

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© СИДОРОВ А.В., 2017

УДК 615.212.7.03:616-006.04].032.77

Сидоров А.В.

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ФЕНТАНИЛА: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ЧАСТЬ 2. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ФОРМ ФЕНТАНИЛА*

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, г. Ярославль, Россия

Во второй части статьи обобщены факторы, оказывающие влияние на фармакокинетику фентанила, в форме трансдермальной терапевтической системы. Приведены результаты исследования генетических факторов, которые могут обуславливать индивидуальную вариабельность действия фентанила. Рассмотрены основные принципы применения трансдермальных форм фентанила с точки зрения дозирования, аппликации пластыря, оценки эффективности, учёта нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий. Кроме того, проанализированы наиболее частые ошибки, возникающие при применении трансдермальных опиоидов.

Ключевые слова: онкологическая боль; трансдермальная система фентанила; фармакокинетика; фармакогенетика.

Для цитирования: Сидоров А.В. Трансдермальные формы фентанила: фармакологические аспекты терапии онкологических пациентов. Часть 2. Особенности применения трансдермальных форм фентанила. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (5): 238–245. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-5-238-245>

Для корреспонденции: Сидоров Александр Вячеславович, д-р мед. наук, доцент кафедры фармакологии. E-mail: alekssidorov@ya.ru.

Sidorov A.V.

TRANSDERMAL FENTANYL: PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THERAPY IN CANCER PATIENTS. PART 2. APPLICATION FEATURES OF TRANSDERMAL FENTANYL FORMULATIONS

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, 150000, Russian Federation

Second part of the article summarizes factors influencing transdermal phentanyl pharmacokinetics. Data obtained from genetic studies of factors that could explain the individual variability in fentanyl activity are given. Main aspects of transdermal fentanyl administration with regard to the dosage, patch application and efficacy assessment as well as adverse effects and drug interactions are reviewed. Besides the most common medication errors related to transdermal opioid are analyzed.

Keywords: cancer pain; fentanyl transdermal system; pharmacokinetics; pharmacogenetics.

For citation: Sidorov A.V. Transdermal Fentanyl: Pharmacological Aspects of Therapy in Cancer Patients. Part 2. Application features of transdermal fentanyl formulations. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22(5): 238–245. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-5-238-245>

For correspondence. Aleksander V. Sidorov, MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Yaroslavl, 150000, Russian Federation. E-mail: alekssidorov@ya.ru.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study was financially supported by Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Received 26 January 2017

Accepted 16 February 2017

Факторы, обуславливающие вариабельность фармакокинетики фентанила в форме трансдермальных терапевтических систем

На всасывание лекарственного вещества через кожу существенное влияние оказывают индивидуальные особенности пациента: строение и свойства кожи, интенсивность регионарного кровообращения, возраст и др. В частности, абсорбция фентани-

ла при аппликации пластыря на поверхность грудной клетки была приблизительно на 25% ниже, чем при аппликации на верхнюю треть плеча или спину [1, 2]. С увеличением возраста пациента абсорбция фентанила в системный кровоток из трансдермальных терапевтических систем (ТТС) снижается в силу инволюционных изменений кожи [3]. В одном из исследований показано, что степень абсорбции фентанила из ТТС парадоксально варьирует у пациентов с различной локализацией рака: при раке молочной

*Часть 1 см. в № 3, 2017, стр. 122–130.

железы или раке желудочно-кишечного тракта она была выше, чем при раке лёгких [3].

На всасывание фентанила существенное влияние оказывает температура тела. Данному вопросу были посвящены несколько исследований. Влияние локального повышения температуры тела на фармакокинетику фентанила из ТТС резервуарного типа изучалось группой учёных в двух исследованиях перекрёстного дизайна с двумя и тремя периодами наблюдения [4, 5]. В этих исследованиях продемонстрировано увеличение максимальной концентрации (C_{max}) и AUC (площадь под кривой изменения концентрации во времени) фентанила под воздействием внешних источников тепла. На основании наблюдений в 2005 г. и повторных наблюдений в 2007 г. FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) выпустило информационные сообщения, содержащие предупреждение об опасности применения фентанилового пластыря в сочетании с любым источником тепла (недопустимость сочетания) или в случае лихорадки (необходимость немедленной консультации с врачом при температуре тела 39°C и выше) [6]. К.Т. Мооре и соавт. [7] исследовали влияние внешнего источника тепла на фармакокинетику фентанила из ТТС резервуарного и матричного типов в дозировке 25 мкг/ч у 20 здоровых добровольцев. Пластыри апплицировали на 36 ч, тепловое воздействие грелкой осуществлялось в периоды 0–10 ч и 26–36 ч после аппликации пластыря, температура кожи достигала $36\text{--}37^{\circ}\text{C}$. Локальное воздействие внешнего источника тепла в период 0–10 ч приводило к значимому возрастанию концентрации фентанила в плазме к 10 ч: при применении резервуарной ТТС на 81%, а при использовании матричной ТТС – на 61% по сравнению с концентрацией фентанила при аппликации пластыря без грелки. Площадь под фармакокинетической кривой фентанила (AUC_{0-10}) возросла соответственно на 120 и 184%. В то же время тепловое воздействие в период 26–36 ч приводило к минимальным изменениям оцениваемых фармакокинетических параметров.

Таким образом, лихорадка, внешние источники тепла в виде грелок, одеял с подогревом и прочих приспособлений подобного рода, воздействие жаркой и влажной окружающей среды (сауна, баня, солнечные ванны и т. п.), а также локальная вазодилатация вследствие применения соответствующих лекарственных препаратов могут способствовать интенсификации регионарного кровотока в коже и повлечь за собой увеличение скорости всасывания фентанила в системный кровоток. Повышение концентрации фентанила в крови увеличивает риск угнетения дыхания даже у толерантных к опиоидам пациентов. Кроме того, в случае одновременного применения препаратов, подавляющих ЦНС, может усиливаться их угнетающее действие, что является опасным прежде всего в отношении дыхательного центра.

Помимо вышеупомянутых факторов, влияющих на абсорбцию фентанила из ТТС, меж- и внутрииндивидуальная вариабельность фармакокинетики фентанила может обуславливаться различиями в его распределении, метаболизме и экскреции, которые не зависят от лекарственной формы препарата. Следует учитывать, что высоколипофильный фентанил

прочно связывается с белками плазмы крови, имеет большой объём распределения ($3,5\text{--}8,0$ л/кг) и относительно высокий клиренс ($30\text{--}72$ л/ч) [8]. После распределения в хорошо васкуляризованные органы фентанил перераспределяется в мышечную и жировую ткани. Фентанил подвергается интенсивному метаболизму в печени с образованием неактивных продуктов [9]. Полагают, что основную роль в метаболизме фентанила, как и ряда других опиоидов, играет изофермент 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4), опосредующий реакцию N-деалкилирования пиперидинового цикла фентанила и образование неактивного метаболита норфентанила [10]. Менее 1% фентанила метаболизируется путем гидролиза амидной связи или гидроксилирования алкильной группы в неактивные деспропионилфентанил, гидроксифентанил и гидроксинорфентанил [10, 11]. В метаболизме фентанила участвуют также изоформы CYP3A5 и CYP3A7 [10, 12]. Результаты недавнего проведенного исследования свидетельствуют о возможном существовании дополнительного, пока неизвестного пути метаболизма фентанила, который наряду с CYP3A4-опосредованным N-деалкилированием может отвечать за элиминацию значительной доли препарата [13]. Неактивные метаболиты и около 10% фентанила в неизменённом виде экскретируются из организма преимущественно почками [11].

Е.Л. Kuip и соавт. выполнили систематический обзор исследований различных лекарственных форм фентанила с целью определения факторов, оказывающих значимое влияние на фармакокинетику фентанила [8]. Авторы пришли к заключению, что клинически значимое влияние на фармакокинетику фентанила оказывает применение ингибиторов и индукторов CYP3A4, наличие у пациента печёночной недостаточности, а также воздействие на пластырь внешних источников тепла. Так, одновременное применение фентанила с сильными ингибиторами CYP3A4, в частности противогрибковыми средствами – кетоконазолом и вориконазолом, антиретровирусным препаратом ритонавиром, приводит к увеличению AUC фентанила в $1,3\text{--}2,7$ раза; итраконазол и умеренный ингибитор CYP3A4 флуконазол несколько снижают клиренс фентанила, однако величину AUC существенно не изменяют. Возрастание концентрации фентанила в крови в результате ингибирования его метаболизма в печени повышает риск развития нежелательных явлений, в том числе жизнеугрожающего угнетения дыхания. Напротив, одновременное применение с индукторами CYP3A4 приводит либо к уменьшению AUC фентанила (например, в случае назначения рифампицина – в 2,6 раза), либо к увеличению клиренса фентанила (при сочетании с фенобарбиталом или карбамазепином – в 2 раза), что может снижать эффективность препарата. Карбамазепин часто используется как адъювант опиоидов, особенно при лечении нейропатической боли у онкологических больных. Будучи одновременно и субстратом, и индуктором CYP3A4, карбамазепин обладает свойством аутоиндукции метаболизма, что приводит к уменьшению его собственного эффекта при повторном приёме.

Кроме того, на основании имеющихся данных авторы вышеупомянутого обзора указывают на необходимость соблюдения мер предосторожности при назначении фентанила пожилым пациентам в силу

изменения абсорбции и метаболизма лекарственного вещества. В вариабельность фармакокинетики фентанила также вносит вклад генетический полиморфизм, в частности полиморфизм гена *CYP3A5**3, однако для более точной оценки необходимы дальнейшие исследования. Влияние индекса массы тела (ожирения, кахексии) и гендерных особенностей на фармакокинетику фентанила остаётся спорным, а роль ряда других факторов, например, концентрации альбумина в крови, – не доказанной вследствие противоречивости результатов опубликованных исследований. Последнее отнюдь не означает, что данными факторами можно пренебрегать. Необходимо максимально полно учитывать свойства фентанила и разнообразные обстоятельства, которые могут изменять его фармакокинетику. Это позволит предупредить возможные побочные эффекты и повысить эффективность терапии.

Аспекты фармакогенетики фентанила

Как известно, действие фентанила реализуется преимущественно посредством возбуждения μ -опиатных рецепторов. На клеточном уровне это приводит к ингибированию аденилатциклазы и уменьшению содержания цАМФ; открытию постсинаптических калиевых каналов и увеличению выхода ионов калия, что обуславливает гиперполяризацию постсинаптической мембраны и снижение возбудимости; блокаде пресинаптических кальциевых каналов и уменьшению входа кальция, что нарушает высвобождение глутамата, субстанции P из афферентных нервных окончаний [14, 15].

Выраженность типичных эффектов опиоидов (анальгезия, угнетение дыхания, сонливость, тошнота, рвота и снижение моторики ЖКТ) может иметь индивидуальную вариабельность, обусловленную одиночным нуклеотидным полиморфизмом гена μ 1-опиатного рецептора (*OPRM1*), известного как *118A>G* [16, 17]. Вследствие данной мутации происходит замена аденина на гуанин в 118 сайте гена μ 1-опиатного рецептора, которая приводит к замещению аспарагина на аспаргат в 40-й позиции аминокислотной последовательности μ 1-опиатного рецептора (Asn40Asp) и изменению его экстрацеллюлярной части. Данная мутация встречается у 4% афроамериканцев, приблизительно у 16% европейцев и более чем у 40% лиц в некоторых азиатских популяциях [18]. При этом изменяется экспрессия μ 1-опиатных рецепторов в некоторых областях головного мозга, внутриклеточная передача сигнала и, возможно, аффинитет рецепторов к опиоидам [19, 20]. Это ассоциируется со снижением анальгетического эффекта опиоидов, в т. ч. фентанила [21, 22]. Установлено, что полиморфизм *OPRM1 118A>G* влияет на потребность в дополнительном обезболивании, а также на выраженность нежелательных явлений (тошноты, сонливости) и частоту рвоты у больных в послеоперационном периоде – они были значимо выше в группе носителей мутантного G-аллеля [23].

Другим обсуждаемым вариантом одиночного нуклеотидного полиморфизма, который может изменять реакцию пациентов на опиоиды, является полиморфизм катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) *1947G>A*, а также сочетание полиморфизма *COMT 1947G>A* и *OPRM1 118A>G* [24, 25]. Полиморфизм *COMT 1947G>A* приводит к замене валина на мети-

он в 158-й позиции аминокислотной последовательности *COMT (Val158Met)* и значительному изменению активности данного фермента, которая у гомозиготных носителей мутантного аллеля A снижена в 3–4 раза [24]. Снижение активности *COMT* и, следовательно, увеличение содержания катехоламинов в структурах антиноцицептивной системы могут приводить к усилению нисходящих ингибиторных влияний на проведение боли. Показано, что интенсивность боли у носителей генотипа AA была ниже [23]. Стимуляция адренергических систем ЦНС вызывает увеличение количества опиоидных рецепторов и изменение потребности в наркотических анальгетиках [24]. Так, у пациентов с онкологической болью, являющихся носителями генотипа *COMT AA*, адекватная анальгезия достигалась при меньшей потребности в морфине, чем у носителей генотипа AG и GG, соответственно на 23 и 63% [25]. У носителей генотипа *OPRM1 AA* потребность в морфине была на 93% ниже по сравнению с носителями генотипа GG. У носителей комбинации *COMT-OPRM1 AA-AA* отмечалась наименьшая потребность в опиоиде.

Наконец, был обнаружен полиморфизм калиевых каналов *Kir3.2*, по-видимому, играющий роль фармакогенетического модулятора эффектов опиоидов. В частности, генотип *KCNJ6 AA* ассоциируется с повышением потребности в опиоидах, в том числе в фентаниле [26].

В нескольких исследованиях изучался полиморфизм генов, потенциально влияющий на фармакокинетику фентанила. Наибольшее значение придаётся полиморфизму генов *CYP3A4* и *CYP3A5*, участвующих в метаболизме фентанила. Метаболический полиморфизм подсемейства *CYP3A* известен достаточно давно, однако молекулярные подтверждения генетического полиморфизма появились только в последнее время. Наиболее частой формой генетических вариаций *CYP3A* является одиночный нуклеотидный полиморфизм. К настоящему времени идентифицировано более 40 одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена *CYP3A4*. В частности, в китайской популяции пациентов ($n = 88$), перенёвших операцию на печени и жёлчных путях, была установлена ассоциация генетического полиморфизма *CYP3A4*1G* (мутация *20230G>A*) с замедлением метаболизма фентанила в микросомах печени *in vitro* [27]. У гомозигот по мутантному аллелю **1G/*1G* скорость метаболизма фентанила составляла $0,85 \pm 0,37$ нмоль/мин/мг, тогда как у носителей дикого типа **1/*1* и у гетерозигот **1/*1G* она была значимо выше – соответственно $1,89 \pm 0,58$ и $1,82 \pm 0,65$ нмоль/мин/мг ($p < 0,05$). Уровень экспрессии гена *CYP3A4* (количество мРНК) в ткани печени у гомозигот дикого типа был значимо выше, чем у гетерозигот, а в группе гомозигот по мутантному аллелю он был наименьшим в сравнении с двумя другими группами ($p < 0,05$). При этом скорость метаболизма не зависела от пола, возраста и патологии печени. В ранее выполненном исследовании показано, что при генетическом полиморфизме *CYP3A4*1G* снижается активность *CYP3A* и потребность в фентаниле для терапии боли у женщин, перенёвших гинекологические операции [28]. В японской популяции пациентов со злокачественными заболеваниями, применявших резервуарную ТТС фентанила в качестве обезболивающей терапии, установлено, что полиморфизм *CYP3A5*3* оказывает

влияние на фармакокинетику и увеличивает частоту центральных нежелательных явлений фентанила у гомозигот по мутантному аллелю (*CYP3A5*3/*3*) [29].

Известен полиморфизм гена *ABCB1*, кодирующего синтез гликопротеина Р (Р-gp), для которого фентанил является субстратом [30]. Напомним, Р-gp продуцируется геном множественной лекарственной резистентности *MDR*, локализуется на апикальной мембране эндотелиальных клеток капилляров мозга и выполняет роль активного транспортера ксенобиотиков из эндотелиоцита обратно в кровотоки [31]. Нарушение функции Р-gp может приводить к увеличению поступления фентанила в ЦНС и усилению его эффектов. Обсуждается роль трёх одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена *ABCB1*: *1236C>T*, *2677G>T/A* и *3435C>T*. В исследовании с участием 126 пациентов корейской популяции, которым на фоне спинномозговой анестезии бупивакаинном (10–15 мг) внутривенно вводили раствор фентанила (2,5 мкг/кг массы тела), было показано, что у пациентов с генотипами *1236TT*, *2677TT* и *3435TT* развивается более раннее (в течение первых 2–3 мин) и глубокое угнетение дыхания (частота дыхания составляла 65–73% от исходной) по сравнению с устойчивыми к действию фентанила лицами с генотипами *1236CC*, *2677GG* и *3435CC* (частота дыхания у которых составляла 83–85% от исходной) [32]. Однако необходимость в кислородотерапии значимо между группами не различалась, а отмечалась лишь тенденция к её увеличению у носителей генотипов *1236T* и *3435T*. Напротив, в исследовании с участием 83 пациентов турецкой популяции, которые находились в схожих условиях (спинальная анестезия и внутривенное введение фентанила в дозе 2,5 мкг/кг), не выявлено существенного влияния полиморфизма гена *ABCB1* на седативный эффект и угнетение дыхания, вызываемые фентанилом [33]. Тем не менее в японской популяции онкологических пациентов, применявших резервуарный тип ТТС фентанила, показано, что генотип *ABCB1 1236TT* ассоциировался со снижением потребности в дополнительных анальгетиках [29].

В отличие от факторов, блокирующих прохождение фентанила через гематоэнцефалический барьер, механизм его транспортировки в нейроны, как и других ксенобиотиков, до сих пор точно не установлен. Он может осуществляться пассивной диффузией или активным транспортом с помощью пока не известного переносчика [14, 15].

Z. Y. Ren и соавт. (2015) выполнили систематический обзор 59 исследований с последующим метаанализом 23 из них (общее число пациентов составило 5902) с целью оценки влияния генетических вариаций на чувствительность к опиоидам у пациентов с послеоперационной болью [34]. Проанализирован ряд одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов, влияющих на метаболизм опиоидов, транспорт через гематоэнцефалический барьер, взаимодействие с рецепторами, а также функционирование ионных каналов. Установлено, что наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм $\mu 1$ -опиатного рецептора *OPRM1 118A>G*, который ассоциируется с более высокой, чем у лиц с гомозиготами *118AA* (дикий тип), потребностью в опиоидах и балльной оценкой интенсивности боли, а также менее частой тошнотой

и рвотой в течение первых 24 ч (но не 48 ч) послеоперационного периода. Также определено, что носителям гена *CYP3A4*1G* в течение первых суток после операции требуется меньше опиоидов, чем гомозиготам *CYP3A4*1/*1*.

Необходимо подчеркнуть, что влияние генетического полиморфизма на эффекты опиоидов, в том числе фентанила, выявленное в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов неонкологического профиля, нельзя напрямую экстраполировать на больных, страдающих злокачественными новообразованиями, в силу наличия большого количества вмешивающихся и взаимовлияющих факторов. Результаты фармакогенетических исследований, проведённых в популяции больных онкологическими заболеваниями, достаточно противоречивы и пока не позволяют выработать конкретные практические рекомендации по назначению опиоидов. Однако они дают представление о многофакторности индивидуально обусловленных реакций пациентов на лекарственные препараты. Дальнейшее изучение отдельных полиморфизмов генов и их сочетаний, ответственных за формирование болевого ощущения, а также влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику анальгетиков, будет способствовать приближению персонализированного подхода к назначению обезболивающей терапии с индивидуальным определением дозы препарата для достижения оптимальной анальгезии и минимизации нежелательных явлений. Пока же подбор дозы фентанила осуществляется эмпирическим путем.

Принципы дозирования ТТС фентанила

Доза фентанила в форме ТТС подбирается индивидуально с учётом длительности приёма и дозы опиоидных препаратов в предшествующий период. В настоящее время доступны ТТС фентанила, высвобождающие активное вещество в течение 72 ч со скоростью 12,5; 25; 50; 75 и 100 мкг/ч [2, 35]. В результате в организм пациента поступает соответственно 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 и 2,4 мг фентанила за 1 сут. Для достижения дозы, превышающей 100 мкг/ч, допустимо одновременное применение нескольких пластырей. Однако если доза ТТС фентанила превышает 300 мкг/ч, следует рассмотреть возможность применения дополнительных или альтернативных методов обезболивания или альтернативных способов введения опиоидов [2, 35].

Наиболее оправданно применение ТТС фентанила у толерантных к опиоидам пациентов со стабильной потребностью в опиоидах [36]. В данном случае снижается риск передозировки и развития серьёзных нежелательных явлений. Перевод пациента на ТТС фентанила осуществляют с учётом суточной дозы перорально принимаемого морфина, используя таблицу, приводимую в инструкции по медицинскому применению ТТС фентанила. Ротацию с инъекционного морфина или другого опиоида на ТТС фентанила осуществляют посредством предварительного определения эквивалентной дозы перорального морфина на основании таблицы, также приводимой в инструкции по медицинскому применению ТТС фентанила. При этом необходимо учитывать сопутствующее медикаментозное лечение, общее состояние здоровья больного и тяжесть заболевания. Дозировка фентанила, определяемая

таким способом, является расчётной и приближительной, поэтому в последующем может потребоваться её корректировка.

Поскольку концентрация фентанила в крови в течение первых 24 ч после аппликации ТТС нарастает постепенно, начальная оценка максимального обезболивающего эффекта препарата может быть проведена не ранее чем через 24 ч с момента аппликации пластыря [2, 35]. По этой же причине при переходе на ТТС фентанила и первой аппликации пластыря прежнюю обезболивающую терапию следует отменять постепенно [2, 35] во избежание возникновения синдрома отмены и прорывов боли (учащения их эпизодов). Методическими рекомендациями ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» предусматривается сохранение прежней обезболивающей терапии в течение первых суток после перевода пациента на ТТС фентанила [37]. Другим подходом является назначение короткодействующего опиоида (в лекарственной форме с немедленным высвобождением вещества) каждые 3–4 часа на протяжении первых 12–16 ч после первой аппликации ТТС фентанила с целью профилактики синдрома отмены [38]. Разовая доза такого препарата составляет 10–15% от суточной дозы опиоида, применявшегося до перевода пациента на ТТС фентанила. Дополнительно предусматривается приём короткодействующего опиоида для купирования прорывов боли «по потребности» в дозе 10–15% от суточной дозы прежде принимаемого опиоида. Проблема заключается в том, что в РФ нет короткодействующих препаратов опиоидов в неинвазивных формах, за исключением просидола в форме трансбуккальных таблеток. Чаще всего в качестве короткодействующего опиоида для купирования прорывов боли, а также с целью титрования дозы используется инъекционная форма 1% раствора морфина гидрохлорида. В любом случае для купирования прорывов боли пациент должен быть обеспечен препаратом короткого и быстрого действия [36, 37].

В период между 24 и 72 ч после первого нанесения пластыря, на который приходится пик концентрации фентанила в плазме крови, необходимо особенно тщательно контролировать развитие нежелательных явлений, в том числе у пациентов, хорошо переносивших опиоидную терапию ранее. При недостаточном обезболивающем эффекте дозу трансдермального фентанила увеличивают за один раз на 12,5 или 25 мкг/ч, однако необходимо учитывать состояние пациента и потребность в дополнительном обезболивании [2, 35].

В том случае если необходимо прервать применение ТТС фентанила, замену на любые другие опиоиды следует проводить постепенно, начиная с низкой дозы и медленно её повышая. Это связано с длительным периодом полувыведения фентанила при применении в трансдермальной форме, который составляет в среднем 17 ч.

Принципы применения и ошибки, возникающие при применении ТТС фентанила

Н. Lövborg и соавт. проанализировали основные ошибки применения (medication errors) трансдермальных форм опиоидов на основании сообщений о нежелательных явлениях, поступивших в региональную систему регистрации происшествий провинции Эстергётланд (Östergötland, Швеция) в период 2004–

2011 гг. [39]. Ошибка применения лекарственного препарата определялась, согласно J.K. Aronson, как «неудача в процессе лечения, которая причиняет или может причинить вред здоровью пациента». Анализировались ошибки, возникшие на этапе назначения, отпуска препарата и применения препарата пациентом. Всего авторами идентифицирована 151 ошибка. Тремя наиболее распространёнными ошибками оказались следующие: несвоевременная аппликации пластыря – 67 (44%) случаев (из них: 62 – позже, а 2 – раньше положенного срока, в 3 случаях о сроках точно не известно); неверная доза – 34 (23%) случая; пропуск очередной дозы – 20 (13%) случаев. Часть ошибок – 118 (78%) – возникали на этапе применения препарата пациентом. О причинении вреда здоровью сообщалось в 26 (17%) случаях, 2 (1%) из которых расценены как серьёзные (тошнота/рвота и угнетение дыхания). Наиболее частым последствием ошибок, возникающих при применении ТТС-опиоидов, было развитие болевого синдрома. Авторы пришли к выводу о необходимости совершенствования существующей практики применения трансдермальных опиоидов, в том числе посредством образовательных мероприятий.

Понимание основных фармакокинетических параметров ТТС фентанила позволяет избежать многих ошибок и добиться эффективного контроля болевого синдрома. Несмотря на то что фентанил обнаруживается в плазме крови уже спустя 1–2 ч после первой аппликации пластыря, достижение терапевтической концентрации и развитие анальгетического эффекта происходит в течение 12–24 ч. Поскольку наступление обезболивающего действия при первом применении ТТС медленное, данная лекарственная форма не предназначена для купирования острого болевого синдрома, а также прорывов боли у онкологических больных. Стационарная концентрация фентанила в плазме крови (C_{ss}) устанавливается через 144 ч, т.е. после второй 72-часовой аппликации пластыря [2, 35, 40].

Максимальная концентрация фентанила в плазме крови (C_{max}) пропорциональна скорости высвобождения фентанила из пластыря и составляет 0,3; 0,6; 1,4; 1,7 и 2,5 нг/мл соответственно для ТТС 12,5, 25, 50, 75 и 100 мкг/ч, сохраняя свою величину при достижении стационарного состояния [14]. Концентрация фентанила в плазме крови, сопровождающаяся развитием минимального анальгетического эффекта у пациентов, ранее не применявших опиоидные анальгетики, находится в пределах 0,3–1,5 нг/мл; концентрация фентанила выше 2,0 нг/мл ассоциируется со значимым увеличением частоты нежелательных эффектов [2, 41]. В связи с этим у пациентов, ранее не получавших опиоиды, начальная дозировка ТТС фентанила не должна превышать 25 мкг/ч [2, 35].

Во избежание серьёзных последствий неправильного применения ТТС фентанила (прежде всего угнетения дыхания) необходимо разъяснять пациентам и лицам, обеспечивающим уход, ключевые правила применения препарата [42]. ТТС фентанила следует наносить на плоскую поверхность неповрежденной и необлучённой, абсолютно сухой кожи туловища или плеча. Для аппликации рекомендуется выбрать место с минимальным волосным покровом (предпочтительно без волосного покрова). Перед нанесе-

нием волосы на месте аппликации следует состричь, но не сбривать, чтобы не вызвать микроповреждения кожи. Если перед нанесением пластыря место аппликации необходимо вымыть, то это нужно сделать с помощью чистой воды без мыла, спирта и прочих средств, т.к. они могут вызывать раздражение кожи или изменять её свойства. Пластырь следует наносить сразу после извлечения из пакета, плотно прижимая ладонью к месту аппликации примерно на 30 с. Необходимо убедиться, что пластырь плотно прилегает к коже, особенно по краям. Новый пластырь нужно всегда накладывать на другой участок кожи, не захватывая место предыдущей аппликации. На прежнее место аппликации пластырь можно накладывать повторно не ранее чем через 7 дн. Пластырь не следует делить или разрезать. Так как пластырь защищён водонепроницаемой наружной защитной пленкой, его можно не снимать при кратковременном пребывании под душем [2, 35].

После удаления ТТС период полувыведения фентанила составляет 17 ч при однократном применении и до 31 ч при многократном использовании [2]. Это следует учитывать в случае назначения лекарственных средств, угнетающих ЦНС, и прочих препаратов, вступающих с опиоидами в лекарственные взаимодействия и усиливающих их эффект: анксиолитиков, общих анестетиков, нейролептиков, седативных препаратов, миорелаксантов, барбитуратов, антигистаминных препаратов с седативным эффектом, сильных ингибиторов СУРЗА4 (например, ритонавира, кетоконазола, итраконазола, макролидов), а также гипотензивных средств и пр. Алкоголь также усиливает угнетающее действие опиоидов на ЦНС. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) повышают эффект наркотических анальгетиков, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью. Поэтому не рекомендуется принимать опиоиды, в том числе в форме ТТС, в течение всего периода применения ингибиторов МАО, а также в течение 14 дн после их отмены [2, 35].

Пациент и лица, осуществляющие уход за ним, должны быть предупреждены о том, что в случае появления затруднения дыхания пластырь с фентанилом необходимо незамедлительно удалить, срочно вызвать врача и поддерживать вербальный контакт с пациентом, постараться его активизировать и попросить дышать глубже. Угнетение дыхания вследствие передозировки опиоидом купируется внутривенным медленным введением 0,4–2,0 мг налоксона, при необходимости дозу можно ввести повторно через 2–3 мин вплоть до появления равномерного дыхания и восстановления сознания. Максимальная продолжительность действия налоксона составляет 45 мин, поэтому может потребоваться дополнительное введение препарата при возобновлении симптомов угнетения дыхания.

Заслуживает внимания также то обстоятельство, что некоторые пациенты не воспринимают применение терапевтических пластырей как приём лекарственного препарата. Соответственно, при опросе они могут не сообщить о приёме опиоида. С другой стороны, поскольку современные ТТС являются компактными, тонкими и прозрачными, их бывает трудно обнаружить на теле. Поэтому при сборе лекарственного анамнеза у онкологического пациента не лишним будет уточнить вопрос о применении им

терапевтических пластырей. Прежде всего, это актуально в условиях оказания помощи на дому и в прочих ситуациях, когда отсутствует доступ к медицинской документации пациента.

Заключение

ТТС фентанила – эффективное средство терапии хронического болевого синдрома умеренной и сильной интенсивности у толерантных к опиоидам пациентов. При равной эффективности в сравнении с пероральными формами морфина трансдермальные системы фентанила реже вызывают такие типичные для опиоидов нежелательные эффекты, как запор, тошнота, рвота и сонливость, и способствуют повышению качества жизни пациентов. Коммерческий успех трансдермальной формы фентанила обусловил живой интерес к ней со стороны фармацевтической отрасли, и тому числе отечественных предприятий, и модернизацию самой лекарственной формы, ознаменовавшуюся появлением мембранно-матричной ТТС (препарат Фендивия®). При этом удобство и простота применения данной лекарственной формы никоим образом не должны умалять серьёзного отношения к препарату, содержащему наиболее сильный опиоидный анальгетик. Необходимость учёта особенностей всех этапов фармакокинетики трансдермального фентанила и факторов, которые могут обуславливать индивидуальную вариабельность действия препарата, принципиально важна для достижения высокой эффективности и максимальной безопасности терапии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование имело спонсорскую поддержку (компания «Такеда»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению ТТС бупренорфина (Транстек®).
2. Инструкция по медицинскому применению ТТС фентанила (Фендивия®).
3. Solassol I., Caumette L., Bressolle F. et al. Inter- and intra-individual variability in transdermal fentanyl absorption in cancer pain patients. *Oncol. Rep.* 2005;14(4):1029–36.
4. Shomaker T.S., Zhang J., Ashburn M.A. Assessing the impact of heat on the systemic delivery of fentanyl through the transdermal fentanyl delivery system. *Pain Med.* 2000; 1: 225–30.
5. Ashburn M.A., Ogden L.L., Zhang J., Love G., Basta S.V. The pharmacokinetics of transdermal fentanyl delivered with and without controlled heat. *J. Pain.* 2003; 4: 291–7.
6. FDA Public Health Advisory: Important Information for the Safe Use of Fentanyl Transdermal System (Patch). (12/21/2007) Доступно по ссылке: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm051257.htm (дата обращения: 18.12.2016).
7. Moore K.T., Sathyan G., Richarz U. et al. Randomized 5-treatment crossover study to assess the effects of external heat on serum fentanyl concentrations during treatment with transdermal fentanyl systems. *J. Clin. Pharmacol.* 2012; 52: 1174–85.
8. Kuip E.J., Zandvliet M.L., Koolen S.L., Mathijssen R.H., Rijt C.C. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016. doi: 10.1111/bcp.13129. [Epub ahead of print].
9. Schneider E., Brune K. Opioid activity and distribution of fentanyl metabolites. Naunyn. *Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1986; 334(3): 267–74.

10. Labroo R.B., Paine M.F., Thummel K.E., Kharasch E.D. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25(9): 1072–80.
11. Grond S., Radbruch L., Lehmann K.A. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin. Pharmacokinet.* 2000; 38(1): 59–89.
12. Jin M., Gock S.B., Jannetto P.J. et al. Pharmacogenomics as molecular autopsy for forensic toxicology: genotyping cytochrome P450 3A4*1B and 3A5*3 for 25 fentanyl cases. *J. Anal. Toxicol.* 2005; 29(7): 590–8.
13. Ziesenitz V.C., König S.K., Mahlke N.S., Skopp G., Burhenne J., Mikus G. Pharmacokinetic interaction of intravenous fentanyl with ketoconazole. *J. Clin. Pharmacol.* 2015; 55(6): 708–17.
14. Lötsch J., Walter C., Parnham M.J., Oertel B.G., Geisslinger G. Pharmacokinetics of Non-Intravenous Formulations of Fentanyl. *Clin. Pharmacokinet.* 2013; 52: 23–36.
15. Page C.P., Curtis M.J., Walker M.J.A., Hoffman B.B. *Integrated Pharmacology*. 3d ed. Elsevier Ltd. 2006.
16. Zhang Y., Wang D., Johnson A.D., Papp A.C., Sadee W. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(38): 32618–24.
17. Pasternak G.W. Molecular insights into mu opioid pharmacology: From the clinic to the bench. *Clin. J. Pain.* 2010; 26 (Suppl 10): S3–9.
18. Schwantes-An T.H., Zhang J., Chen L.S., Hartz S.M., Culverhouse R.C., Chen X. et al. Association of the OPRM1 Variant rs1799971 (A118G) with Non-Specific Liability to Substance Dependence in a Collaborative de novo Meta-Analysis of European-Ancestry Cohorts. *Behav. Genet.* 2016; 46(2): 151–69.
19. Oertel B.G., Kettner M., Scholich K., Renne C., Roskam B., Geisslinger G. et al. A common human micro-opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(10): 6530–5.
20. Mura E., Govony S., Racchi M., Carossa V., Ranzani G.N., Allegri M., van Schaik R.H. Consequences of the 118A>G polymorphism in the OPRM1 gene: translation from bench to bedside? *J. Pain. Res.* 2013; 6: 331–53.
21. Zhang W., Chang Y.Z., Kan Q.C. et al. Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia.* 2010; 65(2): 130–5.
22. Wu W.D., Wang Y., Fang Y.M., Zhou H.Y. Polymorphism of the micro-opioid receptor gene (OPRM1 118A>G) affects fentanyl-induced analgesia during anesthesia and recovery. *Mol. Diagn. Ther.* 2009; 13(5): 331–7.
23. Потапов А.Л., Бояркина А.В. Полиморфизм генов μ -опиоидного рецептора и катехол-о-метилтрансферазы влияет на предоперационное психологическое состояние пациентов и эффективность послеоперационной анальгезии наркотическими анальгетиками. *Анестезиология и реаниматология.* 2015. 3: 48–51.
24. Kolesnikov Y., Gabovits B., Levin A., Voiko E., Veske A. Combined catechol-O-methyltransferase and μ -opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesth. Analg.* 2011; 112(2): 448–53.
25. Reyes-Gibby C.C., Shete S., Rakvag T., Bhat S.V., Skorpen F., Bruera E. et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain.* 2007; 130(1–2): 25–30.
26. Lötsch J., Prüss H., Veh R.W., Doehring A. A KCNJ6 (Kir3.2, GIRK2) gene polymorphism modulates opioid effects on analgesia and addiction but not on pupil size. *Pharmacogenet. Genomics.* 2010; 20(5): 291–7.
27. Yuan J.J., Hou J.K., Zhang W., Chang Y.Z., Li Z.S., Wang Z.Y. et al. CYP3A4*1G Genetic Polymorphism Influences Metabolism of Fentanyl in Human Liver Microsomes in Chinese Patients. *Pharmacology.* 2015; 96(1–2): 55–60.
28. Zhang W., Chang Y.Z., Kan Q.C., Zhang L.R., Li Z.S., Lu H. et al. CYP3A4*1G genetic polymorphism influences CYP3A activity and response to fentanyl in Chinese gynecologic patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 66(1): 61–6.
29. Takashina Y., Naito T., Mino Y., Yagi T., Ohnishi K., Kawakami J. Impact of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on fentanyl pharmacokinetics and clinical responses in cancer patients undergoing conversion to a transdermal system. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2012; 27(4): 414–21.
30. Wandel C., Kim R., Wood M., Wood A. Interaction of morphine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, and loperamide with the efflux drug transporter P-glycoprotein. *Anesthesiology.* 2002; 96(4): 913–20.
31. Mahringer A., Fricker G. ABC transporters at the blood-brain barrier. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016; 12(5): 499–50.
32. Park H.J., Shinn H.K., Ryu S.H., Lee H.S., Park C.S., Kang J.H. Genetic polymorphisms in the ABCB1 gene and the effects of fentanyl in Koreans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 81(4): 539–46.
33. Kesimci E., Engin A.B., Kanbak O., Karahalil B. Association between ABCB1 gene polymorphisms and fentanyl's adverse effects in Turkish patients undergoing spinal anesthesia. *Gene.* 2012; 493(2): 273–7.
34. Ren Z.Y., Xu X.Q., Bao Y.P., He J., Shi L., Deng J.H., Gao X.J. et al. The Impact of Genetic Variation on Sensitivity to Opioid Analgesics in Patients with Postoperative Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2015; 18: 131–52.
35. Инструкция по медицинскому применению ТТС фентанила (Дюрогезик® Матрикс).
36. Ripamonti C.L., Bandieri E., Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.* 2012; 23(Suppl. 7): vii139–54.
37. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э., Алексеева Г.С., Костин А.А., Старинский В.В., Алексеев Б.Я. *Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях. Методические рекомендации.* М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена»; 2015.
38. Skaer T.L. Transdermal opioids for cancer pain. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2006, 4: 24.
39. Lövborg Holmlund M., Hägg S. Medication errors related to transdermal opioid patches: lessons from a regional incident reporting system. *BMC. Pharmacology and Toxicology.* 2014; 15: 31.
40. Lane M.E. The transdermal delivery of fentanyl. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013; 84(3): 449–55.
41. DurogesticSMAT: Fachinformation. Доступно по ссылке: http://static.janssen-emea.com/sites/default/files/janssen_de/uploads/FI/DUROGESIC_SMAT.pdf (дата обращения: 18.12.2016).
42. Dowell D., Haegerich T.M., Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. 2016. *J.A.M.A.* 2016; 315(15): 1624–45.

REFERENCES

1. Transtec® UK SPS (Revised: 24.04.2015).
2. Matrifen® UK SPS (Revised: 19.05.2015).
3. Solassol I., Caumette L., Bressolle F. et al. Inter- and intra-individual variability in transdermal fentanyl absorption in cancer pain patients. *Oncol. Rep.* 2005; 14(4): 1029–36.
4. Shomaker T.S., Zhang J., Ashburn M.A. Assessing the impact of heat on the systemic delivery of fentanyl through the transdermal fentanyl delivery system. *Pain Med.* 2000; 1: 225–30.
5. Ashburn M.A., Ogden L.L., Zhang J., Love G., Basta S.V. The pharmacokinetics of transdermal fentanyl delivered with and without controlled heat. *J. Pain.* 2003; 4: 291–7.
6. FDA Public Health Advisory: Important Information for the Safe Use of Fentanyl Transdermal System (Patch). (12/21/2007) Available at: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-

- DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm051257.htm.
7. Moore K.T., Sathyan G., Richarz U. et al. Randomized 5-treatment crossover study to assess the effects of external heat on serum fentanyl concentrations during treatment with transdermal fentanyl systems. *J. Clin. Pharmacol.* 2012; 52: 1174–85.
 8. Kuip E.J., Zandvliet M.L., Koolen S.L., Mathijssen R.H., Rijt C.C. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016. doi: 10.1111/bcp.13129. [Epub ahead of print].
 9. Schneider E., Brune K. Opioid activity and distribution of fentanyl metabolites. Naunyn. *Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1986; 334(3): 267–74.
 10. Labroo R.B., Paine M.F., Thummel K.E., Kharasch E.D. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25(9): 1072–80.
 11. Grond S., Radbruch L., Lehmann K.A. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin. Pharmacokinet.* 2000; 38(1): 59–89.
 12. Jin M., Gock S.B., Jannetto P.J. et al. Pharmacogenomics as molecular autopsy for forensic toxicology: genotyping cytochrome P450 3A4*1B and 3A5*3 for 25 fentanyl cases. *J. Anal. Toxicol.* 2005; 29(7): 590–8.
 13. Ziesenitz V.C., König S.K., Mahlke N.S., Skopp G., Burhenne J., Mikus G. Pharmacokinetic interaction of intravenous fentanyl with ketoconazole. *J. Clin. Pharmacol.* 2015; 55(6): 708–17.
 14. Lötsch J., Walter C., Parnham M.J., Oertel B.G., Geisslinger G. Pharmacokinetics of Non-Intravenous Formulations of Fentanyl. *Clin. Pharmacokinet.* 2013; 52: 23–36.
 15. Page C.P., Curtis M.J., Walker M.J.A., Hoffman B.B. *Integrated Pharmacology*. 3d ed. Elsevier Ltd. 2006.
 16. Zhang Y., Wang D., Johnson A.D., Papp A.C., Sadee W. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(38): 32618–24.
 17. Pasternak G.W. Molecular insights into mu opioid pharmacology: From the clinic to the bench. *Clin. J. Pain.* 2010; 26 (Suppl 10): S3–9.
 18. Schwantes-An T.H., Zhang J., Chen L.S., Hartz S.M., Culverhouse R.C., Chen X. et al. Association of the OPRM1 Variant rs1799971 (A118G) with Non-Specific Liability to Substance Dependence in a Collaborative de novo Meta-Analysis of European-Ancestry Cohorts. *Behav. Genet.* 2016; 46(2): 151–69.
 19. Oertel B.G., Kettner M., Scholich K., Renne C., Roskam B., Geisslinger G. et al. A common human micro-opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(10): 6530–5.
 20. Mura E., Govony S., Racchi M., Carossa V., Ranzani G.N., Allegri M., van Schaik R.H. Consequences of the 118A>G polymorphism in the OPRM1 gene: translation from bench to bedside? *J. Pain. Res.* 2013; 6: 331–53.
 21. Zhang W., Chang Y.Z., Kan Q.C. et al. Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia.* 2010; 65(2): 130–5.
 22. Wu W.D., Wang Y., Fang Y.M., Zhou H.Y. Polymorphism of the micro-opioid receptor gene (OPRM1 118A>G) affects fentanyl-induced analgesia during anesthesia and recovery. *Mol. Diagn. Ther.* 2009; 13(5): 331–7.
 23. Potapov A.L., Boiarkina A.V. M1-opioid receptor and catechol-o-methyltransferase genes polymorphism effects on perioperative psychological condition of the patients and the effectiveness of postoperative analgesia with opioids. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2015; 60(3): 48–51. (in Russian)
 24. Kolesnikov Y., Gabovits B., Levin A., Voiko E., Veske A. Combined catechol-O-methyltransferase and μ -opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesth. Analg.* 2011; 112(2): 448–53.
 25. Reyes-Gibby C.C., Shete S, Rakvåg T., Bhat S.V., Skorpen F., Bruera E. et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain.* 2007; 130(1–2): 25–30.
 26. Lötsch J., Prüss H., Veh R.W., Doehring A. A KCNJ6 (Kir3.2, GIRK2) gene polymorphism modulates opioid effects on analgesia and addiction but not on pupil size. *Pharmacogenet. Genomics.* 2010; 20(5): 291–7.
 27. Yuan J.J., Hou J.K., Zhang W., Chang Y.Z., Li Z.S., Wang Z.Y. et al. CYP3A4*1G Genetic Polymorphism Influences Metabolism of Fentanyl in Human Liver Microsomes in Chinese Patients. *Pharmacology.* 2015; 96(1–2): 55–60.
 28. Zhang W., Chang Y.Z., Kan Q.C., Zhang L.R., Li Z.S., Lu H. et al. CYP3A4*1G genetic polymorphism influences CYP3A activity and response to fentanyl in Chinese gynecologic patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 66(1): 61–6.
 29. Takashina Y., Naito T., Mino Y., Yagi T., Ohnishi K., Kawakami J. Impact of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on fentanyl pharmacokinetics and clinical responses in cancer patients undergoing conversion to a transdermal system. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2012; 27(4): 414–21.
 30. Wandel C., Kim R., Wood M., Wood A. Interaction of morphine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, and loperamide with the efflux drug transporter P-glycoprotein. *Anesthesiology.* 2002; 96(4): 913–20.
 31. Mahringer A., Fricker G. ABC transporters at the blood-brain barrier. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016; 12(5): 499–50.
 32. Park H.J., Shinn H.K., Ryu S.H., Lee H.S., Park C.S., Kang J.H. Genetic polymorphisms in the ABCB1 gene and the effects of fentanyl in Koreans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 81(4): 539–46.
 33. Kesimci E., Engin A.B., Kanbak O., Karahalil B. Association between ABCB1 gene polymorphisms and fentanyl's adverse effects in Turkish patients undergoing spinal anesthesia. *Gene.* 2012; 493(2): 273–7.
 34. Ren Z.Y., Xu X.Q., Bao Y.P., He J., Shi L., Deng J.H., Gao X.J. et al. The Impact of Genetic Variation on Sensitivity to Opioid Analgesics in Patients with Postoperative Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2015; 18: 131–52.
 35. Durogesic® DTrans® UK SPS (Revised: 08.09.2015).
 36. Ripamonti C.I., Bandieri E., Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.* 2012; 23(Suppl. 7): vii139–54.
 37. Kaprin A.D., Abuzarova G.R., Khoronenko V.E., Alekseeva G.S., Kostin A.A., Starinskiy V.V., Alekseev B.Ya. *Pharmacotherapy of chronic pain syndrome in adult patients with palliative care in inpatient and outpatient settings*. Guidelines. Moscow: FSBI Gertsen Scientific Research Oncological Institute; 2015. (in Russian)
 38. Skaer T.L. Transdermal opioids for cancer pain. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2006, 4: 24.
 39. Lövborg Holmlund M., Hägg S. Medication errors related to transdermal opioid patches: lessons from a regional incident reporting system. *BMC. Pharmacology and Toxicology.* 2014; 15: 31.
 40. Lane M.E. The transdermal delivery of fentanyl. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013; 84(3): 449–55.
 41. DurogesicSMAT: Fachinformation. Available at: http://static.janssen-emea.com/sites/default/files/janssen_de/uploads/FI/DUROGESIC_SMAT.pdf.
 42. Dowell D., Haegerich T.M., Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. 2016. *J.A.M.A.* 2016; 315(15): 1624–45.