<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-119-123>
УДК 616-006-009.7-036.12-085.212.015.154:615.03

Оригинальная статья/Research article

Изучение параметров фармакокинетики препарата морфин гидрохлорид, таблетки пролонгированного действия у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом сильной интенсивности

Е. А. Ежова¹, И. Г. Котельникова¹, А. В. Тетенева^{2,4*}, Д. В. Бутузова³, К. Ф. Тетенев²

1 – ФГУП «Московский эндокринный завод», 109052, Россия, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25

2 – ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), 63400, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2

3 – ООО «Медикал Девелопмент Эдженси», 121096, Россия, г. Москва, ул. Васильевская, д. 1, офис 803.6

4 – ОФБУЗ «Медико-санитарная часть № 2», 634063, Россия, г. Томск, ул. Бела Куна, д. 3

*Контактное лицо: Тетенева Анна Валентиновна. E-mail: anna.dubodelova@mail.ru

Статья получена: 23.12.2019. Статья принята к печати: 20.03.2020

Резюме

Введение. Эффективная лекарственная терапия онкологическим пациентам хронического болевого синдрома (ХБС) сильной интенсивности является одной из приоритетных задач современного здравоохранения. В настоящее время для купирования боли используют ненаркотические и наркотические анальгетики по трехступенчатой схеме. При отсутствии противопоказаний предпочтительным является назначение препаратов внутрь и пролонгированных форм, что позволит пациенту сохранить самостоятельность и психологический комфорт. **Цель.** Изучение фармакокинетических свойств лекарственного препарата с пролонгированным механизмом действия «Морфина гидрохлорид» (форма выпуска таблетки в дозировке 30 мг, покрытые пленочной оболочкой) у онкологических пациентов с ХБС сильной интенсивности.

Материалы и методы. Для анализа фармакокинетики исследуемого препарата после однократного и многократного приема 20 пациентов, которые получали 10-дневную анальгетическую терапию исследуемым препаратом «Морфина гидрохлорид» (таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг). Производитель ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия). Путь введения: внутрь. Продолжительность исследования составила 17 дней из них: продолжительность скрининга до 7 дней; длительность терапии до 10 дней.

Результаты и обсуждение. Проведено определение концентрации морфина в плазме крови методом ВЭЖХ-тандемной-масс-спектрометрии в течение 12 часов после приема исследуемого препарата (1 таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, 30 мг). После многократного применения препарата были получены следующие значения фармакокинетических параметров в день 5 соответственно: $T_{1/2} - 6,08 \pm 4,37$ ч и $14,46 \pm 30,86$ ч, $T_{max} - 2,5 \pm 1,86$ ч, $C_{max} - 43,91 \pm 27,24$ нг/мл. Представлены усредненные за все дни значения фармакокинетических параметров. Установлено, что $T_{1/2}$ для исследуемого препарата $T_{1/2}$ составляет $9,21 \pm 14,94$ ч; $T_{max} - 2,87 \pm 2,36$ ч. Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) на день применения исследуемого препарата составило 36,52 нг/мл.

Заключение. В результате изучения фармакокинетики установлено, что препарат «Морфина гидрохлорид» (таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг) обнаружен в сыворотке крови после приема внутрь через 15 минут и достигает максимальной концентрации в крови через 3 часа, период полувыведения составляет в среднем 9 часов, максимальная концентрация составляет 36,52 нг/мл.

Ключевые слова: наркотические лекарственные препараты, клинические исследования, фармакокинетика, морфина гидрохлорид, таблетки пролонгированного действия.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Е. А. Ежова, И. Г. Котельникова, Д. В. Бутузова разработали и внедрили методику изучения фармакокинетики морфина гидрохлорид, таблетки пролонгированного действия, у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом сильной интенсивности в клиническое исследование. А. В. Тетенева и К. Ф. Тетенев участвовали в проведении клинического исследования. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Для цитирования: Ежова Е. А., Котельникова И. Г., Тетенева А. В., Бутузова Д. В., Тетенев К. Ф. Изучение параметров фармакокинетики препарата морфин гидрохлорид, таблетки пролонгированного действия у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом сильной интенсивности. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020; 9(2): 119–123.

The Study of Pharmacokinetics Parameters of Morphine Hydrochloride, Long-acting Tablets in Cancer Patients with Severe Chronic Pain Syndrome

Ekaterina A. Ezhova¹, Inna G. Kotelnikova¹, Anna V. Teteneva^{2,4*}, Daria V. Butuzova³, Konstantin F. Tetenev²

1 – Moscow Endocrine Factory, 25, Novokhokhlovskaya str., Moscow, 109052, Russia

2 – Siberian State Medical University, 2, Moscow tract, Tomsk, 63400, Russia

3 – LLC Medical Development Agency, office 803.6, 1, Vasilisy Kozhinoi str., Moscow, 121096, Russia

4 – Medical and Sanitary Unit No. 2, 3, Bela Kuna str., Tomsk, 634063, Russia

*Corresponding author: Anna V. Teteneva. E-mail: anna.dubodelova@mail.ru

Received: 23.12.2019. Accepted: 20.03.2020

Abstract

Introduction. Effective drug therapy for cancer patients with chronic pain syndrome (CPS) of high intensity is one of the priorities of modern healthcare. Currently, non-narcotic and narcotic analgesics are used for pain relief according to a three-steps scheme. In the absence of contraindications, it is preferable to prescribe medications per os and prolonged forms, which will allow the patient to maintain selfcare and comfort.

© Ежова Е. А., Котельникова И. Г., Тетенева А. В., Бутузова Д. В., Тетенев К. Ф., 2020

© Ezhova E. A., Kotelnikova I. G., Butuzova D. V., Teteneva A. V., Tetenev K. F., 2020

Aim. To study the pharmacokinetic properties of a drug with a prolonged mechanism of action «Morphine hydrochloride», in a film-coated tablet form of a dosage 30 mg, in cancer patients with severe CPS.

Materials and methods. For the analysis of the pharmacokinetics of the studied drug after single and multiple doses of 20 patients who received 10-day analgesic therapy with the studied drug «Morphine hydrochloride», long-acting film-coated 30 mg tablets, manufacturer FSUE Moscow Endocrine Plant, Russia. Route of administration: per os. The study duration was 17 days: screening duration up to 7 days; duration of therapy up to 10 days.

Results and discussion. The concentration of morphine in plasma was determined by HPLC-tandem mass spectrometry, within 12 hours after taking the study drug (1 of long-acting, film-coated tablet 30 mg). The following pharmacokinetic parameters were obtained on Day 5: $T_{1/2}$ – 6.08 ± 4.37 hours and 14.46 ± 30.86 hours, T_{max} – 2.5 ± 1.86 hours, C_{max} – 43.91 ± 27.24 ng/ml. Values of pharmacokinetic parameters averaged over all days are presented. It was found that $T_{1/2}$ for the studied drug $T_{1/2}$ is 9.21 ± 14.94 hours, T_{max} 2.87 ± 2.36 hours. The average maximum concentration (C_{max}) on the day of the study drug was 36.52 ng/ml.

Conclusion. As a result of the study of pharmacokinetics, it was found that the drug «Morphine hydrochloride», long-acting tablets film-coated with a of 30 mg was found in serum after oral administration after 15 minutes and reaches a maximum concentration in the blood in 3 hours, the half-life is on average 9 hours, the maximum concentration is 36.52 ng/ml.

Keywords: narcotic drugs, clinical trials, pharmacokinetics, morphine hydrochloride, long-acting tablets.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Ekaterina A. Ezhova, Inna G. Kotelnikova, Daria V. Butuzova developed and implemented a method for studying the pharmacokinetics of morphine hydrochloride, long-acting tablets in cancer patients with severe pain syndrome. Anna V. Teteneva and Konstantin F. Tetenev conducted a clinical study. All authors participated in the discussion of the results and the writing of the text of the art.

For citation: Ezhova E. A., Kotelnikova I. G., Butuzova D. V., Teteneva A. V., Tetenev K. F. The study of pharmacokinetics parameters of morphine hydrochloride, long-acting tablets in cancer patients with severe chronic pain syndrome. *Drug development & registration*. 2020; 9(2): 119–123.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективная лекарственная терапия онкологическим пациентам с ХБС сильной интенсивности является одной из приоритетных задач современного здравоохранения. Одним из механизмов решения данной проблемы является внедрение программы импортозамещения в России. Данная программа направлена на разработку с целью дальнейшей регистрации новых лекарственных форм отечественных наркотических препаратов в сфере производства обезболивающих фармацевтических субстанций, что позволит обеспечить высокоэффективное и доступное обезболивание онкологических пациентов [1, 2].

Для реализации программы необходимо проведение клинических и доклинических исследований с целым рядом особенностей, учитывающих специфический химический состав готовых лекарственных форм. Исследование фармакокинетики лекарственного препарата является обязательным при выполнении клинического исследования [3].

Болевой синдром является одним из тяжелых последствий и спутников онкологических заболеваний, в решении данной проблемы, важное значение имеет определение характера, интенсивности, лечения и предупреждения боли [4, 5]. В настоящее время для купирования боли используют ненаркотические и наркотические анальгетики по трехступенчатой схеме [6–8]. При отсутствии противопоказаний предпочтительным является назначение препаратов внутрь и пролонгированных лекарственных форм обезболивающих препаратов, которые позволяют пациенту сохранить самостоятельность и психологический комфорт [9, 10]. ФГУП «Московский эндокринный завод» разработал наркотический препарат «Морфина гидрохлорид» (таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг) для онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом

мом (ХБС) сильной интенсивности. В рамках клинического исследования эффективности и безопасности было выполнено исследование фармакокинетических свойств лекарственного препарата «Морфина гидрохлорид» (таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг) для онкологических пациентов с ХБС сильной интенсивности.

Цель: изучение фармакокинетических свойств лекарственного препарата с пролонгированным механизмом действия «Морфина гидрохлорид» (форма выпуска таблетки в дозировке 30 мг, покрытые пленочной оболочкой) у онкологических пациентов с ХБС сильной интенсивности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Изучение фармакокинетики выполнено в рамках клинического исследования по протоколу № MRPН-04-17 «Многоцентровое, открытое, рандомизированное исследование в параллельных группах по изучению эффективности, безопасности и фармакокинетики препарата «Морфина гидрохлорид» [таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг] (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) в сравнении с препаратом МСТ континус [таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг («Бард Фармасьютикалс Лтд», Великобритания)] у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом сильной интенсивности». В группу оценки фармакокинетики были включены 20 пациентов, у которых в ходе проведения прошедших 10-дневной анальгетической терапии лекарственным препаратом «Морфина гидрохлорид» (форма выпуска таблетки в дозировке 30 мг, покрытые пленочной оболочкой; производитель ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) проводили отбор биобразцов

для фармакокинетического исследования после однократного и многократного (через 5 и 10 дней от начала терапии) приема препарата. Препарат назначался перорально.

Пациенты в группу оценки фармакокинетики были скринингованы и рандомизированы в двух в исследовательских центрах № 06* и № 08**.

Максимальная продолжительность участия в исследовании для каждого пациента составила 17 дней и определялась максимальной продолжительностью каждого из периодов исследования: период скрининга – до 7 дней; период терапии – 10 дней.

В группу оценки фармакокинетики были включены: пациенты в возрасте от 18 до 65 лет, соответствующие критериям включения/невключения в исследование. В группе оценки фармакокинетики два пациента досрочно завершили исследование. Причина досрочного выбывания – развитие серьезных нежелательных явлений (СНЯ), не связанных с приемом исследуемого препарата. Клиническое исследование было проведено на основании разрешения Министерства здравоохранения Российской Федерации № 4045597-20-1/3 от 19.06.2017 г. и одобрение центрального этического комитета (выписка из протокола № 149 от 01.06.2017 г.). 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.

Описание метода

В биоаналитической лаборатории был разработан и валидирован биоаналитический метод определения морфина в плазме крови человека на K_2 ЭДТА с применением ВЭЖХ-МС системы, удовлетворяющий требованиям протокола исследования и валидированный в соответствии с руководством FDA для предприятий «Bioanalytical Method Validation» (май 2001 г.) и руководством EMA «Guideline on bioanalytical method validation» (июль 2011 г.). Анализ морфина в плазме крови осуществлялся методом ВЭЖХ-тандемной-масс-спектрометрии, который позволяет с высокой селективностью и точностью количественно определять содержание исследуемого вещества в биологических матрицах. Согласно литературным данным подобный анализ проводится на обращённо-фазовых хроматографических колонках с использованием водно-органической подвижной фазой или буферных растворов. В качестве проб подготовки, как правило, используют жидкость-жидкостную экстракцию органическими растворителями [11] или твердофазную экстракцию [12]. Воспроизводимость, прецизионность и правильность в процессе разработки методики была достигнута в интервале концентраций 0,1–100 нг/мл, таким образом разработанный метод пригоден для количественного определения морфина в плазме крови человека (K_2 ЭДТА в качестве антикоагулянта) в диапазоне от 0,1 нг/мл (LLOQ) до 100 нг/мл (ULOQ). Минимальный объём биоматериала для про-

ведения анализа составляет 180 мкл. Для количественного определения использовался метод градуировочного графика. В качестве параметра использовалось соотношение площадей пика аналита и внутреннего стандарта.

Тип калибровочной зависимости: линейная. Идентификация пика морфина происходила по его характеристичным ионам, родительскому и дочернему (режим MRM, m/z 285,90 > 152,20). Использовалось автоматическое интегрирование хроматограмм с помощью программного обеспечения LabSolution, версия 5.96.

Статистический анализ данных

Статистический анализ проводился с использованием программного комплекса NCSS 11.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования у пациентов методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) с высокой эффективностью была определена концентрация морфина после однократного и многократного (5 и 10 дней) приема исследуемого препарата (1 таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, 30 мг). Продолжительность наблюдения за концентрацией в каждый из дней составляла 12 часов. График отбора образцов крови: 0 ч (за 10–15 мин до первого приема исследуемого препарата в день 1 и за 10–15 мин до первого за день приема исследуемого препарата в дни 1 и 5 или последнего приема исследуемого препарата в день 10), далее через 15, 30 минут и далее через 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0 и 12,0 ч после приема препарата. Представлены индивидуальные значения по концентрациям препарата морфин у пациентов. Расчетные значения фармакокинетических параметров для каждого дня исследования представлены в рисунках 1 и 2. После однократного введения препарата «Морфина гидрохлорид» (таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг) $T_{1/2}$ составила $4,28 \pm 1,77$ ч; T_{max} $2,58 \pm 2,43$ ч; C_{max} составляет $30,67 \pm 14,43$ нг/мл. После многократного приема препарата «Морфина гидрохлорид» (таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг) были получены следующие значения фармакокинетических параметров – в день 5 и день 10 соответственно: $T_{1/2}$ – $6,08 \pm 4,37$ ч и $14,46 \pm 30,86$ ч; T_{max} – $2,5 \pm 1,86$ ч и $2,63 \pm 1,43$ ч; C_{max} – $43,91 \pm 27,24$ нг/мл и $39,21 \pm 27,1$ нг/мл. Произведен расчет усредненных за все дни значений фармакокинетических параметров, при этом $T_{1/2}$ составляет $9,21 \pm 14,94$ ч; T_{max} $2,87 \pm 2,36$ ч; C_{max} составляет $36,52 \pm 20,26$ нг/мл.

После многократного применения препарата были получены следующие значения фармакокинетических параметров – в день 5 соответственно: $T_{1/2}$ – $6,08 \pm 4,37$ ч и $14,46 \pm 30,86$ ч; T_{max} – $2,5 \pm 1,86$ ч; C_{max} – $43,91 \pm 27,24$ нг/мл. Представлены усредненные за все дни значения фармакокинетических параметров. Установлено, что $T_{1/2}$ для исследуемого препара-

Рисунок 1. Результаты исследования концентрации морфина в крови пациентов после однократного приема «Морфина гидрохлорид», таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой в День исследования 1

Figure 1. Results of the study of the concentration of morphine in the blood of patients after a single dose of «Morphine hydrochloride», long-acting tablets, coated with a film on the day of the study 1

Рисунок 2. Результаты исследования концентрации морфина в крови пациентов после многократного приема препарата «Морфина гидрохлорид», таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 30 мг в день исследования 5

Figure 2. Results of the study of the concentration of morphine in the blood of patients after repeated administration of the drug «Morphine hydrochloride», long-acting tablets, coated with a film 30 mg per day of the study 5

та $T_{1/2}$ составляет $9,21 \pm 14,94$ ч; T_{max} $2,87 \pm 2,36$ ч. Среднее значение максимальная концентрация (C_{max}) на день применения исследуемого препарата составило 36,52 нг/мл.

Сравнительный анализ выполненных ранее исследований фармакокинетики с настоящим исследованием показал следующее: остаточная концентрация препарата через 12 часов у пациентов обеих групп не превышает 2,4 нг/мл после приема 10 мг препарата «Морфина сульфат» с замедленным высвобождением. По результатам собственных исследований после приема 30 мг препарата «Морфина гидрохлорид» (таблетки пролонгированного действия, 30 мг) данная концентрация составила примерно 5,95 нг/мл, что превышает остаточную концентрацию после при-

ема препарата с дозой 10 мг примерно в 2,5 раза. При этом значение показателя AUC_{0-t} после однократного приема препарата «Морфина гидрохлорид» (таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг) составило $170,27 \pm 88,49$ нг · ч/мл за 12 часов, для таблеток «Морфина сульфат», 10 мг – $43,4 \pm 5$ нг · ч/мл за аналогичный период. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» для таблеток 30 мг примерно в 3,9 раза превышает аналогичную площадь под кривой для таблеток пролонгированного действия 10 мг, что свидетельствует о тенденции к линейному увеличению концентраций препарата при повышении дозы. Таким образом, можно сделать вывод о сопоставимых фармакокинетических свойствах препарата «Морфина гидрохлорид» отечественного производства и зарубежного препарата «Морфина сульфат». S. P. Baillie et al дополнительно было показано, что эквивалентные дозы морфина приводят к более высоким концентрациям в плазме у пожилых людей по сравнению с молодыми, перорально или в таблетках с замедленным высвобождением, что связано со сниженным метаболизмом при первом прохождении через печень и сниженным клиренсом в пожилой группе; что также можно наблюдать и в популяции включенных в исследование MRPH-04-17 онкологических пациентов с учетом среднего возраста участвовавших в исследовании пациентов (57 лет) и предшествующей перенесенной противоопухолевой терапии (потенциально гепато- и нефротоксичной) [13].

J. DRAKE et al провели изучение относительной биодоступности и изучили фармакокинетические профили пролонгированных форм морфина после приема препаратов Oramorph SR (OSR) и MST Continus (MST) в дозе 30 мг. Оценку проводили в ходе рандомизированного перекрестного исследования с участием 24 здоровых добровольцев мужского пола, получавших однократные пероральные (30 мг) дозы препаратов морфина натошак или после обильного завтрака. По результатам исследования было выявлено, что средние значения C_{max} , T_{max} , AUC_{0-24} были значительно выше у пациентов, получивших обильный завтрак по сравнению с субъектами, которые получали препараты натошак (таблица 1) [14].

Сравнительный анализ фармакокинетических данных в работе J. DRAKE et al, полученных на здоровых добровольцах и данных, полученных в ходе нашего исследования (MRPH-04-17), подтверждают сопоставимость фармакокинетических профилей различных препаратов морфина с учетом разности возрастов (более возрастная популяция в исследовании MRPH-04-17) и связанными с этим более высокими концентрациями морфина в плазме крови [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате изучения фармакокинетики установлено, что препарат «Морфина гидрохлорид» (таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 30 мг) обнаруживается в плаз-

Таблица 1. Сравнение усредненных значений фармакокинетических параметров после приема препаратов морфина, полученных при проведении клинических исследований по протоколам MRPH-04-17 ($M \pm SD$) и MRPH-09-16 ($M \pm SD$)

Table 1. Comparison of the average values of pharmacokinetic parameters after taking morphine preparations obtained during clinical trials using protocols MRPH-04-17 ($M \pm SD$) and MRPH-09-16 ($M \pm SD$)

Препарат/ ФК показатель	Морфина гидрохлорид, таблетки 30 мг пролонг (МЭЗ) (12 часов). Протокол исследования MRPH-04-17 ($M \pm SD$)		Морфина гидрохлорид, таблетки 10 мг короткого действия (8 часов). Протокол исследования MRPH-09-16 ($M \pm SD$)		МСТ континус, $M \pm SEM$ (10 мг, 12 часов)		Раствор для приема внутри $M \pm SEM$ (10 мг, 12 часов)	
	Однократный прием	Множественный прием (день 10)	Однократный прием	Множественный прием	Молодые	Пожилые	Молодые	Пожилые
C_{max}	30,67 $\pm$ 14,43	39,21 $\pm$ 27,1	27,08 $\pm$ 21,76	37,72 $\pm$ 19,22	5,5 $\pm$ 0,4	8,1 $\pm$ 1,0	10,8 $\pm$ 1,4	20,9 $\pm$ 3,7
T_{max}	2,58 $\pm$ 2,43	2,63 $\pm$ 1,43	1,8 $\pm$ 1,77	1,01 $\pm$ 0,48	3,9 $\pm$ 1,2	2,7 $\pm$ 0,4	0,7 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2
AUC_{0-t}	170,27 $\pm$ 88,49	211,9 $\pm$ 135,75	71,76 $\pm$ 53,41	142,25 $\pm$ 81,74	28,0 $\pm$ 3	43,4 $\pm$ 5	26,2 $\pm$ 2,7	61,7 $\pm$ 16,3
$T_{1/2}$	4,28 $\pm$ 1,77	14,46 $\pm$ 30,86	3,29 $\pm$ 3,96	4,26 $\pm$ 1,37	–	–	–	–

ме крови после приема внутрь через 15 минут. Максимальной концентрации в крови достигается через 3 часа, период полувыведения составляет в среднем 9 часов, максимальная концентрация составляет 36,52 нг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 апреля 2015 г. № 187н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению» Рекомендации Европейской ассоциации паллиативной помощи: «Белая книга: стандарты и нормы хосписной и паллиативной помощи».
2. 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.
3. Федеральный закон 361-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 [Распоряжение Правительства РФ от 01.07.2016 № 1403-р «об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») «повышение доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях»].
4. Невзорова Д. В., Абузарова Г. Р. Клинические рекомендации: хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. *Терапия*. 2017; 32: 69–75.
5. Абузарова Г. Р., Алексеева Г. С., Сарманаева Р. Р., Душакова Л. В. Современные возможности импортозамещения в лечении болевых синдромов у онкологических больных. *Исследования и практика в медицине*. 2014; 1(1): 8–15.
6. Палехов А. В., Введенская Е. С. Опиоидные анальгетики в терапии хронической боли: проблемы и перспективы. *Российский журнал боли*. 2015; 40(3): 56–63.
7. Berezikova O., Usenko O., Berezikov V., Sharafutdinov M. Access to Opioids in Two Regions of Russia. *Palliat. Med.* 2012; 26(4): 458–6.
8. Dowell D., Haegerich T. M., Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain United States. *JAMA*. 2016; 315(15): 1624–1645. Doi: 10.1001/jama.2016.1464.
9. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs*. 2012; 72(2): 181–90. Doi: 10.2165/11597260-000000000-00000.8.
10. 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.
11. Liao Q., Deng Y., Xie Z., Pan B., Zhang L. Rapid simultaneous determination of codeine and morphine in plasma using LC-ESI-MS/MS: application to a clinical pharmacokinetic study. *J Sep Sci*. 2009; 32(2): 202–211.
12. Ghassabian S., Moosavi S. M., Valero Y. G., Shekar K., Fraser J. F., Smith M. T. High-throughput assay for simultaneous quantification of the plasma concentrations of morphine, fentanyl, midazolam and their major metabolites using automated SPE coupled to LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2012; 903: 126–133.
13. Baillie S. P., Bateman D. N., Coates P. E., Woodhouse K. W. Age and the Pharmacokinetics of Morphine. *Age and Ageing*. 1989; 18(4): 258–262. Doi: 10.1093/ageing/18.4.258.

14. Drake J., Kirkpatrick C. T., Aliyar C. A., Crawford F. E., Gibson P., Horth C. E. Boehringer Ingelheim Ltd, Bracknell. Charterhouse Clinical Research Unit, The Royal Masonic Hospital, London, 3Ethical Pharmaceuticals Ltd, Ely, Bioanalytical Research Ltd, Ely and 5Biomedical Consultant, Cytops, High Wycombe, UK.

REFERENCES

1. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 14, 2015 No. 187n «On approval of the Procedure for the provision of palliative care for adults» Recommendations of the European Association of Palliative Care: «White Paper: standards and norms of hospice and palliative care» (in Russ.).
2. Abuzarova G. R., Alekseeva G. S., Nigmatullina Z. Sh., Kuznetsov S. V. Availability of narcotic analgesics for the treatment of pain in Oncology. *Russian journal of pain*. 2013; 3: 48–54 (in Russ.).
3. Federal law 361-FZ «On circulation of medicines» of 12.04.2010 [Order of the government of the Russian Federation of 01.07.2016 n 1403-R «on approval of the action plan («road map») «increasing the availability of narcotic drugs and psychotropic substances for medical use»] (in Russ.).
4. Nevzorova D. V., Abuzarova G. R. Clinical guidelines: chronic pain syndrome in adult patients requiring palliative care. *Therapy*. 2017; 32: 69–75. (in Russ.).
5. Abuzarova G. R., Alekseeva G. S., Sarmanaeva 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 Russ.).
6. 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 Russ.).
7. Berezikova O., Usenko O., Berezikov V., Sharafutdinov M. Access to Opioids in Two Regions of Russia. *Palliat. Med.* 2012; 26(4): 458–6.
8. Dowell D., Haegerich T. M., Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain United States. *JAMA*. 2016; 315(15): 1624–1645. Doi: 10.1001/jama.2016.1464.
9. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs*. 2012; 72(2): 181–90. Doi: 10.2165/11597260-000000000-00000.8.
10. 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 Russ.).
11. Liao Q., Deng Y., Xie Z., Pan B., Zhang L. Rapid simultaneous determination of codeine and morphine in plasma using LC-ESI-MS/MS: application to a clinical pharmacokinetic study. *J Sep Sci*. 2009; 32(2): 202–211.
12. Ghassabian S., Moosavi S. M., Valero Y. G., Shekar K., Fraser J. F., Smith M. T. High-throughput assay for simultaneous quantification of the plasma concentrations of morphine, fentanyl, midazolam and their major metabolites using automated SPE coupled to LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2012; 903: 126–133.
13. Baillie S. P., Bateman D. N., Coates P. E., Woodhouse K. W. Age and the Pharmacokinetics of Morphine. *Age and Ageing*. 1989; 18(4): 258–262. Doi: 10.1093/ageing/18.4.258.
14. Drake J., Kirkpatrick C. T., Aliyar C. A., Crawford F. E., Gibson P., Horth C. E. Boehringer Ingelheim Ltd, Bracknell. Charterhouse Clinical Research Unit, The Royal Masonic Hospital, London, 3Ethical Pharmaceuticals Ltd, Ely, Bioanalytical Research Ltd, Ely and 5Biomedical Consultant, Cytops, High Wycombe, UK.