



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)**

**ПЕРВЫЙ
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА**

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994

тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

26 ФЕВ 2015 № 17-3/10/1-797

На № _____ от _____

Органы государственной
власти субъектов
Российской Федерации
в сфере охраны здоровья

Министерство здравоохранения Российской Федерации во исполнение пункта 2 раздела I протокола заседания Совета при Правительстве Российской Федерации по вопросам попечительства в социальной сфере под председательством Председателя Совета, Заместители Председателя Правительства Российской Федерации О.Ю. Голодец направляет для использования в практической деятельности методические рекомендации «Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях».

Приложение: на 47 л. в 1 экз.

И.Н. Каграманян

КОМИТЕТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ВО
Вх 8229 Дата 10.03.15

М.В. Крамаров 495 627-24-00*1770

Минздрав России



17-7/10/1-797 26.02.2

Претензия в приемный

«Федеральный медицинский исследовательский центр имени П.А. Герцена»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

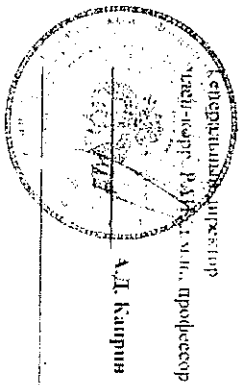
**ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА
У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ
ПРИ ОКАЗАНИИ ПАЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ
В СТАЦИОНАРНЫХ И АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ
УСЛОВИЯХ**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА 2015

«Федеральный научный центр имени П.А. Герцена»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

«Утверждено»



**ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА
У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ
ПРИ ОКАЗАНИИ ПАЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
В СТАЦИОНАРНЫХ И АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ
УСЛОВИЯХ**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Согласовано:

Протокол заседания №2 от 02.02.2015 Ученого совета ФГБУ «МНИОИ им. П.А.

Герцена» - филиала ФГБУ «ФНИМЦ им. П.А. Герцена» Минздрава РФ

Председатель Ученого совета

Генеральный директор ФГБУ

«ФНИМЦ им. П.А. Герцена» Минздрава РФ

член-корр. РАН, профессор

Организовано:

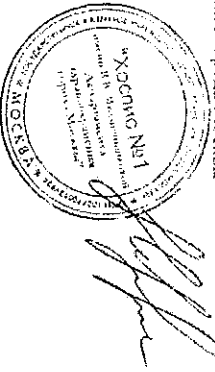
Главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России,

главный врач ГБУЗ «Хоспис №1 им. В.В. Меглинского» Департамента

здравоохранения города Москвы

к.м.н.

А.Д. Капрын



**ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА
У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ
ПРИ ОКАЗАНИИ ПАЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ
В СТАЦИОНАРНЫХ И АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ**

Методические рекомендации

Москва 2015

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и международными рекомендациями по паллиативной медицине, основным методом контроля хронического болевого синдрома является фармакотерапия на основе ненаркотических форм опиоидных анальгетиков. Она применяется в амбулаторно-поликлинических условиях и в стационарах независимо от стадии заболевания. Полноценный контроль боли должен осуществляться на этапах противоболевой терапии, при оказании симптоматической паллиативной помощи, а также в терминальной стадии болезни. При соблюдении основных принципов ВОЗ этот метод обеспечивает достаточный уровень обезболивания у 70–90% онкологических больных.

В методических рекомендациях приведены правила фармакотерапии болевого синдрома ненаркотическими и наркотическими методами с учетом особенностей перечня опиоидных анальгетиков, зарегистрированных в России.

Методические рекомендации предназначены для врачей общей практики, врачей-онкологов, врачей-гематологов, врачей-терапевтов.

Учреждение-разработчик: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» – филиал ФГБУ «ФНИМЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России.

Авторы: член-корр. РАН, проф. Капрын А.Д., д.м.н. Абузарова, д.м.н. Хоровенко В.Э., д.м.н. Алексеева Г.С., проф. Костин А.А., проф. Старинский В.В., проф. Алексеев В.Я.

Оглавление

1. Введение.....	5
2. Определение понятия боли, классификация и диагностика типов хронического болевого синдрома.....	5
3. Общие принципы терапии хронической боли в онкологии.....	10
4. Алгоритм терапии хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных.....	18
5. Контроль прорывов боли.....	32
6. Парентеральное введение анальгетиков.....	32-33
7. Лечение нейропатической боли.....	33
8. Аглютинативная терапия хронического болевого синдрома.....	35-36
ЛИТЕРАТУРА.....	40
Приложения.....	43

1. Введение

Боль является одним из основных симптомов, причиняющих страдания при злокачественных новообразованиях (ЗНО). Несмотря на выдающиеся успехи, достигнутые в диагностике и терапии опухолей, по прогнозам экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в ближайшем будущем худшем заболеваемость и смертность от рака будет увеличиваться, соответственно будет расти число пациентов с болевыми синдромами, обусловленными опухолевыми процессом.

В России насчитывается свыше 3 млн 090 тыс. человек с установленным диагнозом ЗНО, из них ежегодно умирает около 300 тыс., и выявляется более 500 тыс. новых случаев заболеваний. На начальных стадиях опухолевого процесса 35–50% больных жалуются на боль, при прогрессировании ЗНО их число увеличивается до 75%, а в терминальной стадии – до 95–100%. Таким образом, число онкологических больных, нуждающихся в обезболивающей терапии, значительно превышает число умерших от ЗНО и только в нашей стране составляет не менее 433 тыс. пациентов [1].

В 90% случаев болевой синдром связан с опухолевым процессом и его лечением, и лишь в 10% причиной боли являются сопутствующие заболевания. В 70% боль возникает из-за поражения костей, прорастания или сдавления нервных структур, обструкции протоков, сосудов и поражения слизистых, 20% болевого синдрома связано с диагностическими и лечебными процедурами (биопсия, послеоперационная боль, боль после лучевой и химиотерапии) и около 10% – с паранеопластическим процессом, пролежнями, запорами и спазмами гладкомышечных органов [2].

2. Определение понятия боли, классификация и диагностика типов хронического болевого синдрома

Согласно определению экспертов Международной ассоциации по изучению боли: «Боль – неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» (IASP 1992 г.).

Боль является проявлением или симптомом какого-либо заболевания или состояния, поэтому при оформлении медицинской документации используется код по МКБ-10, соответствующий основному заболеванию, который может быть дополнен кодами, свидетельствующими о существовании у пациента боли. Это является важным моментом при дифференциальной диагностике сложных случаев, когда причину боли выявить сразу не удается. В разделе К52 «Боль, не классифицируемая в других рубриках» по МКБ-10 определены следующие виды боли:

R52.0 – острая боль;

R52.1 – постоянная некупирующаяся боль;

R52.2 – другая постоянная боль;

R52.9 – боль неуточненная.

2.1. Патфизиология болевых синдромов. Типы болевых синдромов

Диагностика, а также последующая тактика терапии боли взаимосвязана с патфизиологической классификацией онкологической боли (табл. 1).

Таблица 1
Патфизиологическая классификация онкологической боли

Типы боли	Характеристики	Пример	Лечение
Ноцицептивная соматическая	Локализованная, имеет четкие границы; постоянная или приступообразная, ноющая, пульсирующая, грызущая	Боль при ЗНО мягких тканей, метастатическом поражении костей, вставлении опухоли	Противоопухолевая терапия, миорелаксанты, спазмолитики, НПВП, центральные анальгетики, блокаторы нервов
Ноцицептивная висцеральная	Плохо локализованная, не имеет четких границ, разлитая; постоянная, ноющая, давящая, схваткообразная, спастическая; часто сопровождается тошнотой	Боль при опухолях поджелудочной железы, желудка, при гепатометастазах, при асците	Противоопухолевая терапия, антикоагулянты, антидиуретики, центральные анальгетики, блокаторы нервов, нейролептики
Нейропатическая	Внезапная, стреляющая, подобная электрическому разряду; жгучая, колющая, с ощущением жара и/или онемения	Компрессия корешков, нервных сплетений или их ветвей	Противоопухолевая терапия, антикоагулянты, антидиуретики, центральные анальгетики, блокаторы нервов, нейролептики

Онкологическая боль имеет отчасти ту же природу и те же патфизиологические механизмы, какие формируются при воспалении и повреждении тканей. Общим является раздражение специфических болевых рецепторов – ноцицепторов, распределенных в различных органах и тканях. Особенностью формирования онкологической боли является дополнительная стимуляция болевых рецепторов не только в ответ на взаимодействие с воспалительными агентами, но и при специфическом воздействии опухолевых

факторов, что способствует усилению потока болевых импульсов в ЦНС. Ноцицепторы взаимодействуют с продуктами метаболизма опухолевых клеток, медиаторами повреждения или воспаления, в результате изменяется биоэлектрический потенциал нейронов, которые передают болевую информацию в спинной мозг, а затем в высшие отделы ЦНС [3].

Ноцицептивная соматическая боль возникает в результате инвазии опухоли и активизации ноцицепторов в месте ее локализации, а именно: в костях, коже, подкожной клетчатке, в мышцах и мягких тканях и пр. Эта боль хорошо локализована, может быть преходящей или постоянной, имеет различные описательные характеристики: тупая или острая, давящая, пульсирующая, дергающая, сверлящая, грызущая, распирающая и пр.

Ноцицептивная висцеральная боль возникает при повреждении симпатически иннервируемых органов (при опухолевом поражении поджелудочной железы, стенок желудка и кишечника, растяжения капсулы печени и пр.). Эта боль плохо локализована, имеет разлитой характер (тупая с приступами обострения, схваткообразная, тянущая, взрывающаяся и пр.).

Нейропатическая боль является результатом прямого повреждения нервной системы или патологического процесса в соматосенсорной системе. Возникает при у 13–40% онкологических больных на разных этапах лечения. Зачастую сопровождается тяжелые ноцицептивные болевые синдромы, но иногда встречается как самостоятельный вид боли после хирургического лечения (постмастэктомический болевой синдром). При проведении химиотерапии (токсическая полиневропатия), после лучевой терапии (лучевой миелит) [4, 5, 6].

Характеристики боли обычно – острая, жгучая, «как удар электрическим», пронзающая, наскользящая, жалившая, ледяная, сопровождается неврологической симптоматикой: сенсорного дефицита (онемения) и усиления/возникновения болевых ощущений на небольшие стимулы (прикосновение, холод, тепло), проявляющийся как дизестезия, аллодиния др.

Прорывная боль. Онкологические боли имеют непостоянную интенсивность в течение суток. Даже у больных, которые получают продолжительные опиоидные анальгетики, эпизодически (до 4–5 раз в сутки) возникают острые приступы боли (от умеренных до нестерпимых по интенсивности) продолжительностью от нескольких минут до 2 часов и более. Эти приступы прорывных болей могут быть 3-х видов:

• ситуационно обусловленная боль, которая вызвана естественными физиологическими причинами (опорожнение мочевого пузыря или кишечника, ходьба, кашель);

• спонтанная боль, которая непредсказуема, возникает неожиданно без определенной причины, которую можно предвидеть;

• боль в результате окончания действия дозы основного аналгетика, возникает при нарастании толерантности к препарату.

Прорывные боли могут быть ноцицептивными и/или нейропатическими по своему генезу. Своевременное лечение прорывов боли короткодействующими препаратами способствует лучшему контролю боли, снижает неоправданную экзальцию доз пролонгированных опиоидных препаратов. [7].

2.2. Диагностика интенсивности болевого синдрома

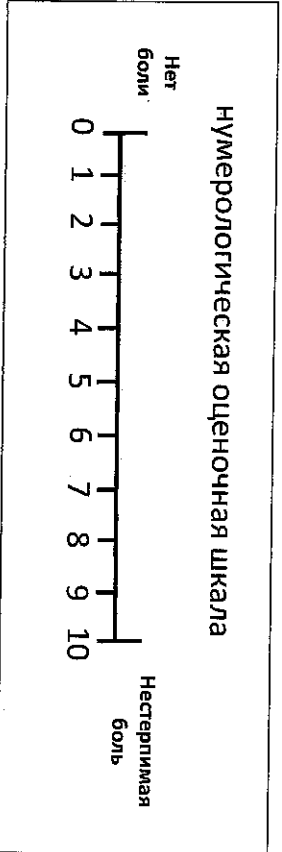
1. Оценка интенсивности боли проводится врачом при каждом визите и осмотре онкологического больного.

2. Интенсивность боли оценивается по нумерологической оценочной шкале (НОШ) или по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), которая не содержит градуировки (рис. 1). Больному предлагается на шкале отметить свое восприятие боли на шкале (от минимальной до нестерпимой), что позволяет затем количественно выразить оценку в процентах от 0 до 100% [8].

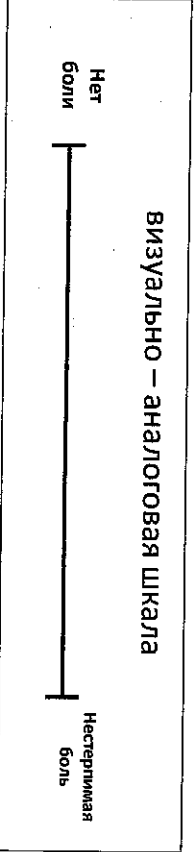
3. Оценку интенсивности боли проводят отдельно при движении и в состоянии покоя.

Шкалы для оценки интенсивности боли

Рисунок 1



Визуально – аналоговая шкала



Для получения дополнительной информации необходимо расспросить больного, собрать анамнез боли:

1. число и локализацию очагов боли;
2. длительность предшествующего болевого анамнеза;
3. применяемые аналгетики;
4. эффективность предшествующей терапии боли;
5. влияние боли на физическую активность;
6. влияние боли на продолжительность ночного сна;
7. влияние боли на возможность приема пищи и проч.

Сопоставив полученные сведения с данными, приведенными в табл. 2, следует определить степень интенсивности боли.

Таблица 2

Диагностические критерии интенсивности боли в зависимости от симптомов

Интенсивность болевого синдрома	ВАШ	Проявление боли, симптомы
Боли нет	0	Жаноб нет
1 степень слабая боль	до 40%	Большой спокойно сообщает о своей боли, которая хорошо купируется за 4–6 часов парацетамолом, анальгином или средними дозами НПВП, ночной сон не нарушен из-за боли
2 степень умеренная боль	40–70%	Парацетамол, анальгин или средние дозы НПВП малоэффективны (не более 1–3 часов), ночной сон нарушен приступами боли
3 степень сильная боль	более 70%	Трамадол в комбинации с парацетамолом или анальгином или НПВП – малоэффективны, боль вызывает страдание у пациента при вспоминании о ней, нарушает его ночной сон
3 степень нестерпимая боль	100%	Большой на момент осмотра мечется, стонет, страдает от сильнейшей боли, принимает вынужденное положение НЕОБХОДИМА НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

2.3. Выявление нейропатического компонента боли

Диагностическими дескрипторами нейропатической боли являются жалобы на необычно сильные простреливающие, жгучие, ланцирующие (режущие) боли, приступы podobные электрическому разряду, сопровождаются, как правило, сенсорными расстройствами гипер- или гипестезией, аллодинией, дизестезией, наличие локальных зон патологического зуда или полного отсутствия чувствительности (анестезия).

Диагностика нейропатической боли представляет определенные трудности, но для врачей лечебных специальностей, не являющихся неврологами, разработан специальный опросник выделенки нейропатического компонента боли – DN4 (Neuropathic pain diagnostic questionnaire – French Neuropathic Pain Group – D. Vonlassta – 2004), который может применяться в дифференциальной диагностике и при онкологической боли (Приложение 1).

Дифференцированная диагностика типов боли, оценка предельного и настоящего лечения и их побочных эффектов и осложнений позволяет найти наилучшую безопасную и эффективную комбинацию анальгетиков, добиться наиболее высокого качества жизни пациента при минимуме препаратов и побочных эффектов.

3. Общие принципы терапии хронической боли в онкологии

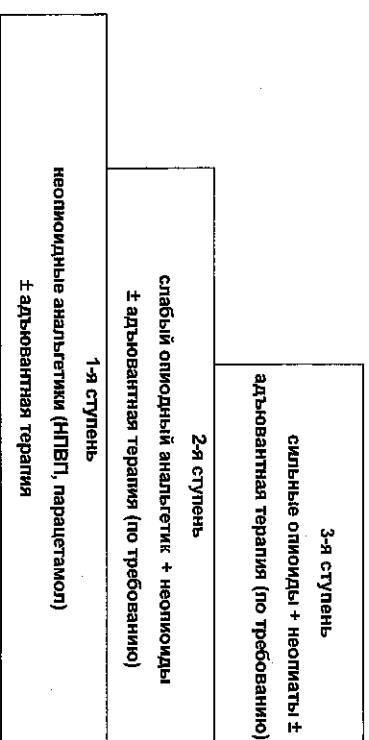
3.1 Рекомендации ВОЗ

Принципы терапии онкологической боли, провозглашенные ВОЗ в 1996 г., остаются неизменными и актуальными до сих пор, хотя периодически проводится обновление эссенциального списка рекомендуемых анальгетиков [9]. Лекарственная терапия опиоидными препаратами является основным методом лечения боли в онкологии. Она проводится в соответствии с пятью принципами:

1. «Через рот» – означает, что следует исключить все инъекционные формы анальгетиков, проводить терапию с использованием неинвазивных лекарственных форм (таблетки, капсулы, сиропы, трансдермальные терапевтические системы, ректальные формы препаратов и проч.);
2. «по часам» – анальгетики следует назначать регулярно по схеме, в соответствии с длительностью эффекта препарата, не дожидаясь развития сильной боли, исключая возможность «прорывов» боли;
3. «по восходящей» – подбор препаратов для обезболивания осуществляется от неопиоидных анальгетиков при слабой боли, «мягкими опиоидами» при умеренной боли и сильными опиоидными анальгетиками при сильной боли, по мере нарастания интенсивности боли, в соответствии с «лестницей обезболивания ВОЗ» (рис. 2);
4. «индивидуальный подход» – предполагает необходимость «индивидуального» подбора анальгетика и основан на селективном выборе наиболее эффективного анальгетика в нужной дозе с наименьшими побочными эффектами для каждого конкретного пациента с учетом особенностей его физического состояния;

5. «с вниманием к деталям» – предполагает учет особенностей и деталей каждого пациента, безусловно, назначение коанальгетиков и адъювантных средств, по мере возникновения необходимости в них, проведение мониторинга за больными.

Рисунок 2
«Лестница обезболивания ВОЗ»



Методика ВОЗ была разработана для обучения медицинских специалистов, работающих в различных странах и условиях, способом снятия болевого синдрома с помощью легкодоступных средств, поэтому она представлена в виде простой и понятной всем схемы. Использование символов лестницы упрощает сложную систему титрования фармакологических препаратов. Обезболивание при помощи опиоидов имеет высшую эффективность, если пациентам обеспечивается индивидуальный уход и тщательное наблюдение, именно поэтому были включены в концепцию ключевые фразы «индивидуально» и «с вниманием к деталям».

В ежедневной практике врачей, проводящих терапию боли у онкологических пациентов в амбулаторных условиях, трехступенчатая схема ВОЗ позволяет врачам безопасно осуществлять контроль боли с использованием сильнействующих препаратов на дому, постепенно повышая дозы и меняя анальгетики по мере ослабления их эффективности [9]. Эффективность этого метода составляет 70–90%. Перечень препаратов, рекомендованных ВОЗ для боли различной интенсивности приведен в табл. 3.

Таблица 3
Анальгетики, рекомендованные ВОЗ для фармакотерапии боли у онкологических больных

Группы препаратов	Перечень препаратов, рекомендуемых ВОЗ
Неопиоидные анальгетики (I ступень)	парацетамол, индометацин, ибупрофен, диклофенак, кетопрофен
Слабые опиоиды (II ступень)	кодеин, дигидрокодеин декстропропоксифен, трамадол
Сильные опиоиды (III ступень)	морфин, гидроморфон, оксикодон, бутренорфин, петилин, леворфанол, метадон, пентазолин

Для достижения лучшего результата контроля боли параллельно могут применяться и другие виды терапии, которые способны уменьшить онкологическую боль.

- противоопухолевая лекарственная терапия;
- лучевая терапия и др. нефармакологические виды противоопухолевой терапии;
- регионарные методы обезболивания (эпидуральное, спинальное введение анальгетиков);
- инвазивные методы (нейрораблация и проч.).

Исследовательский отдел Европейской Ассоциации паллиативной помощи (ЕАПП) в 2012 году провел научную оценку рекомендаций ВОЗ на основе современных методов доказательной медицины по системе GRADE и опубликовал свои рекомендации под названием: «Использование опиоидных анальгетиков для обезболивания при злокачественных новообразованиях: доказательные рекомендации Европейской Ассоциации паллиативной помощи (ЕАРС)» [10]. В пределах каждой темы был определен профиль доказательств для каждого значимого результата, что сформировало основу для выработки заключительных рекомендаций.

3.2. Основные положения рекомендаций ЕАПП

1. **Рекомендации по использованию опиоидов II ступени.** При недостаточной эффективности парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов со слабой и умеренно выраженной болью, добавление опиоида II ступени (например, кодеина или трамадола), принимаемого перорально, может обеспечить достижение эффективного обезболивания без неблагоприятных побочных эффектов. В качестве альтернативы возможно использование опиоидов III ступени в низких дозах (например, морфина или оксикодона) вместо кодеина или трамадола (табл. 4).

4). Существующие данные позволяют дать лишь частично обоснованные рекомендации по началу терапии опиоидом II ступени в этих обстоятельствах.

Таблица 4

Опиоиды II ступени по ВОЗ* для терапии умеренно выраженной боли, обусловленной злокачественными новообразованиями, у пациентов, ранее не получавших опиоидов

Препараты	Характеристики и комментарии
Кодеин	Только препарат II ступени: используются в качестве монотерапии или в комбинации с парацетамолом; применение суточных доз ≥ 360 мг не рекомендуется
Трамадол	Только препарат II ступени: используются в качестве монотерапии или в комбинации с парацетамолом; применение суточных доз ≥ 400 мг не рекомендуется
Гидрокодон	Только препарат II ступени: в некоторых странах используется в качестве замены кодеина
Оксикодон	Опиоид II ступени при использовании в низких дозах (например, ≤ 20 мг в сутки) по отдельности или в комбинации с парацетамолом
Морфин	Опиоид II ступени при использовании в низких дозах (например, ≤ 30 мг в сутки)
Гидроморфон	Опиоид II ступени при использовании в низких дозах (например, ≤ 4 мг в сутки)

*Первоначально классифицировались как слабые опиоиды.

2. **Рекомендации ЕАПП по выбору опиоидов III ступени для терапии сильной боли** свидетельствуют об отсутствии значимых различий между морфином, оксикодоном и гидроморфоном, назначаемыми перорально, что позволяет дать лишь частично обоснованные рекомендации по использованию любого из этих трех препаратов в качестве препарата выбора из группы опиоидов III ступени для обезболивания при умеренно выраженной и сильной боли при злокачественных опухолях.

3. **Рекомендации по титрованию дозы опиоидов.** Общепринятая практика использования перорального морфина немедленного высвобождения каждые 4 часа для

титрования дозы морфина основана не на результатах контролируемых клинических исследований, а на фармакокинетическом профиле данной лекарственной формы ($t_{max} < 1$ ч; $t_{1/2\beta}$ 2-3 ч; продолжительность действия - около 4 ч) [11, 12].

Индивидуальный подбор дозы опиоида достигается благодаря тому, что его начинают принимать в низкой дозе с последующим повышающим титрованием дозы вплоть до достижения достаточного контроля боли [13].

Анализ результатов исследований этой методики позволяет дать лишь частично обоснованные рекомендации по титрованию дозы пероральных лекарственных форм морфина, оксикодона и гидроморфона с немедленным и с пролонгированным высвобождением активного вещества.

При необходимости схемы титрования обоих типов лекарственных форм должны дополняться применением пероральных опиоидов с немедленным высвобождением активного вещества.

4. Рекомендации ЕАIII по использованию трансдермальных форм опиоидов. Не было выявлено достоверных различий в эффективности между препаратами для трансдермального применения и другими опиоидами, однако было отмечено превосходство трансдермального пути введения опиоида в отношении риска развития запора и предпочтения, отдаваемого пациентами этим препаратам. Фентанил и бупренорфин для трансдермального применения являются альтернативной опиоидам для приема внутрь. Существующие данные позволяют дать лишь частично обоснованные рекомендации по использованию таких препаратов в качестве предпочтительных опиоидов III ступени у некоторых пациентов. Однако для пациентов, не способных проглотить препарат, они представляют собой эффективный незаменимый способ доставки опиоидных анальгетиков.

5. Рекомендации ЕАIII по ротации опиоидов: существующие данные позволяют дать лишь частично обоснованные рекомендации о том, что пациенты, получающие опиоиды III ступени, у которых не была достигнута адекватная аналгезия и отмечались тяжелые и/или некоррипируемые побочные эффекты, могут получить пользу от перехода на альтернативный опиоид.

6. Рекомендации по альтернативным способам системного введения опиоидных анальгетиков. Имеющиеся данные позволяют дать три четко обоснованных рекомендации:

- а) подкожный путь введения является простым и эффективным способом для введения морфина, диаморфина и гидроморфона, его следует рассматривать в

первую очередь в качестве альтернативного способа введения у пациентов, не способных принимать опиоиды перорально или трансдермальным способом;

б) использование внутривенной инфузии целесообразно в том случае, когда подкожное введение препарата противопоказано (например, в связи с периферическим отеком, нарушениями свертывания крови, нарушениями периферического кровообращения и необходимостью введения больших объемов и высоких доз);

в) при необходимости быстрого достижения обезболивания должно быть использовано внутривенное введение с титрованием дозы опиоида.

Имеющиеся данные позволяют дать четыре частично обоснованных рекомендации:

г) внутривенные и подкожные инфузии могут быть использованы для достижения оптимального обезболивания у пациентов с невозможностью достижения адекватной аналгезии при пероральном и трансдермальном применении опиоидов;

д) методика аналгезии, контролируемой пациентом, может быть адаптирована для подкожных и внутривенных инфузий опиоидов у пациентов, способных и желающих самостоятельно контролировать введение доз по требованию;

е) при переходе с перорального применения морфина на его подкожное и внутривенное введение относительно аналгезирующая активность одинакова для обоих способов введения и находится в пределах от 3:1 до 2:1;

ж) хотя ректальное применение опиоидов является эффективным, соответствующие лекарственные формы не всегда бывают доступны и для многих пациентов неприемлемы, поэтому данный способ введения опиоидов следует рассматривать только в качестве вторичного выбора.

7. Рекомендации по использованию опиоидов для купирования прорывной боли. Имеющиеся данные позволяют дать строго обоснованные рекомендации: для лечения прорывов боли на фоне применения пролонгированных форм опиоидов следует использовать дополнительно опиоиды с немедленным высвобождением активного вещества. Перед применением сильных опиоидных анальгетиков всегда необходимо проводить титрование круглосуточной опиоидной терапии.

8. Рекомендации по использованию паретамола и НПВП дополнительно к опиоидам III ступени. Существующие данные позволяют дать лишь частично обоснованные рекомендации относительно добавления НПВП к опиоидам III ступени с целью улучшения аналгезии или уменьшения дозы опиоида, необходимой для достижения аналгезии. Тем не менее использование НПВП должно быть ограничено

виду риска развития серьезных побочных эффектов, в частности, у пациентов пожилого возраста и у больных с наличием почечной, печеночной или сердечной недостаточности. Назначение паретамола вместо НПВП как препарата с лучшим профилем переносимости не нашло достаточного подтверждения.

9. Значение адъювантных препаратов (антидепрессантов и противосудорожных средств) при нейропатической боли. Имеющиеся данные позволяют дать убедительные рекомендации о целесообразности применения amitriptилина или габапентина у пациентов с нейропатической болью, когда опиоидные препараты недостаточно эффективны. Однако рекомендации предостерегают, что комбинация опиоида с этими препаратами способна привести к более частому возникновению нежелательных явлений со стороны ЦНС, если не будет осуществляться осторожное титрование доз обоих препаратов.

10. Рекомендации по спинальному способу введения опиоидов. Существующие данные позволяют дать лишь частично обоснованные рекомендации относительно целесообразности использования спинального (эпидурального или интратекального) введения опиоидных анальгетиков в комбинации с местными анестетиками или клонидином у пациентов с неадекватной анальгезией или с наличием непрежлемых побочных эффектов, несмотря на оптимальное использование опиоидов для перорального и парентерального введения и неопиоидных средств.

3.3. Перечень опиоидных анальгетиков, зарегистрированных в России и предназначенных для лечения хронической боли

В России в настоящее время зарегистрированы более 15 препаратов группы опиоидных анальгетиков в неизвязанных формах, предназначенных для лечения хронической боли [14, 15].

Таблица 5

Перечень зарегистрированных опиоидных анальгетиков в неизвязанных лекарственных формах.

№ п/п	МНН / Состав	Торговое наименование	Лекарственная форма	Комментарий по использованию
1.	Бупренорфин	Транстек	ТТС	Планируется к применению с 2015 г.
2.	Дигидрокодеин	ДПК-Континус	Таб. пролонгированные п/о	Не поставляется

3.	Морфина гидрохлорид	Морфина гидрохлорид	Таб.	Отечественный препарат; в настоящее время не выпускается
4.	Морфина сульфат	МСТ континус	Таб. пролонгированные п/о	Применяется широко
5.	Морфина сульфат	Морфина сульфат	Капс. пролонгированные Таб.	Планируется к применению с 2015 г.
6.	Оксикодон/налоксон	Таргин	Таб. пролонгированные п/о	Планируется к применению с 2015 г.
7.	Пропионилфенил-этоксигипиперидин	Просидол	Таб. защитные	Применяется ограниченно
8.	Тампетадол	Палексия	Таб. пролонгированные п/о	Планируется к применению с 2015 г.
9.	Трамадол гидрохлорид	Трамадол, таблетки и др.	Капс., таб. пролонгированные п/о, свечи, капли	Применяется широко
10.	Трамадол/парацетамол	Залпнар, Форсодол	Таб. п/о	Применяется
11.	Тримеперидин	Промедол	Таб.	Применяется ограниченно; (нейротоксичен)
12.	Фентанил	Дюрогезик Магриск	ТТС	Применяется широко
13.	Фентанил	Фендия	ТТС	Применяется широко
14.	Фентанил	Фентадол Магриск	ТТС	Не поставляется
15.	Фентанил	Фентадол Резервар	ТТС	Не поставляется
16.	Фентанил цитрат	Лунацин	Таб. сублингв.	Не поставляется

Кроме неизвязанных препаратов для лечения острых болевых синдромов (послеоперационная боль, боль при неотложных состояниях в клинике внутренних болезней, боль при травмах, ожогах и пр.) зарегистрированы и применяются инъекционные формы опиоидных анальгетиков (табл. 6).

Таблица 6

Перечень зарегистрированных опиоидных анальгетиков в инъекционных лекарственных формах

№ п/п	МНН / Состав	Торговое наименование	Лекарственная форма	Комментарий по использованию
1.	Бупренорфин	Бупранал	Р-р-д/инъекций	Применяется крайне ограниченно
2.	Морфина гидрохлорид	Морфина гидрохлорид	Р-р-д/инъекций	Применяется широко
3.	Морфина гидрохлорид, кодеин, тебамид, папаверина гидрохлорид, ноксони	Омнопон	Р-р-д/инъекций	Применяется широко
4.	Трамадола гидрохлорид	Трамадол, трамал	Р-р-д/инъекций	Применяется широко
5.	Тримеперидин	Промедол	Р-р-д/инъекций	Применяется широко
6.	Фентанил	Фентанил	Р-р-д/инъекций	Применяется ограниченно
7.	Набуфин	Набуфин	Р-р-д/инъекций	Применяется крайне ограниченно
8.	Бупрофанола тартрат	Бупрофанол	Р-р-д/инъекций	Применяется крайне ограниченно

4. Алгоритм терапии хронического болевого синдрома у

взрослых онкологических больных

Фармакотерапия является на сегодняшний день основным звеном в терапии боли ввиду своей эффективности, безопасности и относительно низкой стоимости. При соблюдении основных принципов ВОЗ фармакотерапия обеспечивает достаточный уровень обезболивания у 70–90% онкологических больных.

4.1. Боль слабой интенсивности (1-я степень)

Критериями боли слабой интенсивности являются:

1. непродолжительный болевой анамнез;
2. интенсивность боли 0–40% по ВАШ (или НОШД);
3. высокая эффективность неопиоидных анальгетиков (более 4–6 часов);
4. длительный ночной сон, не прерываемый приступами боли.

Основными препаратами являются неопиоидные анальгетики:

- парацетамол и комбинированные препараты на его основе (включая препараты, содержащие низкие дозы кодеина 8–10мг);

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);

- метамизол натрия или комбинированные препараты на его основе (включая препараты, содержащие низкие дозы кодеина 8–10мг).

Метамизол натрия (анальгин) применяется при противовоспалительных к НПВП или парацетамолу, либо при висцеральной боли, сопровождающейся спастическим компонентом.

В случае выраженных побочных реакций при терапии препаратами 1-й линии (например, НПВП) для снижения их доз возможно дополнительное назначение низких доз трамадола (50–70 мг/сут.) или комбинированного препарата на основе трамадола и парацетамола.

4.1.1. Парацетамол (ацетаминофен)

Парацетамол и препараты на его основе назначаются в разовой дозе 0,5–1,0 г, максимум 4,0 г в сутки. Интервал приема 4–6 ч. Длительность приема высшей дозы не более 5–7 дней.

Предостережения: гепатотоксичен, нефротоксичен, особенно в сочетании с НПВП и метамизолом натрия (анальгином).

Особенности лекарственных взаимодействий:

- в высоких дозах повышает эффект антикоагулянтных препаратов;
- совместное назначение с гепатотоксическими препаратами (фентонил, этанол, барбитураты, рифампицин, трициклические антидепрессанты) повышает риск развития тяжелых интоксикаций даже при небольшой передозировке;
- длительное совместное использование парацетамола и НПВП повышает риск развития «аналгетической» нефропатии и почечного папиллярного некроза, наступления терминальной стадии почечной недостаточности.

Выводится почками в виде метаболитов, преимущественно конъюгатов, только 3% в неизменном виде.

4.1.2. Нестероидные противовоспалительные препараты

Применение НПВП показано в большинстве случаев на всех этапах терапии боли у онкологических больных, поскольку они достаточно эффективны у больных с опухольми и/или метастазами, поражающими мягкие ткани и кости, которые всегда сопровождаются выраженным перифокальным воспалением. Онкологическим больным необходимо

целательно выбирать анальгетики с наилучшим балансом токсичности и эффективности [16].

Предостережения: препараты противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в стадии обострения, состояниях гипокоагуляции (в т.ч. гемофилия, геморрагический диатез, тромбоцитопения), при бронхиальной астме, тяжелой хронической сердечной недостаточности, гиповолемии, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, состояниях, сопровождающихся гиперкалиемией.

1. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсия, язва, кровотечения и перфорация верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию (ЖДА) вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), вызвать обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

2. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС): дестабилизацию артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, повышают риск «кардиоваскулярных катастроф» (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и летальности.

3. Все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции.

4. НПВП могут вызывать кожные реакции и бронхоспазм.

5. Риск развития осложнений со стороны указанных органов и систем существенно отличается при использовании различных НПВП.

В период лечения необходимо контролировать состояние ЖКТ с целью раннего выявления и предупреждения язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, а также контролировать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. [17].

Для предотвращения осложнений необходимо учесть факторы риска и назначение наиболее безопасного НПВП, дополнительное назначение гастропротективных препаратов (ингибиторов протонной помпы) – для снижения риска развития НПВП-гастропатии и применение низких доз аспирина (НДА) для снижения риска кардиоваскулярных осложнений.

Предпочтение следует отдавать НПВП с коротким периодом полувыведения, имеющим высокую эффективность и наименьшие побочные эффекты, а также высоко-селективным НПВП, особенно у пациентов с высоким риском развития НПВП-гастропатий (табл. 7).

Таблица 7

Нестероидные противовоспалительные препараты, применяемые для терапии боли

Препарат	Разовая доза (мг)	Суточная доза (мг)	Интервал приема, ч	Селективность в отношении ингибитора ЦОГ-2
Ибупрофен	100, 200, 400	1200 (до 2400)	4-6	не селективный
Диклофенак	25, 75, 100	150	8	не селективный
Кетопрофен	50, 100, 150	300	6-8	не селективный
Лорноксикам	4, 8, 16	16	8-12	не селективный
Целекоксиб	100, 200	400	12-24	высокоселективный
Эторикоксиб	60, 90, 120	60-120	24	высокоселективный
Нимесулид	50, 100	200	12	умеренно селективный
Мелоксикам	7, 5, 15	15	24	умеренно селективный

Особенности элиминации НПВП:

неселективные НПВП

- **ибупрофен:** метаболизируется в печени с образованием 4 метаболитов. В виде неактивных метаболитов выводится из организма в основном через почки. В течение 24 часов принята доза ибупрофена выводится полностью; усиливает действие непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков (повышение риска появления геморрагических осложнений), углеводородное действие с кровотечениями, усиливает эффект пероральных гипотензивных препаратов и инсулина;

- **диклофенак:** выведение 60% введенной дозы в виде метаболитов через почки; менее 1% выводится в неизменном виде, остальная часть дозы выводится в виде метаболитов с желчью. Одновременное назначение с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, этанолом, колхицином, кортикостероидом и препаратами зверобоя повышает риск развития кровотечений в ЖКТ;

- **кетопрофен:** практически полностью метаболизируется в печени путем глюкуронирования, имеет эффект «первого прохождения» через печень. Выводится преимущественно почками (нефротоксичен) и кишечником (1%). Не подвергается кумуляции. Может вводиться внутривенно, но очень медленно и только в условиях стационара; имеет относительно низкий риск кардиоваскулярных осложнений;

- **лорноксикам:** полностью метаболизируется с образованием фармакологически неактивного метаболита, который выводится преимущественно с желчью (через ЖКТ) и только на 30% почками. Имеет наименьшую нефротоксичность, хороший профиль переносимости у пациентов старшей возрастной группы и у пациентов со сниженной

функцией почек. Из всех НПВП имеет рН, наиболее приближенный к нейтральному, что дает возможность вводить его внутривенно при прорывах боли.

НПВП – высоко селективные ингибиторы ЦОГ-2

- **целекоксиб:** разовая доза 100–200 мг, суточная доза 200–400 мг. Выведение с калом и мочой (57 и 27% соответственно), менее 3% принятой дозы – в неизмененном виде. Имеет наименьший риск развития ЖКТ – кровотечения, язв, диспепсии и железодефицитной анемии, в т.ч. у больных с факторами риска; имеет относительно низкий риск кардиоваскулярных осложнений;

- **эторикоксиб:** разовая доза 60–90 мг, суточная доза 60–90–120 мг. Выведение: до 70% препарата выводится через почки, 20% – через кишечник, преимущественно в виде метаболитов. Эторикоксиб снижает риск развития диспепсии и бессимптомных язв, но не серьезных желудочно-кишечных осложнений.

НПВП – умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2

- **нимесулид:** разовая доза 100 мг, суточная доза 200 мг; выводится почками (65%) и с желчью (35%), подвергается энтерогепатической рециркуляции;

- **мелоксикам:** разовая доза 7,5 мг, суточная доза 15 мг. Метаболизм в печени – до неактивных метаболитов. Выводится через кишечник и почками (примерно в равной пропорции), в неизмененном виде – 5% через кишечник.

4.1.3. Метамизол натрия (анальгин)

Метамизол натрия (анальгин) и комбинированные препараты на его основе назначают для системной терапии преимущественно при невозможности применения парацетамола или НПВП. Анальгезирующее действие сочетается жаропонижающим и спазмолитическим действием (в отношении гладкой мускулатуры кишечника, мочевыводящих и желчных путей).

Метамизол натрия (анальгин): разовая доза 250–1000 мг, суточная доза 2000 мг. Интервал приема 8–12 ч.

Предостережения: нефротоксичен особенно в сочетании с НПВП или парацетамолом (олигурия, анурия, протеинурия, интерстициальный нефрит), гематолоксичен (агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения).

Особенности взаимодействия:

- увеличивает активность пероральных гипотензивных ЛС, непрямых антикоагулянтов, глюкокортикостероидов, индометацина;

- одновременное назначение с др. неаркотическими анальгетиками, трициклическими антидепрессантами, аллопуринолом может привести к усилению их токсичности;

- трамазол и цитостатики повышают риск развития лейкопении;
- эффект усиливают колени, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов и пропранолол (замедляет инактивацию). Усиливает эффект этанола;
- миелотоксические ЛС усиливают проявления гематотоксичности препарата.

Элиминация: подвергается гидролизу в стенке кишечника с образованием активного метаболита, который связывается с белками – 50–60%, метаболизируется в печени, выводится почками.

Алгоритм терапии представлен в Приложении 2.

4.2. Умеренная боль (2-й ступень)

Критериями умеренной хронической боли являются:

1. интенсивность по ВАШ 40–70%;
2. длительность ХБС, как правило, около 2–3 мес., но может быть и несколько дней;
3. препараты 1-й ступени малоэффективны (меньше 4–6 ч.);
4. ночной сон нарушен из-за боли.

Терапия умеренной боли проводится мяткими опиоидными анальгетиками:

- трамадол в дозе от 100 до 300–400 мг/сут.;
- комбинированный препарат трамадол-парацетамол;
- дегидрокодеин;
- при необходимости можно его сочетать с препаратами 1 ступени.

4.2.1. Трамадол.

Трамадол является мятким опиоидным анальгетиком, наиболее слабым по эффективности и обладающим минимальным потенциалом риска развития пристрастия и зависимости.

Трамадол (кансуль, таблетки) применяется в разовой дозе от 50 мг (в 1 капсуле) до 100 и 200 мг в таблетках, таблетках длительного высвобождения (ретард) по 100, 150 и 200 мг, а также в свечах по 100 мг. У больных преклонного возраста возможно использование препарата в виде капель. Таблетки пролонгированного действия наиболее предпочтительны для длительной терапии онкологической боли. Максимальная суточная доза 400 мг.

Минимальная доза препарата содержится в комбинированных препаратах на основе трамадола (37,5 мг) и парацетамола (325 мг). Препарат назначается по 1–2 таблетки 2–4

раза в день. Эффективность 2-х таблеток этой комбинации сопоставима со 100 мг трамадола при меньших побочных эффектах. Максимальная суточная доза составляет 8 таблеток.

Предостережения: трамадол — препарат сложного анальгетического действия:

- является слабым агонистом опиоидных мю-рецепторов, что обуславливает сухость во рту, тошноту, рвоту, метеоризм, боль в животе, повышенное потоотделение, головокружение, головную боль, слабость, повышенную утомляемость, заторможенность и др.;

- блокирует обратный захват норэдреналина и серотонина в нейрональных синапсах, в результате чего возможна парадоксальная стимуляция ЦНС: нервозность, ажитация, тремор, спазмы мышц, эйфория, эмоциональная лабильность, галлюцинации, нарушения координации и др.

Лекарственные взаимодействия:

- несовместим в одном шприце с растворами диклофенака, индометасина, фенилбутазона, дикленама, флунигрезетама, нитроглицерина;

- не рекомендуется назначать одновременно с большими дозами трициклических антидепрессантов;

- усиливает действие препаратов, угнетающих ЦНС, и этанола;

- индукторы микросомального окисления (в т.ч. карбамазепин, барбитураты) уменьшают выраженность анальгезирующего эффекта и длительность действия трамадола.

Элиминация: метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, выводится почками — 94% (25–35% в неизменном виде)

4.2.2. Дитидрокодеин

Дитидрокодеин является мягким опиоидным анальгетиком, применяется для терапии умеренной боли, обладает дополнительно проглативкашлевым действием. Таблетки дитидрокодеина (ДКГ) продолжительности действия (10–12 ч) в разовой дозе от 60 или 90 мг дважды в день, максимальная суточная доза 240 мг.

Разовые аналгетические дозы подбираются индивидуально. Часто побочное действие препаратов кодеина — запоры, требующие коррекции слабительными с начала терапии. Другие побочные эффекты аналогичны трамадолу.

При индивидуальной неэффективности или нетерпимости трамадола или дитидрокодеина следует применять проксидол или сильные опиоидные анальгетики (3-й ступени) в низких дозах.

- проксидол 20–40 мг/сут.;
- ТТС фентанила 12,5 мкг/ч.;
- ТТС бупренорфина 35 мкг/ч.;
- морфина сульфат в таблетках пролонгированного действия (10–20 мг/сут.);
- морфина сульфат в капсулах пролонгированного действия (10–20 мг/сут.).

4.2.3. Проксидол (пропионилфенилглюкоксиэтилпиперидин) — отечественный

синтетический опиоидный агонист. Хорошо всасывается через слизистую оболочку полости рта. Применяется в виде подязычных (защечных) таблеток, по силе действия равноэффективен триметредину (промедолу).

Особенности: имеет выраженное спазмолитическое, сосудорасширяющее и умеренное противокашлевое действие, не применяется при стоматите, гингивите и других заболеваниях полости рта. Первые дни приема возможна ортостатическая гипотония; не назначается у детей до 18 лет.

Форма выпуска: в таблетках по 20 мг, которые применяются защежно или под язык.

Начальная разовая доза 10–20 мг может быть повышена до 30–40 мг. Максимальная суточная доза — 240 мг. Эффект обезболивания начинается через 5–10 мин.

Противопоказания (общие для всех сильнействующих опиоидных анальгетиков):

- ситуация, когда противопоказаны препараты-агонисты мю-опиоидных рецепторов, т.е. у пациентов со значительным угнетением дыхания, пациентов с обострением или тяжелой бронхальной астмой или гиперкапнией;
- при наличии паралитической непроходимости кишечника;
- при интоксикации алкоголем, снотворными препаратами, анальгетиками центрального действия и психотропными препаратами;
- у пациентов, получающих ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), или принимавших их в течение последних 14 дней;

Предостережения (общие для всех сильнействующих опиоидных анальгетиков):

- при повышенном риске неправильного применения или злоупотребления препаратом;
- у пациентов с черепно-мозговой травмой и угнетением сознания;
- у пациентов с судорожным синдромом в анамнезе или любыми состояниями, которые увеличивают риск развития судорог;
- у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести;
- у пациентов с патологией желчевыводящих путей и острым панкреатитом;

- у пациентов с пониженным артериальным давлением;
- у пациентов с атонией кишечника;
- у пациентов с атонией мочевого пузыря.

Лекарственные взаимодействия:

- усиливает действие гипотензивных лекарственных средств;
- транквилизаторы, снотворные, этанол, антипсихотические препараты усиливают действие опиоидных анальгетиков (и проксилола в том числе);
- налоксон и налтрексон являются специфическими антагонистами (для всех опиоидных анальгетиков кроме трамадола).

Элиминация: метаболизируется в печени с образованием неактивных глюкуронизированных метаболитов. Выводится в основном почками, как в виде метаболитов, так и в активной форме.

В период лечения необходимо контролировать состояние функции печени и почек с целью недопущения передозировки опиоида при накопления активных метаболитов для своевременной коррекции доз препаратов в сторону их снижения. Необходимо контролировать частоту опорожнения кишечника, назначать слабительные препараты, клизмы.

4.2.4. Тампентадол (Палеквия)

Тампентадол - мощный анальгетик, подобно трамадолу является агонистом мю-опиоидных рецепторов, в отличие от трамадола селективно ингибирует обратного захват норадреналина и непосредственно оказывает анальгетическое действие без участия фармакологически активных метаболитов. Эффективен при боли ноцицептивного, нейротического, висцерального генеза. Показан при умеренной боли (в дозе до 200 мг) и сильной боли (в дозах более 200 мг).

Выпускается в таблетках пролонгированного действия по 50 мг.

Разовая доза 50 мг, 100 мг, максимальная суточная доза 500 мг.

Рекомендуемая начальная доза 50 мг, дважды в сутки, через каждые 12 часов (независимо от приема пищи) с постепенным повышением каждые 3 дня.

Таблетку необходимо принять внутрь с достаточным количеством жидкости не разжевывая, не разламывая и не растворяя.

Средняя абсолютная биодоступность тампентадола после приема внутрь однократной дозы на голод в таблетках пролонгированного действия 32%. Максимальные концентрации плазмы крови от 3 до 6 ч. после приема; равновесная концентрация в плазме крови достигается на вторые сутки после начала приема таблеток пролонгированного действия. Связывание с белками плазмы крови не превышает 20%. Метаболизируется на

97% путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. После приема внутрь примерно 70% дозы экскретируется с мочой с образованием неактивных метаболитов. Не является индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P450.

Противопоказания и предостережения те же, что у всех сильнодействующих опиоидных анальгетиков.

Особенности: рекомендуется постепенное снижение дозы препарата перед полной отменой и осторожность при одновременном применении препарата с серотонинергическими препаратами (антидепрессантами).

4.2.5. Налоксон-оксикодон (Таргин)

Комбинированный препарат в таблетках пролонгированного действия, содержит два опиоидных препарата: оксикодона гидрохлорид - агонист мю-опиоидных рецепторов и налоксон - антагонист опиоидных рецепторов.

Оксикодон после приема внутрь имеет высокую абсолютную биодоступность (87%), около 45% связывается с белками плазмы, оказывает выраженное анальгетическое действие; метаболизируется в кишечнике и печени с образованием активных метаболитов при участии системы цитохрома P450, которые выводятся почками и кишечником.

Налоксона гидрохлорид при приеме внутрь практически не всасывается (биодоступность - менее 3%); метаболизируется в печени; выводится почками. Благодаря локальному конкурентному воздействию на опиоидные рецепторы в кишечнике, налоксон уменьшает выраженность нарушений функций кишечника, типичных при лечении опиоидами (тошнота, запоры).

Разовые дозы препарата налоксон/оксикодон: 2,5 мг/5 мг; 5 мг/10 мг; 10 мг/20 мг; 20 мг/40 мг.

Таблетки пролонгированного действия (12 часов) можно принимать независимо от приема пищи, но с достаточным количеством жидкости. Таблетку следует проглатывать целиком, не разламывая и не разжевывая. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды, составляет 5мг/10мг налоксона/оксикодона соответственно, каждые 12 ч. Пациентам, которые принимали опиоиды ранее, могут потребоваться более высокие дозы в зависимости от длительности предыдущей терапии.

Доза препарата 2,5 мг/5 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 80 мг оксикодона гидрохлорида и 40 мг налоксона гидрохлорида.

Противопоказания и предостережения те же, что у всех сильнодействующих опиоидных анальгетиков.

Алгоритм терапии умеренной боли представлен в Приложении 3.

Препараты тампетадол (Палексия) и налксон/оноксон (Таргин) не представлены в алгоритме, поскольку регистрировались без дополнительных клинических исследований в нашей стране, и собственного опыта по их применению у авторов клинических рекомендаций нет.

4.3. Сильная боль (3-я ступень)

Критериями сильной хронической боли являются:

1. интенсивность боли более 70% по ВАШ;
2. недостаточная эффективность трамадола в комбинации с НПВП;
3. непродолжительный эффект разовой дозы пропифола 20 мг (меньше 4-6 ч);
4. недостаточная эффективность низких доз сильных опиоидов (ТС, фентанила 12,5 мкг/ч или 20 мкг/сут морфина сульфата в таблетках или капсулах);
5. нарушения ночного сна из-за боли;
6. анамнез боли, как правило, более 3 месяцев, но может быть и меньше 1 месяца.

Основным методом терапии сильной боли (3-я ступень) является назначение сильнействующих опиоидных анальгетиков:

- морфин;
- фентанил;
- бупренорфин;
- проксидол в высоких дозах (непродолжительно) или в качестве препарата для лечения порывов боли (дополнительно к пролонгированным препаратам).

4.3.1. Морфина сульфат, таблетки пролонгированного действия (МСТ-континус), морфина сульфат, капсулы пролонгированного действия

Форма выпуска: таблетки пролонгированного действия (МСТ континус) и капсулы с микрогранулами замедленного высвобождения (морфина сульфат в капсулах) (эффективность – 12 часов) выпускаются по 10, 30, 60, 100 мг.

Разовая доза 10–100 мг (и более), суточная – до 400 мг и более. Низкие дозы – 10–20 мг дважды в сутки применяются у пациентов с весом тела менее 50 кг. При переносимости трамадола возможно применение 10–20 мкг/сут для терапии умеренной боли.

Особенности:

- таблетки морфина сульфата пролонгированного действия (МСТ континус) нельзя делить, поскольку при этом вся доза препарата быстро поступает в системный кровоток, возможна передозировка.

- морфина сульфат в капсулах можно растворять в жидкостях, смешивать с едой и употреблять через рот, а также вводить через зонд в желудочно;
- возможны гистаминоподобные реакции (крапивница, кожный зуд, бронхоспазм);
- обладает умеренным противорвотным действием;
- 25–30% принятого энтерально морфина попадает в системный кровоток, оставшаяся часть выводится с калом, из-за чего большинству больных одновременно необходимо назначать слабительные (лактулоза, препараты сыны и др.); морфин не имеет потолка аналгетического действия;
- в отдельных случаях при длительном применении дозы могут возрастать в десятки раз относительно стартовой.

Противопоказания и предостережения те же, что у всех сильнействующих опиоидных анальгетиков.

Элиминация: метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, которые выводятся преимущественно с почками – 85%, с желчью – 10%. Из-за особенностей элиминации следует снижать дозу у пациентов с нарушением кишечного пассажа (при запорах), почечной и печеночной недостаточностью.

4.3.2. Трансдермальная терапевтическая система фентанила

Форма выпуска: трансдермальная терапевтическая система (матричного типа) представляет собой полупрозрачный пластырь, в котором действующее вещество – фентанил внедрено в пролиающую мембрану с адгезивным слоем. Такой вариант ТТС не содержит жидкой субстанции с опиоидом и позволяет полностью исключить возможность потери или неконтролируемой утечки опиоида из-за повреждения ТТС. Дозирование ТТС фентанила рассчитывается по скорости его всасывания и напрямую зависит от площади пластыря. При необходимости возможна аппликация нескольких пластырей. Доза фентанила может увеличиваться до достижения обезболивающего эффекта (не имеет потолка аналгетического действия).

Дозы: 12,5; 25; 50; 75 и 100 мкг/ч., действие одного пластыря ТТС фентанила длится 72 часа (3 суток). Фентанил – самый сильный опиоидный анальгетик, среди препаратов, предназначенных для терапии хронической боли.

Особенности: пластырь апплицируется на сухую, неповрежденную кожу пациента в верхней половине туловища (например, на груди). Допустима аппликация и на конечностях, если нет явлений лимфостаза или нарушения кровообращения. Перед аппликацией кожу достаточно промыть водой и вытереть насухо, без применения спирта или моющих средств. Повторное применение пластыря на этом участке кожи возможно не

ранее чем через 6 дней. После аппликации ТТС максимум эффекта наступает через 18-24 ч, поэтому, в течение первых суток необходимо сохранять прежнее обезболивающее лечение. Доза 12,5 мкг/ч предназначена для терапии умеренной боли (как правило, применяется при неонкологической боли). Нельзя применять для лечения боли в ургентных состояниях, при повышенной температуре тела, при обильном потоотделении.

Противопоказания и предостережения те же, что у всех сильнодействующих опиоидных анальгетиков.

Начальная доза для больных, получавших трамadol в суточной дозе 300-400 мг, составляет 25 мкг/ч.

С осторожностью назначается при брадикардии, артериальной гипотензии, печеночной недостаточности. Возможно развитие ригидности мышц (в том числе грудных) и затруднение дыхания. В отличие от морфина имеет неактивные метаболиты и является препаратом выбора при почечной недостаточности.

Лекарственные взаимодействия: те же, что у проксидола и морфина. Бупренорфин, набуфин, пентазолин, налоксон, налтрексон снижают анальгезирующий эффект фентанила и устраняют угнетающее его влияние на дыхательный центр. Для больных, получавших морфин, проксидол или промедол, дозу ТТС фентанила подбирают по специальной таблице эквивалентных доз (Приложение 6).

4.3.3. Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) бупренорфина

Форма выпуска и дозы ТТС бупренорфина: пластыри с содержанием бупренорфина 35, 52,5 и 70 мкг/ч. Начальная доза 35 мкг/ч эквивалента 150-200 мг/сут трамadolu, принятого внутрь. Максимальная доза - 140 мкг/ч. Начало обезболивающего действия ТТС наступает через 18-24 ч после аппликации. Длительность действия ТТС 72 ч и более (до 4-х суток). Начальная доза ТТС бупренорфина (35 мкг/ч) применяются для терапии умеренной боли.

Особенности:

- бупренорфин реже вызывает привыкание и лекарственную зависимость, чем истинные опиатные анальгетики;
- максимум эффекта ТТС наступает через 18-24 ч, в течение первых суток необходимо сохранять и постепенно снижать прежнее обезболивающее лечение;
- длительность эффекта пластыря до 4 суток, что делает более удобным режим их смены (фиксированные дни - 2 раза в неделю). Препарат имеет высокую суточную дозу 3,2 мг/сут. (или 140 мкг/ч) после которого развивается «потоловый эффект» анальгезии.

Противопоказания и предостережения те же, что у всех сильнодействующих опиоидных анальгетиков.

Лекарственные взаимодействия: несовместим с фентанилом и морфином (ослабляет их действие). В качестве препарата при прорывах боли должен применяться бупренорфин в таблетках по 0,3 мг под язык, но может быть использован проксидол (по 10-20 мг) или трамadol в небольших дозах (до 200 мг/сут.), неопиоидные анальгетики.

Эпиминажи: метаболизируется в печени до активных метаболитов, выводится преимущественно с желчью (70%), через ЖКТ, 30 % почками.

4.3.4. Промедол (примеперидин)

Препарат не предназначен для длительной терапии боли.

Особенности и предостережения: промедол подвергается биотрансформации с образованием нейротоксичного N-деметилированного метаболита - нормеперидина, который стимулирует ЦНС (возможны тремор, подергивания мышц, гиперрефлексия, судороги). Метаболит имеет длительный период полураспада (15-20 ч), поэтому может наблюдаться кумулятивный эффект, что особенно часто возникает у онкологических больных, о чем предупреждают абсолютно все современные руководства по терапии хронической боли, изданные в разное время в развитых странах мира, рекомендуя сократить время терапии меперидином (аналог промедола) до 3-5 дней [18,19,20].

Обезболивающий эффект промедола по отношению к морфину меньше в 2-4 раза, при этом системное воздействие промедола на ЦНС подобно истинным опиатам, но с более выраженными атропиноподобными свойствами [21].

Промедол, в противоволожность морфину и другим опиоидам, не замедляет ритм сердца, напротив, благодаря своему структурному сходству с атропином он способен увеличивать частоту сердечных сокращений. При энтеральном применении эффективность промедола снижается в 2-3 раза (поэтому таблетки промедола не нашли широкого применения, их эффект сопоставим с эффектом трамadolu). Промедол меньше, чем морфин, угнетает дыхательный центр, меньше возбуждает центр блуждающего нерва и рвотный центр. Оказывает умеренное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов и, вместе с тем, повышает тонус и усиливает сокращения мускулатуры матки. Виду кратковременности эффекта введенной внутримышечно дозы промедола (в среднем 4 ч) основным показателем к его применению является, прежде всего, острая боль (сильной и средней интенсивности): послеоперационная боль, травмы, ожоги, болевые синдромы в клинике внутренних болезней (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда и др.).

Алгоритм терапии представлен в Приложении 4.

5. Контроль прорывов боли

Прорывы слабой боли (1-я ступень) на фоне терапии неопиоидными анальгетиками следует контролировать адекватными и симпоматическими средствами (табл. 8).

Прорывы боли умеренной силы (2-я ступень) на фоне терапии пролонгированными опиоидами (трамадол, дигидрокодеин и др.) можно контролировать дополнительными назначениями трамадола (в суммарной дозе до 400 мг/сут в сутки), введением НПВП и др. препаратов 1-й ступени, а так же адекватными и симпоматическими средствами [19].

Прорывы сильной боли (3-я ступень) на фоне терапии пролонгированными сильными опиоидами (ТТС фентанила, морфин сульфат пролонгированного действия в таблетках или капсулах) следует пререкать:

- приемом проксидола от 10 до 20–40 мг защечно или под язык;
- назначением морфина (или опионона) по 5–10 мг в/в, в/м, п/к

Расчет морфина для купирования прорывной боли: если при регулярном приеме морфина (по часам) боль появляется между приемом дозы препарата необходимо назначить морфин короткого действия в дозе 50–100% от той разовой дозы, которая применяется регулярно каждые 4 ч (1/6 суточной дозы), возможно непродолжительное (до 3–5 дней подряд) использование инъекций проксидола в индивидуально подобранной дозе от 10 до 60 мг/сут.

Ситуационно обусловленную боль необходимо лечить в соответствии с причиной, ее вызывающей (препараты симптоматической терапии), тепло, холод, положение тела и пр.

Спонтанная боль, которая непредсказуема, но возникает неожиданно без определенной причины, часто имеет нейропатический характер, соответственно назначаются антинейропатические средства.

При постоянных болях, возникающих в результате непродолжительного действия дозы основного аналгетика в комбинации с адекватными, следует повысить дозу основного препарата.

Метод повышения разовой и суточной дозы:

6. Парентеральное введение аналгетиков

В отдаленных случаях, когда пролонгированные препараты невозможно применить из-за побочных эффектов или по другим причинам, целесообразно использовать инъекционные (короткого действия) опиоидные аналгетика. Следует иметь в виду непродолжительность действия препаратов.

Препараты вводятся в/в (в порт) или п/к (возможно использование специальной пластиковой канюли-браунони) отдельными болюсами или с помощью индивидуальных дозирующих устройств.

Длительное (более 2 недель) постоянное внутримышечное или подкожное введение препаратов для терапии хронического болевого синдрома является негуманным с моральной точки зрения и нецелесообразным с позиций возможности быстрого развития толерантности и привыкания к опиоидному аналгетику.

7. Лечение нейропатической боли

При наличии у больного нейропатического компонента болевого синдрома необходимо начинать терапию со специальных патогенетических средств, которыми являются:

- антиконвульсанты (преимущественно габапентиниды: габапентин и прегабалин);
- антидепрессанты;
- лидокаин (местно в виде крема или пластыря).

У большинства онкологических больных нейропатическая боль сочетается в ноцицептивной (соматической или висцеральной), что делает необходимым сочетать опиоидные аналгетика, НПВП и антинейропатические препараты, но следует помнить о лекарственных взаимодействиях и путях элиминации препаратов. [22, 23].

Прегабалин. Разовая доза 50–75 (до 300 мг), суточная 150–600 мг.

Особенности: имеет низкую токсичность, наилучший профиль переносимости, чем другие антиконвульсанты. Может усиливать эффекты этанола и лоразеплама.

Элиминация: не подвергается метаболизму в печени, выводится в неизменном виде почками до 98%.

Предостережения: с осторожностью назначается при почечной недостаточности, заболеваниях поджелудочной железы.

Габапентин. Разовая доза 150–300 мг, суточная 900–1800 мг (до 3600 мг).

Особенности: имеет низкую токсичность.

Элиминация: не подвергается метаболизму в печени, выводится в неизменном виде почками.

Предостережения: возможен (в первые дни приема) головокружение, диарея, двоение в глазах, нарушение речи, сонливость.

Лекарственные взаимодействия: антициды (содержащие Al³⁺ и Mg²⁺) снижают биодоступность на 20%.

Оксакарбазепин. Разовая доза 150–300 мг, суточная 900–1800 мг.

Особенности: высокоэффективен в терапии нейропатической боли орופацальной зоны, имеет меньшую токсичность в сравнении с карбамазепином.

Эпиминация: подвергается метаболизму в печени с образованием активных метаболитов, которые выводятся почками 95%.

Предостережения: возможны сонливость, головная боль, головокружение, диплопия, тошнота, рвота, чувство усталости, с осторожностью назначается при почечной и печеночной недостаточности.

Лекарственные взаимодействия: окскарбазепин и его метаболиты являются индукторами цитохромов СУР3А4 и СУР3А5, ингибиторами цитохрома СУР2С19, что имеет следствием большое количество лекарственных взаимодействий.

Карбамазепин. Разовая доза 200 мг, суточная 400–600 мг (до 1600 мг).

Особенности: при длительном приеме возможны лейкопения и агранулоцитоз, имеет самую высокую гепато- и нефротоксичность из всех вышеперечисленных антиконвульсантов. С осторожностью назначается у пациентов пожилого возраста.

Эпиминация: подвергается метаболизму в печени с образованием активных метаболитов, которые выводятся почками 95%.

Предостережения: хроническая сердечная недостаточность, гипонатриемия, разведения (гипопитуитаризм, гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников), угнетение костномозгового кроветворения, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, гиперпизия предстательной железы, повышение внутримозгового давления.

Лекарственные взаимодействия: ускоряет метаболизм непрямых антикоагулянтов, фолевой кислоты; может усиливать эпиминацию гормонов питуидиной железы.

Амитриптилин. Разовая доза 10–25 мг, суточная 10–50 мг (до 200 мг).

Особенности: высокоэффективен, но при длительном приеме возможны лейкопения и агранулоцитоз, имеет самую высокую гепато- и нефротоксичность из всех вышеперечисленных антидепрессантов.

Эпиминация: подвергается метаболизму в печени с образованием активных метаболитов, которые выводятся почками 80%.

Предостережения: кардиотоксичен, гепатотоксичен, нефротоксичен, противопоказан при глаукоме, анемоме предстательной железы и др. Не следует повышать дозу более 25–50 мг в сут, не следует назначать одновременно с трамаолом.

Лекарственные взаимодействия: при совместном применении этанола и ЛС, угнетающих ЦНС (в т.ч. др. антидепрессантов, барбитуратов, бензодиазепинов и общих анестетиков) возможно значительное усиление угнетающего действия на ЦНС, угнетение

дыхания и гипотензивный эффект. При совместном назначении с другими гематотоксичными лекарственными средствами (возможно усиление гематотоксичности).

Валпроат калия. Разовая доза 37,5 мг, суточная 70–225 мг.

Особенности: с осторожностью назначается пациентам с кардиальной патологией, стенокардией, глаукомой, почечной недостаточностью.

Эпиминация: подвергается метаболизму в печени с образованием активных метаболитов, которые выводятся почками 87%.

Предостережения: головокружение, астения, слабость, бессонница, повышенная нервная возбудимость, повышение АД, гиперемия кожи.

Дулоксетин. Разовая доза 30–60 мг, суточная 60–120 мг.

Особенности: с осторожностью назначается пациентам с кардиальной патологией, стенокардией, глаукомой, почечной недостаточностью.

Эпиминация: подвергается метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся почками.

Предостережения: при первых днях приема возможны тошнота, рвота, головокружение, астения, бессонница, повышенная возбудимость, повышение АД, гиперемия кожи.

Лидокаин ТЭС (пластырь). Назначается в качестве препарата первой линии при локальных невропатиях с преобладанием болевых расстройств кожной чувствительности (зонах аллодинии, гипералгезии, патологического зуда и др.).

Доза: от 1 до 3 пластырей, на 12 часов с последующим перерывом на 12 часов.

Особенности: не токсичен, не имеет лекарственных взаимодействий, поскольку лидокаин не попадает в системный кровоток

Предостережения: не следует проводить аппликацию пластыря на поврежденную поверхность кожи.

Алгоритм терапии представлен в Приложении 5.

8. Альтернативная терапия хронического болевого синдрома

В процессе терапии необходимо сочетать опиоидные анальгетики и препараты, позволяющие усилить их анальгетический эффект, — альтернативные средства. Это позволяет медленнее повышать дозы опиоидов, уменьшает побочные эффекты, способствует повышению качества жизни больных. К альтернативам относятся антиконвульсанты, антидепрессанты, противосудорожные средства, спазмолитики, транквилизаторы, местные анестетики и др.

Терапия опиоидными анальгетиками сопровождается побочными эффектами, которые необходимо корректировать дополнительными назначениями симптоматических средств: противорвотных, слабительных, спазмолитиков, антигистаминных препаратов, блокаторов ионной помпы, нейролептиков.

Одни и те же препараты в зависимости от клинической ситуации могут использоваться в качестве альтернативных или симптоматических средств (табл. 8).

Лечение тошноты и рвоты.

Причины тошноты и рвоты при применении опиоидов:

- начало терапии, когда может возникнуть временное чувство тошноты;
- атония и парез желудочно-кишечного тракта

Метоклопрамид (церукал) - противорвотное средство первой линии, способствует уменьшению тошноты, стимулирует перистальтику желудочно-кишечного тракта. Разовая доза: 20 мг; суточная - 60 мг (для всех способов введения). Частота приема - 1-3 раза/сут.

Особенности:

- при одновременном применении с нейролептиками (особенно фенотиазинового ряда и прозакольных бутирофенона) повышается риск возникновения экстрапирамидных реакций;
- при одновременном применении с морфином ускоряется абсорбция морфина при приеме внутрь и усиливается его седативное действие.

При неогаточном эффекте его действие можно потенцировать назначением **дексметазона** дважды в сутки (утром и обед).

Мотилиум - альтернатива метоклопрамиду. Применяется по 10-20 мг внутрь или под язык при каждом приеме пищи и перед сном. Показан больше при парезе желудка.

Галоперидол эффективный нейролептик с мощными центральными антиэметическим действием, который принимает по 0,3-0,5 мг 2-3 раза в день (1,5-3 мг/сут). Галоперидол в сочетании с наркотическим анальгетиком, транквилизатором или спонторным может усиливать угнетающее влияние этих препаратов на сознание. Галоперидол, обладающий центральными дофаминергическими свойствами, может способствовать развитию артериальной гипотензии, особенно у пациентов в состоянии гиповолемии. Однако, при назначении низких доз побочные эффекты встречаются крайне редко.

Хлорпромазин - альтернатива галоперидолу, но менее эффективен. Разовые дозы: 12,5-25 мг 3 р/д.

Наиболее мощными из современных противорвотных средств, применяемых в онкологии, являются препараты **ондансетрона** (лагран, зофран и др.), обладающие способностью блокировать серотониновые 5HT₃-рецепторы, ответственные за рвотный

рефлекс. Необходимость в этих препаратах при опиоидной терапии возникает редко, их применяют по специальным схемам, в основном для лечения тошноты и рвоты, связанных с токсическим действием химиотерапии.

При неукротимой и обильной рвоте необходимо помимо противорвотной терапии дополнительно назначать медикаменты, угнетающие гастроинтестинальную секрецию, например **Буксолан (Писцина бутилбромид)** в суточной дозе 60-120 мг/сут.

Большинство противорвотных препаратов могут вызывать экстрапирамидные нарушения, особенно у молодых пациентов, нуждающиеся в коррекции акинетическом или никлололом.

Длительность назначения антиэметиков на фоне опиоидной терапии обычно не превышает 2 нед., поскольку к этому времени развивается толерантность к рвотному эффекту опиоидов.

Лечение запоров.

Слабительные средства должны быть обязательно назначены как сопроводительная терапия дополнительно к опиоидным анальгетикам, поскольку опиоиды тормозят продольную перистальтику кишечника при одновременном спастическом усилении сокращений гладкой мускулатуры, частота запоров достигает 90%. Облегчение опорожнения кишечника может достигаться назначением слабительных осмотического действия, увеличивающих абсорбцию воды в кишечнике (лактюлоза, форлакс и др.), средств, стимулирующих функцию толстого (сенна, бисакодил, гутталак) и тонкого (касторовое, вазелиновое масло) кишечника. Слабительные средства следует принимать в течение всего периода опиоидной терапии, т.к. к этому побочному действию опиоидов толерантность не развивается. Их доза при постоянном приеме постепенно нарастает, рекомендуется менять слабительные, их комбинировать или периодически очищать кишечник с помощью клизмы.

Альтернативные и симптоматические средства

Таблица 8

№	МНН/торговые названия	Форма выпуска	Дозы разовые и суточные
1	Дексаметазон	Таблетки 0,5 мг; раствор для инъекций (ампулы) 4 мг - 1 мл	Разовая доза при в/м введении 4-8 мг, суточная 8-16 мг (по специальным показаниям до 24-32 мг/сут.)
2	Преднизолон	Таблетки 1мг, 5 мг;	Суточная доза при приеме таблетированных форм 5-60 мг;

		раствор для инъекций 30 мг/мл, 30 мг/2 мл; лиофилизат для приготовления раствора (ампулы) 0,025 г	при в/м введении разовая доза 30-45 мг
3	Амигритилин	Таблетки 10, 25 мг; раствор для инъекций (ампулы) 30 мг/мл	Разовая доза 10-25 мг, суточная 10- 50 мг (до 200 мг)
4	Дулоксетин	Капсулы 30 мг, 60мг	Разовая доза 30-60 мг, суточная 60- 120 мг
5	Венлафаксин	Таблетки 37,5 мг, 75 мг	Разовая доза 37,5 мг, суточная 70- 225 мг
6	Имипрамин	Драже 25 мг; раствор для инъекций (ампулы) 25 мг/2 мл;	Разовая доза 25 мг, суточная 50-100 мг
7	Карбамазепин	Таблетки 200 мг; 100 мг;	Разовая доза 200 мг, суточная 400- 600 мг (до 1600 мг)
8	Клоназепам	таблетки ретард 200, 400 мг; субстанция-порошок Таблетки 0,5 мг	Разовая доза 0,5-1 мг, суточная 3-6 мг (до 20 мг)
10	Претабалин	Капсулы 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 мг	Разовая доза 75-300 мг, суточная 150- 600 мг
11	Габапентин	Капсулы 100, 300, 400 мг; субстанция-порошок	Разовая доза 150-300 мг, суточная 900-1800 мг (3600 мг)
12	Ламотриджин	Таблетки 25, 50, 100 мг; таблетки жевательные/раство- римые 5, 25, 100 мг; субстанция-порошок	Разовая доза 25-50 мг, суточная 200- 400 мг
13	Диазепам	Таблетки 5 мг;	Разовая доза 5-10 мг, суточная 5-20 мг (максимальная суточная доза 60 мг)
14	Бромдигидро- хлорфенил- бензодиазепин/ феназепам	Раствор для инъекций (ампулы) 3% и 0,1% - 1 мл;	Разовая доза 0,5-1 мг, суточная 1,5-5 мг (максимальная суточная доза 10 мг)

		таблетки 0,5, 1,0, 2,5 мг; субстанция-порошок	
15	Гаоперидол	Капли для приема внутрь 2 мг/мл 30 мг; раствор для внутривенного и внутримышечного введения 0,5% - 1 мг;	Разовая доза 0,5мг, суточная 0,5-15 мг
16	Хлорпропексен	таблетки 1,5 и 5 мг Таблетки 15 мг и 50 мг	Разовая доза 15 мг, суточная 15-300 мг
17	Клонидин/ клофелин	Таблетки 0,075 и 0,15 мг; раствор для инъекций (ампулы) 100 мкг/мл - 1 мл;	Разовая доза 0,075-0,15мг, суточная 0,15-0,45 мг (до 0,9мг)
22	Толперизон/ мидокалм	субстанция-порошок Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 150 мг; Р-р для в/м введения 10% (ампулы) 1,0 мл;	Разовая доза 50-150 мг, суточная 150- 450 мг
23	Тизанидин / сирдалуд	субстанция-порошок Таблетки 2 мг, 4 мг;	Разовая доза 2- мг, суточная 4-12 мг
24	Дифен- гидрамин/ димедрол	субстанция-порошок Таблетки 30, 50, 100 мг;	Разовая доза 50-100 мг, суточная 200-250 мг
25	Хлоротирамин /супрастин	раствор для инъекций (ампулы) 1% - 1 мл Таблетки 25 мг;	Разовая доза 25 мг, суточная 75-100 мг
26	Клемастин /таветил	раствор для инъекций (ампулы) 20 мг/мл - 1 мл; Раствор для инъекций (ампулы) 1 мг/мл - 2 мл;	Разовая доза 1-2 мг, суточная 2-4 мг (до 6 мг)
27	Ранитидин /зантак	таблетки 1 мг Таблетки 150 мг,	Разовая доза 150 мг, суточная 300 мг

		таблетки шипучие 150, 300 мг;	
28	Метоглопрамид / церукал	раствор для инъекций (ампулы) 25 мг/мл – 2 мл Таблетки (блистеры) 10 мг; раствор для инъекций (ампулы) 10 мг – 2 мл	Разовая доза 5–0 мг, суточная 40–60 мг
29	Бисакодил	Таблетки 5 мг; драже 5 мг;	Разовая доза 5–15 мг, суточная 5–20 мг
30	Препараты сены	свечи ректальные 10 мг Таблетки	По 1 табл. 1 р./сут., до 2–3 табл./сут.
31	Лактулоза	Сироп (содержание лактулозы в 15 мл – 10 г) во флаконе 15 мл или в бутылке объемом от 200 до 1000 мл; сироп (содержание лактулозы в 5 мл – 3,325 г) во флаконе 200 или 240 мл.	Разовая доза 15–45 мл, суточная 15–60 мл
32	Гутгалакс	Капли для приема внутрь 7,5 мг/мл, 15 и 30 мг	Разовая доза 5–10 мг (10–20 капель), суточная 5–15 мг (10–30 капель)

ЛИТЕРАТУРА

1. «Эпидемиологические новообразования в России в 2013 году. Заболеваемость и смертность» Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой, Москва, 2015.
2. *Paince J. A., Bell R. F., Kalso E. A., Souhami R. O. A.* Cancer pain: from molecules to suffering. IASP Press 2010, 354 p.: [2].
3. *Verhulst F., Lussier D., Portega F., Dickenson A. H.* Pharmacology of pain. IASP Press 2010, 622 p.
4. *Attal N., Suresh G., Baron R., et al.* EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 version. European Journal of Neurology 2006, 13:1153–69
5. *De Angelis L. M., Posner J. B.* Neurologic Complications of Cancer, Oxford University Press, Hardback, 2008, 2-nd Ed. 656 p.

6. *Dworkin R. H., O'Connor A. B. et al.* Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain 2007 Dec 5;132(3):237–51
7. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Eur J Pain. 2009 Apr; 13(4):331–8.
8. *Jost L., Koilz F.* ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain. ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010;21(Suppl 5):v257–60.
9. Обезболивание при раке и паллиативное лечение: доклад комитета экспертов ВОЗ. Женева 1992. 76 с.
10. «Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC». Lancet Oncol 2012; 13: e58–e68.
11. *Gawilar G.K., Cherry D.A., Cousins M.J.* A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. Pain 1986; 25(3):297–312.
12. *Novskin P.J., Hanks G.W., Aivette G.W., Scharfman D., Littleton P., Fitchie J.* The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1989; 27(4): 499–505.
13. *De Sono F., Riamonti S., Fagnoni E., Vignelli S., Lizzani M., Maltoni M. et al.* The MERCITO Study: a multicentre trial of the analgesic effect and tolerability of postnatal-release oral morphine during titration phase in patients with cancer pain. Palliat Med 2008; 22(3): 214–21.
14. Государственный Реестр лекарственных средств. ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» – МЗ РФ, 2004. – Т. 2. – 1473 с.
15. «Государственный реестр лекарственных средств» (по состоянию на 03.12.2014) <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online>
16. *Cobrin L., Fallon M.* Challenges in cancer pain management- bone pain. Eur J Cancer. 2008 May;44(8):1083-90. Epub 2008 Apr 23.
17. «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике». Материалы совета экспертов от 13 декабря 2014 г., Москва.
18. Cancer Pain. Assessment and management: [edited by Вилера Е.Д., Ротому Р.К.]. 2-nd edition. – Cambridge University Press. – 2010. – 643p.
19. Cancer-related Breakthrough Pain. Oxford Pain Management Library [ed. by Davies A.]. – Oxford University Press. – 2006. – 113p.

Приложения

Приложение 1

20. Clinical Pain Management. Cancer Pain edited by Sykes N., Venet M.I., Yuan C. 2-nd edition. – Hodder Arnold, UK London. – 2008. – 443p.
21. *Матковский М. Д.* Лекарственные средства, кзд. IX. М.: Медицина. – 1984. – Т.1.
22. IASP, Pain: Clinical Updates Vol. XX, Issue 2 March 2012, Identification and Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer <http://www.iasp-pain.org>
23. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под ред. Н. Н. Яхно. – М.: Издательство РАМН, 2008.

Опросник диагностики нейропатической боли DN4

Вопрос 1: Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

	Да	Нет
1. Ощущение жжения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Болезненное ощущение холода	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ощущение как от ударов током	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Вопрос 2: Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

	Да	Нет
4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Покалыванием	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Онемением	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Зудом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Вопрос 3: Локализована ли боль в той же области, где осмотр вызывает один или оба следующих симптома:

	Да	Нет
8. Пониженная чувствительность прикосновению	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Пониженная чувствительность поглаживанию	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Вопрос 4: Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации.

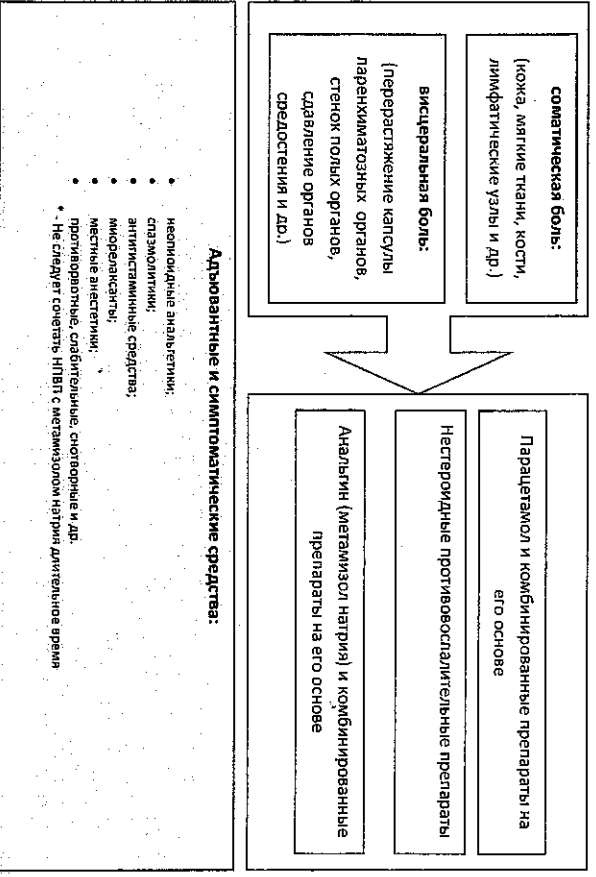
	Да	Нет
10. проведя в этой области кисточкой	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*D. Vonkassira et al. Pain 114 (2005) 29-36

Диагноз нейропатической боли устанавливается при выполнении 4 и более положительных ответов.

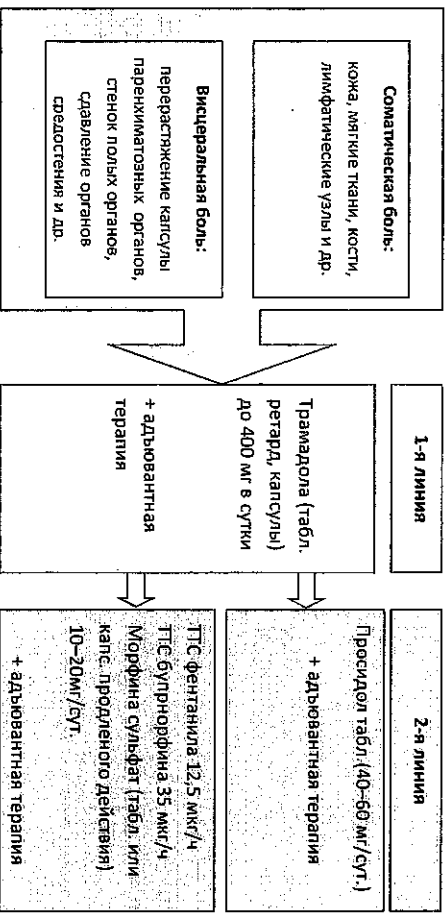
Терапия боли слабой интенсивности (1-я ступень)

Приложение 2



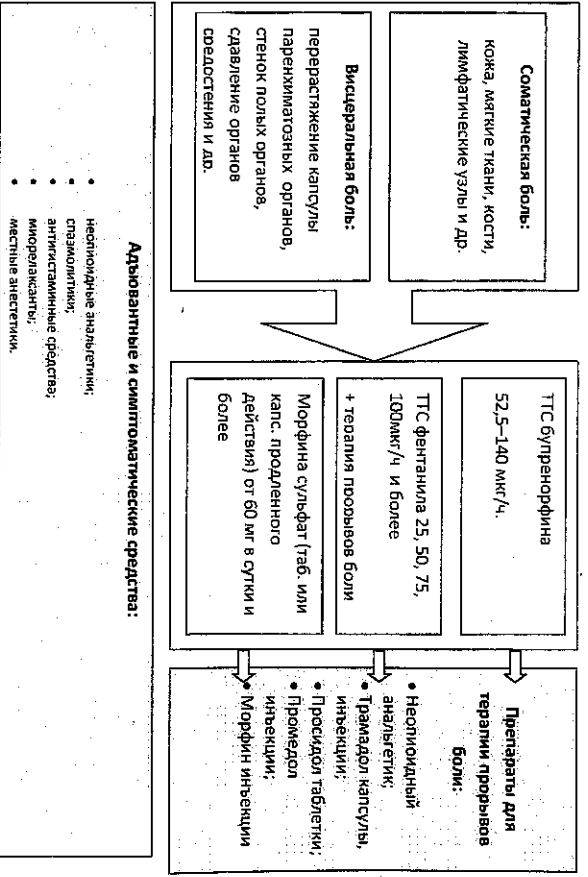
Терапия боли умеренной интенсивности (2-я ступень)

Приложение 3



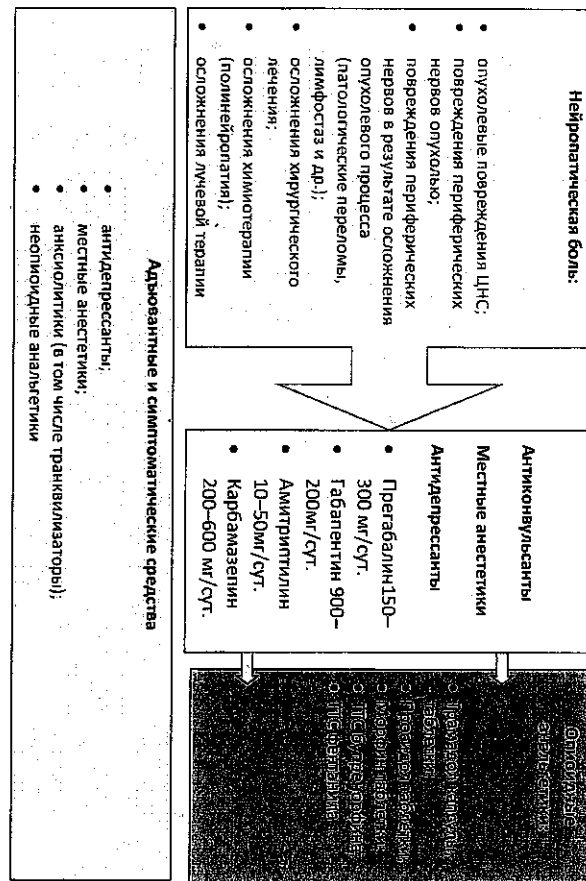
Терапия боли сильной интенсивности (3-я ступень)

Приложение 4



Терапия нейропатической боли

Приложение 5



Приложение 6

Таблица пересчета эквивалентных доз наркотических анальгетиков

Препарат	Анальгетический потенциал препарата*	Форма выпуска	Доза, мг/сут (мкг/ч для ТТС)						
			100-200	200-300	400-600				
Трамал	0,05-0,15	Капсулы, таблетки-ретард, свечи, ампулы	100-200	200-300	400-600				
Дигидрокодеин	0,2	Таблетки-ретард	120	120-240	240-480	—	—	—	—
Просидол	0,3	Таблетки защечные	40	40	80-100	160	240	—	—
Промедол парентеральный	0,4-0,5**	Ампулы	40	40	80	160	—	—	—
Морфина сульфат ретард	0,3	Таблетки-ретард	30	60-90	120	120-240	240-320	320-410	500-600
Морфина гидрохлорид в/м	1,0	Ампулы	10	20	40	80	100	120	—
Бупренорфин сублингвальный	30 (20-60)	Таблетки сублингвальные	0,4-0,6	0,8	1,2-1,6	2,4	3,2	—	—
Бупренорфин парентеральный	30 (20-60)	Ампулы	0,3	0,6	0,9-1,2	1,8	3,0-3,6	—	—
Бупренорфин ТТС, мкг/ч	30-50	Пластырь	35	52,5	70	70-140	140	—	—
Фентанил ТТС, мкг/ч	100 (100-300)	Пластырь	12,5	12,5-25	25-50	50	75	100	150

* Анальгетический потенциал рассчитан по отношению к морфину гидрохлориду (парентерально), где анальгетический эффект морфина принят за 1 (Greue, 1986). ** По Д. А. Харкевичу (2004).

Для безопасного перехода с одного наркотического анальгетика на другой (ротации опиоида) необходимо выбранную эквивалентную дозу нового препарата при первом приеме снизить на 50%, а затем при отсутствии неблагоприятных эффектов постепенно повышать до необходимой.