

Юлия Прожерина, к.б.н., Ирина ШИРОКОВА, «Ремедиум»

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-01-02-31-37>

Изменения в списке ЖНВЛП: ВОЗМОЖНОСТЬ, СТАВШАЯ РЕАЛЬНОСТЬЮ

С 1 января 2019 г. вступил в силу обновленный перечень ЖНВЛП, который пополнился 38 лекарственными препаратами, а также 2 новыми лекарственными формами. В общей сложности он содержит 735 ЛС (в 2018 году в него входило 699 наименований [1]). Среди нововведений – включение в список современного опиоидного анальгетика, что может существенно облегчить жизнь пациентов с тяжелым болевым синдромом.

НОВЫЕ ПОЗИЦИИ

Уже не первый год перечень ЖНВЛП активно пополняется за счет новых позиций противоопухолевых и иммуномодулирующих средств. В обновленном списке на 2019 г. на их долю пришлось порядка 44% всех новых наименований (рис. 1). Весомые доли также заняли препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ (12,8%), средства, воздействующие на кровь и систему кровообращения (10,3%), а также на противомикробные ЛП системного действия (10,3%).

Примечательно, что в обновленный список 2019 г. вошел целый ряд молекул, появившихся на рынке совсем недавно – в 2017–2018 гг., а это означает, что для российских пациентов становятся доступны самые современные средства практически с начала их лонча (табл. 1). Среди них – средство для лечения болезни Гоше талиглюцераза альфа, препарат для борьбы с ВИЧ-инфекцией эльсульфавирин и противосудорожный препарат бриварацетам. В список введены сразу 3 инновационных противоопухолевых ЛП – это ипилимумаб, рибоциклиб

Ключевые слова:

новый перечень ЖНВЛП, хронический болевой синдром, тапентадол

и иксазомиб. В новый список вошел софосбувир, предназначенный для лечения хронического гепатита С. Наконец, перечень пополнился новым средством, воздействующим на нервную систему и предназначенным для лечения больных с хроническим болевым синдромом средней и высокой степени тяжести – опиоидным анальгетиком тапентадол (табл. 1). Включение в список тапентадола обусловлено высокой потребностью со стороны людей, испытывающих изнурительную хроническую боль. Препарат зарегистрирован в России в 2014 г. и впервые появился на рынке в 2018 г.

SUMMARY

Keywords: *New Vital and Essential Drugs List, chronic pain syndrome, tapentadol*

The updated vital and essential drug (VED) list as being in force on January 1, 2019 have now been joined by 38 drugs and 2 new dosage forms. In total, it contains 735 drugs (it included 699 items in 2018 [1]). Among novel drugs is a modern opioid analgesic, which can significantly improve the lives of patients with severe pain.

Julia PROZHERINA, Dr. of Sci.(Biol.),
Irina SHIROKOVA, Remedium
CHANGES IN VED LIST: AN OPPORTUNITY THAT CAME TRUE

РИСУНОК 1 Долевое соотношение АТС-групп 1-го уровня для новых ЛС, вошедших в перечень ЖНВЛП на 2019 г.



ТАБЛИЦА 1 Новинки рынка среди позиций, вошедших в перечень ЖНВЛП в 2019 г.

АТС 1	МНН	Дата регистрации	Лекарственная форма	Показание
А Пищеварительный тракт и обмен веществ	Талиглюцераза альфа	15.08.2017	Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий (флаконы)	Длительная ферментозаместительная терапия у взрослых и детей с подтвержденным диагнозом болезни Гоше I типа, а также у детей в возрасте от 2 до 18 лет с висцеральными или гематологическими проявлениями болезни Гоше
J Противомикробные препараты системного действия	Эльсульфавирин	30.06.2017	Капсулы	Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых в составе комбинированной антиретровирусной терапии
	Софосбувир	25.03.2016	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	В комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения хронического гепатита С у взрослых пациентов
L Противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты	Ипилимумаб	05.05.2016	Раствор для инфузий (флаконы)	Неоперабельная или метастатическая меланома у взрослых пациентов при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии
	Рибоциклиб	25.01.2018	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	Лечение женщин в постменопаузе с положительным по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы: в комбинации с ингибитором ароматазы в первой линии эндокринной терапии
	Иксазомиб	19.10.2017	Капсулы	В комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов с множественной миеломой, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии
M Нервная система	Бриварацетам	18.01.2017	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	В качестве средства дополнительной терапии в лечении парциальных судорожных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков с 16 лет, страдающих эпилепсией
	Тапентадол	22.09.2014	Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой	Хронический болевой синдром средней и высокой степени тяжести. Препарат применяется лишь при болевом синдроме средней и сильной интенсивности, требующем назначения опиоидных анальгетиков

БОЛЬ КАК ИСТОЧНИК СТРАДАНИЙ... И НОВЫЕ ФАКТЫ

Боль – симптом, доставляющий человеку максимальные страдания. Ее принято разделять на острую и хроническую. Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP, 1994), под острой понимают боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выздоровления и заживления ран. Хроническая (персистирующая) боль связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием, она продолжается от 1–3 мес. до многих лет [2].

Хроническая боль деморализует человека. Страдающий ею пациент не только испытывает стресс, но и сталкивается со множеством различных повседневных трудностей, негативно влияющих на все аспекты его жизни. У больного портится настроение, пропадает желание что-то делать, ухудшаются взаимоотношения с окружающими людьми, снижается трудоспособность и т.д. Не удивительно, что жизнь с хронической болью требует значительной стойкости, необходимой для восстановления душевных и физических сил, заставляет человека искать возможности для облегчения страданий и улучшения самочувствия. Однако зачастую этот поиск не дает результатов и приводит к ощущению беспомощности, безнадежности и в конечном итоге к депрессии [3]. В ряде случаев боль может вызвать у пациента мысли о суициде. По статистике, об этом думает каждый 5–6-й человек с хронической болью [4].

Кроме того, хроническая боль становится не только проблемой самого пациента, но и его ближайшего окружения – тех, кто оказывает ему физическую и моральную поддержку [3].

Пандемический характер распространения болевого синдрома, а также его чрезвычайно негативное влияние на самочувствие человека обуславливают значительный

интерес к этой проблеме со стороны исследователей в разных странах мира. В частности, специалисты Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology), проанализировав данные 65 исследований с участием более 3,6 млн пациентов, пришли к выводу, что риск развития фибромиалгии (одной из наиболее частых форм хронических болевых синдромов) выше у людей, страдающих диабетом 2-го типа и синдромом Бехчета.

В свою очередь, эксперты медицинского центра Университета Вандербильта установили, что пациентам с фибромиалгией требуется постоянный контакт с врачом. Это снижает риск самоубийства. Исследователи обнаружили, что пациенты с фибромиалгией, которые не совершали попыток самоубийства, проводили со своим врачом в среднем 50 ч в год.

Ученые Калифорнийского университета в Сан-Франциско отметили, что пациенты, страдающие от хронической боли, чаще жалуются на ухудшение памяти и снижение концентрации внимания. Оказалось, что у людей, которые регулярно испытывают сильную или умеренную боль, на 9,2% быстрее снижалась память на протяжении 10 лет. Что касается пожилых людей с хроническим болевым синдромом, то выявлена их предрасположенность к развитию деменции.

Исследователи из Университета Лавала (Канада), изучая реакцию мозга на болевые движения после травм с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), выяснили, что после травмы мозг адаптируется особым образом к движениям, стремясь сократить продолжительность болевого синдрома. Если при движении возникает боль, мозг посылает слабые сигналы и, наоборот, усиливает их, когда человек совершает движения, позволяющие избежать появления болевых ощущений.

Исследователи Массачусетского технологического института (MIT)

обучили искусственный интеллект определять интенсивность боли по лицу пациента. С этой целью был создан нейронный алгоритм, и посредством видеофрагментов с участием людей, которые по-разному реагировали на боль в плече, эксперты обучили сеть определять интенсивность этой боли. По словам исследователей, после изучения мимики участников алгоритм смог безошибочно распознавать силу боли по изменению выражения лица пациентов. Более того, в настройки нейросети разработчики включили дополнительные параметры в виде учета пола, возраста и цвета лица человека.

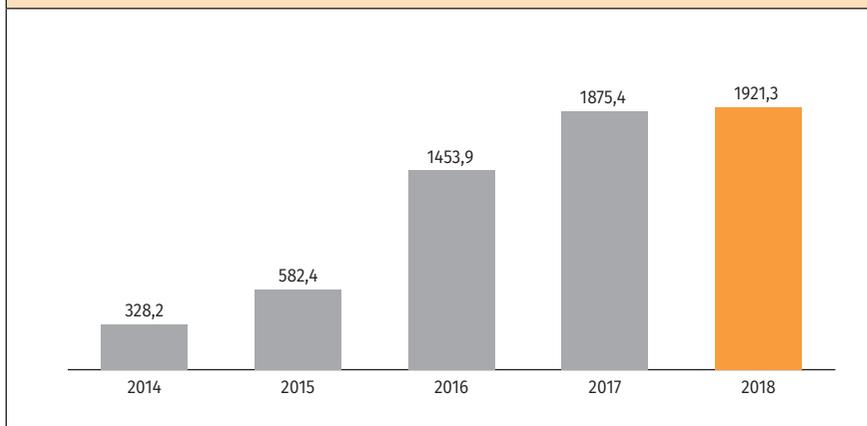
Новые факты появились и в вопросах лечения болевого синдрома. Так, например, ученые Университета Сиднея выяснили, что использование интерактивных видеоигр, побуждающих пациентов к физической активности, является гармоничным дополнением к основной терапии при реабилитации пациентов, страдающих болью в пояснице. По мнению исследователей из Университета Сан Пауло (Universidade Federal de Sao Paulo), прием витамина D и полноценный сон помогут справиться с болью, которая возникает при артрите, хронической боли в пояснице и фибромиалгии. Они установили, что витамин D может влиять на болевую чувствительность, стимулируя противовоспалительный ответ, производимый иммунными клетками [5].

БЕЗАЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Хроническая боль отличается от острой не столько своей длительностью, патогенезом и клиническими проявлениями, но и подходами к ее лечению, а также прогнозом. Если острая боль уменьшается под влиянием неопиоидных анальгетиков, то для купирования тяжелого хронического болевого синдрома, особенно в периоды обострений, требуется назначение опиоидной терапии [2].

На протяжении долгого времени опиоиды остаются основой

РИСУНОК 2 Динамика объемов закупок опиоидных анальгетиков в государственном секторе, млн руб.



Источник: ИАС «Клифар-Госзакупки»

фармакотерапии сильных болевых синдромов. Опиум и его производные употреблялись человеком тысячи лет до нашей эры [6]. Но только в 70–80-х гг. XX века произошло открытие опиатных рецепторов, ставшим крупнейшим достижением для фармакологии анальгетиков. Была продемонстрирована их гетерогенность, расшифрована молекулярная структура и эффекторные механизмы, открыты эндогенные лиганды – опиоидные пептиды (из которых наиболее известны энкефалины, эндорфины и динарфины), которые возбуждают опиатные рецепторы (основные из них – μ - (мю-), δ - (дельта-) и κ - (каппа-)) [7, 8]. Анальгетическая функция опиоидов осуществляется в основном на уровне коры и стволовых структур головного мозга, хотя опиоидные рецепторы можно

найти фактически во всех тканях организма. Самая большая концентрация этих рецепторов обнаруживается в ростральной части передней сингулярной извилины и в средней части передней инсулы. Другая область наибольшей концентрации опиоидных рецепторов – это кишечник [6].

Тогда же в 70-х гг. прошлого века вышел на рынок один из самых слабых μ -агонистов, разработанный немецкой компанией Grunenthal, трамадола гидрохлорид, представляющий собой рацемическую смесь двух энантиомеров, которые различным способом участвуют в анальгезирующем действии. Еще одной разработкой этой компании, но уже при участии корпорации Johnson & Johnson, является опиоид тапентадол, который был выведен на американский и европейский рынки

ТАБЛИЦА 2 Топ-5 компаний-производителей опиоидных анальгетиков по объему закупок в 2018 г.

Рейтинг	Корпорация	%руб.
1	Takeda	50,3
2	Mundipharma	21,3
3	ФГУП «Московский эндокринный завод»	17,9
4	ОАО «Органика»	4,2
5	«Нижфарм» (Stada CIS)	2,0
Топ-5		95,8

Источник: ИАС «Клифар-Госзакупки»

с 2009–2010 гг. [9]. К слову, эта новинка на рынке опиоидных анальгетиков с прошлого года стала доступна и пациентам нашей страны (табл. 3).

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ – ТРЕНДЫ РЫНКА

По данным ИАС «Клифар-Госзакупки», в последние годы объемы закупок опиоидных анальгетиков¹ в государственном сегменте устойчиво растут. За последние 5 лет он увеличился в стоимостном выражении почти в 6 раз, достигнув по итогам 2018 г. порядка 1,9 млрд рублей (рис. 2).

В 2018 г. порядка 96% рынка в стоимостном выражении пришлось на закупки ЛП, производимых пятью корпорациями. Среди них – возглавляющие рейтинг иностранные компании Takeda и Mundipharma, отечественные производители ФГУП «Московский эндокринный завод» и ОАО «Органика». Замыкает пятерку лидеров компания «Нижфарм», входящая в немецкий холдинг Stada CIS (табл. 2).

Наибольшая доля закупок в рублях в сегменте приходится на опиоидные анальгетики, представленные в виде трансдермальных терапевтических систем (более 51%). Однако по сравнению с 2017 г. объем их закупок в стоимостном выражении снизился на 18%. В то же время лидером по приросту объемов закупок являются таблетки (+138% к 2017 г.), занимающие второе место (26,6% в руб.) по доле среди всех других лекарственных форм (рис. 3).

Тройку лидеров среди опиоидных анальгетиков по объему закупок в государственном сегменте составили фентанил, морфин и трамадол. Новый препарат тапентадола по итогам 2018 г. занял 8-е место с объемом закупок порядка 845 тыс. рублей (табл. 3).

На российском рынке тапентадол представляет компания Stada под торговым наименованием

¹ Учитывались объемы закупок препаратов АТС-группы N02A «Опиоиды» суммарно по Ф3-44 и Ф3-223 по состоянию на 26.02.2019.

ПАЛЕКСИЯ®

ТАПЕНТАДОЛ

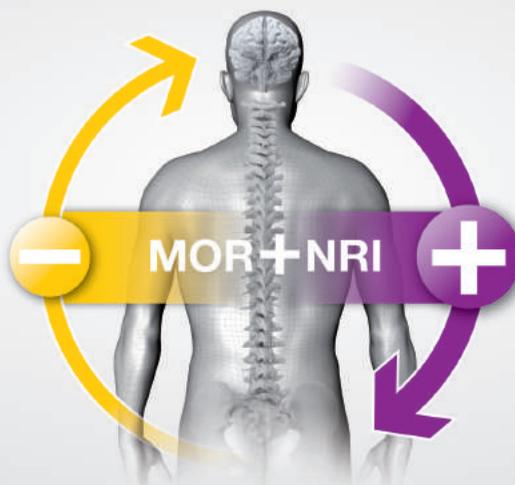
НОВЫЙ* АНАЛЬГЕТИК ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

MOR
Агонист μ -опиоидных рецепторов

Избирательно связывается с μ -опиоидными рецепторами

⇓

Ослабление
болевого афферентации



NRI
Ингибитор обратного захвата норадреналина

Увеличивает концентрацию НА в синаптической щели, усиливая физиологическую реакцию, подавляющую боль

⇓

Усиление
антиноцицептивной модуляции

ТАПЕНТАДОЛ: 1 МОЛЕКУЛА – 2 ЭФФЕКТА**

Сокращенная информация по применению

Торговое наименование: Палексия. **МНН:** тапентадол. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг. **Фармакологические свойства.** Тапентадол – мощный анальгетик, являющийся агонистом μ -опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина. Тапентадол непосредственно оказывает анальгетическое действие без участия фармакологически активных метаболитов. Тапентадол продемонстрировал эффективность при боли ноцицептивного, нейропатического, висцерального генеза и при боли, вызванной воспалительным процессом. Действие на сердечно-сосудистую систему: при тщательном изучении интервала QT никаких эффектов от приема терапевтических и превышающих терапевтические дозы тапентадола в отношении интервала QT установлено не было. Тапентадол не оказывал значимых эффектов и на другие параметры ЭКГ (ЧСС, интервал PR, комплекс QRS, морфологию зубца T и U). **Показания к применению.** Хронический болевой синдром средней и высокой степени тяжести. Препарат применяется лишь при болевом синдроме средней и сильной интенсивности, требующем назначения опиоидных анальгетиков. **Противопоказания к применению.** Гиперчувствительность к тапентадолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; в ситуациях, когда противопоказаны препараты-агонисты μ -опиоидных рецепторов; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Организация, принимающая претензии:

АО «Нижфарм». 603950, Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, Бокс-459, Тел.: (831) 278-80-88, факс: (831) 430-72-28. med@stada.ru

РУ ЛП-002631 от 22.09.2014г. Дата выхода рекламного материала февраль 2019 г.

* начало продаж препарата в Российской Федерации с января 2018 года.

**Tzschenkte T et al: Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today* 2009, 45:483-496. 301 Version 5 - November 2014; Schröder Wetzel: Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia. *JPET* 2011, 337:312-320.

Информация предназначена для размещения в специализированных печатных изданиях для медицинских и фармацевтических работников.

Полный перечень противопоказаний содержится в инструкции по применению. Режим дозирования и способ применения. Препарат Палексия в таблетках пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, следует принимать дважды в сутки, приблизительно через каждые 12 часов, независимо от приема пищи. Таблетку необходимо принять внутрь с достаточным количеством жидкости, не разжевывая, не разламывая и не растворяя. Рекомендуется постепенное снижение дозы препарата перед полной его отменой в целях предупреждения развития синдрома отмены. **Подробное описание способа применения содержится в инструкции по применению. Побочное действие.** Примерно у 65% пациентов, принимавших препарат Палексия в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, наблюдались побочные действия, преимущественно легкой или умеренной интенсивности. Наиболее частыми из них были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы (тошнота, головокружение, рвота, сонливость и головная боль). **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**



GRÜNENTHAL

STADA

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.

РЕКЛАМА

ТАБЛИЦА 3 Рейтинг АТС-групп 5-го уровня в сегменте опиоидных анальгетиков по объему закупок в 2018 г., тыс. руб.

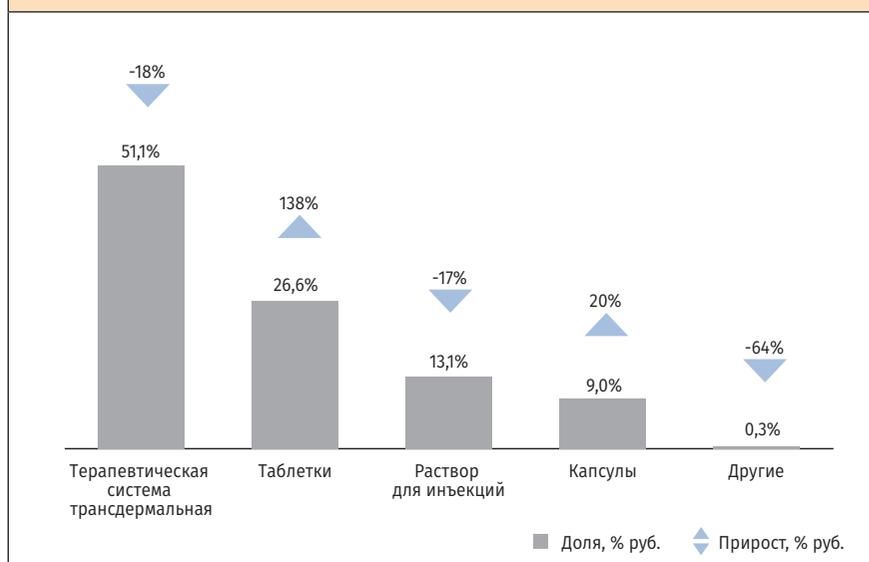
Рейтинг	АТС-группа 5-го уровня	2017	2018
1	<N02AB03> Фентанил	1 195 534	980 875
2	<N02AA01> Морфин	272 569	444 335
3	<N02AX02> Трамадол	369 109	255 645
4	<N02AA55> Оксикодон, в комбинации с другими препаратами	14 279	197 401
5	<N02AE01> Бупренорфин	772	22 964
6	<N02AA51> Морфин в сочетании с другими препаратами	16 189	13 624
7	<N02AX> Опиоиды другие	4 797	5 296
8	<N02AX06> Тапентадол	-	845
9	<N02AF02> Налбуфин	222	164
10	<N02AX52> Трамадол в комбинации с другими препаратами	1 846	101
11	<N02AA59> Кодеин в сочетании с другими препаратами	84	27

Источник: ИАС «Клифар-Госзакупки»

Палексия. Препарат производится в Италии на заводе Farmaceutici Formenti S.p.A., поставляется с целью упаковки и проведения выпускающего контроля качества в Германию на предприятие Grünenthal GmbH, а затем экспортируется в Россию.

Появление этого средства в нашей стране открывает новые возможности терапии хронической боли. Тапентадол – не просто опиоидный анальгетик. Одобрение этого ЛП FDA в 2008 г.² стало настоящим событием. В то время препарат получил статус инновационного центрального

РИСУНОК 3 Рейтинг долей опиоидных анальгетиков по лекарственным формам в 2018 г. и прирост к 2017 г., %руб.



Источник: ИАС «Клифар-Госзакупки»

перорального анальгетика, обладающего уникальным механизмом действия, отличающим его от большинства других опиоидов [10].

ОДНА МОЛЕКУЛА – ДВА ДЕЙСТВИЯ

Тапентадол одновременно оказывает опиоидный и неопиоидный эффекты, что позволяет считать его атипичным анальгетиком [10]. Он связывается с μ -опиоидными рецепторами и, помимо этого, блокирует обратный захват норадреналина в синапсах. В исследованиях показано, что при применении опиоидного антагониста налоксона болеутоляющее действие тапентадола уменьшается только наполовину. Данный факт позволяет предполагать, что 50% болеутоляющего действия опосредуется не через опиоидную систему, а через нисходящее норадреналиновое торможение на уровне спинного мозга.

Аналогичным механизмом действия также обладает другой атипичный опиоидный анальгетик – трамадол [10]. Однако, в отличие от трамадола, молекула тапентадола обладает прямым обезболивающим действием, а эффективность препарата не зависит от первичного метаболизма в печени (молекула трамадола не является активным анальгетиком и препарат метаболизируется системой цитохрома P450 до активных метаболитов). Анальгетический эффект тапентадола выше, чем у трамадола [9, 10].

Кроме того, для тапентадола характерны менее выраженные, чем для других опиоидных анальгетиков, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, запоры), а также со стороны центральной нервной системы (сонливость, слабость, головокружение) [11]. В отличие от большинства других ЛП этой группы, препарат не удлиняет интервал QT, не влияет на число сердечных

² Tapentadol Hydrochloride Tablets. FDA. Application No.: 022304. Approval Date: 12/24/2008. Source: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022304s000_toc.cfm

сокращений или артериальное давление и обладает минимальным наркотическим потенциалом [9].

Ряд публикаций свидетельствует о высоком аналгетическом потенциале препарата в терапии нейропатической боли. Он эффективен в качестве обезболивающего средства у онкологических больных, при заболеваниях опорно-двигательной системы, а также при смешанных видах боли, включающих ноцицептивный и нейропатический компоненты.

В исследовании, проведенном с участием 3 тыс. пациентов, страдающих тяжелым остеоартритом или болью в пояснице, сравнивали эффекты пролонгированного введения тапентадола с плацебо и применением оксикодона. Показано, что аналгетический эффект тапентадола оказался не ниже препарата сравнения, а его

переносимость существенно лучше и была сопоставима с плацебо [12].

В другом исследовании, длившемся 12 недель, доказана целесообразность назначения тапентадола пациентам с болью в спине, имеющей нейропатический компонент [13, 14]. Тапентадол превосходил по эффективности оксикодон и налоксон, а при доказанном нейропатическом компоненте пациентам требовалась меньшая доза ЛП по сравнению с больными, у которых такой компонент отсутствовал [10].

В России тапентадол (Палексия) представлен в виде таблеток пролонгированного действия по 50 мг (20 шт. в упаковке) [15]. Планируются поставки таблеток пролонгированного действия по 100 мг и по 150 мг. Отсутствие противопоказаний к применению со стороны сердечно-сосудистой системы

и желудочно-кишечного тракта, а также широкий диапазон действующих доз позволяют проводить «титрование» препарата и применять его при целом ряде заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом средней и высокой степени тяжести. Он может использоваться при недостаточной эффективности неопиоидных аналгетиков и «слабых» опиоидов у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [16, 17], в т. ч. при нейропатической боли [13, 14]; у онкологических больных, в т. ч. при неудовлетворительной переносимости других опиоидных аналгетиков [11, 18], а также у разных групп больных с нежелательными явлениями, развившимися на фоне применения других препаратов с анальгезирующим действием [12, 19].



ИСТОЧНИКИ

1. Правительство РФ утвердило перечень ЖНВЛП на 2019 год. Источник: <https://gmpnews.ru/2018/12/pravitelstvo-rf-utverdilo-perechen-zhnlvp-na-2019-god>. Дата обращения: 17.01.2019.
2. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения аналгетических средств при острой и хронической боли. М.:ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2010. 67 с.
3. Голубев В.Л., Данилов А.Б. Эмоциональные, социально-культурные факторы и хроническая боль. РМЖ. Специальный выпуск. Болевой синдром, 2014.
4. Интервью с А.Б. Даниловым. Ремедиум. 2017;2:25-26.
5. Боль. Информационный портал. Источник: www.paininfo.ru. Дата обращения: 21.01.2019.
6. Арбух Д.М., Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С. Опиоидные аналгетики в терапии болевых синдромов (часть 1). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017;14(3):58-67.
7. Кубынин А.Н., Пчелинцев Э.Э. Опиоидные аналгетики: пути совершенствования терапии болевых синдромов. РМЖ. 2007;5:417.
8. Полунина А.Г., Брюн Е.А. Опиоидные системы головного мозга: нейроанатомия и физиологические характеристики. Наркология. 2013;7:83-91.
9. Арбух Д.М., Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С. Опиоидные аналгетики в терапии болевых синдромов (часть 2). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017;14(4):61-71.
10. Langford R.M. et al. Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. British Journal of Pain. 2016;10(4):217-221.
11. Galvez R., Schafer M., Hans G., Falke D., Steigerwald I. Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. Adv Ther. 2013;30:229-259.
12. Wild J., Grond S., Kuperwasser B., Gilbert J., McCann B., Lange B., Steup A., Häufel T., Etropolski M., Rauschkolb C., Lange R. Long-term Safety and Tolerability of Tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain or Osteoarthritis Pain. Pain Practice. 2010;10:416-427.
13. Baron R., Martin-Mola E., Muller M., Dubois C., Falke D., Steigerwald I. Effectiveness and Safety of Tapentadol Prolonged Release (PR) Versus a Combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the Management of Severe, Chronic Low Back Pain With a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Phase 3b Study. Pain Pract. 2015 Jun;15(5):455-70. doi: 10.1111/papr.12200. Epub 2014 Apr.
14. Baron R., Schwittay A., Binder A., Schumann C., Falke D., Steigerwald I. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) versus oxycodone/Naloxone PR for severe chronic low back pain with a neuropathic pain component. In Painweek September 2-6; Las Vegas, Nevada. 2014.
15. Инструкция по применению к препарату Палексия.
16. Afilalo M., Etropolski M., Kuperwasser B., Kelly K., Okamoto A., Van Hove I., Steup A., Lange B., Rauschkolb C., Haeussler J. Efficacy and Safety of Tapentadol Extended Release Compared with Oxycodone Controlled Release for the Management of Moderate to Severe Chronic Pain Related to Osteoarthritis of the Knee: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled Phase 3 Study. Clin Drug Invest. 2010;30:489-505.
17. Buynak R., Shapiro D., Okamoto A., Van Hove I., Rauschkolb C., Steup A., Lange B., Lange C., Etropolski M. Efficacy and Safety of Tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain: Results of a Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled Phase 3 Study. Exp Opin Pharmacol. 2010;11:1787-1804.
18. Kress H.G., Koch E.D., Kosturski H., Steup A., Karcher K., Lange B., Dogan C., and Etropolski M.S., Eerdeken M. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. Pain Physician. 2014;17:329-343.
19. Каратеев А.Е. Хроническая боль при ревматических заболеваниях. Дни ревматологии в Санкт-Петербурге. 1-3 ноября 2018. 34 с.