

**Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена**

**Принципы применения анальгетических средств при
острой и хронической боли**

Клинические рекомендации

Москва 2011

**Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена**

125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

**«Утверждаю»
Главный внештатный
специалист-онколог
Минздравсоцразвития России
_____ Чиссов В.И.
« ____ » _____ 2010 г**

**Принципы применения анальгетических средств при острой и
хронической боли**

УДК 616-009.7-085.212.7.03

ББК 55.6

0 73

Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В.

Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли. М.:ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Минздравсоцразвития России», 2010. – 67с.

ISBN 9785-85502-077-0

Представленные клинические рекомендации посвящены основам системной фармакотерапии острой и хронической боли. Приведены все основные группы современных опиоидных и неопиоидных анальгетических средств: описаны их свойства, показания и противопоказания к применению, технологии клинического использования, разработаны эффективные и безопасные методы анальгетической терапии при хроническом болевом синдроме у онкологических больных и при острой боли, связанной с хирургическими или другими медицинскими инвазивными вмешательствами. Рассмотрен единый подход к лечению острых и хронических болевых синдромов, основанный на дифференцированном назначении анальгетиков в зависимости от типа и интенсивности боли. При боли, требующей применения опиоидного анальгетика, последний рекомендуется сочетать с неопиоидными и адьювантными средствами. Это повышает эффективность обезболивания и уменьшает возможные побочные эффекты и осложнения анальгетической терапии. Указывается на ответственность врачей и главных врачей медицинских учреждений, лицензированных на право участия в легальном обороте наркотических средств, за своевременное назначение и выписывание опиоидных анальгетиков пациентам с сильными болевыми синдромами для облегчения боли и страданий.

Клинические рекомендации предназначены для анестезиологов-реаниматологов, онкологов, хирургов, участковых врачей и врачей других специальностей, имеющих дело с болевыми синдромами; могут быть использованы в онкологических, хирургических и других лечебных медицинских учреждениях, лицензированных на право участия в легальном обороте наркотических и других контролируемых лекарственных средств.

Учреждение-разработчик: «ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена Минздравсоцразвития России».

Авторы: проф. Н.А. Осипова, к.м.н. Г.Р. Абузарова, к.м.н. В.В. Петрова.

Ответственный за издание: проф. Старинский В.В.

ISBN 9785-85502-077-0 © Н.А. Осипова, Г.Р. Абузарова, В.В. Петрова, 2010 г
© ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена
Минздравсоцразвития России», Москва 2010 г.

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя .

ВВЕДЕНИЕ

Многие острые и хронические заболевания, медицинские вмешательства и травмы сопряжены с болью, требующей применения анальгетических средств. Боль подразделяют на острую (ОБ) и хроническую (ХБ).

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP, 1994), под *острой* (преходящей) *болью* следует понимать боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выздоровления и заживления ран; *хроническая* (персистирующая) *боль* связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием, она продолжается от 1-3 месяцев до многих лет.

Неустранимая ОБ приводит к разнообразным осложнениям (сердечно-сосудистым, респираторным, тромбоэмболическим и др.), связанным с болевой рефлекторной импульсацией и иммобилизацией пациента и может также стать причиной развития хронической боли.

В то время как ОБ представляет собой симптом, имеющий физиологическое сигнальное значение для организма, длительно существующую боль при хронических заболеваниях следует рассматривать как *хронический болевой синдром (ХБС)*, характеризующийся структурными и функциональными изменениями болевой (ноцицептивной) нервной системы и серьезными психологическими проблемами. Комплекс симптомов, характеризующих ХБС и резко нарушающих качество жизни пациентов (снижение иммунитета, повышенная заболеваемость, расстройства сна, аппетита, нутритивного статуса, зависимость от лекарств, членов семьи, медицинского персонала, потеря работы и социального статуса, страх, депрессия, суицидальные настроения), является основанием для отнесения ХБС к разряду самостоятельного заболевания, что провозглашено декларацией Европейской Федерации членов Международной ассоциации по изучению боли (European Federation of IASP Chapters. EFICs declaration on pain as a major health care problem, a disease in its own right. www.efic.org).

Этим объясняется особая медико-социальная и экономическая значимость ХБС для здравоохранения всех стран мира. Миллионы людей в мире страдают от ХБС разного происхождения и не получают полноценной терапии. В развивающихся странах, к которым в этом аспекте принадлежит и Россия, в среднем 20% всей популяции взрослого населения живут с персистирующей болью, причем только у 1-2% ХБС вызван злокачественными заболеваниями; у 30-40% он обусловлен скелетно-мышечной патологией и заболеваниями суставов, 30% - отмечают боль в спине и шее, остальные – головную и другие виды боли.

Наиболее распространенным и удобным методом лечения ОБ и ХБС является системная фармакотерапия, т.е. терапия, при которой анальгетическое средство оказывает свое

действие после всасывания в кровь при различных способах введения (внутрь, ректально, при аппликации на слизистую оболочку рта, носа, на кожу, а также путем инъекций).

Выбор средств обезболивания определяется рядом факторов, к основным из которых относятся этиология, интенсивность, тип боли, индивидуальные особенности пациента.

По этиологическому признаку следует прежде всего выделять онкологическую и неонкологическую боль. Боль, обусловленная прогрессированием онкологического процесса, имеет место у больных с плохим прогнозом для жизни, носит хронический характер, почти всегда достигает высокой интенсивности и, как правило, требует длительной терапии наркотическими анальгетиками. Разнообразные широко распространенные неонкологические ХБС в ревматологии, неврологии и др. чаще всего подлежат назначению неопиоидных анальгетиков, назначаемых на фоне соответствующей патогенетической терапии, модулирующей течение основной болезни, сопровождающейся болью. Однако, тяжелые неонкологические хронические заболевания, особенно в периоды обострений, могут также сопровождаться сильным ХБС, не купируемым неопиоидными анальгетиками, и потому требующим подключения опиоидной терапии.

Интенсивность боли определяет выбор средства обезболивания соответствующего анальгетического потенциала. Традиционная тактика, рекомендуемая ВОЗ (1986, 1990) для лечения хронической раковой боли, заключается в назначении при слабой боли неопиоидных анальгетиков (НПВП, парацетамол), при умеренной боли опиоида средней анальгетической потенции типа трамадола и кодеина и при сильной боли – мощного опиоидного анальгетика морфинового ряда. При этом для повышения эффективности и переносимости обезболивающей терапии анальгетики следует сочетать с адьювантными и/или симптоматическими средствами по индивидуальным показаниям. Этот принцип ступенчатой анальгетической терапии в зависимости от интенсивности боли применим и к разным видам неонкологической, в том числе острой боли. Устранение слабой боли обычно не представляет сложности, учитывая доступность широкого круга безрецептурных неопиоидных анальгетиков разных фармакологических групп (НПВП, препараты на основе парацетамола, метамизола/анальгина).

При боли от умеренной до сильной, которая не устраняется неопиоидными анальгетиками, требуется опиоидный анальгетик, выписываемый врачом на специальном рецептурном бланке для сильнодействующих или наркотических средств (в зависимости от принадлежности конкретного опиоида к той или иной группе). Больным, находящимся в стационаре, запись о назначении опиоида делается врачом в истории болезни пациента.

Наиболее распространенная сильная ОБ, требующая применения опиоидов, связана с хирургическими и другими инвазивными вмешательствами, травмами, почечной или печеночной коликой, ишемией (при инфаркте миокарда и др.).

Назначение больному опиоидного анальгетика при сильном неонкологическом ХБС может потребоваться как в связи с обострением хронического заболевания (сильная суставная боль, боль в спине, тяжелая периферическая нейропатия при диабете и др.), так и при противопоказаниях или осложнениях терапии вышеуказанными неопиоидными анальгетиками. Назначение и выписывание опиоидного анальгетика во всех перечисленных случаях неонкологической острой и хронической боли может осуществляться врачами специалистами разного профиля (после обоснования такой тактики в амбулаторной карте или истории болезни пациента) согласно правилам, определенным нормативными документами Минздрава РФ (см. перечень в конце текста).

В процессе лечения ОБ и ХБС не следует допускать так называемых прорывов боли, дестабилизирующих терапию, поэтому важен не только правильный выбор анальгетика, но и назначение его в адекватной дозе и с интервалами, не допускающими возврата боли.

Тип боли влияет на выбор анальгетического средства (или нескольких средств) определенных фармакологических групп в зависимости от патогенеза болевого синдрома. Выделяют *ноцицептивную* (простую, неосложненную) и *нейропатическую* (патологическую) боль. Ноцицептивная боль связана с раздражением периферических нервных окончаний (ноцицепторов) при наличии очага повреждения или патологического процесса в тканях или органах, сопровождающегося нарушением клеточных мембран и выделением периферических медиаторов боли и воспаления (главные из них простагландины и кининоподобные пептиды). Боль этого типа поддается действию традиционных неопиоидных и опиоидных анальгетиков. Нейропатическая боль формируется на фоне персистирующего болевого очага в результате нарастающего перевозбуждения или повреждения периферических и/или центральных болевых структур и характеризуется особо тяжелыми болевыми ощущениями и расстройствами разных видов чувствительности. В основе нейропатической боли лежат сложные механизмы: нарушение функционирования нейрональных ионных каналов, перевозбуждение нейронов за счет избыточного поступления ионов Ca^{++} , простагландинов; освобождение в спинальных болевых структурах особых болевых нейротрансмиттеров (глутамат, оксид азота, нейрокинин, простаноиды и др.). Нейропатический болевой синдром может быть следствием онкологических и неонкологических заболеваний, тяжелых травм и оперативных вмешательств (фантомный, постторакалотомический, постхолецистэктомический и др.). Он может развиваться из простого ноцицептивного болевого синдрома вследствие его неэффективной терапии. При нейропатическом ХБС традиционные неопиоидные и даже опиоидные анальгетики мало

эффективны, требуется сложная комплексная терапия с использованием специальных патогенетических средств (антагонисты глутамата, Ca^{++} , нейрокинина, ГАМК-позитивные препараты и др.), а также применение инвазивных методов (регионарные, симпатические блокады и др.), что возможно только в специализированном центре лечения боли. Отсюда важный вывод: для избежания трудно купируемого нейропатического ХБС терапия должна начинаться сразу при его появлении, а при прогнозируемой боли (например, плановое оперативное вмешательство) необходимо обеспечение превентивной анальгезии и ее непрерывное поддержание во время и после операции по системе, описываемой в данных методических указаниях.

Индивидуальные особенности пациента имеют важное значение в выборе средств обезболивания, которые должны быть не только эффективными, но и безопасными для больного. Анальгетики всех фармакологических групп обладают наряду с анальгетическим различными побочными свойствами, которые необходимо учитывать при назначении конкретного препарата пациенту. Каждой группе опиоидных и неопиоидных анальгетиков присущ свой спектр побочных эффектов, которые могут создавать противопоказания для лиц с определенными ограничениями функций и осложненным анамнезом. Во избежание ятрогенных осложнений выбор как опиоидного, так и неопиоидного анальгетика для конкретного пациента должен быть индивидуальным, с учетом сопутствующих заболеваний и возможности их обострения под влиянием средств обезболивания.

В настоящих методических указаниях систематизированы и обоснованы механизмы и проявления острых и хронических болевых синдромов (с акцентом на острый послеоперационный и хронический онкологический) и принципы их фармакотерапии у взрослых пациентов с учетом рекомендаций Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и условий российского здравоохранения.

Показания и противопоказания к применению метода

Показания: лечение острой боли и хронических болевых синдромов.

Показания к назначению неопиоидных анальгетиков:

- Острая и хроническая боль слабой интенсивности

Противопоказания и ограничения к назначению неопиоидных анальгетиков:

- для НПВП – язвенная болезнь, бронхиальная астма, почечная недостаточность, гиповолемия, тромбоцитопения, геморрагические проявления;
- для парацетамола – печеночная и почечная недостаточность;
- для метамизола – нейтропения, почечная недостаточность, гиповолемия.

Показания к назначению опиоидных анальгетиков:

- острая и хроническая боль средней и высокой интенсивности, не устраняемая неопиоидными анальгетиками

Противопоказания к назначению опиоидных анальгетиков:

- угнетение центральной нервной системы (ЦНС) любого генеза,
- нарушения дыхания и кровообращения,
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность,
- одновременный прием ингибиторов МАО (и 2 недели после их отмены),
- эпилепсия, не контролируемая лечением,
- повышенное внутричерепное давление.

Противопоказанием к назначению любого из неопиоидных и опиоидных анальгетиков является известная непереносимость больным конкретного препарата.

МАТЕРИАЛЬНОТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Все представленные в данных методических указаниях лекарственные средства (таблицы 1, 2, 3) разрешены к медицинскому применению в России и их использование не сопряжено с какими-либо сложностями.

Анальгетические лекарственные средства подразделяют на 1 – неопиоидные, 2-комбинированные (включают неопиоидный и опиоидный компоненты) и 3- опиоидные. Важным дополнительным элементом анальгетической фармакотерапии являются, применяемые по соответствующим показаниям, адьювантные и симптоматические средства, повышающие эффективность терапии и нивелирующие или предотвращающие ее побочные эффекты. Все неопиоидные анальгетики являются ненаркотическими, и отпускаются в аптеке свободно или по обычному рецепту врача. Среди опиоидных анальгетиков большая часть относится к разряду наркотических средств, на которые распространяются специальные правила учета, назначения, выписывания, отпуска, отчетности. Некоторые опиоиды не причислены к наркотическим средствам ввиду их низкого наркотического потенциала, т.е. способности вызывать пристрастие (психическую зависимость) и относятся к числу «сильнодействующих», система работы с которыми более проста. Эти особенности важны для правильного назначения, выписывания и медицинского использования анальгетических препаратов.

Важным условием эффективности и безопасности системной фармакотерапии острой и хронической боли является знание врачами не только ее клинических основ, но и правил работы с сильнодействующими и наркотическими средствами, установленных соответствующими нормативными и регламентирующими документами, приказами Минздравсоцразвития РФ, имеющимися в распоряжении администрации каждого

медицинского учреждения, лицензированного на право участия в легальном (медицинском) обороте наркотиков и других контролируемых государством лекарств (перечень этих документов приведен в конце книги).

СРЕДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БОЛИ

Таблица 1

НЕОПИОИДНЫЕ И КОМБИНИРОВАННЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ (НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ)

№ п/п	Международное название	Форма выпуска	Регистрационный номер
1. НЕОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ			
1.1. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС)			
1	Ацетилсалициловая кислота [N02BA01]	Таблетки 250 мг, 500 мг; таблетки шипучие 500 мг	013664/01, 13.12.2007; 016181/01, 08.12.06;
2	Декскетопрофен [M01AE17],	Таблетки 25 мг	002674/08, 10.04.2008
3	Диклофенак [M01AB05], [M02AA15]	Таблетки 50 мг; таблетки ретард 100 мг, суппозитории ректальные 100 мг, раствор для инъекций (ампулы) 25 мг/5 мл; 75 мг/3 мл, гель для наружного применения 1%; 5%	002753/01 30.06.2006; 011648/02, 29.12.06; 011648/02 29.12.2006; 012013/01, 24.11.06; 015348/01, 30.06.06; 015348/01 от 30.06.2006; 002387, 22.12.06
4	Ибупрофен [M01AE01]	Таблетки 200 мг; таблетки 400 мг	002417, 22.12.06; 013860/01 12.11.2007;
5	Кетопрофен [M01AE03]	Капсулы 50 мг, 320 мг, таблетки форте 100 мг, таблетки ретард 150 мг, суппозитории 100 мг, 160 мг раствор для инъекций (ампулы) 100 мг/2 мл, 160 мг/2 мл,	013942/05, 19.11.2007; 013942/03, 18.02.2008; 013942/02, 19.11.2007; 013942/01 22.01.2008; 011313/04; 28.11.2007; 010502/08 24.12.2008; 001968, 08.09.06;

		лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора 100 мг (с растворителем), гель для наружного применения 2,5%, крем 5%	013942/04, 19.11.2007;
6	Кеторолак [M01AB15]	Раствор для инъекций (ампулы) 30 мг/мл, таблетки 10 мг	000430, 01.07.05, ППР; 001005, 09.12.05, ППР
7	Лорноксикам [M01AC05]	Таблетки 4 мг, 8 мг, таблетки рапид 8 мг, лиофилизированный порошок для инъекций с растворителем 8 мг	014845/01 07.09.2007; 000323 26.05.05, ППР; 011189, 23.12.05, ППР 011189 от 23.12.2005, ППР,
1.2. Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2)			
8	Мелоксикам [M01AC06]	Таблетки 7,5 мг, 15 мг, субстанция порошок	001708, 23.06.06; 013541/01, 29.12.06; 012914/01, 29.12.06;
9	Нимесулид [M01AX17]	Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг – 2 г,	010513 26.02.2006;
9	Целекоксиб [M01AH01]	Капсулы 100 мг, 200 мг	015986/01, 20.02.2009
1.3. Производные пиразолона			
10	Метамизол натрия [N02BB02]	Таблетки 500 мг, раствор для инъекций (ампулы) 25%, 50% - 1мл, 2 мл	002585, 29.12.06; 015424/01, 29.12.06; 001074/02, 13.10.06
1.4. Производные пара-ацетаминофенола			
11	Парацетамол [N02BE51]	Таблетки 500 мг, таблетки растворимые 500 мг, раствор для инфузий — 10мг/1 мл	001331, 03.03.06; 001990, 15.09.06; 016008/01 от 30.06.09;

		флакон 1000 мг/100мл	
2. ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА (НЕОПИОИДНЫЙ +ОПИОИДНЫЙ КОМПОНЕНТЫ)			
12	Парацетамол+ Трамадол [N02AX52]	Таблетки: парацетамол 325 мг, трамал 37,5 мг	015588/01, 25.03.2009;
13	Парацетамол+ Кодеин+Кофеин [N02BE71]	таблетки парацетамол 500мг, кодеина фосфата полугидрат 8 мг, кофеин 30 мг.	015458/01, 27.01.2009;

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Таблица 2

№ п/п	Международное и торговые названия [код АТС]	Форма выпуска	Регистрационный номер
1. ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ ГРУППЫ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ			
1	Бупрофанол [N02AF01]	Раствор для инъекций 2 мг/мл (ампулы) раствор для в/м введения 2 мг/мл (шприц-тюбик)	001327/01, 29.12.06; 016247/01, 22.09.06; 014372/01, 10.05.07;
2	Налбуфин [N02AF02]	Раствор для инъекций (ампулы) 10мг/мл – 1 мл, 2 мл	003470/01, 08.12.06;
3	Трамадол [N02AX02]	Капсулы 50 мг; раствор для инъекций (ампулы): 50мг/1мл, 100мг/2мл, таблетки ретард 100 мг, 200 мг	014289/01 21.11.2008 014289/03 12.12.2008 014665/01 15.12.2008
2. ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ НАРКОТИЧЕСКИЕ			
4	Бупренорфин [N02AE01]	трансдермальная терапевтическая система 35 мкг/ч, 52,5 мкг/ч и 70 мкг/ч	015004/01, 04.04.2008
5	Дигидрокодеина тартрат ДГК-континус [N02AA08]	таблетки пролонгированные 60, 90, 120 мг,	011980/01, 14.03.08;
6	Морфина гидрохлорид [N02AA01]	Раствор для инъекций 1%-1мл, (шприц-тюбик) 1%-1мл, таблетки 10 мг;	001645/02, 17.09.2009 001645/02 11.03.2009,
7	Морфина сульфат континус[N02AA01]	таблетки пролонгированные 10, 30, 60, 100 мг,	014264/01, 01.09.06
8	Смесь гидрохлоридов морфина и др. алкалоидов опия [N02AX]	Раствор для подкожных инъекций (ампулы) 1% , 2% - 1 мл	001052, 23.12.05 ППР
9	Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин [N02AD01]	Таблетки буккальные 10 мг,20 мг,	001172/01, 20.07.2009

10	Тримеперидин [N01AH]	Раствор для инъекций 1%, 2% (ампулы)-1мл, таблетки 25 мг, субстанция-порошок	000368/01, 29.12.06; 001800/01, 22.12.06; 003998/01, 06.10.06; 003883/01, 29.12.06
11	Фентанил [N01AH01]	Раствор для инъекций (ампулы) 0,005% 1мл, 2 мл; трансдермальная терапевтическая система 12.5, 25, 50, 100 мкг/ч	002020/01, 17.11.06; 000266/01, 20.10.06; 002288/07, 17.08.07
3. АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ			
12	Налоксон [V03AB15]	Раствор для инъекций (ампулы) 0,4мг/1 мл	011962/01, 31.03.06

ППР – препарат проходит перерегистрацию

Адювантные и симптоматические лекарственные препараты

Таблица 3

№ п/п	Международное и торговые названия [код АТС]	Изготовитель	Форма выпуска	Регистрационный номер
Глюкокортикостероиды				
1	Дексаметазон [H02AB02]		Таблетки 0,5 мг, раствор для инъекций (ампулы) 4 мг и 5 мг – 1 мл	002693/01, 29.12.06; 012237/02, 04.08.06; 014597/01, 03.11.06
Антидепрессанты				
3	Амитриптилин [N06AA09]		Таблетки 10, 25 мг; раствор для инъекций (ампулы) 10 мг/мл	012536/01, 03.11.06; 003295/01, 29.12.06; 002756/02 13.08.2008
Противосудорожные средства				
7	Карбамазепин [N03AF01]		Таблетки 200 мг; 100 мг; таблетки ретард 200, 400 мг, субстанция-порошок	011792/01, 11.08.06; 002649, 29.12.06; 002503, 29.12.06
10	Прегабалин [N03AX16]		Капсулы 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 мг	001752, 07.07.06
11	Габапентин [N03AX12]		Капсулы 100, 300, 400 мг, субстанция-порошок	001575, 12.05.06; 001575, 12.05.06
12	Ламотриджин [N03AX09]		Таблетки 25, 50, 100 мг; таблетки жевательные/растворимые 5, 25, 100 мг; субстанция-порошок	014213/01. 16.06.06; 013261/01, 17.03.06; 002190, 03.11.06
Транквилизаторы				

13	Диазепам [N05BA01]	Таблетки 5 мг; раствор для инъекций (ампулы) 0.5% 2 мл	001270, 17.02.06; 002702, 29.12.06; 015047/01, 13.08.2008
14	Бромдигидрохлорфе-нилбензодиазепин [N05BX]	Раствор для инъекций (ампулы) 3% и 0.1% - 1 мл; таблетки 0,5, 1,0, 2,5 мг, субстанция-порошок	003863/01, 01.09.06; 001725, 30.06.06
Агонисты адренергических альфа-2 рецепторов			
17	Клонидин [C02AC01]	Таблетки 0,075 и 0,15 мг; раствор для инъекций (ампулы) 100 мкг/мл - 1 мл; субстанция-порошок	001148, 19.01.06; 001627, 02.06.06; 002396, 22.12.06
Миорелаксанты центрального действия			
22	Толперизон [M03BX04]	Таблетки покрытые пленочной оболочкой 50мг, 150 мг; р-р для в/м введения 10% (ампулы) 1,0 мл; субстанция-порошок	002409/01, 09.10.2008; 014846/01, 31.10.2008; 013150/01, 22.12.06
23	Тизанидин [M03BX02]	Таблетки 2мг, 4 мг; субстанция-порошок	012947/01, 19.08.05; ППР 000831, 07.10.05; 002500, 29.12.06
H1-гистаминовых рецепторов антагонисты			
24	Дифенгидрамин [R06AA02]	Таблетки 30, 50, 100 мг; раствор для инъекций (ампулы) 1% - 1 мл	000732, 16.09.05; 001412, 17.03.06; 000785, 29.09.06
25	Хлоропирамин [R06AC03]	Таблетки 25 мг; раствор для инъекций (ампулы) 20 мг/мл – 1 мл	012426/01, 29.12.06; 012426/02, 04.08.06
26	Клемастин [R06AA04]	Раствор для инъекций (ампулы) 1 мг/мл – 2 мл; таблетки 1 мг	008878/02, 26.08.05; 008878/01, 19.08.05

Противорвотные средства			
28	Метоклопрамид [A03FA01]	таблетки (блистеры) 10 мг; раствор для инъекций (ампулы) 10 мг – 2 мл	002081/01 25.12.2008 012812/02, 26.06
29	Ондансетрон [A04AA01]	Таблетки лингвальные 4мг, 8 мг; таблетки 4 мг, 8 мг; раствор для инъекций (ампулы) 4 мг/2 мл, 8 мг/4 мл; суппозитории ректальные 16 мг	001889, 11.08.06; 012570/01, 17.03.06; 001890, 11.08.06;
Антипсихотические средства (нейролептики)			
30	Галоперидол [N05AD01]	Раствор для инъекций (ампулы) 5 мг/мл; таблетки 1, 5, 10 мг	013574/02, 16.06.06; 013574/01, 16.06.06
Спазмолитические средства			
39	Дротаверин [A03AD02]	Раствор для инъекций (ампулы) 20 мг/мл – 2 мл; таблетки 40 мг	000110/01, 10.03.06; 001642, 09.06.06; 000589/01, 25.08.06; 001332, 03.03.06
M-холиноблокаторы			
40	Атропина сульфат [A03BA01]	Раствор для инъекций (ампулы) 0,1% - 1 мл; 0,05% - 1 мл; таблетки 0,5 мг	002652/01, 21.04.08; 70/151/72
41	Платифиллин [A03A]	Раствор для инъекций (ампулы) 0,2% - 1 мл; таблетки 5 мг	000505/01, 29.12.06; 002528, 29.12.06; 002587, 29.12.06
Местноанестезирующие средства			
44	Бензокаин [D04BC04]	Таблетки 300 мг; субстанция-порошок	002347/01, 17.11.06; 002566, 29.12.06
45	Прокаина гидрохлорид [N01BA02]	Раствор для инъекций (ампулы) 10 мг/мл 10 мл; 0,5%, 1,0%, 2,0% - 1 мл	000614/01, 29.09.06; 001126/01, 25.08.06
46	Лидокаина гидрохлорид [N01BB02]	Раствор для инъекций: 100 мг/мл 2 мл;	001516, 14.04.06;

		<p>20 мг/мл 2 мл; 10 мг/мл 10 мл; спрей для местного применения дозированный 100 мг/мл 25 г.;</p> <p>гель интрауретральный 12,5 г, шприцы одноразовые гофрированные полипропиленовые;</p> <p>ТТС (лидокаин 700мг), саше 5 пач.;</p> <p>Крем для наружного применения, лидокаин 25 мг/1г, прилокаин 25 мг/1г, тубы 5 и 30 г.</p>	<p>001555, 28.04.06; 002739/01, 06.10.06; 002739/01, 06.10.06; 012477/01 18.07.2008 001775, 14.07.06 014033/-01, 12.23.08</p>
--	--	---	---

ППР – препарат проходит перерегистрацию

1. Неопиоидные анальгетики

Неопиоидные анальгетики (табл. 1 - п.п. 1.1., 1.2., 1.3., 1.4., 1.5) включают препараты пяти фармакологических групп: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), производные пиразолона, производные парацетаминофенола и флупиртин.

Неопиоидные анальгетики являются ненаркотическими препаратами. Отпускаются без рецепта (кроме флупиртина). Однако это не означает, что они полностью безопасны и могут применяться бесконтрольно. При назначении больному любого из неопиоидных анальгетиков разных фармакологических групп необходимо информировать его об опасности превышения рекомендуемых доз, т.к. все эти препараты обладают определенными побочными эффектами. Флупиртин отпускается по обычному рецепту врача. В случае неэффективности назначенного неопиоидного анальгетика в максимальной рекомендуемой дозе пациент должен обратиться к врачу для коррекции терапии, а не превышать дозу.

Все неопиоидные анальгетики имеют ограниченную анальгетическую активность и не способны устранять сильную боль, но могут ослаблять ее и уменьшать потребность в опиоидах.

1.1. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Основной механизм действия НПВП связан с ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и торможением образования простагландинов (ПГ). Избыточная продукция ПГ происходит при нарушении клеточных мембран в результате травмы, воспалительных и опухолевых заболеваний. ПГ являются основным медиатором, возбуждающим периферические нервные окончания и центральные сенсорные нейроны, пусковым фактором боли и воспаления. НПВП оказывают выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие за счет угнетения продукции ПГ в очаге боли и воспаления.

НПВП относятся к неселективным ингибиторам ЦОГ, т.е. ингибируют не только ЦОГ-2, ответственную за продукцию медиатора боли и воспаления ПГ-Е₂, но и ЦОГ-1, участвующую в регуляции некоторых важных физиологических процессов (почечный кровоток, агрегация тромбоцитов, защита слизистой оболочки желудка). Поэтому наряду с анальгетическим и противовоспалительным действием НПВП могут приводить к побочным явлениям и осложнениям: раздражению и эрозированию слизистой желудка, снижению функции почек, задержке воды в организме, повышенной кровоточивости. Возможны аллергические реакции на НПВП разной степени тяжести, включая бронхоспазм. Противопоказаниями к назначению НПВП являются анамнестические данные об аллергических проявлениях на какой-либо препарат этого ряда, язвенная болезнь, нарушение функции почек или печени, беременность и кормление грудью. Ограничением служат бронхиальная астма, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания

Указанные побочные эффекты менее выражены у препаратов, обладающих более селективным ингибирующим действием на ЦОГ-2 (см. табл. 1: целекоксиб, нимесулид, мелоксикам, рофекоксиб), однако эти препараты тоже не лишены побочных свойств, опыт их клинического применения пока невелик, стоимость весьма высока. Они могут индуцировать повышение артериального давления, отеки, тенденцию к тромбообразованию. НПВП в настоящее время продолжают занимать главное место как эффективные анальгетические и противовоспалительные средства с предсказуемыми побочными эффектами и более доступные в экономическом отношении.

Традиционные рекомендации ВОЗ (1999) предусматривают применение из числа НПВП одного из трех так называемых эссенциальных (образцовых) препаратов как наиболее изученных – аспирин, ибупрофен, индометацин. Однако в последние годы в мировой медицине широко используется ряд новых НПВП с лучшими свойствами. Выбор НПВП следует осуществлять с учетом особенностей препарата, клинической ситуации и факторов риска.

Ацетилсалициловая кислота является анальгетиком с противовоспалительным компонентом действия, у них также значительно выражены побочные эффекты (раздражение и эрозирование слизистой оболочки желудка, потеря крови с калом и др.). Не следует превышать суточные дозы ацетилсалициловой кислоты 4г из-за возрастания опасности указанных неблагоприятных явлений. **Ибупрофен** (максимальная суточная доза 1,2 г) имеет менее выраженное гастротоксическое действие, чем аспирин и индометацин. Каждый из этих традиционных анальгетиков уступает по своим основным свойствам (анальгетическому и противовоспалительному) НПВП последнего поколения, таким как **диклофенак, кетопрофен, лорноксикам**, получившим широкое применение в современной медицине. Эти препараты представлены в разнообразных лекарственных формах (см. табл. 1), их анальгетические дозы при системном применении (внутрь, ректально, парентерально) составляют для диклофенака 150-200 мг/сут, кетопрофена 200-300 мг/сут, лорноксикама 16 - 24 мг/сут. Препараты диклофенака и кетопрофена имеются также в виде геля и мази для наружного применения при болезненных воспалительных процессах в тканях. Наличие у лорноксикама инъекционной формы для внутривенного введения особенно важно при необходимости быстрого достижения обезболивания, а также для длительного его поддержания путем внутривенной инфузии с помощью дозирующих устройств в хирургии. При часто встречающихся вариантах воспалительной боли (обострение боли в спине, суставах, зубная боль, постманипуляционная боль) хорошее обезболивание быстро достигается при использовании новой лекарственной формы лорноксикама (таблетки рапид). При острой боли (послеоперационной, травматической, зубной) эффективен также НПВП **кеторолак** (60-90 мг/сут внутримышечно). Продолжительность терапии этим препаратом не должна превышать 5 сут ввиду возможных

гастротоксических проявлений и других побочных эффектов. Препарат не следует назначать для длительной терапии ХБС.

Опасно проводить терапию любым НПВП у пациентов с дефицитом жидкости в организме (гиповолемия) разного генеза из-за возрастания вероятности токсического повреждения почек.

1.2. Селективные блокаторы ЦОГ-2

Селективные блокаторы ЦОГ-2: *мелоксикам*, до 15 мг/сут, *нимесулид* до 200 мг/сут, *целебрекс* до 400 мг/сут. в оральных лекарственных формах, несколько уступающие по эффективности лучшим неселективным НПВП, имеют преимущество перед последними благодаря менее выраженному гастротоксическому действию, но могут способствовать повышению АД, задержке жидкости в организме, возможны аллергические реакции. Широкое применение препаратов этой группы сдерживается их высокой стоимостью.

1.3. Производные пиразолона.

Метамизол натрия оказывает анальгетическое действие, сопоставимое с действием НПВП, и отличается от последних слабо выраженным противовоспалительным эффектом и наличием небольшого спазмолитического компонента. Препарат широко применяется в России и во многих других странах благодаря эффективности при различных видах боли и доступности для населения. В некоторых странах метамизол исключен или ранее был временно исключен из клинического применения. В отдельных странах он является рецептурным препаратом ввиду возможного гематотоксического действия, что является очень редким осложнением (1 случай на 1 млн. пациентов), связанным с генетическими особенностями индивидуума. Тяжелые осложнения, в том числе со смертельным исходом, известны и при применении НПВП (перфоративная язва желудка, желудочное кровотечение, почечная недостаточность, анафилактический шок) и парацетамола (печеночная недостаточность, анафилаксия). Отказ от клинического применения метамизола на данном этапе следует считать преждевременным, поскольку он расширяет возможности неопиоидной терапии острой и хронической боли, особенно при противопоказаниях к назначению НПВП (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, тромбоцитопения, склонность к кровотечениям) и парацетамола (нарушение функции печени, локальные некрозы печени).

Побочные эффекты метамизола могут проявляться аллергическими реакциями разной степени выраженности, угнетением кроветворения (гранулоцитопения, особенно при длительной терапии значительными дозами), нарушением функции почек (особенно у дегидратированных пациентов). Препарат отличается хорошей растворимостью и биодоступностью, представлен в виде таблеток для приема внутрь и растворов для инъекций в ампулах для внутримышечного и внутривенного введения (см. табл. 1). Наличие

быстродействующих инъекционных форм определяет применение метамизола (в том числе в комбинации со спазмолитиками) в хирургии, урологии, травматологии и других областях медицины, сопряженных с болевыми синдромами и инвазивными вмешательствами. Дозы метамизола при длительном приеме внутрь не должны превышать: разовая - до 1г, суточная 3 г. При кратковременной (несколько дней) терапии острого болевого синдрома (послеоперационная боль, почечная, печеночная колики), при отсутствии противопоказаний и при хорошей переносимости дозы метамизола, в виде инъекций могут составлять: разовая 1,0-1,5 г., суточная до 4,0 г (применительно к баралгину соответственно 2-3 мл и 8 мл). Противопоказаниями к такой терапии являются отсутствие сведений о состоянии гемограммы, наличие у пациента нейтропении, обезвоживания, почечной недостаточности, бронхиальной астмы, беременности. Лечение метамизолом следует проводить на фоне достаточного приема жидкости через рот или (в условиях стационара) внутривенного введения инфузионных растворов. При длительной терапии ХБС метамизолом необходим периодический контроль показателей крови (общий анализ крови ежемесячно). Существует также широкий перечень поликомпонентных анальгетических препаратов, содержащих метамизол, которые следует назначать с учетом изложенных правил использования метамизола. Не следует назначать больному одновременный прием НПВП и метамизола из-за опасности сочетанного нефротоксического действия. При правильном применении метамизол эффективен и вполне безопасен.

1.4. Производные пара-ацетаминофенола.

Парацетамол оказывает анальгетическое действие без существенного местного противовоспалительного компонента, т.к. имеет центральный механизм действия (в частности тормозит продукцию ПГ на уровне спинальных структур ЦНС). В связи с этим он не обладает свойственным НПВП побочным действием на слизистую желудочно-кишечного тракта и не влияет на свертываемость крови. Парацетамол относится к числу неопиоидных анальгетиков, рекомендуемых ВОЗ для лечения онкологического ХБС, и широко применяется как безрецептурный препарат при разных других видах боли. Препарат метаболизируется в печени, выводится почками в течение 24 ч. Разовая доза парацетамола для взрослых составляет 500-1000 мг, безопасная суточная – 4000 мг. В больших дозах парацетамол может оказывать гепатотоксическое действие. Противопоказан при нарушении функции печени и тяжелой почечной недостаточности. При длительном применении следует ежемесячно проводить биохимический контроль функционального состояния печени.

Среди неопиоидных анальгетиков парацетамол является одним из наиболее безопасных при соблюдении рекомендуемых правил клинического применения.

Неинвазивные формы парацетамола для приема внутрь представлены таблетками, растворимыми таблетками, капсулами, сиропом (табл.1.4.).

Новая лекарственная форма парацетамола в растворе для внутривенной инфузии предназначена для устранения боли, связанной с хирургическим и другим инвазивным вмешательством или травмой. Инфузия парацетамола может быть также применена при необходимости быстрого устранения любой другой боли, а также для купирования гипертермического синдрома, особенно при невозможности приема парацетамола внутрь. Парацетамол выпускается в виде стерильного раствора 1000 мг в 100 мл во флаконах. Однократная доза у взрослых составляет 1000 мг, максимальная суточная 4000 мг. Болеутоляющее действие парацетамола более выражено и быстрее проявляется, чем при оральном приеме аналогичной дозы парацетамола (к 15-й минуте против 40-60 мин). Период полувыведения препарата у взрослых равен в среднем 2,7 ч. Указанные фармакологические характеристики препарата делают целесообразным его использование в хирургии для превентивной базисной послеоперационной анальгезии, начиная с момента окончания операции или даже с этапа вводной анестезии с последующим ее продолжением после окончания операции (см. табл.4,5), что улучшает качество послеоперационного обезболивания и уменьшает потребность в опиоидном анальгетике

Следует подчеркнуть, что неопиоидные анальгетики имеют разный спектр побочных свойств, что позволяет врачу в конкретной клинической ситуации подобрать и назначить больному наиболее безопасный из них с учетом индивидуальных особенностей организма и сопутствующих заболеваний.

При неэффективности неопиоидного анальгетика или сочетания анальгетиков двух разных групп (например, НПВП и парацетамола, метамизола и парацетамола) показано дополнительное назначение опиоидного анальгетика или одного из официальных комбинированных анальгетиков.

2. Комбинированные анальгетики

Для лечения ХБС разной этиологии определенный интерес представляют комбинированные препараты на основе парацетамола в сочетании с малыми наркотологически безопасными дозами слабых опиоидных анальгетиков - кодеина или трамадола. Эти комбинированные препараты превосходят по эффективности парацетамол в чистом виде и не относятся к наркотическим средствам.

Комбинация парацетамола (500мг), кодеина (8 мг) и кофеина (30 мг), повышает качество анальгезии, достигаемой при изолированном применении такой же дозы парацетамола. Препарат представлен в виде таблеток и растворимых таблеток. Разовая доза составляет 1-2 таблетки (0,5 –1,0 г в расчете на парацетамол), суточная до 6-8 таблеток (максимально 4 г

парацетамола, 64 мг кодеина и 240 мг кофеина). В связи с минимальной дозой наркотического анальгетика кодеина в составе солпадеина последний не относится к «учетным» препаратам.

Комбинированный препарат в таблетках для приема внутрь, включающий безопасные дозы парацетамола (325 мг) и трамадола (37,5 мг). Первый обеспечивает быстрое начало анальгетического эффекта, второй усиливает и пролонгирует его. Разовая доза залдиара составляет 1-2 таблетки, (максимально 650 мг парацетамола и 75 мг трамадола), суточная - максимально 8 таблеток (2600мг парацетамола и 300 мг трамадола). У пациентов старше 75 лет интервал между приемом разовых доз анальгетика должен быть не менее 8 ч. Препарат эффективен при острых и хронических болевых синдромах средней интенсивности разного генеза, о чем свидетельствуют данные мировой литературы и результаты применения залдиара в амбулаторных медицинских учреждениях России у более 10 тысяч пациентов с разными видами боли. Противопоказаниями к назначению препарата являются печеночная и дыхательная недостаточность, эпилепсия, беременность, кормление грудью, одновременный прием алкоголя (усиливает токсическое действие на печень), седативных средств, препаратов, содержащих парацетамол и трамадол. Отнесен к средствам, подлежащим предметно-количественному учету, и выписывается врачом на рецептурном бланке формы 148-1/у-88 со штампом медицинского учреждения «Для рецептов». Условия выписывания средств этой группы льготным категориям граждан определяются новым Приказом Минздравсоцразвития РФ №110 от 12.02.,2007 г. (см. Список нормативных документов).

3. Опиоидные анальгетики

Опиоидные анальгетики (см. табл. 2) являются основным средством лечения болевых синдромов средней и высокой интенсивности в разных областях медицины. По анальгетическому эффекту они значительно превосходят все известные неопиоидные анальгетики. Опиоидные анальгетики имеют центральный механизм действия, реализующийся путем взаимодействия с опиоидными рецепторами разных отделов ЦНС.

Класс современных опиоидных анальгетиков включает в себя средства с различной анальгетической активностью и разным спектром других дополнительных свойств, что имеет большое значение для правильного выбора опиоида в конкретных клинических ситуациях. Различия в свойствах у разных опиоидов обусловлены их разными взаимоотношениями с опиоидными рецепторами: а) сродством к определенному типу рецепторов (μ -; κ -; σ -рецепторы), б) степенью связывания с рецептором (сила и продолжительность эффекта), в) конкурентной способностью (антагонизмом) к определенному типу рецепторов. В соответствии с этим опиоиды могут быть агонистами или антагонистами тех или иных рецепторов, что и определяет присущий каждому опиоиду спектр свойств.

Основное клиническое значение имеют агонисты опиоидных μ -рецепторов – истинные наркотики (морфин, фентанил, тримеперидин и др.) препараты с морфиноподобными свойствами), т.к. именно они обладают наиболее сильным анальгетическим действием. Принципиально важно, что опиоидные рецепторы неспецифичны, и при их активации опиоидным анальгетиком развивается не только аналгезия, но и целый ряд побочных эффектов, включая опасные (угнетение дыхания и сознания, тошнота, рвота, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, моче- и желчевыводящих путей, слабость, головокружение, иногда психическая дезориентация, галлюцинации). Наряду с перечисленными типичными опиоидными агонистами существует единственный препарат, относящийся к разряду частичных опиоидных агонистов μ -рецепторов – бупренорфин. Этот сильный опиоид несколько уступает морфину по анальгетическому эффекту, имеет менее выраженное дозозависимое депрессивное действие на ЦНС и меньший потенциал толерантности и зависимости, чем у морфина. Как частичному агонисту бупренорфину в отличие от морфина и его аналогов присущ так называемый потолковый эффект (ceiling-effect), т.е. при достижении определенной дозы аналгезия и центральная депрессия перестают нарастать. Бупренорфин обладает также свойством агониста κ -рецепторов, поэтому его относят также к агонистам-антагонистам. В России он причислен к наркотическим средствам.

Соблюдение правил клинического применения наркотических анальгетиков является необходимым условием предотвращения возможных осложнений.

Агонистам κ -рецепторов (буторфанол, налбуфин) присущ несколько иной спектр свойств: менее выраженная, чем у агонистов μ -рецепторов аналгезия, значительный седативный эффект (сонливость), слабо выраженные депрессия дыхания и другие свойственные морфиноподобным препаратам побочные явления. Важной отличительной особенностью агонистов κ -рецепторов является их антагонизм по отношению к μ -рецепторам, поэтому они являются одновременно антагонистами морфина и его аналогов и относятся к разряду смешанных агонистов-антагонистов. Недопустимо комбинированное применение опиоида μ -агониста и смешанного агониста - антагониста.

Свойствами агонистов σ -рецепторов обладают дериват фенциклидина – кетамин и агонист κ -рецепторов - буторфанол. Кроме умеренно выраженной аналгезии, они могут вызывать дозозависимую активацию кровообращения (артериальная гипертензия, тахикардия), психомоторное возбуждение, эйфорию, галлюцинации.

Опиоиды разных групп отличаются также степенью выраженности таких специфических свойств, как способность вызывать толерантность и зависимость.

Толерантность, т.е. устойчивость к опиоидной аналгезии, связана с «привыканием» рецепторов к применяемой дозе опиоида и снижением анальгетического эффекта при

длительной терапии (у морфина толерантность начинает проявляться спустя 2-3 нед.), что требует постепенного увеличения анальгетической дозы опиоида.

Зависимость от наркотика (физическая и/или психическая) может формироваться в разные сроки от начала терапии. Физическая зависимость проявляется при внезапном прекращении приема наркотика характерным абстинентным синдромом (психомоторное возбуждение, озноб, спастические боли в животе, тошнота, рвота, слюнотечение и др.) и требует специальной терапии. Психическая зависимость (пристрастие или наркомания) характеризуется непреодолимой психологической потребностью в получении наркотика (даже при отсутствии боли) для избежания тяжелых эмоциональных переживаний и резкого дискомфорта при прекращении приема наркотика.

Способность вызывать зависимость (наркогенный потенциал) по-разному выражена у опиоидов разных групп. Некоторые опиоиды (трамадол, буторфанол, налбуфин) ввиду минимального наркогенного потенциала не причислены к наркотическим средствам и отнесены к разряду сильнодействующих средств (табл. 2, п. 1.), подлежащих предметно-количественному учету, с менее строгими в отличие от наркотиков правилами выписывания рецептов. В большей степени способностью вызывать зависимость обладают агонисты μ -рецепторов (кроме трамадола). В связи с высокой социальной значимостью этого опасного свойства опиоидных анальгетиков во всех странах существует специальная система контроля за использованием наркотических средств для предотвращения возможных злоупотреблений. Эта система отражена в Единой международной Конвенции о наркотиках 1961г, Федеральном законе «О наркотических средствах и психотропных веществах» (1998 г, №3 –ФЗ) и ряде Постановлений Правительства и приказов Минздрава РФ и Минздравсоцразвития РФ.(См. Перечень) Различия между разными опиоидами по наркогенному потенциалу определяют особенности их учета, назначения, отпуска, использования. Порядок назначения и выписывания опиоидных анальгетиков, входящих в Списки II и III, определяется новым Приказом Минздравсоцразвития РФ №110 от 12.02.2007 г. (вместо прежнего Приказа №328 от 20.08.1999 г.).

Большинство опиоидов подвергаются биотрансформации в печени, а их метаболиты выводятся почками, поэтому действие опиоидов может усиливаться у пациентов с нарушенной функцией этих органов и проявляться депрессией ЦНС (седация, угнетение дыхания).

Необходима осторожность при назначении опиоидов больным пожилого и старческого возраста (безопасная анальгетическая доза может быть в 1,5-2 раза ниже, чем у людей среднего возраста).

3.1. Опиоиды - группа сильнодействующих лекарственных средств предметно-количественного учета.

Опиоиды ряда сильнодействующих: трамадол (трамал), буторфанол (стадол, морадол) и налбуфин (нубаин) следует выписывать на рецептурных бланках для сильнодействующих средств №148-1/у-88, заверенных печатью лечебно-профилактического учреждения «Для рецептов» за подписью врача, выписывавшего рецепт. Условия назначения и выписывания этих лекарственных средств, в том числе льготным категориям граждан, определяются Приказом Минздравсоцразвития РФ №110 от 12.02.2007 г.

Трамадол – синтетический опиоид средней анальгетической потенции (0,15 от потенциала морфина), имеет второй – неопиоидный механизм центрального действия (тормозит обратный захват норадреналина и серотонина в структурах ЦНС). Трамадол в терапевтических дозах не вызывает угнетения дыхания и кровообращения, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей; при длительном применении рекомендуемых клинических доз не приводит к развитию психической и физической зависимости, свойственной истинным наркотикам. Может вызывать побочные эффекты (преходящая сонливость/седация, тошнота, головокружение, сухость во рту, редко рвота), нивелирующиеся в процессе терапии.

Препарат представлен в разных формах: раствор для внутримышечных и внутривенных инъекций (50 мг в 1 мл), капсулы 50 мг, таблетки внутрь пролонгированного действия 100мг, 200 мг. На современном этапе трамадол является опиоидом выбора в лечении любых ОБС и ХБС средней интенсивности благодаря эффективности, хорошей переносимости как инвазивной, так и разных неинвазивных форм, наркологической безопасности в терапевтических дозах. Терапия трамадолом безопасна при назначении его в дозах: разовая 50-100 мг до 4 раз в сутки, суточная – максимально 400 мг, независимо от способа введения, при соблюдении изложенных выше противопоказаний и ограничений к применению опиоидных анальгетиков. Средняя продолжительность действия введенной дозы обычных лекарственных форм 6 ч, таблеток ретард 10-12 ч. Таблетки ретард – специально предназначены для длительной терапии ХБС умеренной интенсивности с приемом дважды в сутки по 100-200 мг. При лечении ХБС трамадол имеет преимущества перед другим опиоидом средней потенции кодеином, так как в отличие от последнего не является наркотиком и не вызывает упорных запоров.

Буторфанол и налбуфин являются синтетическими смешанными опиоидными агонистами-антагонистами. Как анальгетики они уступают бупренорфину, морфину и фентанилу. Эти опиоиды в анальгетических дозах оказывают менее выраженное, чем у морфина, угнетающее действие на дыхание, не нарушают моторику ЖКТ, моче- и желчевыводящих путей. Побочные эффекты обоих препаратов дозозависимы и могут проявляться седацией, тошнотой, головокружением.

Буторфанол также может оказывать активирующее действие на систему кровообращения (повышение артериального давления преимущественно в системе малого круга) и психоэмоциональную сферу (дисфория, редко галлюцинации).

Оба препарата представлены в виде раствора для инъекций в ампулах: буторфанол – 2 мг/мл, налбуфин – 10 мг/мл. Они могут применяться для послеоперационного обезболивания (предпочтительно в абдоминальной хирургии). Разовая доза буторфанола составляет 2-4 мг, продолжительность действия – 8 ч, суточная доза 6-8 мг внутримышечно. Налбуфин назначают в разовой дозе 10-20 мг, суточная доза составляет 30-60 мг внутримышечно. Основное побочное действие этих опиоидов - седация – может затруднять активизацию оперированного пациента. Эти препараты, как и опиоиды наркотического ряда, не следует применять для монотерапии боли, а сочетать с неопиоидными анальгетиками (по показаниям), позволяющими повысить эффективность обезболивания и уменьшить дозу опиоида и его побочные эффекты.

В лечении онкологического ХБС буторфанол и налбуфин играют вспомогательную роль в связи с отсутствием неинвазивных форм и антагонизмом по отношению к опиоидным агонистам, являющимся основой опиоидной терапии раковой боли.

3.2. Опиоиды-наркотики

В нашей стране запрещен оборот некоторых наркотических опиоидных анальгетиков, используемых для обезболивания в других странах мира (метадон, оксикодон, гидроморфон).

Опиоиды наркотического ряда, применяемые в нашей стране, включают препараты кодеина, морфина, тримеперидина, бупренорфина, фентанила, а также пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин (см. табл. 2). Они выписываются на специальном рецептурном бланке на наркотическое средство, имеющем штамп лечебно-профилактического учреждения, серийный номер и степень защиты. Этот рецепт должен быть написан рукой врача, подписавшего его, заверен его личной печатью и дополнительно подписан главным врачом поликлиники или его заместителем, несущим ответственность за назначение наркотических средств; рецепт заверяется круглой печатью поликлиники. Детально порядок назначения и выписывания рецептов на наркотические анальгетики, в том числе льготным категориям граждан, представлен в Приказе Минздравсоцразвития №110 от 12.02.2007 г. Врачи-специалисты и лечащие амбулаторные врачи, занимающиеся лечением сильных острых и хронических болевых синдромов, требующих применения наркотических анальгетиков, должны располагать текстом этого Приказа и детально его изучить, чтобы уверенно и правильно работать с документацией по наркотикам. Это является необходимым условием адекватной помощи пациентам, страдающим от сильной боли, некупируемой ненаркотическими средствами обезболивания.

Кодеин – синтетический опиоид средней анальгетической потенции (0,1 потенциала морфина), относится к разряду наркотических средств. Применяется при боли умеренной интенсивности. Основные побочные проявления - запоры, возможны тошнота и рвота. Не исключена возможность развития физической и психической зависимости. В связи с кратковременным действием кодеина фосфат (таблетки, порошок) вводится каждые 4 ч. в дозах 10-30 мг (максимальная суточная доза 100 мг).

В России зарегистрирована ретардная форма **дигидрокодеина** – ДГК-континус, которая имеет продолжительность действия до 12 ч. Аналогично кодеину, дигидрокодеин оказывает анальгезирующее (наркотическое) и противокашлевое действие. Возбуждает мю-опиатные рецепторы ЦНС, активирует антиноцицептивную систему, изменяет эмоциональную окраску болевого синдрома, повышает порог болевой чувствительности, тормозит условные рефлексы, вызывает сонливость и эйфорию. По обезболивающему эффекту уступает морфину и несколько превосходит кодеин. При приеме 1 таблетки обезболивающий эффект развивается через 2-4 ч и продолжается в течение 12 ч. Обычная разовая доза ДГК 60мг, максимальная суточная 240 мг.

Дигидрокодеин применяется для лечения ХБС средней интенсивности, но менее предпочтителен, чем трамал, т.к. вызывает упорные запоры и менее доступен ввиду принадлежности к наркотикам.

Морфин является традиционным опиоидом для лечения сильной острой и хронической боли и применяется в разных лекарственных формах (см. табл.2) в зависимости от ситуации. Раствор морфина гидрохлорида для инъекций (10 мг/1мл) используют подкожно, внутримышечно и внутривенно при сильной острой боли в хирургии, анестезиологии-реаниматологии, травматологии, при сильной кардиальной и других видах ишемической и спастической боли, неустранимой этиологическими средствами (нитраты, спазмолитики, неопиоидные анальгетики и др.).

При инъекционном (особенно внутривенном) введении морфин может вызвать депрессию дыхания, поэтому за больным необходимо непрерывное наблюдение и при необходимости обеспечение дыхательной поддержки. При подкожном введении разовая доза морфина не должна превышать 20 мг, суточная – 50 мг. Раствор морфина гидрохлорида используют также для регионарной (эпидуральной) анальгезии в анестезиологии, а также для длительной спинальной анальгезии у онкологических больных путем постоянной (через имплантированный спинномозговой катетер) инфузии с помощью специальных компактных дозирующих устройств. Эти технологии терапии морфином осуществляются персоналом, прошедшим соответствующую подготовку, при наличии необходимого оснащения. Для длительной терапии сильного ХБС у онкологических больных существуют неинвазивные формы морфина: таблетки морфина гидрохлорида 10 мг и таблетки ретард морфина сульфата в

широком диапазоне доз (10, 30, 60, 100 мг). Все формы морфина гидрохлорида при оральном и парентеральном введении имеют продолжительность действия в среднем 4 ч, т.е. для поддержания анальгезии требуется вводить наркотик 5-6 раз в сутки), действие может удлиняться при нарушении функции печени, у старых и ослабленных пациентов.

Для лечения ХБС следует применять таблетки морфина сульфата пролонгированного действия, длительность их обезболивающего эффекта достигает 12 ч, поэтому достаточно приема препарата 2 раза в сутки. В процессе лечения ХБС дозы морфина сульфата могут достигать: разовая 500 мг, суточная – 1000 мг. Безопасность в применении высоких доз морфина обеспечена постепенным, искусственно замедленным высвобождением препарата (в течение 12 часов) из оригинальной лекарственной формы таблетки-ретард, где морфин размещен на матрице гидроксиалкильной целлюлозы и поступает из этого депо с постоянной скоростью, независимо от приема пищи и уровня кислотности желудочного и кишечного содержимого. При этом исключаются пиковые токсические концентрации морфина в крови, являющиеся причиной развития опасных побочных эффектов морфина. Таблетку морфина-ретард нельзя делить и нарушать целостность таблеток во избежание быстрого всасывания избыточной дозы опиоида и развития опасных побочных эффектов (угнетения дыхания, сознания). Назначенная врачом доза должна быть принята в виде одной или нескольких целых таблеток.

При применении морфина, как правило, не удастся избежать его побочных эффектов, свойственных всем опиоидным агонистам. Чаще всего в начале лечения наблюдаются сонливость, тошнота, головокружение, сухость во рту. Возможна рвота, связанная с ухудшением опорожнения желудка на фоне нарушения под влиянием опиоида моторики ЖКТ, а так же тошнота центрального генеза. Наиболее постоянным симптомом являются запоры, требующие одновременного назначения слабительных. Проявлением спастического действия морфина на гладкую мускулатуру могут быть также затруднение мочеиспускания и дискинезия желчевыводящих путей. В отдельных случаях возможны симптомы, связанные с высвобождением гистамина (кожный зуд, бронхоспазм). Наиболее опасное побочное действие морфина, являющееся, как правило, следствием передозировки – глубокая общая депрессия ЦНС с угнетением сознания, дыхания (брадипноэ, апноэ), кровообращения (брадикардия, гипотензия). Этого не происходит при соблюдении правил дозирования препарата с учетом не только интенсивности боли, но и состояния пациента (факторы риска: старческий возраст, печеночная недостаточность, истощение и ослабление организма). Депрессия жизненно важных функций более вероятна при парентеральном введении значительных доз морфина для лечения острого (например, послеоперационного) болевого синдрома. Обязательным условием обеспечения безопасности пациента в подобных случаях является непрерывный мониторинг

жизненно важных функций, наличие возможности обеспечения искусственной вентиляции легких и применения опиоидного антагониста налоксона (обычная доза 0,2-0,4 мг внутривенно или внутримышечно).

Смесь гидрохлоридов морфина и других алкалоидов опия. Смесь алкалоидов опия более чем наполовину представлена морфином; включает также спазмолитик папаверин гидрохлорид. Менее, чем у морфина, выражено спастическое действие на гладкую мускулатуру. Выпускается в виде раствора для инъекций (10 или 20 мг/мл). Применяется по тем же показаниям, что и раствор морфина гидрохлорида. При болях спастического характера может быть более эффективным, чем морфин. Разовая доза 10-20 мг подкожно, при необходимости внутривенно. Максимальные дозы: разовая 30 мг, суточная 100 мг (при очень сильной боли).

Тримеперидин – синтетический опиоид с сильным анальгетическим действием, но менее выраженным, чем у морфина и омнопона. Быстро всасывается при парентеральном введении. Выпускается в растворе для инъекций в ампулах (10 и 20 мг в 1 мл), в таблетках по 25 мг. Действует непродолжительно – 3-4 ч. Побочные эффекты промедола менее выражены, чем у морфина. Применяется для послеоперационного обезболивания в разных областях хирургии, при травмах, печеночной и почечной коликах (обладает некоторым спазмолитическим действием), других видах сильной острой боли. Обычная разовая доза 10-20 мг подкожно, максимальная – 30 мг. Высшая суточная доза 160 мг. При сочетании с неопиоидными анальгетиками доза значительно снижается. Не показан для длительной терапии хронической боли ввиду опасности кумуляции токсичных метаболитов.

Пропионилфенилэтоксиперидин – синтетический оригинальный отечественный анальгетик, близкий к тримеперидину по химической структуре и анальгетическому эффекту. Особенностью этого опиоида является защечная таблетированная форма в виде таблеток по 10 и 20 мг. Характеризуется быстро наступающим (в течение 15-30 мин) действием за счет быстрого всасывания через слизистую ротовой полости. Продолжительность анальгезии – 3-4 ч. Разовая доза 20-40 мг, суточная 100-160 мг. Максимальная доза 240 мг/сут. Может применяться при острой боли в хирургии, в травматологии, в неотложной медицине при катастрофах, ранениях и т.д. Для лечения хронической боли у онкологических больных назначается в защечных таблетках как при самостоятельной терапии, так и при «прорывах» боли на фоне лечения ХБС наркотическими анальгетиками пролонгированного действия. Побочные эффекты, свойственные опиоидным анальгетикам, менее выражены, чем у морфина и несколько меньше, чем у тримеперидина. В отличие от последнего малотоксичен.

Бупренорфин является полусинтетическим производным алкалоида тебаина, обладающим мощным анальгетическим действием, сопоставимым с морфином. Как частичный

опиоидный агонист проявляет аналогичные морфину свойства, но отличается от морфина более длительным действием – в среднем 8ч. Анальгезия может сопровождаться седацией, тошнотой (редко рвотой), головокружением, сухостью во рту, менее выраженными, чем у морфина запорами и нарушением мочеиспускания; у ослабленных пациентов возможна депрессия дыхания. При длительном применении физическая зависимость от бупренорфина менее выражена, чем у морфина и других опиоидных агонистов (симптомы абстиненции не имеют столь тяжелых проявлений). Бупренорфин отличается от морфина также наличием «потолка анальгетического действия», т.е. после достижения определенной дозы (в среднем 3 мг/сут) его анальгетический эффект перестает нарастать, что может ограничивать сроки эффективной терапии этим препаратом хронического болевого синдрома. Бупренорфин отличается от всех других опиоидных анальгетиков тем, что его центральные эффекты плохо купируются налоксоном, ввиду его прочной связи с рецепторами. В случае передозировки бупренорфина могут потребоваться повторные дозы налоксона, в несколько раз превышающие обычно применяемые (до 2-4 мг).

В России на данном этапе отсутствуют препараты бупренорфина в растворе для инъекций и сублингвальных таблетках, которые могут применяться для лечения сильной острой (послеоперационной) боли, а сублингвальные таблетки также для длительной неинвазивной терапии хронической боли. В России зарегистрирован единственный препарат бупренорфина в форме трансдермальной терапевтической системы - транстек.

Трансдермальная терапевтическая система бупренорфина, созданная по специальной технологии и представляющая собой накожный пластырь с бупренорфином, инкорпорированным в специальную матриксную основу. Бупренорфин, как и фентанил, обладает необходимыми для трансдермального введения физико-химическими свойствами, в частности, высокой липофильностью. При аппликации на кожу бупренорфин постепенно диффундирует из матрикса через все слои кожи, попадая в капиллярный, а затем в системный кровоток и оказывает свое анальгетическое действие. ТТС представлена в трех дозировках: 35, 52,5 и 70 мкг/ч, что соответствует количествам бупренорфина 0,8, 1,2 и 1,6 мг за 24 ч. Срок анальгетического действия апплицированного на кожу пластыря – 72 ч.(3 суток). Эффективна при умеренной и сильной боли любого происхождения. Применяется для лечения хронической боли не только онкологического, но и неонкологического генеза, благодаря длительному действию, удобству терапии и низкому риску зависимости. Клиническая эффективность, как и других лекарственных форм бупренорфина, может лимитироваться свойством «потолка анальгезии», что может потребовать перехода на терапию морфина сульфатом или фентанилом трансдермальным. ТТС бупренорфина не предназначена для острой и эпизодической боли ввиду постепенного (в течение 1 сут.) развития анальгезии и длительно продолжающегося

действия. Терапия в большинстве случаев хорошо переносится пациентами, хотя могут возникать побочные эффекты, характерные для опиоидов (седация, головокружение, тошнота, иногда рвота); запоры очень редки.

Фентанил - мощный опиоидный агонист, широко применяемый в составе общей анестезии в хирургии путем внутривенного введения 0,005% раствора. В умеренной анальгетической дозе (0,1-0,2 мг внутривенно) может вызвать депрессию дыхания, требующую проведения пациенту вспомогательной или искусственной вентиляции легких, которая осуществляется специалистом анестезиологом-реаниматологом. Инъекции фентанила не должны выполняться в неподготовленных условиях. Побочные эффекты фентанила могут проявляться также ригидностью мышц грудной клетки, шеи, брадикардией, гипотензией и другими симптомами, присущими сильным опиоидам.

Новым достижением является создание специальной **трансдермальной терапевтической системы (ТТС) фентанила**, предназначенной для длительной терапии хронической боли у онкологических больных. ТТС резервуарного представляет собой легкий пластиковый пластырь, содержащий депо фентанила в виде геля с гидроксиэтилцеллюлозой и спиртом. При аппликации пластыря на кожу пациента фентанил постепенно диффундирует через все слои кожи, поступая в системный кровоток и создавая длительную аналгезию: действие одного пластыря продолжается 72 ч(3 суток). Количество высвобождаемого фентанила зависит от площади пластыря.; объем высвобождаемого фентанила может составлять 25, 50, 75 или 100 мкг/ч. ТТС не рекомендуется применять для лечения послеоперационной и другой острой боли из-за опасности депрессии дыхания, которая может наступить после устранения боли (активного стимулирующего фактора) на фоне продолжающегося всасывания фентанила в кровь. ТТС фентанила матриксного (нерезервуарного) типа высвобождает фентанил с относительно постоянной скоростью, определяющейся сополимерной мембраной и диффузией через кожу. Имеет более широкий диапазон доз: 12,5, 25, 50, 75, 100 мкг/ч, что расширяет возможности терапии ХБС фентанилом, в том числе у пациентов с сильными неонкологическими болевыми синдромами (нейропатические боли разного генеза, включая фантомные, ХБС при артрозо-артритах и др.).

Побочные эффекты фентанила трансдермального не отличаются от присущих другим опиоидам и могут проявляться седацией, тошнотой, рвотой, головокружением, при передозировке – угнетением дыхания, сознания. В сравнении с вводимыми внутрь морфином и другими наркотическими анальгетиками дюроезик реже приводит к запорам.

При назначении терапии ТТС фентанила следует руководствоваться подробной инструкцией к препарату по расчету начальной дозы, правилам ее титрования с учетом предшествующей противоболевой терапии, тактики поддержания анальгезии (при

необходимости с использованием дополнительного опиоида на этапе подбора анальгетической дозы фентанила) и коррекции побочных эффектов.

3.3. Антагонисты опиоидных анальгетиков

Антагонистом всех опиоидных анальгетиков является **налуксон**, применяемый в случае выраженного центрального токсического действия опиоида при его передозировке (угнетение дыхания и сознания). Налуксон (0,2-0,4 мг внутривенно или внутримышечно) быстро устраняет опиоидную депрессию ЦНС. Он мало эффективен только при передозировке бупренорфина, отличающегося прочной связью с опиоидными рецепторами. При этом могут потребоваться повторные дозы антагониста.

Все рассмотренные опиоидные анальгетики зарегистрированы, разрешены к применению, имеются в России и могут быть назначены пациенту врачом по конкретным показаниям и в соответствии с существующими правилами.

В последние годы во многих странах мира показания к опиоидным, в том числе наркотическим анальгетикам – морфина сульфату, бупренорфину, фентанилу трансдермальному и др. расширяются. Наркотики применяют не только у онкологических больных, но и при тяжелых неонкологических ХБС, не поддающихся терапии неопиоидными анальгетиками или при противопоказаниях к последним. Речь идет о некупируемой «простыми» анальгетиками тяжелой хронической боли в спине, суставах, при диабетической нейропатии, остеопорозе, орофациальном, разных висцеральных ХБС. Несмотря на высокую эффективность наркотической терапии при разных видах неонкологической боли, широкое ее внедрение нельзя признать оправданным как по медицинским, так и по социальным соображениям. Последствия длительного применения наркотиков известны: толерантность (и как следствие – постепенное нарастание дозы, обеспечивающей анальгезию), формирование физической и психической зависимости, изменение личности человека, его интеллектуальных, эндокринных функций. Вместе с тем врач обязан облегчить боль, «связанную с заболеванием или медицинским вмешательством доступными способами и средствами» (Законодательство РФ об охране здоровья граждан 1993 г. (см. Приложение), и при невозможности устранения боли и страданий пациента неопиоидными анальгетическими средствами допустимо предложить больному временное назначение опиоидного анальгетика на период обострения заболевания, ассоциированного с болью, до стабилизации состояния с последующим переходом на соответствующую неопиоидную терапию.

Следует подчеркнуть, что вопрос о вынужденном переходе на опиоидную терапию при неонкологическом ХБС встает в связи с неполноценностью патогенетической профилактики и

терапии вышеуказанных хронических заболеваний, сопровождающихся болью, неэффективностью неопиоидных анальгетиков, нередко вызываемыми ими серьезными осложнениями и многочисленными противопоказаниями к назначению неопиоидных анальгетиков разных групп.

Общие рекомендации по оптимизации ведения больных с хроническими болевыми синдромами любого происхождения состоят в следующем:

- раннее назначение патогенетической профилактики и терапии заболеваний, ассоциированных с болью, чтобы не допустить или максимально отсрочить развитие ХБС;
- назначение пациенту неопиоидного анальгетика при появлении первых признаков боли; на этом этапе выбор осуществляется из препаратов парацетамола (средство первого выбора согласно рекомендациям ВОЗ и тактике, используемой во многих странах мира), НПВП или метамизола – в соответствии с индивидуальными показаниями и противопоказаниями;
- при неэффективности неопиоидных анальгетиков, в том числе комбинации парацетамола с НПВП или метамизолом, терапию следует дополнить «малым» опиоидом трамадолом в неинвазивной форме или использовать готовые препараты, представленные комбинацией парацетамола с трамадолом (залдиар) или кодеином и кофеином (солпадеин);
- использовать по показаниям адьювантные средства, способствующие снижению интенсивности боли, повышению эффекта опиоидных и неопиоидных анальгетиков, коррекции нарушенного психоэмоционального состояния больного, усугубляющего течение ХБС (см. Адьювантные средства);
- для улучшения результата фармакотерапию ХБС следует сочетать с немедикаментозными методами (по индивидуальным показаниям для каждого типа ХБС), в том числе инвазивными (невральные или центральные блокады);
- в случае неэффективности всех перечисленных мер, в период обострения заболеваний и высокой интенсивности ХБС допустимо в дополнение к неопиоидной терапии назначить больному наркотический анальгетик в тщательно подобранной минимальной дозе, вызывающей облегчение боли без существенных побочных эффектов. Может быть назначен бупренорфин (трансдермально), отличающийся среди других наркотических анальгетиков меньшим потенциалом зависимости и толерантности, а при его неэффективности – таблетки морфина сульфата или фентанил трансдермально; следует стремиться к стабилизации состояния больного в течение 2 недель, после чего постепенно уменьшать дозу наркотика, сохраняя неопиоидную терапию.

В условиях отечественного здравоохранения существенным препятствием к назначению наркотических анальгетиков больным с неонкологическими ХБС даже при наличии веских показаний является отсутствие у врачей разного профиля необходимой подготовки по

проблемам боли и обезболивания, особенно в области наркотической терапии, проведение которой недопустимо при отсутствии достаточных знаний.

Назначение специалистом и выписывание участковым терапевтом рецепта на наркотический препарат ограничивается по указанной причине даже для инкурабельных онкологических больных с тяжелым ХБС, хотя это предусмотрено соответствующими приказами Министерства здравоохранения, направленными на улучшение помощи страдающим от боли онкологическим больным и обязательными для исполнения. Врачи всех специальностей, имеющие дело с острыми и хроническими болевыми синдромами, обязаны знать правила работы с контролируруемыми (сильнодействующими, наркотическими, психотропными) средствами. Пакет таких нормативных документов имеется в каждом медицинском учреждении, лицензированном на право деятельности, связанной с оборотом контролируемых лекарств. Эти знания являются обязательным условием профессионализма врача-онколога, анестезиолога-реаниматолога, участкового терапевта, травматолога, невролога, ревматолога и других специалистов и амбулаторных врачей, причастных к назначению и выписыванию наркотических и других контролируемых препаратов. Незнание основ этой деятельности не освобождает врача от ответственности за неоказание помощи страдающему от боли пациенту, а руководители медицинских учреждений обязаны ознакомить персонал, участвующий в легальном обороте наркотических и других контролируемых лекарственных средств, с соответствующей законодательной и нормативной документацией (см. перечень в конце текста).

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

1. *Выбор средств лечения острой и хронической боли зависит прежде всего от ее интенсивности.* При этом следует ориентироваться на действующую до настоящего времени схему ВОЗ ступенчатой фармакотерапии хронической раковой боли. ВОЗ выделяет 3 степени интенсивности боли: слабая, умеренная, сильная. В соответствии с этой простой для практического использования градацией традиционная трехступенчатая схема лечения хронической боли у онкологических больных, предполагает применение традиционных анальгетических средств: на *1-й ступени* терапии (слабая боль) – *неопиоидный анальгетик* (парацетамол или НПВП) в сочетании с адьювантными средствами по показаниям (см. ниже); на *2-й ступени* (умеренная боль) – *слабый опиоид* (трамадол, кодеин) в сочетании со средствами 1-й ступени; на *3-й ступени* – *сильный опиоид* (морфин) в сочетании с адьювантными средствами.

На данном этапе традиционная схема ВОЗ претерпевает критическую оценку специалистами с попытками ее пересмотра, учитывая расширившиеся за 20-летний период знания о механизмах и типах боли, появление новых опиоидных и неопиоидных анальгетиков, усовершенствованных технологий их клинического использования. Однако ВОЗ считает преждевременным изменение существующего простого принципа 3-ступенчатой терапии боли, позволяющей достичь обезболивания у 77-100% с прогрессирующим раком, пока нет доказательных данных в пользу преимуществ других предлагаемых подходов: например, упразднение 2-й ступени терапии (т.е. слабых опиоидов – кодеина, трамадола) и непосредственный переход от неопиоидной терапии 1-й ступени (при ее неэффективности) к сильному опиоиду (морфин, фентанил, бупренорфин) либо отказ от всех других анальгетических средств, кроме сильного опиоида как препарата первой линии, применяемого от начала боли до момента смерти больного раком. Следует согласиться с официальной точкой зрения Международной ассоциации по изучению боли (IASP) о целесообразности сохранения на современном этапе простого и понятного принципа трехступенчатой терапии ХБС, рекомендованного ВОЗ (см. список литературы).

Этот принцип применим и при лечении разных видов острой боли.

2. *Лечение и профилактика боли должны быть по возможности этиопатогенетическими* (т.е. направленными на устранение причин, вызывающих боль), *а не симптоматическими*. Это наиболее радикальный подход, заключающийся в воздействии на сам патологический процесс, ассоциированный с болью (например, паллиативная лучевая терапия с целью уменьшения объема опухоли, вызывающей боль). Во многих случаях этиология сильной боли, например ишемической или спастической, не требует применения наркотиков и устраняется средствами противоишемической, антиангинальной, спазмолитической терапии..

3. Назначаемое врачом пациенту *средство обезболивания должно быть адекватно интенсивности боли и безопасно для пациента*, т.е. должно устранять боль, не вызывая серьезных побочных эффектов.

В случае назначения анальгетика, недостаточного для устранения боли, последняя сохраняется и начинает быстро нарастать за счет суммации болевых стимулов и перевозбуждения проводящих боль нервных структур; в результате формируется гипералгезия и трудно купируемый БС.

Не следует назначать сильное наркотическое средство при слабой или умеренной боли. Известны случаи глубокой медикаментозной депрессии ЦНС, остановки дыхания и кровообращения у пациентов в ранние сроки после малых оперативных вмешательств в результате назначения им для обезболивания морфина, бупренорфина и других сильных опиоидов.

Важными условиями адекватной терапии боли являются: *назначение анальгетиков «по часам»*, а не по потребности (т.е. с опережением возобновления боли), *«по восходящей»* (от менее сильного к более сильному анальгетику), *индивидуально* (с учетом эффективности и переносимости).

4. *Монотерапия наркотиками любых болевых синдромов* (в том числе самых сильных) *нецелесообразна*. В целях повышения эффективности и безопасности обезболивания наркотик следует сочетать с ненаркотическими анальгетическими и адьювантными компонентами, избираемыми в соответствии с патогенезом конкретного БС, что позволяет уменьшить дозу наркотика.

5. *Продолжительность назначения и дозы наркотических средств*, приведенных в перечне Постановления Правительства Российской Федерации от 30.06.98 № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (все наркотические опиоидные препараты), в том числе в лекарственных формах пролонгированного действия, *определяется врачом индивидуально для каждого пациента в зависимости от типа, причин и особенностей течения болевого синдрома, в пределах установленных норм*.

Острый болевой синдром.

Типичными вариантами ОБС, часто встречающимися в клинической практике, являются **послеоперационный и посттравматический**, связанные с хирургическим или травматическим повреждением тканей. Пусковым механизмом этих видов ОБС является возбуждение множества болевых периферических рецепторов выделяющимися при травме медиаторами-аллогенами (простагландины, кинины и др.) с последующей активацией продукции аналогичных нейротрансмиттеров боли в структурах спинного мозга. В связи с этим целесообразным компонентом обезболивания в разных областях хирургии и травматологии являются **неопиоидные анальгетики** – ингибиторы вышеуказанных аллогенов. Эффективными ингибиторами простагландино- и кининогенеза на уровне периферического очага боли являются нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (ибупрофен, диклофенак, кетопрофен, лорноксикам, кеторолак, и др.), а на центральном (сегментарном) уровне – парацетамол. Выбор неопиоидного анальгетика производится с учетом индивидуальных показаний и противопоказаний. В разных отраслях плановой хирургии целесообразно *превентивное назначение неопиоидного анальгетика* перед операцией по схемам, приведенным в табл. 1 и 2. Это позволяет значительно сократить поток болевой импульсации, уменьшить интенсивность последующего послеоперационного (п/о) БС и потребность в опиоидном анальгетике. Наилучшая базисная неопиоидная анальгезия может быть достигнута при сочетанном использовании препаратов разного механизма действия: одного из НПВП и

парацетамола, которые не имеют общих токсических побочных эффектов. Одновременное применение для послеоперационной аналгезии НПВП и метамизола недопустимо из-за опасности нарушения функции почек.

1. *После малых хирургических вмешательств* (вскрытие абсцесса, удаление зубов, удаление доброкачественного образования мягких тканей, выскабливание полости матки и др.) *и небольших травматических повреждений* (порезы, ушибы, неосложненные переломы костей, вывихи суставов и др.) *нет необходимости в назначении наркотиков.* Хороший эффект обезболивания достигается с помощью вышеперечисленных неопиоидных анальгетиков в средних или высших терапевтических дозах.

В случае недостаточного обезболивания неопиоидный анальгетик следует сочетать с безопасным и хорошо переносимым опиоидом – трамадолом в любой подходящей лекарственной форме (инъекции внутримышечные 50-100 мг, таблетки-ретард 100 мг, капсулы 50-100 мг) в суточной дозе не более 400 мг, либо использовать комбинированный анальгетик залдиар по 1-2 таблетки на прием (не более 8 таб/сут).

2. *При ОБС умеренной интенсивности* после больших неполостных и среднего объема внутриполостных операций (радикальная мастэктомия, , абдоминальная гистерэктомия и др.) или травматических повреждений для обезболивания следует применять один из опиоидов средней потенции в сочетании с неопиоидным анальгетиком. Лучшим опиоидом в этих случаях является *трамадол* как достаточно эффективный и наиболее безопасный из опиоидов для любой категории пациентов. В качестве опиоидного компонента послеоперационного обезболивания в этих случаях может быть также применен традиционный тримеперидин в виде подкожных инъекций или пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин в защечных таблетках (табл. 4). При этом длительность применения этих препаратов, относящихся к списку наркотических средств, не должна превышать 3-5 суток, после чего в зависимости от индивидуальной выраженности БС сохраняют терапию только неопиоидным анальгетиком или сочетают его с трамадолом. Сроки терапии трамадолом могут не лимитироваться.

Важно подчеркнуть особое преимущество пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина буккального как удобного неинвазивного средства быстрого достижения обезболивания в urgentных ситуациях, например при тяжелой острой травме, сильной ишемической и спастической боли, в условиях массового потока пострадавших от ранений и травм, а также перед выполнением инвазивных процедур и др. Защечная таблетка пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина 20 мг всасывается в кровь через слизистую оболочку рта и быстро (в течение 5-15 мин) приводит к устранению или облегчению боли. У пожилых и ослабленных пациентов доза просидола может быть снижена вдвое (1/2 таблетки).

При многих операциях в общей хирургии и травматологии, особенно в нижней части тела и на нижних конечностях, методом выбора часто является регионарная или проводниковая анестезия, что не входит в задачу данных методических указаний посвященных системной анальгезии.

3. При сильном ОБС, обусловленном перенесенным обширным внутриполостным хирургическим вмешательством, тяжелыми травматическими повреждениями и патологическими состояниями, требуется применение мощного наркотического анальгетика, который также следует сочетать с неопиоидным анальгетиком по возможности по схеме превентивной анальгезии (табл.5).

Эффективность защиты пациента от операционной травмы в большой хирургии повышается при дополнительном подключении неопиоидного компонента антикининового действия – ингибитора протеаз (апротинин, транексам или др. аналог). Его внутривенное введение целесообразно начинать до начала манипуляций хирурга и продолжать во время и в течение 2-3 дней после обширных операций (см. табл. 5).

Продолжительность применения наркотических анальгетиков для послеоперационного (посттравматического) обезболивания обычно не превышает 5-7 сут., после чего, по мере снижения интенсивности ОБС, следует переходить на менее мощный и более безопасный опиоид – трамадол, продолжая сочетать его с неопиоидными анальгетиками и постепенно сокращая дозы всех препаратов.

Показания к более длительному назначению сильных наркотических анальгетиков могут возникать в случае повторных оперативных вмешательств.

Дополнительным средством при послеоперационном обезболивании, значительно повышающим анальгетический эффект наркотических и ненаркотических анальгетиков, может быть агонист альфа₂-адренорецепторов – клонидин (0,1-0,15 мг/сут внутримышечно), относящийся к антигипертензивным средствам и обладающий свойствами анальгетика центрального действия. Его назначение особенно показано для оптимизации послеоперационного обезболивания у больных с зависимостью от алкоголя и наркотиков, слабочувствительных к опиоидам, а так же при сопутствующей артериальной гипертензии (под контролем артериального давления). Клонидин противопоказан пациентам с гиповолемией и брадикардией.

Пропионилфенилэтоксипиперидин в защечных таблетках 20 мг следует рассматривать, как оптимальное неинвазивное противоболевое и противошоковое средство при тяжелой острой травме в медицине катастроф и в военных условиях. Таблетки просидола не уступают инъекциям промедола по скорости наступления и качеству обезболивания, удобны для введения, не требуют стерильных условий и наличия шприцев.

При разных вариантах умеренного и сильного ОБС наряду с рассмотренными опиоидами могут быть применены также опиоидные агонисты-антагонисты: буторфанол 4-6 мг/сут или налбуфин 30-60 мг/сут в сочетании с неопиоидными анальгетиками. Эти препараты близки по эффективности к пропионилфенилэтоксиэтилпиперидину и тримеперидну, их основное побочное действие, затрудняющее активизацию оперированных больных, - седация, иногда дисфория, неполная психическая адекватность.

В большой хирургии во всех случаях, где это возможно, следует применять регионарные блокады зоны болевой импульсации (инфильтрационная, проводниковая, эпидуральная, спинальная анестезия современными местными анестетиками) и поддерживать эту блокаду в течение нескольких суток послеоперационного периода, что обеспечивает наиболее полную защиту от операционной травмы, безболевой послеоперационный период при минимальной потребности в наркотических анальгетиках, снижение частоты послеоперационных осложнений, что не рассматривается в данной публикации.

4. *При острой боли другого генеза (спастическая, ишемическая, воспалительная)* главным патогенетическим средством обезболивания является соответствующий агент, устраняющий спазм, ишемию или оказывающий противовоспалительное действие: атропин, платифиллин, дротаверин при спазме гладкомышечных органов (почечная, печеночная, кишечная колики и др.), нитраты при стенокардии, нестероидные противовоспалительные средства при суставной, зубной и др. боли воспалительного происхождения. В тяжелых случаях этих видов ОБС вышеописанную терапию следует дополнять опиоидом. При этом необходимо иметь в виду, что у изнуренного болью пациента сильный наркотик после устранения боли может вызвать глубокую депрессию ЦНС с угнетением дыхания и гипоксией, особенно опасной для больных ИБС, старых и ослабленных пациентов.

5 *При хирургическом лечении или при сильном ОБС другого генеза у пациента, имеющего зависимость от наркотических средств, наркотический анальгетик должен быть назначен в достаточных дозах на весь период, необходимый для устранения ОБС и предотвращения синдрома отмены.* Ограничение дозы и особенно внезапное прекращение введения наркотика могут привести к тяжелым осложнениям. У этих пациентов целесообразно сочетать наркотический анальгетик с адренопозитивным препаратом клонидином, обладающим способностью потенцировать анальгезию, снижать потребность в опиоиде и уменьшать симптомы отмены наркотика. Клонидин при отсутствии противопоказаний назначают, начиная с этапа премедикации (0,05-0,1 мг под кожу), вводят микродозы в процессе общей анестезии (суммарно 0,1-0,15 мг подкожно или внутривенно) и продолжают его применение после операции (0,1-0,15 мг/сут) параллельно с наркотическим анальгетиком на фоне полноценной

инфузионной терапии. Последующая тактика терапии наркотиками должна определяться при участии нарколога.

Представленные подходы к предотвращению и лечению послеоперационного и других видов острой боли отражают современный принцип мультимодальности защиты пациента от боли путем торможения болевой импульсации на разных уровнях ее формирования и распространения. Это является важным условием профилактики связанных с неустранимой болью осложнений и последующей хронизации боли.

Таблица 4.

СХЕМА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ СРЕДНЕЙ ТРАВМАТИЧНОСТИ

Препараты	Порядок введения и разовые дозы	Суточные дозы в п/о периоде
<u>Неопиоидный анальгетик</u>	<u>За 1 ч до операции</u>	
Кетопрофен или Лорноксикам или Кеторолак или Метамизол или Парацетамолн	50 - 100 мг в/м 8 мг в/м 30 мг в/м 1000 мг в/м 1000 мг в/в перед началом или в конце операции	100-200 мг в/м 16 мг в/м 60 мг в/м 1500-2000 мг в/м 4000 мг в/в
<u>Опиоид</u>	<u>После операции</u>	
Трамадол или Тримеперидин или Пропионилфенилэтокси- этилпиперидин	50 - 100 мг в/м 10 - 20 мг п/к 20 мг защежно	200-400 мг в/м 40-60 мг п/к 40-80 мг защежно

Таблица 5.

СХЕМА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ВЫСОКОЙ ТРАВМАТИЧНОСТИ

Препараты	Порядок введения и разовые дозы	Суточные дозы в п/о периоде
<u>Неопиоидный анальгетик</u>	<u>За 1 ч до операции</u>	
Кетопрофен или Лорноксикам или Кеторолак или	50-100 мг в/м 8 мг в/м 30 мг в/м	200 мг в/м 16-24 мг в/м 60 - 90 мг в/м

Метамизол и/или Парацетамол	1000 мг в/м 1000 мг в/в перед началом или в конце операции	2000 мг в/м 4000 мг в/в
<u>Антикининоген</u> (апротинин 10 000 или др. в эквивалентной дозе)	<u>Перед и во время операции</u> 50 000 АТрЕ в/в	30 000 АТрЕ в/в (в течение 2 сут.)
<u>Наркотический анальгетик</u> Тримеперидин или Морфин	<u>После операции</u> 20 мг п/к 10 мг п/к	100 мг п/к 30 мг п/к

В случае недостаточного обезболивающего эффекта хороший результат достигается при дополнительном использовании микродоз кетамина (0,05-0,1 мг/кг) – антагониста рецепторов глутамата, ответственного за послеоперационную гипералгезию.

При применении наркотических анальгетиков для послеоперационного обезболивания необходим постоянный мониторинг жизненно важных функций пациента для своевременного выявления возможной депрессии дыхания, особенно у пожилых, ослабленных больных и при опиоидной моноаналгезии, которой следует предпочесть мультимодальную терпию в сочетании с выше указанными неопиоидными компонентами разного механизма действия, уменьшающими потребность в опиоидном анальгетике.

II. Хронический болевой синдром

2.1. Анальгетическая терапия.

2.1.1. ХБС нарастающей интенсивности, требующий длительного применения наркотических средств, обычно возникает при онкологических заболеваниях в стадии генерализации, хотя ХБС высокой интенсивности могут развиваться и при тяжелых хронических заболеваниях воспалительного, дегенеративного, ишемического, посттравматического, т.е. неонкологического генеза.

В данном руководстве представлена терапия онкологического ХБС, но она может быть принята за основу и для наиболее тяжелых вариантов неонкологических ХБС, не поддающихся неопиоидной терапии. Вопрос о назначении опиоидной терапии или выборе другой тактики в таких случаях (применение инвазивных методов: невралгических блокад, нейролизиса, хирургического лечения) должен решаться путем консилиума специалистов. При амбулаторном лечении опиоидный анальгетик может быть выписан неонкологическому больному с сильным ХБС лечащим врачом или врачом-специалистом по решению КЭК (см. «Инструкцию о порядке

выписывания лекарственных средств и оформление рецептов-требований-накладных», утв. приказом Минздрава №110 от 12.02.2007).

В таблице 6 представлены обобщенные данные специальной литературы о силе и продолжительности действия разных опиоидных анальгетиков по отношению к классическому опиоиду морфину.

Таблица 6.

ОБОБЩЕННЫЕ ДАННЫЕ О СИЛЕ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ОПИОИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К МОРФИНУ.
(по Freye E., 1987 г, Осипова Н.А. и соавт., 1998 г., Штрибель Х.В., 2005 г.)

ПРЕПАРАТ	относительная сила действия	продолжительность действия (ч)
Морфин (МСТ-континус)	1,0	10-12
др. формы	1,0	4
Трамадол таблетки ретард	0,1	10-12
др. формы	0,1	4-6
Дигидрокодеин (ДГК-континус)	0,2	10-12
Кодеин	0,1	4
Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин	0,2-0,3	4
Бупренорфин ТТС	30-40	72
Фентанил ТТС	80-100	72
инъекции	80-100	0,3

Приведенные в таблице данные позволяют при переходе с одного опиоида на другой определить ориентировочную дозу нового опиоида. Например, при неэффективности трамадола в суточной дозе 400 мг доза морфина должна составить порядка 40 мг/сут.

С учетом мирового опыта, медицинской, экономической целесообразности и наличия в России определенных опиоидов отечественного производства разработана и рекомендуется для практического применения следующая схема лечения ХБС у онкологических больных, (рис. 1).

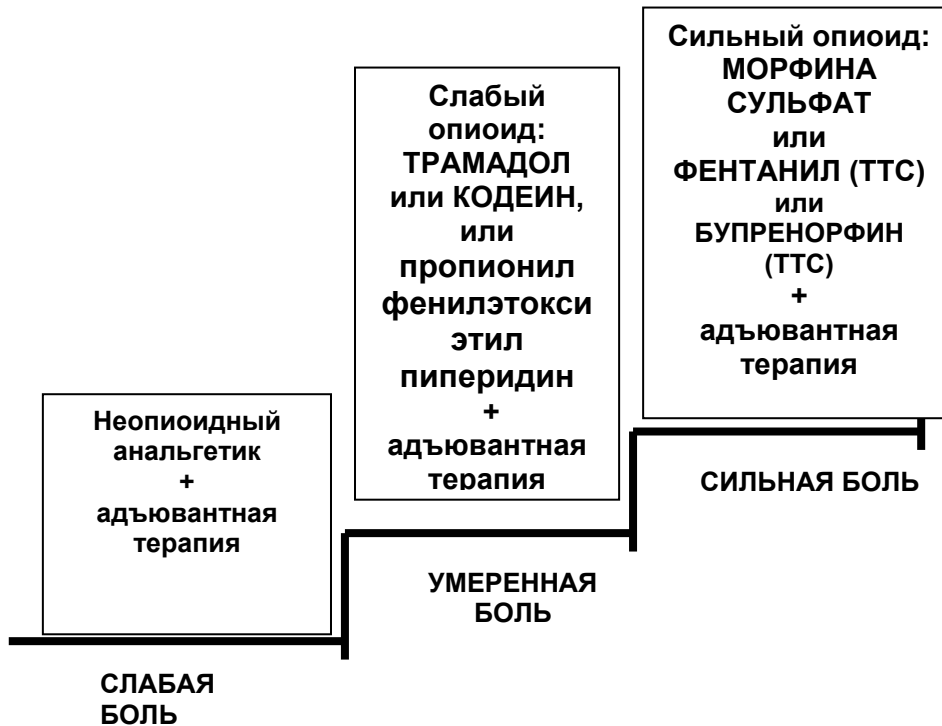


Рис. 1 Оптимальная схема фармакотерапии хронической раковой боли.

Применяемые на каждой ступени анальгетики чаще всего сочетаются с теми или иными адъювантными средствами по индивидуальным показаниям (глюкокортикоид, антидепрессант, антиконвульсант и др. – см. ниже).

2.1.2. Применение опиоидов (см. раздел «Опиоидные анальгетики») начинается со **2-й ступени (умеренная боль)**.

Оптимальным анальгетиком 2-й ступени является слабый опиоид *трамадол* в одной из неинвазивных форм. Наиболее показано назначение таблеток-ретард 100 или 200 мг, обладающих длительным действием (10-12 ч). Титрование дозы облегчается путем предварительного назначения форм трамадола более короткого действия. Для этой цели могут быть применены капсулы (50 мг), инъекции (50 мг в 1 мл), длительность действия которых составляет 5-6 ч. При установлении начальной суточной анальгетической дозы трамадола не более 300 мг дальнейшая терапия может быть продолжена таблетками ретард. Если начальная доза, необходимая для достижения аналгезии, достигает 400 мг, следует сразу перейти на терапию одним из анальгетиков 3-й ступени. При начальной дозе трамадола 200 мг продолжительность эффективной терапии этим препаратом может составлять несколько месяцев. Трамадол не имеет опасных побочных эффектов, хорошо переносится большинством пациентов. В начале терапии трамадол может вызывать преходящие сонливость, тошноту,

иногда рвоту. Может потребоваться назначение противорвотных средств в течение 1-2 нед терапии, после чего это побочное действие прекращается.

При неонкологических ХБС трамадол применяется аналогичным образом. Суточная доза составляет 400 мг.

Другим средством 2-й степени является наркотический анальгетик *дигидрокодеин* в виде таблеток пролонгированного действия (10-12 ч) в разовой дозе от 60 до 120 мг; максимальная суточная доза 240 мг. Возможно также назначение кодеина фосфата через рот в виде таблеток по 15 мг короткого действия (4 часа), что менее удобно. Разовые анальгетические дозы подбираются индивидуально. Частое побочное действие препаратов кодеина – запоры, требующие коррекции слабительными с начала терапии. Другие побочные эффекты аналогичны трамадолу.

Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин в защежных таблетках 20 мг является оригинальным отечественным опиоидом. Он несколько превосходит трамадол по анальгетическому потенциалу и может быть назначен следующим после него при недостаточной эффективности. Опиоидный агонист пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин, несмотря на принадлежность к наркотическим средствам, отличается хорошей переносимостью пациентами и редко вызывает серьезные побочные эффекты, которые аналогичны вызываемым трамадалом. Суточная доза колеблется от 60 до 240 мг, продолжительность успешной терапии может достигать нескольких месяцев. Подбор (титрование) оптимальной разовой дозы начинается путем последовательного защежного введения (без проглатывания!) 1-2-3 (не более) таблеток с интервалом 30 мин в случае недостаточной аналгезии после первой и второй доз. При неэффективности 3 таблеток следует перейти на наркотический анальгетик большей мощности. Недостатком препарата является его кратковременный эффект – в среднем 4 ч, а число приемов в сутки составляет 4-6 раз, как и кодеина фосфата. У некоторых пациентов он действует более длительно, и может быть достаточно трех приемов препарата в сутки.

Следует подчеркнуть особые преимущества пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина как экстренного препарата при «прорывах боли» на фоне терапии опиоидным агонистом длительного действия в период титрования анальгетической дозы последнего, занимающий несколько дней. Дефицит аналгезии быстро (в течение 5-15 мин) устраняется приемом защежной таблетки. Другие аналоги пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина с подобными свойствами неизвестны. Этот ценный препарат недостаточно востребован в отечественной медицине при лечении как хронической, так и острой боли.

При сильном ХБС и неэффективности препаратов 2-й степени следует назначить один из опиоидных **анальгетиков 3-й степени: морфин, фентанил или бупренорфин.**

Морфин является традиционным опиоидом при лечении онкологического ХБС. Его целесообразно назначать в виде таблеток ретард **морфина сульфата** 10, 30, 60, 100 мг, прием которых осуществляется 2 раза в сутки (утром и перед сном) что удобно для пациентов. При назначении морфина после терапии другими опиоидами следует учитывать соотношение их анальгетических потенциалов (см. табл.6). При неэффективности дозы дигидрокодеина 240 мг/сут или трамадола 400 мг /сут суточная доза морфина сульфата должна составлять не менее 40-60 мг; при дозе пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина 240 мг/сут - до 80 – 90 мг/сут в 2 приема.

При длительной терапии дозу морфина приходится постепенно увеличивать в связи с развивающейся толерантностью к наркотику, а также с усилением ХБС по мере прогрессирования онкологического процесса. Толерантность проявляется обычно на 3-й неделе терапии укорочением периодов анальгезии или снижением ее эффективности. В этих случаях при удовлетворительной переносимости препарата его разовую дозу повышают на 10-30 мг/сут.

Побочные эффекты морфина (тошнота, рвота, сильная седация, дезориентация и др.) могут лимитировать назначение его в анальгетической дозе. В этих случаях по показаниям назначают соответствующие симптоматические средства (см. ниже), позволяющие продолжить терапию, либо (при очень сильных побочных эффектах) переходят на альтернативный мощный наркотический анальгетик – ТТС фентанила.

Фентанил трансдермальный – наиболее мощный опиоидный анальгетик, впервые созданный в виде системы для трансдермального введения в разном диапазоне доз: 12,5, 25, 50, 75 и 100 мкг/ч. В настоящее время он широко применяется как альтернативный опиоид при лечении ХБС высокой интенсивности. ТТС представляет фактически универсальную лекарственную форму (пластырь с депо фентанила, наклеиваемый на неповрежденную кожу с минимальным волосяным покровом) и может применяться у любых пациентов, в том числе неспособных принимать таблетки через рот. Анальгетический эффект ТТС мощнее и длительнее, чем оральных форм морфина продленного действия. Длительность анальгезии при аппликации на кожу пластыря с фентанилом составляет 72 ч, т.е. смена пластыря происходит 1 раз в 3 дня. Начальная доза фентанила назначается с учетом предшествующей терапии, ставшей неэффективной. Исходят из приведенной в инструкции к препарату таблицы соотношения доз фентанила и ранее применявшегося опиоида. Действие фентанила трансдермального начинает проявляться через 10-12 час и продолжает нарастать к концу первых суток терапии. Титрование окончательной анальгетической дозы чаще всего занимает 6-9 дней, т.е.заканчивается после смены 2-3 пластырей. В дальнейшем спустя 3-4 недели может потребоваться увеличение дозы. В процессе титрования дозы фентанила, до развития устойчивой анальгезии целесообразно

временно использовать дополнительный анальгетик, например, ранее применявшийся трамадол, кодеин или пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин.

Инкурабельные онкологические пациенты с тяжелым ХБС оценивают дюрогезик как наиболее эффективный и удобный вариант противоболевой терапии. Фентанил может вызывать те же побочные эффекты, которые присущи морфину. Наиболее опасным из них является депрессия дыхания. При появлении у пациента затрудненного дыхания пластырь следует удалить и после нормализации дыхания использовать пластырь с дозой фентанила на одну ступень ниже.

Бупренорфин в виде ТТС может быть применен для лечения и сильного ХБС вместо морфина и фентанила, а так же может быть использован в малых дозах (35-52,5 мкг/ч) для терапии умеренной боли при непереносимости препаратов 2-й степени (трамадола, кодеина).

Трансдермальная система бупренорфина в виде пластыря применяется аналогично фентанилу трансдермальному. Пластырь транстек представлен в трех дозировках: 35, 52,5 и 70 мкг/ч. Для пластыря, высвобождающего 35 мкг/ч бупренорфина, доза наркотика за 24 ч. составит 0,8 мг (что эквивалентно 300 мг трамадола), для пластыря 52,5 мкг/ч – 1,2 мг, для пластыря 70 мкг/ч - 1,6 мг. Максимальная доза не должна превышать 2 пластыря по 70 мкг/ч, т.е 3,2 мг/сут. При этом исключается прием других опиоидов. При переходе на терапию ТТС бупренорфина после опиоидной или неопиоидной терапии 1-2-й ступеней его начальную дозу назначают в соответствии с инструкцией к препарату. Длительность действия пластыря 72 ч.; смена производится 1 раз в 3 дня. В связи с постепенным (в течение суток) развитием анальгетического эффекта апплицированного пластыря пациентам рекомендуют в период титрования дозы дополнительный прием прежнего анальгетика до завершения подбора эффективной анальгетической дозы бупренорфина. При неэффективности обезболивающего эффекта 2 пластырей по 70 мкг/ч препарат отменяют и переходят на терапию морфином или фентанилом трансдермальным. При этом доза морфина сульфата составит не менее 120 мг/сут. Не следует переходить на бупренорфин после терапии морфином или фентанилом ввиду возможной дестабилизации анальгезии.

«Потолок» дозы бупренорфина 3-4 мг/сут, выше которой анальгезия перестает нарастать, может лимитировать продолжение терапии ХБС этим опиоидом. В этом отношении частичный опиоидный агонист бупренорфин уступает полным агонистам морфину и фентанилу. С другой стороны, он имеет преимущество перед этими классическими наркотиками как препарат с меньшим наркогенным потенциалом, т.е. менее выраженной способностью вызывать зависимость. В связи с этим при необходимости опиоидной терапии сильного неонкологического ХБС бупренорфин может иметь предпочтение перед традиционными наркотиками.

Таким образом, сильные опиоиды 3-й степени представлены препаратами с разными свойствами и способами введения, что дает возможность индивидуального выбора оптимального из них для каждого конкретного пациента. При нарастающем онкологическом ХБС и недостаточной эффективности средств 2-й степени наиболее целесообразен переход на один из сильных опиоидов-агонистов – морфина сульфат в таблетках ретард или ТТС фентанила, терапия которыми может проводиться в течение любого необходимого больному периода времени. Следует, однако, подчеркнуть важную роль при этом адъювантных средств, повышающих эффективность анальгезии и сдерживающих связанное с толерантностью увеличение дозы опиоида, а также симптоматических средств, нивелирующих побочные эффекты опиоидов и улучшающие их переносимость

Лечение боли мощными опиоидами 3-й степени у инкурабельного пациента продолжается столько, сколько требуется для облегчения его страданий.

Наряду с рассмотренными в п. 2.1. оптимальными опиоидами, в определенных ситуациях, например, в случае отсутствия этих препаратов или их плохой переносимости, могут быть применены другие опиоидные анальгетики.

При лечении ХБС от умеренного до сильного возможно применение опиоидных агонистов-антагонистов - буторфанола, налбуфина, близких по анальгетическому потенциалу к пропионилфенилэтоксиэтилпиперидину. Следует, однако, учитывать их антагонистические взаимоотношения с опиоидами 2-й (трамадол, кодеин) и 3-й (бупренорфин, морфин, фентанил) ступеней терапии и возможность ухудшения терапевтического эффекта при необходимости замены опиоидов одной группы на другую.

В связи с этим опиоиды класса агонистов-антагонистов рассматриваются не как основные, а как вспомогательные средства лечения ХБС. Они могут оказаться полезными в случае непереносимости пациентом опиоидных агонистов или при отсутствии последних. Достоинством налбуфина и буторфанола являются их эффективность, сопоставимая с наркотическими препаратами, и принадлежность к сильнодействующим средствам, что делает их более доступными по сравнению с опиоидами-наркотиками. Начальные дозы буторфанола составляют: разовая 2 мг, суточная 6 мг подкожно, налбуфина соответственно 10 мг и 40 мг подкожно с постепенным увеличением. Побочные эффекты этих препаратов менее опасны, чем у истинных опиоидов и чаще всего проявляются сонливостью, реже тошнотой, рвотой. Буторфанол может вызвать дисфорию, дезориентацию. Тогда требуется снижение дозы или отмена препарата. Недостатком обоих этих препаратов является отсутствие неинвазивных форм.

2.1.3. При ХБС наркотики чаще всего назначаются в сочетании с теми или иными ненаркотическими анальгетиками, адъювантными и симптоматическими средствами (по

показаниям) для повышения эффективности обезболивания и уменьшения побочных эффектов наркотика.

2.1.4. При особо тяжелом - нейропатическом ХБС онкологического и особенно неонкологического генеза (например, постампутационный фантомный ХБС, диабетическая и другие виды нейропатии) наркотика мало эффективны и не должны быть основным средством терапии. Они могут быть временным или дополнительным средством лечения боли на фоне специальной патогенетической терапии этого типа ХБС (см. «Адьювантные средства»), позволяющей в большинстве случаев устранить или значительно уменьшить боль.

В случае неэффективности проводимой терапии ХБС следует обратиться за консультацией в региональный центр (кабинет) лечения боли или в Российский центр паллиативной помощи при Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена.

2.2.Адьювантные и симптоматические средства.

2.2.1. Адьювантные средства разного механизма действия (табл. 3) применяются при лечении ХБС для усиления и дополнения анальгетического эффекта опиоидных и неопиоидных анальгетиков.

Глюкокортикоиды играют важную роль в лечении онкологического ХБС. Они оказывают противоотечное и противовоспалительное действие в очагах поражения, а также общетонизирующее действие, улучшают аппетит больного. Глюкокортикоиды высоко эффективны при боли, вызванной метастазами в мозге с перифокальным отеком мозговой ткани и вторичным повышением внутричерепного давления, сопровождающимся сильной головной болью. Они уменьшают отек, воспаление и боль при опухолях и метастазах в костях, компрессии или инфильтрации опухолью (метастазами) спинного мозга, нервов и сплетений (плечевого, люмбосакрального); при метастатическом поражении печени с растяжением ее капсулы, при опухолях малого таза и забрюшинного пространства, при лимфатическом отеке, опухолях дыхательных путей с явлениями стеноза, опухолевой инфильтрации мягких тканей, при торакальных опухолях с синдромом сдавления верхней полой вены.

Обычные начальные дозы глюкокортикоида в расчете на дексаметазон составляют 6-8 мг/сут., при поражении нервных сплетений они достигают 16 мг /сут, а при сдавлении спинного мозга – 24 мг/сут через рот, с последующим снижением по достижении эффекта.

Применение глюкокортикоидов может быть сопряжено с побочными эффектами – гастроинтестинальные язвы, остеопороз, гипергликемия, снижение толерантности к инфекции, задержка натрия в организме (последняя минимально проявляется у дексаметазона).

Лечение глюкокортикоидами (дексаметазон – средство выбора) в указанных выше начальных дозах (прием утром и в первой половине дня) продолжают в течение 3-4 дней, затем

дозу постепенно снижают в течение 3-х недель, и прекращают терапию к концу месяца. Относительными противопоказаниями могут быть анамнез язвенной болезни, хронические инфекции (особенно туберкулез), выраженный остеопороз, тяжелый диабет.

Во избежание осложнений глюкокортикоиды не следует сочетать с НПВП.

Транквилизаторы бензодиазепинового ряда (диазепам, феназепам) назначают при сопутствующих ХБС страхе, тревоге, бессоннице, мышечных спазмах и других психосоматических проявлениях. Транквилизатор помогает улучшить психоэмоциональное состояние больного, устранить тревогу, снизить реакцию на боль, улучшить сон.

Доза транквилизатора подбирается индивидуально для предотвращения побочных явлений (сонливость, адинамия): диазепам 5-20 мг/сут, феназепам 1-2 мг/сут в 1-2 приема. При нарушении сна транквилизатор назначают только на ночь (в среднем 10 мг диазепама).

Антигистаминные средства – антагонисты гистаминовых H_1 -рецепторов (дифенгидрамин, хлорпирамин, клемастин и др.) назначают в обычных терапевтических дозах больным с ХБС для уменьшения боли и неприятных ощущений (болезненный зуд) при опухолевой инфильтрации, гиперемии, отеке кожи и для успокоения пациента.

Диуретики помогают снизить интенсивность боли, связанной с накоплением избытка жидкости в тканях и полостях организма (лимфовенозный стаз и отек конечностей, полисерозит, отек головного мозга) благодаря стимуляции диуреза. Во многих случаях диуретики целесообразно назначать в сочетании с глюкокортикоидами. Фуросемид следует применять короткими курсами (1-3 дня) во избежание системного водно-электролитного дефицита.

Специального лечения требуют нейропатические болевые синдромы, не поддающиеся устранению классическими опиоидными и неопиоидными анальгетиками.

Средства лечения нейропатической боли (НПБ) можно разделить на традиционные, рекомендуемые ВОЗ (1986, 1996гг.) - антидепрессанты, антиконвульсанты, и специальные патогенетические средства последнего поколения, подавляющие механизмы формирования НПБ: агонисты тормозного медиатора ЦНС – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), антагонисты возбуждающих аминокислот (ВАК), агонисты адренергических α_2 – рецепторов.

Антидепрессанты трициклические (амитриптилин) – ингибиторы обратного захвата норадреналина в центральных структурах мозга – применяются для лечения спонтанной НПБ жгучего и колющего характера, связанной с повреждением периферических или центральных нервов (инфильтрация и компрессия нервов, полинейропатия после лучевой или химиотерапии, после хирургического повреждения нервов).

Амитриптилин назначают в начальной дозе 10-25 мг/сут преимущественно перед сном, учитывая их седативное действие. В течение нескольких дней дозу постепенно повышают

(максимально до 75-100 мг/сут) под контролем побочных эффектов (возможны ортостатическая гипотензия, затрудненное мочеиспускание, запор, сухость во рту, редко – делирий, нарушение сердечного ритма). Этот препарат противопоказан пациентам с сопутствующей ишемической болезнью и аритмиями сердца.

Анальгетическое действие антидепрессанта проявляется через 2-4 дня. Наряду с облегчением боли у пациентов отмечается улучшение настроения. Длительность терапии может составлять несколько недель или месяцев.

Традиционные антиконвульсанты (карбамазепин,) назначают при НПБ, имеющей характер пароксизмов, прострелов при компрессии или инфильтрации нервов, при полинейропатиях.

Механизм действия антиконвульсантов связан с торможением проведения болевой импульсации по периферическим и сегментарным нейронам за счет активации ГАМК. Начальная доза карбамазепина составляет 100 мг. Дозу ступенчато повышают с интервалом несколько дней максимально до 800мг/сут. Этот препарат применяется при НПБ разного в том числе неонкологического генеза (диабетическая нейропатия, невралгия тройничного нерва и др.), а также у онкологических больных с нейропатическими расстройствами. Побочные эффекты – сонливость, атаксия. Карбамазепин вызывает самоиндукцию ферментов печени (рост показателей ферментов АЛТ, АСТ), что может приводить к повышению его собственного метаболизма и снижению эффекта. При длительной терапии возможна лейкопения, усиление супрессии функции костного мозга, вызванной химиотерапией.

Наиболее эффективными современными средствами лечения НПБ являются антиконвульсанты последнего поколения – габапентин и прегабалин.

Габапентин – представляет собой аналог естественного тормозного нейротрансмиттера ЦНС – ГАМК. Это препарат, относящийся к группе антиконвульсантов и отличающийся от рассмотренных выше препаратов этой группы особой эффективностью при НПБ. Механизмы антинейропатического действия габапентина связаны с торможением тока ионов Ca^{++} по нейрональным кальциевым каналам, сопровождающимся уменьшением продукции глутамата и его повреждающего действия на нейроны, лежащего в основе проявлений нейропатии. Габапентин также активизирует синтез ГАМК. Препарат не метаболизируется в организме и экскретируется почками в неизменном виде. Время полуэлиминации составляет 5-7 ч. Плазменный клиренс габапентина снижается при нарушении функции почек и у пациентов старшей возрастной группы.

Препарат подавляет тяжелые проявления НПБ (гипералгезию, аллодинию, патологический зуд и другие сенсорные расстройства), не устранимые опиоидными анальгетиками; особенно эффективен при периферическом воспалении, сопровождающемся

перевозбуждением нервных окончаний и всеми симптомами НПБ. В этих случаях эффективность обезболивания повышается при сочетании габапентина с одним из НПВП. При тяжелом нейропатическом ХБС габапентин сочетают с опиодным анальгетиком. Препарат дает хороший эффект при НПБ, связанной с постгерпетической невралгией, токсической полинейропатией, опухолевым процессом. Габапентин выпускается в виде капсул 100, 300 и 400 мг и делимых таблеток 600 мг для приема внутрь. Лечение может проводиться в течение нескольких недель (месяцев) при хорошей эффективности и переносимости. Противопоказан при индивидуальной непереносимости габапентина и других (неактивных) компонентов препарата (см. инструкцию к препарату).

Начальная доза габапентина для взрослых составляет 300 мг. Дозу постепенно повышают с учетом эффекта и переносимости препарата. Суточная эффективная доза может составлять 600-1800-2400 (максимально 3600) мг.

Возможные побочные эффекты: сонливость, головокружение, атаксия, гипестезия, тошнота (рвота), запор или учащенный стул, сухость во рту, фарингит, конъюнктивит и др. При их появлении следует уменьшить дозу нейронтин. С осторожностью назначают препарат пациентам со сниженной функцией почек.

Прегабалин является мощным антиконвульсантом самого последнего поколения, аналогичным габапентину, но с еще более активным тормозным действием на каналы Ca^{++} . Отличительной чертой лирики является более высокая биодоступность - 90% (у габапентина 60%), с линейными параметрами фармакокинетики, что оказывает клинически значимое противоболевое действие уже к 3-м суткам от начала терапии. Препарат не метаболизируется в организме, при нарушении функции печени коррекции дозы не требуется. Следует учитывать, что плазменный клиренс прегабалина снижается при нарушении функции почек и у пациентов старшей возрастной группы.

Препарат в России представлен в капсулах по 75,150 и 300 мг. Хорошая переносимость позволяет сократить длительность титрования дозы до 3 (редко 7) дней. Взрослым для терапии НПБ прегабалин назначают в начальной дозе 75 мг 2 раза в сут., через 3 сут. разовую дозу повышают вдвое (150 мг дважды в сутки). При необходимости усиления эффекта к 7-м суткам лечения возможно увеличение дозы до максимальной - 600 мг (в 2-3 приема). При прекращении лечения дозу уменьшают постепенно в течение недели и отменяют.

Как габапентин, так и прегабалин подавляют тяжелые проявления нейропатической боли (аллодиния, гипералгезия и др.), вызванные постгерпетической невралгией, токсической полинейропатией, опухолевым процессом, причем прегабалин эффективен даже у пациентов с длительным анамнезом нейропатических расстройств (год и более), резистентных к поликомпонентной терапии другими антинейропатическими средствами.

Наиболее частые побочные эффекты прегабалина - сонливость, головокружение, атаксия, сухость во рту, как правило, уменьшаются или полностью нивелируются после стабилизации дозы (через 3-7 дней). Пациентам со сниженной функцией почек препарат назначают из расчета клиренса мочевины по схеме, представленной в инструкции.

Антинейропатическое действие могут также проявлять **агонисты адренергических α_2 -рецепторов** (клонидин), назначаемые в обычных терапевтических дозах, а также препараты, обладающие свойствами **антагонистов рецепторов глутамата** - ламотриджин в диапазоне доз от 25 до 200 мг/сут внутрь и тизанидин 12-36 мг/сут.

Местные анестетики в разных лекарственных формах могут быть важным компонентом терапии болевых синдромов. Растворы местных анестетиков (бупивакаин, ропивакаин, лидокаин) широко применяются для местной и регионарной анестезии в анестезиологии и разных областях хирургии, что представлено в специальных руководствах. При лечении онкологических и неонкологических ХБС разные варианты регионарных блокад применяются на фоне фармакотерапии в периоды обострений ХБС для достижения полноценной анальгезии в качестве временной меры. Подробная характеристика этих инвазивных методов обезболивания, осуществляемых обычно в условиях специализированных отделений, не входит в задачу данного руководства, посвященного неинвазивной системной фармакотерапии.

Для неинвазивной местной противоболевой терапии местные анестетики (лидокаин) могут быть использованы в виде аппликационных форм.

ТТС лидокаина представляет собой новую оригинальную местноанестезирующую технологию, содержащую лидокаин (700 мг). При наклеивании на кожу в зоне боли обеспечивается длительное (12 ч) обезболивание за счет постепенного всасывания лидокаина в кожу, устраняется или значительно облегчается боль в спине и шее, связанная со сдавлением нервных корешков, постгерпетическая невралгия, посторакотомический, постмастэктомический болевые синдромы.

Абсорбция лидокаина в кожу происходит в количестве 3% от общей дозы, содержащейся в ТТС. Для аппликации может быть одновременно использовано до 3-х ТТС. После 12-часовой экспозиции ТТС следует удалить и сделать 12-часовой перерыв. ТТС не наклеивают на поврежденную кожу. При явлениях раздражения кожи ТТС удаляют. ТТС позволяет значительно улучшить качество обезболивания при перечисленных вариантах боли нейропатического характера, нередко устойчивых к системной фармакотерапии. При сильной боли версатис следует сочетать с неопиоидными и опиоидными анальгетиками (по показаниям).

Крем для поверхностной анестезии кожи и слизистых оболочек, содержит местные анестетики лидокаин (25мг/1г) и прилокаин (25мг/1г). При нанесении на интактную кожу в зоне боли анестезия развивается постепенно, максимальный эффект достигается в течение 4 ч. При аппликации на слизистую анестезирующее действие проявляется через 5-10 мин и продолжается 20-40 мин. Следует избегать попадания мази в глаза. Нельзя наносить мазь на открытую рану. Опасно использовать большие дозы мази для длительной аппликации при одновременном проведении системной терапии местными анестетиками, во избежание передозировки, а также у больных получающих кардиальную терапию бета блокаторами.

2.2.2. Симптоматические средства (см. табл. 3) часто приходится применять в процессе терапии ХБС, особенно у онкологических больных, для коррекции побочных эффектов анальгетиков, а также неприятных симптомов, связанных с основным заболеванием (тошнота, рвота, запоры, анорексия и др.).

При терапии ХБС с использованием НПВП или значительных доз глюкокортикоидного препарата могут возникать показания к назначению **средств противоязвенной профилактики** (антагонист гистаминовых H₂-рецепторов или блокатор протонной помпы), особенно у пациентов с анамнезом язвенной болезни.

Наиболее часто назначение симптоматических средств требуется при опиоидной терапии ХБС.

Противорвотные средства назначают для устранения тошноты и рвоты, связанной с побочным действием опиоидов или основным заболеванием. Наиболее доступным антиэметиком является **метоклопрамид**, уменьшающий возбудимость рвотных центров и оказывающий регулирующее действие на моторику ЖКТ. Его назначают в виде таблеток по 10 мг 3-5 раз в день до еды. В случаях упорной рвоты более эффективен нейролептик с мощным центральным антиэметическим действием – **галоперидол**, который принимают по 0,3-0,5 мг внутрь 2-3 раза в день. Галоперидол в сочетании с наркотическим анальгетиком, транквилизатором или снотворным может усиливать угнетающее влияние этих препаратов на сознание. Галоперидол, обладающий центральными адренолитическими свойствами, может способствовать развитию артериальной гипотензии, особенно у пациентов в состоянии гиповолемии.

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

Наиболее мощными из современных противорвотных средств, применяемых в онкологии, являются **препараты ондансетрона и трописетрона**, 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.

Слабительные средства должны быть обязательным сопутствующим компонентом терапии сильными опиоидными анальгетиками в связи с их побочным действием на моторику ЖКТ (торможение продольной перистальтики при одновременном спастическом усилении сокращений гладкой мускулатуры). Облегчение опорожнения кишечника может достигаться назначением слабительных осмотического действия, увеличивающих адсорбцию воды в кишечнике, средств, стимулирующих функцию толстого и тонкого кишечника. Слабительные средства следует принимать в течение всего периода опиоидной терапии, т.к. к этому побочному действию опиоидов толерантность не развивается. Слабительные помогают также уменьшить боль, связанную с хронической кишечной непроходимостью у инкурабельного онкологического больного. На фоне постоянной терапии слабительными их доза постепенно нарастает. При недостаточной эффективности слабительных показана периодическая инструментальная очистка кишечника (клизмы).

Возможные осложнения, их профилактика и купирование

Осложнения, связанные с применением любых анальгетических средств, возникают в связи с нарушением правил их применения: превышение рекомендуемых доз, недоучет индивидуальных противопоказаний к назначению конкретного анальгетика (например НПВП или метамизола при заболевании почек с нарушением их функции, парацетамола при нарушении функции печени и др.). В редких случаях осложнения могут быть следствием индивидуальной непереносимости назначенного по всем правилам анальгетика (например, неукротимая рвота в ответ на опиоидный анальгетик, анафилактическая реакция после введения какого либо из неопиоидных анальгетиков). В подобных случаях проводят необходимую симптоматическую терапию до полного устранения развившегося осложнения, а затем заменяют анальгетик, вызвавший тяжелую побочную реакцию, на препарат другой фармакологической группы соответствующего анальгетического потенциала (например, вместо вызвавшего явления непереносимости НПВП назначают парацетамол или метамизол и наоборот).

При назначении длительной терапии НПВП или препаратами на основе метамизола во избежание поражения почек следует рекомендовать пациентам прием достаточного количества жидкости (не менее 1,5 л/сут) и наблюдение за объемом выделяемой мочи (при его снижении обратиться к врачу). Для своевременного выявления нефротоксического действия указанных препаратов при их постоянном применении общий анализ мочи и исследование креатинина и

мочевины крови следует назначать не реже чем 1 раз в месяц, а при признаках снижения диуреза немедленно. При появлении на фоне терапии НПВП симптомов гастропатии необходимо назначение пациенту гастродуоденоскопии для выявления возможного эрозирования или язвы слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки. Следует иметь в виду, что это осложнение при терапии НПВП может протекать бессимптомно и иногда приводит к кровотечению из язвы или перфорации органа. Пациентам, длительно получающим НПВП, для профилактики этих осложнений целесообразно назначать щадящую диету, альмагель, а склонным к гиперсекреции одновременный прием противоязвенных препаратов (антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов или блокаторов протонной помпы). Длительная терапия препаратами парацетамола требует ежемесячного контроля биохимических показателей функции печени.

Осложнения, связанные с лечением неопиоидными анальгетиками, можно предотвратить, строго соблюдая противопоказания к их применению у пациентов с повышенным риском. Уменьшить вероятность осложнений неопиоидной терапии болевых синдромов можно, используя такие тактические приемы, как периодическая замена анальгетика одного класса на другой (парацетамол на НПВП или метамизол и наоборот), сочетанное использование двух анальгетиков в сниженных дозах (парацетамол плюс НПВП или метамизол) или назначение одного из комбинированных препаратов, включающих небольшие дозы опиоида и парацетамола: парацетамол + трамадол; парацетамол+кодеин+ кофеин.

При лечении наркотическими анальгетиками наиболее опасна глубокая депрессия ЦНС с угнетением дыхания. Это может произойти при превышении необходимой больному дозы и при так называемой относительной передозировке. Последняя может проявиться угнетением сознания и дыхания даже при введении больному обычной терапевтической дозы наркотика, если перед этим он длительно испытывал сильную боль и находился в состоянии утомления. Такая опасность существует и у ослабленных или старых пациентов, которым доза наркотика должна подбираться особенно тщательно. При лечении ХБС у больного в домашних условиях родственники должны быть об этом информированы врачом, назначившим терапию.

В случае развития такого осложнения следует немедленно активизировать больного командами «откройте глаза, дышите!», а при неэффективности применить вспомогательную или искусственную вентиляцию легких, ввести опиоидный антагонист налоксон 0,4 мг внутримышечно или внутривенно.

Некоторые другие побочные эффекты наркотических анальгетиков также могут явиться причиной нарушений, требующих медицинского вмешательства или отмены наркотика. Таковы задержка мочи, связанная со спазмом сфинктера мочевого пузыря (может потребовать катетеризации пузыря), упорная рвота (при неэффективности назначенных противорвотных

средств производят замену наркотика на другой), психическая дезориентация, галлюцинации (заменяют наркотик другим).

При назначении опиоидного агониста-антагониста буторфанола необходимо иметь в виду его стимулирующее действие на кровообращение (повышение АД в большом и особенно в малом круге). Этот препарат опасно применять у больных ишемической болезнью сердца, с артериальной гипертензией, при явлениях перегрузки малого круга кровообращения.

В подавляющем большинстве случаев успех анальгетической терапии определяется правильным выбором средств обезболивания и их доз в соответствии с типом и интенсивностью боли, индивидуальными особенностями пациента. Только в редких случаях могут возникать трудно предсказуемые осложнения в виде непереносимости конкретного анальгетика, который при этом должен быть заменен другим альтернативным препаратом.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА

Клинические рекомендации основаны на научном анализе результатов клинического применения рекомендуемых методов лечения острого (послеоперационного) БС у 5500 пациентов и хронического БС у 2573 онкологических больных. Проведена клиническая оценка и статистический анализ разработанных комплексных методов послеоперационного обезболивания в сравнении с традиционной моноаналгезией наркотиками (тримеперидин, морфин) и установлено безусловное преимущество новых методов как по эффективности, так и по безопасности и переносимости.

Показана высокая эффективность профилактических мер по уменьшению последствий хирургической травмы, прежде всего п/о БС. Эти меры очень просты: перед началом операции вводится в терапевтической дозе один из неопиоидных анальгетиков (кетопрофен, лорноксикам, диклофенак, кеторолак, парацетамол, метамизол), уменьшающих поток болевой импульсации, связанный с хирургической травмой, остроту болевого синдрома. Профилактическое введение неопиоидного анальгетика перед операцией с последующим применением его в послеоперационном периоде позволяет получить эффективное обезболивание при сокращении дозы тримеперидина в 2-3 раза по сравнению с применением последнего в чистом виде. На фоне комбинированного п/о обезболивания субъективные и объективные показатели состояния оперированных больных значительно лучше, чем при моноаналгезии наркотиками: больные более активны, их психическая, двигательная активность и дыхание не угнетены под действием большой дозы наркотика, стрессовая реакция пациента на боль (по данным динамики гормона стресса кортизола и глюкозы плазмы) отсутствует, тогда как при моноаналгезии большими дозами тримеперидина эти показатели стресса статистически

достоверно и значительно превышают верхнюю границу нормы (кортизол 963 ± 100 нмоль/л; при норме 230-750 нмоль/л, $p < 0,05$).

Применение неопиоидных анальгетиков для профилактики и лечения п/о БС позволяет отказаться от сильнодействующих наркотиков у больных после наиболее распространенных небольших и средних по объему операций, таких как тиреоидэктомия, мастэктомия, грыжесечение, аппендэктомия и др. При этом неопиоидный анальгетик используется в чистом виде или в сочетании с ненаркотическим опиоидом трамадолом, известным своей безопасностью. При более обширных и травматичных операциях послеоперационное обезболивание достигается сочетанием неопиоидного анальгетика с небольшими дозами (см. табл.5) наркотического опиоида тримеперидина или морфина без существенных побочных реакций. Эффективность и безопасность разработанной тактики комбинированной системной п/о анальгезии неопиоидными и опиоидными препаратами подтверждена успешным ее применением у более 5000 онкологических пациентов, перенесших преимущественно обширные оперативные вмешательства.

Все положения, касающиеся преимуществ комбинации опиоидных анальгетиков с неопиоидными средствами при лечении п/о БС, относятся и к другим видам ОБС высокой интенсивности.

Для длительной терапии нарастающего ХБС у онкологических больных целесообразно последовательно использовать опиоидные анальгетики возрастающей силы действия: трамадол (капсулы, таблетки ретард), пропионилфенилэтоксиперидин (таблетки защечные), бупренорфин (ТТС), морфина сульфат (таблетки ретард) или ТТС фентанила. При такой тактике менее выражены побочные эффекты и толерантность, связанные с опиоидной терапией. Лечение может продолжаться с хорошим обезболивающим эффектом и переносимостью в течение всей оставшейся жизни инкурабельного пациента (максимальный срок полноценной терапии ХБС по данным проведенного анализа составил 615 дней). Важным условием успеха лечения ХБС является сочетание опиоидного анальгетика с адьювантными и симптоматическими средствами. При тяжелом ХБС, особенно нейропатического характера, не поддающемся лечению даже большими дозами сильных наркотических анальгетиков, хороший результат получен при подключении к терапии таких адьювантов, как габапентин, прегабалин, агонист α_2 -адренорецепторов клонидин в терапевтических дозах. Именно комплексная патогенетическая терапия позволяет полноценно контролировать ХБС, уменьшить потребность в опиоидах и связанные с ними побочные эффекты и толерантность.

Все описанные методы лечения ОБС и ХБС легко воспроизводимы и основаны на доступных для практического применения средствах обезболивания. Они позволяют улучшить качество помощи больным с различными острыми и хроническими болевыми синдромами,

избежать тяжелых осложнений, связанных с применением для обезболивания больших доз наркотиков в чистом виде.

Послевузовскую подготовку по основам диагностики и лечения болевых синдромов практикующие врачи могут получить на курсе паллиативной помощи при кафедре онкологии факультета последипломного профессионального образования врачей (ФППОВ) ММА им. И.М. Сеченова, который расположен на базе МНИОИ им. П.А.Герцена, и отделения паллиативной помощи онкологическим больным ГКБ №11 г. Москвы, где регулярно проводятся циклы тематического усовершенствования, а также при обучении на рабочем месте в МНИОИ им. П.А.Герцена.

Перечень основных законодательных и нормативных документов о наркотических средствах и правилах их медицинского применения в РФ.

1. Федеральные законы:

- 1.1. ФЗ РФ «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан», от 22.07.1993 №5487-1 (с внесением изменений в период от 02.03.1998 г. до 24.07. 2007 г)
- 1.2. ФЗ РФ от 08.01.1998 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» (в ред. Федеральных законов от 25.07.2002 N 116-ФЗ, от 10.01.2003 N 15-ФЗ, от 30.06.2003 N 86-ФЗ, от 01.12.2004 N 146-ФЗ, от 09.05.2005 N 45-ФЗ), включающий «Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» (в ред. Постановления Правительства РФ от 08.07.2006 N 421).
- 1.3. подлежащих контролю в Российской Федерации» (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.07.2007 N 214-ФЗ).

2. Приказы МЗ и СР РФ:

- 2.1. Приказ Минздравсоцразвития РФ N 110 от 12 февраля 2007 г. «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания»;
- 2.2. Приказ № 330 от 12 ноября 1997 г. «О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических средств и психотропных веществ» (в ред. Приказов Минздрава РФ от 09.01.2001 N 2, от 26.06.2008 N 296-н);
- 2.3. Приказ № 127 от 28 марта 2003 г. «Об утверждении инструкции по уничтожению наркотических средств и психотропных веществ, входящих в списки II и III перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих

контролю в Российской Федерации, дальнейшее использование которых в медицинской практике признано нецелесообразным»;

- 2.4. Приказ № 330 от 13 мая 2005 г. «О перечне должностей медицинских и фармацевтических работников, а также организаций и учреждений, которым предоставлено право отпуска наркотических средств и психотропных веществ физическим лицам»;
- 2.5. Приказ № 312 от 29 апреля 2005 г. «О минимальном ассортименте лекарственных средств»;
- 2.6. Приказ № 785 от 14 декабря 2005 г. №107 «О порядке отпуска лекарственных средств» (в ред. Приказов Минздравсоцразвития РФ от 24.04.2006 N 302, от 13.10.2006 N 703, от 12.02.2007 N 109, от 06.08.2007 N 521);
- 2.7. Приказ от 31 декабря 2006г. №895 «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по лицензированию деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ» (в ред. Приказа Минздравсоцразвития РФ от 17.07.2008 N 337-н).

Список литературы.

1. Абузарова Г.Р., Осипова Н.А. Нейропатическая боль в онкологии. Механизмы возникновения и современные подходы к лечению. «Анестезиол. и реаниматол.», 2005, №5, с.33-39.
2. Бабаян Э.А., Гаевский А.В., Бардин Е.В. Правовые аспекты оборота наркотических, психотропных, сильнодействующих, ядовитых веществ и прекурсоров. М., МЦФЭР, 2000, 438 с.
3. Бабаян Э.А. Просидол – оригинальный отечественный анальгетик центрального действия. «Новые лекарственные препараты» М., 2006. Вып.7, с.3-6.
4. Болевые синдромы в неврологической клинике. П/ред. А.М.Вейна. М. МЕДпресс 1999
5. Бунятян А.А., Трекова Н.А., Осипова Н.А., Манукян Л.М., Фоломеев М.Ю. Анальгетик трамал в лечении острой и хронической боли у 2000 амбулаторных больных. «Новые лекарственные средства, Вып.7, 1997, с.3-11.
6. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. – М. Медицина, 2004, 144 с.
7. Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли. (монография), М., 1998, 200 с.
8. Обезболивание при раке. Второе издание. С описанием системы обеспечения больных опиоидными препаратами. ВОЗ. Женева, 1996 г.

9. Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы. «Регионарная анестезия и лечение острой боли». 2006, т.1, №0, с.61-76.
10. Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М. Хронический болевой синдром в онкологии (монография). М., Медицина, 1998. 183 с.
11. Осипова Н.А., Новиков Г.А. Болевые синдромы в онкологической клинике. В кн. «Избранные лекции по клинической онкологии». М., 2000, с. 213-226.
12. Осипова Н.А. Проблемы боли и обезболивания в онкологической клинике. «Анестезиол. и реаниматол.», 2001, №5, с.6-10.
13. Осипова Н.А. Критерии выбора средств фармакотерапии болевых синдромов. «Анестезиол. и реаниматол.», 2003, №5, с 13-17
14. Осипова Н.А. Абузарова Г.Р. Трансдермальная система фентанила: место в современной терапии хронических болевых синдромов. «Боль», 2004, №2, с.38-42
15. Осипова Н.А. Неопиоидные анальгетики в системе защиты пациента от боли в хирургии. «Consilium medicum». Хирургия. Приложение №2, 2005, с.22-24.
16. Осипова Н.А. Новые тенденции в тактике фармакотерапии хронической раковой боли. «Боль», 2006, №2(11), с. 38-44
17. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р. Нейропатическая боль в онкологии: современная фармакотерапия. М.2006, 22с.
18. Осипова Н.А., Любицев Н.И. Трамадол/парацетамол – Залдиар в широкой амбулаторной практике. «РМЖ», 2006, т.14, №4 (256), с.320-324
19. Осипова Н.А., Петрова В.В., Донскова Ю.С., Маршутина Н.В., Любицев Н.И. Место парацетамола (перфалгана) в мультимодальной послеоперационной анальгезии «РМЖ, Хирургия, Урология», 2006, т.14, №28 (280), с.2014-2017.
20. Осипова Н.А., Петрова В.В., Ермолаев П.М., Береснев В.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных. «Фарматека», 2006, №6,(121),с.74-78.
21. Петрова В.В., Осипова Н.А., Береснев В.А., Долгополова Т.В. Лорноксикам (ксефокам) как средство профилактики и лечения послеоперационного болевого синдрома среди других НПВП. «Анестезиол. и реаниматол.», 2005, №5, с.39-44.
22. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Авт.: Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. М. Изд. «Алмаз», 2006, 88 с.
23. Смольников П.В. «Боль. Выбор защиты». Фармакологический справочник. М.МАИК.Наука/Интерпериодика, 2001, 570с.

24. Штрибель Х.В. Терапия хронической боли: Практическое руководство Пер. с нем. М.ГЭОТАР-Медиа,2005, 304 с.
25. An Evidence Base for WHO “Essential Analgesic.” Pain clinical Updates, IASP, 2000, Vol VIII, №1, p1-4.
26. Appraising the WHO analgesic ladder on its 20 th anniversary. Cancer Pain Release. 2006, Vol.19, №1, p.1-8.
27. Buprenorphine – The Unique Opioid Analgesics. Ed.K.Budd< R.B. Raffa. G.Thieme Verl., 2005. Stuttgart, New-York 134 s.
28. “Cancer pain relief: Reprort of a WHO Expert Committee” WHO. Geneva, 1986
29. Cancer pain relief and palliative care. Report of a World Expert Committee/ WHO, Geneva, 1990.
30. Classification of chronic pain. Second Edition. Ed.H.Merskey, N. Bogduk. Seattle. IASP Press, 1994, 240 p.
31. Core curriculum for professional education in pain/ 3rd Edition/ IASP Press, Seattle. 2005, p.240.
32. European Federation of IASP Chapters. EFICs declaration on pain as a major health care problem, a disease in its own right. Availabe via the internet: www.efic.org/about_pain.htm#efic_declaration
33. Freye E. Opioid agonists, antagonists and mixed narcotic analgesics. Berlin-Heidelberg-New York- London-Paris-Tokyo. Springer Verlag. 1987- 108 p.
34. Hansson P.T., Fields H.L., Hill R.g., Marchettini R. Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. Progress in pain research and management. IASP Press, Seattle, 2001, vol.21, 270 p.
35. IASP (International Association for the Study of Pain) Web site (www.iasp-pain.org)
36. Marinangeli F., Ciccozzi A., Leonardis M.et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: randomized trial. J. Pain Symptom Manage, 2004, 27 (5), p.409-416
37. Pain –2005 an Updated Review. IASP Press, Seattle, 1999, 633 p.
38. Pain Clinical Updates. IASP. Sept., 2004, Vol XII, №4, p.1-4
39. Pain. Clinical Updates. IASP Press. December, 2005. Vol XIII, №5, p. 1-4 (Time to modify the WHO analgesic ladder?).
40. WHO Expert committee on drug dependence. Twenty-fifth report. Technical report series. 775. WHO Geneva, 1989, 48p.
41. Zech D., Schug St.A.,Grond St. Therapiecompendium Tumor-Schmerz und Symptomcontrolle. Perimed Spitta. Med. Verl. Ges., 1992, 180s.

Осипова Надежда Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки России. Специалист по острым и хроническим болевым синдромам в хирургии и онкологии.

Главный научный сотрудник отделения анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена» МЗ СР Российской Федерации (ФАР)

Членство в общественных организациях:

- Член правления и соучредитель Российского Общества по Изучению боли (РОИБ)
- Почётный член Федерации анестезиологов и реаниматологов
- Член Международной Ассоциации по изучению боли (IASP)
- Член Европейской Ассоциации Анестезиологов (European Society of Anesthesiology)
- Член редколлегии журналов «Анестезиология и Реаниматология», «Российский журнал боли», «Общая реаниматология», «Региональная анестезия и лечение острой боли».

Автор и соавтор более 300 научных трудов, в том числе и монографий, около 30 разделов и глав в Руководствах по анестезиологии, онкологии в Большой, Малой и Краткой медицинских энциклопедиях, 7 патентов на изобретение, в том числе «Способ предотвращения фантомного болевого синдрома при ампутации конечностей» (2012 г.). Подготовила 6 докторов и 20 кандидатов медицинских наук.

Абузарова Гузаль Рафаиловна - доктор медицинских наук по специальности анестезиолог-реаниматолог. Специалист по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных.

Руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным при ФГБУ «МНИОИ имени Герцена».

Автор и соавтор 60 опубликованных научных работ, в том числе 10 глав в руководствах по боли и онкологии. Доцент кафедры онкологии ФППО Первого МГМУ им.И.М.Сеченова на базе МНИОИ им. Герцена (ведет цикл лекций по болевым синдромам в онкологии).

Петрова Виктория Владимировна - кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог. Специалист по лечению острой (послеоперационной боли).

Старший научный сотрудник отделения анестезиологии и реаниматологии ФГБУ МНИОИ им. П. А. Герцена.

Автор и соавтор 86 опубликованных научных работ, в том числе 5 глав в руководствах по онкологии и анестезиологии, 3 патента на изобретение (способы

профилактики и лечения послеоперационных болевых синдромов, в том числе фантомного).

Клинические рекомендации
**Принципы применения анальгетических средств
 при острой и хронической боли**

Редактор А.В. Блиссеева
 Л.Р. № 020529 24.04.92 г.

Сдано в набор.....	Подписано в печать.....	
Формат бумаги 60x84/16	Гарнитура.....	
Печать офсетная.	Усл печ.л.	Усл. изд.л.....
Тираж	Заказ №	Цена договорная

ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Минздравсоцразвития России,
 125284, Москва, 2-й Ботинский проезд, 3

Типография

