. immediate release; IR; немедленного, быстрого высвобождения действующего вещества из таблетки) и формы с пролонгированным высвобождением (англ. extended-release; ER; замедленного, пролонгированного высвобождения действующего вещества

из таблетки) — в развитии злоупотребления [4]. Составы ER более привлекательны для злоупотребления, поскольку содержат гораздо большее количество опиоида в таблетке, чем содержится в таблетке в форме IR. Но, хотя они желательны для диверсификации, их доступность для неправильного использования низка по сравнению с опиоидами IR, потому что общий объем продаж опиоидов в форме ER мал по сравнению с опиоидами

в форме IR. Также важно учитывать, что первыми опиоидами, которые стали применять для лечения боли, были IR. Опиоиды в форме IR часто используются для лечения хронической боли. Если потребность в опиоидном анальгетике сохраняется, тогда пациент может быть переведён при хронической боли на препарат в форме ER, хотя данные свидетельствуют о том, что большинство людей с хронической болью постоянно лечат препарата-

ми в форме IR [5]. Большая доступность составов IR продемонстрирована в исследованиях, которые изучали конкретные продукты, используемые не по назначению (для диверсификации). В США на опиоиды в форме IR выписывают в 12-16 раз больше рецептов, чем на опиоиды в форме ER [5]. Данные токсикологических центров показывают, что в большинстве случаев передозировки принимаются препараты IR (см. рис. 2) [1].

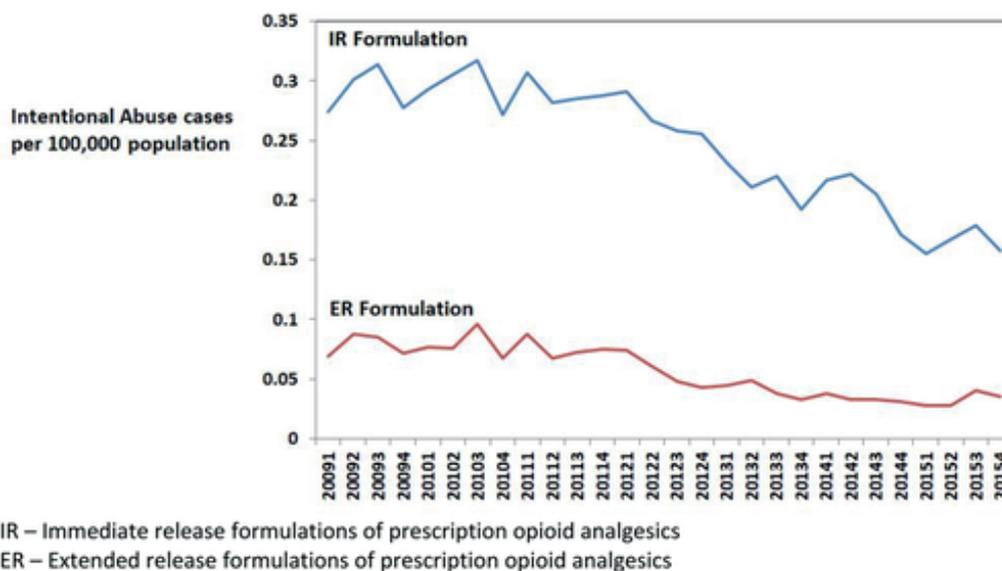


Рис. 2. Случаи преднамеренного злоупотребления на 100000 населения США опиоидами в формах IR (immediate release; немедленного, быстрого высвобождения действующего вещества из таблетки) и ER (extended-release; замедленного, пролонгированного высвобождения действующего вещества из таблетки)

Данные исследований утечки наркотиков в нелегальный оборот также указывают, что составы IR являются самыми распространёнными продуктами, продаваемыми на улице [6].

В настоящей статье хотелось бы подробно остановиться на оценке рисков злоупотребления тапентадолом, новым сильным опиоидом, с двойным механизмом анальгетического эффекта. Эти оценки сделаны по материалам из реальной клинической практики с помощью различных методических подходов, упоминавшихся выше. Необходимо ещё раз напомнить, что исследования препаратов на пострегистрационном этапе в условиях реальной клинической практики сегодня признаны очень важными для глубокой оценки как эффективности, так и безопасности лекарственных средств [7, 8].

### Результаты

Тапентадол является одним из последних введённых в клиническую практику сильных опиоидов, который начал широко применяться для лечения умеренной и интенсивной острой и хронической боли в России и других странах мира. Препарат был создан немецкой фармацевтической компанией

Grünenthal в конце 80-х годов XX века под руководством *Buschmann Helmut* [9]. В качестве отправной точки для его создания была использована молекула трамадола. При разработке тапентадола пытались сделать препарат, который обладал бы достаточно сильным агонизмом в отношении  $\mu$ -опиоидных рецепторов и одновременно сильным ингибированием обратного захвата норадреналина, но минимально вмешивался бы в обмен серотонина. В отличие от трамадола, тапентадол — фармакологически высокоактивная молекула с сильным анальгетическим действием, метаболизм которой в печени проходит без участия ферментов-цитохромов P450, в частности цитохрома 2D6. В 2008 году тапентадол получил одобрение FDA для клинического применения и поступил на рынок США. В 2010 году тапентадол был одобрен для применения в Европе. В 2011 году лекарственная форма с пролонгированным высвобождением тапентадола была зарегистрирована в США для лечения умеренной и сильной хронической боли, а в 2012 году препарат получил одобрение FDA для лечения нейропатической боли, связанной с диабетической периферической полиневропатией. В России тапентадол был зарегистри-

рован в 2014 г. под коммерческим названием «Палексия». С 2018 года препарат поставляется в страну. На сегодняшний день в России зарегистрированы таблетки с быстрым высвобождением препарата в дозе 50, 75, 100 мг и таблетки пролонгированного действия в дозах 50, 100, 150, 200 и 250 мг. Тапентадол вошёл в клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ по терапии хронической боли у взрослых пациентов паллиативного профиля [10]. Согласно этим рекомендациям он может быть использован для лечения умеренной боли (2-я степень «анальгетической лестницы ВОЗ»), в дозе до 200 мг/сут, и для лечения сильной боли (3-я степень «анальгетической лестницы ВОЗ») в диапазоне доз от 200 до 500 мг/сут. Учитывая, что тапентадол за рубежом широко применяется в клинической практике с 2008 года, к настоящему времени в медицинских журналах опубликованы оценки рисков возможности злоупотребления, привыкания, зависимости и утечки в нелегальный оборот данного препарата. Эти оценки опираются на опыт его практического использования на большом контингенте пациентов. В имеющихся зарубежных публикациях оценены различные данные, включая результаты надзорных общенациональных программ, предназначенных для изучения и предотвращения зависимости, проведён анализ аптечных и медицинских баз данных, онлайн-дискуссионных форумов в Интернете и ряд других [11]. Как уже упоминалось выше, система RADARS® включает комбинацию нескольких программ для мониторинга немедицинского применения опиоидов и их утечки в нелегальный оборот на всех этапах возможного злоупотребления наркотиками в США. С помощью RADARS® была проведена оценка возможностей немедицинского использования тапентадола в течение первых 24 месяцев (с июля 2009 г. по июнь 2011 г.) после начала его применения в форме IR [12]. Результаты показали, что общие популяционные показатели (на 100000 населения) злоупотребления и утечки тапентадола IR были ниже по сравнению с таковыми для оксикодона и гидрокодона. Когда были проанализированы показатели злоупотребления и утечки на 1000 пациентов, которые получали опиоиды, то оказалось, что частота преднамеренного злоупотребления тапентадолем IR была низкой: от 0,003 до 0,02 случая на 100000 населения (от 0,3 до 0,33 на 1000 лечившихся тапентадолем) в течение оцениваемого периода времени. В другой работе этого автора [13] исследовались показатели немедицинского использования тапентадола IR среди студентов с помощью программы College Survey (программа входит в систему RADARS®). В программе отражаются результаты интернет-опроса студентов колледжей США. Ответы студентов с июля 2009 г. по сентябрь 2011 г. были проан-

ализированы на предмет уровня немедицинского использования тапентадола IR. Из 13514 респондентов, 1626 (12%) сообщили о немедицинском употреблении различных рецептурных опиоидов в течение предшествующих 90 дней и только 101 (0,7%) учащийся сообщил о немедицинском употреблении тапентадола IR. После пикового использования тапентадола IR (0,013 на 100000 населения в четвертом квартале 2009 г.), то есть вскоре после введения препарата в медицинскую практику, его последующее использование снизилось до 0,004 на 100000 населения в третьем квартале 2011 г.

Выполненный анализ данных с октября 2011 г. по сентябрь 2014 г. с использованием двух программ из системы RADARS® (программы Drug Diversion and StreetRx), исследовавших злоупотребление тапентадолем в формах IR и ER по сравнению с другими опиоидными препаратами (оксикодоном, гидроморфоном, оксиморфоном, морфином, метадонем), показал, что тапентадол редко продавался незаконно, а при незаконной продаже имел низкую розничную «уличную» цену. Средние розничные цены за миллиграмм тапентадола ER и IR составляли 0,10 и 0,18 доллара США соответственно, обе эти цены были значительно ниже, чем средняя цена за миллиграмм других опиоидов в формах IR и ER. Средняя ежеквартальная частота утечки составила 0,003 на 100000 населения для тапентадола IR и 0,001 на 100000 населения для тапентадола ER. Для других таблеток опиоидов в формах IR и ER показатель составил 1,495 на 100000 населения. Показатель для тапентадола ER был достоверно ниже, чем для других опиоидов в форме ER (скорректированный  $p < 0,001$ ). У тапентадола IR скорректированный показатель  $p$  был равен 0,004 [14]. Возможность злоупотребления тапентадолем (как для формы IR, так и для формы ER) была оценена с октября 2011 г. по июнь 2016 г. в статье *Vosburg SK, Severtson SG, Dart RC, et al.* [15]. В этом ретроспективном когортном исследовании склонность пациентов к злоупотреблению различными лекарственными формами тапентадола сравнивалась со злоупотреблением аналогичными лекарственными формами опиоидов, содержащими оксикодон, гидрокодон, оксиморфон, гидроморфон, морфин и трамадол. Сравнение проводилось с использованием трёх программ, входящих в систему RADARS® (Poison Center, Drug Diversion, Opioid Treatment). Частота случаев злоупотребления и утечки тапентадола в обеих лекарственных формах была ниже, чем у всех других опиоидов сравнения ( $< 0,5$  случая на 1000000 населения).

Также для оценки аддиктивности тапентадола была использована Национальная программа вмешательства и профилактики наркомании (*англ.* The National Addictions Vigilance Intervention and

Prevention Program; NAVIPPRO). Она обеспечивает пострегистрационный надзор за применением лекарств с помощью мультимедийной версии индекса тяжести зависимости (*англ.* Addiction Severity Index-Multimedia Version; ASI-MV). Для проведения оценки собирают данные о лицах, у которых было выявлено наличие проблем, связанных с употреблением психоактивных веществ [16]. ASI-MV — это структурированное, самостоятельно проводимое пациентом компьютеризированное интервью, которое позволяет оценить и измерить серьёзность проблем злоупотребления наркотиками и алкоголем, медицинским и психиатрическим статусом, семейными/социальными отношениями, правовым статусом и занятостью. В исследовании, посвящённом оценке самоотчётов о злоупотреблении тапентадолом IR, тапентадолом ER и 16 другими опиоидными препаратами (оксикодоном, оксиморфоном, гидрокодом, гидроморфоном, морфином, фентанилом, трамадолом, бупренорфином и рядом других) среди 113914 человек в период с января 2011 г. по сентябрь 2012 г., о злоупотреблении тапентадолом сообщалось достоверно реже, чем о злоупотреблении опиоидами сравнения. Распространённость злоупотребления тапентадолом IR была достоверно ниже, чем у опиоидов сравнения в формах IR. Также распространённость злоупотребления тапентадолом ER была ниже, чем у всех опиоидов сравнения в формах ER, за исключением гидроморфона. Скорректированный по назначению риск злоупотребления тапентадолом (на 10000 назначений) был значительно ниже для тапентадола IR ( $p < 0,001$ ) по сравнению со всеми препаратами сравнения, кроме трамадола IR, а относительный риск для тапентадола ER был достоверно ниже, чем для всех препаратов сравнения в форме ER, кроме гидроморфона ER [17]. Ещё в одной работе [18], выполненной с использованием мультимедийной версии индекса тяжести зависимости (ASI-MV), были проанализированы данные, собранные с января 2014 г. по декабрь 2017 г. в 776 центрах, расположенных в 43 штатах США. Данные показали, что тапентадол ER имел более низкие показатели злоупотребления, чем препараты сравнения. Также при диверсификации препарат редко использовался альтернативными путями введения, особенно вдыханием порошка, изготовленного из таблеток, или курением, его принимали преимущественно внутрь.

В ежегодном отчёте Национальной информационной системы судебно-медицинской лаборатории США (*англ.* National Forensic Laboratory Information System; NFLIS) за 2017 год, в котором собраны результаты химических анализов наркотиков, взятых правоохранительными органами, тапентадол не был указан среди девяти самых популярных пре-

паратов-опиоидов, используемых для злоупотребления, о которых сообщалось в отчёте: фентанил, оксикодон, гидрокодон, бупренорфин, трамадол, карфентанил, морфин, фуранилфентанил и кодеин [19]. В ретроспективном наблюдательном исследовании обращений в Национальную систему данных о ядах (*англ.* National Poison Data System; NPDS), в которой хранятся сведения из 55 национальных токсикологических центров США, за 6-летний период (с 1 ноября 2008 г. по 31 декабря 2013 г.) показано, что воздействие тапентадола на детей и подростков было редкостью по сравнению с другими опиоидами, отпускаемыми по рецепту [20]. Из 104 обращений по поводу передозировок тапентадола, о которых сообщается в NPDS, 93 случая были определены как непреднамеренные передозировки, 3 были связаны с употреблением тапентадола с целью злоупотребления; 2 случая связаны с преднамеренным неправильным использованием по иным причинам, чем достижение психотропного эффекта; 3 случая были признаны попытками самоубийства. Таким образом, результаты анализа различных национальных программ пострегистрационного надзора показывают, что риск злоупотребления препаратами тапентадола в формах IR и ER был низким по сравнению с риском злоупотребления другими опиоидами.

Интересные результаты были получены при анализе базы данных LRx (*англ.* Longitudinal prescription database; база данных о рецептах, выписанных врачами за определённый промежуток времени). LRx — это общенациональная база данных, в которой содержится информация о врачах, назначающих рецепты на психотропные препараты, включая опиоиды. Также туда входят данные обо всех розничных аптеках и обо всех отпускаемых лекарствах, включая способ оплаты лекарств (т.е. наличные или страховка). На основе использования этой базы данных, было проведено ретроспективное когортное исследование сравнения риска развития так называемого покупательского поведения при приобретении опиоидов (то есть желания и попыток пациента получения дополнительных рецептов на опиоиды сразу от нескольких врачей, выписывающих эти рецепты). Оценивалось возникновение «покупательского поведения» у пациентов, ранее не получавших опиоиды, которые лечились тапентадолом IR или оксикодоном IR в период с июля 2009 г. по декабрь 2010 г. [21]. В общей сложности 112821 человек получали оксикодон и 42940 человек — тапентадол. «Покупательское поведение» наблюдалось у 0,8% субъектов в группе оксикодона и у 0,2% субъектов в группе тапентадола при скорректированном отношении шансов (ОШ) 3,5 [95% ДИ, 2,8-4,4]. Результаты показывают, что риск развития «покупательского

поведения» значительно ниже при приёме тапентадола, чем при приёме оксикодона. Ещё в одном ретроспективном когортном исследовании 2010 года сравнили риск злоупотребления тапентадолом IR и оксикодоном IR с использованием двух баз данных (Optum и MarketScan). Субъекты, которые в последнее время не употребляли опиоиды, получали тапентадол IR или оксикодон IR, наблюдались в течение 1 года. В Optum было 13814 субъектов (11378 принимавших оксикодон, 2436 принимавших тапентадол). В MarketScan было 25553 субъекта (21728 получавших оксикодон, 3825 получавших тапентадол). Риск злоупотребления был выше при приёме оксикодона, чем в группе больных, принимавших тапентадол, при анализе каждой базы данных. Сводная скорректированная оценка вероятности злоупотребления была на 65% ниже при приёме тапентадола, чем при приёме оксикодона (ОШ 0,35 [95% ДИ, 0,21-0,58]) [22]. В популяционном когортном исследовании [23] оценивались риски развития «покупательского поведения» и злоупотребления опиоидами среди не применявших ранее опиоиды пациентов. Части этих пациентов был назначен тапентадол IR, а другим — оксикодон IR. Пациенты наблюдались в период с января 2010 г. по июль 2011 г. Оценки проводились на основе связанных баз данных рецептов (IMS LRx) и базы данных диагнозов (IMS DX). В обеих базах данных тапентадол IR был связан с меньшим количеством диагнозов злоупотребления опиоидами по сравнению с оксикодоном IR. Частота обращений к врачу за опиоидами была ниже в группе тапентадола IR по сравнению с группой оксикодона IR — 0,25 против 0,66% соответственно; скорректированное ОШ: 0,45 [95% ДИ, 0,36-0,55]. Частота злоупотребления также была ниже в группе тапентадола IR по сравнению с группой оксикодона IR — 0,28 против 0,83% соответственно; скорректированное ОШ: 0,44 [95% ДИ, 0,37-0,54]. В целом, анализ баз данных продемонстрировал, что риск «покупательского поведения» и злоупотребления препаратами был ниже для тапентадола по сравнению с оксикодоном. Одним из способов оценки наркотичности лекарственных средств является мониторинг и анализ записей на интернет-форумах, на которых потребителями наркотиков обсуждается злоупотребление рецептурными препаратами. На этих форумах можно получить не прошедшую цензуру информацию о тенденциях и предпочтениях немедицинского употребления опиоидов в режиме реального времени среди лиц, злоупотребляющих опиоидами и препаратами из других групп. Это интересный и, по-своему, уникальный источник данных для оценки склонности к злоупотреблению теми или иными лекарствами, включая опиоиды. В анализе, охватившем около 2000000 (!) сообщений, размещён-

ных наркозависимыми на онлайн-форумах в период с 1 января 2011 г. по 30 сентября 2012 г., доля сообщений, обсуждающих тапентадол, составила 0,0003 и была самой низкой по сравнению с другими препаратами группы (оксикодон, оксиморфон, гидроморфон, гидрокодон, морфин, бупренорфин, трамадол и фентанил). Кроме того, число авторов, публиковавших на форуме обсуждения тапентадола, было значительно ниже по сравнению с количеством авторов, обсуждавших другие опиоиды [24]. Для того чтобы охарактеризовать мотивацию и последствия немедицинского использования тапентадола, был проведён интернет-опрос наркозависимых на онлайн-форуме с января по май 2017 года [25]. Опрос 78 взрослых участников показал, что уровни утечки тапентадола были низкими. Средние рейтинги «желательности для злоупотребления» тапентадола IR и ER составили 41 балл и 37 баллов соответственно, по 100-балльной шкале, где 100 баллов указывает на «лучшее лекарство, которое только можно представить себе для немедицинского применения». Сходство оценок желательности для злоупотребления тапентадола в лекарственных формах IR и ER потенциально указывает на то, что желательность злоупотребления связана с молекулой тапентадола, и лекарственная форма препарата не оказывает на этот показатель существенного влияния. В то же время для оксиморфона IR рейтинг составил 96 баллов, для оксиморфона ER — 86 баллов, для оксикодона ER — 80 баллов, для фентанила — 62 балла.

Очень интересные результаты веб-опроса, посвящённого немедицинскому применению тапентадола, представлены в статье *Vosburg Suzanne K, Dailey-Govoni T, Beaumont J et al.* [26]. В рамках ответов на вопросы, в общей сложности 78 участников сообщили, что тапентадол для немедицинского использования был получен от друзей и членов семьи (ER 11/30, 37%; IR 18/67, 27%), через Интернет (ER 11/30, 37%; IR 12/67, 18%) или выписывался на рецептах врачом (ER 9/30, 30%; IR 17/67, 25%). Целями немедицинского использования тапентадола наркозависимыми было облегчение боли (ER 18/30, 60%; IR 33/67, 49%) и получение психотропных эффектов, включая расслабление (ER 13/30, 43%; IR 29/67, 43%), уменьшение симптомов депрессии или тревоги (ER 7/30, 23%; IR 30/67, 45%), получение эйфории (ER 12/30, 40%; IR 33/67, 49%). Тапентадол в основном принимали внутрь (ER 22/30, 73%; IR 55/67, 82%), хотя некоторые наркозависимые его ингалировали (ER 2/30, 7%; IR 8/67, 12%) или вводили в инъекциях в форме кустарного раствора (ER 2/30, 7%; IR 5/67, 8%). Предпочтительная доза для немедицинского применения составляла 100 мг (как ER, так и IR). Участники сообщили об использова-

нии тапентадола и совместно с бензодиазепинами (ER 12/21, 57%; IR 28/47, 60%). Причины прекращения немедицинского использования тапентадола в форме IR включали отсутствие доступа к получению препарата (26/55, 47%) и найденные лучшие, с точки зрения наркозависимого, варианты препаратов для немедицинского применения (IR 21/55, 38%). Авторами исследования был сделан вывод, что несмотря на имеющиеся факты немедицинского применения, тапентадол не получил большого распространения для этой цели.

Были также проанализированы веб-сообщения, созданные в Австралии в период с 2017 по 2019 год [27]. Сообщения собирали с помощью исследовательской программы веб-мониторинга системы наблюдения за злоупотреблениями, диверсификациями и зависимостью. Результаты интернет-обсуждений и опросов показали, что наркозависимые, злоупотребляющие опиоидами, менее заинтересованы в обеих лекарственных формах тапентадола по сравнению с другими препаратами этой группы. Было зарегистрировано 31 сообщение о незаконных продажах тапентадола (средняя цена за миллиграмм: 0,12 австралийских доллара, или 0,09 долл. США) и 756 сообщений о незаконных продажах оксикодона (средняя цена за миллиграмм: 1,28 австралийских доллара, или 0,91 долл. США). Мнения жителей Австралии в Интернете в веб-постах свидетельствуют о том, что тапентадол менее привлекателен для злоупотребления, чем оксикодон. В целом, рассмотрение интернет-обсуждений и опросов показало, что наркозависимые, злоупотребляющие опиоидами, менее заинтересованы в обеих лекарственных формах тапентадола по сравнению с другими препаратами этой группы. Также в Австралии изучение наркогенности тапентадола в форме ER прошло в рамках пострегистрационного исследования [28]. В ходе него был выполнен анализ данных о продажах в медицинском обороте с 2011 по 2017 г. одиннадцати опиоидов, включая тапентадол. За этот же период времени анализировались обращения людей в три токсикологических центра, связанные с опиоидами и получившие трактовку сотрудников центров как «неправильное использование» или «злоупотребление» препаратами. Проводились и анализировались интервью с потребителями инъекционных наркотиков (n = 888). Было выяснено, доступность тапентадола ER для населения Австралии в рамках медицинского использования увеличилась с момента его выхода на рынок. Препарат составлял шестую по величине рыночную долю всех продаж опиоидов и третью по величине долю в пероральном эквиваленте морфина в миллиграммах, проданных в декабре 2017 года. Несмертельная передозировка после применения тапентадола была отмечена ме-

нее чем в 1% (95% ДИ 0,1-0,8) случаев. В период с 2013 по 2017 г. 1,1% (n = 25) обращений, которые трактовались как «неправильное использование/злоупотребление» опиоидами, были связаны с тапентадолом, и преимущественно с ER-формой. При интервью лишь немногие респонденты сообщили о нерецептурном применении препарата с немедицинскими целями в течение последних 6 месяцев. Авторы интерпретировали полученные результаты как низкий уровень наркогенного (аддиктивного) воздействия тапентадола с пролонгированным высвобождением на популяции людей, сведения о которых вошли в проанализированные базы данных [28].

### Основные выводы

По результатам рассмотренных публикаций, оценивающих риски наркогенности (аддиктивности) при применении тапентадола в условиях реальной клинической практики, можно сделать вывод, что этот уровень, оценённый с использованием различных методологических подходов, является достаточно низким. Как тапентадол IR, так и тапентадол ER демонстрируют низкие показатели немедицинского использования, утечки в нелегальный оборот и злоупотребления по сравнению с другими опиоидами. Это позволяет предположить, что лечение тапентадолом боли средней и высокой интенсивности представляет меньшую опасность по формированию зависимости у пациентов, что особенно важно для больных с неонкологической природой боли, которые имеют хороший прогноз на продолжительность жизни. Также применение тапентадола несёт меньшие риски для структур здравоохранения и общества в целом по диверсификации препарата, его утечки в нелегальный оборот с целью немедицинского использования. В то же время недостаточный контроль за применением тапентадола, несомненно, таит в себе возможность его диверсификации, о чём свидетельствует опыт Индии, в которой препарат отпускался без рецепта, в том числе в виде большого числа несанкционированных дженериков [29].

В нашей стране на сегодня выписка и учёт препарата регламентируется приказом Минздрава России от 24 ноября 2021 года № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учёта и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учёта и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов». Тапентадол входит в перечень лекарственных средств,

подлежащих предметно-количественному учёту, который утверждён приказом Минздрава России от 22 апреля 2014 года № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учёту»; раздел IV «Иные лекарственные средства, подлежащие предметно-количественному учёту». Для выписки тапентадола должен использоваться рецептурный бланк формы № 148-1/у-88 (подпункт 4 пункта 9 приказа № 1094н).

Учитывая изложенные в обзоре факты по изучению уровней риска применения тапентадола за рубежом с точки зрения его наркогенного (аддиктивного) потенциала и отсутствие этих исследований на сегодня в России, можно считать существую-

щие организационные и административные меры по учёту и выписке тапентадола пациентам вполне адекватными и достаточными.

Несомненно, что необходимо активно проводить сбор данных в нашей стране о потенциальных рисках, связанных с использованием препарата, выявлять факты злоупотребления им и факты его утечки в нелегальный оборот. Также необходимо продолжать мониторинг и анализ публикаций в зарубежной медицинской литературе, посвящённых данной проблеме. Получение новых российских и зарубежных данных обеспечит снижение возможных рисков при применении препарата и обеспечит разумную и адекватную систему контроля за его медицинским оборотом.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

**Участие автора.** Пчелинцев М. В. — написание текста, редактирование, оформление статьи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Пчелинцев Михаил Владимирович** — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

*Автор, ответственный за переписку*

**e-mail:** mvpchelintsev@inbox.ru

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3878-8265>

## Литература/References

1. Dart RC, Iwanicki JL, Black JC, Olsen HA, Severtson SG. Measuring prescription opioid misuse and its consequences. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Apr;87(4):1647-53. doi: 10.1111/bcp.14791. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33606888.
2. Micallef J, Jouanjus É, Mallaret M, Lapeyre Mestre M. Détection des signaux du réseau français d'addictovigilance: méthodes innovantes d'investigation, illustrations et utilité pour la santé publique [Safety signal detection by the French Addictovigilance Network: Innovative methods of investigation, examples and usefulness for public health]. *Thérapie.* 2019;74 (6):579-90. French. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.09.005>. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31694770.
3. Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson SG, Bucher-Bartelson B, Green JL. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2015 Jan 15;372(3):241-8. doi: 10.1056/NEJMsa1406143.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests.

The author declares no conflict of interest.

**Participation of author.** Pchelintsev MV — text writing, editing; article design.

## ABOUT THE AUTHORS

**Pchelintsev Mikhail V.** — Cand.Sci. Med., Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE named after I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russian Federation

*Corresponding author*

**e-mail:** mvpchelintsev@inbox.ru

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3878-8265>

- PMID: 25587948.
4. Hwang CS, Kang EM, Ding Y, Ocran-Appiah J, McAninch JK, Staffa JA, Kornegay CJ, Meyer TE. Patterns of Immediate-Release and Extended-Release Opioid Analgesic Use in the Management of Chronic Pain, 2003-2014. *JAMA Netw Open.* 2018 Jun 1;1(2):e180216. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0216. PMID: 30646061; PMCID: PMC6324408.
5. Iwanicki JL, Severtson SG, McDaniel H, Rosenblum A, Fong C, Cicero TJ, Ellis MS, Kurtz SP, Buttram ME, Dart RC. Abuse and Diversion of Immediate Release Opioid Analgesics as Compared to Extended Release Formulations in the United States. *PLoS One.* 2016 Dec 9;11(12):e0167499. doi: 10.1371/journal.pone.0167499. PMID: 27936038; PMCID: PMC5147916.
6. Hockenhull J, Black JC, Haynes CM, Rockhill K, Dargan PI, Dart RC, Wood DM. Nonmedical use of benzodiazepines and Z-drugs in the UK.

- Br J Clin Pharmacol.* 2021 Apr;87(4):1676-83. doi: 10.1111/bcp. 14397. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32472941.
7. Исследования реальной клинической практики/А.С. Колбин, Д.Ю. Белоусов, С.К. Зырянов, В.В. Омеляновский, Д.А. Сычёв, А.Л. Хохлов, С.Л. Плавинский, Б.К. Романов, М.В. Журавлёва, Е.В. Вербицкая, Е.А. Вольская, Д.А. Рождественский, С.В. Глаголев, М.Ю. Фролов, А.В. Рудакова, А.В. Павлыш, Ю.Е. Балыкина, А.А. Курьлёв, А.В. Иванов, Д.С. Козлов, С.Б. Васильченко, Т.И. Галимов, О.А. Логиновская, С.А. Мишинова, Т.А. Гольдина, В.А. Булатов, Е.В. Лаврентьева, В.В. Горин, Л.А. Худова, В.В. Секачёв, И.В. Ефименко, Л.И. Карпенко, А.А. Поликарпова. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020. — 208 с.: ил. — ISBN 978-5-4465-2902-5. [Real-world clinical practice/AS Kolbin, DYu Belousov, SK Zyryanov, VV Omelyanovsky, DA Sychev, AL Khokhlov, SL Plavinsky, BK Romanov, MV Zhuravleva, EV Verbitskaya, EA Volskaya, DA Rozhdestvensky, SV Glagolev, MYu Frolov, AV Rudakova, AV Pavlysh, YuE Balykina, AA Kurylev, AV Ivanov, DS Kozlov, SB Vasilchenko, TI Galimov, OA Loginovskaya, SA Mishinova, TA Goldina, VA Bulatov, EV Lavrentiev, VV Gorin, LA Khudova, VV Sekachev, IV Efimenko, LI Karpenko, AA Polikarova. — М.: OKI Publishing House: Buki Vedi, 2020. — 208 p.: ill. — ISBN 978-5-4465-2902-5. (In Russ.)]. <https://izdat-ok.ru/issledovaniya-realnoj-klinicheskoy-praktiki>.
  8. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Краткий отчёт о развитии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWD/RWE) в 2021 году: США, Россия и Евразийский экономический союз (ЕАЭС). *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2022;2(1):1-9. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-6>. [Kolbin AS, Belousov DYU. A brief report of real-world evidence development (RWD/RWE) in 2021: United States, Russia, and the Eurasian Economic Union (EAEU). *Real-World Data & Evidence.* 2022;2(1):1-9].
  9. Buschmann H. Tapentadol — From Morphine and Tramadol to the Discovery of Tapentadol. Chapter 12 in *Analogue-based Drug Discovery III, First Edition.* Edited by Janos Fischer, C. Robin Ganellin, and David P. Rotella. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2013. ISBN 9783527651108.
  10. Клинические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи. 2019. [Clinical guidelines for the treatment of chronic pain in adult patients with palliative care. 2019. (In Russ.)]. <http://cr.rosminzdrav.ru>.
  11. Fudin J. Tapentadol: A Real-World Look at Misuse, Abuse, and Diversion. *Pract Pain Manag.* 2019;19(7). <http://www.practicalpainmanagement.com/issues>.
  12. Dart RC, Cicero TJ, Surratt HL, et al. Assessment of the abuse of tapentadol immediate release: the first 24 months. *J Opioid Manag.* 2012;8(6):395-402.
  13. Dart RC, Bartelson BB, Adams EH. Nonmedical use of tapentadol immediate release by college students. *Clin J Pain.* 2014 Aug;30(8):685-92. doi: 10.1097/AJP. 000000000000001. PMID: 24042351.
  14. Dart RC, Surratt HL, Le Lait MC, Stivers Y, Beberta VS, Freifeld CC, Brownstein JS, Burke JJ, Kurtz SP, Dasgupta N. Diversion and Illicit Sale of Extended Release Tapentadol in the United States. *Pain Med.* 2016 Aug;17(8):1490-6. doi: 10.1093/pm/pnv032. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26814267; PMCID: PMC4975014.
  15. Vosburg SK, Severtson SG, Dart RC, Cicero TJ, Kurtz SP, Parrino MW, Green JL. Assessment of Tapentadol API Abuse Liability With the Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance System. *J Pain.* 2018 Apr;19(4):439-53. doi: 10.1016/j.jpain. 2017.11.007. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29224919.
  16. Butler SF, Budman SH, Licari A, Cassidy TA, Lioy K, Dickinson J, Brownstein JS, Benneyan JC, Green TC, Katz N. National addictions vigilance intervention and prevention program (NAVIPPRO): a real-time, product-specific, public health surveillance system for monitoring prescription drug abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Dec;17(12):1142-54. doi: 10.1002/pds. 1659. PMID: 18932173.
  17. Butler SF, McNaughton EC, Black RA. Tapentadol Abuse Potential: A Postmarketing Evaluation Using a Sample of Individuals Evaluated for Substance Abuse Treatment. *Pain Medicine.* 2015;16(1):119-30. <https://doi.org/10.1111/pme.12524>.
  18. Vosburg SK, Beaumont J, Dailey-Govoni ST, Butler SF, Green JL. Evaluation of Abuse and Route of Administration of Extended-Release Tapentadol Among Treatment-Seeking Individuals, as Captured by the Addiction Severity Index — Multimedia Version (ASI-MV). *Pain Medicine.* 2020;21(9):1891-901. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz250>.
  19. National Forensic Laboratory Information System. NFLIS-Drug 2017 Annual Report. Spring-

- field, VA: US Department of Justice. Drug Enforcement Administration; 2018.
20. Borys D, Stanton M, Gummin D, Drott T. Tapentadol toxicity in children. *Pediatrics*. 2015 Feb;135(2):e392–6. doi: 10.1542/peds.2014-2096. PMID: 25601980.
  21. Cepeda MS, Fife D, Vo L, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of opioid doctor shopping for tapentadol and oxycodone: a cohort study. *J Pain*. 2013 Feb;14(2):158-64. doi: 10.1016/j.jpain.2012.10.012. Epub 2012 Dec 17. PMID: 23253635.
  22. Cepeda MS, Fife D, Ma Q, Ryan PB. Comparison of the risks of opioid abuse or dependence between tapentadol and oxycodone: results from a cohort study. *J Pain*. 2013 Oct;14(10):1227-41. doi: 10.1016/j.jpain.2013.05.010. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23850177.
  23. Cepeda MS, Fife D, Kihm MA, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of the risks of shopping behavior and opioid abuse between tapentadol and oxycodone and association of shopping behavior and opioid abuse. *Clin J Pain*. 2014 Dec;30(12):1051-6. doi: 10.1097/AJP.000000000000067. PMID: 24370606; PMCID: PMC4232297.
  24. McNaughton EC, Black RA, Weber SE, Butler SF. Assessing abuse potential of new analgesic medications following market release: an evaluation of Internet discussion of tapentadol abuse. *Pain Med*. 2015 Jan;16(1):131-40. doi: 10.1111/pme.12547. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25244069.
  25. Dailey-Govoni T, Beaumont JL, Cassidy T. Profiling non-medical use of tapentadol products among recreational drug abusers. Presented at PAINWeek 2017; September 5-9, 2017; Las Vegas, NV.
  26. Vosburg SK, Dailey-Govoni T, Beaumont J, Butler SF, Green JL. Characterizing the Experience of Tapentadol Nonmedical Use: Mixed Methods Study. *JMIR Form Res*. 2022 Jun 10;6(6):e16996. doi: 10.2196/16996. PMID: 35687397; PMCID: PMC9233245.
  27. Black J, Margolin ZR, Bau G, Olson R, Iwanicki JL, Dart RC. Web-Based Discussion and Illicit Street Sales of Tapentadol and Oxycodone in Australia: Epidemiological Surveillance Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2021 Dec 20;7(12):e29187. doi: 10.2196/29187. PMID: 34932012; PMCID: PMC8726044.
  28. Peacock A, Gisev N, Memedovic S, Larance B, Brown J, Cairns R, Buckley N, Farrell M, Degenhardt L. Opioid use and harms associated with a sustained-release tapentadol formulation: A post-marketing surveillance study. *Drug Alcohol Depend*. 2020 Jan 1;206:107697. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107697. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31869601.
  29. Mukherjee D, Shukla L, Saha P, Mahadevan J, Kandasamy A, Chand P, Benegal V, Murthy P. Tapentadol abuse and dependence in India. *Asian J Psychiatr*. 2020 Mar;49:101978. doi: 10.1016/j.ajp.2020.101978. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32120298. [myRWD](#)