

Новые методы фармакотерапии хронической боли

Для цитирования: Новые методы фармакотерапии хронической боли. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 113–117. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.113-117

Clinical Conference

New methods of chronic pain pharmacotherapy

For citation: New methods of chronic pain pharmacotherapy. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 113–117. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.113-117

В мае 2018 г. в Ростове-на-Дону состоялась XXIV Российская научно-практическая конференция с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию». В рамках данной конференции на симпозиуме, посвященном терапии хронической боли, обсуждались возможности новых методов фармакотерапии этого довольно сложного состояния.

В качестве докладчиков на симпозиуме выступили:

Гузель Рафаиловна Абузарова – доктор медицинских наук, руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;

Михаил Львович Кукушкин – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ответственный секретарь Российского общества по изучению боли;

Андрей Евгеньевич Каратеев – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой».

Проблема терапии хронической боли – одна из самых серьезных для медицинской науки. Каждый человек на протяжении жизни сталкивается с болью. Если острая боль как физиологический феномен, свидетельствуя о каком-либо неблагополучии в организме, выполняет защитные функции, то хроническая боль, зачастую становясь неотъемлемой частью жизни человека, значительно снижает ее качество. О том, какие возможности для борьбы с болью предоставляет современная медицина, рассказывают ведущие специалисты в этой области.

Гузель Рафаиловна Абузарова посвятила свой доклад новому лекарственному средству для лечения умеренной и сильной боли – тапентадолу. Она говорила о том, что ежегодно в России умирают около 300 тыс. пациентов с онкологическими заболеваниями. Практически все эти люди нуждаются в опиоидных анальгетиках. За последние годы успехи в онкологии позволили увеличить число пациентов, успешно перенесших тяжелую противоопухолевую терапию. По данным американских исследований, к 2024 г. число таких пациентов вырастет до с 14,5 до 19 млн. В Великобритании к 2030 г. эта группа пациентов станет на 67% больше. Около 40% из них нуждается в обезболивании. В России сейчас насчитывается почти 2 млн таких пациентов. И если заложить прирост только в 20%, то к 2024 г., вероятно, у нас добавится 340 тыс. этих пациентов, а общее число больных, испытывающих болевые синдромы, превысит 1 млн 200 тыс. человек. И все эти пациенты также будут нуждаться в адекватном обезболивании, поскольку болевой синдром онкологические пациенты испытывают не только в терминальной стадии. И для того чтобы пациенты, перенесшие противоопухолевую терапию, полноценно и качественно жили, необходимо помочь им контролировать боль.

Еще недавно отечественные специалисты говорили, что в Европе доступно очень много неинвазивных опиоидных анальгетиков, тогда как в России практически ничего нет. Однако за последние годы ситуация изменилась, и мы имеем некоторое разнообразие опиоидных анальгетиков в виде неинвазивных лекарственных форм, которые оптимальны для лечения хронического болевого синдрома. И вот буквально в этом году российские специалисты получили новый для нашей страны препарат тапентадол в виде таблеток пролонгированного действия.

Механизм действия тапентадола

Тапентадол – анальгетик центрального действия. Эта уникальная молекула обладает двойным механизмом действия: с одной стороны, тапентадол является агонистом μ -опиоидных рецепторов, с другой – он ингибирует обратный захват норадреналина (рис. 1). Тапентадол разработан учеными немецкой компании «Грюненталь» на основе трамадола. В 2008 г. тапентадол получил одобрение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA) в США, в 2011 г. стал доступен в европейских странах, и вот теперь, с 2018 г. – в России.

В опытах на животных было показано, что сродство этой уникальной молекулы к μ -опиоидным рецепторам в 50 раз ниже, чем у морфина, на человеческих клетках – в 18 раз ниже. Но при этом по анальгетическому эффекту он уступает морфину всего в 2–3 раза. Это достигается путем синергизма двух механизмов действия тапентадола. И данное уникальное свойство молекулы тапентадола приводит к снижению опиоидной потребности и уменьшению частоты опиоид-ассоциированных побочных эффектов. Именно в этом заключается важное отличие тапентадола и от своего предшественника – трамадола, и от других классических опиоидов, таких как, например, морфин или оксикодон. Кроме того, молекула тапентадола является активным веществом, тогда как трамадол – пролекарство.

Рис. 1. Тапентадол: одна молекула – два эффекта.



Для активации, т.е. для реализации обезболивающего эффекта, трамадолу необходимо пройти через систему цитохрома P450, характеризующуюся выраженным генетическим полиморфизмом: примерно у 6% популяции наблюдается ускоренный метаболизм трамадола, в этом случае достигается очень высокий анальгетический эффект, но при этом возрастает и частота возникновения побочных эффектов. Тогда как 8–10% популяции просто не ощущают эффекта трамадола из-за его низкой активации. Терапию тапентадолом, напротив, можно считать более управляемой, поскольку его активность не зависит от предварительной активации.

Кроме того, метаболизируется тапентадол путем глюкuronизации, он не влияет на активность системы цитохрома P450, соответственно, не влияет на метаболизм других лекарственных средств, и риск лекарственных взаимодействий при приеме тапентадола с другими препаратами минимален.

Доказательная база тапентадола

Для доказательства эффективности и безопасности препарата были проведены беспрецедентные клинические исследования, в которых приняли участие более 7 тыс. пациентов с умеренной и сильной хронической болью при онкологических заболеваниях, диабетической полинейропатии, боли в спине и боли при остеоартрите.

Некоторые исследования (в дальнейшем они были подвignуты глобальному анализу для сведения результатов к единому знаменателю) проведены по единому дизайну: 3 нед титрации и 12 нед терапии. В одном из исследований при хронической боли в нижней части спины сравнивались тапентадол, оксикодон и плацебо. Тапентадол и оксикодон показали равную эффективность, значительно отличающуюся от плацебо. При этом профиль переносимости тапентадола в сравнении с оксикодоном по таким показателям, как тошнота, рвота, запоры, головокружение, сонливость и зуд, был значительно лучше. Также в группе пациентов, получавших тапентадол, была выявлена большая приверженность терапии по сравнению с оксикодоном (речь идет о пролонгированном оксикодоне, назначаемом в дозах от 20 до 50 мг дважды в сутки) (R.Buynak, 2010).

Интересные данные получены в исследовании при болях в спине с невропатическим компонентом: тапентадол в дозе 500 мг (в максимальной суточной дозе) показал такую же эффективность при невропатической боли, как тапентадол 300 мг в сочетании с прегабалином 300 мг. При этом побочные эффекты монотерапии тапентадолом встречались реже по сравнению с комбинацией (R.Varon, 2014). При боли при остеоартрите тапентадол показал высокую эффективность, сопоставимую с оксикодоном, при меньшем числе побочных эффектов (M.Afilalo, 2010). Похожие результаты были получены в исследовании при диабетической невропатии (S.Schwartz, 2011).

С точки зрения врача-онколога наиболее интересным будет исследование тапентадола при злокачественных новообразованиях, в том числе сравнение его с морфином (H.Kress, 2014). Так вот, показано, что к тому времени, когда был достигнут достаточно эффективный обезболивающий эффект, на этапе титрации, медианная суточная доза тапентадола и морфина составила 300 и 120 мг соответственно. Этот факт дал основание сделать вывод, что тапентадол к морфину имеет эквивалентный коэффициент 2,5:1. При сравнении профиля безопасности можно отметить, что также наблюдается меньшее количество побочных эффектов со стороны тапентадола, в первую очередь гастроинтестинальных.

Объединенный анализ безопасности тапентадола (данные более 6 тыс. участников исследований) показал, что тошнота, запоры и рвота – это основные побочные эффек-

ты оксикодона и тапентадола, но у тапентадола они выражены практически в 2 раза меньше.

Есть данные и пролонгированных исследований тапентадола, например, по применению препарата в течение 1 года (в сравнении с оксикодоном). Данные исследования свидетельствуют об отсутствии развития толерантности или пристрастия. Доза исследуемых препаратов нарастала к 4-й неделе, а затем оставалась стабильной, нарастания интенсивности боли не наблюдалось.

Тем не менее нельзя относиться к этому препарату как к обычному, полностью исключить аддиктивный потенциал у тапентадола нельзя. Без сомнения, существует определенный потенциальный риск злоупотребления, пусть и невысокий, поэтому все пациенты, которым будет назначаться тапентадол, подлежат тщательному контролю.

Можно сделать вывод, что с точки зрения онколога область применения тапентадола – это 2-я ступень и начальная часть 3-й ступени лестницы обезболивания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Схема подбора дозировки препарата достаточно проста: стартовая доза: по 1 таблетке пролонгированного действия 50 мг дважды в сутки, каждые 3 дня при необходимости следует ступенчато поднимать дозу по 100 мг/сут до достижения оптимального баланса между контролем боли и переносимостью препарата. Максимальная суточная дозировка тапентадола – 500 мг, большие дозы не исследовались. Обычно большинство пациентов достигают эффективного обезболивания на фоне приема 200–300 мг тапентадола.

Патогенетический подход при лечении хронической боли

Профессор Михаил Львович Кукушкин начал свой доклад с общего определения боли, которое дает Международная ассоциация по изучению боли (IASP): боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующим или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения. Он подчеркнул, что это определение лишней раз показывает, насколько такое понятие, как боль, субъективное, не поддающееся никаким аппаратным оценкам. Врач должен понимать, что слова больного – это истина в последней инстанции. Его жалоба на боль есть основание обеспечить должное обезболивание.

При этом важно понимать, что когда речь идет об острой или хронической боли, то эти болевые синдромы сильно разнятся по этиопатогенезу. Идентифицировать их можно только чисто клинически, и поэтому взгляд на морфологию, на поиск некоего такого тканевого субстрата в развитии хронической боли очень непростой.

Когда существует выраженный остеоартрит или любая другая дегенеративно-воспалительная патология, то, действительно, хроническое воспаление, наличие повреждения ткани – может активировать ноцицепторы и создавать основу для длительной персистирующей боли. Такую боль называют ноцицептивной. Но по терминологическим основам ее следует называть не столько хронической, сколько длительной, поскольку эксперты Международной ассоциации по изучению боли дали четкое определение хронической боли – это не только более 3 мес, но и сверх нормального периода заживления ткани. То есть мы говорим о хронической боли в истинном смысле слова тогда, когда действительно вроде бы тканевая основа исчезает. И когда мы рассматриваем больных с хронической неспецифической болью в спине (мы не говорим о спондилоартритах, онкологии, переломах), то поиск субстрата у этих больных становится проблематичным.

Вторая группа заболеваний с длительным болевым синдромом (он может иметь как персистирующий характер, так и постоянный) – это пациенты с невропатической болью. И соответственно, это пациенты с другим этиопатогенезом.

незом хронического болевого синдрома. Это боль, обусловленная повреждением соматосенсорной нервной системы, имеющая совсем иную патофизиологическую основу и, соответственно, другую клинику. Определиться, какая боль у данного конкретного человека, можно клинически, при использовании специальных опросников.

И третий момент, но не менее важный. Боль может быть дисфункциональной. Это тоже длительная боль, которая не имеет ни тканевой, ни нейрональной основы, и ее возникновение во многом определяется нарушением регуляции системы болевой чувствительности. И каждый раз при столкновении с хроническим болевым синдромом чаще всего определяется смешанный компонент по той простой причине, что клинически в этом случае можно выделить и невропатическую, и психогенную, и ноцицептивную составляющую. Это выявление всех патогенетических составляющих и является определяющим для грамотного лечения пациентов с болевым синдромом. Именно поэтому сегодня хроническая боль рассматривается как самостоятельная болезнь. Хочется надеяться, что в Международной классификации болезней 11-го пересмотра это будет четко прописано, и наши специалисты смогут выставлять адекватный диагноз и проводить соответствующее лечение.

Основные подходы к терапии болевого синдрома

Если посмотреть на рекомендации по терапии хронической боли, сформулированные ВОЗ, то они понятны и достаточно просты. Желательно использовать неинвазивные технологии, потому что инъекционные препараты с коротким периодом действия приводят к снижению качества жизни пациентов. Анальгетики следует назначать регулярно по схеме в соответствии с длительностью эффекта препарата, не дожидаясь развития сильной боли, исключая возможность «прорывов» боли. При выборе анальгетика нужно ориентироваться на интенсивность боли, назначать препараты «по восходящей», в зависимости от выраженности анальгетического эффекта конкретного лекарственного средства.

И самое главное, – это индивидуальный подход и внимание к деталям, ориентированность на поиск тех клинических знаков, которые позволят заподозрить характер боли и выявить причину.

Лечебные подходы к терапии ноцицептивной боли позволяют воздействовать на разные звенья формирования болевого ощущения. Но поскольку ноцицептивная боль – это все-таки боль, связанная с повреждением тканей, а любое повреждение инициирует воспалительный процесс, то на первом месте стоят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые необходимо назначать индивидуально с учетом коморбидной патологии, имеющейся у конкретного больного.

Еще одна составляющая лечения ноцицептивной боли – это ограничение поступления ноцицептивной афферентации из зоны воспаления в центральные структуры. Поэтому инвазивные техники, блокады с использованием местных анестетиков весьма эффективны. Например, пластырь с лидокаином Версатис® как раз и ограничивает поступление ноцицептивной афферентации в структуры центральной нервной системы.

Следующий пункт – прямое подавление возбудимости ноцицептивных нейронов. Здесь представлено несколько средств: парацетамол, флупиртин, трамадол. В отношении флупиртина, к сожалению, следует сказать, что Европейское агентство по контролю за лекарственными препаратами запретило использовать его в Европе, поскольку получены экспертные заключения, что его побочные эффекты, в первую очередь связанные с гепатотоксичностью, превосходят клинический эффект от обезболивания. (В России также с 14 августа 2018 г. Росздравнадзор отме-

нил регистрацию всех обезболивающих, содержащих флупиртин. – Прим. ред.)

Чаще всего препараты, применяемые для прямого подавления ноцицептивных нейронов, рассматриваются как альтернативные средства, когда нельзя назначить НПВП, т.е. имеются противопоказания для назначения НПВП в связи с коморбидной патологией. В этом случае требуются парацетамол, трамадол или комбинированный препарат Залдиар®, содержащий два этих средства в меньшей дозировке, чем в монопрепаратах. Такая комбинация позволяет обеспечить длительный и хороший обезболивающий эффект и снизить риск побочных действия (рис. 2).

Ну и, наконец, миорелаксанты, инфльтрационные блокады, ботулотоксин как средство, устраняющее мышечный спазм, который может быть основой для выраженной ноцицептивной афферентации, вполне уместны у ряда больных со скелетно-мышечными болями, где есть проявление мышечного спазма.

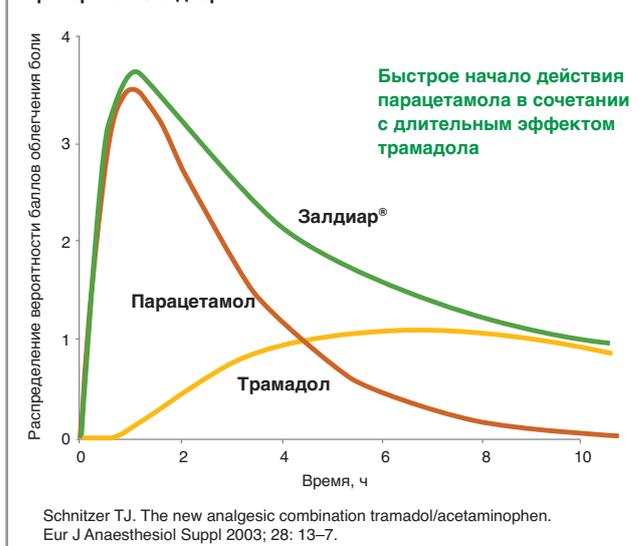
Таким образом, для лечения ноцицептивных болей должен быть использован этот подход. При этом не все группы препаратов должны назначаться одновременно. Необходимо подойти к выявлению главного ведущего фактора, определить показания и противопоказания и тогда обеспечить терапию больных.

Если мы ориентируемся на лестницу обезболивания в зависимости от интенсивности боли, предложенную ВОЗ, то отталкиваемся от того, что слабая по интенсивности боль купируется НПВП, средняя – комбинацией неопиоидных анальгетиков и слабых опиоидов в виде трамадола, а сильные боли – сильными опиоидами. Во многом, когда речь идет о ноцицептивной боли, этот принцип сохраняется у нас на основе законодательной базы (приказы Минздрава России), и мы можем назначать в том числе и сильные опиоиды больным, страдающим выраженным болевым синдромом неонкологического генеза. Причем назначать их может не только онколог, специалист паллиативной помощи, но и любой другой специалист. Если встанет вопрос о помощи больному, то, конечно, мы должны обеспечивать обезболивание всеми доступными средствами. Но следует сразу отметить те риски, которые могут наблюдаться при назначении сильных опиоидов. В связи с этим необходимо четко понимать стратегию назначения опиоидных препаратов, в том числе пациентам неонкологического профиля, ориентируясь на ситуацию каждого конкретного больного. Сильные опиоиды назначаются только при длительной выраженной постоянной боли, при этом врач должен оценить потенциал аддиктивности у данного больного. С этой целью используются специальные опросники, анкеты, которые выявляют риски развития зависимости. Сегодня подход к терапии с использованием опиоидов приобретает более взвешенный характер и позволяет обеспечить безопасность пациентов, нуждающихся в устранении болевого синдрома.

Двойной механизм действия тапентадола, с одной стороны, позволит сохранить выраженный обезболивающий потенциал препарата, с другой, снизить риски формирования зависимости при его использовании. Когда тапентадол появился за рубежом, во многих странах были проведены клинические исследования, которые при различных нозологиях доказали его эффективность при хронических болевых синдромах разного генеза, как ноцицептивного, так и невропатического. Таким образом, учитывая меньший аддиктивный потенциал тапентадола и его выраженный обезболивающий эффект, мы можем назначать его больным со средней и выраженной болью. Другими словами, мы создаем основу для хорошего качественного обезболивания.

Андрей Евгеньевич Каратеев рассказал о современных принципах лечения боли, возникающей при хронических ревматических заболеваниях.

Рис. 2. Комплементарная фармакокинетика при обезболивании препаратом Залдиар®.



Он отметил, что такой мощный инструмент обезболивающей терапии, как тапентадол, должен иметь в своем арсенале каждый практикующий врач, занимающийся лечением боли при хронических заболеваниях. Но специалист должен четко понимать «точки приложения» для этого инструмента.

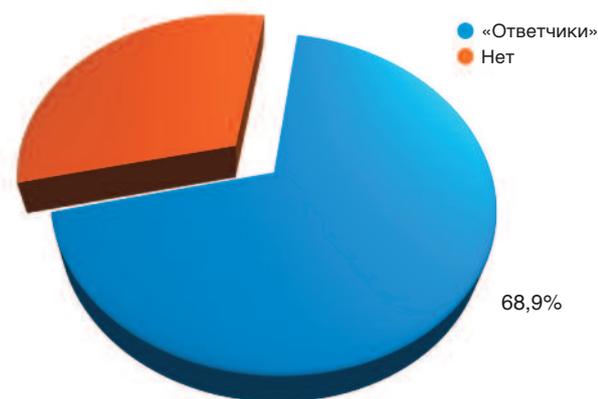
Заболевания суставов обычно воспринимаются как доброкачественная патология. Однако, если не оказать необходимую помощь больному вовремя и правильно, болезнь будет прогрессировать и может вызвать глубокую инвалидизацию пациента. Даже самые современные методы терапии не всегда приводят к успеху, особенно если лечение начато поздно или проводится неадекватно. Поэтому многие больные с ревматическими заболеваниями вынуждены принимать обезболивающие средства. Например, сегодня для лечения ревматоидного артрита широко используются новейшие, очень эффективные «таргетные» генно-инженерные биологические препараты. Но вот пример из реальной практики: среди 3140 пациентов с ревматоидным артритом, наблюдавшихся в Германии, 76% постоянно принимают анальгетики, 33% – опиоиды и 37% – антидепрессанты.

Даже радикальное хирургическое лечение не всегда решает проблему боли при ревматических заболеваниях. Так, некоторые «эксперты», указывая на недостаточное действие современной фармакотерапии остеоартрита, считают единственным эффективным методом лечения этого заболевания эндопротезирование. Но у многих пациентов боль сохраняется и после операции. Так, по данным американского исследования, примерно из 12 800 лиц, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, через 6–12 мес 41% были вынуждены принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а 23% – опиоиды.

К сожалению, среди ревматологических больных есть глубоко инвалидизированные люди, которые прежде всего нуждаются в паллиативной помощи, т.е. облегчении страданий, и мероприятиях, направленных на улучшение качества жизни.

Важно понимать, что боль при ревматических заболеваниях носит многофакторный, смешанный характер. Для ревматических заболеваний наиболее типична ноцицептивная боль, связанная с повреждением, воспалением и активацией периферических болевых рецепторов. Есть боль невропатическая, которая возникает из-за органического повреждения соматосенсорной системы. Есть боль, развитие которой определяется дисфункцией ноцицеп-

Рис. 3. Тапентадол при неэффективности трамадола.



129 онкологических больных с неадекватным контролем боли на трамадоле

Kress HG, Koch ED, Kosturski H et al. Direct conversion from tramadol to tapentadol prolonged release for moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. Eur J Pain 2016; 20 (9): 1513–8. DOI: 10.1002/ejp.875

тивной системы, центральной сенситизацией. И очень важно подбирать анальгетическую терапию исходя из причины и характера боли. Если боль связана с различными патогенетическими механизмами, целесообразно использовать лекарства с различным механизмом действия (принцип мультимодальности). Конечно, идеально, если один анальгетик влияет на разные патогенетические звенья развития боли.

К сожалению, многие пациенты с ревматическими заболеваниями имеют коморбидную патологию, ограничивающую применение популярных обезболивающих средств. Прежде всего речь идет об НПВП. Эти лекарства могут вызывать серьезные тромбозоэмболические осложнения, и если у пациента имеется высокий кардиоваскулярный риск, то, несмотря на сильные боли, НПВП ему противопоказаны.

Альтернативой НПВП в этом случае могут стать опиоидные анальгетики. Опиоиды также нужны для контроля боли у пациентов, не отвечающих на лечение НПВП. И наконец, опиоидные анальгетики могут применяться как компонент мультимодальной терапии в тех случаях, когда речь идет о лицах с хронической болью, имеющей смешанный генез.

Сегодня мы рассматриваем новый для российских врачей препарат – тапентадол. Это очень перспективный анальгетик с двойным механизмом действия, сочетающий свойства опиоида и селективного ингибитора обратного захвата серотонина.

Помимо высокой эффективности тапентадол имеет еще одно серьезное достоинство. Для него отсутствуют противопоказания, связанные с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). А это значит, что тапентадол можно использовать у больных с очень высоким ЖКТ- и кардиоваскулярным риском.

В своем докладе А.Е.Каратеев добавил к данным по эффективности и безопасности тапентадола, представлен-

ным Г.Р.Абузаровой, результаты работы Х.Кресса – известного австрийского специалиста по лечению боли. Так, в группе из 129 больных с онкологической патологией, не имевших ответа на трамадол, после назначения тапентадола почти в 70% случаев было отмечено существенное улучшение. Иными словами, тапентадол может быть эффективен даже в тех случаях, когда трамадол не оказывает должного действия (рис. 3).

Важно отметить, что основная патология, при которой изучалась эффективность тапентадола, не онкологическая и невропатическая боль, а ревматические заболевания, остеоартрит и хроническая боль в спине. А.Е.Каратеев продемонстрировал результаты метаанализа 4 исследований продолжительностью от 12 до 52 нед (суммарно 4094 больных), где проводилось изучение эффективности тапентадола при данной патологии. Все пациенты, включенные в эти исследования, испытывали выраженную боль при неэффективности предшествующей терапии. Они уже получали НПВП и чаще всего также использовали «мягкие» опиоиды, такие как трамадол и кодеин. И в этой ситуации тапентадол работал: он был отчетливо эффективнее, чем плацебо и другой популярный на Западе опиоидный анальгетик – оксикодон.

При этом тапентадол гораздо реже, в сравнении с оксикодоном, вызывал нежелательные реакции со стороны ЖКТ. Очень важны данные по влиянию тапентадола на сердечно-сосудистую систему; согласно метаанализу 3 исследований (суммарно 1646 больных) было показано, что тапентадол гораздо безопаснее, чем оксикодон. Всем известно, что одним из наиболее важных негативных эффектов НПВП на состояние сердечно-сосудистой системы является дестабилизация артериальной гипертензии. Тапентадол, по данным многочисленных исследований, напротив, снижает артериальное давление.

В заключение А.Е.Каратеев отметил, что лечение боли сегодня не просто важная, но и интересная задача для врача. В арсенале специалиста по лечению боли появляются новые действенные инструменты. Оценивая клиническую ситуацию, врач должен определить источник болевых ощущений, природу боли, проанализировать, как ему помогают обычные анальгетики, и есть ли серьезная коморбидная патология.

Тапентадол должен рассматриваться как альтернатива НПВП, когда последние противопоказаны или неэффективны, а также как компонент комплексной терапии хронической боли, устойчивой к обычным обезболивающим средствам.

Нередко врачи неправильно используют анальгетические препараты, назначая их в низких дозах и слишком короткими курсами, без учета возможных осложнений. В отношении опиоидов – это довольно сложный инструмент, и врач должен научиться с ним работать, чтобы добиваться максимального терапевтического результата, избегая нежелательных реакций и привыкания. Следует понимать, что лечение боли – это долгий процесс, который может потребовать длительного применения нескольких анальгетиков с разным механизмом действия. И врач должен четко объяснить цели и возможности терапии пациенту, чтобы в дальнейшем не было проблем с недостаточной приверженностью лечению или ошибок при использовании сильнодействующих средств.