

Рекомендации ВОЗ
по медикаментозному лечению
персистирующей боли у детей
с соматическими заболеваниями



Рекомендации ВОЗ по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями



УДК 615.03:616-053.2-08

ББК 57.3

Р36

Р36 Рекомендации ВОЗ по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями. — М. : Практическая медицина, 2014. — 208 с.

ISBN 978-5-98811-299-0

Настоящие рекомендации разработаны Всемирной организацией здравоохранения, Департаментом основных лекарственных средств и фармацевтической политики, Программой обеспечения доступа к контролируемым лекарственным средствам в сотрудничестве с Департаментом хронических болезней и укрепления здоровья, Департаментом психического здоровья и злоупотребления психоактивными веществами, Департаментом ВИЧ-инфекции, Департаментом управления системами здравоохранения и обеспечения медицинских услуг, Департаментом здоровья и развития детей и подростков.

Данные рекомендации посвящены медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями. Настоящий документ содержит ряд клинических рекомендаций, включая новый двухступенчатый подход к медикаментозному лечению. Кроме того, здесь указывается на необходимость стратегических перемен и освещаются приоритетные направления будущих исследований.

Для работников здравоохранения — клинических руководителей, врачей, медицинских сестер и фармацевтов, персонала, осуществляющего уход за детьми, а также лиц, определяющих политику здравоохранения, и менеджеров программ общественного здравоохранения.

УДК 615.03:616-053.2-08

ББК 57.3

Опубликовано Всемирной организацией здравоохранения в 2012 г. под названием *WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses*

© Всемирная организация здравоохранения, 2012

Всемирная организация здравоохранения передала права на перевод и издание этой публикации на русском языке ИЗДАТЕЛЬСКОМУ ДОМУ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА», который несет полную ответственность за качество и достоверность русского издания. В случае любого несоответствия между английской и русской версией, оригинальная версия на английском языке должна приниматься в качестве обязательной и подлинной.

Рекомендации ВОЗ по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями

© Всемирная организация здравоохранения, 2014

Перевод на русский язык и издание на русском языке осуществлены при поддержке Благотворительного фонда развития паллиативной помощи «Детский паллиатив» и Благотворительного фонда «Подари жизнь!».

© Всемирная организация здравоохранения, 2014

ISBN 978-5-98811-299-0

© практическая медицина, 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ	6
Спонсоры	6
СОКРАЩЕНИЯ	7
ГЛОССАРИЙ.....	8
РЕЗЮМЕ	11
Клинические и стратегические рекомендации	11
Будущие исследования	11
Путеводитель по документу	13
ВВЕДЕНИЕ.....	15
1. КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛИ У ДЕТЕЙ.....	18
1.1. Введение в классификацию боли.....	19
1.2. Способы классификации боли.....	20
1.2.1. Патофизиологическая классификация	20
1.2.2. Классификация, основанная на длительности боли.....	22
1.2.3. Этиологическая классификация	25
1.2.4. Анатомическая классификация	25
1.3. Причины и классификация боли, ассоциированной со специфическими заболеваниями.....	25
1.3.1. Причины и виды боли у детей с ВИЧ/СПИДом	25
1.3.2. Причины и виды боли у детей с онкологическими заболеваниями	27
1.3.3. Причины и виды боли у детей с серповидноклеточной болезнью.....	28
2. ОЦЕНКА ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БОЛИ У ДЕТЕЙ.....	30
2.1. Клиническое обследование: болевой анамнез и физикальное исследование	31
2.2. Проявления боли у детей и соответствующие методы ее оценки	33
2.3. Объективизация боли: применение методик для измерения интенсивности боли	35
2.4. Определение критериев и выбор методики измерения боли в клинических условиях	37
2.5. Оценка других аспектов у детей с персистирующей болью	39
2.6. Преодоление трудностей в оценке персистирующей боли у детей	39
3. СТРАТЕГИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	42
3.1. Принципы медикаментозного лечения боли	43
3.2. Двухступенчатый алгоритм лечения боли	44
3.2.1. Первая ступень: слабая боль	44
3.2.2. Вторая ступень: умеренная и сильная боль.....	45
3.2.3. Вопросы, связанные с двухступенчатым подходом.....	45



3.3. Введение анальгетика через равные промежутки времени.....	46
3.4. Оптимальный путь введения анальгетика	46
3.5. Выбор лечения боли в соответствии с индивидуальными потребностями ребенка	46
3.5.1. Ненаркотические анальгетики	47
3.5.2. Наркотические анальгетики.....	47
3.6. Сильные наркотические анальгетики, необходимые для лечения боли	48
3.7. Выбор сильных наркотических анальгетиков.....	49
3.8. Лекарственные формы морфина для приема внутрь с немедленным и пролонгированным высвобождением	50
3.9. Смена наркотических анальгетиков	51
3.10. Пути введения.....	52
3.11. Лечение прорывной боли.....	53
3.12. Привыкание, синдром отмены и зависимость	54
3.13. Передозировка наркотических анальгетиков.....	54
3.14. Адьювантные средства	58
3.14.1. Стероиды	58
3.14.2. Боль в костях.....	58
3.14.3. Нейропатическая боль	59
3.14.4. Боль при мышечном спазме и спастичности	61
3.15. Направления исследований.....	61
4. УЛУЧШЕНИЕ ДОСТУПА К ОБЕЗБОЛИВАНИЮ В СИСТЕМАХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	62
4.1. Право на здоровье, право на избавление от устранимой боли	63
4.2. Международные нормативные акты по наркотическим анальгетикам.....	63
4.3. Аспекты национальной политики лечения боли	64
4.4. Финансирование обезболивания в рамках национальной системы.....	65
4.5. Оценка потребности в обезболивании	66
4.6. Экономия ресурсов при лечении боли	67
4.7. Охват лечением боли.....	68
4.8. Человеческие ресурсы для лечения боли	68
4.9. Какое лечение должно быть доступным.....	70
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОФИЛИ	72
A1.1. Фентанил	73
A1.2. Гидроморфон	77
A1.3. Ибупрофен.....	80
A1.4. Метадон.....	82
A1.5. Морфин	85
A1.6. Налоксон.....	89
A1.7. Оксикодон	90
A1.8. Парацетамол.....	93





ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	96
A2.1. Процесс разработки	97
A2.2. Медикаментозные вмешательства	98
A2.2.1. Двухступенчатый или трехступенчатый подход	98
A2.2.2. Выбор между парацетамолом и другими НПВП	100
A2.2.3. Сильные наркотические анальгетики, необходимые для лечения боли	101
A2.2.4. Выбор сильных наркотических анальгетиков	103
A2.2.5. Выбор между препаратами морфина пролонгированного и немедленного высвобождения	104
A2.2.6. Чередование и смена наркотических анальгетиков	106
A2.2.7. Пути введения	108
A2.2.8. Прорывная боль	109
A2.2.9. Адьювантные средства: стероиды	111
A2.2.10. Адьювантные средства при боли в костях: бисфосфонаты	112
A2.2.11. Адьювантные средства при нейропатической боли: антидепрессанты	112
A2.2.12. Адьювантные средства при нейропатической боли: противосудорожные препараты	114
A2.2.13. Адьювантные средства при нейропатической боли: кетамин	115
A2.2.14. Адьювантные средства при нейропатической боли: местные анестетики	116
A2.2.15. Адьювантные средства при лечении боли, вызванной мышечным спазмом или спастичностью: бензодиазепины и баклофен	116
A2.3. Немедикаментозное лечение	117
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ОБОСНОВАНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ДЛЯ СИСТЕМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	118
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. ПОИСК И ОЦЕНКА ДАННЫХ	122
A4.1. Профили GRADE	123
A4.2. Имеющиеся исследования по рекомендациям для систем здравоохранения	143
A4.3. Исследования, найденные на третьем этапе поиска данных	145
ПРИЛОЖЕНИЕ 5. НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ	150
ПРИЛОЖЕНИЕ 6. НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ И МЕЖДУНАРОДНЫЕ КОНВЕНЦИИ	154
A6.1. Конвенции ООН по лекарственным средствам и система контроля за этими препаратами	155
A6.2. Единая конвенция ООН о наркотических лекарственных средствах и наркотических анальгетиках	156
A6.3. Баланс между риском ненадлежащего использования и потребностями пациентов	157
A6.4. Компетентные национальные органы и международные соглашения о контроле за наркотическими средствами	158

А6.5. Требования конвенции к национальным оценкам потребности в опиоидах для медицинских целей	158
А6.6. Важность надежных оценок	158
А6.7. Местное производство сильных наркотических анальгетиков	159
А6.8. Система импорта и экспорта сильных наркотических анальгетиков	159
А6.9. Требования к разрешению на импорт/экспорт	161
А6.10. Система учета импорта, экспорта и потребления наркотических анальгетиков	162
А6.11. Распределение сильных наркотических анальгетиков	162
А6.12. Стандартные требования к выписыванию и выдаче наркотических анальгетиков	163

ПРИЛОЖЕНИЕ 7. СПИСОК ЛИЦ, УЧАСТВОВАВШИХ

В ПОДГОТОВКЕ ДАННОЙ ПУБЛИКАЦИИ	164
А7.1. Заседание Группы разработки рекомендаций	165
А7.2. Другие участники	166
А7.3. Заявление о заинтересованности и устранение возможного конфликта интересов	168
КРАТКАЯ СВОДКА ПРИНЦИПОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ	169
ЛИТЕРАТУРА	172
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	181



СПИСОК РИСУНКОВ

Рис. 1.1. Диаграмма, иллюстрирующая различные компоненты боли, определяющие передачу патологических импульсов в головной мозг	19
Рис. 2.1. Алгоритм оценки боли у детей	32
Рисунок А6.1. Этапы импорта и экспорта наркотических анальгетиков	161

СПИСОК ВСТАВОК

Вставка 0.1. Определение уровня доказательности данных, полученных в результате исследований, по системе GRADE.....	16
Вставка 0.2. Интерпретация строгих и нестрогих рекомендаций.....	16
Вставка 2.1. Перечень основных вопросов, которые должен задать медицинский работник при клиническом обследовании	33
Вставка 2.2. Комплексная оценка эпизодической боли у детей с серповидноклеточной болезнью	37
Вставка 2.3. Пошаговое руководство по применению и интерпретации шкалы для самооценки боли	38
Вставка 3.1. Препараты, исключенные из перечня рекомендованных для обезболивания у детей	45
Вставка 3.2. Лекарственные формы морфина, включенные в <i>Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для детей 2010 г.</i>	49
Вставка 3.3. Рекомендации по выбору и закупкам лекарственных форм морфина для приема внутрь	50

СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1.1. Частые сенсорные дисфункции, указывающие на нейропатический характер боли.....	22
Таблица 1.2. Дифференциальные характеристики ноцицептивной и нейропатической боли	23
Таблица 2.1. Перечень инструментов для самостоятельного измерения интенсивности боли	35
Таблица 3.1. Наркотические анальгетики, применяемые для лечения боли у детей разных возрастных групп.....	47
Таблица 3.2. Начальные дозы наркотических анальгетиков для ранее не получавших их новорожденных	56
Таблица 3.3. Начальные дозы наркотических анальгетиков для детей от 1 мес. до 1 года, ранее их не получавших.....	56
Таблица 3.4. Начальные дозы наркотических анальгетиков для детей в возрасте от 1 года до 12 лет, ранее их не получавших.....	57
Таблица 3.5. Приблизительные соотношения доз при парентеральном введении и приеме внутрь	58

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Настоящие рекомендации разработаны Всемирной организацией здравоохранения, Департаментом основных лекарственных средств и фармацевтической политики, Программой обеспечения доступа к контролируемым лекарственным средствам в сотрудничестве с Департаментом хронических болезней и укрепления здоровья, Департаментом психического здоровья и злоупотребления психоактивными веществами, Департаментом ВИЧ-инфекции, Департаментом основных технологий здравоохранения (текущее название: Департамент управления системами здравоохранения и обеспечения медицинских услуг), а также Департаментом здоровья и развития детей и подростков. Представители этих департаментов вошли в состав Руководящей группы ВОЗ по разработке рекомендаций по лечению боли.

Комитет по обзору Рекомендаций ВОЗ оказал неоценимую поддержку Программе обеспечения доступа к контролируемым лекарственным средствам в процессе разработки данного руководства.

Руководство было разработано при участии:

- расширенной группы экспертов ВОЗ — в определении объема рекомендаций и изучении отчета, содержащего имеющиеся фактические данные;
- группы разработки рекомендаций — в обзоре и анализе имеющейся доказательной базы, формулировании рекомендаций и определении базовых принципов оценки и лечения боли;
- группы рецензирования, внесшей доработки в черновой вариант рекомендаций и участвовавшей в подготовке окончательного варианта документа;
- консультантам ВОЗ, которые благодаря своим знаниям оказали поддержку на различных этапах разработки настоящих рекомендаций;
- руководящей группе ВОЗ по разработке рекомендаций, посвященных лечению боли.

Полный список лиц, участвовавших в разработке рекомендаций, представлен в Приложении 7.

Спонсоры

Финансовую поддержку для создания настоящих рекомендаций оказали Мемориальный Фонд Дианы, Принцессы Уэльской (Лондон, Великобритания), Фонд Института Открытого Общества (Цуг, Швейцария), Международная ассоциация по изучению боли (IASP, Сиэтл, шт. Вашингтон, США), Международная сеть паллиативной помощи детям (Дурбан, ЮАР), Фонд Мэйдэй, (Нью-Йорк, США), Министерство здравоохранения, социального обеспечения и спорта (Гаага, Нидерланды), Фонд Рокфеллера (Нью-Йорк, США), фонд True Colours Trust (Лондон, Великобритания), Комитет США по облегчению боли у онкологических больных (Мэдисон, шт. Висконсин, США).

Кроме того, Фонд Рокфеллера предоставил площадку для заседания Группы разработки рекомендаций в Центре Белладжио (Белладжио, Италия) в марте 2010 г. и профинансировал командировочные расходы участников из развивающихся стран.

СОКРАЩЕНИЯ

GRADE	градация рекомендаций, анализ, разработка и оценка
АНВ	анализ в соответствии с назначенным вмешательством
АТХ	анатоμο-терапевтическо-химический код (классификация медикаментов)
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГРР	Группа разработки рекомендаций
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КПА	контролируемая пациентом анальгезия
МАО	моноаминооксидаза
мкг	микрограмм
МККН	Международный комитет по контролю над наркотиками
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ОЛСд	примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для детей
п/к	подкожно
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
СИОЗС	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СКБ	серповидноклеточная болезнь
СКК	сывороточная концентрация креатинина
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТЦА	трициклические антидепрессанты
ЧРШ	числовая рейтинговая шкала

ГЛОССАРИЙ

Адьювантные анальгетики — препараты, прямое назначение которых не связано с обезболиванием, однако они помогают уменьшать боль в некоторых ситуациях. К этой группе не относятся препараты, назначаемые в первую очередь для устранения побочных эффектов анальгетиков, такие как слабительные и противорвотные средства.

Анатомо-терапевтичеко-химический (АТХ) код — система классификации лекарственных средств с делением их на группы согласно органам или системам, на которые они воздействуют, а также их химическим, фармакологическим и терапевтическим свойствам.

Боль при окончании действия препарата — боль, возникающая, когда уровень анальгетика в крови падает ниже минимальной обезболивающей концентрации в конце интервала между дозами препарата.

Грудной ребенок — человек в возрасте от 29 дней до 12 мес.

Диспергируемые таблетки (твердая лекарственная форма для приема внутрь) — непокрытые или покрытые пленочной оболочкой таблетки, которые можно развести в жидкости для приема в виде гомогенной смеси. Они могут быть растворены, измельчены или смешаны с пищей, небольшим количеством воды или грудного молока перед приемом. Они могут использоваться у детей самого раннего возраста (0–6 мес.) и требуют минимальных действий от медицинских работников или тех, кто ухаживает за пациентом, что уменьшает риск ошибок.

Зависимость — совокупность поведенческих, когнитивных и физиологических явлений, которые развиваются после повторного употребления вещества и обычно включают сильное желание принять препарат, трудности в контроле его использования, продолжение употребления вещества, несмотря на вредные последствия, и предпочтение приема препарата другой деятельности и обязанностям (определение МКБ-10).

Идиопатическая боль — боль, патофизиологический механизм которой не установлен.

Идиопатический — медицинский термин, обозначающий, что явление возникает спонтанно, либо по неясной или неизвестной причине.

Интенсивность боли — термин, равноценный термину «тяжесть боли» и относящийся к уровню боли, испытываемой и описываемой пациентом.

Контролируемые вещества — вещества, включенные в международные конвенции по контролю наркотических средств.

Контролируемые лекарственные средства — лекарственные средства, содержащие контролируемые вещества.

Международные конвенции по контролю наркотических средств — Единая конвенция о наркотических средствах 1961 г. с поправками, внесенными Протоколом 1972 г., Конвенция о психотропных веществах 1971 г. и Конвенция ООН о борьбе с незаконным оборотом наркотических средств и психотропных веществ 1988 г.

Методы оценки боли — методы, используемые для оценки интенсивности боли и других ее характеристик, таких, как локализация, вид, частота. Методы измерения интенсивности боли часто называют шкалами боли. Также применяются такие термины, как инструменты и методики оценки боли.

Наркотические средства — юридический термин, относящийся ко всем веществам, перечисленным в Единой конвенции о наркотических средствах 1961 г. с поправками, внесенными Протоколом 1971 г.

Нейропатическая боль — боль, вызванная структурным повреждением или дисфункцией нервных клеток периферической или центральной нервной системы. Боль персистирует даже без продолжающейся стимуляции.

Новорожденный — человек в возрасте от 0 до 28 дней.

Персистирующая боль — термин, используемый в настоящих рекомендациях для обозначения длительной боли, связанной с соматическим заболеванием, например, боль при тяжелых инфекциях (например, ВИЧ-инфекции), злокачественных новообразованиях, хронической нейропатической боли (например, после ампутации), эпизодической боли (например, при серповидно-клеточных кризах). Полное определение этого термина дано в разделе «Введение». Различные классификации боли описаны в главе 1 «Классификация боли у детей».

Подросток — человек в возрасте от 10 до 18 лет.

Привыкание (толерантность) — снижение чувствительности к фармакологическому препарату после повторных назначений. Как следствие, для получения прежнего эффекта требуется повышение дозы.

Пролонгированные (лекарственные формы) — термин, используемый равноценно с такими терминами, как «пролонгированное высвобождение», «медленное высвобождение», «длительное высвобождение», «контролируемое высвобождение».

Прорывная боль — временное нарастание интенсивности боли до и выше исходного уровня.

Психометрия — область науки, касающаяся теории и техники образовательных и психологических измерений, что включает в себя измерение знаний, способностей, взглядов и индивидуальных черт личности. Эта область прежде всего касается создания и внедрения способов измерения этих характеристик, таких как вопросники, тесты, личностный анализ.

Ребенок — это определение сужено до детей в возрасте от 1 года до 9 лет. Однако в настоящих рекомендациях к группе «дети» относятся также новорожденные, грудные дети и, во многих случаях, подростки.

Синдром отмены — развитие комплекса (синдрома) неприятных симптомов или физиологических изменений, вызванных резким прерыванием или снижением дозы после многократного применения фармакологического препарата. Синдром отмены также может быть вызван применением препарата-антагониста.

Смена наркотических анальгетиков — в настоящем руководстве под сменой наркотических анальгетиков имеется в виду клиническая практика замены одного наркотического анальгетика на другой в связи с дозолимитирующими побочными эффектами и/или недостаточным обезболивающим действием.

Спровоцированная боль (или боль, связанная с движением) — боль, которая может быть спровоцирована простыми движениями, такими как ходьба, или действием, которое обостряет боль, например, подъем тяжестей, диагностические или лечебные процедуры. Спровоцированная боль может появляться во время таких физических действий, как кашель или спазм мочевого пузыря после мочеиспускания.

Тяжесть боли — термин, равноценный термину «интенсивность боли» и относящийся к уровню боли, испытываемой и описываемой пациентом.

Фермент CYP2D6 — важный фермент, участвующий в метаболизме лекарственных средств.

Чередование (ротация) наркотических анальгетиков — в настоящем руководстве под чередованием (или плановой ротацией) наркотических анальгетиков имеется в виду клиническая практика замены одного опиоида другим согласно заранее составленному плану, что делается не для устранения возникшей клинической проблемы (например, побочного эффекта), а для предупреждения потенциальных нежелательных эффектов и необходимости увеличения дозы у пациентов, у которых предполагается потребность в длительном лечении наркотическими анальгетиками.

РЕЗЮМЕ

Боль у детей — проблема общественного здравоохранения, имеющая высокую значимость в большинстве стран мира. Несмотря на наличие знаний и средств для облегчения боли, у детей она часто не распознается, игнорируется и даже отрицается. Данные рекомендации посвящены медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями. Они заменяют собой предыдущие рекомендации «Обезболивание и предоставление паллиативной помощи при онкологических заболеваниях у детей», которые рассматривали боль только при онкологических заболеваниях.

Настоящий документ содержит ряд клинических рекомендаций, включая новый **двухступенчатый подход** к медикаментозному лечению. Кроме того, здесь указывается на необходимость стратегических перемен и освещаются приоритетные направления будущих исследований.

Клинические и стратегические рекомендации

Обзор клинических рекомендаций представлен на с. 146–147. Любая умеренная и сильная боль у детей всегда требует ответных действий. В зависимости от ситуации, лечение умеренной и сильной боли может включать как немедикаментозные методы, так и лечение ненаркотическими и наркотическими анальгетиками. Настоящие клинические рекомендации вряд ли будут эффективными, если не будет необходимых **стратегических перемен**, касающихся политики в области лечения боли, не все из которых рассматриваются в данном документе. Основываясь на экспертном мнении, Группа разработки рекомендаций подготовила отдельные рекомендации для систем здравоохранения (они также представлены на с. 146–147). Более подробно все рекомендации и их предпосылки обсуждаются на страницах этой публикации. Однако наиболее исчерпывающий обзор поднимаемых юридических и политических проблем читатель сможет найти в рекомендациях ВОЗ «Обеспечение сбалансированности национальной политики в отношении контролируемых лекарственных средств: руководство по обеспечению наличия и доступности контролируемых лекарственных средств» (95).

Будущие исследования

В процессе разработки настоящих рекомендаций были выявлены и проанализированы пробелы в исследованиях, посвященных медикаментозным вмешательствам у новорожденных, грудных детей и детей до 9 лет. Большинство исследований, рассмотренных в этом документе, проводились в связи с острой болью у детей и не уделяли должного внимания вопросам, касающимся детей, которые нуждаются в длительном лечении боли.

По этой причине, Группа разработки рекомендаций призывает научное сообщество вкладывать силы в клинические исследования безопасности и эффективности обезболивающих препаратов у детей, особенно у детей с персистирующей болью, вызванной соматическими заболеваниями. Критерии сравнения различных медикаментозных вмешательств в клинических исследованиях должны включать как положительные (эффективность, качество жизни и т. п.), так и отрицательные последствия (распространенность и тяжесть нежелательных явлений и т. п.).

Комитет по разработке рекомендаций предложил список приоритетных направлений исследований.

Первая группа приоритетов

- Оценка двухступенчатого алгоритма обезболивания.
- Исследование сильных наркотических анальгетиков, которые могут служить альтернативой морфину (сравнительные исследования эффективности, побочных эффектов и осуществимости лечения наркотическими анальгетиками).
- Исследование слабых наркотических анальгетиков (например, трамадола).
- Данные долгосрочных исследований о безопасности препаратов первой степени (ибупрофена и парацетамола).

Вторая группа приоритетов (нейропатическая боль)

- Применение антидепрессантов, в т. ч. трициклических, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, а также новых препаратов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина для лечения персистирующей нейропатической боли у детей.
- Применение габапентина при персистирующей нейропатической боли у детей.
- Применение кетамина в качестве адъюванта к наркотическим анальгетикам при рефрактерной нейропатической боли у детей с длительно текущими соматическими заболеваниями.

Третья группа приоритетов

- Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), посвященные альтернативным путям введения наркотических анальгетиков (по сравнению с приемом внутрь), в т. ч. сравнению п/к и в/в введения.

Четвертая группа приоритетов

- Обновление Кокрановских обзоров, посвященных смене наркотических анальгетиков, в т. ч. у детей (при наличии доступной информации).
- Рандомизированные контролируемые исследования, посвященные смене наркотических анальгетиков и соответствующему перерасчету дозы в разных возрастных группах.
- Рандомизированные контролируемые исследования применения наркотических анальгетиков короткого действия при прорывной боли у детей.

Другие области для исследований и разработок

- Исследования и психометрическая валидация методов наблюдательной поведенческой оценки персистирующей боли (у новорожденных и грудных детей, у детей, не умеющих говорить, а также у ослабленных детей).
- Проспективные клинические исследования, посвященные тактике чередования наркотических анальгетиков и оценке эффективности этой тактики в предупреждении побочных эффектов, привыкания и повышения доз.
- Разработка твердых делимых и диспергируемых лекарственных форм парацетамола и ибупрофена для приема внутрь.
- Исследование оптимальных рецептур экстемпоральных препаратов морфина для приема внутрь. Распространение информации о приготовлении стабильных экстемпоральных лекарственных форм.
- Подходящие для детей твердые лекарственные формы наркотических анальгетиков для приема внутрь.
- Исследование эквивалентных доз наркотических анальгетиков в разных возрастных группах.

Путеводитель по документу

В разделе «Введение» дается объяснение цели данного руководства, определение рамок обсуждения, включая вопрос о том, какие виды боли являются или не являются предметом обсуждения. Кроме того, описываются группы пациентов, к которым применимы рекомендации, и аудитория, для которой они были разработаны.

Глава 1 «Классификация боли у детей» содержит описание классификаций боли.

Глава 2 «Оценка персистирующей боли у детей» дает общее руководство и ключевые концепции по оценке и анализу боли у детей.

Глава 3 «Стратегии медикаментозного лечения» содержит клиническое руководство для медицинских работников. В ней приводятся рекомендации по медикаментозному лечению. Умеренная и сильная боль у детей всегда требует ответных мер. Основные фармакологические рекомендации по лечению боли у детей с персистирующей болью, вызванной злокачественным новообразованием, тяжелой инфекцией (например, ВИЧ/СПИДом), серповидноклеточной анемией, ожогами, травмой, нейропатической болью после ампутации предусматривает применение двухступенчатого подхода, основанного на интенсивности боли. Парацетамол и ибупрофен — препараты выбора на первой ступени и используются для лечения слабовыраженной боли. Морфин, как опиоид, является препаратом выбора на второй ступени и применяется для лечения умеренной и сильной боли. И сильные опиоиды, и ненаркотические анальгетики должны быть всегда доступны на всех уровнях медицинской помощи. С публикацией данных рекомендаций «трехступенчатая лестница купирования онкологической боли» (ВОЗ) утрачивает свое значение для детей (21).

Глава 4 «Улучшение доступа к обезболиванию в системах здравоохранения» предлагает способы улучшения доступа к лечению боли и включает 4 рекомендации по политике в этой области.

В Приложении 1 «Фармакологические профили» описаны характеристики некоторых лекарственных средств.

В Приложении 2 «Обоснование клинических рекомендаций» описан процесс создания этого документа, предложения по разработке рекомендаций Группы разработки рекомендаций, и краткое сообщение по немедикаментозным вмешательствам.

В Приложении 3 «Обоснование рекомендаций для систем здравоохранения» изложены предложения по разработке рекомендаций Группы разработки рекомендаций, изложенных в главе 4.

В Приложении 4 «Поиск и оценка данных» содержатся таблицы GRADE (Градации рекомендаций, анализ, разработка и оценка), составленные на основе изученной литературы, исследований, посвященных разработке рекомендаций для систем здравоохранения, а также обсервационных исследований по темам, по которым не проводилось систематических обзоров и рандомизированных клинических исследований.

Поскольку многие вопросы не могут быть полностью решены из-за дефицита таких исследований, было создано **Приложение 5** «Приоритетные направления исследований».

Международные требования по закупкам морфина и обращению с ним и другими наркотическими анальгетиками для облегчения боли описаны в **Приложении 6**.

И наконец, в **Приложении 7** перечислены все лица, участвовавшие в создании этого руководства.

В конце книги приводятся **Резюме** всех изложенных в настоящем документе принципов и рекомендаций, **Список Литературы** и **Предметный указатель**.

ВВЕДЕНИЕ

Основная цель настоящего документа — предоставить основанные на результатах доказательств, полученных в ходе исследований, рекомендации по лечению боли, включая использование наркотических и ненаркотических анальгетиков, а также адъювантных препаратов, с целью улучшить лечение боли у детей (новорожденных, грудных детей и детей от 0 до 10 лет) с персистирующей болью, вызванной соматическими заболеваниями. Эти рекомендации применимы и к подросткам, т. к. большинство положенных в их основу данных получено в исследованиях, в которых участвовали пациенты в возрасте от 0 до 18 лет.

Рекомендации касаются **медикаментозного лечения персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями**, при этом под персистирующей болью понимается любая длительная боль, а под соматическими заболеваниями — специфические ситуации с продолжающимся повреждением тканей, в которых четкая роль отводится медикаментозному лечению.

Рассматриваются такие виды боли, как ноцицептивная боль вследствие воспаления или травмы тканей, а также нейропатическая боль вследствие обусловленного заболеванием сдавления или повреждения нерва. Рассматриваемые состояния включают, не ограничиваясь только этим, персистирующую боль, вызванную злокачественными новообразованиями, их лечением, тяжелыми инфекциями (например, ВИЧ/СПИДом), артритом и другими ревматологическими заболеваниями, серповидноклеточной болезнью (СКБ), травмой, ожогами, персистирующей нейропатической болью после ампутации и т. д.

Настоящие рекомендации не касаются острых травм, периоперационной и связанной с процедурами боли. Также не рассматривается хроническая комплексная боль, при которой нет признаков продолжающегося повреждения тканей, например, фибромиалгия, головная боль и рецидивирующая боль в животе, т. к. лечение этих состояний требует комплексного подхода с широким применением не только медикаментозной терапии, но и немедикаментозных методов. Немедикаментозные методы, такие как когнитивно-поведенческая терапия, другие психологические методы и физические вмешательства важны, часто бывают эффективными и являются частью комплексного плана лечения боли. Однако обзор этих методов и рекомендации по их применению выходят за рамки настоящего руководства.

Неотъемлемой частью помощи также являются специфические методы лечения конкретных болезней, такие как противоопухолевая терапия и лечение серповидно-клеточной болезни, однако эти методы также выходят за рамки настоящего руководства.

Целевую аудиторию настоящих рекомендаций составляют работники здравоохранения в самом широком понимании — от клинических руководителей, врачей, медицинских сестер и фармацевтов до персонала, осуществляющего уход за детьми. Они также предназначены для лиц, определяющих политику здравоохранения, а также менеджеров программ общественного здравоохранения, которые, даже не принимая прямого участия в предоставлении медицинской помощи детям, тем не менее могут играть важную роль в обеспечении быстрого, эффективного и безопасного лечения боли на разных уровнях системы здравоохранения. Лица, принимающие решения, и контролирурующие органы играют важнейшую роль в содействии легальному доступу к наркотическим анальгетикам для лечения боли и обеспечении их надлежащего использования.

Данные рекомендации также послужат основой для ряда других публикаций ВОЗ, касающихся лечения умеренной и сильной боли у детей и предназначенных для различных целевых аудиторий. Они могут

быть предназначены конкретно для работников служб паллиативной помощи, для фармацевтов или руководителей здравоохранения и больниц. Они также могут включать наглядные материалы, такие как карточки с таблицами доз и плакаты с информацией для пациентов и ухаживающих за ними лиц. Кроме того, представленные в настоящем руководстве рекомендации будут использоваться для пересмотра других документов ВОЗ, касающихся детского здоровья.

Пересмотр настоящих рекомендаций в идеале должен происходить каждые 4–5 лет. Однако, учитывая значительные ресурсы, вкладываемые в процесс разработки рекомендаций, и малочисленность исследований в области персистирующей боли у детей, полноценное обновление может быть неосуществимым без проведения исследований, указанных в приложении «*Приоритетные направления исследований*».

Процесс разработки настоящих рекомендаций описан в части A2.1 Приложения 2, в котором также изложены предпосылки для всех клинических рекомендаций. Обоснование рекомендаций для систем здравоохранения представлено в Приложении 3. Фактически, все рекомендации разделены на два уровня — «строгие» и «нестрогие» и должны трактоваться пациентами, клиницистами и руководителями здравоохранения в соответствии с пояснениями во вставке 0.2.

Вставка 0.1. Определение уровня доказательности данных, полученных в результате исследований, по системе GRADE

- *Высокий*: маловероятно, что дальнейшие исследования могут изменить существующую оценку эффективности.
- *Средний*: есть вероятность, что дальнейшие исследования значительно повлияют на существующую оценку эффективности и могут ее изменить.
- *Низкий*: есть высокая вероятность, что дальнейшие исследования значительно повлияют на существующую оценку эффективности и скорее всего ее изменят.
- *Очень низкий*: крайняя неопределенность существующих оценок эффективности.

Вставка 0.2. Интерпретация строгих и нестрогих рекомендаций

Строгие рекомендации интерпретируются следующим образом:

- пациенты: большинство пациентов предпочли бы рекомендованный порядок действий, и лишь небольшая часть не предпочла бы;
- врачи: большинство пациентов должны следовать рекомендованному порядку действий, и это является критерием хорошего качества помощи;
- лица, определяющие политику: в большинстве ситуаций рекомендации могут использоваться в качестве руководящего принципа и должна безоговорочно применяться в процессе принятия политических решений.

Нестрогие рекомендации интерпретируются следующим образом:

- пациенты: большинство пациентов в этой ситуации предпочли бы рекомендованный порядок действий, но многие не предпочли бы;
- врачи: помочь пациентам принять решение, которое соответствует их собственным предпочтениям;
- лица, определяющие политику: есть необходимость в серьезном обсуждении и привлечении заинтересованных сторон.

Фармакологические профили лекарственных средств, рекомендованных в качестве препаратов выбора первой линии, взяты из *Примерного перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей (1)* и адаптированы для применения у детей с персистирующей болью, вызванной соматическими заболеваниями. Кроме того, с помощью тех же методов из *Примерного перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей* получены фармакологические профили наркотических анальгетиков, предназначенных для безопасной смены опиоидов.

Рекомендации, касающиеся системы здравоохранения, разработаны на основе опубликованного и неопубликованного опыта лечения боли в системах здравоохранения и на данные качества помощи, предоставляемой при других медицинских состояниях (глава 4 «Улучшение доступа к лечению боли в системах здравоохранения» и Приложение 3 «Обоснование рекомендаций для систем здравоохранения»). Эти рекомендации основаны на мнении экспертов Группы разработки рекомендаций.

Описание медикаментозного лечения боли в главе 3 предваряется вводными данными о типах боли и их значимости для лечения (глава 1) и сведениями об оценке боли у детей (глава 2). Фактически, качественная оценка боли — необходимое условие ее правильного лечения.

Возможные конфликты интересов и способы их устранения упоминаются в Приложении 7 «Список лиц, участвовавших в подготовке публикации».

1

КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛИ У ДЕТЕЙ

В этой главе представлены четыре наиболее часто используемых способа классификации боли. Существует и множество других, однако ни один из международных способов классификации не был принят единогласно. В главе разбираются термины, которые применяются для обозначения различных категорий боли, а также способы классификации, к которым они относятся. Также указывается, какой способ классификации имеет значение для клинического ведения боли, и описываются наиболее частые причины боли при ВИЧ/СПИДе, злокачественных новообразованиях и серповидноклеточной анемии.

1.1. Введение в классификацию боли

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) определяет боль как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» (2). Это определение подчеркивает как физическую, так и эмоциональную природу боли. Дополнение к этому определению касается боли у детей: «Неспособность выразиться вербально не исключает возможности того, что человек испытывает боль и нуждается в соответствующем обезболивающем лечении. Боль всегда субъективна» (3).

Боль — это многогранный феномен с сенсорным, физиологическим, когнитивным, аффективным, поведенческим и духовным компонентами. Эмоции (аффективный компонент), поведенческие реакции на боль (поведенческий компонент), отношение, настрой, духовный и культуральный взгляд на боль и ее контроль (когнитивный компонент) — все это определяет характер испытываемой боли (сенсорный компонент) посредством передачи патологических (неприятных) раздражителей головному мозгу (физиологический компонент) (рис. 1.1).

Рис. 1.1. Диаграмма, иллюстрирующая различные компоненты боли, определяющие передачу патологических импульсов в головной мозг



Четыре **наиболее часто используемых способа классификации боли** (4,5):

- по патофизиологическому механизму (ноцицептивная или нейропатическая боль);
- по длительности (хроническая, острая, прорывная боль);
- по этиологии (злокачественная или незлокачественная);
- по анатомической локализации.

Персистирующая боль у детей может быть результатом следующих состояний (6):

1. **хронические болезни**, такие как артрит, серповидноклеточная анемия и ревматологические заболевания, являются основными причинами скелетно-мышечной боли, а такие хронические состояния, как воспалительные заболевания кишечника, могут вызвать рецидивирующую абдоминальную боль.
2. **травмы** — **механические, термические, электрические и химические** травмы (ожоги) могут вызывать, например, фантомную боль в конечности или боль в пояснице.
3. **заболевания, опасные для жизни**, и их лечение могут провоцировать одновременно и острую, и хроническую боль, как при злокачественных новообразованиях и ВИЧ/СПИДе.

Идиопатическая боль не имеет установленной этиологии. К этому типу относится большинство случаев головной боли и рецидивирующей абдоминальной боли.¹

При некоторых заболеваниях, таких как злокачественные новообразования, ВИЧ/СПИД и серповидноклеточная анемия, боль может быть классифицирована как смешанная острая и/или хроническая и может появляться по многим причинам, обсуждаемым в разделе 1.3.

1.2. Способы классификации боли

1.2.1. Патофизиологическая классификация

Существует два основных типа боли — ноцицептивная и нейропатическая. Клиническое разделение ноцицептивной и нейропатической боли очень полезно, т. к. подходы к их лечению различаются.

Ноцицептивная боль возникает, когда повреждение тканей активирует специфические болевые рецепторы, называемые ноцицепторами, которые чувствительны к патологическим стимулам. Ноцицепторы могут реагировать на высокую температуру, холод, вибрацию, растяжение, а также химические субстанции, высвобождаемые тканями в ответ на кислородное голодание, разрушение ткани или воспаление. Этот тип боли может быть разделен на *соматическую* и *висцеральную* боль, в зависимости от локализации активированных ноцицепторов.

- **Соматическая боль** вызывается активацией ноцицепторов поверхностных тканей (кожа, слизистая оболочка рта, носа, уретры, ануса и т. д.) или глубоких тканей, таких как кости, суставы, мышцы и соединительная ткань. Например, порезы и растяжения, сопровождаясь разрушением тканей, вызывают поверхностную соматическую боль, тогда как мышечные спазмы в ответ на плохую оксигенацию продуцируют глубокую соматическую боль.

¹ У детей возможны различные виды головной боли, включая мигрень, головную боль напряжения, хортеновскую головную боль.

- **Висцеральная боль** вызывается активацией ноцицепторов, расположенных в висцеральных структурах (внутренних органах, расположенных в полостях организма, таких как органы грудной или брюшной полости). Она может появляться в ответ на инфекцию, перерастяжение жидкостью или газом, растяжением или сдавливанием, обычно возникающим при солидных опухолях.

Нейропатическая боль вызывается структурным повреждением или дисфункцией нервных клеток периферической или центральной нервной системы (ЦНС) (7). Любой процесс, который вызывает повреждение нервов, например метаболическое, травматическое, инфекционное, ишемическое, токсическое или иммуно-опосредованное патологическое воздействие, может вызвать нейропатическую боль. Кроме того, нейропатическая боль может быть вызвана сдавливанием нерва или неправильной обработкой болевых сигналов головным или спинным мозгом.

Нейропатическая боль может быть как *периферической* (возникающей как прямое следствие повреждения или заболевания периферического нерва, спинномозгового ганглия или задних корешков), так и *центральной* (возникающей как следствие прямого повреждения или заболевания ЦНС). Однако, четкое разграничение не всегда возможно.

Нейропатическая боль у детей и подростков предметом исследований была редко. Причины периферической нейропатической боли у детей включают в себя повреждение, ущемление или внешнее сдавливание нерва любым объемным образованием, например опухолью или абсцессом; повреждение нерва при ВИЧ-инфекции или токсическом эффекте антиретровирусной терапии (АРТ); доброкачественные опухоли нерва, такие как нейрофиброма или рубцовая неврома после травмы или операции; фантомные боли в конечностях; инфильтрацию нерва раковыми клетками; нейропатию после лечения онкологических заболеваний (например, химио- и лучевой терапии). Причины центральной нейропатической боли включают спинномозговую травму. Кроме того, у детей встречаются и другие синдромы нейропатической боли, такие как врожденные нейродегенеративные периферические нейропатии и воспалительные нейропатии (например, синдром Гийена—Барре) (8,9). Многие из нейропатических состояний, часто наблюдающиеся у взрослых, например диабетическая нейропатия, постгерпетическая невралгия и невралгия тройничного нерва, у детей встречаются редко.

Нейропатическая боль ассоциирована со многими видами сенсорных дисфункций, перечисленными в табл. 1.1.

Смешанная боль. Нейропатическая боль может сосуществовать с ноцицептивной болью. При некоторых заболеваниях пациенты могут испытывать смешанную соматическую, висцеральную и нейропатическую боль в одно и то же время или в разные временные промежутки. Разные патофизиологические механизмы, описанные выше, могут взаимодействовать, составляя смешанную боль. Например, травма, повреждающая ткани и нервы, ожоги (которые повреждают как кожу, так и нервные окончания), злокачественные опухоли, которые вызывают внешнее сдавливание нервов, а также повреждение нервов вследствие инфильтрации.

Клиническое разграничение ноцицептивной и нейропатической боли основывается на анатомическом источнике раздражителя, на локализации боли (четко локализованная или диффузная), а также на характере боли (острая, тупая, жгучая), как описано в табл. 1.2.

При некоторых болезненных состояниях патофизиологические механизмы боли недостаточно хорошо изучены или не могут быть продемонстрированы. Такая боль часто неправильно трактуется как

психогенная. Хотя влияние психологических факторов на восприятие боли известно, истинная психогенная боль встречается крайне редко. Ограниченность имеющихся знаний и диагностических методов также могут быть причинами невозможности определить скрытую причину боли, поэтому в таких случаях рекомендуется использовать термин «**идиопатическая боль**» (10), это подразумевает возможность диагностики патологического органического процесса, который проявит себя на более поздней стадии или когда станут доступны более чувствительные методы диагностики.

Таблица 1.1. Частые сенсорные дисфункции, указывающие на нейропатический характер боли

Сенсорная дисфункция	Определение
Аллодиния	Боль от воздействия раздражителя, в норме ее не вызывающего. Например, легкое прикосновение может вызвать сильную боль.
Гипералгезия	Повышенная болевая реакция на болезненный в норме раздражитель (термический или тактильный, оба вызывают такую реакцию редко). Холодовая гипералгезия встречается чаще, чем тепловая.
Гипоалгезия	Сниженная болевая реакция на болезненный в норме раздражитель (тактильный или термический, оба вызывают такую реакцию часто).
Парестезия	Аномальное ощущение, такое как покалывание, пощипывание или онемение, в ответ на раздражитель, в норме его не вызывающий. Может быть спонтанным или вызванным.
Дизестезия	Неприятное ощущение. Может быть спонтанным или вызванным.
Гиперестезия	Повышенная чувствительность к раздражителям (тактильному или термическому, оба возникают редко)
Гипестезия	Сниженная чувствительность к раздражителям (тактильному или термическому, оба возникают часто)

Источник: (7).

Если в процессе клинического обследования, лабораторных анализов и с помощью методов визуализации физической патологии не найдено, более эффективным будет сосредоточиться на реабилитации и восстановлении функций, а не на повторных обследованиях.

Всем пациентам, испытывающим боль, должно проводиться медикаментозное или немедикаментозное лечение независимо от того, можно ли выяснить причину боли. Неспособность найти скрытую причину боли не является причиной считать боль симуляцией.

1.2.2. Классификация, основанная на длительности боли

Общепринято определять *острую* боль, как боль, длящуюся менее 30 дней, а *хроническую* — более 3 мес. Однако эти определения весьма условны и не являются необходимыми для принятия решений о лечебной стратегии. Симптомы и причины двух этих видов боли могут перекрываться, а патофизиологические факторы могут не зависеть от длительности. Таким образом, разделение на острую и хроническую боль на основании ее длительности может быть проблематичным.

Таблица 1.2. Дифференциальные характеристики ноцицептивной и нейропатической боли

Тип боли	Происхождение раздражителя	Локализация	Характер	Распространение и иррадиация боли, сенсорная дисфункция	Примеры
Ноцицептивная боль Поверхностная соматическая боль	Происходит из ноцицепторов кожи, слизистой оболочки рта, носа, уретры, ануса и т. д. Бoleвой раздражитель очевиден	Четко локализована	Обычно острая, может иметь жгучий или покалывающий характер	Нет	<ul style="list-style-type: none"> • Абсцесс • Послеоперационная боль в области хирургического разреза • Поверхностная травма • Поверхностный ожог
Ноцицептивная боль Глубокая соматическая боль	Происходит из ноцицепторов костей, суставов, мышц и соединительной ткани. Болевой раздражитель очевиден	Обычно четко локализована, область чувствительна к пальпации	Обычно тупая, ноющая или пульсирующая	Иногда распространяется на кожу над поврежденным местом. Нет ассоциированной сенсорной дисфункции	<ul style="list-style-type: none"> • Боль в костях при метастазах • Переломы • Мышечные спазмы • Сердцовидноклеточные вазоокклюзивные эпизоды
Ноцицептивная боль Висцеральная боль	Происходит из ноцицепторов внутренних органов, таких как печень, поджелудочная железа, плевры или броушина	Плохо локализована, разлитая. Пальпация над пораженной областью может спровоцировать сопутствующую соматическую боль	Обычно неопределенная, тупая, ноющая, схваткообразная, стягивающая, давящая, спастическая сжимающая или колика. Часто сопровождается тошнотой, обильным потоотделением и рвотой	В некоторых случаях распространяется на кожу, иннервируемую теми же чувствительными корешками, что и пораженный орган. Возможна иррадиация висцеральной боли, но не в непосредственной зоне иннервации нерва. Нет ассоциированной сенсорной дисфункции	<ul style="list-style-type: none"> • Боль при изжоге или запоре • Боль при растяжении капсулы печени при метастазах, плевры при плеврите, пневмонии, туберкулезе
Нейропатическая боль	Генерируется в различных органах и тканях и не всегда зависит от раздражителя	Плохо локализованная, разлитая боль в месте сенсорной дисфункции в анатомической области иннервации поврежденного нерва	Трудно описываемая боль, к ней могут быть применены разные характеристики: <ul style="list-style-type: none"> • жгучая, щипляющая или боль, как от покалывания иголкой; • резкая или стреляющая. Боль может быть персистирующей или рецидивирующей	Нейропатическая боль ощущается в пределах области иннервации поврежденного нерва. Возможна аномальная иррадиация. Боль ассоциирована с сенсорной дисфункцией (диарея, гипестезия, гиперестезия, аллодиния)	<ul style="list-style-type: none"> • Центральная нейропатическая боль, обусловленная травмой или опухолью спинного мозга • Болезненные периферические нейропатии при ВИЧ/СПИДе, раке или противоопухолевом лечении (например, химиотерапии винкристином). • Фантомная боль в конечности

Источники: (7, 8, 14, 15) с изменениями.



Острая боль появляется внезапно, ощущается немедленно после получения повреждения, является сильной по интенсивности, но, как правило, длится недолго (4). Она появляется в результате повреждения тканей, активирующего ноцицепторы, и обычно исчезает после заживления повреждения.

Хроническая боль — постоянная или рецидивирующая боль, которая персистирует дольше, чем ожидаемое обычное время заживления (3). Хроническая боль может начинаться как острая и сохраняться на долгое время, или возвращаться при сохранении вредоносных раздражителей, или повторяться при обострении заболевания. Хроническая боль может также появляться и сохраняться без идентифицируемого патофизиологического механизма или соматического заболевания. Хроническая боль может негативно влиять на все аспекты повседневной жизни, включая физическую активность, школьную посещаемость, сон, семейные и социальные отношения, и может приводить к угнетенному состоянию, тревоге, депрессии, бессоннице, утомляемости и изменениям настроения, таким как раздражительность и негативные поведенческие реакции. Поскольку боль является результатом взаимодействия множества факторов, при определении клинических характеристик боли требуется всесторонняя оценка состояния ребенка. Таким образом, для облегчения боли необходим целостный подход.

Эпизодическая или рецидивирующая боль появляется через длительные промежутки времени, и ребенок не чувствует ее между эпизодами. Болевые эпизоды могут различаться по интенсивности, качеству и частоте и являются непредсказуемыми. Этот вид боли может не отличаться от повторяющейся острой боли, но ассоциирован с более сильным влиянием на физическое и психологическое состояние ребенка. Примерами такого вида боли служат мигрень, эпизодическая боль при серповидноклеточной анемии, рецидивирующая абдоминальная боль. Персистирующая и рецидивирующая боль могут сочетаться, особенно при таких состояниях, как серповидноклеточная анемия.

Прорывная боль характеризуется как временное нарастание интенсивности боли до и выше исходного уровня; например, ребенок принимает анальгетики и хорошо контролирует боль при стабильном режиме их приема, но внезапно развивается острый приступ боли. Этот вид боли обычно появляется внезапно, является очень интенсивным и коротким по времени. Несколько эпизодов такой боли могут появляться каждый день. Это частое явление при онкологической боли, но оно также встречается и при незлокачественных состояниях (11, 12). Прорывная боль может развиваться неожиданно и независимо от какого-либо раздражителя, т. е. без какого-либо предшествующего события или явного предрасполагающего фактора.

Спровоцированная боль, или боль, связанная с движением, всегда имеет явную причину. Боль может быть спровоцирована простыми движениями, например, ходьбой, или физическим действием, которое обостряет боль, таким как подъем тяжестей, кашель или мочеиспускание. Диагностические или лечебные процедуры также могут быть причиной этого вида боли.

Боль при окончании действия препарата появляется, когда уровень анальгетика в крови падает ниже минимальной обезболивающей концентрации в конце интервала между дозами препарата.

Термин «персистирующая боль» используется в этом руководстве для обозначения длительной боли, связанной с соматическим заболеванием, например боль при тяжелых инфекциях (например, ВИЧ-инфекции) и злокачественных новообразованиях, хронической нейропатической боли (например, после ампутации) и эпизодической боли при серповидноклеточных кризах.

1.2.3. Этиологическая классификация

Классификация по этиологии имеет слабое отношение к механизмам и лечению боли у детей, поскольку основана в первую очередь на типе вызвавшего ее заболевания — *злокачественном* или *незлокачественном*.

1.2.4. Анатомическая классификация

Боль часто классифицируют по локализации (например, головная боль, боль в спине или шее) или анатомической функции пораженной ткани (например, мышечно-фасциальная боль, ревматическая, скелетная, неврологическая или сосудистая). Однако локализация и функция определяют только физический компонент боли и не включают ее механизм (13). Поэтому, хотя анатомическая классификация может быть полезной для дифференциальной диагностики, она не предлагает стратегии для клинического лечения боли.

1.3. Причины и классификация боли, ассоциированной со специфическими заболеваниями

1.3.1. Причины и виды боли у детей с ВИЧ/СПИДом

Виды боли, которую часто испытывают младенцы с ВИЧ-инфекцией, включают в себя головную, абдоминальную, нейромышечную боль, боль в ротовой полости, грудной клетке, ушах, одинофагию (боль при глотании), миалгию и артралгию (16, 17). У детей постарше вид боли часто зависит от клинической стадии ВИЧ-инфекции. На ранней стадии ВИЧ-инфекции боль чаще всего бывает вызвана оппортунистическими инфекциями и является соматической и транзиторной по своей природе. На более поздних стадиях болезни соматическая боль все еще встречается, однако также наблюдается нейропатическая боль, например, обусловленная периферической нейропатией и миелопатией.

Всемирная организация здравоохранения предоставила педиатрические критерии клинического стадирования ВИЧ-инфекции у детей. На основании клинической симптоматики выделяют 4 клинические стадии, которыми можно руководствоваться при принятии решений в клинической практике (18).

- Стадия I: нет симптомов или имеется персистирующая генерализованная лимфаденопатия.
- Стадия II: манифестация на коже и слизистых оболочках, опоясывающий лишай, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей.
- Стадия III: персистирующая диарея неясной этиологии, персистирующая лихорадка неясной этиологии, кандидоз полости рта, туберкулез лимфатических узлов, туберкулез легких, тяжелые бактериальные инфекции (например, пневмония).
- Стадия IV: тяжелое истощение или тяжелое нарушение питания неясной этиологии, рецидивирующие тяжелые бактериальные инфекции, внелегочный туберкулез.

Дети с ВИЧ/СПИДом испытывают боль в течение всей болезни. Связанная с ВИЧ/СПИДом боль может быть результатом инфекционных и неинфекционных патологических состояний, может быть острой или хронической. Боль может быть вызвана оппортунистическими инфекциями (например, пневмонией, менингитом, гастроэнтеритом). Также следует учитывать и устранять боль во время

медицинских манипуляций. Кроме того, при выборе лечения следует принять во внимание проблемы, связанные с взаимодействием лекарственных препаратов. Ниже кратко изложена информация о видах боли у пациентов с ВИЧ/СПИДом, охарактеризованной по локализации симптомов и этиологии (16,19).

Причины острой боли при ВИЧ/СПИДе

- *Боль в ротовой полости:* афтозные язвы, инфекции полости рта, такие как кандидоз (белые налеты или красные язвы), герпес (пузырьковый лишай) и цитомегаловирусная инфекция, могут спровоцировать дисфагию и боль, которая может локализоваться на языке, деснах, губах или небе. Боль может сопровождаться тошнотой и рвотой. Боль в ротовой полости может затруднять прием пищи, усугубить потерю массы тела, нарушения питания, задержку физического развития и прогрессирование истощения до ВИЧ-кахексии (см. ниже). В тяжелых случаях кандидозная инфекция может распространяться на пищевод, вызывая боль, усиливающуюся при глотании.
- *Абдоминальная боль* может быть вызвана кишечными инфекциями, инфекциями мочевых путей, панкреатитом, гепатитом и колитом. Часто боли в животе сопутствуют диарея и рвота. Схваткообразная или эпизодическая боль часто появляется на фоне кишечной инфекции или обструкции кишечника (например, обусловленной воспалением). У детей с ВИЧ также может развиться абдоминальный сепсис и клиника острого живота, когда боль постоянная, сильная и обостряется при движении.
- *Головная боль* может быть обусловлена синуситом, менингитом или энцефалитом. У детей с ВИЧ возможна также головная боль неинфекционной природы, такая как мигрень и головная боль напряжения. Инфекции ЦНС могут наряду с болью вызывать лихорадку, эпилептические припадки и нарушения сознания.
- *Неврологическая и нейромышечная боль* часто наблюдается при стабильной или прогрессирующей энцефалопатии, особенно при наличии гипертенуза, спастичности и мышечных спазмов. Миопатия и опоясывающий лишай — также важные причины неврологической и нейромышечной боли.
- *Боль в ухе* часто связана с инфекцией среднего уха (средний отит) или наружного слухового прохода (наружный отит).
- *Кожная боль* провоцируется язвами и сыпью, которые являются результатом инфекции (вирусной, бактериальной или грибковой). Может быть как острой, так и хронической. Ветряная оспа и герпес вызывают появление болезненных и зудящих пузырей. Причиной кожной боли также может быть острое воспаление подкожной клетчатки.
- *Боль в груди* может быть обусловлена кашлем и тяжелыми нарушениями дыхания при пневмонии и туберкулезе легких.
- *Генерализованная боль:* некоторые ВИЧ-инфицированные дети жалуются на генерализованную боль без какой-либо определенной локализации. Обычно этот вид боли встречается у тяжелобольных детей.
- *Побочные эффекты антиретровирусной терапии (АРТ),* например диарея, могут индуцировать такие болезненные осложнения, как пеленочный дерматит. Специфические для некоторых антиретровирусных препаратов побочные эффекты включают мышечную боль (зидовудин), головную боль (эфавиренз) и абдоминальную боль (ставудин).

Причины персистирующей боли при ВИЧ/СПИДе

- *Нейропатическая боль*: периферическая нейропатия, вызванная повреждением нервов ВИЧ или побочным эффектом АРТ, проявляется дискомфортом, жжением или онемением. В частности, нейропатия может развиваться при лечении нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, особенно ставудином и диданозином (20). Опоясывающий лишай может вызвать сильную боль уже после заживления кожных повреждений, т. к. вызывает нейропатию (постгерпетическая невралгия).
- *ВИЧ-кахекия* может быть ассоциирована с хронической диареей (способствующей образованию язв в ягодичной области и схваткообразных болей в животе), язвами полости рта и горла, утомляемостью, лихорадкой и слабостью (усугубляет любое ощущение боли), депрессией, скелетно-мышечной болью, болью в животе и нейропатией, обусловленной дефицитом питательных веществ.

1.3.2. Причины и виды боли у детей с онкологическими заболеваниями

В развитых странах боль у детей с онкологическими заболеваниями в большинстве случаев связана с диагностическими и лечебными процедурами. Боль, связанная с опухолью, часто появляется при постановке диагноза, как правило, при рецидиве заболевания или резистентности к лечению.

В развивающихся странах, где онкологические заболевания у детей в большом числе случаев выявляются на поздней стадии, и лишь немногие имеют доступ к химио- и лучевой терапии, онкологическая боль обычно обусловлена прогрессированием опухоли (21).

Опухоль может вызывать боль вследствие растяжения, сдавливания или инфильтрации тканей. Воспаление, связанное с инфекцией, некрозом и обструкцией, также провоцирует боль. Классификация онкологической боли — исключительно сложная задача в связи с комплексностью такой боли, связанной с большим разнообразием патофизиологических механизмов и болевых синдромов, и необходимостью предоставления информации о прогнозе заболевания и исходах лечения. Боль при онкологических заболеваниях может быть острой или хронической (21–23).

Причины острой боли у детей с онкологическими заболеваниями

Острая боль при онкологических заболеваниях может быть результатом прямого прорастания опухоли в анатомические структуры и их сдавливания, растяжения, воспаления и обструкции, а также компрессии нервной ткани. Острая боль также может быть следствием диагностических и лечебных процедур, таких как костномозговая или люмбальная пункции. Также возможна спровоцированная боль от несвязанных с онкологическим заболеванием причин или сопутствующих заболеваний. Метастатическая компрессия спинного мозга может вызывать острую боль в спине, а метастазы в головном мозге могут вызвать сильную головную боль. У детей с онкологическими заболеваниями частой причиной боли также бывают мукозиты после химио- и лучевой терапии.

Причины персистирующей боли у детей с онкологическими заболеваниями

Хроническая боль может быть результатом роста самой опухоли или быть следствием различных диагностических и лечебных процедур, таких как ампутация конечности или химиотерапия. Распространенные злокачественные новообразования у детей, такие как лейкемии, лимфомы, саркомы костей и нейробластомы, могут вызывать диффузные боли в костях и суставах. Лейкемии, опухоли головного мозга и лимфомы могут провоцировать головную боль. *Нейропатическая боль* обусловлена повреждением нервной системы путем сдавливания или инфильтрации опухолью

нервов или спинного мозга или побочным действием лечения (химиотерапия, лучевая терапия). Эта боль очень сильная, обычно описывается как жгучая, колющая, острая или стреляющая.

1.3.3. Причины и виды боли у детей с серповидноклеточной болезнью

Серповидноклеточная болезнь (СКБ) — это распространенное генетическое нарушение, характеризующееся аномальным типом гемоглобина (гемоглобин S) в эритроцитах. Термин «серповидноклеточная болезнь» обычно используется для описания всех состояний, ассоциированных с феноменом серповидных эритроцитов, в то время как термин «серповидноклеточная анемия» обычно описывает гомозиготность по гемоглобину S (HbS). В отличие от серповидноклеточной анемии, СКБ может быть результатом и других генетических нарушений, например, смешанной гетерозиготности по HbS и смешанной гемоглобинопатии (серповидноклеточный гемоглобин) или HbS/ β -талассемии. Все эти состояния могут быть разной степени выраженности в зависимости от имеющегося генетического дефекта и взаимодействия генетических факторов. Гетерозиготы по HbS (носители серповидноклеточного признака), как правило, не имеют симптомов. Присутствие HbS делает эритроциты ригидными и придает им форму серпа. Когда большое количество серповидных эритроцитов накапливается, они затрудняют кровоток, что ведет к болезненным вазоокклюзивным кризам, или эпизодам. Возникающая при этом ишемия приводит к повреждению тканей и некрозу клеток, что вызывает ноцицептивную боль. Боль может иметь разные источники (например, скелетно-мышечная или висцеральная). И дети, и подростки испытывают как хроническую, так и эпизодическую боль (часто обозначаемую как острая) (24, 25).

Эпизодическая (острая) боль при СКБ появляется во время вазоокклюзивных эпизодов (серповидноклеточных кризов). Руки, ноги, живот, грудная клетка и спина — наиболее частые места локализации эпизодической боли. Дети описывают боль при СКБ как ноющую, изнурительную и причиняющую дискомфорт. Дети с СКБ могут начать испытывать боль уже в возрасте 6–12 мес. Болевой эпизод длится в среднем 4–5 дней, но бывают и затяжные эпизоды, длящиеся до 3 нед. Одной из наиболее неприятных сторон вазоокклюзивных эпизодов является их непредсказуемость по частоте, интенсивности, локализации и длительности боли (25). Также известно, что вазоокклюзивные эпизоды могут быть спровоцированы различными средовыми и психологическими факторами, такими как пребывание в горах, экстремальные температуры, инфекции, дегидратация, стресс и слабость (26). Болевые эпизоды у детей с СКБ часто нарушают их интеллектуальную активность, мешают посещать школу, выполнять домашнее задание, снижают социальную активность, например, не дают принимать участия в семейных занятиях и играх с друзьями, снижают качество и продолжительность сна.

Персистирующая боль при СКБ чаще встречается у взрослых и подростков, чем у детей. Аvascularный некроз, обусловленный плохой оксигенацией крови, приводит к хронической боли в конечностях и суставах. Плохая циркуляция крови ведет к появлению хронических язв на ногах. Причиной хронической боли в спине может быть компрессия позвонков. Так как хроническая боль у детей с СКБ усиливается по частоте и интенсивности, это может вызвать цикл неадекватных поведенческих реакций, ухудшение взаимоотношений с окружающими и усиление болевых ощущений (27).

1

2

3

4

2

ОЦЕНКА ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БОЛИ У ДЕТЕЙ

Оптимальное лечение боли начинается с ее точной и тщательной оценки. Оценка боли позволяет выбрать правильное лечение боли и избавить пациента от лишних страданий. Ее следует проводить через регулярные интервалы времени, поскольку течение болезни и влияющие на него факторы могут со временем меняться, а регулярная оценка позволяет определить эффективность различных стратегий устранения боли. В процессе оценки боли участвуют ребенок, его родители или ухаживающие за ним лица и медицинские работники.

Оценка боли должна быть интегрирована во всю клиническую помощь. Восприятие боли ребенком является результатом биологических, психологических, социальных, культурных и духовных факторов. Поэтому при оценке боли необходим комплексный подход.

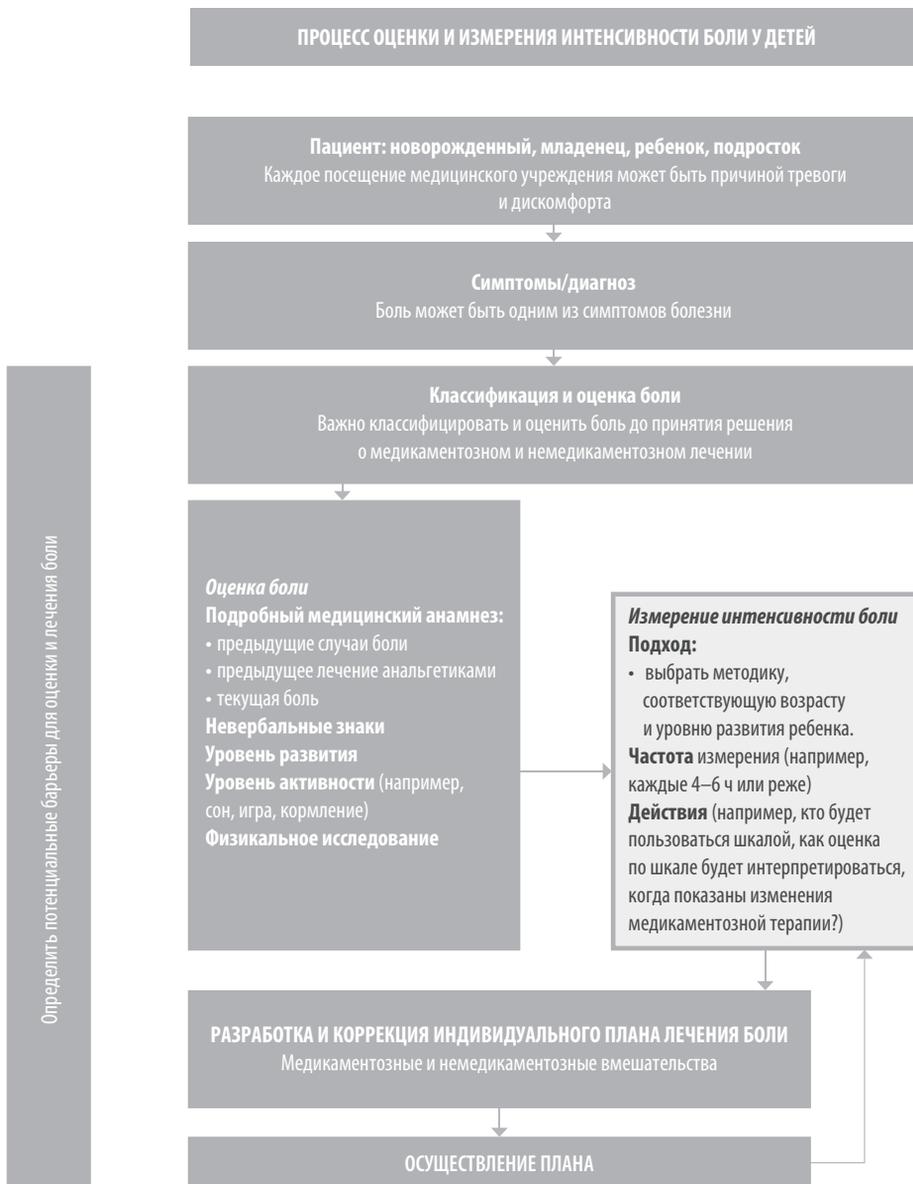
2.1. Клиническое обследование: болевой анамнез и физикальное обследование

Начальная оценка боли у ребенка с жалобами на боль или ее поведенческими проявлениями включает подробный анамнез боли, физикальное обследование, диагностику причин боли и измерение ее интенсивности с помощью соответствующих возрасту методик. Оценка боли включает получение информации о ее локализации, длительности и характеристиках, а также влиянии персистирующей боли на различные аспекты жизни ребенка, такие как сон, эмоциональное состояние, отношения с окружающими, развитие и физические функции (28) (см. вставку 2.1 ниже). Медицинский работник должен попытаться установить наличие факторов, провоцирующих боль, а также расспросить о факторах, усиливающих боль или ее облегчающих. Медицинский работник должен выяснить, какое лечение боли проводилось раньше и насколько каждый из применявшихся методов был эффективным.

После оценки боли составляется подробный план ее лечения, включающий медикаментозные и немедикаментозные вмешательства, которые проводятся вместе с лицом, осуществляющим основной уход за ребенком. Во время выполнения плана по лечению боли ее оценку следует проводить через регулярные промежутки времени. Это позволяет оценить изменения интенсивности боли с течением времени, а также адекватность и эффективность выбранного лечения и, при необходимости, внести соответствующие коррективы. Эти элементы плана и их связь друг с другом представлены в алгоритме на рис. 2.1.

Процесс должен включать оценку уровня развития когнитивных функций у ребенка и сведения об обычном поведении ребенка в периоды, когда он не испытывает боли. У детей, которые не умеют говорить, а также у детей с задержкой физического развития из-за недостаточности питания или заболеваний оценка может затрудняться.

Рис. 2.1. Алгоритм оценки боли у детей



Вставка 2.1. Перечень основных вопросов, которые должен задать медицинский работник при клиническом обследовании

- Какие слова использует ребенок и члены семьи для описания боли?
- Какие вербальные и поведенческие знаки ребенок использует для выражения боли?
- Что делают родители и ухаживающие за ребенком лица, когда ребенок испытывает боль?
- Что не делают родители и ухаживающие за ребенком лица, когда ребенок испытывает боль?
- Что облегчает боль лучше всего?
- Где у ребенка болит, и каковы характеристики боли (место, сила, характер боли по описанию ребенка или родителя, например, острая, жгучая, ноющая, колющая, стреляющая, дергающая)?
- Как началась текущая боль (внезапно? постепенно)?
- Как долго длится текущая боль (длительность после появления)?
- Где болит? (в одном месте? в нескольких местах?)
- Нарушает ли боль сон ребенка? его эмоциональное состояние?
- Ограничивает ли боль способность ребенка к обычной физической активности (может ли ребенок сидеть, стоять, ходить, бегать)?
- Ограничивает ли боль способность и желание ребенка общаться с людьми, способность играть?

Необходимо подробное физикальное обследование с тщательной оценкой всех мест локализации боли. При осмотре следует внимательно следить за любыми реакциями ребенка, такими как изменение мимики, напряжение мышц живота, непроизвольное сгибание конечностей, вербальные знаки, которые могут указывать на боль. Необходимо оценить любые отклонения физических функций от нормы.

Информация, полученная при сборе анамнеза и физикальном исследовании, поможет в дифференциальной диагностике причин боли и выборе лабораторных и лучевых методов обследования для подтверждения диагноза в случае, когда окончательный диагноз еще не поставлен.

2.2. Проявления боли у детей и соответствующие методы ее оценки

Проявления боли зависят от возраста, психического развития ребенка и социокультурного контекста. Важно уделять большое внимание вариабельности любых поведенческих проявлений боли, обусловленных уровнем развития.

Дети младшего возраста обычно используют простые слова для выражения боли, услышанные от родителей (такие как «ай») и могут показывать на ту часть тела, где у них болит. Способность вербально сообщать о наличии боли появляется у детей в возрасте между 2 и 4 годами. Постепенно дети учатся различать три уровня боли, такие как «немного», «средне» или «сильно». К 5-летнему возрасту дети умеют описывать боль и определять ее интенсивность. К 6 годам дети умеют четко дифференцировать уровень интенсивности боли. Начиная с 7–10-летнего возраста, дети могут объяснить, с чем связана их боль (29).

О боли у детей, не умеющих говорить, сообщают родители или ухаживающие за ними лица (30, 31). Родители обычно знают типичную поведенческую реакцию их ребенка на боль, что может быть включено в оценку боли. **Наблюдение за поведением ребенка** в связи с болью — ценный подход к оценке боли у детей младше 3 лет и у детей с ограниченными вербальными и когнитивными навыками. Поведенческие реакции могут различаться в зависимости от того, острая боль или персистирующая.

Основные **поведенческие индикаторы острой боли**:

- выражение лица;
- движения и поза;
- безутешность;
- плач;
- стон.

При персистирующей боли эти поведенческие реакции могут быть снижены (кроме острых приступов боли). **Поведение детей с хронической болью** может включать такие проявления, как (32):

- неестественная поза;
- страх перед передвижением;
- бедность мимики;
- отсутствие интереса к происходящему вокруг;
- слишком тихое поведение;
- повышенная раздражительность;
- подавленное настроение;
- нарушения сна;
- гнев;
- изменение аппетита;
- плохая успеваемость в школе.

Однако дети могут не выражать никаких ожидаемых проявлений боли. Они могут отрицать наличие у себя боли из-за страха перед еще более болезненным лечением, например, из-за страха перед инъекциями. Отсутствие перечисленных признаков не означает отсутствия боли и нужно внимательное отношение, чтобы избежать недооценки боли.

Часто основным источником информации бывают ухаживающие за ребенком лица, особенно **у детей, не умеющих говорить**, поскольку они наиболее осведомлены о предыдущих эпизодах боли у ребенка и связанном с ними поведением. Кроме того, их взгляды, поведение и восприятие могут существенно повлиять на реакцию ребенка на боль (33). Наблюдая беспокойное поведение ребенка, нужно учитывать, как родители пытаются его утешить, например, укачивают, трогают или успокаивают словами.

Проявления боли могут существенно отличаться **у детей с тяжелой недостаточностью питания**, у которых нередко наблюдается отставание психического и физического развития вследствие истощения и/или сопутствующих хронических заболеваний. Такие дети зачастую реагируют на боль не так, как дети с нормальным питанием. Дети с недостаточностью питания могут не проявлять боль мимикой и плачем, а хныкать и тихо стонать и проявлять слабые физические реакции вследствие отставания в развитии и апатии (16).

2.3. Объективизация боли: применение методик для измерения интенсивности боли

Для оценки и объективизации боли у детей разработано несколько методик измерения интенсивности боли. Распознавать, оценивать, измерять боль, проводить мониторинг боли и методов ее лечения необходимо с помощью специальных методик, соответствующих возрасту, культуре и состоянию ребенка. Разработано несколько методик для оценки боли у детей, не умеющих говорить, и у детей с когнитивными нарушениями. Некоторая степень оценки боли возможна всегда, даже у детей в критическом состоянии и у детей с нарушениями когнитивных функций.

Для особых групп детей и детей с персистирующей болью важно выбирать психометрически валидированные методики. Единой методики оценки интенсивности боли, подходящей для всех типов боли и всех возрастов, не существует. Большинство методик разработано и валидировано для острой боли. Методики, представленные в этом разделе, главным образом обоснованы данными систематических обзоров Педиатрической инициативы по методам, измерению и оценке боли в клинических исследованиях (Ped-IMMPACT) и Рабочей группы по оценке боли Общества детской психологии (SPP-ATF) (32, 34–38).

Наиболее распространенные методики оценки интенсивности боли — **шкалы интенсивности боли** — опираются на количественную оценку. Эти шкалы зачастую основаны на концепции счета. Интенсивность боли может быть определена путем обучения детей тому, как использовать количественную шкалу интенсивности боли. Практические методики, основанные на количественной оценке и счете, подходят для всех культур. Способность к количественной оценке и счету зависит от возраста и уровня развития ребенка (39, 40). Для оценки интенсивности боли у детей с острой и персистирующей болью Ped-IMMPACT и SPP-ATF рекомендуют следующие шкалы самостоятельного измерения боли: *модифицированная лицевая шкала боли, методика с фишками для покера, визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и числовая и фотографическая рейтинговая шкала «Oucher» (ЧРШ)*. Подробная информация об этих методиках, в т. ч. возраст, для которого они применимы, представлена в табл. 2.1. Эти различные методики валидированы для измерения интенсивности боли у детей старше 3–4 лет либо старше 8 лет.

Таблица 2.1. Перечень инструментов для самостоятельного измерения интенсивности боли

Методика и сокращенное название (оригинальная цитата)	Возраст и метод	Комментарии (сильные, слабые стороны, ограничения, культурная валидация)	Язык	Простота применения	Доступность, стоимость, источник
Лицевая шкала боли, модифицированная (Faces Pain Scale-Revised, FPS-R) (41)	4–12 лет, самооценка боли ребенком	Изображен ряд лиц, не имеющих этнических черт, с мимикой, отражающей различную интенсивность боли: от отсутствия боли (нейтральное выражение лица) до сильной боли, но без слез. Простая шкала, применение занимает мало времени и требует минимального инструктажа	Инструкция доступна на 47 языках	Проста для применения и оценки, легко воспроизводится путем ксерокопирования	Все переводы находятся в бесплатном доступе на сайте: http://www.iasp-pain.org/fpsr/

Методика и сокращенное название (оригинальная цитата)	Возраст и метод	Комментарии (сильные, слабые стороны, ограничения, культурная валидация)	Язык	Простота применения	Доступность, стоимость, источник
Методика с фишками для покера (42)	3–12 лет, самооценка боли ребенком	Основана на конкретной шкале численного рейтинга. Требуется уверенность, что у ребенка развит навык сортировки по размеру. Недостатки включают необходимость мытья фишек после каждого использования, риск потери фишек и ограниченное число вариантов ответа (0–4). Лишь умеренная степень доказательности надежности и валидации у дошкольников в возрасте 3–4 лет	Английский, арабский, испанский, тайский	Простая, быстрая в применении, требует минимального инструментария, легко воспроизводится, транспортируется и обеззараживается	Инструкции на английском языке доступны на сайте: utah.edu/cancerpain/ch14.html
Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) (43)	Для детей от 8 лет, самооценка боли ребенком	Чувствительна к изменениям, существенно коррелирует с рейтинговой оценкой детской боли родителями и/или ухаживающими за ним лицами. Ретроспективная самооценка связана с более высокой частотой ошибок припоминания, требует высокого уровня абстрактного мышления чтобы указать на линии место, соответствующее разным вербальным выражениям различной интенсивности боли и дискомфорта	Английский, испанский, итальянский, китайский, португальский, французский, основные нигерийские языки (хауса, игба, йоруба) (44)	Легко применяется и оценивается, легко воспроизводится, но при ксерокопировании шкала может искажаться из-за увеличения или удлинения линии	Находится в бесплатном доступе на сайте: http://www.partnersagainstpain.com/printouts/A7012A51.pdf
(а) Фотографическая шкала «Oucher» (б) Числовая рейтинговая шкала 0–10 (45)	(а) 3–12 лет (б) Старше 8 лет. Самооценка боли ребенком	(а) Шкала с цветными фотографиями детских лиц, выражающих разный уровень боли (для младших детей) и ЧРШ 0–10 для старших детей. Есть 4 варианта фотографической шкалы, на которых представлены дети афроамериканской, азиатской, белой и латиноамериканской популяций. (б) ЧРШ может применяться устно, при этом ребенка просят назвать число, соответствующее его уровню боли по шкале от 0 до 10, где 0 соответствует отсутствию боли, а 10 — самой сильной боли.	Английский	Простота применения. (а) Фотографическая шкала «Oucher» требует дорогой цветной печати. (б) ЧРШ можно применять устно, без распечатки каких-либо материалов.	Доступно на сайте: (а) http://www.oucher.org/differences.html (б) http://painconsortium.nih.gov/pain_scales/NumericRatingScale.pdf

Методики измерения интенсивности боли у детей, не умеющих говорить, и детей с нарушением когнитивных функций опираются на количественную оценку и ранжирование поведенческих признаков. В настоящее время все наблюдательные способы оценки поведения разработаны для лечения острой боли, связанной с диагностическими процедурами, такими как пункция костного мозга, люмбальная пункция, или с послеоперационной болью.

Для измерения интенсивности персистирующей боли валидированных методов нет (32, 46–48). Существует также вариабельность выражения боли у неумеющих говорить детей и у детей с нарушениями когнитивных функций. На проявления боли также могут влиять болезнь или состояние ребенка, например, недостаточность питания. В каждом случае необходимо наблюдать за ребенком, чтобы выявить поведенческие реакции, отражающие боль.

Первичную боль у ребенка и ответ на лечение следует оценивать на регулярной основе, а также при изменении клинического состояния ребенка, новых сообщениях о боли, усилении боли или изменении активности ребенка. Лечение боли должно соответствующим образом корректироваться. У детей со стабильной персистирующей болью ее следует оценивать регулярно через короткие интервалы времени. Полученные на протяжении времени оценки следует записывать в медицинской карте ребенка, либо в специальном журнале, куда они будут заноситься ребенком или ухаживающими за ним лицами.

Помимо оценки интенсивности боли важно записывать ее локализацию, характеристики, появление и длительность. При некоторых состояниях со временем меняется не только интенсивность боли, но и ее локализация и характеристики. В этих случаях, как, например, при вазоокклюзивных кризах при серповидноклеточной болезни, более подходящими могут быть методики, оценивающие все эти три параметра, а не только интенсивность боли (вставка 2.2) (49).

Вставка 2.2. Комплексная оценка эпизодической боли у детей с серповидноклеточной болезнью

Контроль боли у детей с вазоокклюзивными эпизодами СКБ требует частой систематической оценки и постоянной коррекции медикаментозного лечения. Один из самых изматывающих аспектов вазоокклюзивных кризов заключается в их непредсказуемости в отношении частоты, интенсивности, пораженных областей и длительности боли. Все эти аспекты боли должны оцениваться у детей с СКБ (25). Боль при СКБ имеет комплексный характер, и числовое ранжирование интенсивности боли неспособно адекватно оценить ее характеристики. Боль при СКБ варьирует по интенсивности, локализации, качеству и временным характеристикам. Измерение этого типа боли требует применения многомерных методик (50). Инструмент оценки боли у детей и подростков (Adolescent Pediatric Pain Tool) — многомерная методика оценки боли, продемонстрировавшая свою валидность и клиническую применимость у детей и подростков с СКБ в больницах, клиниках дневного пребывания и других стационарах (51).

2.4. Определение критериев и выбор методики измерения боли в клинических условиях

В клинических условиях при выборе шкалы боли и методики измерения боли следует учитывать следующие критерии:

1

2

3

4

- соответствие возрастной категории, уровню развития и социокультурному контексту, охват всех параметров персистирующей боли у детей;
- простота для понимания и объяснения ребенку, родителям, ухаживающим за ребенком лицам и медицинским работникам;
- простой, короткий и быстрый процесс оценки;
- возможность записи и легкой интерпретации полученных данных;
- готовность к применению и экономичность;
- использование минимального количества материалов и оборудования (бумаги, карандашей, красок и т. д.), легкость дезинфекции при многократном применении;
- легкая транспортировка;
- обоснованность (валидность, надежность, чувствительность к изменениям, интерпретируемость и применимость, подтвержденные исследованиями);
- протестированность на многих языках и культурах и широкое применение.
(Адаптировано по (39)).

Важно выбрать одну методику и применять ее постоянно, чтобы ребенок, родители и ухаживающие лица, а также медицинский работник были знакомы с ее значением для конкретного ребенка. Медицинские работники должны быть обучены применению методики и интерпретации ее результатов. Во вставке 2.3 представлено общее руководство о том, как и когда знакомить ребенка со шкалой для самооценки боли и как интерпретировать результаты.

Вставка 2.3. Пошаговое руководство по применению и интерпретации шкалы для самооценки боли

- Если возможно, ознакомить ребенка со шкалой боли, когда он ее не испытывает, потому что боль будет нарушать концентрацию внимания.
- Объяснить ребенку, что методика применяется для оценки интенсивности боли, а не его тревоги или страха перед болью.
- Дать ребенку возможность потренироваться применять шкалу в гипотетических ситуациях с отсутствием боли, слабой и сильной болью.
- По возможности, получать регулярные оценки боли и наблюдать эффект обезболивающих мер, а также клинических вмешательств, способных усилить боль, таких как инъекции.
- Учитывать записанные оценки боли при планировании лечения.
- У детей раннего возраста и детей с когнитивными нарушениями применять наблюдательные методики.
- Стараться не просить ребенка оценивать боль, которую он испытал давно, т. к. оценки припоминаемой боли скорее всего будут неточными.
- Оценка боли по шкале не должна заменять беседы с ребенком, всегда следует просить ребенка рассказать о боли.
- Расхождения оценок боли, данных ребенком, родителем и врачом, часто можно прояснить в ходе обсуждения.

Источник: адаптировано по (39).

2.5. Оценка других аспектов у детей с персистирующей болью

Дети, испытывающие боль, могут быть ограничены в физической активности, а также отставать в развитии, т. к. сталкиваются с трудностями в концентрации внимания и обучении. Если боль устраняется недостаточно хорошо, может страдать их качество жизни, что приводит к нарушению физических функций, тревоге, страху, стрессу и нарушениям сна (52, 53). Помимо оценки интенсивности боли, ее длительности, частоты и локализации, следует также оценивать эмоциональное состояние ребенка. Для оценки этих различных функций у детей существуют общие и специализированные для различных заболеваний методики. Они применимы не ко всем клиническим ситуациям, но часто используются для оценки эффективности вмешательств в клинических исследованиях.

У детей и подростков с персистирующей болью может быть нарушена простая активность, такая как сидение или ходьба, или более сложная, например, бег и занятия спортом. Персистирующая и рецидивирующая боль существенно влияет на социальные функции детей и подростков (52, 54–56). Поэтому важно выяснить, в какой степени боль **ограничивает физическую и социальную активность** ребенка, включая школьные занятия, при начальной оценке боли и при выполнении плана по лечению боли.

Эмоциональные нарушения, такие как страх, тревога и эмоциональный стресс, могут быть как фактором риска, так и результатом боли и функциональных ограничений. Некоторые из частых признаков дистресса у детей с болью включают раздражительность, вспышки гнева, беспокойство, нарушения сна, падение успеваемости в школе, тревогу, чувство безнадежности, изменение пищевых привычек, гнев, стремление к уединению, избегание друзей и т. д. Существуют методики для оценки депрессии и тревоги у детей. Эти важные аспекты необходимо включить в комплексную оценку боли (57, 58).

Дети с персистирующей болью часто испытывают **трудности со сном**. Нарушения засыпания, частые, ночные и ранние пробуждения и плохое качество сна — некоторые из распространенных жалоб (59, 60). Нарушения сна могут усиливать переживание боли или быть следствием персистирующей боли.

Дети справляются с болью не так, как взрослые. Кроме того, дети старшего возраста могут справляться с болью лучше, чем младшие дети. В зависимости от возраста и темперамента некоторые дети могут уходить в себя или становиться необычно тихими, тогда как другие проявляют агрессию, вспышки гнева, злость, беспокойство или тревогу. Неэффективные негативные **механизмы реагирования** на боль могут влиять на физическое, психосоциальное и эмоциональное здоровье и качество жизни. Катастрофические мысли о боли или негативные мысли (страх боли и ее последствий) усиливают физические симптомы, интенсивность боли и вносят вклад в функциональные ограничения и психологический дистресс (61, 62).

Дети, хорошо справляющиеся с болью, проявляют активный интерес к окружающему и повседневной активности, рассматривают и трогают предметы, задают вопросы. Они проявляют меньший дистресс, чем дети с избегающим поведением (63). Важно помочь найти и освоить поведенческие навыки, которые снизят негативное влияние персистирующей боли (64).

2.6. Преодоление трудностей в оценке персистирующей боли у детей

Негативное отношение и плохое знание боли и способов ее оценки и измерения препятствуют лечению боли у детей. Это встречается при множестве ситуаций и заболеваний (65). Неадекватное обучение, языковой барьер, культурные расхождения и ограниченность ресурсов могут мешать медицинским

работникам в предоставлении базовой помощи при боли (66). Лечение боли начинается с ее распознавания и оценки. Таким образом, планирование оценки боли как неотъемлемый элемент лечения боли на всех уровнях системы здравоохранения — необходимое условие для преодоления барьеров в оценке персистирующей боли у детей.

Медицинские работники могут воспринимать оценку персистирующей боли как времязатратный процесс. Поэтому для обеспечения качественного лечения необходимо **обучать медицинских работников** важности оценки боли. Оценка боли — обязательная часть ее лечения, как оценка основных физиологических показателей при лечении заболеваний, поражающих другие системные функции. Медицинские работники должны быть обучены способам оценки и градации боли с помощью простых для применения методик, а также иметь навыки расспроса детей и ухаживающих за ними лиц. Они должны уметь оценивать другие компоненты, такие как механизмы реагирования, тревогу и качество жизни. Обучение медицинских работников также должно включать навыки опросов детей и родителей, и знание того, как преодолевать различные культурные и языковые барьеры для включения родителей и ухаживающих лиц в план лечения боли их ребенка.

Медицинские работники и семья ребенка несут **совместную ответственность** за достижение наилучших результатов. При надлежащем обучении медицинскими работниками родители и ухаживающие за ребенком лица могут помочь в оценке боли и поддержать эффективный план ее лечения.



3 СТРАТЕГИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

*РЕКОМЕНДАЦИИ УРОВНЯ «ПАЦИЕНТ»
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ*

Стратегии медикаментозного лечения, описанные в этой главе, основаны на рекомендациях, составленных Группой ВОЗ по разработке руководства. Этими рекомендациями медицинские работники и организаторы здравоохранения могут руководствоваться в вопросах медикаментозного лечения персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями. Рекомендации по лечению должны быть частью комплексного подхода, включающего также немедикаментозное лечение. Соображения, использованные при составлении клинических рекомендаций (качество данных, соотношение пользы и риска, значимость, приемлемость, осуществимость, стоимость, политика, предмет исследований) представлены в Приложении 2 «Обоснование клинических рекомендаций». Фактические данные, использованные для формулирования каждой рекомендации согласно системе GRADE, представлены в Приложении 4 «Поиск и оценка данных».

Принцип

Оптимальное лечение боли может потребовать комплексного подхода, включающего комбинированное применение ненаркотических и наркотических анальгетиков, адьювантной терапии и немедикаментозных методов. Комплексный подход осуществим даже в условиях ограниченных ресурсов.

3.1. Принципы медикаментозного лечения боли

Правильное применение обезболивающих препаратов позволяет облегчить боль у большинства детей с персистирующей болью, вызванной соматическими заболеваниями, и основано на следующих ключевых принципах:

- применение двухступенчатой стратегии;
- введение препарата через определенные интервалы времени;
- применение оптимального пути введения;
- адаптация лечения к индивидуальным потребностям ребенка.

Последние три принципа были названы ВОЗ «по часам», «через рот» и «индивидуальный подход» и были введены в 1986 г., вместе с концепцией трехступенчатой «лестницы» обезболивания. Сегодня у детей вместо трехступенчатого алгоритма предпочтение отдается двухступенчатому подходу (14).

3.2. Двухступенчатый алгоритм лечения боли

Рекомендация

1. Рекомендуется применять двухступенчатое назначение анальгетиков в зависимости от интенсивности боли у ребенка.

Строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательности

Хотя число анальгетиков, которые можно безопасно применять у детей, ограничено, обеспечить адекватное обезбоживание с помощью двухступенчатого подхода вполне осуществимо. Двухступенчатый алгоритм состоит в выборе категории обезболивающих препаратов в зависимости от интенсивности боли у ребенка: у детей с болью, оцениваемой как слабая, в качестве препаратов первой линии следует рассматривать парацетамол и ибупрофен, а у детей с умеренной или сильной болью следует рассмотреть вопрос о назначении наркотических анальгетиков.

3.2.1. Первая ступень: слабая боль

Рекомендации

2. Парацетамол и ибупрофен — препараты выбора на первой ступени обезболивания (слабая боль).
3. Для обезболивания первой ступени должны быть доступны оба препарата — и парацетамол, и ибупрофен.

Строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательности

У детей старше 3 мес., которые могут принимать препараты внутрь и у которых боль оценивается как слабая, препаратами выбора служат парацетамол и ибупрофен. У детей первых 3 мес. жизни можно применять только парацетамол.

Эффективность и безопасность других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у детей изучена недостаточно, чтобы рекомендовать их в качестве альтернативы ибупрофену. Хотя есть данные о превосходстве ибупрофена перед парацетамолом по анальгезирующему эффекту при острой боли, качество этих данных считается низким из-за того, что исследования касались острой боли, и из-за отсутствия долгосрочных данных о безопасности длительного применения этих препаратов при персистирующей боли. И парацетамол, и ибупрофен потенциально токсичны: есть опасения относительно их возможного неблагоприятного действия на почки и ЖКТ, кровоточивости при применении ибупрофена и других НПВП, также есть риск гепатотоксичности и острой передозировки при применении парацетамола.

Необходимо обеспечить доступность обоих препаратов в качестве анальгетиков первой ступени у детей со слабой болью. Эти препараты широко доступны в лекарственных формах для детей, таких как жидкие формы для приема внутрь, и относительно дешевы. Однако для обоих препаратов приоритетом должна быть разработка твердых лекарственных форм для приема внутрь. Пероральные твердые лекарственные формы лучше переносятся детьми, если их можно измельчать и разводить в жидкости. По сравнению с обычными таблетками диспергируемые формы проще давать ребенку, что облегчает задачу для медицинских работников и ухаживающих за ребенком лиц, для их приема достаточно небольшого количества воды, и можно более точно соблюдать дозировку.

3.2.2. Вторая ступень: умеренная и сильная боль

Если боль, связанная с соматическим заболеванием, оценивается как умеренная или сильная, требуется введение сильного наркотического анальгетика. Препарат выбора для второй ступени — морфин, но в качестве альтернативы морфину можно рассмотреть и сделать доступными и другие сильные опиоиды на случай непереносимых побочных эффектов.

Решение о назначении и введении наркотических анальгетиков минуя анальгетики первой ступени должно быть обосновано клинической оценкой интенсивности боли у ребенка, тщательным анализом вызванных болью ограничений, причиной боли, ожидаемым прогнозом и другими аспектами. Руководство по применению морфина и других сильных наркотических анальгетиков представлено в разделах 3.6–3.13 и Приложении 1.

3.2.3. Вопросы, связанные с двухступенчатым подходом

Двухступенчатый подход — более эффективный алгоритм медикаментозного лечения персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями, чем трехступенчатая «лестница обезболивания», введенная ВОЗ в 1986 г. При трехступенчатом подходе для лечения умеренной боли рекомендовалось применять слабый опиоид кодеин, тогда как при двухступенчатом в этих случаях предлагается применять низкие дозы сильных наркотических анальгетиков.

У детей польза применения эффективного сильного наркотического анальгетика перевешивает пользу опиоидов средней силы (см. сведения о кодеине во вставке 3.1), а связанные с применением сильных наркотических анальгетиков риски, хотя и известны, приемлемы по сравнению с неопределенностью, связанной с ответом на кодеин и трамадол у детей.

Однако при появлении новых данных о безопасности и эффективности трамадола и других слабых наркотических анальгетиков для лечения персистирующей боли у детей двухступенчатая стратегия может быть пересмотрена.

Вставка 3.1. Препараты, исключенные из перечня рекомендованных для обезболивания у детей

Кодеин

Кодеин — широкодоступный «слабый» опиоид, который ранее рекомендовался для лечения умеренной боли. Однако с ним связаны хорошо известные проблемы с безопасностью и эффективностью, обусловленные генетической вариабельностью его биотрансформации.

Кодеин — препарат-предшественник, который превращается в активный метаболит морфин с помощью фермента CYP2D6. Эффективность препарата-предшественника зависит от количества образующегося активного метаболита. Вариабельность экспрессии ферментов, участвующих в биотрансформации препаратов-предшественников, может привести к существенным индивидуальным и этническим различиям скорости образования активных метаболитов и их концентрации в плазме. У плода активность CYP2D6 отсутствует или составляет менее 1% активности у взрослых. Она повышается после рождения, но до 5-летнего возраста, по оценкам, не превышает 25% активности у взрослых. В связи с этим, обезболивающий эффект кодеина у новорожденных и детей младшего возраста очень низкий или отсутствует.

Кроме того, доля лиц с низкой активностью фермента, необходимого для перехода препарата в активную форму, в разных этнических группах составляет от 1 до 30 %, что приводит к неэффективности кодеина не только у большого числа детей, но и взрослых (67, 68). С другой стороны, у лиц с высокой скоростью метаболизма кодеина существует риск тяжелой опиоидной токсичности, связанной с быстрым и неконтролируемым превращением кодеина в морфин (69).

Недостаток данных о других опиоидах средней силы

Еще один анальгетик с опиоидными эффектами, который рассматривается в лечении умеренной боли, — трамадол. Однако на сегодня данных о его сравнительной эффективности и безопасности у детей нет. Кроме того, в ряде стран трамадол не лицензирован для применения у детей. Необходимы дополнительные исследования трамадола и других наркотических анальгетиков средней силы.

3.3. Введение анальгетика через равные промежутки времени

Принцип

Если боль присутствует постоянно, анальгетик следует давать через равные промежутки времени («по часам», а не «по необходимости»), наблюдая за побочными эффектами.

При персистирующей боли анальгетик следует давать по расписанию, через регулярные промежутки времени, а не «по необходимости», если только болевые приступы не характеризуются полной непредсказуемостью появления и периодичности. Поэтому дети должны получать анальгетики с регулярными интервалами, с добавлением «спасительных доз» на случай перемежающейся и прорывной боли. Рекомендации по лечению прорывной боли представлены в разделе 3.11 «Лечение прорывной боли».

3.4. Оптимальный путь введения анальгетика

Лекарственные препараты следует вводить детям самым простым, самым эффективным и наименее болезненным способом, поэтому пероральные лекарственные формы самые удобные, к тому же прием внутрь — наименее затратный путь введения. Выбор других путей введения, например, внутривенного (в/в), подкожного (п/к), ректального или чрескожного, в случаях, когда пероральное введение невозможно, должен быть основан на оценке клинической ситуации, доступности препаратов и предпочтений пациента. Внутримышечный (в/м) путь введения болезненный и его следует избегать. При ректальном пути введения биодоступность парацетамола и морфина переменна, что ограничивает его применение (70). Применимость различных путей введения препаратов зависит от условий. Рекомендации о путях введения наркотических анальгетиков второй ступени приведены в разделе 3.10 «Пути введения».

3.5. Выбор лечения боли в соответствии с индивидуальными потребностями ребенка

Принцип

Для каждого ребенка лечение должно подбираться индивидуально; в частности, это касается подбора дозы наркотических анальгетиков.

Доза наркотических анальгетиков должна подбираться на индивидуальной основе, ее следует постепенно повышать до достижения необходимого обезболивающего эффекта, следя за реакцией пациента на препарат. Заранее предсказать определенную или максимальную дозу опиоидов для каждого конкретного случая нельзя. Правильная доза должна подбираться вместе с пациентом для достижения по возможности наилучшего обезболивания при приемлемых для пациента побочных эффектах.

3.5.1. Ненаркотические анальгетики

Применение парацетамола и ибупрофена (и других НПВП) должно быть ограничено рекомендованной схемой дозирования для детей соответствующего возраста и массы тела, чтобы избежать серьезной токсичности (табл. 3.1 и Приложение 1 «Фармакологические профили»).

Следует учитывать некоторые состояния, влияющие на способность ребенка метаболизировать парацетамол и ибупрофен, такие как недостаточность питания, плохой нутритивный статус и прием других препаратов.

Таблица 3.1. Ненаркотические анальгетики, применяемые для лечения боли у детей разных возрастных групп

Препарат	Доза (пероральный путь)			Максимальная суточная доза
	Новорожденные (возраст 0–29 дней)	Дети в возрасте от 30 дней до 3 мес.	Дети в возрасте от 3 мес. до 12 лет	
Парацетамол	5–10 мг/кг каждые 6–8 ч ^а	10 мг/кг каждые 4–6 ч ^а	10–15 мг/кг каждые 4–6 ч ^{а,б}	У детей от 0 до 12 лет: 4 дозы в сутки
Ибупрофен			5–10 мг/кг каждые 6–8 ч	У детей от 1 до 12 лет: 40 мг/кг/сут

^а Дети с недостаточностью питания или плохим нутритивным статусом более подвержены токсичности при стандартных схемах дозирования в связи со снижением активности глутатион-содержащего фермента, обеспечивающего естественную детоксикацию.

^б Максимальная разовая доза составляет 1 г.

3.5.2. Наркотические анальгетики

Для выбора дозы морфина или других сильных наркотических анальгетиков, обеспечивающей адекватное обезболивание при приемлемой степени побочных эффектов, необходимо постепенно повышать ее до эффективной. В отличие от парацетамола и НПВП доза наркотических анальгетиков не лимитирована, поскольку их обезболивающий эффект не ограничен (нет эффекта «потолка» анальгезии). Правильная доза — та, которая обеспечивает облегчение боли у конкретного ребенка. Цель подбора дозы до достижения обезболивающего эффекта — найти дозу, при которой ребенок не будет испытывать боль в период времени между двумя дозами, используя минимально эффективную. Наилучшим способом это достигается путем частой оценки обезболивающего эффекта у ребенка и коррекции дозы анальгетика при необходимости.

Доза опиоидов, которая эффективно устраняет боль, у разных детей широко варьирует, и может в разное время различаться у одного и того же ребенка. Поэтому доза должна подбираться на основании оценки интенсивности боли у ребенка. У некоторых детей может потребоваться частое введение больших доз опиоидов; эти дозы могут считаться приемлемыми, если побочные эффекты минимальны или устранимы

с помощью других препаратов. Если у пациента развиваются непереносимые побочные эффекты, такие как тошнота, рвота, сонливость или спутанность сознания, следует попробовать другой наркотический анальгетик.

Начальные дозы указаны в табл. 3.2–3.4 (см. ниже). Более подробная информация представлена в Приложении 1 «*Фармакологические профили*». Начав с дозы, указанной в табл. 3.2–3.4, ее следует корректировать на индивидуальной основе до эффективной (максимальной дозы нет, если только дальнейшее повышение невозможно из-за неустраиваемых побочных эффектов). В амбулаторных условиях дозу следует повышать не более, чем на 50 % за 24 ч. При тщательном наблюдении за пациентом опытный врач может увеличить дозу более, чем на 50 % (до 100 %). Напомним, что 1 миллиграмм (мг) = 1000 микрограмм (мкг).

Длительное применение наркотических анальгетиков обычно сопровождается запором, поэтому пациенты также должны получать в профилактических целях комбинацию слабительных, размягчающих каловые массы и стимулирующих перистальтику.

3.6. Сильные наркотические анальгетики, необходимые для лечения боли

Рекомендация

4. Для облегчения умеренной и сильной персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями рекомендуется применение сильных наркотических анальгетиков.
Строгая рекомендация, низкий уровень доказательности

Нет другого класса препаратов, помимо сильных наркотических анальгетиков, которые были бы эффективны в лечении умеренной и сильной боли. Поэтому сильные наркотические анальгетики — необходимый элемент в лечении боли.

К сожалению, недостаток знаний о применении опиоидов у детей, как и у взрослых, и связанный с этим страх часто препятствуют лечению боли. Эффективность сильных опиоидов в лечении боли доказана; косвенные данные, полученные при лечении хронической неонкологической боли у взрослых (71), а также соображения (72), подкрепившие включение морфина в *Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для детей* (ОЛСд) (73), обосновывают его применение у детей при умеренной и сильной боли. Риски, связанные с тяжелыми побочными эффектами, и смертность, связанная с ошибками лечения, реальны, однако во многом предотвратимы при хорошем обучении лечению боли и соответствующих системах управления риском.

Страны должны проанализировать и при необходимости пересмотреть свою политику и нормативно-правовую базу в отношении наличия и доступности наркотических анальгетиков для облегчения умеренной и сильной боли у детей, чтобы обеспечить медицинских работников возможностью предоставления адекватного обезболивания в соответствии с этими рекомендациями.

Вопросы, связанные с политикой, нормативными документами и системами здравоохранения, определяющими доступ к обезболиванию, рассматриваются в главе 4 «*Улучшение доступа к обезболиванию в системах здравоохранения*», Приложении 3 «*Обоснование рекомендаций для систем здравоохранения*» и Приложении 6 «*Наркотические анальгетики и международные конвенции*».

3.7. Выбор сильных наркотических анальгетиков

1

Рекомендации

5. В качестве сильного анальгетика первой линии для лечения умеренной и сильной персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями рекомендуется морфин.
6. Имеется недостаточно данных, чтобы рекомендовать какой-либо другой наркотический анальгетик как предпочтительный перед морфином в качестве опиоида первой линии.
7. Выбор другого наркотического анальгетика в качестве альтернативы морфину должен руководствоваться соображениями безопасности, доступности, стоимости и приемлемости, включая факторы, связанные с пациентом.

Строгие рекомендации, низкий уровень доказательности

2

Морфин прочно занимает место сильного опиоида первой линии: он относительно дешев и включен в ОЛСД в большом виде лекарственных форм (вставка 3.2). Доступные сравнительные данные по различным наркотическим анальгетикам и путям их введения у детей относятся к острой и послеоперационной боли. Есть необходимость в сравнительных исследованиях опиоидов с точки зрения эффективности, побочных эффектов и практической применимости у детей с персистирующей болью, вызванной соматическими заболеваниями. Лекарственные формы опиоидов с подходящей для детей дозировкой в настоящее время ограничены растворами для приема внутрь, которые зачастую готовятся фармацевтами по требованию. Доступные в настоящее время на рынке лекарственные формы опиоидов для внутривенного введения не предназначены для новорожденных и детей младшего возраста, что затрудняет их применение. Разработка лекарственных форм с более безопасным дозированием для детей раннего возраста должно стать задачей высокого приоритета.

3

Петидин (другое название — мепиридин) больше применять не следует, поскольку он считается хуже морфина из-за токсичности для ЦНС (74).

4

Вставка 3.2. Лекарственные формы морфина, включенные в Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для детей 2010 г.

- *Раствор для инъекций*: 10 мг в ампуле 1 мл (морфина гидрохлорид или морфина сульфат).
- *Гранулы (продолгованного высвобождения)* (для смешивания с водой): 20 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг, 200 мг (морфина сульфат).
- *Раствор для приема внутрь*: 10 мг/5 мл (морфина гидрохлорид или морфина сульфат).
- *Таблетки (немедленного высвобождения)*: 10 мг (морфина сульфат).
- *Таблетки (продолгованного высвобождения)*: 10 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг, 200 мг (морфина сульфат).

Источник: (73)

3.8. Лекарственные формы морфина для приема внутрь с немедленным и пролонгированным высвобождением

Рекомендации

8. Для лечения персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями настоятельно рекомендуется иметь в наличии лекарственные формы морфина для приема внутрь с немедленным высвобождением.
9. Рекомендуется также, по возможности, иметь в наличии пригодные для применения у детей лекарственные формы морфина с пролонгированным высвобождением для приема внутрь.
Строгие рекомендации, низкий уровень доказательности

В продаже имеются таблетированные лекарственные формы морфина для приема внутрь, как с немедленным, так и пролонгированным его высвобождением. Таблетки с немедленным высвобождением применяют в педиатрической практике для индивидуального подбора дозы, обеспечивающей обезболивание. Они незаменимы также в лечении эпизодической и прорывной боли.

Лекарственные формы для приема внутрь пролонгированного высвобождения позволяют увеличить интервалы между приемами и, таким образом, облегчить больному соблюдение режима приемов, уменьшив их частоту. Пероральные формы морфина пролонгированного высвобождения принимают каждые 8–12 ч (тогда как формы с немедленным высвобождением — каждые 4 ч), но для лечения прорывной боли они непригодны. Следовательно, доступность лекарственных форм морфина с немедленным высвобождением важнее, чем пролонгированных.

Если ребенок не в состоянии глотать таблетки, используют раствор морфина для приема внутрь. Таблетки пролонгированного действия нельзя дробить, резать и разжевывать, но при необходимости их можно заменить гранулами пролонгированного действия.

Несмотря на относительную дешевизну, в некоторых странах таблетки морфина с немедленным высвобождением не поступают в продажу ни в частном, ни в общественном секторе. В первую очередь, необходимо прилагать усилия к тому, чтобы сделать их доступными. По возможности, следует обеспечить доступность и морфина пролонгированного действия, т. к. это облегчает больным соблюдение режима его приема (регулярный прием «по часам»). Основные лекарственные формы для лечения боли у детей должны входить в национальные перечни препаратов первой необходимости, национальную политику и планирование по лекарственным средствам (вставка 3.3).

Вставка 3.3. Рекомендации по выбору и закупкам лекарственных форм морфина для приема внутрь

При выборе и закупке лекарственных форм морфина для лечения умеренной и сильной боли у детей предпочтение следует отдавать формам с немедленным высвобождением (таблеткам и растворам).

Жидкие формы проще для дозирования у детей раннего возраста по сравнению с таблетками, но могут оказаться дороже. Кроме того, они менее стойки, их труднее перевозить и хранить.

1

Порошок морфина для экстенпорального приготовления пероральных жидких лекарственных форм зачастую помогает преодолеть экономические и прочие препятствия применению подходящих для детей жидких лекарственных форм. Однако их изготовление требует участия фармацевта и наличия подходящих ингредиентов, обеспечивающих физическую, химическую и микробиологическую стабильность, а также соблюдения стандартов, гарантирующих качество. Приготовление препаратов на основе порошка морфина может быть предметом правового регулирования и ограничений, накладываемых на место приготовления, например, больничных или городских аптек. Экстенпоральные препараты должны готовиться в фармацевтическом учреждении и предназначены для кратковременного использования. Это следует учитывать при планировании их применения в медицинском учреждении.

2

Обеспечение доступности таблеток морфина пролонгированного действия должно быть вторым этапом после того, как обеспечена доступность лекарственных форм с немедленным высвобождением. Пролонгированные формы не позволяют подобрать дозу индивидуально, следовательно, не могут быть единственно доступными в педиатрической практике.

3

Таблетки пролонгированного действия нельзя разжевывать, дробить и резать, поэтому при закупках таких таблеток для применения у детей следует руководствоваться дозировками препаратов пролонгированного высвобождения, указанными в *Примерном перечне ВОЗ основных лекарственных средств для детей 2010 г.* (вставка 3.2).

3.9. Смена наркотических анальгетиков

4

В клинической практике и в медицинской литературе термины «смена наркотических анальгетиков» и «чередование наркотических анальгетиков» часто используются с разными или взаимозаменяемыми значениями. В настоящем руководстве под сменой наркотических анальгетиков подразумевается *клиническая практика перехода от одного наркотического анальгетика к другому в связи с недостаточным обезболивающим действием и/или дозолимитирующими побочными эффектами*. Под «чередованием наркотических анальгетиков» имеется в виду *практика замены одного опиоида другим согласно заранее составленному плану для предупреждения потенциальных нежелательных эффектов и сокращения необходимости увеличения дозы*. Однако фактических данных, которые могли бы обосновать рекомендации о чередовании опиоидов у детей или взрослых для предотвращения побочных эффектов или повышения дозы, в настоящее время нет.

Рекомендации

10. Смена наркотического анальгетика и/или пути его введения у детей настоятельно рекомендуется при недостаточном обезболивающем эффекте, сочетающемся с непереносимыми побочными эффектами.
11. По возможности, врачам должны быть доступны помимо перорального морфина другие наркотические анальгетики и/или формы с другими дозировками.
12. Без необходимости проводить чередование опиоидов не рекомендуется.
Строгие рекомендации, низкий уровень доказательности

Целесообразность смены наркотического анальгетика у ребенка следует рассматривать только после того, как исчерпана возможность подбора оптимальной дозы. **Нерациональной смены надо избегать.** Смена оправдана только при уверенности в правильности подбора дозы и наличии непереносимых для ребенка побочных эффектов.

При смене опиоидов всегда следует обеспечивать безопасность, в особенности это касается риска передозировки опиоидов. Настоящее руководство с этой целью рекомендует рассматривать при смене опиоидов как альтернативу морфину при персистирующей боли у детей лекарственные формы фентанила, гидроморфона, метадона и оксикодона. Риски, связанные со сменой одного наркотического анальгетика на другой, считаются управляемыми, если имеются в наличии таблицы пересчета соответствующих возрасту доз и медицинские работники должным образом обучены их применению. Другие факторы, которые следует учитывать при подборе дозы и переходе с одного опиоида на другой, включают биодоступность лекарственной формы, взаимодействие с другими лекарственными средствами, почечный и печеночный клиренс и то, какой наркотический анальгетик ребенок получал для обезболивания ранее.

Приблизительное соотношение доз для пересчета при переходе с парентерального введения на прием внутрь и наоборот см. в табл. 3.5 (ниже).

3.10. Пути введения

Рекомендации

13. Рекомендованный путь введения опиоидов — прием внутрь.
14. Выбор других путей введения при невозможности приема внутрь должен учитывать клиническую оценку, доступность, выполнимость и предпочтения пациента.
15. Внутримышечного пути введения у детей следует избегать.
Строгие рекомендации, низкий уровень доказательности

Достаточных доказательств преимуществ других путей введения перед приемом внутрь нет. Опубликованные исследования касаются устранения острой или послеоперационной боли и не содержат однозначных данных для составления рекомендаций. Для выработки рекомендаций относительно использования других путей введения необходимы клинические исследования. Ценной альтернативой может быть широко используемый подкожный путь введения (путем постоянной инфузии или периодического болюсного введения через постоянный катетер).

Внутримышечного введения следует избегать при наличии других доступных путей, т. к. оно причиняет дополнительную боль. Кроме того, боясь внутримышечных инъекций, дети не просят облегчить боль и даже отрицают, что испытывают ее.

Как сказано выше, при выборе пути введения следует учитывать силу действия наркотического анальгетика. Например, интраназальное введение сильных наркотических анальгетиков для лечения прорывной боли сопряжено со значительным риском, связанным с быстрым началом действия препарата.

Практическая осуществимость использования различных путей введения зависит от условий, стоимости, наличия у персонала необходимых навыков и запаса времени для безопасного проведения обезболивания с использованием других путей помимо перорального.

Контролируемая пациентом анальгезия (КПА) — метод внутривенного или подкожного введения анальгетика. Она применима у детей приблизительно с семилетнего возраста, которые в состоянии сами ввести себе «спасительную» дозу при прорывной боли.

Заранее выбранную дозу подает в инфузионную систему компьютеризированный насос.

В целях безопасности возможность следующего введения на некоторое время блокируется. Пока оно не истечет, введение очередной дозы невозможно.

Анальгезию, контролируемую пациентом, применяют изолированно или одновременно с постоянной инфузией анальгетика. Следует заметить, что этот метод требует дорогостоящего оборудования.

3.11. Лечение прорывной боли

Рекомендации

16. Необходимо четко различать эпизодическую боль, связанную с окончанием действия препарата, спровоцированную боль, вызванную процедурой или движением, и прорывную боль.

17. Настоятельно рекомендуется при персистирующей боли у детей наряду с регулярным введением анальгетиков применять и препараты, необходимые для облегчения прорывной боли.

Строгие рекомендации, низкий уровень доказательности

Данных, которые позволили бы рекомендовать для устранения прорывной боли у детей определенный наркотический анальгетик или путь введения, недостаточно. Подходящий метод лечения нужно выбирать, исходя из клинического опыта, доступности, фармакологических аспектов и факторов, связанных с пациентом.

Прорывной называют боль, которая возникает внезапно, продолжается недолго, но обычно очень сильна. Этот тип боли часто наблюдается при злокачественных новообразованиях у пациентов, получающих, в целом, достаточное медикаментозное обезболивание, через которое боль периодически «прорывается». Его не следует путать со спровоцированной болью вследствие движений или медицинских процедур и болью при окончании действия дозы анальгетика.

В настоящее время для устранения прорывной боли у детей чаще всего используют лекарственные формы морфина с немедленным высвобождением или его внутривенное введение. «Спасительная» доза составляет 5–10 % общей суточной дозы наркотического анальгетика. Если прорывы боли повторяются, необходимо скорректировать базовую дозу морфина для регулярного введения.

Применение при прорывной боли лекарственных форм наркотических анальгетиков, вводимых другими путями, изучали при прорывной боли у взрослых, но данных в пользу их применения у детей нет. Для принятия информированных решений в будущей клинической практике необходимы исследования оптимального выбора наркотических анальгетиков и путей их введения, обеспечивающих быстрое и эффективное купирование прорывной боли у детей с персистирующей болью.

3.12. Привыкание, синдром отмены и зависимость

Привыкание к опиоидам развивается, когда организм перестает реагировать на определенную дозу лекарственного средства и для достижения прежнего эффекта приходится ее увеличивать. Этот физиологический феномен не следует путать с **синдромом зависимости**, включающим поведенческий и когнитивный компонент, в т. ч. настойчивое желание получать психотропное средство и применять его, несмотря на возможность опасных последствий, оттесняющее на второй план другие виды деятельности и обязанности (75).

При внезапной отмене наркотических анальгетиков у детей возникают неврологические симптомы, такие как раздражительность, беспокойство, бессонница, возбуждение, повышение мышечного тонуса, патологический тремор и желудочно-кишечные расстройства — тошнота, рвота, схваткообразные боли в животе, диарея, ухудшение аппетита. При **синдроме отмены** у детей наблюдаются также тахипноэ, тахикардия, лихорадка, потливость, повышение артериального давления. Существует несколько шкал количественной оценки синдрома отмены у детей, например, Шкала оценки абстинентного синдрома у новорожденных, первоначально предназначенная для оценки тяжести его симптомов у новорожденных, подвергавшихся действию опиоидов внутриматерно, но впоследствии приспособленная для применения у старших детей (76–78).

Риск синдрома отмены возрастает с увеличением продолжительности применения и доз наркотических анальгетиков. Он развивается при внезапной отмене опиоидов у длительно получавших значительные дозы детей. Чтобы не подвергать здоровье пациента существенному риску, отменять наркотические анальгетики надо постепенно. Исходя из медицинских соображений, отмену опиоидов следует проводить путем медленного снижения дозы. Если пациент получал наркотический анальгетик недолго (7–14 дней), дозу снижают на 10–20 % от первоначальной каждые 8 ч, постепенно увеличивая интервалы между введениями или приемами. После длительного применения не следует снижать дозу более, чем на 10–20 % в неделю (79, 80). Фармакологические стратегии должны дополняться оценкой выраженности синдрома отмены по специальной шкале.

3.13. Передозировка наркотических анальгетиков

Передозировка опиоидов у детей может быть обусловлена ошибкой при расчете первоначальной дозы, требующейся ребенку. Она также может возникнуть вследствие неправильного пересчета дозы при смене одного опиоида на другой, или при ошибочном применении пролонгированной формы вместо формы с немедленным высвобождением. Во избежание ошибок очень важно, чтобы медицинские работники хорошо знали, как выписывать и применять лекарственные формы наркотических анальгетиков, доступные их медицинским службам для обезболивания. Введению в практику данного учреждения или службы нового наркотического анальгетика или новой лекарственной формы должно предшествовать обучение персонала правильному обращению с ним.

При передозировке наркотических анальгетиков у ребенка может развиваться угнетение дыхания, которое обычно сопровождается классическим симптомом точечных зрачков и может перейти в кому. Специфическим антидотом наркотических анальгетиков является налоксон, но его неосторожное применение может повлечь за собой синдром отмены опиоидов. При умеренной передозировке наркотического анальгетика налоксон вводят на фоне поддерживающей вентиляции легких, начиная

с 1 мкг/кг с последующим постепенным увеличением дозы, например каждые 3 мин., до достижения необходимой. После этого для поддержания сознания до прекращения действия избыточной дозы наркотического анальгетика может потребоваться инфузия низкой дозы налоксона при тщательном мониторинге (81).

У детей, получающих регулярное лечение опиоидами в связи с болью, и у детей с привыканием к ним, налоксон следует применять осторожно, чтобы не вызвать возобновления резкой боли или синдрома отмены. Дозы налоксона, необходимые для устранения передозировки опиоида, у таких пациентов ниже, чем дозы, обычно применяющиеся при опиоидной интоксикации и передозировке у детей, не получавших наркотические анальгетики (Приложение 1 «*Фармакологические профили*»).

1

2

3

4

Таблица 3.2. Начальные дозы наркотических анальгетиков для ранее не получавших их новорожденных

Препарат	Путь введения	Начальная доза
Морфин	В/в инъекция ^а	25–50 мкг/кг каждые 6 ч
	П/к инъекция	25–50 мкг/кг каждые 6 ч
	В/в инфузия	Начальная в/в доза ^а 25–50 мкг/кг, затем 5–10 мкг/кг/ч 100 мкг/кг каждые 6 ч или 4 ч
Фентанил	В/в инъекция ^б	1–2 мкг/кг каждые 2–4 ч ^с
	В/в инфузия ^б	Начальная в/в доза ^с 1–2 мкг/кг, затем 0,5–1 мкг/кг/ч

^аВнутривенно морфин следует вводить медленно, не быстрее, чем за 5 мин.

^бДозы для в/в введения новорожденным основаны на данных, касающихся лечения острой боли и доз, вызывающих седацию. У новорожденных на самостоятельном дыхании применяют меньшие дозы.

^сВнутривенно фентанил вводят медленно, за 3–5 мин.

Таблица 3.3. Начальные дозы наркотических анальгетиков для детей от 1 мес. до 1 года, ранее их не получавших

Препарат	Путь введения	Начальная доза
Морфин	Внутрь (немедленное высвобождение)	80–200 мкг/кг каждые 4 ч
	В/в инъекция ^а	1–6 мес.: 100 мкг/кг каждые 6 ч
	П/к инъекция	6–12 мес.: 100 мкг/кг каждые 4 ч (максимальная разовая доза 2,5 мг)
	В/в инфузия ^а	1–6 мес.: Начальная в/в доза: 50 мкг/кг, затем: 10–30 мкг/кг/ч 6–12 мес.: Начальная в/в доза: 100–200 мкг/кг, затем: 20–30 мкг/кг/ч
	П/к инфузия	1–3 мес.: 10 мкг/кг/ч 3–12 мес.: 20 мкг/кг/ч
Фентанил ^б	В/в инъекция	1–2 мкг/кг каждые 2–4 ч ^с
	В/в инфузия	Начальная в/в доза 1–2 мкг/кг ^с , затем 0,5–1 мкг/кг/ч
Оксикодон	Внутрь (немедленное высвобождение)	50–125 мкг/кг каждые 4 ч

^аВнутривенно морфин следует вводить медленно, не быстрее, чем за 5 мин.

^бДозы фентанила для в/в введения детям грудного возраста основаны на данных, касающихся лечения острой боли и доз, вызывающих седацию.

^сВнутривенно фентанил вводят медленно, за 3–5 мин.

Таблица 3.4. Начальные дозы наркотических анальгетиков для детей в возрасте от 1 года до 12 лет, ранее их не получавших

Препарат	Путь введения	Начальная доза
Морфин	Внутрь (немедленное высвобождение)	1–2 года: 200–400 мкг/кг каждые 4 ч 2–12 лет: 200–500 мкг/кг каждые 4 ч (максимально 5 мг)
	Внутрь (пролонгированные формы)	200–800 мкг/кг каждые 12 ч
	В/в инъекция ^а	1–2 года: 100 мкг/кг каждые 4 ч 2–12 лет: 100–200 мкг/кг каждые 4 ч (максимально 2,5 мг)
	П/к инъекция	
	В/в инфузия	Начальная в/в доза: 100–200 мкг/кг ^а , затем 20–30 мкг/кг/ч
	П/к инфузия	20 мкг/кг/ч
Фентанил	В/в инъекция	1–2 мкг/кг ^б , повторять введение каждые 30–60 мин.
	В/в инфузия	Начальная в/в доза 1–2 мкг/кг ^б , затем 1 мкг/кг/ч
Гидроморфон ^с	Внутрь (немедленное высвобождение)	30–80 мкг/кг каждые 3–4 ч (максимальная разовая доза 2 мг)
	В/в инъекция ^д или п/к инъекция	15 мкг/кг каждые 3–6 ч
Метадон ^е	Внутрь (немедленное высвобождение)	Первые 2–3 дозы 100–200 мкг/кг каждые 4 ч, затем каждые 6–12 ч (максимальная начальная разовая доза 5 мг) ^ф
	В/в инъекция ^г и п/к инъекция	
Оксикодон	Внутрь (немедленное высвобождение)	125–200 мкг/кг каждые 4 ч (максимальная разовая доза 5 мг)
	Внутрь (пролонгированная форма)	5 мг каждые 12 ч

^а Внутривенно морфин следует вводить медленно, не быстрее, чем за 5 мин.

^б Фентанил следует вводить медленно, за 3–5 мин.

^с Гидроморфон — сильный наркотический анальгетик со значительной разницей доз для приема внутрь и внутривенного введения. При смене пути введения следует быть чрезвычайно внимательным. При смене парентерального введения гидроморфона на прием внутрь дозу постепенно увеличивают, т. к. она может превышать вводившуюся внутривенно в 5 раз.

^д Внутривенно гидроморфон вводят медленно, за 2–3 мин.

^е В связи со сложной природой и широкими индивидуальными колебаниями показателей фармакокинетики метадона его могут использовать только имеющие опыт его применения врачи.

^ф Дозу метадона первоначально индивидуально подбирают, как и в случае других сильных наркотических анальгетиков. Через 2–3 дня после того, как найдена эффективная доза, ее уменьшают на 50 % для предотвращения нежелательных эффектов, вызванных его накоплением. Затем дозу увеличивают с интервалами 1 нед. и более, максимально на 50 %.

^г Внутривенно метадон следует вводить медленно, за 3–5 мин.

1

2

3

4

Таблица 3.5. Приблизительные соотношения доз при парентеральном введении и приеме внутрь

Препарат	Отношение доз (парентерально: внутрь)
Морфин	1: 2 – 1: 3
Гидроморфон	1: 2 – 1: 5 ^a
Метадон	1: 1 – 1: 2

^aГидроморфон — сильный наркотический анальгетик со значительной разницей доз для приема внутрь и внутривенного введения. При смене пути введения следует быть чрезвычайно внимательным. При смене парентерального введения гидроморфона на прием внутрь дозу постепенно увеличивают, при этом для приема внутрь часто требуется повысить почти в 5 раз по сравнению с дозой для в/в введения.

3.14. Адьювантные средства

Лечение боли не является основным предназначением адьювантных препаратов, однако при некоторых видах болевого синдрома они оказывают обезболивающее действие. Их применяют совместно с анальгетиками для усиления обезболивающего эффекта. Исследования для оценки возможности применения различных категорий лекарственных средств как адьювантных обезболивающих проводились при персистирующей боли и в определенных случаях, например, при нейропатической боли, боли в костях и боли, обусловленной мышечным спазмом.

3.14.1. Стероиды

Рекомендация

18. Применение кортикостероидов в качестве адьювантного средства для лечения персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями не рекомендуется.
Нестрогая рекомендация, очень низкий уровень доказательности

Исследований, поддерживающих целесообразность адьювантного использования кортикостероидов для лечения боли у детей, не опубликовано. Как известно, кортикостероиды оказывают побочное действие, особенно при длительном применении. Кортикостероиды показаны только в особых случаях, таких как перитуморальный отек, внутричерепная гипертензия при опухолях ЦНС и нейропатическая боль при сдавлении спинного мозга или периферических нервов.

3.14.2. Боль в костях

БИСФОСФОНАТЫ

Рекомендация

19. Применение бисфосфонатов в качестве адьювантного средства для лечения боли в костях у детей не рекомендуется.
Нестрогая рекомендация, очень низкий уровень доказательности

Систематических обзоров, рандомизированных контролируемых исследований и других исследований применения бисфосфонатов при боли в костях у детей не опубликовано. У взрослых, по данным одного систематического обзора, бисфосфонаты оказывают умеренное обезболивающее действие у пациентов с болезненными метастазами в костях (82). Однако у взрослых применение бисфосфонатов связано с потенциально опасными нежелательными явлениями, такими как остеонекроз челюсти. Чтобы оценить возможность их использования при боли в костях у детей, необходимы дополнительные данные об их эффективности и безопасности.

3.14.3. Нейропатическая боль

Данные об исследовании и частоте нейропатической боли у детей ограничены. Многие нейропатические состояния, распространенные у взрослых, такие как диабетическая нейропатия, постгерпетическая невралгия, невралгия тройничного нерва, у детей встречаются редко. Спектр нейропатических болевых синдромов у детей иной и включает комплексный региональный болевой синдром, фантомную боль в конечностях, повреждение спинного мозга, травматическую и послеоперационную нейропатическую боль, дегенеративные нейропатии (например, синдром Гийена—Барре) (9).

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

В настоящее время не представляется возможным дать какие-либо рекомендации за или против применения трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в качестве адъювантных средств для лечения нейропатической боли у детей.

Трициклические антидепрессанты. Клинический опыт и данные исследований у взрослых свидетельствуют в пользу применения трициклических антидепрессантов, таких как амитриптилин или нортриптилин, для лечения нейропатической боли, такой как постгерпетическая невралгия и диабетическая нейропатия (83). Однако, хотя фактических данных в пользу применения антидепрессантов для лечения боли у детей нет, накоплен большой клинический опыт применения амитриптилина для лечения боли у детей. Амитриптилин широко доступен, недорог и включен в ОЛСд для депрессивных состояний. Основные риски, связанные с передозировкой трициклических антидепрессантов, подробно описаны. У взрослых нежелательные эффекты трициклических антидепрессантов могут быть значительными и стать причиной прекращения лечения ими нейропатической боли.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Опубликованы немногочисленные данные, свидетельствующие об эффективности новых СИОЗС при нейропатической боли у взрослых (83). Относительно их применения с целью обезболивания у детей данных нет. Применение СИОЗС при депрессии у детей и подростков сопровождается повышенным риском суицидных намерений и поведения, но правильно спланированных исследований этого риска не проводилось (84). Флуоксетин включен в ОЛСд для применения в качестве антидепрессанта у детей старше 8 лет (85)

Необходимы исследования безопасности и эффективности трициклических антидепрессантов, СИОЗС и антидепрессантов нового класса — ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина при нейропатической боли у детей.

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

В настоящее время не представляется возможным дать рекомендации по применению каких-либо противосудорожных препаратов в качестве адъювантных средств для лечения нейропатической боли у детей.

Фактические данные о применении противосудорожных средств для лечения нейропатической боли у детей отсутствуют. Систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований у детей не найдено.

Карбамазепин. При нейропатической боли у взрослых карбамазепин применяют широко (86). Накоплен и большой опыт его применения у детей для лечения эпилептических приступов противосудорожного средства. Карбамазепин входит в ОЛСд в качестве противосудорожного средства и широко применяется.

Габапентин. Габапентин зарегистрирован для применения в качестве противосудорожного средства у детей старше 3 лет, но предложен и для применения при нейропатической боли. Однако сравнительных исследований с карбамазепином и исследований его потенциала как адъювантного средства в лечении персистирующей боли у детей не проводили. Кроме того, данные исследований у взрослых опубликованы не полностью, а систематический обзор оценок эффективности габапентина в лечении нейропатической боли у взрослых еще только предстоит выполнить (87).

Для оценки безопасности и эффективности карбамазепина и габапентина как адъювантных препаратов для лечения нейропатической боли у детей необходимы клинические исследования.

КЕТАМИН

В настоящее время не представляется возможным дать рекомендации относительно пользы и риска применения кетамина как адъюванта для наркотических анальгетиков при лечении нейропатической боли у детей.

Немногочисленных опубликованных данных об использовании субанестетических (низких) доз кетамина в дополнение к сильным наркотическим анальгетикам при злокачественных новообразованиях у взрослых недостаточно для того, чтобы рекомендовать их для клинической практики (88). Исследований применения кетамина в дополнение к наркотическим анальгетикам при персистирующей боли у детей не опубликовано. Необходимо провести исследования эффективности и безопасности субанестетических (низких) доз кетамина, чтобы изучить его потенциал в качестве адъюванта наркотических анальгетиков при рефрактерной боли у детей (т. е. боли, недостаточно реагирующей на все или некоторые формы лечения) и побочные эффекты. Кетамин входит в ОЛСд как анестетик.

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

В настоящее время не представляется возможным дать рекомендации относительно пользы и риска системного применения местных анестетиков при персистирующей нейропатической боли у детей.

У взрослых, по некоторым данным, внутривенное введение лидокаина и прием внутрь его аналога мексилетина эффективнее плацебо ослабляют нейропатическую боль (89). У детей исследований не проводилось, поэтому необходимы дальнейшие исследования эффективности и безопасности системного применения местных анестетиков у детей с нейропатической болью различной этиологии.

3.14.4. Боль при мышечном спазме и спастичности

В настоящее время не представляется возможным дать рекомендации относительно применения бензодиазепинов и/или баклофена в качестве адъювантного средства при лечении боли у детей с мышечным спазмом и спастичностью.

Как баклофен, так и бензодиазепины давно применяют для лечения мышечного спазма и спастичности, несмотря на отсутствие доказательств их эффективности (90, 91). Точно так же, нет четких доказательств целесообразности применения баклофена и бензодиазепинов при боли, связанной с мышечным спазмом (72).

3.15. Направления исследований

Необходимы дополнительные данные о долгосрочном применении наркотических анальгетиков у детей, а также сравнительные исследования опиоидов у детей. Учитывая общую нехватку такого рода исследований у новорожденных и детей раннего и старшего возраста, в помощь научному сообществу были определены направления исследований по ряду приоритетных аспектов медикаментозного лечения боли. Выполнение исследований у детей возможно при условии применения приемлемой и правильной методологии. Приоритетные направления, выявленные Группой разработки рекомендаций для исследований по медикаментозным методам лечения боли у детей, представлены в Приложении 5 «*Направления исследований*».

1

2

3

4

4

УЛУЧШЕНИЕ ДОСТУПА К ОБЕЗБОЛИВАНИЮ В СИСТЕМАХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

4.1. Право на здоровье, право на избавление от устранимой боли

Устав ВОЗ определяет здоровье как *«состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или увечий»*. Обладание наивысшим достижимым уровнем здоровья является одним из основных прав любого человека, независимо от религии, расы, политических убеждений, экономического или социального статуса. Устав также утверждает, что здоровье всех людей — основной фактор достижения мира и безопасности и зависит от максимально возможного сотрудничества отдельных лиц и государств.

Конвенция Организации Объединенных Наций по правам ребенка (1989 г.) признает *«право ребенка на пользование наиболее совершенными услугами системы здравоохранения и средствами лечения болезней и восстановления здоровья»*. Страны, подписавшие Конвенцию, *«стремятся обеспечить, чтобы ни один ребенок не был лишен своего права на доступ к подобным услугам здравоохранения»* (92).

Комитет ООН по экономическим, социальным и культурным правам признает как часть права на здоровье *«внимание и заботу о хронически и неизлечимо больных людях, избавление их от устранимой боли и предоставление возможности умереть с достоинством»* (93). Единая конвенция ООН о наркотических средствах от 1961 г. с поправками протокола 1972 г., устанавливающими международные меры контроля за большинством наркотических анальгетиков, говорит о том, что опиоиды являются *«необходимым средством для облегчения боли и страданий, и что должны быть приняты надлежащие меры для обеспечения наличия наркотических анальгетиков для таких целей»* (94).

Страны, подписавшие эти международные конвенции, поручают своим правительствам уважать эти права и действовать в соответствии с ними. Государственная политика в области облегчения боли должна опираться на данные обязательства.

4.2. Международные нормативные акты по наркотическим анальгетикам

Страны действуют в рамках международной нормативно-правовой базы, что означает, что необходимые для опиоидной анальгезии лекарственные препараты, такие как морфин, подлежат международному контролю в соответствии с Единой конвенцией о наркотических средствах от 1961 г. с поправками, внесенными протоколом 1972 г. Конвенция устанавливает особые требования по контролю за наркотическими веществами и подчеркивает необходимость сделать наркотические анальгетики доступными для медицинского применения, как было отмечено выше. Эта концепция подкрепляется резолюцией 2005/25 Экономического и социального совета ООН, признающей отсутствие доступа к наркотическим анальгетикам для облегчения боли у 80 % мирового населения и призывающей государства — члены ООН устранить препятствия для медицинского применения таких анальгетиков и при этом предотвратить их утечку для незаконного использования. В том же 2005 г. эта необходимость была также подтверждена резолюцией Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA 58.22 по профилактике рака и борьбе с ним.

Каждая страна, подписавшая международные конвенции по наркотическим средствам, должна соблюдать договоренности посредством обеспечения медицинского использования контролируемых веществ и предотвращения их ненадлежащего использования. Страны должны реализовать свои обязательства согласно конвенциям, в своих национальных законах и нормативных актах. Однако законы и нормативы некоторых стран могут включать положения, которые выходят за рамки

требований контроля Единой конвенции о наркотических средствах, зачастую затрудняющие доступ к наркотическим анальгетикам. Оценка существующих национальных нормативно-правовых актов и законов по контролю за наркотическими средствами является необходимым шагом в повышении доступности наркотических анальгетиков для облегчения умеренной и сильной боли. Органы власти и политики, ответственные за расширение лечения боли в системе здравоохранения, должны начать с оценки национальных нормативно-правовых актов по контролю за производством, закупками, хранением, распределением, выписыванием, отпуском и введением наркотических анальгетиков. Если в стране нет нормативных актов, которые допускают предоставление опиоидов для медицинских целей, они должны быть разработаны в соответствии с Единой конвенцией о наркотических средствах. Страны, имеющие очень жесткие законы, должны прилагать усилия, чтобы сделать их менее строгими и более осуществимыми. ВОЗ разработала рекомендации по обеспечению сбалансированности национальной политики в отношении контроля опиоидных средств, в последний раз пересмотренные в 2011 г. (95).

Указания на основные аспекты, которые должны быть рассмотрены в рамках международной нормативно-правовой базы с целью обеспечения доступности наркотических анальгетиков для обезболивания, представлены в Приложении 6 «*Наркотические анальгетики и международные конвенции*». Политические и должностные лица, участвующие в деле повышения доступа к лечению боли и наркотическим анальгетикам, должны быть знакомы с международными и национальными нормативно-правовыми актами по опиоидным препаратам.

4.3. Аспекты национальной политики лечения боли

Обеспечение препаратов для лечения боли должно быть поддержано национальной политикой и нормативно-правовыми актами. Существует несколько сторон и участников национальной политики, необходимых для достижения этой цели. Помимо вопросов, связанных с контролем за наркотическими анальгетиками, страны должны рассмотреть политические приоритеты в лечении боли. Национальная политика, направленная на обеспечение лечения боли в системе здравоохранения, должна учитывать несколько аспектов, препятствующих лечению боли, в т. ч. мировоззренческие и образовательные барьеры, и затруднения, связанные с регулированием и поставками. Изменение нормативно-правовой базы по наркотическим анальгетикам, например, упрощение процедур выдачи препаратов, не приведет автоматически к повышению доступности анальгетиков, т. к. не повлияет на необоснованный страх перед употреблением опиоидов («опиофобия») среди врачей, фармацевтов, медицинских сестер, пациентов и членов их семей. Чтобы изменить подобное отношение, основные усилия должны быть направлены на обучение рациональному применению опиоидных препаратов. Аналогично, преодоление барьеров в поставках препаратов и обеспечение их экономической доступности в рамках системы здравоохранения будет иметь незначительное влияние на их использование, если не устранить образовательные и регуляторные барьеры.

Политика по совершенствованию лечения боли должна быть всесторонней в рассмотрении того, как регуляторные, образовательные и снабженческие аспекты будут влиять на лечение боли. Это означает, что правительства должны учитывать финансовые и кадровые ресурсы здравоохранения при формулировании политики и осуществлении планов по лечению боли. Адекватное лечение боли осуществимо и в странах с ограниченными ресурсами.

Ассоциации врачей, занимающихся лечением боли, общества пациентов и ухаживающих за ними лиц могут сыграть важную роль в привлечении людей, формирующих политику облегчения боли, и поддержать их усилия, направленные на улучшение доступности обезболивания как неотъемлемого компонента национальной системы здравоохранения. Анализ и исследование различных барьеров в рациональном лечении боли и доступности опиоидов возможны при привлечении всех организаций, имеющих отношение к данному вопросу (от ведомств по контролю за наркотическими средствами и министерств здравоохранения до правоохранительных органов и профессиональных объединений специалистов здравоохранения и т. д.).

4.4. Финансирование обезболивания в рамках национальной системы

Насколько это возможно, правительства должны обеспечить наличие и доступность наиболее экономически эффективного и адекватного лечения. Лечение боли требует многопрофильного подхода, сочетающего в себе медикаментозные и немедикаментозные вмешательства. Оба типа вмешательств сопряжены с затратами. Настоящее руководство было разработано с целью составления рекомендаций по медикаментозному лечению боли на основании поиска и оценки соответствующей доказательной базы. Руководство содержит информацию об основных компонентах лечения сильной и умеренной персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями. Аналогично, выбор немедикаментозного вмешательства также должен опираться на данные исследований, свидетельствующие в пользу его применения, и на соображения их экономической эффективности и практической осуществимости в сопоставлении с другими вмешательствами и национальными финансовыми и человеческими ресурсами.

Потенциал страны в предоставлении обезболивания как части права на здоровье зависит от того, как организована система финансирования здравоохранения. Прямые платежи пациентов вряд ли позволят им получить доступ к болеутоляющим средствам, а также к другим необходимым лекарствам. Исследования показали, что при системе прямых платежей цены на наркотические анальгетики в развивающихся странах выше, чем в развитых, что делает эти жизненно важные препараты еще более недоступными для нуждающихся в них пациентов (96, 97). Прямые платежи пациентов за медицинскую помощь усиливают неравенство в доступе к медицинским услугам и необходимым лекарственным средствам и создают барьеры для малообеспеченного населения (98–100). Возмещение расходов или повышение доступности лечения боли в рамках программ медицинского страхования, таких как социальное медицинское страхование или финансирование здравоохранения за счет налогов, может устойчиво гарантировать обезболивание как часть права на здоровье. Альтернативные механизмы финансирования, например коммунальные схемы медицинского страхования, могут иметь место при слабой организации институциональных структур традиционной формы медицинского страхования.

Развитие и поддержка услуг по лечению боли являются частью более широкого контекста финансирования национального здравоохранения. При планировании внедрения и поддержки услуг по лечению боли важно понимать, каким образом выделяются и предоставляются средства здравоохранения. Использование схем объединенных рисков является целесообразным подходом к оплате медицинских услуг, а также более подходящим способом развития и поддержки услуг по лечению боли на уровне первичной, специализированной и высокоспециализированной медицинской помощи, а также на местном уровне.

1

2

3

4

4.5. Оценка потребности в обезболивании

Ключевым элементом стратегического планирования является определение совокупных ресурсов и связанных с ними затрат, необходимых для организации и поддержки услуг по лечению боли на всех уровнях системы здравоохранения. Оценка потребности — это формализованная систематизированная попытка выявить значимые расхождения между необходимыми и оказываемыми услугами. Она включает документирование существенных различий между текущим и желаемым результатом и определение порядка их устранения. Оценки расходов должны включать различные сценарии увеличения количества услуг как по медикаментозным, так и по немедикаментозным вмешательствам.

Оценки потребности и затрат для улучшения медикаментозного лечения боли должны включать следующие направления:

Просветительские нужды

- *Затраты на обучение медицинских работников в сфере лечения боли.* Оценка пробелов в обучении и коррекция учебных планов по медикаментозным вмешательствам должны проводиться на уровне страны. Эти вопросы включают подготовку медсестер и фармацевтов, обновление программ медицинских учебных заведений и обучение медицинских работников на рабочих местах. После подготовки национальных рекомендаций по лечению боли требуется их распространение и подготовка национальных учебных планов.
- *Затраты на обучение всех должностных лиц и специалистов, участвующих в закупках, поставках и распределении опиоидных препаратов.* Затраты на различные виды обучения должны оцениваться с учетом целевых групп специалистов и их нужд в обучении по вопросам национальных требований к контролю за наркотическими средствами и регулированию наркотических анальгетиков. Сюда включаются медицинские работники, специалисты органов наркоконтроля и служащие правоохранительных органов. Такого рода обучение необходимо, когда вносятся изменения в национальную политику контроля, чтобы убедиться в правильности понимания и применения регламентирующих документов. Такое обучение также может потребоваться, когда неточное знание национальных нормативов контроля за наркотическими средствами создает проблемы с доступностью этих веществ для медицинского применения.
- *Просветительские затраты на продвижение и распространение информации о медицинском применении опиоидных препаратов для обезбоживания и паллиативной помощи среди населения.* Может потребоваться включение дополнительных расходов в затраты на обучение поставщиков медицинских услуг и всех должностных лиц и специалистов, играющих роль в закупках, поставках, выписывании и распределении лекарственных средств. В некоторых странах просвещение населения по медицинскому применению наркотических анальгетиков для обезбоживания может иметь важнейшее значение для преодоления заблуждений и предубежденности по отношению к этим препаратам.

Требования к цепи поставок и количественная оценка потребности

- *Затраты на оборудование, гарантирующее отсутствие утечки контролируемых опиоидных препаратов.* Меры по предотвращению незаконной торговли при хранении и распределении препаратов в частном и государственном секторах. Нормативно-правовые акты по контролю над

наркотическими средствами предписывают меры по охране опиоидных препаратов (например, хранение их в запертых шкафах) с целью предотвратить утечку контролируемых препаратов для незаконного потребления. Хотя эти охраняемые меры, которые определяются страной и не устанавливаются международными конвенциями по наркотическим средствам, должны гарантировать отсутствие утечки, они не должны препятствовать доступности препаратов для медицинского применения, как с практической, так и экономической точки зрения.

- *Затраты на препараты, их хранение и распределение.* Данные затраты должны учитываться в бюджете национальных систем здравоохранения, выделенном на поставку лекарственных средств. Системы параллельных поставок, как правило, неэффективны (101, 102).
- *Количественная оценка потребности.* Количественная оценка потребности лечения важна при планировании лечебных услуг и оценке их доступности для различных групп населения. Это основа для прогнозирования необходимого объема лекарственных средств, в частности, наркотических анальгетиков, который потребуется для услуг по обезболиванию.

Политические и регуляторные потребности

- *Оценка и модификация политики, законов и регуляторных затрат.* Эти затраты могут быть как прямыми, так и косвенными. Прямые затраты связаны с оценкой и модификацией политики и нормативов; косвенные — с распространением информации, гарантирующим, что новая политика и нормативы известны и применяются в стране и способствуют увеличению количества услуг на разных уровнях. Косвенные затраты могут частично совпадать с затратами на обучение, однако важно, чтобы правительство учитывало эти расходы в процессе планирования действий по совершенствованию лечения боли.

Аналогично, оценка затрат на внедрение и реализацию немедикаментозных вмешательств должна быть учтена и по возможности интегрирована в комплексное планирование лечения боли системой здравоохранения.

4.6. Экономия ресурсов при лечении боли

Бремя, накладываемое болью на отдельных лиц, семьи, местное сообщество и общество в целом, зачастую недооценивается. Традиционные методы оценки экономического бремени болезни, например, распространенность и заболеваемость, трудноприменимы для определения бремени острой и персистирующей боли. Кроме того, эти методы не учитывают последствия изматывающей природы боли и ее влияния на повседневную жизнь. Хроническая боль оказывает существенное влияние на трудовую занятость и производительность и часто становится причиной преждевременного ухода с рынка труда. Аналогично, персистирующая боль у детей становится причиной пропуска занятий в школе и невыхода на работу родителей или опекунов.

Оставленная без лечения боль влияет не только на пациента, но и на его семью, местное сообщество и общество в целом. Это происходит из-за того, что боль сопровождается другими симптомами, такими как депрессия, тревожность и физические ограничения, а также из-за социальной изоляции пациентов и их братьев и сестер. Адекватное лечение боли с помощью комплексного подхода, учитывающего медикаментозные, физические, поведенческие и духовные стороны, позволяет не только снять боль, но и устранить эти скрытые потери.

1

2

3

4

Таким образом, лица, определяющие политику, должны использовать системный подход к лечению боли и сделать его неотъемлемой частью государственных систем здравоохранения и социального обеспечения. Действительно, адекватное лечение боли у взрослых и детей снижает издержки для общества, положительно влияет на рациональное использование медицинских услуг и дает положительный экономический и социальный эффект для страны (103–108).

4.7. Охват лечением боли

Охват лечением боли в системе здравоохранения должен включать три уровня медицинской помощи: первичный, специализированный и высокоспециализированный. Данные рекомендации по лечению боли были разработаны как инструмент, который может использоваться в соответствии с потребностями этих трех уровней услуг. Кроме того, охват лечением боли может быть успешно расширен на уровне местного сообщества.

Подходы общественного здравоохранения на уровне местных сообществ были приняты для паллиативной помощи, особенно в условиях, когда первичное звено медицинской помощи не справляется с нагрузкой паллиативной помощи. Такой подход применяется в странах с серьезной нехваткой медицинских работников и высоким бременем заболеваний. Учитывая крайнюю ограниченность инфраструктуры и ресурсов здравоохранения, а также высокий спрос на охват услугами паллиативной помощи, организация помощи на уровне сообщества и оказание услуг на дому рассматриваются как ключевой фактор в удовлетворении потребностей в паллиативной помощи.

Некоторые страны создали сильные сети ухода на дому, работающие в сотрудничестве с системой первичной медицинской помощи, для борьбы с эпидемией ВИЧ/СПИДа и как часть комплексной помощи при онкологических и других хронических заболеваниях. Важны как правительственные инициативы внедрения паллиативной помощи, так и неправительственные, во многих случаях поддерживаемые международными организациями. Такие инициативы создали прочную базу знаний по оказанию недорогой качественной паллиативной помощи в условиях ограниченности ресурсов. Они опираются в основном на объединения членов местных сообществ, курируемых и обучаемых бригадой паллиативной помощи (109, 110).

4.8. Человеческие ресурсы для лечения боли

Лечение боли должно обеспечиваться силами имеющихся кадровых ресурсов системы здравоохранения страны. В некоторых странах наблюдается нехватка медицинского персонала и перегрузка служб здравоохранения. Странам следует рассмотреть вопрос о том, как при внедрении или расширении услуг по лечению боли на уровне местного сообщества использовать имеющиеся кадровые ресурсы экономически эффективным образом. Каждая страна строит и регулирует свою систему здравоохранения в соответствии с составом медицинского персонала (тип специалистов и их количество, уровень подготовки в сфере обезболивания, географическое распределение внутри страны, например в сельских и городских районах).

Рекомендации

20. Рекомендуется обучение медицинских работников стандартизованному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями и обращению с необходимыми для этого препаратами, в т. ч. наркотическими анальгетиками.
21. Медицинские работники должны иметь допуск к опиоидам в рамках их профессиональной компетенции и роли, исходя из общей профессиональной лицензии без каких-либо дополнительных лицензионных требований.
22. Кроме того, страны, в зависимости от ситуации, могут рассмотреть возможность привлечения представителей других профессий к диагностике, назначению, введению и/или выдаче опиоидов из соображений гибкости, эффективности, увеличения охвата услуг и/или улучшения качества медицинской помощи.
23. Условия предоставления подобного разрешения включают подтверждение компетентности, достаточной подготовки и личной ответственности при исполнении профессиональных обязанностей.

Мнение экспертов Группы разработки рекомендаций

В контексте лечения боли передача полномочий означает, что ряд мероприятий по оценке и лечению боли переходит от врачей-специалистов к другим работникам здравоохранения. Сюда можно включить и выписывание наркотических анальгетиков. Передача полномочий должна реализовываться в системах с надлежащими проверками и балансом, чтобы защитить как медицинских работников, так и людей, получающих лечение и помощь.

Некоторые страны внесли изменения в политику и нормативно-правовые акты, чтобы позволить медсестрам и клиническим служащим выписывать наркотические анальгетики с целью обеспечить охват услугами по облегчению боли. Приведенная выше рекомендация была сформулирована Группой разработки рекомендаций с учетом опубликованного и неопубликованного опыта лечения боли в национальных системах здравоохранения, а также внедрения помощи и обеспечения ее качества при других медицинских состояниях (Приложение 3 «Обоснование рекомендаций для систем здравоохранения»). Для информирования лиц, определяющих политику лечения боли, необходимы дополнительные документированные фактические данные о возможных стратегиях расширения охвата услуг при сохранении качества помощи. Всемирная организация здравоохранения разработала ряд глобальных рекомендаций по передаче полномочий, связанных с лечением ВИЧ-инфекции, общие принципы которых могут быть применимы и для передачи других полномочий в системе здравоохранения (111).

Эти глобальные рекомендации и основные принципы по передаче полномочий охватывают следующие аспекты:

- принятие подхода передачи полномочий как инициативы в области здравоохранения после изучения состояния кадровых ресурсов и их нехватки;
- создание благоприятной нормативно-правовой среды для его реализации (например, юридическое расширение прав и возможностей медицинских работников для осуществления переданных полномочий);
- обеспечение качества помощи и устойчивости данного подхода в системе здравоохранения.

4.9. Какое лечение должно быть доступным

Доказательство эффективности и безопасности для детей — необходимое условие для выбора типов препаратов и лекарственных форм, которые должны быть доступны для лечения боли у детей. При выборе из ряда препаратов со сходной эффективностью и профилем безопасности также учитываются их стоимость, доступность и практическая осуществимость их применения.

Настоящие рекомендации охватывают минимум медикаментозных вмешательств для облегчения персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями. Проведен поиск и проверка данных о применении ненаркотических и наркотических анальгетиков, а также возможных адъювантных препаратов для облегчения боли у этой группы пациентов. Как часть этого прозрачного и тщательного процесса были разработаны направления будущих исследований, призванных восполнить недостающие данные по медикаментозным вмешательствам, в качестве руководства для международного научного сообщества по исследованиям в этой сфере (Приложение 5 «*Приоритетные направления исследования*»).

Системы здравоохранения стран могут опираться на научно обоснованные рекомендации при выборе основных лекарственных средств. Каждой стране необходимо иметь свой собственный перечень основных лекарственных средств. Этот главный инструмент политики, основанный на концепции, сформулированной в Примерных списках ВОЗ основных лекарственных средств для детей и взрослых, используется для планирования наличия и доступности лекарственных средств в национальном фармацевтическом секторе. Цель национального перечня основных лекарственных средств — обеспечить минимальный список наиболее эффективных, безопасных и экономически рациональных препаратов, необходимых базовой системе здравоохранения для лечения приоритетных болезней и состояний. Выбор приоритетности болезней основывается на нынешнем и предполагаемом будущем состоянии здоровья населения в масштабах страны.

Совместно с разработкой национальных научно обоснованных рекомендаций по лечению боли, с опорой на рекомендации ВОЗ, страны должны обеспечить включение лекарств для облегчения боли у детей (соответствующих по действию и лекарственным формам) в национальный перечень основных лекарственных средств, в процессы закупок препаратов из этого перечня и схемы медицинского страхования.

При использовании опиоидов как сильнодействующих лекарственных препаратов для облегчения умеренной и сильной боли возникает риск их ненадлежащего использования или утечки, который может быть высоким или низким в зависимости от страны. Меры по снижению риска ненадлежащего использования опиоидных препаратов включают осторожность в отношении такой возможности и соответствующие предписания, в т. ч. тщательный отбор пациентов. Для предотвращения случайной передозировки со стороны членов семьи, ухаживающие лица и пациент должны быть предупреждены о необходимости хранить препараты в безопасном месте в емкостях, недоступных для детей. Следует также учитывать возможность того, что один из родителей имеет опиоидную зависимость и употребляет препараты сам.



ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОФИЛИ

В этом разделе приведены фармакологические профили ненаркотических и наркотических анальгетиков, применяемых для облегчения персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями и рассмотренных в главе 3. Сюда включен также профиль налоксона, который используется как антитод при передозировке наркотических анальгетиков.

Лекарственные формы и содержание действующего вещества в них описаны для лекарственных средств, обычно доступных на рынке. Страны могут иметь доступ к различным лекарственным формам с разным содержанием действующего вещества. В данный раздел попали препараты, выпускаемые для применения при персистирующей боли у детей. Для препаратов, входящих в *Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для детей*, включены все перечисленные лекарственные формы.

A1.1. Фентанил

АТХ-код: N01AH01

Таблетки для рассасывания: 200 мкг, 400 мкг, 600 мкг, 800 мкг, 1200 мкг, 1600 мкг (в виде цитрата).

Накожный пластырь (с медленным высвобождением действующего вещества): 12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч (в виде основания).

Раствор для инъекций: 50 мкг/мл в ампулах (в виде цитрата).

Показания: умеренная и сильная персистирующая боль.

Противопоказания: гиперчувствительность к агонистам опиоидов или любому компоненту препарата; острое угнетение дыхания; обострение бронхиальной астмы; парез кишечника; одновременный прием или период до 14 сут с окончания приема ингибиторов МАО; повышение внутричерепного давления и (или) черепно-мозговая травма без обеспечения контролируемой вентиляции легких; кома; сутки до и после операции.

Предосторожность: нарушение дыхания; не допускается быстрое введение, т. к. оно может вызвать ригидность грудной клетки и затруднение дыхания; брадикардия; бронхиальная астма; артериальная гипотензия; шок; обструктивные или воспалительные заболевания кишечника; заболевания желчных путей; судорожные расстройства; гипотиреоз; надпочечниковая недостаточность; не допускается резкая отмена после длительного лечения; сахарный диабет; нарушения сознания; острый панкреатит; миастения; нарушение функции печени; нарушение функции почек; интоксикационный психоз; пластырь: повышение сывороточной концентрации при температуре тела > 40°С.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Задачи, требующие внимания: предупредите пациента и ухаживающих за ним лиц о возможном затруднении при выполнении задач, требующих внимания и координации, например, катании на велосипеде, и связанном с этим риске.

Дозы

Начальная доза для пациентов, ранее не получавших наркотические анальгетики

В/в инъекция:

- **новорожденные и дети до 1 года** — 1–2 мкг/кг на одну дозу, вводить медленно в течение 3–5 мин, повторять каждые 2–4 ч;
- **дети от 1 до 12 лет** — 1–2 мкг/кг на одну дозу, повторять каждые 30–60 мин.

Непрерывная в/в инфузия:

- **новорожденные и дети до 1 года** — начальная доза 1–2 мкг/кг в/в болюсно (медленно в течение 3–5 мин), затем — 0,5–1 мкг/кг/ч;
- **дети от 1 до 12 лет** — начальная доза 1–2 мкг/кг в/в болюсно (медленно в течение 3–5 мин), затем 1 мкг/кг/ч (при необходимости дозу можно увеличить).

Дальнейшее лечение: после введения стартовой дозы, как указано выше, дозу нужно довести до эффективного уровня (нет ограничений по максимальной дозе), при этом максимальное повышение дозы в амбулаторных условиях составляет 50 % в сутки. Опытные врачи могут повышать дозу и на 100 % при условии наблюдения за пациентом. (Обычная доза для в/в введения — 1–3 мкг/кг/ч, некоторым детям требуется до 5 мкг/кг/ч).

Доза при прорывной боли

Таблетки для рассасывания (фентанила цитрат):

- **дети старше 2 лет и с массой тела более 10 кг** — 15–20 мкг в разовой дозе (максимум 400 мкг); если каждый день требуется купировать прорывную боль более 4 раз, необходимо откорректировать исходную дозу.

Доза при переходе с морфина на фентанил

Накожный пластырь:

- **дети от 2 лет и старше, толерантные к наркотическим анальгетикам и получающие их в дозе, эквивалентной не менее 45–60 мг/сут морфина внутрь**, — система 25 мкг/ч (или больше — на основе пересчета эквивалентной дозы фентанила, см. Примечания); перед переходом на пластырь с фентанилом ребенок должен получать стабильное обезболивание наркотическим анальгетиком короткого действия как минимум в течение 24 ч (с дополнительными дозами при прорывной боли); затем переходят на пластырь с фентанилом; через 3 сут дозу можно повысить (ориентируясь на прорывную боль); использовать соотношение: 45 мг морфина для приема внутрь эквивалентно увеличению дозы в пластыре на 12,5 мкг/ч (см. Эквивалентные дозы ниже). Пластырь меняют каждые 72 ч, смена каждые 48 ч у детей не рекомендуется.

Отмена препарата: после краткосрочной терапии (7–14 сут) дозу можно уменьшать на 10–20 % от исходной дозы каждые 8 ч, постепенно увеличивая при этом интервал между введениями. После длительного лечения допускается снижение дозы не более чем на 10–20 % в неделю (79, 80).

Нарушение функции почек: умеренное (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 10–20 мл/мин или сывороточная концентрация креатинина (СКК) 300–700 мкмоль/л) — дозу снижают на 25 %; тяжелое (СКФ < 10 мл/мин или СКК > 700 мкмоль/л) — дозу снижают на 50 %.

Нарушение функции печени: не назначать или снизить дозу, т. к. может вызвать кому.

Побочные эффекты:

- **частые** — тошнота, рвота, запор, сухость во рту, спазм желчных путей, угнетение дыхания, ригидность мышц, апноэ, миоклонические подергивания, брадикардия, артериальная гипотензия, боль в животе, потеря аппетита, диспепсия, изъязвление слизистой рта, нарушения вкуса, расширение сосудов, тревожность, спутанность сознания, потливость;
- **нечастые** — метеоризм, диарея, ларингоспазм, одышка, гиповентиляция, деперсонализация, дизартрия, амнезия, нарушения координации, парестезии, недомогание, возбуждение, тремор, мышечная слабость, артериальная гипертензия, головокружение, зуд, бронхоспазм;
- **редкие** — угнетение кровообращения, остановка сердца, икота, аритмия, парез кишечника, кровохарканье, психоз, судороги, шок, асистолия, гипертермия, атаксия, мышечные фасцикуляции, местное раздражение (пластырь).

Лекарственные взаимодействия:*

- **амиодарон** — сообщалось о выраженной брадикардии, остановке синусового узла и артериальной гипотензии;
- **β-адреноблокаторы** — сообщалось о тяжелой артериальной гипотензии;
- **блокаторы кальциевых каналов** — сообщалось о тяжелой гипотензии;
- **блокаторы/частичные агонисты наркотических анальгетиков** — может вызывать симптомы отмены наркотических анальгетиков;
- **закись азота** — возможно угнетение сердечно-сосудистой системы;
- **ингибиторы MAO*** — мощное и непредсказуемое усиление действия опиоидов;
- **ингибиторы протеазы** — могут усиливать и продлевать действие фентанила;
- **макролиды** — могут усиливать и продлевать действие фентанила;
- **налоксон*** — вызывает симптомы отмены наркотических анальгетиков;
- **налтрексон*** — вызывает симптомы отмены наркотических анальгетиков;
- **нейролептики** — возможно снижение давления в легочной артерии, гипотензия и гиповолемия;
- **противогрибковые средства группы имидазола** — могут усиливать и продлевать действие фентанила;
- **средства, угнетающие ЦНС** — аддитивный или потенцирующий эффект с фентанилом;
- **фенитоин** — может снижать концентрацию фентанила в плазме.

* Выраженный эффект.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Примечания

- Фентанил подлежит международному контролю согласно Единой конвенции о наркотических средствах 1961 г.
- Препарат доступен и в других лекарственных формах, но они не играют роли в лечении персистирующей боли у детей и поэтому здесь не рассматриваются.
- Грейпфрутовый сок может заметно повышать сывороточные концентрации фентанила, во время лечения его не употреблять не следует.
- В/в введение:
 - вводить фентанил путем в/в инъекции нужно медленно, в течение 3–5 мин; возможна непрерывная инфузия;
 - Дозы для в/в введения новорожденным, детям первого года жизни и старше основаны на информации о лечении острой боли и дозах, вызывающих седацию; пациентам без вспомогательной вентиляции легких могут потребоваться более низкие дозы.
- Накожный пластырь:
 - пластыри резервуарного типа нельзя резать, это может привести к повреждению мембраны, контролирующей скорость поступления, быстрому высвобождению фентанила и передозировке;
 - пластырь приклеивают на чистую, сухую, лишенную волос и раздражения, неповрежденную кожу на туловище или плече; через 72 ч пластырь снимают и наклеивают новый на другой участок (несколько дней использовать одно и то же место нельзя);
 - снятый пластырь складывают вдвое, клейкой стороной внутрь и передают на уничтожение в установленном порядке, т. к. на пластыре может оставаться достаточное количество фентанила, чтобы вызвать отравление у ребенка или животного, если не принять меры по правильному уничтожению отходов;
 - у истощенных детей пластыри используют с осторожностью из-за плохого всасывания;
 - у некоторых пациентов при переходе с морфина для приема внутрь на пластырь с фентанилом возникают симптомы отмены (диарея, боль в животе, тошнота, потливость, беспокойство и т. п.) несмотря на достаточное обезболивание. В таких случаях может потребоваться введение «спасительных» доз морфина до прекращения симптомов (обычно несколько суток).
- Таблетки для рассасывания (фентанила цитрат):
 - для достижения максимального контакта со слизистой таблетку помещают за щеку и постоянно перемещают вверх и вниз, время от времени перенося ее за другую щеку;
 - таблетку не нужно жевать, но необходимо, чтобы она полностью растворилась за 15 мин.
- При передозировке наркотических анальгетиков применяют налоксон в качестве антидота.

Эквивалентные дозы

Указанные суточные дозы морфина для приема внутрь считаются примерно эквивалентными накожному пластырю с фентанилом.*

- морфин (в виде соли) 45 мг/сут = фентанил 12,5 мкг (в виде пластыря)
- морфин (в виде соли) 90 мг/сут = фентанил 25 мкг (в виде пластыря)
- морфин (в виде соли) 180 мг/сут = фентанил 50 мкг (в виде пластыря)
- морфин (в виде соли) 270 мг/сут = фентанил 75 мкг (в виде пластыря)
- морфин (в виде соли) 360 мг/сут = фентанил 100 мкг (в виде пластыря).

* В этой таблице приведены консервативные (заниженные) дозы для перевода на пластырь с фентанилом; они НЕ должны использоваться для перевода с пластыря фентанила на другие обезболивающие средства — это может привести к завышению дозы нового препарата и его передозировке. Дозы для перевода с морфина для приема внутрь на пластырь с фентанилом, приведенные в таблице выше, занижены во избежание передозировки при первом применении, поэтому около 50 % пациентов требуется последующее повышение дозы.

Литература

Ashley C, Currie A, eds. *The renal drug handbook*, 3rd ed. Oxford, Radcliffe Publishing, 2009.

Clemens KE, Klaschik E. Clinical experience with transdermal and orally administered opioids in palliative care patients — a retrospective study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2007, 37:302–309.

Drugdex in Micromedex Healthcare Series [online database]. New York, NY, Thomson Reuters, 1974–2010 (<http://micromedex.hcn.net.au/mdx-full/>, accessed 6 August 2011).

Hill SR, Kouimtzi M, Stuart MC, eds. *WHO model formulary*. Geneva, World Health Organization, 2008.

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook*, 16th ed. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

eTG complete [online database]. Melbourne, Therapeutic Guidelines Limited, 2009 (<http://etg.tg.org.au/ip/>, accessed 6 August 2011).

MIMS [online database]. Sydney, UBM Medica, 2009. (<https://www.mimsonline.com.au/Search/Search.aspx>, accessed 6 August 2011).

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children 2009*. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

Twycross R, Wilcock A, eds. *Palliative care formulary*, 3rd ed. Nottingham, palliativedrugs.com, 2007

A1.2. Гидроморфон

АТХ-код: N02AA03

Раствор для инъекций: 1 мг в ампулах по 1 мл, 2 мг в ампулах по 1 мл, 4 мг в ампулах по 1 мл, 10 мг в ампулах по 1 мл (в виде гидрохлорида).

Таблетки: 2 мг, 4 мг, 8 мг (в виде гидрохлорида).

Раствор для приема внутрь: 1 мг/1 мл (в виде гидрохлорида).

Показания: умеренная и сильная персистирующая боль.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Противопоказания: гиперчувствительность к агонистам опиоидов или любому компоненту препарата; острое угнетение дыхания; обострение бронхиальной астмы; парез кишечника; одновременный прием или период до 14 сут с окончания приема ингибиторов МАО; повышение внутричерепного давления и (или) черепно-мозговая травма без обеспечения контролируемой вентиляции легких; кома; 24 ч до и после операции.

Предосторожность: нарушение дыхания; не допускается быстрое введение, т. к. оно может вызвать ригидность грудной клетки и затруднение дыхания; брадикардия; бронхиальная астма; гипотензия; шок; обструктивные или воспалительные заболевания кишечника; заболевания желчных путей; судорожные расстройства; гипотиреоз; надпочечниковая недостаточность; не допускается резкая отмена после длительного лечения; сахарный диабет; нарушения сознания; острый панкреатит; миастения; нарушение функции печени; нарушение функции почек; интоксикационный психоз.

Задачи, требующие внимания: предупредите пациента и ухаживающих за ним лиц о возможном затруднении при выполнении задач, требующих внимания и координации, например, катании на велосипеде, и связанном с этим риске.

Дозы

Начальная доза для пациентов, ранее не получавших опиоиды

Внутрь (формы с немедленным высвобождением):

- Дети 1–12 лет — начальная доза 30–80 мкг/кг на одну дозу (максимальная разовая доза 2 мг) каждые 3–4 ч.

П/к и в/в введение:

- Дети 1–12 лет — начальная доза 15 мкг/кг на одну дозу, вводить медленно, в течение минимум 2–3 мин, каждые 3–6 ч.

Дальнейшее лечение: после введения начальной дозы, как указано выше, дозу нужно откорректировать до эффективного уровня (максимальная доза не ограничивается), при этом максимальное повышение дозы в амбулаторных условиях составляет 50 % в сутки. Опытные врачи могут повышать дозу и на 100 % при условии внимательного наблюдения за ребенком.

Отмена препарата: после краткосрочной терапии (7–14 сут) дозу можно уменьшать на 10–20 % от исходной дозы каждые 8 ч, постепенно увеличивая при этом интервал между введениями. После длительного лечения допускается снижение дозы не более чем на 10–20 % в неделю (79, 80).

Нарушение функции почек: умеренное (СКФ 10–20 мл/мин или СКК 300–700 мкмоль/л) и тяжелое (СКФ < 10 мл/мин или СКК > 700 мкмоль/л) — дозу снижают; начинают с наименьшей дозы и постепенно повышают ее до достижения эффекта.

Нарушение функции печени: применять с осторожностью, снизить начальную дозу при нарушении функции любой степени.

Побочные эффекты:

- **частые** — тошнота, рвота, запор, сухость во рту, седация, спазм желчных путей, угнетение дыхания, ригидность мышц, апноэ, миоклонические подергивания, астения, головокружение, спутанность сознания, дисфория, эйфория, предобморочное состояние, зуд, сыпь, сонливость, потливость;

- **нечастые** — гипотензия, гипертензия, брадикардия, тахикардия, сердцебиение, отеки, ортостатическая гипотензия, миоз, нарушения зрения, схваткообразные боли в животе, потеря аппетита, парестезии, недомогание, возбуждение, тремор, мышечная слабость, галлюцинации, вертиго, перепады настроения, зависимость, сонливость, беспокойство, нарушения сна, головная боль, нарушения вкуса, задержка мочи, ларингоспазм, бронхоспазм;
- **редкие** — угнетение кровообращения, остановка сердца, остановка дыхания, шок, парез кишечника, эпилептические припадки.

Лекарственные взаимодействия:

- **антагонисты и частичные агонисты наркотических анальгетиков** * — могут вызывать симптомы отмены опиоидов;
- **ингибиторы MAO*** — мощное и непредсказуемое усиление действия опиоидов;
- **наллоксон*** — вызывает симптомы отмены наркотических анальгетиков;
- **налтрексон*** — вызывает симптомы отмены наркотических анальгетиков;
- **средства, угнетающие ЦНС** — аддитивный или потенцирующий эффект с гидроморфоном;
- **этанол*** — аддитивный или потенцирующий эффект с гидроморфоном; возможен смертельный исход при применении с препаратами гидроморфона с замедленным высвобождением (быстрый выброс действующего вещества);

* Выраженный эффект.

Примечания

- Гидроморфон подлежит международному контролю согласно Единой конвенции о наркотических средствах 1961 г.
- Гидроморфон — сильный опиоид, у которого между дозами для приема внутрь и в/в введения существует значительное различие. Соблюдайте максимальную осторожность при переходе с одного пути введения на другой.
- Во избежание нарушений со стороны ЖКТ принимать гидроморфон лучше с пищей или молоком.
- Выпускаются препараты с медленным высвобождением действующего вещества, но у детей они не применяются.
- При передозировке опиоидов применяют налоксон в качестве антидота.

Эквивалентные дозы

Переход с гидроморфона на морфин и наоборот

По сведениям производителя, гидроморфон для приема внутрь действует в 7,5 раз сильнее морфина, но при переходе с морфина на гидроморфон многие рекомендуют соотношение 5:1 (т. е. доза гидроморфона должна составлять $\frac{1}{5}$ от дозы морфина); при переходе с гидроморфона на морфин следует соблюдать соотношение 1:4 (т. е. доза морфина должна быть в 4 раза выше дозы гидроморфона).

Переход с парентерального введения гидроморфона на прием внутрь

При переходе с парентерального введения гидроморфона на прием внутрь эффективность доз для приема внутрь составляет менее половины эффективности доз для парентерального введения (иногда эффективность дозы для приема внутрь составляет всего $\frac{1}{5}$ от эффективности парентеральной формы). Дозу для приема внутрь часто требуется повысить почти в 5 раз по сравнению с дозой для в/в введения.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Литература

Ashley C, Currie A, eds. *The renal drug handbook*, 3rd ed. Oxford, Radcliffe Publishing, 2009.

Drugdex in Micromedex Healthcare Series [online database]. New York, NY, Thomson Reuters, 1974–2010 (<http://micromedex.hcn.net.au/mdx-full/>, accessed 6 August 2011).

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook*, 16th ed. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

MIMS [online database]. Sydney, UBM Medica, 2009 (<http://www.mimsonline.com.au/Search/Search.aspx>, accessed 10 February 2011).

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children 2009*. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

A1.3. Ибупрофен

АТХ-код: M01AE01

Таблетки: 200 мг, 400 мг.

Раствор для приема внутрь: 40 мг/мл.

Показания: слабая персистирующая боль.

Противопоказания: гиперчувствительность (включая бронхиальную астму, отек Квинке, крапивницу и аллергический ринит) к ацетилсалициловой кислоте или другим ненаркотическим анальгетикам и нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); обострение язвенной болезни, кровотечение из верхних отделов ЖКТ, тяжелая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, сердечная недостаточность.

Предосторожность: бронхиальная астма, заболевания сердца, гиповолемия (например, при гастроэнтерите или обезвоживании) — повышает риск нарушения функции почек; одновременное применение препаратов, повышающих риск кровотечений, язвенная болезнь в анамнезе, нарушения свертывания крови, аллергические заболевания, нарушение функции почек, нарушение функции печени.

Дозы

Внутрь:

- **дети от 3 мес. и старше** — 5–10 мг/кг 3–4 раза/сут во время или после еды; максимальная суточная доза — 40 мг/кг, разделенная на 4 приема.

Нарушение функции почек: легкое (СКФ 20–50 мл/мин или СКК примерно 150–300 мкмоль/л) — назначают наименьшую эффективную дозу, наблюдая за функцией почек; возможна задержка натрия и воды и ухудшение функции почек, которое может привести к почечной недостаточности; умеренное (СКФ 10–20 мл/мин или СКК 300–700 мкмоль/л) и тяжелое (СКФ < 10 мл/мин или СКК > 700 мкмоль/л) — не назначают.

Нарушение функции печени: назначают с осторожностью; повышен риск кровотечения из ЖКТ; может вызвать задержку жидкости; при тяжелых заболеваниях печени не назначают.

Побочные эффекты:

- **частые** — тошнота, диарея, диспепсия, головная боль, боль в животе, потеря аппетита, запор, стоматит, метеоризм, головокружение, задержка жидкости, повышение артериального давления, сыпь, изъязвление слизистой ЖКТ, кровотечение из ЖКТ;

- **нечастые** — крапивница, фотосенсибилизация, анафилактические реакции, нарушение функции почек;
- **редкие** — отек Квинке, бронхоспазм, поражение печени, альвеолит, легочная эозинофилия, панкреатит, нарушения зрения, полиморфная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), колит, серозный (асептический) менингит.

Лекарственные взаимодействия:

- **ацетилсалициловая кислота и другие НПВП*** — нельзя назначать одновременно, т. к. усиливаются побочные эффекты;
- **варфарин*** — может усиливаться противосвертывающее действие, повышенный риск кишечного кровотечения;
- **гепарин** — возможно повышение риска кровотечений;
- **гидрокортизон** — повышенный риск кровотечения из ЖКТ и изъязвления слизистой ЖКТ;
- **дексаметазон** — повышенный риск кровотечения из ЖКТ и изъязвления слизистой ЖКТ;
- **дигоксин** — возможно усиление сердечной недостаточности, снижение функции почек, повышение сывороточной концентрации дигоксина;
- **зидовудин** — повышенный риск гематологической токсичности;
- **левофлоксацин*** — возможно повышение риска судорог;
- **литий*** — замедленное выведение лития (повышенный риск токсичности);
- **метотрексат*** — замедленное выведение метотрексата (повышенный риск токсичности);
- **офлоксацин*** — возможно повышение риска судорог;
- **пеницилламин** — возможно повышение риска нефротоксичности;
- **преднизолон** — повышенный риск кровотечения из ЖКТ и изъязвления слизистой ЖКТ;
- **пропранолол** — снижение гипотензивного эффекта;
- **ритонавир** — возможно повышение концентрации в плазме;
- **спиринолактон** — повышается риск нефротоксичности, связанный с применением ибупрофена, снижение диуретического эффекта, может повышаться риск гиперкалиемии;
- **фенитоин*** — может усиливаться эффект фенитоина;
- **флуоксетин*** — повышенный риск кровотечений;
- **фуросемид** — повышение риска нефротоксичности ибупрофена; снижение диуретического эффекта;
- **циклоспорин*** — повышенный риск нефротоксичности;
- **эналаприл** — снижение гипотензивного эффекта, повышенный риск нарушения функции почек.

* Выраженный эффект.

Примечания

- Принимать во время или после еды.
- Ограничение по возрасту: применяется у детей старше 3 мес.

Литература

American Hospital Formulary Service drug information updates [Online database]. Gurnee, IL, Medicines Complete, 2007.

Charles L et al. *Drug information handbook, a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals*. Hudson, OH, Lexicomp, 2007.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Hill SR, Kouimtzi M, Stuart MC, eds. *WHO model formulary for children*. Geneva, World Health Organization, 2008.

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook*, 16th ed. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

Kemp CA, McDowell JM. *Paediatric pharmacopoeia*, 13th ed. Melbourne, Royal Children's Hospital, 2002.

MIMS [online database]. Sydney, UBM Medica, 2009 (<http://www.mimsonline.com.au/Search/Search.aspx>, accessed 10 February 2010).

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children 2009*. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

The selection and use of essential medicines: report of the WHO expert committee, October 2007 (including the model list of essential medicines for children). Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO Technical Report Series, No. 950; http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/TRS_950.pdf, accessed 19 January 2011).

A1.4. Метадон

АТХ-код: N07BC02

Раствор для инъекций: 10 мг/мл в ампулах (в виде гидрохлорида).

Таблетки: 5 мг, 10 мг, 40 мг (в виде гидрохлорида).

Раствор для приема внутрь: 1 мг/мл, 2 мг/мл, 5 мг/мл (в виде гидрохлорида).

Концентрированный раствор для приема внутрь: 10 мг/мл (в виде гидрохлорида).

Внимание! Ввиду сложности и индивидуальной вариативности фармакокинетики метадона, назначать его могут только врачи, имеющие опыт работы с этим препаратом. Повышение дозы допускается только при тщательном наблюдении за пациентом в течение нескольких суток.

Показания: умеренная и сильная персистирующая боль.

Противопоказания: гиперчувствительность к агонистам опиоидов или любому компоненту препарата; острое угнетение дыхания; обострение бронхиальной астмы; парез кишечника; одновременный прием или период до 14 сут с окончания приема ингибиторов MAO; повышение внутричерепного давления и (или) черепно-мозговая травма без обеспечения контролируемой вентиляции легких; кома; сутки до и после операции.

Предосторожность: нарушение дыхания; не допускается быстрое введение, т. к. оно может вызвать ригидность грудной клетки и затруднение дыхания; нарушения проводимости сердца в анамнезе, семейный анамнез внезапной смерти (рекомендуется мониторинг с помощью ЭКГ); удлинение интервала QT, бронхиальная астма, гипотензия, шок, обструктивные или воспалительные заболевания кишечника; заболевания желчных путей; судорожные расстройства; гипотиреоз; надпочечниковая недостаточность; не допускается резкая отмена после длительного лечения; сахарный диабет; нарушения сознания; острый панкреатит; миастения; нарушение функции печени; нарушение функции почек; интоксикационный психоз.

Задачи, требующие внимания: предупредите пациента и ухаживающих за ним лиц о возможном затруднении при выполнении задач, требующих внимания и координации, например, катании на велосипеде, и связанном с этим риске.

Дозы

A1

Начальная доза для пациентов, ранее не получавших опиоиды

Внутрь, п/к или в/в:

- **дети** от 1 до 12 лет — начальная доза 100–200 мкг/кг каждые 4 ч (первые 2–3 дозы), затем 100–200 мкг/кг каждые 6–12 ч; максимальная начальная разовая доза не более 5 мг. В/в вводить метадон медленно, в течение 3–5 мин.

A2

Дальнейшее лечение: после введения начальной дозы, как указано выше, дозу нужно откорректировать до эффективного уровня (максимальная доза не ограничивается), при этом максимальное повышение дозы в амбулаторных условиях составляет 50 % в сутки. Опытные врачи могут повышать дозу и на 100 % при условии внимательного наблюдения за пациентом. Впоследствии может потребоваться снижение дозы на 50 % (через 2–3 сут после установления эффективной дозы), чтобы предотвратить побочные эффекты, вызванные накоплением метадона. В дальнейшем допускается повышение дозы с интервалом в неделю и более, максимум на 50 % (см. важную информацию о подборе дозы в разделе «Примечания»).

A3

Отмена препарата: после краткосрочной терапии (7–14 сут) дозу можно уменьшать на 10–20 % от исходной дозы каждые 8 ч, постепенно увеличивая при этом интервал между введениями. После длительного лечения допускается снижение дозы не более чем на 10–20 % в неделю (79, 80).

Нарушение функции почек: тяжелое (СКФ < 10 мл/мин или СКК > 700 мкмоль/л) — дозу снижают на 50 % и повышают затем, исходя из эффективности; значительное накопление метадона при почечной недостаточности маловероятно, т. к. он выводится, главным образом, печенью.

A4

Нарушение функции печени: не назначать или снизить дозу, т. к. можно вызвать кому.

Побочные эффекты:

- **частые** — тошнота, рвота, запор, сухость во рту, спазм желчных путей, угнетение дыхания, сонливость, ригидность мышц, артериальная гипотензия, брадикардия, тахикардия, сердцебиение, отеки, ортостатическая гипотензия, галлюцинации, вертиго, эйфория, дисфория, зависимость, спутанность сознания, задержка мочи, спазм мочеточников;
- **нечастые** — беспокойство, одышка, гиповентиляция, деперсонализация, дизартрия, амнезия, нарушения координации, парестезии, недомогание, возбуждение, тремор, мышечная слабость, гипертензия, головокружение, зуд, бронхоспазм, дисменорея, ксерофтальмия, гиперпролактинемия;
- **редкие** — удлинение интервала QT, пируэтная тахикардия, гипотермия, угнетение кровообращения, остановка сердца, икота, аритмия, парез кишечника, кровохарканье, психоз, эпилептические припадки, шок, асистолия, гипертермия, атаксия, мышечные фасцикуляции, повышение внутричерепного давления.

A5

A6

Лекарственные взаимодействия:

- **абакавир** — возможно снижение концентрации метадона в плазме;
- **амиодарон** — может повышать риск удлинения интервалов QT;
- **атомоксетин** — повышенный риск желудочковых аритмий;
- **блокаторы/частичные агонисты опиоидов** — могут вызывать симптомы отмены опиоидов;

A7

- **вориконазол** — повышает концентрацию метадона в плазме;
- **зидовудин** — метадон может повышать концентрацию зидовудина;
- **ингибиторы MAO*** — мощное и непредсказуемое усиление действия опиоидов;
- **карбамазепин** — уменьшает концентрации метадона в плазме;
- **наллоксон*** — вызывает симптомы отмены наркотических анальгетиков;
- **налтрексон*** — вызывает симптомы отмены наркотических анальгетиков;
- **невирапин** — сывороточные концентрации метадона могут уменьшаться;
- **нелфинавир** — концентрация метадона в плазме уменьшается;
- **препараты, удлиняющие интервал QT** — могут повышать риск удлинения интервала QT;
- **ритонавир** — уменьшает концентрацию метадона в плазме;
- **рифампицин** — ускоряет метаболизм метадона;
- **средства, угнетающие ЦНС** — аддитивный или потенцирующий эффект с метадоном;
- **фенитоин** — ускоряет метаболизм метадона, что приводит к снижению эффективности лечения и развитию симптомов отмены;
- **фенобарбитал** — концентрация метадона в плазме уменьшается;
- **флувоксамин** — концентрация метадона в плазме может увеличиваться;
- **фосампренавир** — концентрация метадона в плазме уменьшается;
- **хинин** — может повышать риск удлинения интервала QT;
- **эфавиренз** — уменьшает концентрацию метадона в плазме;

*Выраженный эффект.

Примечания

- Метадон подлежит международному контролю согласно Единой конвенции о наркотических средствах 1961 г.
- Повышение дозы следует проводить при тщательном контроле за состоянием пациента. За счет большого объема распределения, в первые сутки требуются более высокие дозы, пока не произойдет насыщение тканей. Когда насыщение наступило, достаточно меньшей суточной дозы. Дальнейшее введение начальной дозы может привести к седации в течение нескольких суток, возможно угнетение дыхания и даже смерть.
- Принимать с соком или водой.
- Диспергируемая таблетка должна быть полностью растворена перед приемом.
- Метадон имеет длительный и переменный период полувыведения; взаимодействия с другими препаратами могут быть смертельными.
- При лечении метадоном необходимо наблюдать за пациентом во избежание токсичности, т. к. для достижения стабильной сывороточной концентрации после изменения дозы может потребоваться до 12 сут.
- Особое внимание к пациенту необходимо в начале лечения, при переводе с одного опиоида на другой и при повышении дозы.
- Возможно удлинение интервала QT или пируэтная тахикардия (особенно при высоких дозах).
- Применять препарат следует с осторожностью, т. к. влияние на дыхание длится дольше, чем обезболивающий эффект.
- При передозировке опиоидов применяют налоксон в качестве антидота.
- Так как у метадона длительный период полувыведения, для лечения передозировки может потребоваться инфузия налоксона.

Эквивалентные дозы

Соотношения доз при переходе с других опиоидов не постоянны, они зависят от предыдущего приема опиоидов и отличаются высокой вариабельностью.

Согласно опубликованным таблицам эквивалентных доз опиоидов, установленных для здоровых людей без толерантности к этим препаратам, метадон в 1–2 раза мощнее морфина в разовой дозе. Но у лиц, принимающих морфин длительное время (и в высоких дозах), мощность метадона превышает мощность морфина почти в 10 раз; метадон может быть мощнее и в 30 раз, а иногда и больше. Соотношения мощности повышаются по мере повышения дозы морфина. Если планируется лечение метадонном, нужно учитывать возможные трудности при дальнейшем переходе с метадона на другой опиоид.

При переходе с морфина сначала следует попробовать другие опиоиды, т. к. возможны неприемлемые эффекты и недостаточное обезболивание. Рекомендуется консультация с клиникой боли или службой паллиативной помощи.

Литература

Ashley C, Currie A, eds. *The renal drug handbook*, 3rd ed. Oxford, Radcliffe Publishing, 2009.

Drugdex in Micromedex Healthcare Series [Internet]. New York, NY, Thomson Reuters, 1974–2010 (<http://micromedex.hcn.net.au/mdx-full/>, accessed 6 August 2011).

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook*, 16th ed. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children 2009*. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

Sjogren P, Eriksen J. Opioid analgesics, Methadone. In: Bruera E et al. *Textbook on palliative care*. London, Hodder Arnold, 2006:382.

Toombs J, Kral L. Methadone treatment for pain states. *American Family Physician*, 2005, 71:1353–1358.

Twycross R, Wilcock A, eds. *Palliative care formulary*, 3rd ed. Nottingham, palliativedrugs.com, 2007.

A1.5. Морфин

АТХ-код: N02AA01

Раствор для приема внутрь: 2 мг/мл (в виде гидрохлорида или сульфата).

Таблетки: 10 мг (в виде сульфата).

Таблетки (продолговатого высвобождения): 10 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг, 200 мг (в виде сульфата).

Гранулы: (продолговатого высвобождения, для смешивания с водой): 20 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг, 200 мг (в виде сульфата).

Раствор для инъекций: 10 мг (в виде гидрохлорида или сульфата) в ампулах по 1 мл.

Показания: умеренная и сильная персистирующая боль.

Противопоказания: гиперчувствительность к агонистам опиоидов или любому компоненту препарата; острое угнетение дыхания; обострение бронхиальной астмы; парез кишечника; одновременный прием или период до 14 сут с окончания приема ингибиторов МАО; повышение внутричерепного давления и (или) черепно-мозговая травма без обеспечения контролируемой вентиляции легких; кома; сутки до и после операции.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Предосторожность: нарушение дыхания; не допускается быстрое введение, т. к. оно может вызвать ригидность грудной клетки и затруднение дыхания; брадикардия; бронхиальная астма; гипотензия, шок; обструктивные или воспалительные заболевания кишечника; заболевания желчных путей; судорожные расстройства; гипотиреоз; надпочечниковая недостаточность; не допускается резкая отмена после длительного лечения; сахарный диабет; нарушения сознания; острый панкреатит; миастения; нарушение функции печени; нарушение функции почек; интоксикационный психоз.

Задачи, требующие внимания: предупредите пациента и ухаживающих за ним лиц о возможном затруднении при выполнении задач, требующих внимания и координации, например, катании на велосипеде, и связанном с этим риске.

Дозы

Начальная доза для пациентов, ранее не получавших опиоиды

Внутрь (формы немедленного высвобождения):

- **дети 1–12 мес.** — 80–200 мкг/кг каждые 4 ч;
- **дети 1–2 лет** — 200–400 мкг/кг каждые 4 ч;
- **дети 2–12 лет** — 200–500 мкг/кг каждые 4 ч; максимальная начальная доза для приема внутрь 5 мг.

Внутрь (формы пролонгированного высвобождения):

- **дети 1–12 лет** — начальная доза 200–800 мкг/кг каждые 12 ч.

П/к инъекции:

- **новорожденные** — 25–50 мкг/кг каждые 6 ч;
- **дети 1–6 мес.** — 100 мкг/кг каждые 6 ч;
- **дети от 6 мес. до 2 лет** — 100 мкг/кг каждые 4 ч;
- **дети 2–12 лет** — 100–200 мкг/кг каждые 4 ч; максимальная начальная доза 2,5 мг.

В/в инъекции (вводить в течение минимум 5 мин):

- **новорожденные** — 25–50 мкг/кг каждые 6 ч;
- **дети 1–6 мес.** — 100 мкг/кг каждые 6 ч;
- **дети от 6 мес. до 12 лет** — 100 мкг/кг каждые 4 ч; максимальная начальная доза 2,5 мг.

В/в инъекции и инфузии:

- **новорожденные** — вначале *в/в инъекция* 25–50 мкг/кг (вводить в течение минимум 5 мин), затем непрерывная *в/в инфузия* 5–10 мкг/кг/ч;
- **дети 1–6 мес.** — вначале *в/в инъекция* 100 мкг/кг (вводить в течение минимум 5 мин), затем непрерывная *в/в инфузия* 10–30 мкг/кг/ч;
- **дети от 6 мес. до 12 лет** — вначале *в/в инъекция* 100–200 мкг/кг (вводить в течение минимум 5 мин), затем непрерывная *в/в инфузия* 20–30 мкг/кг/ч.

Непрерывная п/к инфузия:

- **дети 1–3 мес.** — 10 мкг/кг/ч;
- **дети от 3 мес. до 12 лет** — 20 мкг/кг/ч.

Дальнейшее лечение: после введения начальной дозы, как указано выше, дозу нужно откорректировать до эффективного уровня (максимальная доза не ограничивается), при этом максимальное повышение дозы в амбулаторных условиях составляет 50 % в сутки. Опытные врачи могут повышать дозу и на 100 % при условии внимательного наблюдения за пациентом.

Дозы при прорывной боли

Внутрь (формы немедленного высвобождения), в/в инъекция или подкожно:

- Дополнительно морфин может назначаться с требуемой частотой, в количестве максимум 5–10 % от постоянной суточной базовой дозы. Если прорывные боли возникают вновь, нужно отрегулировать постоянную базовую дозу морфина, исходя из количества, необходимого для купирования прорывной боли. При этом допустимо повышение дозы максимум на 50 % в сутки.

Отмена препарата: после краткосрочной терапии (7–14 сут) дозу можно уменьшать на 10–20 % от исходной дозы каждые 8 ч, постепенно увеличивая при этом интервал между введениями. После длительного лечения допускается снижение дозы не более чем на 10–20 % в неделю. (79, 80).

Нарушение функции почек: легкое (СКФ 20–50 мл/мин или СКК примерно 150–300 мкмоль/л) и умеренное (СКФ 10–20 мл/мин или СКК 300–700 мкмоль/л) — дозу снижают на 25 %; тяжелое (СКФ < 10 мл/мин или СКК > 700 мкмоль/л) — дозу снижают на 50 % или переводят на другой наркотический анальгетик, который в меньшей степени выводится почками, например, метадон или фентанил; усиливается и продлевается эффект; повышается нейротоксичность.

Нарушение функции печени: не назначать или снизить дозу, т. к. можно вызвать кому.

Побочные эффекты:

- **частые** — тошнота, рвота, запор, предобморочное состояние, сонливость, головокружение, седация, потливость, дисфория, эйфория, сухость во рту, потеря аппетита, спазм желчных и мочевыводящих путей, зуд, сыпь, сердцебиение, брадикардия, ортостатическая гипотензия, миоз;
- **нечастые** — угнетение дыхания (дозозависимое), тахикардия, сердцебиение;
- **редкие** — синдром гиперсекреции антидиуретического гормона, анафилактический шок.

Лекарственные взаимодействия:*

- **амитриптилин** — возможно усиление седации, может повышать концентрацию морфина в плазме;
- **блокаторы/частичные агонисты опиоидов** — могут вызывать симптомы отмены опиоидов;
- **галоперидол** — усиление седативного и гипотензивного действия;
- **диазепам** — усиление седативного эффекта;
- **метоклопрамид** — снижает действие метоклопрамида на функцию ЖКТ;
- **наллоксон*** — вызывает симптомы отмены опиоидов;
- **налтрексон*** — вызывает симптомы отмены опиоидов;
- **ритонавир*** — может повышать концентрацию морфина в плазме;
- **хлорпромазин** — усиление седативного и гипотензивного эффекта;
- **ципрофлоксацин** — производитель ципрофлоксацина не рекомендует использовать морфин для премедикации, если планируется применение для профилактики ципрофлоксацина, т. к. морфин снижает его сывороточную концентрацию.

*Выраженный эффект.

Примечания

- Морфин подлежит международному контролю согласно Единой конвенции о наркотических средствах 1961 г.
- Препараты морфина пролонгированного действия нельзя измельчать или разжевывать, ребенок должен быть в состоянии проглотить целую таблетку, в противном случае лучше назначить гранулы с пролонгированным высвобождением действующего вещества.
- П/к инъекции не делают пациентам с отеками.
- При непрерывной в/в инфузии для разбавления используют 5 % или 10 % раствор глюкозы или 0,9 % раствор натрия хлорида.
- Таблетки и капсулы с высоким содержанием действующего вещества и модифицированным его высвобождением можно использовать только у пациентов, нормально переносящих наркотические анальгетики. У пациентов, не привыкших к этим препаратам, применение таких таблеток и капсул может привести к смертельно опасному угнетению дыхания.
- При передозировке опиоидов применяют налоксон в качестве антидота.

Литература

Anderson BJ, Persson MA, Anderson M. Rationalising intravenous morphine prescriptions in children. *Acute Pain*, 1999, 2:59–67.

Bouwmeester NJ et al. Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children. *British Journal of Anaesthesia*, 2004, 92:208–217.

Charles L et al. *Drug information handbook, a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals*. Hudson, OH, Lexicomp, 2007.

Cherny NI, Foley KM, eds. Nonopioid and opioid analgesic pharmacotherapy of cancer pain. *Haematology/Oncology Clinics of North America*, 1996, 10:79–102.

De Conno F et al. The MERITO study: a multicenter trial of the analgesic effect and tolerability of normal-release oral morphine during «titration phase» in patients with cancer pain. *Palliative Medicine*, 2008, 22:214–221.

Hara Y et al. Morphine glucuronosyltransferase activity in human liver microsomes is inhibited by a variety of drugs that are co-administered with morphine. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2007, 22:103–112.

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook*, 16th ed. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

Johnson SJ. Opioid safety in patients with renal or hepatic dysfunction. *Pain treatment topics*, June 2007 (<http://pain-topics.org/pdf/Opioids-Renal-Hepatic-Dysfunction.pdf>, accessed 19 January 2011).

MIMS [online database]. Sydney, UBM Medica, 2009 (<http://www.mimsonline.com.au/Search/Search.asp>, accessed 10 February 2011).

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children 2009*. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

Ripamonti C et al. Normal release oral morphine starting dose in cancer patients with pain. *Clinical Journal of Pain*, 2009, 25:386–390.

Rossi S, ed. *Australian medicines handbook*. Adelaide, Australian Medicines Handbook Pty Ltd., 2009.

Taddio A et al. Safety of morphine in nonintubated infants in the neonatal intensive care unit. *Clinical Journal of Pain*, 2009, 25:418–422.

Ventafredda V et al. Studies on the effects of antidepressant drugs on the antinociceptive action of morphine and on plasma morphine in rat and man. *Pain*, 1990, 43:155–162.

A1.6. Налоксон

АТХ-код: V03AB15

Раствор для инъекций: 400 мкг/мл в ампулах по 1 мл (в виде гидрохлорида).

Показания: передозировка наркотических анальгетиков.

Противопоказания: к применению налоксона при передозировке наркотических анальгетиков противопоказаний нет.

Предосторожность: необходима осторожность при выборе доз, чтобы не вызвать тяжелого синдрома отмены после длительного лечения опиоидами и у детей с толерантностью к этим препаратам; сердечно-сосудистые заболевания; после операций (возможно снижение обезболивания и повышение артериального давления).

Дозы

Дозы для пациентов, толерантных к опиоидам

Внутривенно:

- **новорожденные, дети до 1 года и старше** — 1 мкг/кг повторять в течение определенного времени, например каждые 3 мин, пока ребенок не начнет дышать самостоятельно и не будет поддерживаться нормальная оксигенация; в дальнейшем может потребоваться инфузия более низкой дозы для поддержания дыхания и уровня сознания, пока не прекратятся проявления передозировки; необходимо тщательное наблюдение.

Дозы для пациентов, ранее не получавших опиоиды

Внутривенно:

- **новорожденные, дети до 1 года и старше** — 10 мкг/кг; если эффекта нет, следующая доза 100 мкг/кг (дозы во спасение); если дыхание не улучшается, нужно пересмотреть диагноз; при ухудшении дыхания могут потребоваться дополнительные дозы.

Непрерывная в/в инфузия с помощью инфузионного насоса:

- **новорожденные, дети до 1 года и старше** — 5–20 мкг/кг/ч, дозу корректируют в зависимости от эффекта.

Нарушение функции почек: выведение некоторых опиоидов и (или) их активных метаболитов (кодеин, декстропропоксифен, дигидрокодеин, морфин, петидин, оксикодон) замедляется при нарушении функции почек, что приводит к накоплению этих веществ; в таких случаях может потребоваться более длительные инфузии налоксона, чтобы ослабить эффект опиоидов.

Нарушение функции печени: коррекция дозы не требуется.

Побочные эффекты:

- **частые** — тошнота, рвота, потливость;
- **нечастые** — тахикардия, желудочковые аритмии;
- **редкие** — остановка сердца.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Лекарственные взаимодействия: известных взаимодействий, при которых не допускается одновременное применение налоксона, нет.

Примечания

- Налоксон в виде гидрохлорида можно вводить п/к (в тех же дозах, что и в/в), но только если в/в путь недоступен, при этом действие препарата развивается медленнее.
- Для непрерывной в/в инфузии налоксон разводят 5 % глюкозой или 0,9 % раствором натрия хлорида до концентрации 4 мкг/мл.
- В/в болюсно налоксон вводят в течение 30 с как неразбавленный препарат.
- Внутривенную дозу можно повторять каждые 2–3 мин до достижения эффекта.
- После первого эффекта в/в дозу можно повторять каждые 20–60 мин, т. к. действие препарата короткое.
- Налоксон нельзя назначать новорожденным, чьи матери употребляют метадон или героин.

Литература

Berde C et al. Analgesics for the treatment of pain in children. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347:1542.

Hill SR, Kouimtzi M, Stuart MC, eds. *WHO model formulary*. Geneva, World Health Organization, 2008.

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook*, 16th ed. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children* 2009. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

Rossi S, ed. *Australian medicines handbook*. Adelaide, Australian Medicines Handbook Pty Ltd., 2009.

A1.7. Оксикодон

АТХ-код: N02AA05

Таблетки: 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг (в виде гидрохлорида).

Таблетки (с модифицированным высвобождением): 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 160 мг (в виде гидрохлорида).

Капсулы: 5 мг, 10 мг, 20 мг (в виде гидрохлорида).

Раствор для приема внутрь: 1 мг/мл (в виде гидрохлорида).

Концентрированный раствор для приема внутрь: 10 мг/мл, 20 мг/мл (в виде гидрохлорида).

Показания: умеренная и сильная персистирующая боль.

Противопоказания: гиперчувствительность к агонистам опиоидов или любому компоненту препарата; острое угнетение дыхания; обострение бронхиальной астмы; парез кишечника; одновременный прием или период до 14 сут с окончания приема ингибиторов MAO; повышение внутричерепного давления и (или) черепно-мозговая травма без обеспечения контролируемой вентиляции легких; кома; сутки до и после операции.

Предосторожность: нарушение дыхания; не допускается быстрое введение, т. к. оно может вызвать ригидность грудной клетки и затруднение дыхания; брадикардия; бронхиальная астма; гипотензия; шок; обструктивные или воспалительные заболевания кишечника; заболевания желчных путей; судорожные

расстройств; гипотиреоз; надпочечниковая недостаточность; не допускается резкая отмена после длительного лечения; сахарный диабет; нарушения сознания; острый панкреатит; миастения; нарушение функции печени; нарушение функции почек; интоксикационный психоз.

Задачи, требующие внимания: предупредите пациента и ухаживающих за ним лиц о возможном затруднении при выполнении задач, требующих внимания и координации, например, катании на велосипеде, и связанном с этим риске.

Дозы

Начальная доза для пациентов, ранее не получавших опиоиды

Внутрь (немедленное высвобождение):

- **дети 1–12 мес.** — 50–125 мкг/кг каждые 4 ч;
- **дети 1–12 лет** — 125–200 мкг/кг каждые 4 ч, максимальная доза — 5 мг.

Внутрь (продолженное высвобождение)

- **дети старше 8 лет** — 5 мг каждые 12 ч;

Дальнейшее лечение: после введения начальной дозы, как указано выше, дозу нужно откорректировать до эффективного уровня (максимальная доза не ограничивается), при этом максимальное повышение дозы в амбулаторных условиях составляет 50 % в сутки. Опытные врачи могут повышать дозу и на 100 % при условии внимательного наблюдения за пациентом.

Дозы при прорывной боли

Внутрь (немедленное высвобождение):

- **дети от 1 мес. и старше** — дополнительно оксикодон можно назначать так часто, как требуется, но максимальная доза при этом не должна превышать 5–10 % от постоянной суточной базовой дозы. Если прорывные боли возникают вновь, нужно отрегулировать постоянную базовую дозу оксикодона, исходя из количества, требующегося для купирования прорывной боли. При этом допустимо повышение дозы максимум на 50 % в сутки.

Отмена препарата: после краткосрочной терапии (7–14 сут) дозу можно уменьшать на 10–20 % от исходной дозы каждые 8 ч, постепенно увеличивая при этом интервал между введениями. После длительного лечения допускается снижение дозы не более чем на 10–20 % в неделю (79, 80).

Нарушение функции почек: от легкого (СКФ 20–50 мл/мин или СКК 150–300 мкмоль/л) до тяжелого (СКФ < 10 мл/мин или СКК > 700 мкмоль/л) — может потребоваться снижение дозы; начинать нужно с наименьшей дозы, а затем постепенно повышать ее до достижения эффекта.

Нарушение функции печени: умеренное или тяжелое — дозу снижают на 50 % или не назначают оксикодон.

Побочные эффекты:

- **частые** — тошнота, рвота, запор, диарея, сухость во рту, седация, спазм желчных путей, боль в животе, потеря аппетита, диспепсия, зуд, сонливость, головокружение;

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

- **менее частые** — ригидность мышц, гипотензия, угнетение дыхания, бронхоспазм, одышка, нарушение кашлевого рефлекса, астения, беспокойство, озноб, мышечные фасцикуляции, ортостатическая гипотензия, галлюцинации, вертиго, эйфория, дисфория, головокружение, спутанность сознания;
- **нечастые** — брадикардия, тахикардия, сердцебиение, отеки, колебания настроения, зависимость, сонливость, нарушения сна, головная боль, миоз, нарушения зрения, потливость, приливы, сыпь, крапивница, беспокойство, затрудненное мочеиспускание, задержка мочи, спазм мочеточников, гастрит, метеоризм, дисфагия, нарушение вкуса, отрыжка, икота, расширение сосудов, наджелудочковая тахикардия, обморок, амнезия, гипестезия, гипертермия, аменорея, гипотензия, парестезия, дезориентация, недомогание, возбуждение, нарушение речи, тремор, сухость кожи;
- **редкие** — повышение внутричерепного давления, угнетение кровообращения, остановка сердца, остановка дыхания, шок, парез кишечника, эпилептические припадки.

Лекарственные взаимодействия:

- **блокаторы/частичные агонисты опиоидов*** — могут вызывать симптомы отмены опиоидов;
- **ингибиторы МАО*** — мощное и непредсказуемое усиление действия опиоидов;
- **наллоксон*** — вызывает симптомы отмены опиоидов;
- **налтрексон*** — вызывает симптомы отмены опиоидов;
- **средства, угнетающие ЦНС** — аддитивный или потенцирующий эффект с оксикодон.

*Выраженный эффект.

Примечания

- Оксикодон подлежит международному контролю согласно Единой конвенции о наркотических средствах 1961 г.
- Лекарственные формы оксикодона с пролонгированным высвобождением действующего вещества нельзя измельчать или разжевывать; ребенок должен быть в состоянии проглотить целую таблетку.
- Во избежание нарушений со стороны ЖКТ оксикодон принимают во время еды.
- Под действием цитохрома CYP2D6 оксикодон частично метаболизируется до активного метаболита оксиморфона; дети с медленным или очень быстрым метаболизмом могут испытывать снижение или усиление обезболивающего действия и дозозависимые побочные эффекты.
- Таблетки с высоким содержанием действующего вещества и модифицированным его высвобождением можно использовать только у пациентов, толерантных к опиоидам. У пациентов, не привыкших к этим препаратам, применение таких таблеток и капсул может привести к смертельно опасному угнетению дыхания.
- При передозировке опиоидов применяют налоксон в качестве антидота.

Эквивалентные дозы

При переходе с морфина для приема внутрь на оксикодон для приема внутрь для расчета начальной дозы следует использовать соотношение 1,5: 1 (например, заменять 15 мг морфина на 10 мг оксикодона). В дальнейшем дозу можно повысить до достижения обезболивающего эффекта.

Литература

Ashley C, Currie A, eds. *The renal drug handbook*, 3rd ed. Oxford, Radcliffe Publishing, 2009.

Drugdex in Micromedex Healthcare Series [Internet]. New York, NY, Thomson Reuters, 1974–2010 (<http://micromedex.hcn.net.au/mdx-full/>, accessed 18 August 2011).

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook*, 16th ed. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

MIMS Online. Sydney, UBM Medica, 2009 (<http://www.mimsonline.com.au/Search/Search.asp>, accessed 10 February 2010).

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children* 2009. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

Twycross R, Wilcock A, eds. *Palliative care formulary*, 3rd ed. Nottingham, palliativedrugs.com, 2007.

A1.8. Парацетамол

АТХ-код: N02BE01

Раствор для приема внутрь: 25 мг/мл.

Суппозитории: 100 мг.

Таблетки: 100–500 мг.

Другое название — ацетаминофен.

Показания: слабая боль.

Предосторожность: нарушение функции печени, нарушение функции почек, не допускать передозировку.

Дозы

Внутрь или ректально:

- **новорожденные** — 10 мг/кг каждые 6–8 ч по необходимости, максимум — 4 дозы в сутки;
- **дети от 1 мес. и старше** — 15 мг/кг (до 1 г) каждые 4–6 ч по необходимости, максимум — 4 дозы (4 г) в сутки.

Нарушение функции печени: дозозависимая токсичность, не допускается превышение рекомендуемой суточной дозы.

Побочные эффекты:

- **редкие** — сыпь, зуд, крапивница, гиперчувствительность, анафилактические реакции, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения.
Гепатотоксичность (и реже — повреждение почек) — может возникать при передозировке парацетамола. У детей с состояниями, описанными выше, может развиваться даже при стандартных дозах.

Лекарственные взаимодействия:

- **варфарин** — регулярный длительный прием парацетамола может усиливать антикоагулянтное действие;
- **карбамазепин** — повышение риска гепатотоксичности парацетамола;
- **метоклопрамид** — усиливает всасывание парацетамола;
- **фенитоин** — повышение риска гепатотоксичности парацетамола;
- **фенобарбитал** — повышение риска гепатотоксичности парацетамола.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Примечания

- Детям до 3 мес. парацетамол давать нельзя, кроме тех случаев, когда препарат рекомендует врач.
- Встряхните суспензию перед приемом, пользуйтесь мерной ложкой, которая идет в комплекте с препаратом.
- Риск гепатотоксичности у детей при передозировке парацетамола возрастает при истощении, ожирении, лихорадочных состояниях, длительном курсе приема, плохом аппетите (касается как приема пищи, так и питья), приеме препаратов, индуцирующих активность печеночных ферментов.
- При передозировке в качестве антидота используется ацетилцистеин.

Литература

American Hospital Formulary Service drug information updates [Online database]. Gurnee, IL, Medicines Complete, 2007.

Charles L et al. *Drug information handbook, a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals*. Hudson, OH, Lexicomp, 2007.

Hill SR, Kouimtzi M, Stuart MC, eds. *WHO model formulary for children*. Geneva, World Health Organization, 2008.

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook*, 16th ed. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

MIMS [online database]. Sydney, UBM Medica, 2009 (<http://www.mimsonline.com.au/Search/Search.asp>, accessed 10 February 2011).

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children 2009*. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

Rossi S, ed. *Australian medicines handbook*. Adelaide, Australian Medicines Handbook Pty Ltd., 2009.

The selection and use of essential medicines: report of the WHO expert committee, October 2007 (including the model list of essential medicines for children). Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO Technical Report Series, No. 950;

http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/TRS_950.pdf, accessed 19 January 2011).

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В этом приложении подробно рассматриваются аспекты, которые учитывала Рабочая группа ВОЗ по разработке руководства при подготовке каждой из рекомендаций, приведенных в главе 3 («*Стратегии медикаментозного лечения*»). Они были сформулированы на встрече, прошедшей в конференц-центре фонда Рокфеллера в Белладжии (Италия) в марте 2010 г.

Рекомендации вытекают из оценки данных, собранных в Приложении 4 «*Поиск и оценка данных*», а также из дополнительных данных и факторов, таких как соотношение между пользой и риском, ценность, приемлемость, выполнимость и стоимость указанных вмешательств.

A2.1. Процесс разработки

Настоящие рекомендации были разработаны в соответствии с принципами и процедурами Комитета по обзору руководящих принципов ВОЗ (КОРП), созданного в 2007 г. для обеспечения согласованности рекомендаций ВОЗ с передовыми стандартами практики, принятыми во всем мире, включая надлежащее использование данных. Настоящие *Рекомендации ВОЗ по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями* были подготовлены в соответствии с *Руководством ВОЗ по разработке рекомендаций* и изменялись по необходимости с учетом многих сложных, касающихся детей клинических вопросов, по которым фактические данные сильно ограничены или отсутствуют (112).

Клинические вопросы и вопросы здравоохранения, которые необходимо рассмотреть при подготовке рекомендаций ВОЗ по лечению боли, были сформулированы Расширенной группой экспертов (РГЭ), состоящей из ученых и специалистов по лечению боли из разных стран. Документ, содержащий эти вопросы и описывающий планируемую структуру рекомендаций, называется *Обзорным планом для разработки рекомендаций ВОЗ по лечению хронической боли у детей* (113).

Чтобы выявить (в порядке важности) систематические обзоры рандомизированных клинических (РКИ) и обсервационных исследований персистирующей боли у детей, был предпринят тщательный поиск. Затем найденные данные были оценены РГЭ с точки зрения их полноты. На третьем этапе были изучены дополнительные исследования, предложенные РГЭ, с точки зрения их уместности, масштаба и дизайна и включены в результаты исходного поиска. Для вмешательств, по которым не было найдено ни систематических обзоров, ни РКИ, РГЭ и Группа экспертов ВОЗ по оценке лекарственных средств предоставили по запросу обсервационные (предпочтительно когортные или «случай–контроль») и фармакокинетические исследования, которые могли бы послужить основой для обсуждения этих вмешательств.

В марте 2010 г., по завершении этого процесса, Группа разработки рекомендаций (часть РГЭ), состоящая из экспертов из многих стран по разным дисциплинам, связанным с лечением боли, собралась для оценки данных и формулирования рекомендаций, определения направлений дальнейших исследований, обзора и участия в разработке отдельных глав этих рекомендаций.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Качество данных оценивалось и классифицировалось в соответствии с методологией, описанной рабочей группой GRADE (вставка 0.1 в разделе «Введение») (114). Профили и классификация собранных данных по GRADE представлены в Приложении 4 «Поиск и оценка данных».

Рекомендации формулировались с учетом не только качества данных, но и ряда других факторов, включая соотношение пользы и риска, выполнимость и стоимость вмешательств, а также этических аспектов и их влияния на политику. Группа разработки рекомендаций формулировала рекомендации после анализа и обсуждения этих вопросов и достижения консенсуса по их содержанию и строгости. Не осталось ни одного несогласованного различия в мнениях, что устранило необходимость голосования по каждой рекомендации для выявления личных предпочтений.

Рекомендации помечены как «строгие» и «нестрогие», что должно пониматься пациентами, врачами и организаторами здравоохранения в соответствии с трактовкой во вставке 0.2 (см. Введение). Рекомендации по клиническим вмешательствам составляют основу главы о медикаментозном лечении и представляют собой руководство для медицинских работников. Документация по вопросам, которые учитывались Группой разработки рекомендаций при формулировании рекомендаций, приведена в Приложении 2 «Обоснование клинических рекомендаций». Цель этого приложения — обеспечить максимальную прозрачность логическому обоснованию рекомендаций и данных в их поддержку.

A2.2. Медикаментозные вмешательства

A2.2.1. Двухступенчатый или трехступенчатый подход

Клинический вопрос

Какие существуют данные в поддержку двухступенчатого подхода в сравнении с трехступенчатым для достижения быстрого и эффективного обезболивания у детей с персистирующей болью, вызванной соматическими заболеваниями? Если данные поддерживают трехступенчатый подход, следует ли использовать кодеин или трамадол на второй ступени?

Рекомендация

1. Рекомендуется применять двухступенчатое лечение анальгетиками в соответствии с уровнем интенсивности боли у ребенка.

Строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательности.

Критерии и соображения

Качество данных

Официального сравнения двух- и трехступенчатого подхода к обезболиванию у детей не проводилось. Два препарата, которые могут быть использованы на второй ступени, имеют ряд ограничений у детей. Трамадол в целом не одобрен к применению у детей до 12 лет, т. к. данные о его эффективности и безопасности отсутствуют и не представлены на оценку контролирующими органами по лекарственным средствам.

В отношении кодеина хорошо известны вопросы безопасности и эффективности, связанные с генетической вариабельностью биотрансформации (CYP2D6), тем не менее, он одобрен и широко применяется у детей.

Неопределенность: есть — в отношении трехступенчатого медикаментозного лечения боли.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Польза и риск

Польза

Потенциальное преимущество наличия доступа к эффективным наркотическим анальгетикам перевешивает преимущества кодеина в этой возрастной группе.

Риск

Риски, связанные с применением сильных наркотических анальгетиков, известны, но приемлемы по сравнению с неопределенностью, связанной с кодеином и трамадолом.

Неопределенность: если появятся новые данные по трамадолу или другому опиоиду промежуточной силы, оценку преимуществ и рисков можно будет пересмотреть.

Ценность и приемлемость

За

Группа высоко оценивает эффективное лечение боли.

Против

Группа признает, что во многих местах существуют устойчивые препятствия доступу к сильным опиоидам, но строгая рекомендация в этом отношении поможет преодолеть эту сложность и способствовать более широкому доступу к наркотическим анальгетикам для лечения боли.

Неопределенность: нет.

Стоимость

Несмотря на то что трамадол в настоящее время не запатентован на многих рынках и в продажу запущены непатентованные препараты, в ряде стран остается проблема его регистрации для применения у детей. Кодеин легко доступен и недорог, но у неопределенной доли пациентов возможно отсутствие эффективности и проблемы безопасности. Хотя доступ к сильным наркотическим анальгетикам есть не везде, цена в целом не является большим препятствием.

Неопределенность: нет.

Выполнимость

Пригодные для дозирования у детей лекарственные формы наркотических анальгетиков доступны, за исключением доз для детей первых месяцев жизни.

Жидкие лекарственные формы позволяют легко отрегулировать дозу, но остаются вопросы стоимости, стабильности, транспортировки и хранения.

В ОЛСд 2010 г. приведены следующие лекарственные формы:

- **гранулы:** модифицированное высвобождение (для смешивания с водой), 20 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг, 200 мг;
- **раствор для инъекций:** 10 мг в ампулах по 1 мл (морфина гидрохлорид или сульфат);
- **раствор для приема внутрь:** 10 мг/5 мл (морфина гидрохлорид или сульфат);
- **таблетки:** 10 мг (морфина сульфат);
- **таблетки (пролонгированного высвобождения):** 10 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг, 200 мг (морфина сульфат).

Сильные наркотические анальгетики доступны не во всех странах.

Неопределенность: нет.

Направления исследований

1. Необходимо исследовать возможные альтернативы кодеину для использования на второй ступени трехступенчатого подхода.
2. Необходимы данные о долгосрочной безопасности парацетамола и других НПВП.

A2.2.2. Выбор между парацетамолом и другими НПВП

Клинический вопрос

Какой препарат следует использовать на первой ступени двух- или трехступенчатого подхода в лечении персистирующей боли у детей, вызванной соматическими заболеваниями, — парацетамол или другой НПВП?

Рекомендации

2. Парацетамол и ибупрофен — препараты выбора первой ступени обезболивания (легкая боль). Группа предпочла не рекомендовать ни парацетамол, ни ибупрофен как лучший выбор — оба препарата занимают свое место на первой ступени двухступенчатого подхода к обезболиванию.
3. Для обезболивания первой ступени должны быть доступны оба препарата — и парацетамол, и ибупрофен.
Строгие рекомендации; низкий уровень доказательности.

Критерии и соображения

Качество данных

Есть свидетельства за преимущества ибупрофена над парацетамолом по обезболивающему эффекту, но только при острой боли (Приложение 4 «Поиск и оценка данных», таблица GRADE 1A и другие исследования в Приложении 4, сравнивающие парацетамол и ибупрофен). Группа сочла, что эти имеют низкий уровень доказательности из-за расплывчатых критериев характеристики состояния, которое лечат, и отсутствия долгосрочных данных о безопасности. Данных о безопасности и эффективности других НПВП найдено не было.

Неопределенность: есть — т. к. отсутствуют долгосрочные сравнительные данные о безопасности.

Польза и риск

Польза

Группа признает общепринятое клиническое мнение, что парацетамол и другие НПВП показаны при разных сопровождающихся болью состояниях. Но прямых свидетельств в пользу этого подхода выявлено не было.

Риск

Долгосрочная безопасность парацетамола и других НПВП у детей не установлена. Есть опасения относительно возможной нефротоксичности, нарушений со стороны ЖКТ и кровотечений на фоне НПВП. Хорошо описан риск, связанный с острой передозировкой парацетамола. Для ибупрофена есть возрастные ограничения — его нельзя назначать детям до 3 мес.

Неопределенность: есть — в отношении данных о долгосрочной безопасности и сравнительной безопасности других НПВП, кроме ибупрофена.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Ценность и приемлемость*За*

Группа считает ценным наличие выбора между двумя препаратами (парацетамолом и ибупрофеном).

Против

Нет.

Неопределенность: нет.**Стоимость**

И парацетамол, и ибупрофен широко доступны и относительно недороги. Существуют детские лекарственные формы, например, раствор для приема внутрь, но есть необходимость в делимых и диспергируемых твердых пероральных формах для детей.

Неопределенность: нет.**Выполнимость**

Трудностей с выполнимостью не ожидается.

Неопределенность: нет.**Политика и направления исследований**

Как для парацетамола, так и для ибупрофена существуют детские лекарственные формы, но необходимо уделить внимание разработке делимых и диспергируемых твердых пероральных форм для детей.

Необходимы также данные о долгосрочной безопасности парацетамола и других НПВП у детей.

A2.2.3. Сильные наркотические анальгетики, необходимые для лечения боли**Клинический вопрос**

Каково соотношение пользы и риска (ускорение смертельного исхода, развитие зависимости, угнетение дыхания, влияние на развитие ребенка) регулярного или периодического применения морфина для обезболивания у детей с персистирующей болью, вызванной соматическими заболеваниями, по сравнению с такой же группой пациентов с персистирующей болью, не принимающих наркотических анальгетиков?

Рекомендация

4. Для облегчения умеренной и сильной персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями рекомендуется применение сильных наркотических анальгетиков.

Строгая рекомендация, низкий уровень доказательности.

Критерии и соображения

Качество данных

Несмотря на отсутствие систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований, позволяющих установить соотношение между пользой и риском применения сильных опиоидов у детей, группа учла косвенные данные об использовании наркотических анальгетиков у взрослых с хронической болью, не связанной с онкологическими заболеваниями (71).

Группа отметила следующее утверждение в поддержку включения морфина в ОЛСд 2010: «Морфин — сильный наркотический анальгетик, относящийся к препарату выбора при умеренной и сильной боли у детей, что подтверждено рядом консенсусных руководств. Существует обширный клинический опыт его использования у детей, необходимо способствовать применению морфина для обеспечения адекватного обезболивания при необходимости» (72).

Неопределенность: нет.

Польза и риск

Польза

Эффективность сильных наркотических анальгетиков для облегчения боли широко признана. Группа отметила, что в этой возрастной группе возможно проведение сравнительных исследований опиоидов при условии использования приемлемой и правильной методологии.

Риск

Риски, связанные с тяжелыми побочными эффектами и смертностью, вызванной ошибочным применением препарата, сочли корректируемыми, но необходимы дополнительные данные о долгосрочном применении у детей.

Неопределенность: нет.

Ценность и приемлемость

За

Группа считает ценным наличие доступа к эффективному лечению боли у детей.

Против

Нет.

Неопределенность: нет.

Стоимость

Доступ к сильным наркотическим анальгетикам переменчив, но стоимость не является значительным препятствием для использования многих сильных опиоидов.

Неопределенность: нет.

Выполнимость

Доступ к сильным наркотическим анальгетикам для медицинских нужд остается проблемой во всем мире. Но рациональное применение наркотических анальгетиков в странах с ограниченными финансовыми и человеческими ресурсами осуществимо и рекомендовано.

Неопределенность: нет.

Вопросы политики

Странам следует проанализировать и, при необходимости, пересмотреть политику и нормативные акты, с тем чтобы обеспечить наличие и доступность наркотических анальгетиков для облегчения умеренной и сильной боли у детей, как оговорено в преамбуле к Единой конвенции о наркотических средствах (1961 г.).

A2.2.4. Выбор сильных наркотических анальгетиков

Клинический вопрос

Какие существуют данные в поддержку применения морфина в качестве золотого стандарта среди сильных наркотических анальгетиков (особенно фентанила, гидроморфона, оксикодона и метадона) для достижения быстрого, эффективного и безопасного облегчения персистирующей боли у детей, вызванной соматическими заболеваниями?

Рекомендации

5. В качестве сильного анальгетика первой линии для лечения умеренной и сильной персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями рекомендуется морфин.
6. Имеется недостаточно данных, чтобы рекомендовать какой-либо другой наркотический анальгетик как предпочтительный перед морфином в качестве опиоида первой линии.
7. Выбор другого наркотического анальгетика в качестве альтернативы морфину должен руководствоваться соображениями безопасности, доступности, стоимости и приемлемости, включая факторы, связанные с пациентом.
Строгие рекомендации, низкий уровень доказательности.

Критерии и соображения

Качество данных

Группа отметила, что морфин доступен и используется в течение длительного времени, и данные высокого качества вряд ли будут доступны. Вторая рекомендация основана на сравнении различных опиоидов и путей их введения при острой боли и послеоперационной боли у детей (Приложение 4 «Поиск и оценка данных», таблицы GRADE 2–4, 6 и 7). Оценка качества данных была снижена из-за различий в состояниях, при которых назначался морфин, и разной длительности лечения.
Неопределенность: есть.

Польза и риск

Польза

Морфин общепризнан в качестве сильного наркотического анальгетика первой линии.

Риски

Риски хорошо описаны и считаются поддающимися коррекции.

Неопределенность: нет — для применения морфина как наркотического анальгетика первой линии;
есть — в отношении сравнительной безопасности и эффективности различных опиоидов.

Ценность и приемлемость

За

Группа считает ценным наличие доступа к эффективному лечению.

Против

Нет.

Неопределенность: нет.

Стоимость

Морфин относительно недорог, но твердые лекарственные формы пролонгированного высвобождения для приема внутрь стоят дороже.

Неопределенность: нет.

Выполнимость

В ОЛСд 2010 г. уже включен широкий спектр лекарственных форм морфина:

- **гранулы** с модифицированным высвобождением (для смешивания с водой) — 20 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг, 200 мг;
- **раствор для инъекций** — 10 мг в ампулах по 1 мл (морфина гидрохлорид или сульфат);
- **раствор для приема внутрь** — 10 мг/5 мл (морфина гидрохлорид или сульфат);
- **таблетки** — 10 мг (морфина сульфат);
- **таблетки** (с пролонгированным высвобождением) — 10 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг, 200 мг (морфина сульфат).

Неопределенность: нет.

Направления исследований

Необходимы сравнительные исследования сильных наркотических анальгетиков, включая фентанил, гидроморфон, оксикодон и метадон, для лечения персистирующей умеренной и сильной боли у детей всех возрастов, вызванной соматическими заболеваниями. Они должны рассмотреть эффективность, побочные эффекты и выполнимость лечения этими препаратами в данной возрастной группе.

Необходимы твердые лекарственные формы для приема внутрь, подходящие для применения у детей.

A2.2.5. Выбор между препаратами морфина пролонгированного и немедленного высвобождения

Клинический вопрос

Каким лекарственным формам морфина — с пролонгированным или немедленным высвобождением — следует отдавать предпочтение для достижения и поддержания эффективного и безопасного обезболивания у детей с персистирующей болью, вызванной соматическими заболеваниями?

Рекомендации

- Для лечения персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями настоятельно рекомендуется иметь в наличии лекарственные формы морфина для приема внутрь с немедленным высвобождением.
- Рекомендуется также, по возможности, иметь в наличии пригодные для применения у детей лекарственные формы морфина для приема внутрь с пролонгированным высвобождением.
Строгие рекомендации, низкий уровень доказательности.

Критерии и соображения

Качество данных

Данных в поддержку применения только морфина с немедленным высвобождением или только морфина с пролонгированным высвобождением недостаточно. Есть только данные по взрослым (Приложение 4 «Поиск и оценка данных», таблица GRADE 10). По данным Кокрановского обзора, несмотря на значимость такого сравнения, лекарственные формы морфина с немедленным и пролонгированным высвобождением сравнивались только в 15 исследованиях с 460 участниками (115). При этом ни одно из исследований не было крупным: медиана количества участников составила 27 человек (диапазон возраста — 16–73 года). Результаты этих исследований показывают, что лекарственные формы морфина с немедленным и модифицированным высвобождением одинаково облегчают боль. Неприемлемые побочные эффекты отмечены у примерно 6 % участников (взрослых), получавших морфин (в любой форме).

Неопределенность: есть — в отношении детей, т. к. в этой возрастной группе исследований не проводилось.

Польза и риск

Польза

Морфин для приема внутрь с немедленным высвобождением приходится вводить чаще, но он незаменим при лечении эпизодической или прорывной боли.

Риски

Приверженность к соблюдению режима при длительном пероральном лечении морфином с немедленным высвобождением может стать проблемой.

Неопределенность: нет.

Ценность и приемлемость

За

Группа считает ценным доступ к морфину для приема внутрь с немедленным высвобождением и отмечает, что иногда для закупок в коммерческих количествах доступны только лекарственные формы морфина для приема внутрь с пролонгированным высвобождением.

Против

Нет.

Неопределенность: нет.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Стоимость

Лекарственные формы морфина для приема внутрь с быстрым высвобождением относительно недороги, но продаются не во всех странах. Может продаваться порошок морфина для экстемпорального приготовления, но для этого нужен фармацевт и подходящие растворители, а приготовление такого препарата может быть объектом законодательных ограничений.

Необходимо исследовать стабильность таких препаратов.

Неопределенность: нет.

Выполнимость

Выполнимость может ограничиваться только рыночной доступностью лекарственных форм пролонгированного высвобождения.

Неопределенность: нет.

Направления исследований

Необходимы исследования оптимальных рецептов экстемпоральных препаратов морфина для приема внутрь. Приветствуется распространение информации о приготовлении стабильных экстемпоральных лекарственных форм.

A2.2.6. Чередование и смена наркотических анальгетиков**Клинический вопрос**

Какие существуют данные в поддержку чередования наркотических анальгетиков с целью избежать побочных эффектов и повышения доз у детей с персистирующей болью, вызванной соматическими заболеваниями?

Рекомендации

10. Смена наркотического анальгетика и/или пути его введения у детей настоятельно рекомендуется при недостаточном обезболивающем эффекте, сочетающемся с непереносимыми побочными эффектами.
11. По возможности, врачам должны быть доступны помимо перорального морфина другие наркотические анальгетики и/или формы с другими дозировками.
12. Без необходимости проводить чередование наркотических анальгетиков не рекомендуется.
Строгие рекомендации, низкий уровень доказательности.

Критерии и соображения

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Качество данных

Систематических обзоров и контролируемых рандомизированных исследований у детей по этой теме не найдено. Кокрановский обзор также не выявил при прицельном поиске РКИ, посвященных чередованию или смене наркотических анальгетиков у детей или взрослых. Для оценки текущего уровня данных были изучены найденные клинические случаи, неконтролируемые и ретроспективные исследования (116). По итогам обзора был сделан следующий вывод: несмотря на то, что у пациентов, страдающих от хронической боли, вызванной онкологическими заболеваниями, смена опиоидов может быть единственным способом усилить обезболивание и снизить токсичность, данных в поддержку этой лечебной стратегии нет или недостаточно. Систематический обзор, опубликованный в 2006 г. (117) выявил одно ретроспективное исследование смены опиоидов у 22 детей с болью, вызванной онкологическими заболеваниями. В обзоре описан положительный ответ на смену опиоидов у пациентов с непереносимостью определенного препарата, но отмечена нехватка РКИ и тот факт, что наблюдения основаны на данных неконтролируемых исследований.

Неопределенность: есть — в отношении возможного использования тактики чередования опиоидов; нет — в отношении смены препарата или пути введения при недостаточном обезболивании или неприемлемых побочных эффектах.

Польза и риск

Польза

Группа признает высокую ценность эффективного использования выбранных препаратов в адекватных дозах.

Риск

Риски подробно описаны и считаются корректируемыми. Для безопасного перехода с одного наркотического анальгетика на другой необходимы таблицы пересчета доз для разных препаратов и возрастных групп.

Неопределенность: нет.

Ценность и приемлемость

За

Группа признает высокую значимость лечения боли (в противовес отсутствию лечения) и обеспечения альтернативных препаратов при недостаточном эффекте или непереносимости побочных эффектов исходного препарата.

Против

Нет.

Неопределенность: нет.

Стоимость

Альтернативные морфину наркотические анальгетики могут быть дороже. В то же время за счет регионального колебания цен они могут оказаться даже дешевле, чем морфин.

Неопределенность: нет.

Выполнимость

Для безопасного перехода с одного опиоида на другой необходимы таблицы соответствия доз разных опиоидов для разных возрастных групп.

Неопределенность: есть.

Политика и направления исследований

Группа запрашивает обновленную версию Кокрановского обзора за 2004 г. по переходу с одного наркотического анальгетика на другой у детей, если такой обзор существует. Политика чередования опиоидов поддается проспективным исследованиям. И такие исследования поощряются. Необходимы также исследования пересчета доз при смене опиоидов для разных возрастных групп.

A2.2.7. Пути введения

Клинический вопрос

Следует ли использовать в/в, п/к, в/м, кожный, ректальный, интраназальный пути введения вместо приема внутрь для эффективного и безопасного обезболивания у детей с персистирующей болью, вызванной соматическими заболеваниями?

Рекомендации

13. Рекомендованный путь введения наркотических анальгетиков — прием внутрь.
14. Выбор других путей введения при невозможности приема внутрь должен учитывать клиническую оценку, доступность, выполнимость и предпочтения пациента.
15. Внутримышечного пути введения у детей следует избегать.

Строгие рекомендации, очень низкий уровень доказательности.

Критерии и соображения

Качество данных

Рекомендация группы не использовать в/м путь введения основана на субъективном мнении, что введение лекарственного средства не должно вызывать боль. Данных в поддержку других путей введения, кроме приема внутрь, недостаточно (Приложение 4 «Поиски оценка данных», таблицы GRADE 11–15 и другие исследования сильных опиоидов, приведенные в Приложении 4, раздел A4.3). Имеющиеся исследования касаются лечения острой и послеоперационной боли и не дают убедительных доказательств, позволяющих разработать рекомендации.

Неопределенность: есть.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Польза и риск*Польза*

Прием внутрь — обычно самый дешевый и самый удобный способ введения лекарственных средств. Широко применяется п/к путь введения (постоянная инфузия или периодическое болюсное введение через постоянный катетер).

Риск

Внутримышечный путь введения вызывает боль.

Неопределенность: нет.

Ценность и приемлемость*За*

Группа признает, что некоторые пациенты не могут принимать препараты внутрь, и в этих случаях необходимы другие пути введения.

Против

Внутримышечный путь введения считают неприемлемым, т. к. существуют другие пути.

Неопределенность: нет.

Стоимость

Препараты для приема внутрь обычно дешевле препаратов с другими путями введения. Методы контролируемой пациентом анальгезии могут требовать дорогого оборудования.

Неопределенность: нет.

Выполнимость

Выполнимость использования различных путей введения зависит от условий.

Неопределенность: нет.

Направления исследований

Необходимы исследования безопасности и эффективности различных путей введения наркотических анальгетиков.

A2.2.8. Прорывная боль**Клинический вопрос**

Какие существуют данные в пользу применения лекарственных форм морфина с немедленным высвобождением (в дополнение к регулярному базовому обезболиванию) по сравнению с другими сильными наркотическими анальгетиками и другими путями введения при прорывной боли у детей с персистирующей болью, вызванной соматическими заболеваниями?

Рекомендации

16. Необходимо четко различать эпизодическую боль, связанную с окончанием действия препарата, спровоцированную боль, вызванную процедурой или движением, и прорывную боль.
17. Настоятельно рекомендуется при персистирующей боли у детей наряду с регулярным введением анальгетиков применять и препараты, необходимые для облегчения прорывной боли.

Строгие рекомендации, очень низкий уровень доказательности.

Данных, которые позволили бы рекомендовать для устранения прорывной боли у детей определенный наркотический анальгетик или путь введения, недостаточно. Подходящий метод лечения нужно выбирать, исходя из клинического опыта, доступности, фармакологических аспектов и факторов, связанных с пациентом.

Критерии и соображения

Качество данных

Группа отметила, что применение других лекарственных форм опиоидов с различными путями введения исследовалось при прорывной боли у взрослых, но данных в поддержку такого же подхода у детей в настоящее время нет.

Неопределенность: есть.

Польза и риск

Польза

Неизвестны.

Риск

Риски применения сильных опиоидов с другими путями введения у детей с персистирующей болью не изучены.

Неопределенность: есть.

Ценность и приемлемость

За

Важно, чтобы дети с персистирующей болью получали постоянное обезболивание, и подходящий и доступный метод лечения был предусмотрен для случаев прорывной боли.

Против

Нет.

Неопределенность: нет.

Стоимость

Новые лекарственные формы с другими путями введения (кроме приема внутрь), по-видимому, будут более дорогими.

Неопределенность: есть.

A1

Выполнимость

Неизвестна.

Неопределенность: есть.

A2

Направления исследований

Необходимы исследования, позволяющие подобрать оптимальные наркотические анальгетики и пути их введения для достижения быстрого и эффективного облегчения при прорывной боли.

A2.2.9. Адъювантные средства: стероиды**Клинический вопрос**

Следует ли использовать кортикостероиды (по сравнению с плацебо) в качестве адъювантных препаратов для достижения и поддержания эффективного и безопасного обезболивания у детей с персистирующей болью, вызванной соматическими заболеваниями?

A3

Рекомендации

18. Применение кортикостероидов в качестве адъювантного средства лечения персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями не рекомендуется.

Нестрогая рекомендация, очень низкий уровень доказательности.

A4

Критерии и соображения

A5

Качество данных

Кортикостероиды показаны при лечении специфических состояний, в частности, для уменьшения отека тканей вокруг опухоли, для снижения внутричерепного давления при опухолях ЦНС, для устранения нейропатической боли, вызванной сдавливанием спинного мозга. Исследований кортикостероидов как адъювантных средств для облегчения боли у детей найдено не было.

Неопределенность: есть.

A6

Польза и риск

Польза

Неизвестны, кроме применения по специфическим показаниям.

Риски

Побочные эффекты кортикостероидов, особенно при длительном лечении, хорошо известны.

Неопределенность: нет.

A7

Направления исследований

Необходимости в исследованиях не выявлено.

A2.2.10. Адьювантные средства при боли в костях: бисфосфонаты

Клинический вопрос

Следует ли использовать бисфосфонаты в качестве адьювантного средства для достижения и поддержания эффективного и безопасного обезболивания у детей с болью в костях, вызванной соматическими заболеваниями?

Рекомендации

19. Применение бисфосфонатов в качестве адьювантного средства для лечения боли в костях у детей не рекомендуется.

Нестрогая рекомендация, очень низкий уровень доказательности.

Критерии и соображения

Качество данных

Систематических обзоров, РКИ и других исследований применения бисфосфонатов при лечении боли в костях у детей найдено не было. В одном систематическом обзоре сообщается, что у взрослых бисфосфонаты дают небольшое облегчение при боли, вызванной метастазами в костях (82).

Неопределенность: есть.

Польза и риск

Польза

Неизвестны.

Риски

Нельзя игнорировать риски, связанные с возможностью тяжелых побочных эффектов, в т. ч. остеонекрозом челюсти.

Неопределенность: есть.

Направления исследований

Необходимы исследования безопасности и эффективности бисфосфонатов в качестве адьювантных средств лечения при боли в костях у детей.

A2.2.11. Адьювантные средства при нейропатической боли: антидепрессанты

Клинический вопрос

Какие существуют данные в пользу применения amitriptyline и других трициклических антидепрессантов по сравнению с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) для достижения быстрого, эффективного и безопасного обезболивания у детей с персистирующей нейропатической болью?

Рекомендации

В настоящее время не представляется возможным дать какие-либо рекомендации за или против применения трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в качестве адъювантных средств для лечения нейропатической боли у детей.

Критерии и соображения

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Качество данных

Клиническая практика и данные исследований у взрослых поддерживают применение трициклических антидепрессантов, например, амитриптилина и нортриптилина, и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина при лечении нейропатической боли (83). Данных, чтобы утверждать, что более новые СИОЗС могут быть эффективны при нейропатической боли у взрослых, недостаточно (83). Данных о применении антидепрессантов для лечения боли у детей нет, но есть обширный клинический опыт использования амитриптилина для лечения боли у детей.

Неопределенность: есть.

Польза и риск

Польза

Неизвестны.

Риск

Риски, связанные с передозировкой трициклических антидепрессантов, хорошо известны.

Показано, что применение СИОЗС у детей и подростков с депрессией связано с повышенным риском суицидальных намерений и поведения, но этот риск не оценивался в исследованиях, дизайн которых позволял бы измерить явление суицида как исхода и определить, изменяют ли СИОЗС риск завершения суицида (84). Флуоксетин включен в ОЛСд для применения в качестве антидепрессанта у детей старше 8 лет.

Неопределенность: есть.

Направления исследований

Необходимы исследования безопасности и эффективности бисфосфонатов в качестве адъювантных средств лечения при боли в костях у детей.

Стоимость

Амитриптилин широко доступен и недорог.

Неопределенность: нет.

Направления исследований

Необходимы исследования безопасности и эффективности при нейропатической боли у детей трициклических антидепрессантов, СИОЗС и новых антидепрессантов группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина.

A2.2.12. Адъювантные средства при нейропатической боли: противосудорожные препараты

Клинический вопрос

Какие существуют данные в пользу применения габапентина или карбамазепина для достижения быстрого, эффективного и безопасного обезболивания у детей с персистирующей нейропатической болью?

Рекомендации

В настоящее время не представляется возможным дать рекомендации по применению каких-либо противосудорожных препаратов в качестве адъювантных средств для лечения нейропатической боли у детей.

Критерии и соображения

Качество данных

Систематических обзоров и (или) РКИ с участием детей не найдено. Данных об использовании противосудорожных препаратов при лечении нейропатической боли у детей нет. Применение габапентина при нейропатической боли у детей поощряется, клинический опыт его использования в педиатрической практике растет. Но сравнительных исследований габапентина и карбамазепина и исследований для определения потенциала габапентина в качестве адъювантного средства в лечении персистирующей нейропатической боли у детей не обнаружено. У взрослых опубликованы не все данные, поэтому необходима оценка эффективности габапентина для уменьшения нейропатической боли у взрослых в систематических обзорах (87).

Неопределенность: есть.

Польза и риск

Польза

Имеется обширный опыт применения карбамазепина как противосудорожного средства у детей и взрослых.

Габапентин одобрен для применения как противосудорожное средство у детей старше 3 лет.

Риск

По сравнению с более новыми противосудорожными средствами применение карбамазепина связано с повышенным риском и необходимостью клинического наблюдения.

Неопределенность: есть.

Стоимость

Карбамазепин широко доступен и недорог, но могут потребоваться дополнительные затраты на наблюдение. Доступность габапентина может быть ограничена высокой стоимостью.

Неопределенность: нет.

A1

Направления исследований

Необходимы сравнительные исследования безопасности и эффективности габапентина и карбамазепина при персистирующей боли у детей.

A2.2.13. Адъювантные средства при нейропатической боли: кетамин**Клинический вопрос**

Какие существуют данные в пользу применения кетамина по сравнению с плацебо для достижения быстрого, эффективного и безопасного обезболивания у детей с персистирующей нейропатической болью?

Рекомендации

В настоящее время не представляется возможным дать рекомендации относительно пользы и риска применения кетамина как адъюванта для наркотических анальгетиков при лечении нейропатической боли у детей.

Критерии и соображения

A2

A3

Качество данных

Данные о применении кетамина в субанестетических (низких) дозах в качестве адъювантного средства при паллиативном лечении сильными опиоидами у взрослых ограничены (88). Исследований применения кетамина как адъювантного средства при лечении опиоидами рефрактерной нейропатической боли у детей нет.

Неопределенность: есть.

A4

A5

Ценность и приемлемость

За

Кетамин в субанестетической (низкой) дозе может выступать в роли адъювантного средства при лечении опиоидами рефрактерной нейропатической боли у детей.

Против

Неизвестно.

Неопределенность: есть.

A6

Направления исследований

Необходимы исследования эффективности и безопасности кетамина в субанестетических (низких) дозах в качестве адъювантного средства при лечении опиоидами рефрактерной нейропатической боли у детей.

A7

A2.2.14. Адъювантные средства при нейропатической боли: местные анестетики

Клинический вопрос

Какие существуют данные в пользу системного применения местных анестетиков по сравнению с плацебо для достижения быстрого, эффективного и безопасного обезболивания у детей с персистирующей нейропатической болью?

Рекомендации

В настоящее время не представляется возможным дать рекомендации относительно пользы и риска системного применения местных анестетиков при персистирующей нейропатической боли у детей.

Критерии и соображения

Качество данных

Данных о системном применении местных анестетиков в качестве адъювантных средств для облегчения боли у детей найдено не было. Имеются данные, что в/в введение лидокаина и прием внутрь его аналога мексилетина эффективнее, чем плацебо, уменьшает нейропатическую боль у взрослых и может облегчить боль у отдельных пациентов (89).

Неопределенность: есть.

Направления исследований

Необходимы исследования эффективности и безопасности системного применения местных анестетиков как адъювантных средств при персистирующей нейропатической боли у детей.

A2.2.15. Адъювантные средства при лечении боли, вызванной мышечным спазмом или спастичностью: бензодиазепины и баклофен

Клинический вопрос

Следует ли использовать бензодиазепины или баклофен в качестве адъювантных средств для достижения и поддержания эффективного и безопасного облегчения боли при мышечных спазмах и спастичности у детей с персистирующей болью, вызванной соматическими заболеваниями?

Рекомендации

В настоящее время не представляется возможным дать рекомендации относительно применения бензодиазепинов и/или баклофена в качестве адъювантного средства при лечении боли у детей с мышечным спазмом и спастичностью.

Критерии и соображения

Качество данных

В кратком изложении ВОЗ по паллиативному лечению нет достоверных свидетельств в пользу применения этих препаратов при боли, вызванной мышечным спазмом (72). Тем не менее, по мнению исследователей, такое лечение — обычная практика. Достоверных данных в пользу применения баклофена и бензодиазепинов при боли, вызванной спастичностью, у взрослых нет (90, 91).

Исследований у пациентов детского возраста также нет.

Неопределенность: есть.

A1

A2

Польза и риск

Польза

Неизвестна, за исключением того, что и баклофен, и бензодиазепины давно используются при лечении мышечных спазмов и спастичности.

Риск

Побочные эффекты при применении этих препаратов хорошо известны.

Неопределенность: есть.

A3

Направления исследований

Необходимы исследования эффективности и безопасности баклофена и бензодиазепинов в качестве адъювантных средств при лечении мышечных спазмов и спастичности у детей.

A4

A2.3. Немедикаментозное лечение

Немедикаментозному лечению был посвящен только один найденный систематический обзор (Приложение 4 «Поиск и оценка данных», таблица GRADE 16). В этом обзоре рассматривались различные виды боли, и те, что рассматриваются в данном руководстве, и те, которые остаются за его пределами. Группа ВОЗ по разработке рекомендаций предложила расширить рамки рекомендаций, включив в них и другие виды немедикаментозного лечения, помимо физических упражнений, физиотерапии и когнитивной поведенческой психотерапии, и отметила необходимость соответствующей экспертизы для оценки данных и разработки рекомендаций.

A5

A6

A7

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ОБОСНОВАНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ДЛЯ СИСТЕМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В настоящем приложении содержатся детальные предложения Группы ВОЗ по поводу каждой из рекомендаций, описанных в главе 4 «Улучшение доступа к обезболиванию в системах здравоохранения». Эти рекомендации были сформулированы в марте 2010 г. на встрече в конференц-центре Фонда Рокфеллера в Белладжии (Италия). Рекомендации основаны на анализе данных, представленных в Приложении 4 «Поиск и оценка данных», на предложениях и рекомендациях, содержащихся в руководстве ВОЗ «Обеспечение сбалансированности национальной политики в отношении контролируемых веществ: наличие и доступность контролируемых лекарственных средств» (95), а также на дополнительных доказательствах и оценках.

Вопрос для систем здравоохранения

Какие существуют доказательства в пользу того, что передача обязанностей врача другим медицинским работникам в вопросах выписывания наркотических анальгетиков, подбора их дозы и мониторинга лечения обеспечит быстрое, эффективное и безопасное обезбоживание?

Рекомендации

20. Рекомендуется обучать медицинских работников стандартизованному подходу к устранению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями, а также обращению с требующимися для этого лекарственными средствами, включая наркотические анальгетики.
21. Медицинским работникам разрешат иметь дело с наркотическими анальгетиками в рамках их профессиональной деятельности и должностных обязанностей на основании имеющейся у них общей лицензии (без предъявления дополнительных требований).
22. Кроме того, при определенных условиях в той или иной стране разрешение на постановку диагноза, выписывание, введение и/или выдачу наркотических лекарственных средств могут получать работники иных профессий в целях обеспечения более гибкой, эффективной, доступной и качественной помощи.
23. Условия предоставления подобного разрешения включают подтверждение компетентности, достаточной подготовки и личной ответственности при выполнении профессиональных обязанностей.

Мнение экспертов из Группы разработки рекомендаций

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Критерии и мнение

Фактические данные

Представлена ссылка на Кокрановский систематический обзор, посвященный замене врачей медицинскими сестрами в рамках первичной медицинской помощи (118); на списки литературы к Рекомендациям ВОЗ по перераспределению обязанностей от 2008 г. (111); на таблицы по мероприятиям в системах здравоохранения, выписыванию наркотических анальгетиков и служб по облегчению боли в Уганде и Великобритании, индийском штате Керала и малазийском штате Саравак. (См. Приложение 4, раздел 4.2 «Исследования, лежащие в основе рекомендаций для систем здравоохранения».)

Рекомендация 11 из руководства ВОЗ «Обеспечение сбалансированности национальной политики в отношении контролируемых веществ: наличие и доступность контролируемых лекарственных средств» также говорит в пользу того, что медицинский работник не нуждается в дополнительной лицензии для работы с наркотическими лекарственными средствами: «На всех уровнях медицинской помощи полномочиями прописывать и вводить контролируемые лекарственные средства должен обладать соответствующим образом подготовленный квалифицированный врач, при необходимости — медицинская сестра либо другой медицинский работник на основании общепрофессиональной лицензии, имеющихся у них знаний и опыта, без дополнительного лицензирования» (95).

Ценность

Экспертная группа придает большое значение мерам по облегчению боли.

Исследования

Желательно получить больше документально подтвержденных качественных и количественных данных о мерах, предпринимаемых в национальных системах здравоохранения для передачи обязанностей от врачей другим категориям медицинских работников в целях обеспечения охвата услугами по облегчению боли.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. ПОИСК И ОЦЕНКА ДАННЫХ

В Приложении 4 приведена информация по фактическим данным, положенным в основу клинических рекомендаций, исследованиям, найденным при подготовке рекомендаций для систем здравоохранения, и исследованиям, найденным на третьем этапе поиска данных.

A4.1. Профили GRADE

Для оценки качества фактических данных по исследуемым вопросам были построены соответствующие профили фактических данных с помощью методики, разработанной рабочей группой GRADE (GRADE — градация рекомендаций, анализ, разработка и оценка). Эти профили относятся к первому и второму этапам поиска данных (см. Приложение 2, раздел 2.1, *Процесс разработки*).

Таблица GRADE 1A

Автор: Wiffen PJ.

Дата: 16-04-2009.

Вопрос: какой препарат следует использовать у детей при острой боли, связанной с повреждением опорно-двигательного аппарата при травме, — парацетамол или ибупрофен? Средний возраст детей: около 12 лет.

Клиническая база: отделение неотложной помощи (Оттава, Онтарио, Канада).

Литература: Clark E et al. A randomised controlled trial of acetaminophen, ibuprofen and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Paediatrics*, 2007;119:460–467.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Оценка качества		Результаты									
		Число пациентов	Эффект	Абсолютный							
Число исследований	Дизайн	Недостатки	Несогласованность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Парацетамол	Ибупрофен	Относительный (95% ДИ)	Эффект	Качество
<p>Облегчение боли оценивалось по снижению показателя по ВАШ через 60 мин (период наблюдения: 120 мин; способ измерения: ВАШ выраженности боли; диапазон значений: 0–100; более низкие оценки по шкале указывают на удовлетворительное обезболивание)</p>											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^a	Без существенного расхождения	Изучался прием единственной дозы	112 (АНВ)	112 (АНВ)	–	Парацетамол: в среднем оценка ниже на 12 (от 16 до 8) Ибупрофен: в среднем оценка ниже на 24 (от 29 до 20)	Низкое
<p>Легкие нежелательные явления (НЯ) — например, тошнота, сонливость, запор</p>											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^b	Без существенного расхождения	Желудочно-кишечные кровотечения не отмечены	–	–	–	8/104 в группе парацетамола, 11/101 в группе ибупрофена	Низкое

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, АНВ — анализ в соответствии с назначенным вмешательством, ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

^a Исследование о острой боли. Дозы: парацетамол — 15 мг/кг (максимум 650 мг), ибупрофен — 10 мг/кг (максимум 600 мг). Данные извлекались в том виде, в каком они были представлены в отчете.

^b Исследование острой боли. По нежелательным явлениям группы не различались.

Таблица GRADE 1B

Автор: Wiffen PJ.

Дата: 16-04-2009.

Вопрос: какой препарат следует использовать у детей при острой боли, связанной с травмой опорно-двигательного аппарата, — парацетамол или кодеин? Средний возраст детей: около 12 лет.

Клиническая база: отделение неотложной помощи (Оттава, Онтарио, Канада).

Литература: Clark E et al. A randomised controlled trial of acetaminophen, ibuprofen and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Paediatrics* 2007; 119:460–467.

Число исследований	Оценка качества						Результаты				Качество
	Дизайн	Недостатки	Несогласованность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		
							Парацетамол	Кодеин	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	
<p>Облегчение боли оценивалось по снижению показателя по ВАШ через 60 мин (период наблюдения: 120 мин; способ измерения: ВАШ выраженности боли; диапазон значений: 0–100; более низкие оценки по шкале указывают на более выраженное обезболивание)</p>											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^a	Без существенного расхождения	Изучался прием единственной дозы	112 (АНВ)	112 (АНВ)	–	Парацетамол: в среднем оценка ниже на 12 (от 16 до 8) Кодеин: в среднем оценка ниже на 11 (от 16 до 5)	Низкое
<p>Побочные реакции легкой степени — например, тошнота, сонливость, запор</p>											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^b	Без существенного расхождения	Различия в биотрансформации кодеина не учитывались	–	–	–	8/104 в группе парацетамола, 8/104 в группе кодеина	Низкое

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, АНВ — анализ в соответствии с назначенным вмешательством.

^a Исследование острой боли. Дозы: парацетамол — 15 мг/кг (максимум 650 мг), кодеин — 1 мг/кг (максимум 60 мг). Данные извлекались в том виде, в каком они были представлены в отчете.

^b Исследование острой боли. По побочным реакциям группы не различались.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Таблица GRADE 2

Автор: Wiffen PJ

Дата: 02-12-2008

Вопрос: какой способ обезболивания следует использовать у детей в возрасте около 14 лет при боли, связанной с воспалением слизистых, — контролируемую пациентом анальгезию морфином в/в или КПА гидроморфоном в/в?

Клиническая база: детская больница в Бостоне (Массачусетс, США).

Литература: Collins J et al. Patient controlled analgesia for mucositis pain in children. A three period crossover study comparing morphine and hydromorphone. *Journal of Pediatrics* 1996; 129:722–728.

Число исследований	Оценка качества						Результаты				
	Дизайн	Недостатки	Несоответственность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		Качество
							КПА морфином в/в	КПА гидроморфоном в/в	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	
Эффективность (период наблюдения: 10–33 сут; средняя суточная оценка боли)^a											
1	Рандомизированное исследование	Существенные ^b	Без существенной несогласованности	Существенная ^c	Без существенного расхождения	Нет	10/10	10/10	Нет различий	Не объединялся	Низкое
										Не объединялся	
Побочные реакции (наблюдение: в среднем 10 дней, оценка со слов пациента)											
1	Рандомизированное исследование	Существенные ^b	Без существенной несогласованности	Существенная ^c	Без существенного расхождения	Нет	Нет данных	Нет данных	Нет статистически значимых различий	–	Низкое

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, в/в — внутривенно, КПА — контролируемая пациентом анальгезия.

^a Отсутствие статистически значимых различий по средней суточной оценке боли. Отношение силы действия гидроморфона и морфина принималось равным 5,1: 1 (общепринятое — 7:1).

^b Участвовали лишь 10 пациентов (перекрестное исследование). Данные извлекались в том виде, в каком они были представлены в отчете.

^c Оценивалась только боль, связанная с воспалением слизистых, но не с онкологическим заболеванием.

Таблица GRADE 3

Автор: Wiffen PJ.

Дата: 08-12-2008

Вопрос: какой препарат следует использовать при острой боли при переломах костей у детей в возрасте 7–15 лет — фентанил интраназально или морфин в/в?

Клиническая база: детская больница в Австралии.

Литература: Borland M et al. A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine*, 2007; 49:335–340.

Оценка качества							Результаты				
Число исследований	Дизайн	Недостатки	Несогласованность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		Качество
							Фентанил интраназально	Морфин в/в	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	
Оценка интенсивности боли по ВАШ (период наблюдения: 30 мин; способ измерения: ВАШ; диапазон значений: 0–100; более низкие оценки по шкале указывают на более выраженное обезбоживание)^a											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^b	Без существенного расхождения	Нет	33	34	–	Среднее различие между группами составило – 4 (от –16 до 8) ^c	Низкое
Побочные реакции (период наблюдения: 30 мин; оценка по сообщениям врача или медицинской сестры)^d											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^b	Без существенного расхождения	Нет	См. ниже ^d	См. ниже ^d	Не поддается оценке	–	Низкое

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, в/в — внутривенно.

^a Группа вмешательства — фентанил интраназально в дозе 1,4 мг/кг. Контрольная группа — морфин в/в в дозе примерно 0,1 мг/кг.

^b Исследование острой боли, не связанной с онкологическими заболеваниями.

^c В обеих группах снижение интенсивности боли по ВАШ превысило 30.

^d После интраназального введения фентанила (спрей) у 3 из 33 детей наблюдался неприятный привкус во рту, у одного — рвота. Еще у одного ребенка отмечено покраснение в месте в/в инъекции морфина. Других побочных реакций не отмечено.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Таблица GRADE 4

Автор: Wiffen PJ.

Дата: 16-04-2009

Вопрос: Какой препарат следует использовать при травме конечности или подозрении на перелом у детей и подростков в возрасте 8–18 лет — фентанила цитрат в таблетках для рассасывания или морфин в/в?

Клиническая база: специализированный детский медицинский центр, отделение неотложной помощи. Денвер, Колорадо, США.

Литература: Mahar P et al. A randomised clinical trial of oral transmucosal fentanyl citrate vs intravenous morphine sulfate for initial control of pain in children with extremity injuries. *Pediatric Emergency Care* 2007; 23:544–548.

Число исследований	Оценка качества					Результаты					
	Дизайн	Недостатки	Несогласованность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		Качество
						Фентанил в таблетках для рассасывания	Морфин в/в	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный		
Снижение интенсивности боли по ВАШ (период наблюдения: 75 мин)^a											
1	Рандомизированное исследование	Существенные ^c	Без существенной несогласованности	Существенная ^d	Без существенного расхождения	Нет	50 АНВ	45 АНВ	Не рассчитывался ^b	–	Низкое
Нежелательные явления (средний период наблюдения 75 мин)											
1	Рандомизированное исследование	Существенные ^c	Без существенной несогласованности	Существенная ^d	Без существенного расхождения	Нет	8 нежелательных явлений	2 нежелательных явления	–	–	Низкое

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, АНВ — анализ данных в соответствии с назначенным вмешательством, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, в/в — внутривенно.

^a Группа вмешательства — фентанил в таблетках для рассасывания в дозе 10–15 мкг/кг. Контрольная группа — морфин в/в в дозе 0,1 мг/кг.

^b Снижение интенсивности боли по ВАШ более 40 мм в группе морфина в/в и более 60 мм в группе фентанила в таблетках для рассасывания.

^c Неспелое исследование.

^d Исследование острой боли, не связанной с онкологическими заболеваниями.

Таблица GRADE 5 (в ходе анализа данных таблица была исключена, поскольку выходит за рамки рассматриваемых в настоящих рекомендациях клинических вопросов о сравнении сильных наркотических анальгетиков и путей их введения)

Автор: Wiffen PJ.

Дата: 17-04-2009

Вопрос: какой способ следует использовать для облегчения боли после ортопедических операций у детей и подростков в возрасте 3–19 лет — эпидуральное введение морфина, фентанила или гидроморфона?

Клиническая база: детская больница в Лос-Анджелесе, Калифорния, США.

Литература: Goodarzi M. Comparison of epidural morphine, hydromorphone and fentanyl for post-operative pain control in children undergoing orthopaedic surgery. *Paediatric Anesthesia* 1999; 9:419–422.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Оценка качества						Результаты					
Число исследований	Дизайн	Недостатки	Несоответственность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект	Абсолютный	Качество
							Морфин эпидурально	Фентанил эпидурально Гидроморфон эпидурально			
Оценка послеоперационной боли (период наблюдения: в среднем 30 ч; 5-уровневая ВАШ)											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^a	Без существенного расхождения	Эпидуральное введение	30	30	Только описательные данные. Во всех группах наблюдалось одинаково выраженное хорошее облегчение боли ^{b,c}	—	Очень низкое
Побочные реакции (период наблюдения: в среднем 30 ч)											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^a	Без существенного расхождения	Эпидуральное введение	—	—	Только описательные данные ^d	—	Очень низкое

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

^a Острая послеоперационная боль: морфин в дозе 10 мкг/кг/ч, гидроморфон в дозе 1 мкг/кг/ч, фентанил в дозе 1 мкг/кг/ч.

^b Деявность участников: в каждой группе по 30 человек.

^c Во всех группах наблюдалось выраженное облегчение боли (от хорошего до отличного). Статистически значимых различий не наблюдалось.

^d Улучшение дыхания, сонливость, тошнота, рвота, зуд и задержка мочи, все эти явления чаще наблюдались в группе морфина.

Таблица GRADE 6

Автор: Wiffen PJ.

Дата: 17-04-2009

Вопрос: какой препарат следует использовать при боли после ортопедических операций у детей в возрасте от 6 мес. до 14 лет — морфин или бупренорфин?

Клиническая база: детская больница в Хельсинки, Финляндия.

Литература: 1. Maunuksela E-I et al. Double-blind multiple-dose comparison of buprenorphine and morphine in postoperative pain of children. *British Journal of Anaesthesia* 1988; 60:48–55. 2. Maunuksela E-I et al. Comparison of buprenorphine with morphine in the treatment of postoperative pain in children. *Anesthesia Analgesia* 1988; 67:233–239.

Число исследований	Оценка качества						Результаты				
	Дизайн	Недостатки	Несоответствие	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		Качество
							Морфин в/в	Бупренорфин в/в	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	
Интенсивность боли (период наблюдения: 1–3 сут^a; 10-балльная КШБ, оценка медицинской сестрой; вербальная оценка пациентом)											
2	Рандомизированные исследования	Без существенных недостатков	Без существенной несоответствия	Существенная ^a _b	Без существенного расхождения	Нет	Исследование 1 (28) Исследование 2А (32)	Исследование 1 (29) Исследование 2А (28)	Описательный результат, в обоих случаях расцененный как хороший или очень хороший ^c	–	Низкое
Побочные реакции (период наблюдения: 1–3 сут^a; нечеткие критерии, за исключением категориальной шкалы седативного эффекта)											
2	Рандомизированные исследования	Без существенных недостатков	Без существенной несоответствия	Существенная ^a _b	Без существенного расхождения	Нет	Только описательные данные ^d	2 нежелательных явления	Данных для оценки нет	–	Низкое

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, в/в — внутривенно, КШБ — категориальная шкала боли.

^a Исследование 1: 24 ч; исследование 2: до утра третьих суток после операции.

^b Исследование острой послеоперационной боли.

^c В обоих исследованиях обезболивающий эффект морфина и бупренорфина расценен как хороший или очень хороший.

^d В исследовании 1 (морфин в дозе 100 или 50 мкг/кг или бупренорфин в дозе 3 или 1,5 мг/кг) оба препарата оказывали выраженное седативное действие; различий между группами не отмечено. Исследование 2А (морфин в дозе 100 мкг/кг или бупренорфин в дозе 3 мг/кг). Исследование 2А и 2В: 13 сообщений о побочных реакциях у 28 пациентов, получавших бупренорфин, 19 сообщений о побочных реакциях явлениях у 32 пациентов, получавших морфин. Рвота: 8 сообщений в группе бупренорфина и 5 сообщений в группе морфина. Задержка мочи: по 6 сообщений в каждой группе.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Литература: Исследование 2В: Maunukela E-I et al. Comparison of buprenorphine with morphine in the treatment of postoperative pain in children. *Anesthesia Analgesia* 1988; 67:233–239.

Число исследований	Оценка качества						Результаты				
	Дизайн	Недостатки	Несогласованность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект	Качество	
							Морфин в/м ^а	Бупренорфин			
Облегчение боли (5-балльная КШБ, оценка пациентом)											
2	Рандомизированные исследования	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная	Без существенного расхождения	Нет	Исследование 2В (32)	Исследование 2В (28)	—	Морфин: у 11 из 32 пациентов обезболивание расценено как удовлетворительное либо неудовлетворительное Бупренорфин: у 10 из 28 пациентов обезболивание расценено как удовлетворительное либо неудовлетворительное	Низкое

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, в/м — внутримышечно, КШБ — категориальная шкала боли.

^а Исследование 2В: морфин в/м в дозе 150 мг/кг или бупренорфин сублингвально в дозе в дозе 5–7,1 мкг/кг; для обоих препаратов не более 6 доз в течение 24 ч.

^б Исследование 2В служило продолжением исследования 2А и проводилось в послеоперационном отделении со 2 по 4-е сутки после операции.

^с Исследование острой послеоперационной боли.

Таблица GRADE 7

Автор: Wiffen PJ

Дата: 17-04-2009

Вопрос: какой способ обезболивания следует использовать при послеоперационной боли у детей в возрасте 6–16 лет — КПА морфином или КПА кетобемидоном?

Клиническая база: детская больница в Стокгольме, Швеция.

Литература: Jylli L et al. Comparison of the analgesic efficacy of ketobemidone and morphine for the management of postoperative pain in children: a randomized controlled study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2002; 48:1256–1259.

Число исследований	Оценка качества						Результаты				
	Дизайн	Недостатки	Несогласованность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		Качество
							КПА морфином	КПА кетобемидоном	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	
Интенсивность боли по ВАШ (период наблюдения: 3–73 ч)											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	\uparrow^a \downarrow^a Существенная	Без существенного расхождения	Нет	30	27	Статистически значимых различий между группами нет ^{b,c}	–	Низкое
Побочные реакции (период наблюдения: 3–73 ч; различные шкалы; не указано, кто проводил оценку)											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	\uparrow^a \downarrow^a Существенная	Без существенного расхождения	Нет	См. ниже ^d	–	–	–	Низкое

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, КПА — контролируемая пациентом анальгезия.

^a Исследование острой послеоперационной боли.

^b КПА морфином: общая доза 17,4 мкг/кг/ч; КПА кетобемидоном: общая доза 16,4 мкг/кг/ч.

^c В обеих группах в течение каждых суток исследования уменьшение оценки по ВАШ составляло более 30 мм. Статистически значимых различий между группами не отмечено.

^d В обеих группах наблюдались тошнота, рвота, зуд и чрезмерный седативный эффект. Статистически значимых различий между группами не отмечено.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Таблица GRADE 8 (была исключена в ходе оценки данных, поскольку недифференцированная боль в животе выходит за рамки настоящих рекомендаций)

Автор: Wiffen PJ

Дата: 07-01-2009

Вопрос: какой препарат следует использовать при недифференцированной боли в животе у детей в возрасте 4–15 лет — оксикодон (защечные таблетки) или плацебо?

Клиническая база: университетская больница в Финляндии.

Литература: Kokki et al. Oxycodone vs. placebo for undifferentiated abdominal pain. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2005; 159:320–325.

Число исследований	Оценка качества						Результаты				Качество
	Дизайн	Недостатки	Несогласованность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		
							Оксикодон в защечных таблетках	Плацебо	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	
Сумма различий в интенсивности боли (период наблюдения: в среднем 3,5 ч; более высокий показатель соответствует более благоприятному эффекту)											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^a	Без существенного расхождения	Нет	32	31	–	СР 13, выше (2–24, выше)	Умеренное
Побочные реакции (средний период наблюдения 3,5 ч; не указаны)											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^a	Без существенного расхождения	Нет	–	–	Только описательные данные ^c	–	Умеренное

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, СР — среднее различие.

^a Исследование боли в животе (не персистирующей).

^b Оксикодон оказался эффективнее плацебо.

^c В группе оксикодона у одного пациента наблюдалась головная боль, еще у одного — крапивница. Гипоксии, артериальной гипотензии и седативного эффекта не отмечено.

Таблица GRADE 9 (в ходе анализа данных таблица была исключена, поскольку выходит за рамки рассматриваемых в настоящих рекомендациях сильных наркотических анальгетиков и путей их введения)

Автор: Wiffen PJ

Дата: 17-04-2009

Вопрос: какие препараты следует использовать для первоначального лечения боли при травмах опорно-двигательного аппарата у детей в возрасте 6–18 лет — оксикодон, ибупрофен или комбинацию оксикодона и ибупрофена?

Клиническая база: отделение неотложной помощи, США.

Литература: Koller D et al. Effectiveness of oxycodone, ibuprofen or the combination in the initial management of orthopaedic injury related pain in children. *Emergency Care* 2007; 23:627–633.

Оценка качества							Результаты				
Число исследований	Дизайн	Недостатки	Несоответствие	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		Качество
							Оксикодон	Ибупрофен Комбинация оксикодона и ибупрофена	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	
Боль (период наблюдения: в среднем 120 мин; физиогномическая шкала боли, оценка интенсивности боли по ВАШ родителями и медицинскими сестрами)^a											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несоответствия	Существенная \rightarrow ?	Без существенного расхождения	Нет	22	22	Статистически значимых различий между тремя группами не было ^c	–	Низкое
								22		–	
Побочные реакции (период наблюдения: в среднем 120 мин)											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несоответствия	Существенная \rightarrow ?	Без существенного расхождения	Нет	Описательные данные ^d	–	–	–	Низкое
								–	–		

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

^a Дозы: оксикодон — 0,1 мг/кг (максимум 10 мг), ибупрофен — 10 мг/кг (максимум 800 мг), комбинация обоих препаратов в этих же дозах.

^b Острая боль при травме опорно-двигательного аппарата.

^c Во всех трех группах наблюдалось выраженное уменьшение боли. По физиогномической шкале боли оно составило примерно от 7 до 3 (шкала 0–10).

^d У 11 участников наблюдались 14 побочных реакций, в т. ч. 9 в группе комбинированного лечения. Чаще всего встречалась сонливость, однако абсолютные значения были небольшими: 3 в группе ибупрофена, 3 в группе комбинированной терапии, 1 в группе оксикодона.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Таблица GRADE 10

Автор: Wiffen PJ

Дата: 17-04-2009

Вопрос: следует ли назначать детям для облегчения боли, связанной с онкологическими заболеваниями, морфин внутрь?

Клиническая база: 18 стран.

Литература: Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007 (4):CD003868.

Число исследований	Оценка качества						Результаты				
	Дизайн	Недостатки	Несогласованность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		Качество
							Морфин немедленного высвобождения	Морфин модифицированного высвобождения	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	
Облегчение боли (период наблюдения: 4–30 сут; валидированные шкалы оценки интенсивности боли)											
15	Рандомизированные исследования	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^a	Без существенного расхождения	Нет	Не подсчитывалось	Не подсчитывалось	В обеих группах получены сходные результаты ^b	–	Умеренное
Побочные реакции (период наблюдения: 3–30 сут; обычно сообщали сами пациенты)											
15	Рандомизированные исследования	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^a	Без существенного расхождения	Нет	Данные по группам не представлены ^c	–	Данных для оценки нет ^c	–	Умеренное

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

^a Во всех исследованиях участвовали взрослые пациенты из 18 стран Европы (11), Азии (3), Северной Америки (2) и Океании (2).

^b Исследования показали, что препараты морфина модифицированного и немедленного высвобождения обеспечивают сходный уровень обезболивания. Общее число участников: 3615 (54 РКИ).

^c Данные по группам не представлены. Примерно 6 % участников (взрослые), получавших морфин (любой из препаратов), заявили о том, что побочные реакции были непереносимыми.

Таблица GRADE 11

Автор: Wiffen PJ

Дата: 02-12-2008

Вопрос: Какой метод обезболивания следует использовать при послеоперационной боли у детей и подростков (средний возраст 13 лет) — КПА морфином или в/м введение морфина?

Клиническая база: детская больница в Бостоне (Массачусетс, США).

Литература: Berde C et al. Patient controlled analgesia in children and adolescents: a randomized prospective comparison with intramuscular administration of morphine for postoperative analgesia. *Journal of Pediatrics*, 1991;118:460–466.

Оценка качества							Результаты				
Число исследований	Дизайн	Недостатки	Несогласованность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		Качество
							КПА морфином	Морфин в/м	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	
Оценка боли пациентом (период наблюдения: 48 ч; оценка по ВАШ достигала как минимум уровня «слабая боль»)											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^a	Без существенного расхождения	Нет	10/32 (31,3%) ^b	5/23 (21,7%)	Статистически незначимое ЧБНЛ 10 (от -7 до 3) ^b	–	Умеренное
Побочные реакции (период наблюдения: 48 ч; по сообщениям пациентов и наблюдению медицинских сестер)											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^a	Без существенного расхождения	Нет	Только описательные данные ^c	Только описательные данные ^c	–	–	Умеренное

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ЧБНЛ — число больных, которых нужно лечить.

^a Исследование боли после ортопедических операций.

^b Использованы данные только о КПА по сравнению с в/м введением. В третьей группе вначале проводили непрерывную инфузию морфина. Информация о КПА в сочетании с непрерывной инфузией исключена. Данные извлекались в том виде, в каком они были представлены в отчете.

^c Угнетения дыхания ни в одной группе не отмечено. Седативный эффект был менее выраженным в группе КПА по сравнению с в/м введением. По тошноте и восстановлению функции желудочно-кишечного тракта различий между группами не наблюдалось. По задержке мочи различий между группами не наблюдалось.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Таблица GRADE 12

Автор: Wiffen PJ

Дата: 15-02-2010

Вопрос: Какой метод обезболивания следует использовать при послеоперационной боли у детей — КПА морфином с базовой инфузией или непрерывную инфузию?

Клиническая база: не указана.

Литература: Peters JWB et al. Patient controlled analgesia in children and adolescents: a randomised controlled trial. *Paediatric Anaesthesia* 1999;9:235–241.

Оценка качества							Результаты				
Число исследований	Дизайн	Недостатки	Несоответственность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		Качество
							КПА морфином с базовой инфузией	Непрерывная инфузия морфина ^a	Относительный	Абсолютный	
Слабая боль через 2 дня (период наблюдения: 2 сут; среднесуточная оценка интенсивности боли по ВАШ)											
1	Рандомизированное исследование	Серьезные ^b	Без существенной несогласованности	Существенная ^c	Без существенного расхождения	Нет	7/24 (29,2%) ^d	15/23 (65,2%) ^d	—	—	Низкое

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, ВАШ — визуальная аналоговая шкала интенсивности боли, КПА — контролируемая пациентом анальгезия.

^a Результаты представлены в виде числа пациентов, у которых на 2-е сутки оценка по ВАШ опустилась до уровня легкой боли. Результаты подсчитаны по данным, представленным в статье на рис. 1.

^b Не указаны подробности рандомизации и распределения участников.

^c Послеоперационная боль не относится к хронической боли.

^d Дозы: КПА морфином — 15 мкг/кг в/в болюсно с периодом, в течение которого больной не может ввести препарат, в 10 мин и базовая инфузия со скоростью 15 мкг/кг/ч; непрерывная инфузия морфина со скоростью 20–40 мкг/кг/ч.

Таблица GRADE 13

Автор: Wiffen PJ

Дата: 17-04-2009

Вопрос: какой метод обезболивания следует применять при приступах боли у детей 5–17 лет с серповидноклеточной болезнью — морфин внутрь или морфин в виде непрерывной в/в инфузии?

Клиническая база: исследование Jacobson на базе детской больницы в Торонто (Онтарио, Канада).

Литература: 1. Dunlop R, Bennett KCLB. Pain management for sickle cell disease in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006; (2):CD003350; 2. Jacobson et al. Randomised trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell crisis in children. *Lancet* 1997;350:1358–1361.

Оценка качества							Результаты				Качество
Число исследований	Дизайн	Недостатки	Несогласованность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		
							Морфин модифицированного высвобождения	Непрерывная в/в инфузия морфина	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	
Оценка боли пациентом по шкале Oucher (боль оценивали по шкале Oucher; диапазон значений 0–100, более низкие оценки соответствуют более благоприятному эффекту)											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^a	Без существенного расхождения	Нет	27 ^b	29 ^c	–	Статистически значимых различий нет	Умеренное
Побочные реакции (ежедневно заполнялись неспециализированные опросники)											
1	Рандомизированное исследование	Без существенных недостатков	Без существенной несогласованности	Существенная ^a	Без существенного расхождения	Нет	Только описательные данные ^d	–	–	–	Умеренное

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

^a Исследование болевых кризов при серповидноклеточной болезни — найдено только РКИ морфина для приема внутрь при острой или онкологической боли. Данные извлекались в том виде, в каком они были представлены в отчете.

^b Морфин внутрь в дозе 1,9 мг/кг каждые 12 ч.

^c Морфин в/в в дозе 0,04 мг/кг каждый час.

^d В группе приема морфина внутрь (27 пациентов) зарегистрированы 62 побочных реакции, из них 16 «реакций тяжелой степени».

В группе в/в введения морфина (29 участников) зарегистрированы 52 побочных реакции, 19 «реакций тяжелой степени». Критерии определения «тяжелой степени» в отчете не указаны.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Таблица GRADE 14

Автор: Wiffen PJ

Дата: 08-12-2008

Вопрос: какой метод обезболивания следует использовать у пациентов в возрасте от 6 мес. до 17 лет при острой боли, требующей в/в введения анальгетиков — фентанил в ингаляциях или фентанил в/в?

Клиническая база: дети, поступавшие в отделение неотложной помощи в Миннесоте, США.

Литература: Miner JR et al. Randomized clinical trial of nebulized fentanyl citrate vs. IV fentanyl citrate in children presenting to the emergency department with acute pain. *Academic Emergency Medicine* 2007;14:895–898.

Оценка качества							Результаты				
Число исследований	Дизайн	Недостатки	Несогласованность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		Качество
							Фентанил в ингаляциях	Фентанил в/в	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	
Уменьшение интенсивности боли по ВАШ (период наблюдения: в среднем 30 мин; более низкие оценки соответствуют более благоприятному эффекту)											
1	Рандомизированное исследование	Очень существенные ^a	Без существенной несогласованности	Существенная ^b	Без существенного расхождения	Нет	27 ^c	14	–	Не рассчитывался. Оценка получена лишь у 11 из 41 пациента ^d	Очень низкое
Побочные реакции (не сообщаются^e)											
1	Рандомизированное исследование	Существенные ^a	Без существенной несогласованности	Существенная ^b	Без существенного расхождения	Нет	–	–	–	Нежелательных явлений не отмечено ^c	Низкое

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, в/в — внутривенно.

^a Открытое исследование. Некоторые пациенты, рандомизированные в группу в/в введения, получали фентанил в ингаляциях по желанию родителей. У пациентов в возрасте 6 лет и младше (30 пациентов) интенсивность боли оценивал врач, пациенты старше 6 лет (11 пациентов) сами оценивали интенсивность боли.

^b Острая боль, не связанная с онкологическими заболеваниями.

^c Основное вмешательство — фентанил в ингаляциях в дозе 3 мкг/кг; контрольное вмешательство — фентанил в/в в дозе 1,5 мкг/кг.

^d В обеих группах достигнуто статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ (по мнению лечащего врача).

^e Утверждается, что «ни в одной из групп не было побочных реакций».

Таблица GRADE 15

Автор: Wiffen PJ

Дата: 26-05-2009

Вопрос: следует ли использовать у детей при боли, связанной с онкологическими заболеваниями, трансдермальную форму фентанила?

Клиническая база: не указана.

Литература: Zernikow B, Michel E, Anderson B. Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review. *The Journal of Pain* 2007;8:187–207.

Оценка качества							Результаты				
Число исследований	Дизайн	Недостатки	Несогласованность	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		Качество
							Фентанил трансдермально	Контроль	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	
Удовлетворенность лечением (оцениваемая пациентом или медицинским работником)											
11	Наблюдательные исследования	Очень существенные ^a	Существенная ^b	Существенная ^c	Без существенного расхождения	Сообщается о систематической ошибке ^d	311	Не указан	Данные не объединялись	Данные не объединялись	Низкое

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал.

^a Все исследования были наблюдательными: в 6 исследованиях участвовали не более 10 пациентов, одно исследование включало 199 пациентов.

^b Исследования различались по заболеваниям и состояниям, дозам препарата и популяциям пациентов. В некоторых работах изучалась острая боль.

^c Не во всех исследованиях участвовали онкологические пациенты; в некоторых изучалась послеоперационная боль.

^d С помощью используемых в настоящее время методов поиска трудно обнаружить исследования, содержащие данные наблюдений.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Таблица GRADE 16

Автор: Wiffen PJ

Дата: 27-04-2009

Вопрос: следует ли применять у детей и подростков с хронической и рецидивирующей болью (кроме головной боли) когнитивную поведенческую терапию или методы релаксации?

Клиническая база: не указана.

Литература: Eccleston C et al. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;(2):CD003968.

Оценка качества							Результаты				
Число исследований	Дизайн	Недостатки	Несоответствие	Неопределенность	Расхождение результатов	Другие факторы	Число пациентов		Эффект		Качество
							КПТ самостоятельно или в комбинации с другими немедикаментозными вмешательствами	Контроль (стандартная медицинская помощь)	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный	
Боль (период наблюдения 1,5–12 мес.; оценка по различным шкалам боли; диапазон значений; более низкий показатель соответствует более благоприятному эффекту)											
5	Рандомизированные исследования	Без существенных недостатков ^а	Без существенной несоответствия	Существенная ^а	Без существенного расхождения	Нет	143	95	–	СРС ^б –0,94 (от –1,43 до –0,44)	Умеренное

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал, КПТ — когнитивная поведенческая терапия, СРС — стандартизованная разность средних.

^а В исследованиях изучалась боль разного характера, в т. ч. боль при фибромиалгии и рецидивирующая боль в животе. Ни в одном из исследований не участвовали пациенты с болью, связанной с онкологическими заболеваниями. Данные извлекались в том виде, в каком они были представлены в отчете.

^б Представлена СРС, рассчитанная в обзоре.

A4.2. Имеющиеся исследования по рекомендациям для систем здравоохранения

Выписывание наркотических анальгетиков

Страна	Уганда
Медицинские работники	Медицинские сестры и врачи, занимающиеся паллиативной помощью
Вмешательство	Выписывание морфина после специального обучения: курс клинической паллиативной помощи (9 мес., в т. ч. 8 нед. теории, 12 нед. практики в хосписе, 10 нед. практики в области паллиативной помощи и помощи при ВИЧ-инфекции, 10 нед. практики на своем рабочем месте). Поправки в национальное законодательство, позволяющие медицинским сестрам и врачам выписывать наркотические анальгетики в рамках их клинической практики (на основании профессиональной лицензии)
Клиническая база	Хосписы/паллиативная помощь в больницах/районные службы.
Литература	Clark D et al. Hospice and palliative care development in Africa: a multi-method review of services and experiences. <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> 2007;33:698–710. Jagwe J, Merriman A. Uganda: delivering analgesia in rural Africa opioid availability and nurse prescribing. <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> 2007;33:547–551. Logie DE, Harding R. An evaluation of a morphine public health programme for cancer and AIDS pain relief in Sub-saharan Africa. <i>BMC Public Health</i> 2005;5:82.

Страна	Великобритания
Медицинские работники	Медицинские сестры, фармацевты
Вмешательство	Выписывание наркотических анальгетиков для лечения боли, связанной с онкологическими заболеваниями, в неотложных случаях (когда у врача нет физической возможности выдать рецепт) в рамках двух следующих систем: обучение и сертификация, позволяющие медицинским сестрам выписывать любой препарат, включенный в составленный врачом план клинического ведения пациента (дополнительное выписывание рецептов медицинскими сестрами); обучение и сертификация, позволяющие медицинским сестрам проводить обследование и диагностику, а также выписывать рецепт самостоятельно (самостоятельное выписывание рецептов медицинскими сестрами).
Клиническая база	Национальная система здравоохранения
Литература	Cherny NI et al. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. <i>Annals of Oncology</i> 2010;21:615–626. Stenner K, Courtenay M. Benefits of nurse prescribing for patients in pain: nurses' views. <i>Journal of Advanced Nursing</i> 2008;63:27–35

Страна	Литва
Медицинские работники	Медицинские сестры, фармацевты
Вмешательство	Выписывание наркотических анальгетиков для лечения боли, связанной с онкологическими заболеваниями, в неотложных случаях (когда у врача нет физической возможности выдать рецепт)
Клиническая база	Национальная система здравоохранения
Литература	Cherny NI et al. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. <i>Annals of Oncology</i> 2010;21:615–626. Примечание: эта статья касается только указанного вмешательства и не имеет отношения к описанию национальной системы выписывания лекарственных средств в неотложных ситуациях.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Службы, обеспечивающие обезбоживание, и снабжение наркотическими анальгетиками

Страна	Штат Саравак, Малайзия
Медицинские работники	Медицинские сестры, фармацевты, работники местных служб здравоохранения, волонтеры
Вмешательство	Паллиативная помощь на дому и обеспечение лекарственными средствами. Наркотические анальгетики выписывает онколог, однако медицинские сестры играют важную роль в обеспечении лекарственными средствами в рамках программ паллиативной помощи на дому.
Клиническая база	Паллиативная помощь на дому в условиях частой смены участковых врачей.
Литература	Devi BCR, Tang TS, Corbe M. Setting up home-based palliative care in countries with limited resources: a model from Sarawak, Malaysia. <i>Annals of Oncology</i> 2008;19:2061–2066.
Страна	Штат Керала, Индия
Медицинские работники	Медицинские сестры
Вмешательство	Обеспечение лекарственными средствами (хранение и выдача) от фармацевта до медицинской сестры. Освобождение от требования привлекать фармацевта к выдаче лекарственных средств.
Клиническая база	Государственная программа паллиативной помощи.
Литература	Rajagopal MR, Joranson DE, Gilson AM. Medical use, misuse, and diversion of opioids in India. <i>Lancet</i> 2001;358:139–143. Примечание: в статье подробно не обосновывается вопрос о том, почему именно медицинская сестра, а не фармацевт, должна заниматься выдачей препаратов (например, не приводится число фармацевтов в штате и их распределение по городским и сельским районам в рамках служб выдачи лекарственных средств).

А4.3. Исследования, найденные на третьем этапе поиска данных

Исследования из приведенного ниже списка найдены на третьем этапе поиска данных (см. Приложение 2, раздел А2.1 «Процесс разработки»). Данные выявлены в ходе поиска обзорных исследований вмешательств, для которых на первых двух этапах не были найдены систематические обзоры и рандомизированные контролируемые исследования.

На третьем этапе были отправлены запросы расширенной группе экспертов, занимающихся разработкой рекомендаций ВОЗ по облегчению боли, а также экспертной группе ВОЗ по оценке лекарственных средств. Были найдены статьи, посвященные обзорным, фармакокинетическим и фармакодинамическим исследованиям, а также несколько дополнительных рандомизированных контролируемых исследований у детей.

АНАЛЬГЕТИКИ

Anderson BJ, Palmer GM. Recent pharmacological advances in paediatric analgesics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2006, 60:303–309.

Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347:1542.

Olkola KT, Hamunen K, Maunuksele EL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. *Clinical Pharmacokinetics*, 1995, 28:385–404.

Schiessl C et al. Use of patient-controlled analgesia for pain control in dying children. *Supportive Care in Cancer*, 2008, 16:531–536.

Zernikow B et al. Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder results of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study. *European Journal of Pain*, 2006, 10:587–595.

ПАРАЦЕТАМОЛ

Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. Acetaminophen analgesia in children: placebo effect and pain resolution after tonsillectomy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2001, 57:559–569.

Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, 50:125–134.

Anderson BJ et al. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis. *Anesthesiology*, 2002, 96:1336–1345.

Anderson BJ et al. Paracetamol plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 46:237–243.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Van der Marel CD et al. Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 59:243–251.

Van der Marel CD et al. Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2001, 70:82–90.

ПАРАЦЕТАМОЛ В/В

Allegaert K et al. Pharmacokinetics of single dose intravenous propacetamol in neonates: effect of gestational age. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 2004, 89:F25-F28.

Allegaert K et al. Intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics in term and preterm neonates. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 60:191–197.

Anderson BJ et al. Pediatric intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics: a population analysis. *Paediatric Anaesthesia*, 2005, 15:282–292.

Kumpulainen E et al. Paracetamol (acetaminophen) penetrates readily into the cerebrospinal fluid of children after intravenous administration. *Pediatrics*, 2007, 119:766–771.

ПАРАЦЕТАМОЛ РЕКТАЛЬНО

Anderson BJ, Woolard GA, Holford NH. Pharmacokinetics of rectal paracetamol after major surgery in children. *Paediatric Anaesthesia*, 1995, 5:237–242.

Hahn TW et al. Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. *British Journal of Anaesthesia*, 2000, 85:512–519.

Howell TK, Patel D. Plasma paracetamol concentrations after different doses of rectal paracetamol in older children: a comparison of 1 g vs. 40 mg.kg⁻¹. *Anaesthesia*, 2003, 58:69–73.

Montgomery CJ et al. Plasma concentrations after high-dose (45 mg.kg⁻¹) rectal acetaminophen in children. *Canadian Journal of Anesthesia*, 1995, 42:982–986.

ПАРАЦЕТАМОЛ ПО СРАВНЕНИЮ С ИБУПРОФЕНОМ

Bertin L et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *Journal of Pediatrics*, 1991, 119:811–814.

Kelley MT et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1992, 52:181–189.

Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 273:929–933.

Perrott DA et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2004, 158:521–526.

ТРАМАДОЛ

Allegaert K et al. Tramadol disposition in the very young: an attempt to assess in vivo cytochrome P-450 2D6 activity. *British Journal of Anaesthesia*, 2005, 95:231–239.

Bozkurt P. Review article: use of tramadol in children. *Pediatric Anesthesia*, 2005, 15:1041–1047 doi:10.1111

Brown, SC, Stinson J. Treatment of pediatric chronic pain with tramadol hydrochloride: siblings with Ehlers-Danlos syndrome Hypermobility type (case report). *Pain Research & Management*, 2004, 9:209–211.

Garrido MJ et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of the analgesic effects of tramadol in pediatrics. *Pharmaceutical Research*, 2006, 23:2014–2023.

Kamel C. Tramadol en analgesia pediátrica. *Revista Iberoamericana del Dolor*, 2008, 3:36–45.

RoseJB et al. Oral tramadol for the treatment of pain of 7–30 days' duration in children. *Anesthesia & Analgesia*, 2003, 96:78–81.

КОДЕИН

Tremlett M, Anderson BJ, Wolf A. Pro-con debate: is codeine a drug that still has a useful role in pediatric practice? *Paediatric Anaesthesia*, 2010, 20:183–194.

Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in paediatric medicine. *British Journal of Anaesthesia*, 2001, 86:413–421.

ИБУПРОФЕН ПО СРАВНЕНИЮ С КОМБИНАЦИЕЙ КОДЕИНА И ПАРАЦЕТАМОЛА

Drendel AL et al. A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain. *Annals of Emergency Medicine*, 2009, 54:553–560.

МОРФИН

Anderson BJ et al. The dose-effect relationship for morphine and vomiting after day-stay tonsillectomy in children. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2000, 28:155–160.

Bhandari V et al. Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. *Pediatrics*, 2005, 116:352–359.

Bouwmeester NJ et al. Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children. *British Journal of Anaesthesia*, 2004, 92:208–217.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Koren G et al. Postoperative morphine infusion in newborn infants: assessment of disposition characteristics and safety. *Journal of Pediatrics*, 1985, 107:963–967.

McNicol R. Postoperative analgesia in children using continuous s.c. morphine. *British Journal of Anaesthesia*, 1993, 71:752–756.

Saarenmaa E et al. Morphine clearance and effects in newborn infants in relation to gestational age. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2000, 68:160–166.

Zernikow B, Lindena G. Long-acting morphine for pain control in paediatric oncology. *Medical and Pediatric Oncology*, 2001, 36:451–458.

ФЕНТАНИЛ

Saarenmaa E, Neuvonen PJ, Fellman V. Gestational age and birth weight effects on plasma clearance of fentanyl in newborn infants. *Journal of Pediatrics*, 2000, 136:767–770.

Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM. Plasma concentrations of fentanyl in infants, children and adults. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 1987, 34:152–155.

Yaster M. The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia. *Anesthesiology*, 1987, 66:433–435.

ФЕНТАНИЛ ПО СРАВНЕНИЮ С МОРФИНОМ

Saarenmaa E et al. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: a randomized trial. *Journal of Pediatrics*, 1999, 134:144–150.

АДЪЮВАНТНЫЕ СРЕДСТВА

Saarenmaa E et al. Ketamine for procedural pain relief in newborn infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 2001, 85:F53-F56.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

В марте 2010 г. Группа разработки рекомендаций на основании оценки сведений о медикаментозных методах лечения, проведенной в ходе составления рекомендаций, определила перспективы дальнейших исследований. Группой были выявлены пробелы в имеющихся на сегодняшний день данных и расставлены приоритеты в будущей исследовательской работе.

Ниже приведен список (в порядке приоритетности) обширных областей, нуждающихся в изучении. Этот список призван помочь научному сообществу выбрать ключевые направления исследований, посвященных медикаментозным вмешательствам для лечения персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями. Критерии сравнения различных вмешательств в клинических исследованиях должны включать как положительные (эффективность, качество жизни), так и отрицательные исходы (частота/распространенность и тяжесть побочных реакций).

Первая группа приоритетов

- Оценка двухступенчатого алгоритма лечения.
- Исследования сильных наркотических анальгетиков, которые могут служить альтернативой морфину (сравнительные исследования эффективности, побочных эффектов и практической осуществимости лечения наркотическими анальгетиками).
- Исследование слабых наркотических анальгетиков (например, трамадола).
- Долгосрочные данные о безопасности препаратов первой ступени (ибупрофена и парацетамола).

Вторая группа приоритетов (нейропатическая боль)

Применение антидепрессантов, в т. ч. трициклических, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, а также новых препаратов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина для лечения персистирующей нейропатической боли у детей.

- Применение габапентина при персистирующей нейропатической боли у детей.
- Применение кетамина в качестве адъюванта наркотическим анальгетикам при рефрактерной нейропатической боли у детей с длительно текущими соматическими заболеваниями.

Третья группа приоритетов

- Рандомизированные контролируемые исследования, посвященные альтернативным путям введения наркотических анальгетиков (по сравнению с приемом внутрь), в т. ч. сравнению п/к и в/в введения.

Четвертая группа приоритетов

- Обновление Кокрановских обзоров, посвященных смене наркотических анальгетиков, в т. ч. у детей, при наличии доступной информации.
- Рандомизированные контролируемые исследования, посвященные смене опиоидных препаратов и соответствующему перерасчету дозы в разных возрастных группах.
- Рандомизированные контролируемые исследования применения наркотических анальгетиков короткого действия при прорывной боли у детей.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Другие области для исследований и разработок

- Исследования и психометрическая валидация методов наблюдательной поведенческой оценки персистирующей боли (у новорожденных и грудных детей, у детей, не умеющих говорить, а также у ослабленных детей).
- Проспективные клинические исследования, посвященные тактике чередования наркотических анальгетиков и оценке эффективности этой тактики в предупреждении побочных эффектов, привыкания и повышения доз.
- Разработка твердых делимых и диспергируемых лекарственных форм парацетамола и ибупрофена для приема внутрь.
- Исследования оптимальных рецептур экстемпоральных препаратов морфина для приема внутрь. Распространение информации о приготовлении стабильных экстемпоральных лекарственных форм.
- Подходящие для детей твердые лекарственные формы наркотических анальгетиков для приема внутрь.
- Исследование эквивалентных доз наркотических анальгетиков у разных возрастных групп.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

ПРИЛОЖЕНИЕ 6. НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ И МЕЖДУНАРОДНЫЕ КОНВЕНЦИИ

В данном приложении рассматриваются основные аспекты закупок, поставок и распределения наркотических анальгетиков, а также определения их статуса контролируемых веществ в рамках Единой конвенции ООН о наркотических средствах 1961 г. Здесь приведен основной список требований Конвенции и их влияние на планирование политики и деятельности. Эта информация предназначена лицам, формирующим политику, руководителям, должностным лицам и медицинским работникам, находящимся на разных уровнях системы здравоохранения и выполняющим разные функции, от которых зависит повышение доступности применяемых в лечебных целях наркотических анальгетиков. Кроме того, предоставлены ключевые ссылки для дальнейшей работы и некоторые общие рекомендации по основным регламентирующим аспектам, имеющим отношение к повышению доступности наркотических анальгетиков в рамках системы здравоохранения.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила рекомендации «Обеспечение сбалансированности национальной политики в отношении контролируемых веществ: наличие и доступность контролируемых лекарственных средств», чтобы помочь странам улучшить доступность всех контролируемых лекарственных средств и предупредить злоупотребление ими (95). ВОЗ поощряет правительства, гражданское общество и другие заинтересованные стороны добиваться наилучших для здравоохранения в целом результатов в области применения этих лекарственных средств. По мнению ВОЗ, результат можно считать наилучшим (или «сбалансированным»), если достигается оптимальное соотношение между максимальным повышением доступности для обоснованного лечения и минимизацией опасного и вредного употребления. Для достижения такого результата настоятельно рекомендуется внедрять настоящие рекомендации ВОЗ.

А6.1. Конвенции ООН по лекарственным средствам и система контроля за этими препаратами

Существует три международных соглашения по контролю за лекарственными средствами: *Единая конвенция ООН о наркотических средствах 1961 г. с поправками, внесенными в нее в соответствии с Протоколом 1972 г.* (94); *Конвенция ООН о психотропных веществах 1971 г.* (119); *Конвенция ООН о борьбе против незаконного оборота наркотических средств и психотропных веществ 1988 г.* (120). Эти соглашения появились в результате международного сотрудничества в области борьбы со злоупотреблением наркотическими средствами и одновременного расширения доступа к препаратам для облегчения боли и страданий. Подписав эти соглашения, страны обязуются внедрять на своей территории ряд мер по контролю за лекарственными средствами, не накладывая чрезмерных ограничений на медицинский доступ к ним.

Решение о том, какой из препаратов относится к наркотическим, а какой — к психотропным, принимает

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Комиссия по наркотическим лекарственным средствам. В нее входят представители стран, подписавших вышеуказанные международные конвенции. Процесс разработки рекомендаций по отнесению препарата к наркотическим или психотропным средствам описан в *Руководстве ВОЗ по оценке психоактивных веществ для международного контроля* (121). Международный комитет по контролю над наркотиками (МККН) следит за соблюдением правительствами перечисленных выше международных соглашений и обеспечивает, с одной стороны, доступность контролируемых лекарственных средств для использования в медицинских и научных целях, а с другой, — предупреждение их незаконного оборота на черном рынке.

А6.2. Единая конвенция ООН о наркотических лекарственных средствах и наркотических анальгетиках

Единая конвенция ООН о наркотических средствах от 1961 г., с поправками, внесенными в нее в соответствии с Протоколом 1972 г. (94), — основное международное соглашение, регулирующее контроль за опиоидами. Конвенция ограничивает производство, изготовление, экспорт, импорт, распределение, продажу, использование и хранение наркотических препаратов исключительно медицинскими и научными целями. Конвенция различает четыре перечня лекарственных средств: Список I, Список II, Список III и Список IV. Для каждого из списков предусмотрены определенные меры по контролю за входящими в его состав препаратами, в зависимости от опасности злоупотребления и риска развития зависимости.

Морфин и другие сильные наркотические анальгетики, которые можно безопасно заменять один на другой при лечении персистирующей боли у детей (фентанил, гидроморфон, оксикодон и метадон), входят в Список I. Согласно Единой конвенции, страны обязаны предпринимать следующие меры по контролю над препаратами из списка I:

- оценивать ежегодные медицинские и научные потребности и подавать полученные оценки в МККН для подтверждения;
- в соответствии с этими оценками ограничивать производство и импорт препаратов, принимая во внимание объем экспорта;
- гарантировать, что продажей и распространением этих препаратов занимаются только стороны, которые имеют соответствующую лицензию;
- обеспечивать выдачу препаратов только по рецепту врача;
- сообщать в МККН количество импортированных, экспортированных, произведенных препаратов, а также их складские запасы;
- поддерживать систему проверки производителей, экспортеров, импортеров, оптовых и розничных компаний, занимающихся обеспечением наркотическими средствами, медицинских и иных научных учреждений, использующих такие препараты; обеспечивать контроль помещений, складских запасов и учетных записей;
- предпринимать меры по предупреждению нецелевого использования и злоупотребления данными препаратами.

Преамбула Единой Конвенции гласит, что *«применение наркотических средств в медицине продолжает быть необходимым для облегчения боли и страданий и что должны быть приняты надлежащие меры для удовлетворения потребностей в наркотических средствах для таких целей»*. Таким образом, Конвенция

накладывает определенные обязательства на страны, которые подписали международные соглашения по обеспечению доступности контролируемых веществ для медицинских целей.

А6.3. Баланс между риском ненадлежащего использования и потребностями пациентов

Согласно Единой конвенции, правительства вправе накладывать дополнительные ограничения, если считают их необходимыми для предупреждения незаконного оборота и ненадлежащего использования опиоидов. Однако право вводить ограничения должно всегда сопоставляться с обязанностью обеспечить доступность опиоидов в медицинских целях.

Определяя соответствующий уровень регулирования, правительства должны принимать во внимание двойную цель Единой конвенции. МККН отмечает, что в некоторых странах из опасения ненадлежащего использования препаратов устанавливают законы и нормативные акты (или их интерпретацию), которые чрезмерно затрудняют доступ к опиоидам в медицинских целях:

... ограничение законного использования опиатов не всегда позволяет предупредить злоупотребление препаратами, полученными незаконным путем. Таким образом, применение только запретительных мер просто лишит большинство людей законного доступа к опиатам. (122)

Более того, в своем ежегодном докладе за 2004 г. МККН признает колоссальное неравенство между странами в доступе к опиоидным анальгетикам для облегчения боли. В докладе сообщается, что на 6 развитых стран приходится 79 % всего мирового потребления морфина. И, наоборот, на долю развивающихся стран, где проживает 80 % населения земного шара, приходится лишь около 6 % мирового потребления морфина (123). Исследование, посвященное оценке достаточности потребления опиоидов во всем мире, выявило, что в странах, где уровень потребления сильных наркотических анальгетиков не отвечает потребностям, живут 5 683 млн человек, тогда как в странах с достаточным потреблением этих препаратов — 464 млн человек. Еще 433 млн живут в странах, данные по которым отсутствуют (124).

Конвенции о контроле за лекарственными средствами были приняты для того, чтобы улучшить общественное здоровье: доступность контролируемых препаратов для использования в медицинских целях положительно влияет на общественное здоровье, а ненадлежащее использование и зависимость — отрицательно. Чтобы добиться наилучших результатов, страны должны определить оптимальный баланс в регулировании контролируемых препаратов.

Правительства должны проанализировать свое законодательство и политику в области контроля за лекарственными средствами на предмет чрезмерных ограничений, которые препятствуют предоставлению медицинской помощи, включающей обоснованное применение контролируемых препаратов. Обеспечение такими препаратами должно быть направлено на оптимизацию общественного здоровья, и при необходимости страны должны вносить соответствующие коррективы. Медицинские решения должны приниматься медицинскими работниками. При этом медицинские работники могут использовать рекомендации ВОЗ, упомянутые выше в данном приложении (95), в частности, представленный в них Контрольный лист оценки по отдельным странам.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

А6.4. Компетентные национальные органы и международные соглашения о контроле за наркотическими средствами

Национальное законодательство стран, ратифицировавших Единую конвенцию ООН о наркотических средствах 1961 г. с поправками, внесенными Протоколом 1972 г., определяет компетентный орган для связи с МККН и соответствующими органами других стран. Эти национальные компетентные органы также отвечают за национальные нормативные акты, касающиеся контролируемых веществ для медицинского использования. Ведомство компетентных национальных органов располагается обычно там же, где находятся органы, регламентирующие лекарственные средства, или в министерстве здравоохранения. В одних странах компетентный национальный орган представляет собой отдельное правительственное учреждение, в других расположен в другом министерстве, например, министерстве юстиции, внутренних дел или финансов.

Любой сотрудник или руководитель, занимающийся планированием закупок и поставок наркотических анальгетиков, должен знать компетентный национальный орган. Список этих органов разных стран и контактная информация приведены на сайте <http://www.painpolicy.wisc.edu/internat/countryprofles.htm>.

А6.5. Требования конвенции к национальным оценкам потребности в опиоидах для медицинских целей

Компетентные национальные органы должны ежегодно оценивать потребности в наркотических средствах из Списка I (морфин и другие сильные наркотические анальгетики, которые можно безопасно заменять один на другой при лечении персистирующей боли у детей) и Списка II (125). Эти оценки предоставляются на рассмотрение МККН и определяют предельное годовое обеспечение сильными опиоидами в медицинских целях. Оценки должны быть предоставлены в МККН к 30 июня, за 6 мес. до начала календарного года, в котором их планируется применять. Комиссия уведомляет компетентные национальные органы об утверждении оценок к декабрю текущего года.

Согласно Единой конвенции ООН о наркотических средствах 1961 г. с поправками, внесенными в соответствии с Протоколом 1972 г., количество произведенных или ввезенных контролируемых веществ не должно превышать официальные государственные оценки. Поэтому предоставление в МККН адекватных оценок очень важно для стран, импортирующих контролируемые вещества: страны-экспортеры не превышают квоты, установленные для экспорта наркотических веществ в текущем году, если страна-импортер полностью израсходовала свою годовую норму препаратов.

Ответственность за определение количества опиоидов, необходимого в данной стране в медицинских и научных целях, целиком лежит на правительстве, хотя Комиссия может проверить оценки и потребовать дополнительную информацию и пояснения. Если страна не оценит годовую потребность в наркотических препаратах, МККН рассчитывает оценки сама. В таком случае Комиссия информирует компетентный национальный орган данной страны о полученных оценках и предлагает их рассмотреть.

А6.6. Важность надежных оценок

Всемирная организация здравоохранения и Международный комитет по контролю над наркотиками ведут совместную работу по разработке руководства по исчислению потребностей в веществах,

находящихся под международным контролем. Это особенно важно для цикла поставок наркотических анальгетиков, поскольку обеспечение этими необходимыми лекарственными средствами должно быть бесперебойным. Странам, внедряющим или расширяющим службы по облегчению боли, необходимо с достаточной точностью прогнозировать возрастающее количество наркотических анальгетиков для нужд здравоохранения.

Если выясняется, что оценка годовой потребности была неточной, компетентный национальный орган может в течение текущего года предоставить в МККН дополнительные расчеты. Однако компетентный национальный орган должен объяснить, в связи с какими обстоятельствами потребовалось дополнительное количество препаратов. Желательно, чтобы дополнительные расчеты использовались только в непредвиденных случаях и при внедрении новых способов лечения (126).

Доступность контролируемых веществ на рынке ограничена оценками, предоставляемыми в МККН. Поэтому для руководителей и других заинтересованных сторон, имеющих отношение к снабжению сильными опиоидами, очень важно иметь представление о национальных оценках потребности в соответствующих препаратах. Комиссия ежемесячно публикует изменения полученных от правительств оценок в интернете (www.incb.org) и ежеквартально посылает бумажные копии этих сведений в правительственные организации в качестве руководства для стран-экспортеров.

A6.7. Местное производство сильных наркотических анальгетиков

После того, как страна получит подтверждение своих оценок от МККН, она может приступить к производству или импорту наркотических анальгетиков из Списка I. Согласно требованиям Единой конвенции, лица и предприятия, участвующие в производстве наркотических анальгетиков, должны получать государственную лицензию. Чтобы предупредить незаконный оборот сильных опиоидов, производители должны иметь соответствующие ресурсы для ведения учета, обеспечения безопасности и охраны объектов от этапа получения сырья до этапа сбыта готовой продукции.

Кроме того, правительства должны контролировать качество произведенных препаратов (в частности, соответствие Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств) и регистрационные удостоверения, выдаваемые национальными медицинскими регламентирующими органами.

Дополнительно в МККН следует сообщать следующее:

- количество опиоидных препаратов, которые будут использоваться при производстве других лекарственных средств;
- число предприятий, которые будут выпускать опиоидные препараты;
- количество опиоидных препаратов, которое должно выпустить каждое из предприятий.

A6.8. Система импорта и экспорта сильных наркотических анальгетиков

Принципы, регулирующие закупку и поставку сильных опиоидных препаратов, сходны с таковыми для других лекарственных средств, но включают дополнительные этапы, определяемые Единой конвенцией и национальным законодательством.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

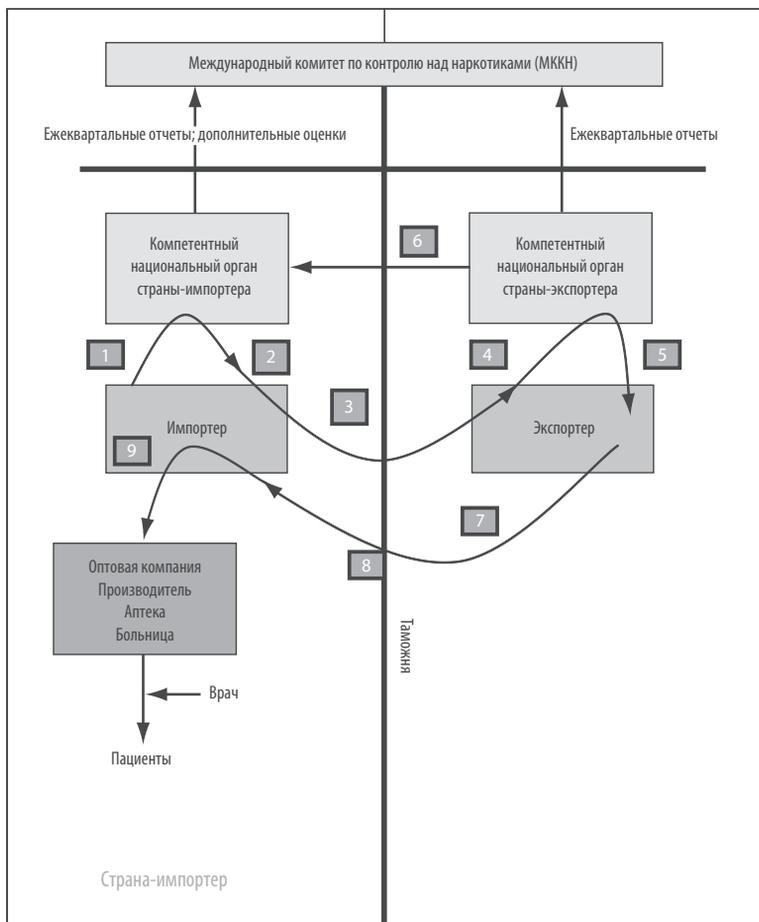
В каждой стране обычно имеются свои правила импорта, которые подразумевают наличие разрешения от разных регулирующих органов страны, таких, как министерство здравоохранения, национальный медицинский регламентирующий орган и другие учреждения (например, отвечающие за пошлины).

В частности, Единая конвенция требует организации дополнительных этапов и получения дополнительных разрешений для импорта и экспорта наркотических препаратов. Эти этапы описаны ниже и представлены на рис. А6.1 (см. ниже). Они применимы для всех стран, хотя есть и специальные требования, специфичные для той или иной страны.

1. Имеющий лицензию импортер (частная или государственная компания) обращается за разрешением на импорт в компетентный орган страны-импортера.²
2. Компетентный орган проверяет лицензию импортера и оценивает, соответствует ли количество препарата национальной оценке. В случае соответствия компетентный орган выпускает разрешение на импорт (оригинал и нужное количество копий). Оригинал и одна копия предназначены импортеру, еще одна копия — компетентному органу страны-экспортера; дополнительная копия остается в документах компетентного органа, выпустившего разрешение на импорт.
3. Импортер посылает оригинал разрешения на импорт в компанию, отвечающую за экспорт вещества.
4. Экспортер обращается в компетентный орган за разрешением на экспорт, прилагая к заявке разрешение на импорт.
5. Компетентный орган страны-экспортера проверяет наличие разрешения на импорт и соответствующую лицензию компании-экспортера. После одобрения заявки компетентный орган выпускает разрешение на экспорт и возвращает оригинал разрешения на импорт.
6. Копию разрешения на экспорт компетентный орган страны-экспортера отправляет в соответствующий компетентный орган страны-импортера.
7. Экспортер поставляет препарат импортеру вместе с копией разрешения на экспорт и оригиналом разрешения на импорт.
8. Партия отправленного экспортером товара проходит две таможенных проверки: в стране-экспортере и в стране-импортере.
9. Импортер отправляет разрешение на экспорт в компетентный орган страны-импортера.

² Следует иметь в виду, что в одних странах компетентный орган не входит в состав национальных медицинских регламентирующих органов, а в других является составной частью последних.

Рисунок А6.1. Этапы импорта и экспорта наркотических анальгетиков



Объяснения пронумерованных этапов см. в разделе А6.8.

Источник: (127)

А6.9. Требования к разрешению на импорт/экспорт

Оба разрешения, на импорт и на экспорт, должны включать:

- международное (не защищенное торговой маркой) название препарата;
- количество препарата, которое должно быть импортировано или экспортировано;
- название и адрес компании-импортера и компании-экспортера;
- срок действия разрешения.

В разрешении на экспорт должны быть также указаны идентификационный номер и дата выдачи разрешения на импорт, а также орган, выдавший разрешение на импорт. Формы разрешения на импорт и

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

экспорт в разных странах могут быть разными. Соответствующие примерные формы МККН представлены в документе «Руководящие принципы в отношении ввоза и вывоза эталонных стандартных образцов наркотиков и прекурсоров для использования национальными лабораториями экспертизы наркотиков и национальными компетентными органами» (128).

Разрешение на импорт и экспорт обычно получают для каждой поставляемой в страну партии товара.³

Процесс получения разрешений на импорт и экспорт опиоидных препаратов может быть очень длительным и подвержен сбоям. Поэтому в сфере снабжения контролируемые препараты необходимо тщательное планирование.

Руководители и сотрудники, занимающиеся снабжением наркотическими анальгетиками, должны использовать приведенные здесь этапы как отправную точку для оставления подробного плана с учетом особенностей процедур в своей стране. Импорт контролируемых препаратов включает принятие решений и получение разрешений в нескольких ведомствах и учреждениях, очень важно четко координировать действия и наладить сотрудничество между всеми заинтересованными сторонами.

А6.10. Система учета импорта, экспорта и потребления наркотических анальгетиков

Компетентный национальный орган каждой страны должен ежеквартально сообщать обо всех импортируемых и экспортируемых партиях наркотических анальгетиков, входящих в Список I. Обязательно предоставляются также годовые отчеты и сообщается общее количество произведенных и потребленных опиоидов, центральные складские запасы этих веществ (например, на лицензированных центральных товарных складах и на складах производителей). В ежегодный отчет не включают препараты, хранящиеся в розничных аптеках, у розничных распространителей или в других службах здравоохранения; официально эти препараты считаются потребленными.⁴

А6.11. Распределение сильных наркотических анальгетиков

Согласно требованиям Единой конвенции, страны должны обеспечить продажу и распределение препаратов только лицензированными сторонами. Частным компаниям (производителям или оптовым продавцам) лицензии на продажу и распределение обычно выдает компетентный национальный орган. Производитель или оптовый продавец может напрямую распределять конечный продукт лицензированным аптекам или больницам. Оптовые продавцы также должны получать лицензии компетентного национального органа, выполнять правила безопасности и ведения учета. Единая конвенция не предусматривает предоставление странами исключительных прав на хранение,

³ Одно разрешение на импорт может распространяться на несколько поставок (для которых необходимо предоставлять единовременное разрешение на экспорт).

⁴ «Складские запасы» определяются в Статье 1 Единой конвенции о наркотических средствах 1961 г. с поправками, внесенными в нее в соответствии с Протоколом 1972 г.

распределение и продажу контролируемых веществ единственной государственной организации или частной компании и не требует создания для опиоидов отдельной специальной системы распределения.

Однако в некоторых странах система хранения и распределения контролируемых веществ отделена от системы распределения других лекарственных препаратов. В этих странах существуют дополнительные требования, помимо тех, которые предъявляет Единая конвенция. Такой подход может отрицательно сказываться на доступности сильных наркотических анальгетиков и повышать издержки обращения.

А6.12. Стандартные требования к выписыванию и выдаче наркотических анальгетиков

Согласно требованиям Единой конвенции, контролируемые лекарственные средства должны выписываться и выдаваться пациентам по рецепту врача. Законодательные требования к этим процедурам в разных странах разные. Однако, как и в случае других рецептурных препаратов, в рецепте на наркотические анальгетики должно содержаться следующее:

- фамилия, имя и рабочий адрес выписавшего рецепт медицинского работника;
- фамилия и имя пациента;
- дата выписки рецепта;
- препарат, который выписывается (например, морфин в таблетках);
- разовая доза в миллиграммах (словами и цифрами);
- частота применения (например, один или два раза в сутки);
- подпись выписавшего рецепт врача или другого медицинского работника.

Требования дублировать рецепты и использовать специальные формы рецептурного бланка увеличивают объем бумажной работы для медицинских работников и органов контроля за лекарственными средствами. Ситуация усугубляется, если получить эти формы трудно или если медицинским работникам приходится платить за них. Согласно конвенциям, странам разрешается дублировать рецепты и использовать специальные формы, если они посчитают это необходимым или желательным. Однако государство должно убедиться, что это не затруднит обеспечение контролируемыми средствами и доступ к ним. Ограничения на количество выписываемого препарата и длительность лечения не накладываются.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

**ПРИЛОЖЕНИЕ 7.
СПИСОК ЛИЦ,
УЧАСТВОВАВШИХ
В ПОДГОТОВКЕ ДАННОЙ
ПУБЛИКАЦИИ**

A7.1. Заседание Группы разработки рекомендаций

ЧЛЕНЫ

Huda Abu-Saad Huijer
Профессор и директор
Школа медицинских сестер
Американский университет Бейрута
Бейрут, Ливан
Область компетенции: боль в педиатрии и паллиативное лечение

Gouhar Afshan
Отделение анестезиологии
Больница университета Ага Хана
Карачи, Пакистан
Область компетенции: анестезиология и лечение боли

Hendrina Jacomina Albertyn
Детская больница креста святого Георгия
Отделение педиатрической хирургии
Университет Кейптауна
Рондебош, ЮАР
Область компетенции: оценка боли в педиатрии, паллиативная помощь в педиатрии и исследования

Rae Frances Bell
Клиника по лечению боли/Региональный центр повышения качества паллиативной помощи
Университетская больница Хаукеланда
Берген, Норвегия
Область компетенции: анестезиология и лечение боли

Mariela S. Bertolino
Medical Director
Отделение паллиативной помощи
Больница Торну-Фонд FEMEBA
Отделение внутренних болезней
Буэнос-Айрес, Аргентина
Область компетенции: внутренние болезни и паллиативная помощь

John J. Collins
Адъюнкт-профессор
Детская больница Вестмидда
Отделение лечения боли и паллиативной помощи
Сидней, Австралия
Область компетенции: лечение боли в педиатрии и паллиативная помощь

Henry Ddungu
Технический консультант по паллиативной помощи
Африканская ассоциация паллиативной помощи
Кампала, Уганда
Область компетенции: паллиативная помощь и гематология

G. Allen Finley
Профессор
Отделение анестезиологии и психологии
Университет Далхаузи
Галифакс, Канада
(Председатель)
Область компетенции: педиатрическая анестезиология и лечение боли

Cleotilde H. How
Отделение фармакологии
Университет Филиппин
Метро-Манила, Филиппины
Область компетенции: педиатрическая клиническая фармакология

Henry U. Lu
Филиппинское Общество по лечению боли
Медицинский центр Макаати
Клиника по лечению боли
Макаати-Сити, Филиппины
Область компетенции: лечение боли, паллиативная помощь и неврология

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Joan M. Marston
Национальный набор услуг по педиатрической
паллиативной помощи
Менеджер
Южноафриканская ассоциация паллиативной
помощи в хосписах
Отделение педиатрии
Кейптаун, ЮАР
*Область компетенции: педиатрическая
паллиативная помощь*

Rajat Ray
Глава департамента
Национальный центр лечения наркотической
зависимости (National Drug Dependence Treatment,
NDDTC)

Всеиндийский институт медицинских наук (All India
Institute of Medical Sciences, AIIMS)
Нью-Дели, Индия
*Область компетенции: психиатрия и
наркотическая зависимость*

Carla Ida Ripamonti
Директор по поддерживающему лечению в
онкологическом отделении
Департамент анестезиологии
Институт де Тумори — Фонд IRCCS
Национальный институт рака, Милан
Милан, Италия
*Область компетенции: клиническая онкология,
клиническая фармакология*

СЕКРЕТАРИАТ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Andrew L. Gray
Ведущий лектор
Университет Квазулу-Натала
Отделение внутренних болезней и лекарственных
средств
Дурбан, ЮАР
*(Временный консультант: технический
руководитель)*

Nicola Magrini
Директор
Центр оценки эффективности медицинской
помощи, национальная система здравоохранения
(CeVEAS)
Модена, Италия
(Временный консультант: методист)

Barbara Milani
Технический сотрудник, доступ к контролируемым
лекарственным средствам
Отделение основных лекарственных средств и
фармацевтической политики
Lulu Muhe
Медицинский руководитель
Отделение здоровья детей и подростков
Willem Scholten
Руководитель группы, доступ к контролируемым
лекарственным средствам
Отделение основных лекарственных средств и
фармацевтической политики

А.7.2. Другие участники

Руководящая группа ВОЗ по рекомендациям, посвященным лечению боли

Akiiki Bitalabeho, медицинский директор, департамент ВИЧ-инфекции; Meena Cherian, медицинский директор, департамент основных технологий здравоохранения; Nicolas Clark, медицинский директор, департамент психического здоровья и злоупотребления психоактивными веществами; Tarun Dua, медицинский директор, департамент психического здоровья и злоупотребления психоактивными

веществами; Shaffq Essajee, медицинский директор, департамент ВИЧ-инфекции; Barbara Milani, технический специалист, департамент основных лекарственных средств и фармацевтической политики; Lulu Muhe, медицинский директор, департамент здоровья детей и подростков; Willem Scholten, руководитель группы, департамент основных лекарственных средств и фармацевтической политики (председатель); Cecilia Sepulveda, главный советник, департамент хронических заболеваний и укрепления здоровья.

Расширенная группа экспертов В03

Gauhar Afshan (Пакистан), Hendrina Jacomina Albertyn (ЮАР), Jane Ballantyne (США), Rae Frances Bell (Норвегия), Robert Bennett (США), Mariela S. Bertolino (Аргентина), Kin-Sang Chan (Китай), David Christopher Currow (Австралия), Henry Ddungu (Уганда), Liliana de Lima (Колумбия/США), Julia Downing (Великобритания/Уганда), Marie Therese Fallon (Великобритания), Allen Finley (Канада), Nanna Finnerup (Дания), Kathleen Foley (США), Ajunan Ganesh (США), Huda Abu-Saad Huijer (Ливан), Mary Korula (Индия), Leora Kuttner (Канада), John Lee (Великобритания), Elizabeth Molyneux (Малави), Bart Morlion (Бельгия), Srinivasa Raja (США), Rajat Ray (Индия), Carla Ripamonti (Италия), Ashok Kumar Saxena (Индия), Neil Schechter (США), Harido Sorgatz (Германия), George Tharion (Индия), Monique Maria Verduijn (Нидерланды), Chantal Wood (Франция), Boris Zernikow (Германия).

Консультативная экспертная группа В03 по оценке лекарственных средств

Horpu Kalle (Финляндия), Greg Kearns (США), Marcus Reidenberg (США).

Рецензенты рекомендаций В03

Dele Abegunde (В03), Patricia Aguilar-Martinez (В03), Jehan Al-Fannah (Оман), Michael Angastiniotis (Кипр), Maha Arnaout (Иордания), Lena L. Bergqvist (Швеция), Romesh Bhattacharji (Индия), Patricia Bonilla (Венесуэла), Nama Boureima-Sambo (В03), Rosa Buitrago de Tello (Панама), Mei-Yoke Chan (Сингапур), Roger Chou (США), Jacqui Clinch (Великобритания), Mark Connelly (США), Hadeel Fakhri Ahmad Daghash (Саудовская Аравия), Silvia Maria de Macedo Barbosa (Бразилия), C.R. Beena Devi (Малайзия), Christopher Drasbek (В03), Verna Edwards (Ямайка), Ivanhoe C. Escartin (Филиппины), Eunice Garanganga (Зимбабве), Raúl González (В03), Ruth Guinsburg (Бразилия), Susan M. Huff (США), Nancy Hutton (США), Jack G.M. Jagwe (Уганда), Khaliah Johnson (США), Rut Kiman (Аргентина), Benjamin H. Lee (США), Stuart M. MacLeod (Канада), Loeto Mazhani (Ботсвана), Doris Mesia Vela (Бельгия), Faith Mwangi-Powell (Уганда), Kathleen Neville (США), Daniel Orbach (Франция), Vadim Pogonet (Республика Молдова), M.R. Rajagopal (Индия), Shalini Sri Ranganathan (Шри-Ланка), Karen Ryan (США), Nevil Sethna (США), Rose Shija (В03), Harido Sorgatz (Германия), Sri Suryawati (Индонезия), Jean Claude K. Twayari (Руанда), Leon Tshilolo (Демократическая республика Конго), Gary A. Walco (США), Roberto Daniel Wenk (Аргентина), Phil Wiffen (Великобритания), Chantal Wood (Франция), Boris Zernikow (Германия).

Консультанты В03

Shalini Jayasekar (Швейцария), Rita Kabra (Швейцария), Neeta Kumar (Кения) и Bee Wee (ведущий лектор по паллиативной медицине, Оксфордский университет, Великобритания).

Методист: Phil Wiffen (директор по обучению, Британский Кокрановский центр, Оксфорд, Великобритания).

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Черновой вариант фармакологических профилей: Noel Cranswick, Brian Lilley, Leith Lilley, Christine Plover (все: Королевская детская больница, Мельбурн, Австралия.)

Рецензенты: Adrian Dabscheck, Rob McDougall (оба: Королевская детская больница, Мельбурн, Австралия.)

Редакторы: Diana Hopkins (Швейцария), Rhona McDonalds (Великобритания), Dorothy van Schooneveld (Франция).

Дизайн и макет: Paprika (Франция).

Составители данных рекомендаций выражают также благодарность за поддержку следующим сотрудникам ВОЗ: André Buell, Anna Colin, Pamela Drameh, Eric Georget, Suzanne Hill, Hans Hogerzeil, Kathleen Hurst, Evelyn Jiguet, Eva Kaddu, Joanna McMahon, Clive Ondari, Tone Skaug и членам секретариата Комитета по обзору руководящих принципов ВОЗ.

А7.3. ЗАЯВЛЕНИЕ О ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТИ И УСТРАНЕНИЕ ВОЗМОЖНОГО КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ

Всех консультантов, экспертов и других участников разработки данных рекомендаций попросили заявлять о любом конфликте интересов. Выявление конфликта интересов было одной из основных задач при разработке рекомендаций; особое внимание уделялось оценке данных, формулировке рекомендаций и внешнему рецензированию предварительного варианта рекомендаций.

Заявление о конфликте интересов со стороны членов Группы разработки рекомендаций

Rae Bell как член редакционной коллегии Smertefokus, журнала компании Pfizer, посвященного лечению боли, получает зарплату 12 000–16 000⁰⁰ норвежских крон в год. Кроме того, компания Pfizer оплачивает ей транспортные расходы. Rae Bell также согласилась получить вознаграждение от компании Grünenthal за участие на встрече Северной экспертной группы по тапентадолу. Rae Bell является техническим консультантом по прегабалину (препарат компании Pfizer) в Норвегии. Тапентадол и прегабалин не входят в число препаратов, рассматриваемых в данных клинических рекомендациях.

Mariela Bertolino в течение 2 лет получила от компании Archimedes Pharma Limited 5000 долларов США за многоцентровое исследование безопасности фентанила в отдаленном периоде при лечении обострений боли у взрослых с онкологическими заболеваниями.

Allen Finley участвовал в исследовании, которое проводилось на средства нескольких грантов от Канадского института исследований здоровья, однако личное вознаграждение за счет этих грантов не получал. Кроме того, Allen Finley был главой Группы пользователей по вопросам лечения боли у детей, входящей в Международную ассоциацию по изучению боли (International Association of Study of Pain — IASP). Allen Finley получил также 3500 долларов США от компании Johnson & Johnson за техническую консультацию по поводу дизайна исследования трамадола.

Henry Lu был техническим консультантом по прегабалину (препарат компании Pfizer) на Филиппинах. Прегабалин не входит в число препаратов, рассматриваемых в данных клинических рекомендациях.

Rajat Ray получал средства на постмаркетинговое исследование Addnok-N (комбинация бупренорфина и налоксона), препарата компании Rusan Pharma Ltd., Индия. Бупренорфин в комбинации с налоксоном не относится к препаратам, рассматриваемым в данных клинических рекомендациях.

Другие члены Группы по разработке рекомендаций о столкновении интересов не сообщали.

Заседание Группы разработки рекомендаций было организовано Andy Gray и Nicola Magrini. Andy Gray является членом Экспертного комитета по режимам лечения и наименованиям препаратов Южноафриканского совета по контролю за лекарственными средствами, а также членом правления (директором) LIFELab, Фонда регионального инновационного центра Восточного побережья по биотехнологиям (организации, получающей бюджетное финансирование для развития биотехнологий). LIFELab не разрабатывает и не выпускает препараты, рассматриваемые в данных клинических рекомендациях. Оба консультанта (Andy Gray и Nicola Magrini) не сообщали о столкновении интересов.

Устранение возможного конфликта интересов в Группе разработки рекомендаций

Allen Finley не участвовал в принятии окончательного решения по поводу всех рекомендаций, касающихся трамадола. Mariela Bertolino не участвовала в принятии окончательного решения по поводу всех рекомендаций, касающихся фентанила.

Заявление о конфликте интересов со стороны внешних рецензентов

Rosa Buitrago была менеджером компании Sanof-Aventis в Панаме с октября 2007 г. по сентябрь 2010 г. В настоящее время о конфликте интересов не сообщала.

Stuart MacLeod был директором Института исследований материнства и детства в детской больнице Британской Колумбии с 2003 г. по январь 2010 г. Институт получил 50 000 долларов США на исследования боли от частного сектора. В настоящее время о конфликте интересов Stuart MacLeod не сообщал.

Gary Walco получал средства от фармацевтических компаний за консультации: примерно 6500 долларов США от Purdue Pharma и 2500 долларов США от Pfizer в 2010 г., 1500 долларов США от Neuromed в 2008 г.; 2000 долларов США от Anesiva и 1000 долларов США от Endo в 2007 г.; 2500 долларов США от Cephalon в 2006 г.

Boris Zernikow получал оплату за консультации от фармацевтических компаний: примерно 2000 евро от Reckitt Benckiser в 2007 г., 2000 евро от Janssen в 2008 г., 1500 евро от Wyeth в 2008 г., примерно 20 000 евро от Grunenthal с 2008 г., около 1000 евро от Schwarz Pharma. Также он получал оплату за лекции от нескольких фармацевтических компаний с 2006 г. (всего около 16 000 евро), средства на проведение конгрессов от нескольких фармацевтических компаний в 2007, 2009 и 2010 г. (всего 116 000 евро) и средства на проведение исследований от нескольких фондов.

Другие внешние рецензенты не сообщали о конфликте интересов.

Устранение возможного конфликта интересов внешних рецензентов

Комментарии Rosa Buitrago, Stuart MacLeod, Gary Walco и Boris Zernikow относились лишь к совершенствованию текста и не имели отношения к каким-либо рекомендациям или принципам, опубликованным Группой разработки рекомендаций.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

КРАТКАЯ СВОДКА ПРИНЦИПОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Принципы

Оптимальное лечение боли может потребовать комплексного подхода, включающего комбинированное применение ненаркотических и наркотических анальгетиков, адъювантной терапии и нефармакологических методов. Комплексный подход осуществим даже в условиях ограниченных ресурсов.

Правильное применение обезболивающих препаратов позволяет облегчить боль у большинства детей с персистирующей болью, вызванной соматическими заболеваниями, и основано на следующих ключевых принципах (с. 38–40)⁸¹:

- применение двухступенчатого алгоритма;
- введение препарата через определенные интервалы времени (по часам);
- применение оптимального пути введения (прием внутрь);
- адаптация лечения к индивидуальным потребностям ребенка (индивидуальный подход).

Клинические рекомендации

1. Рекомендуется применять двухступенчатое лечение анальгетиками согласно уровню интенсивности боли у ребенка (с. 44, 98).
2. Парацетамол и ибупрофен — препараты выбора первой ступени обезболивания (слабая боль) (с. 44, 100).
3. Для обезболивания первой ступени должны быть доступны оба препарата — и парацетамол, и ибупрофен (с. 44, 100).
4. Для облегчения умеренной и сильной персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями рекомендуется применение сильных наркотических анальгетиков (с. 49, 101).
5. В качестве сильного наркотического анальгетика первой линии для лечения умеренной и сильной персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями рекомендуется морфин (с. 49, 103).
6. Имеется недостаточно данных, чтобы рекомендовать какой-либо другой наркотический анальгетик как предпочтительный перед морфином в качестве наркотического анальгетика первой линии (с. 49, 103).
7. Выбор другого наркотического анальгетика в качестве альтернативы морфину должен руководствоваться соображениями безопасности, доступности, стоимости и приемлемости, включая факторы, связанные с пациентом (с. 49, 103).
8. Для лечения персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями настоятельно рекомендуется иметь в наличии лекарственные формы морфина для приема внутрь быстрого (короткого) действия (с. 50, 104).
9. Рекомендуется также, по возможности, иметь в наличии пригодные для применения у детей лекарственные формы морфина для приема внутрь с пролонгированным высвобождением (с. 50, 104).
10. Смена наркотического анальгетика и/или пути его введения у детей настоятельно рекомендуется при недостаточном обезболивающем эффекте, сочетающемся с непереносимыми побочными эффектами (с. 51, 105).
11. По возможности, врачам должны быть доступны помимо перорального морфина другие наркотические анальгетики и/или формы с другими дозировками (с. 51, 105).
12. Без необходимости проводить чередование наркотических анальгетиков не рекомендуется (с. 51, 105).

13. Рекомендованный путь введения наркотических анальгетиков — прием внутрь (с. 52, 108).
14. Выбор других путей введения при невозможности приема внутрь должен учитывать клиническую оценку, доступность, выполнимость и предпочтения пациента (с. 52, 108).
15. Внутримышечного введения у детей следует избегать (с. 52, 108).
16. Необходимо четко различать эпизодическую боль, связанную с окончанием действия препарата, спровоцированную боль, вызванную процедурой или движением, и прорывную боль (с. 53, 110).
17. Настоятельно рекомендуется при персистирующей боли у детей наряду с регулярным введением анальгетиков применять и препараты, необходимые для облегчения прорывной боли (с. 53, 110).

Данных, которые позволили бы рекомендовать для устранения прорывной боли у детей определенный наркотический анальгетик или путь введения, недостаточно. Подходящий метод лечения нужно выбирать, исходя из клинического опыта, доступности, фармакологических аспектов и факторов, связанных с пациентом (с. 53, 110).

18. Применение кортикостероидов в качестве адъювантного средства для лечения персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями не рекомендуется (с. 58, 111).
19. Применение бисфосфонатов в качестве адъювантного средства для лечения боли в костях у детей не рекомендуется (с. 58, 111).

В настоящее время не представляется возможным сформулировать следующие рекомендации.

- «За» или «против» применения трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в качестве адъювантных средств лечения нейропатической боли у детей (с. 59, 112).
- В пользу применения каких-либо противосудорожных средств в качестве адъювантных средств лечения нейропатической боли у детей (с. 59, 114).
- По поводу пользы и риска применения кетамина в качестве адъюванта для наркотических анальгетиков при лечении нейропатической боли у детей (с. 60, 115).
- По поводу пользы и риска системного применения местных анестетиков при персистирующей нейропатической боли у детей (с. 60, 115).
- По поводу применения бензодиазепинов и/или баклофена в качестве адъювантного средства при лечении боли у детей с мышечным спазмом или спастичностью (с. 60, 116).

Рекомендации для систем здравоохранения

20. Рекомендуется обучение медицинских работников стандартизованному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями и обращению с необходимыми для этого препаратами, в т. ч. наркотическими анальгетиками (с. 68, 119).
21. Медицинские работники должны иметь допуск к наркотическим анальгетикам в рамках их профессиональной компетенции и роли, исходя из общей профессиональной лицензии без каких-либо дополнительных лицензионных требований (с. 68, 119).
22. Кроме того, страны, в зависимости от ситуации, могут рассмотреть возможность привлечения представителей других профессий к диагностике, назначению, введению и/или выдаче наркотических анальгетиков из соображений гибкости, эффективности, увеличения охвата услуг и/или улучшения качества медицинской помощи (с. 68, 119).
23. Условия предоставления подобного разрешения включают подтверждение компетентности, достаточной подготовки и личной ответственности при исполнении профессиональных обязанностей (с. 68, 119).

Литература

1. WHO model formulary for children. Geneva, World Health Organization, 2010.
2. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 2008, 137:473–477.
3. Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd ed. Seattle, WA, International Association for the Study of Pain (IASP) Press, 1994.
4. Thienhaus O, Cole BE. Classification of pain. In: Weiner RS. Pain management: a practical guide for clinicians, 6th ed. New York, NY, CRC Press, 2002.
5. Loeser JD et al., eds. Bonica's management of pain, 3rd ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
6. McGrath PJ, Finley GA, eds. Chronic and recurrent pain in children and adolescents. Seattle, WA, International Association for the Study of Pain (IASP) Press, 1999.
7. Haanpää M, Treede F-D. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *IASP Clinical Updates*, 2010, 18:1–6.
8. Ingelmo PM, Fumagalli R. Neuropathic pain in children. *Minerva Anestesiologica*, 2004, 70:393–398.
9. Walco GA et al. Neuropathic pain in children: special considerations. *Mayo Clinic Proceedings*, 2010, 85(Suppl. 3):S33–S41.
10. Schechter NL, Berde CB, Yaster M, eds. Pain in infants, children and adolescents, 2nd ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins, 2003.
11. Mishra S et al. Breakthrough cancer pain: review of prevalence, characteristics and management. *Indian Journal of Palliative Care*, 2009, 15:14–18.
12. Svendsen KB et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *European Journal of Pain*, 2005, 9:195–206.
13. Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomies of pain. In: Loeser JD et al., eds. Bonica's management of pain, 3rd ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:17–25.
14. Cancer pain relief with a guide to opioid availability, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1996.
15. Scadding J. Neuropathic pain. *Advances in Clinical Neuroscience & Rehabilitation*, 2003, 3:8–14.
16. Albertyn R et al. Infant pain in developing countries; a South African perspective. In: Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ, eds. Pain in neonates and infants, 3rd ed. Amsterdam, Elsevier, 2007:263–371.
17. Gaughan DM et al. The prevalence of pain in pediatric human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome as reported by participants in the Pediatric Late Outcomes Study (PACTG 219). *Pediatrics*, 2002, 109:1144–1152.
18. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/paediatic020907.pdf>, accessed 8 September 2011).

19. Breitbart W, DiBiase L. Current perspectives on pain in AIDS, Part 1. *Oncology*, 2002, 16:818–835.
20. Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Safety*, 1998, 19:481–494.
21. Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva, World Health Organization 1998.
22. Foley KM et al. Pain control for people with cancer and AIDS. In: Jamison DT et al., eds. *Disease control priorities in developing countries*, 2nd ed. New York, The World Bank and Oxford University Press, 2006:981–993.
23. Van den Beuken-van Everdingen MH et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology*, 2007, 18:1437–1449.
24. Okpala I, Tawil A. Management of pain in sickle-cell disease. *Journal of Royal Society of Medicine*, 2002, 95:456–458.
25. Stinson J, Naser B. Pain management in children with sickle cell disease. *Paediatric Drugs*, 2003, 5:229–241.
26. Hofmann M et al. Posttraumatic stress disorder in children affected by sickle-cell disease and their parents. *American Journal of Hematology*, 2007, 82:171–172.
27. Benjamin L. Pain management in sickle cell disease: palliative care begins at birth? *Hematology* 2008:466–474.
28. Palermo TM. Assessment of chronic pain in children: current status and emerging topics. *Pain Research & Management & Management*, 2009, 14:21–26.
29. McGrath PJ, Craig KD. Development and psychological factors in children's pain. *Paediatric Clinics of North America*, 1989, 36:823–836.
30. Breau LM, Burkitt C. Assessing pain in children with intellectual disabilities. *Pain Research & Management*, 2009, 14:116–120.
31. Herr K et al. Pain assessment in the nonverbal patient: position statement with clinical practice recommendations. *Pain Management Nursing*, 2006, 7:44–52.
32. von Baeyer CL, Spagrud LJ. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain*, 2007, 127:140–150.
33. Pillai Riddell R, Racine N. Assessing pain in infancy: the caregiver context. *Pain Research & Management*, 2009, 14:27–32.
34. McGrath PJ et al. Core outcome domains and measures for pediatric acute and chronic/recurrent pain clinical trials: PedIMMPACT recommendations. *The Journal of Pain*, 2008, 9:771–783.
35. Stinson JN et al. Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. *Pain*, 2006, 125:143–157.
36. Cohen LL et al. Evidence-based assessment of pediatric pain. *Journal of Pediatric Psychology*, 2008, 33:939–955.

37. Cohen LL et al. Introduction to special issue: evidence-based assessment in pediatric psychology. *Journal of Pediatric Psychology*, 2008, 33:911–915.
38. Huguet A, Stinson JN, McGrath PJ. Measurement of self-reported pain intensity in children and adolescents. *Journal of Psychosomatic Research*, 2010, 68:329–336.
39. von Baeyer CL. Children's self-reports of pain intensity: scale selection, limitations and interpretation. *Pain Research & Management*, 2006, 11:157–162.
40. von Baeyer CL. Children's self-report of pain intensity: what we know, where we are headed. *Pain Research & Management*, 2009, 14:39–45.
41. Hicks CL et al. The Faces Pain Scale — revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*, 2001, 93:173–183.
42. Hester NO et al. Measurement of children's pain by children, parents, and nurses: psychometric and clinical issues related to the Poker Chip tool and Pain Ladder. Final grant report. Generalizability of procedures assessing pain in children. Denver, CO, Center for Nursing Research, School of Nursing, University of Colorado, 1989.
43. Scott PJ, Ansell BM, Huskisson EC. Measurement of pain in juvenile chronic polyarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1977, 36:186–187.
44. Odole AC, Akinpelu AO. Translation and alternate forms reliability of the Visual Analogue Scale in the three major Nigerian languages. *The Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice*, 2009, 7.
45. von Baeyer CL et al. Three new datasets supporting use of the Numerical Rating Scale (NRS-11) for children's self-reports of pain intensity. *Pain*, 2009, 143:223–227.
46. Crellin D et al. Analysis of the validation of existing behavioral pain and distress scales for use in the procedural setting. *Pediatric Anesthesia*, 2007, 17:720–733.
47. Blount RL, Loiselle KA. Behavioural assessment of pediatric pain. *Pain Research & Management*, 2009, 14:47–52.
48. Stinson J et al. Review of systematic reviews on acute procedural pain in children in the hospital setting. *Acute Pain*, 2008, 10:105–106.
49. Ramelet A-S et al. Clinical validation of the Multidimensional Assessment of Pain Scale. *Pediatric Anesthesia*, 2007, 17:1156–1165.
50. Beyer JE et al. Practice guidelines for the assessment of children with sickle cell pain. *Journal of the Society of Pediatric Nurses*, 1999, 4:61–73.
51. Franck LS et al. Assessment of sickle cell pain in children and young adults using the adolescent pediatric pain tool. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2002, 23:114–120.
52. Palermo TM. Impact of recurrent and chronic pain on child and family daily functioning: a critical review of the literature. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 2000, 21:58–69.
53. Vetter TR. A primer on health-related quality of life in chronic pain medicine. *Anesthesia and Analgesia*, 2007, 104:703–718.

54. Palermo TM. Commentary: assessment of functional status and disability in pediatric chronic and recurrent pain. *Pediatric Pain Letter*, 2000, 4:37–38.
55. Jordhoy MS et al. Assessing physical functioning: a systematic review of quality of life measures developed for use in palliative care. *Palliative Medicine*, 2007, 21:673–682.
56. Helbostad JL et al. A first step in the development of an international self-report instrument for physical functioning in palliative cancer care: a systematic literature review and an expert opinion evaluation study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2009, 37:196–205.
57. Palermo TM et al. Evidence-based assessment of health-related quality of life and functional impairment in pediatric psychology. *Journal of Pediatric Psychology*, 2008, 33:983–996.
58. Eccleston C, Jordan AL, Crombez G. The impact of chronic pain on adolescents: a review of previously used measures. *Journal of Pediatric Psychology*, 2006, 31:684–697.
59. Long AC, Krishnamurthy V, Palermo TM. Sleep disturbances in school-age children with chronic pain. *Journal of Pediatric Psychology*, 2008, 33:258–268.
60. Palermo TM, Kiska R. Subjective sleep disturbances in adolescents with chronic pain: relationship to daily functioning and quality of life. *The Journal of Pain*, 2005, 6:201–207.
61. Sullivan MJ et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *The Clinical Journal of Pain*, 2001, 17:52–64.
62. Vervoort T et al. Catastrophic thinking about pain is independently associated with pain severity, disability, and somatic complaints in school children and children with chronic pain. *Journal of Pediatric Psychology*, 2006;31:674–683.
63. Pretzlik U, Sylva K. Paediatric patients' distress and coping: an observational measure. *Archives of Disease in Childhood*, 1999, 81:528–530.
64. Blount RL et al. Evidence-based assessment of coping and stress in pediatric psychology. *Journal of Pediatric Psychology*, 2008, 33:1021–1045.
65. Haywood C Jr et al. A systematic review of barriers and interventions to improve appropriate use of therapies for sickle cell disease. *Journal of the National Medical Association*, 2009, 101:1022–1033.
66. Albertyn R et al. Challenges associated with paediatric pain management in Sub Saharan Africa. *International Journal of Surgery*, 2009, 7:91–93.
67. Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in paediatric medicine. *British Journal of Anaesthesia*, 2001, 86:413–421.
68. Tremlett M, Anderson BJ, Wolf A. Pro-con debate: is codeine a drug that still has a useful role in pediatric practice? *Paediatric Anaesthesia*, 2010, 20:183–194.
69. Willmann S et al. Risk to the breast-fed neonate from codeine treatment to the mother: a quantitative mechanistic modeling study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2009, 86:634–643.
70. Okkola KT, Hamunen K, Maunukela EL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. *Clinical Pharmacokinetics*, 1995, 28:385–404.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

71. Guideline for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain: evidence review. Glenview, IL, The American Pain Society in Conjunction with The American Academy of Pain Medicine, 2009 (http://www.ampainsoc.org/pub/pdf/Opioid_Final_Evidence_Report.pdf, accessed 9 September 2011).
72. [consultation document] WHO essential medicines list for children (EMLC); palliative care. 2008 (http://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/palliative.pdf, accessed 9 September 2011).
73. WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. WHO model list of essential medicines for children: 2nd list (updated) March 2010. Geneva, World Health Organization, 2010.
74. WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2003 (including the 13th model list of essential medicines). Geneva, World Health Organization, 2003 (http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_920.pdf, accessed 7 September 2011).
75. Mental and behavioural disorders due to psychoactive substance use (F10 F19). In: International classification of diseases and related health problems. Geneva, World Health Organization, 2007 (Chapter V; <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>, accessed 9 September 2011).
76. Finnegan LP et al. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Journal of Addictive Diseases*, 1975, 2:141–158.
77. Katz R, Kelly HW, Hsi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Critical Care Medicine*, 1994, 22:763–767.
78. Tobias JT. Out-patient therapy of iatrogenic opioid dependency following prolonged sedation in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Medicine*, 1996, 11:284–287.
79. Robertson RC et al. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2000, 1:119–123.
80. Anand KJ et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*, 2010, 125:1208–1225.
81. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347:1542.
82. Wong RKS, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002, (2):CD002068.
83. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (4):CD005454.
84. Hetrick SE et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (3):CD004851.
85. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee. October 2007 (including the model list of essential medicines for children). Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO Technical Report Series, No. 950).

86. Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (3):CD005451.
87. Vedula SS et al. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 361:1963–1971.
88. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003, (1):CD003351.
89. Challapalli V et al. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (4):CD003345.
90. Taricco M et al. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000, (2):CD001131.
91. Shakespeare D, Boggild M, Young CA. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003, (4):CD001332.
92. United Nations Convention on the Rights of the Child (1989). New York, NY, United Nations, 1989 (UN General Assembly Document A/RES/44/25).
93. The right to the highest attainable standard of health: 11/08/2000. Substantive issues arising in the implementation of the international covenant on economic, social and cultural rights. General comment No. 14 (2000) (article 12 of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights). In: Twenty-second session of the Committee on Economic and Social Rights, Geneva, 25 April–12 May 2000, Agenda item 3. New York, NY, United Nations, 2000 (E/C, 12/2000/4).
94. Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, as amended by the 1972 Protocol amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961. New York, NY, United Nations, 1972 (http://www.incb.org/pdf/e/conv/convention_1961_en.pdf, accessed 23 January 2011). Единая конвенция о наркотических средствах 1961 г. с поправками, внесенными в нее в соответствии с Протоколом 1972 г. (на русском языке http://www.unodc.org/documents/commissions/Conventions/ebook/ST_CND1r_13-87410_Ebook.pdf, ссылка доступна на 2 апреля 2014 г.)
95. Ensuring balance in national policies on controlled substances: guidance for availability and accessibility of controlled medicines. Geneva, World Health Organization, 2011. (available on the web in 14 languages. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/guide_nocp_sanend/en/index.html, accessed 9 September 2011). Обеспечение сбалансированности национальной политики в отношении контролируемых лекарственных средств: руководство по обеспечению наличия и доступности контролируемых лекарственных средств (на русском языке: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564175_rus.pdf?ua=1, ссылка действительна на 2 апреля 2014 г.)
96. De Lima L et al. Potent analgesics are more expensive for patients in developing countries: a comparative study. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 2004, 18:59–70.
97. De Lima L. Opioid availability in Latin America as a global problem: a new strategy with regional and national effects. *Journal of Palliative Medicine*, 2004, 7:97–103.

98. Tediosi F et al. Access to medicines and out of pocket payments for primary care: evidence from family medicines users and in rural Tajikistan. *BMC Health Services Research*, 2008, 8:109. (<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6963-8-109.pdf>, accessed 9 September 2011).
99. Leive A, Xu K. Coping with out-of-pocket health payments: empirical evidence from 15 African countries. *Bulletin of the World Health Organization (BLT)*, 2008, 86:849-860.
100. Manzi F et al. Out-of-pocket payments for under-five health care in rural southern Tanzania. *Health Policy and Planning*, 2005, 20(Suppl. 1):i85-i93.
101. *Practical guide for procurement planning and management of strategic public health supplies*. Washington, DC, Pan American Health Organization, 2006.
102. Babaley M. Les défis dans les systèmes d'approvisionnement et de distribution des médicaments et autres produits de santé en Afrique: une cartographie pour sensibiliser les financeurs et les acteurs. *ReMed*, 2009, 41:10-18.
103. Phillips CJ et al. Prioritising pain in policy making: the need for a whole systems perspective. *Health Policy*, 2008, 88:166-175.
104. Phillips CJ. The real cost of pain management. *Anaesthesia*, 2001, 56:1031-1033.
105. Loeser JD. Economic implications of pain management. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1999, 43:957-959.
106. Smith BH et al. The impact of chronic pain in the community. *Family Practice*, 2001, 18:292-299.
107. Ho, IK et al. Healthcare utilization and indirect burden among families of pediatric patients with chronic pain. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 2008, 16:155-164.
108. Slead M et al. The economic impact of chronic pain in adolescence: methodological considerations and a preliminary costs-of-illness study. *Pain*, 2005, 119:183-190.
109. *A community health approach to palliative care for HIV/AIDS and cancer patients in sub-Saharan Africa*. Geneva, World Health Organization, 2004.
110. *Palliative care*. Geneva, World Health Organization, 2007 (Cancer control, knowledge into action: WHO guide for effective programmes, module 5) (<http://www.who.int/cancer/media/FINAL-Palliative%20Care%20Module.pdf>, accessed 9 September 2011).
111. *Task shifting: global recommendations and guidelines — rational redistribution of tasks among health workforce teams*. Geneva, World Health Organization/U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR)/Joint United Nations Programme on HIV (UNAIDS), 2008.
112. *WHO handbook for guideline development*. Geneva, WHO Guidelines Review Committee, World Health Organization. October 2009.
113. *Scoping document for the WHO treatment guidelines for chronic pain in children*. Geneva, World Health Organization, 2008.
114. Atkins D. et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Services Research*, 2004, 4:38.

115. Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (4):CD003868.
116. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, (3):CD004847.
117. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treatment Reviews*, 2006, 32:304–315.
118. Laurant M et al. Substitution of doctors by nurses in primary care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (2):CD001271.
119. Convention on Psychotropic Substances, 1971. New York, NY, United Nations, http://www.incb.org/pdf/e/conv/convention_1971_en.pdf, accessed 23 January 2011). Конвенция о психотропных веществах 1971 г. (на русском языке, http://www.unodc.org/documents/commissions/Conventions/ebook/ST_CND1r_13-87410_Ebook.pdf, ссылка действительна на 2 апреля 2014 г.)
120. United Nations Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, 1988. New York, NY, United Nations, 1988 (http://www.incb.org/pdf/e/conv/1988_convention_en.pdf, accessed 23 January 2011). Конвенция Организации Объединенных Наций о борьбе против незаконного оборота наркотических средств и психотропных веществ 1988 г. (на русском языке, http://www.unodc.org/documents/commissions/Conventions/ebook/ST_CND1r_13-87410_Ebook.pdf, ссылка действительна на 2 апреля 2014 г.)
121. Guidelines for the WHO review of psychoactive substances for international control. Geneva, World Health Organization, 2007.
122. Report of the International Narcotics Control Board: demand for and supply of opiates for medical and scientific needs. Vienna, International Narcotics Control Board, 1989.
123. International Narcotics Control Board. The report of the International Narcotics Control Board for 2004. New York, NY, United Nations, 2005.
124. Seya MJ et al. A first comparison between the consumption of and the need for opioid analgesics at country, regional and global level. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 2011, 25: 6–18.
125. List of narcotic drugs under international control. Prepared by the International Narcotics Control Board in accordance with the Single Convention on Narcotic Drugs, 1954. Protocol of 25 March 1972 amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1954. Vienna, International Narcotics Control Board, 2004 (<http://www.incb.org/pdf/e/list/46thedition.pdf>, accessed 9 September 2011). Списки Единой конвенции о наркотических средствах 1954 г. с поправками, внесенными в нее в соответствии с Протоколом 1972 г., по состоянию на 25 сентября 2013 г. (на русском языке, http://www.unodc.org/documents/commissions/Conventions/ebook/ST_CND1Add1r_V1386728.pdf, ссылка действительна на 2 апреля 2014 г.)
126. International Narcotics Control Board. The report of the International Narcotics Control Board for 2008. New York, NY, United Nations, 2009.
127. Internal document: United Nations Regional Task Force on Injection Drug Use and HIV/AIDS for Asia and the Pacific — a step-by-step algorithm for the procurement of controlled substances for drug substitution

therapy. Bangkok, United Nations Office on Drugs and Crime/World Health Organization/Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2007.

128. International Narcotics Control Board. Guidelines for the import and export of drugs and precursor reference standards for use by national drug testing laboratories and competent national authorities. New York, NY, United Nations, 2007 (http://www.incb.org/documents/Reference_standard_guidelines/reference-standards_en.pdf, accessed 9 September 2011). Руководящие принципы в отношении ввоза и вывоза эталонных стандартных образцов наркотиков и прекурсоров для использования национальными лабораториями экспертизы наркотиков и национальными компетентными органами (на русском языке, http://www.incb.org/documents/Psychotropics/guidelines/12-57873_R_Ebook.pdf, ссылка действительна на 2 апреля 2014 г.)

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

A

GRADE 16

сокращение 7
профили 123–142
рабочая группа 97

A

адьювантные анальгетики (определение) 8
адьювантные препараты (см. также отдельные препараты) 58
активность
 физическая и социальная (ограничения) 39
 школьная 39
аллодиния 22
альтернативы морфину (Рек. 6 и 7) 49, 50, 103, 104, 170
амитриптилин 59, 112
 клинический опыт 59
 при нейропатической боли 59
анализ в соответствии с назначенным вмешательством (сокращение) 7
анальгетики
 альтернативные опиоиды и лекарственные формы 170
 внутримышечное введение, избегать 170
Дозирование
 большие дозы при необходимости 47
 начальная доза 48
 отсутствие максимальной дозы 48
 по потребности 46
 по часам 46
недостаточный обезболивающий эффект 170
Ненаркотические (см. также конкретные препараты) 43
Наркотические (см. также отдельные препараты) 43, 159
планирование и закупки в странах 158
побочные эффекты
 непереносимые 45, 170
 рвота 48
 седация 78, 87, 91
 спутанность сознания 48

тошнота 48
прием внутрь 170
слабые наркотические анальгетики, необходимые исследования 151
рекомендуемые дозы 56–58
смена 170
чередование без необходимости
 не рекомендуется 170

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств
определение 8
сокращение 7
АНВ 7
антидепрессанты, в качестве адьювантных средств, клинический вопрос 112
артрит (и другие ревматологические болезни) 15
Ассамблея ВОЗ, *Резолюция 58.22* 63
АТХ 7

Б

баклофен, в качестве адьювантного средства при мышечном спазме и спастичности 61, 171
барьеры для доступа к препаратам 48, 51, 64
барьеры для снабжения 64
бензодиазепины, в качестве адьювантов при мышечном спазме и спастичности 61, 171
бисфосфонаты 112, 113
 в качестве адьювантов при боли в костях 58, 111, 112, 171
 клинический вопрос 111, 112
 Рекомендация 19, 111, 112, 171
болезнь-специфическая терапия 15
боль
 анатомическое происхождение, стимул 20
 боль в костях 58, 59
 бисфосфонаты в качестве адьюванта при ~ 58, 112, 171
 интраназальное введение фентанила в сравнении с в/в введением морфина, таблица GRADE для боли при переломах 127
 в груди 26
 в животе 26, 134

- оксикодон в сравнении с плацебо, таблица GRADE 134
- в конце действия дозы 8, 24, 53
- в ухе 26
- висцеральная 21, 23
- вызванная лечением онкологических заболеваний 15, 27
- генерализованная 26
- головная боль 26
- длительная 24
- злокачественная 20
- злокачественные новообразования 15, 27
 - морфин внутрь, таблица GRADE 136
- применение фентанила трансдермально, таблица GRADE 141
- идиопатическая 8, 22
- индивидуальный подбор лечения 46
- Интенсивность
- интенсивность 8
- классификации 20–25
 - анатомическая 25, 26
 - основанная на длительности 22
 - острая 22, 24
 - прорывная 24
 - хроническая 22, 24
 - в конце действия дозы 24
 - эпизодическая или рецидивирующая 24
 - спровоцированная, или вызванная движением 24
 - длительная 24
 - персистирующая 24
 - этиологическая 20, 25
 - патофизиологическая 20–22
 - нейропатическая 21, 27
 - ноцицептивная 20–23
 - соматическая 20
 - висцеральная 21
- кожа 26
- КПА морфином в сравнении в в/м введением морфина, таблица GRADE 137
- КПА морфином в сравнении с КПА кетобемидоном, таблица GRADE 133
- лечение рака 15, 27, 28
- методы оценки
 - для самооценки 35, 36
 - руководство по применению 38
 - шкалы интенсивности боли 35
- шкалы интенсивности боли для самооценки 35, 36
 - 0–10 Числовая рейтинговая шкала 36
 - физиономическая шкала боли, пересмотренная 35
 - Фотографическая шкала Oucher 36
 - Шкала боли с применением фишек для покера 35
 - Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) 35
- методы оценки 35–37
- морфин, КПА в сравнении с непрерывной инфузией таблица GRADE 138
- национальная политика 64
- невозможность определить причину 22
- незлокачественная 25
- нейропатическая 9, 15, 20, 21, 23, 25, 27, 59
 - антидепрессанты в качестве адъювантов 59, 115
 - карбамазепин 60
 - причина 20
 - центральная 21
 - определение 9
 - после ампутации 15
 - габапентин 60
 - кетамин 171
 - кетамин, применение 60, 115
 - местные анестетики, применение 60, 116, 171
 - периферическая 21
 - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) 59, 112, 171
 - сенсорная дисфункция 22
 - трициклические антидепрессанты (ТЦА) 59, 112, 171
 - применение адъювантное 60, 61, 171
- ноцицептивная 15, 21–23
- ожоги 15
- определение 19
- ортопедическая травма 135
- острая 22
- оценка 31–40
 - способность вербально сообщать о боли 33
 - трудности 39
 - обучение медицинских работников 40
 - у детей с тяжелой недостаточностью питания 34
 - у детей, не умеющих говорить 34
 - у детей младшего возраста 33
 - начальная 31
 - интеграция в клиническую помощь 31

- наблюдение за поведением 34
- роль родителей и ухаживающих лиц 40
- патофизиологический механизм 20
- перемежающаяся 46
- периоперационная 15
- персистирующая 15, 24, 46
 - причины 24
 - определение 9
 - оценка, клиническая 31
 - дифференциальный диагноз 33
 - вопросы по оценке 33
 - анамнез боли 31, 33
 - физикальное исследование 31, 33
- Наркотические анальгетики при умеренной и сильной боли 48
- оценка боли 31, 32
- план лечения боли 31
- изменения политики 11
- приоритетные исследования 11, 12
- побочные эффекты антиретровирусной терапии 26
- поведение 34–37
- поведенческие индикаторы 34–39
- потребность в обезболивании
 - оценки затрат 66–67
 - затраты на обучение, медицинские работники 66
 - оценка потребностей 66
- при процедурах 15
- причины и типы у детей с ВИЧ/СПИДом 25, 26
- прорывная 24, 53, 109
 - выбор наркотических 53, 171
 - клинический вопрос 109, 110
 - определение 8, 53
 - разница между болью при окончании действия дозы и спровоцированной болью 53, 110, 171
 - морфин быстрого (короткого) действия в сравнении с другими наркотическими анальгетиками и путями введения, клинический вопрос 108
 - спасительные дозы 46
 - расчет 53, 74, 87
 - контролируемая пациентом анальгезия (КПА) 53
 - путь введения 53, 171
- различия между типами 53, 171
- рецидивирующая боль в животе 15
- ротовая полость 26

- серповидноклеточная болезнь
 - эпизодическая (острая) боль 28
 - морфин внутрь или в/в, таблица GRADE 139
- соматическая 20, 23
- спровоцированная 24, 53
- типы, включенные в рекомендации 15
- типы, исключенные из рекомендаций 15
- травма конечности 128
- фентанила цитрат в таблетках для рассасывания в сравнении с морфином в/в, таблица GRADE 128
- характеристики 19
- хроническая 22
- хроническая комплексная 15
- эпидуральное введение морфина в сравнении с фентанилом и гидроморфоном, таблица GRADE 129
- эпизодическая или рецидивирующая 24
- бупренорфин
 - профили GRADE 131, 132

В

- в/в 7
- в/м 7
- ВАШ 7
- введение 13–17
- Великобритания
 - выписывание опиоидных анальгетиков 143
- визуальная аналоговая шкала 35, 36
 - сокращение 7
- вирус иммунодефицита человека (сокращение) 7
- ВИЧ 7
- ВИЧ/СПИД
 - боль в груди 26
 - боль в животе 26
 - боль в ротовой полости 26
 - боль в ухе 26
 - ВИЧ-кахекия 27
 - генерализованная боль 26
 - головная боль 26
 - дети грудного возраста 25
 - дети, оппортунистические состояния 25
 - клинические стадии 25
 - кожная боль 26
 - неврологическая и нейромышечная боль 26
 - нейропатическая боль 27

побочные эффекты антиретровирусной терапии (АРТ) 26
ВИЧ-кахекия 27
внутривенно
альтернативный путь 46
сокращение 7
внутримышечно 46
нежелательный путь введения 46
сокращение 7
внутримышечное введение (Рек. 15) 52, 108, 109, 170
ВОЗ 7
ВОЗ, устав 63
Всемирная организация здравоохранения 155, 160
доступ к наркотическим анальгетикам 63
право на здоровье 63
резолюция WHA 58.22 по профилактике и контролю рака 63
сокращение 7
Устав 63
выбор альтернативных путей введения (Рек. 14) 52, 108, 109, 170
выражение признательности 6

Г

габапентин
при нейропатической боли 60
клинический вопрос 114
гидромофон
АТХ-код 77
взаимодействия 79
дозы 78
как альтернатива морфину 52
лекарственные формы 77
нарушение функции печени 78
нарушение функции почек 78
нежелательные эффекты 78, 79
показания 78
предосторожности 78
противопоказания 78
профили GRADE 126, 129, 130
таблица доз (дети) 57
фармакологический профиль 77–79
эквивалентные обезболивающие дозы (по сравнению с морфином) 79
гипералгезия 22
гиперестезия 22

гипестезия 22
гипоалгезия 22
головная боль 15
Градации рекомендаций, анализ, разработка и оценка (сокращение) 7
гражданское общество 155
грудной ребенок
определение 8
таблица доз 56
Группа разработки рекомендаций 43, 97, 151, 165, 168, 169
выражение признательности 6
сокращение 7
члены 165
Группа рецензирования
выражение признательности 6
участники 166–188

Д

Двухступенчатый алгоритм
альтернативные наркотические анальгетики 45, 170
вторая ступень (умеренная и сильная боль) 45, 170
Двухступенчатый алгоритм в сравнении с трехступенчатым 100
клинический вопрос 100
морфин 49, 103, 170
оценка, приоритетные направления исследований 151
первая ступень (слабая боль) 44, 170
обход первой ступени 45
парацетамол и ибупрофен 44, 45, 170
необходимые исследования, долгосрочная безопасность 151
Рекомендация 1 44, 100, 101, 170
диабетическая нейропатия 60
дизестезия 22
диспергируемые таблетки (определение) 8
допуск на основании компетенции (Рек. 23) 69, 119, 171
доступ к контролируемым препаратам 155
доступность альтернативных препаратов (Рек. 11) 51, 106–108, 170
доступность и парацетамола. и ибупрофена (Рек. 3) 44, 100, 101, 170

Е

Единая конвенция по наркотическим средствам 155
местное производство 159, 160
медицинские и научные цели 156
выписывание/выдача наркотических
анальгетиков, потребности 163

З

законы 63
запор 48
заявление о заинтересованности
Группа разработки рекомендаций 165, 166
независимые рецензенты 169
здоровье (определение) 63
злокачественные новообразования
боль 15
острая 27
персистирующая 27
при прогрессировании болезни 27
связанная с опухолью 27, 28
трансдермальное применение фентанила,
таблица GRADE 141
таблица GRADE 141
профилактика и контроль 63
резолюция WHA 58.22 63

И

ибупрофен
АТХ-код 80
взаимодействия 80, 81
Доза
дети 1–12 лет 47, 80
дети 1–12 мес. 47, 80
новорожденные 47
лекарственные формы 80
нарушение функции печени 80
нежелательные эффекты 80
обсервационные исследования 146–148
показания 80
нарушение функции почек 80
по сравнению с кодеином при травме опорно-
двигательного аппарата 125
предосторожности 80
препарат выбора первой ступени 44

при травме опорно-двигательного аппарата (по
сравнению с кодеином, таблица GRADE) 125
противопоказания 80
профили GRADE 123–125, 135
фармакологический профиль 80, 81
идиопатический (определение) 8
индивидуальный подбор лечения 43, 170
Индия, штат Керала (выписывание наркотических
анальгетиков в ~) 144

К

карбамазепин
при нейропатической боли 60
клинический вопрос 114
качество данных (определение) 16
кетамин 115
в качестве адьювантного средства при
нейропатической боли 60, 115, 171
клинический вопрос 115
кетобемидон
профили GRADE 133
когнитивная поведенческая терапия (профили GRADE)
142
когнитивная поведенческая терапия или релаксация
при хронической и рецидивирующей боли (кроме
головной боли) 142
систематический обзор 142
кодеин
активный метаболит 45
как анальгетик у детей младшего возраста 45
метаболизм (индивидуальные и этнические
различия) 46
обезболивающий эффект 45
обсервационные исследования 146–148
ибупрофен в сравнении с комбинацией кодеина
и парацетамола 147
ответ на 45
профили GRADE 125
травма опорно-двигательного аппарата, ~ в
сравнении с ибупрофеном, таблица GRADE 125
трехступенчатая лестница 45
Комитет ООН по экономическим, социальным и
культурным правам 63
Комитет по наркотическим средствам (КНС) 155
компетентные органы 15
комплексный подход 43, 170

конвенции, международный контроль над наркотическими веществами

- Конвенция ООН о борьбе против незаконного оборота наркотических средств и психотропных веществ 155
- Конвенция ООН о психотропных веществах 155
- определение 9
- перечень 155
- Единая конвенция ООН о наркотических средствах 155–163
- импорт/экспорт наркотических веществ 159
- компетентные национальные органы 158
- компетентные органы по наркотическим средствам 158
- местное производство 159
- министерство здравоохранения 158
- ненадлежащее использование и потребности пациентов 157
- обеспечение доступности наркотических анальгетиков 157
- оценки
 - руководство МККН/ВОЗ 158
 - рыночная доступность контролируемых веществ 158
 - превышение потребностей ~ 157, 158
 - дополнительные 158
- потребности в выписывании и выдаче 163
- разрешение (сертификат) на импорт/экспорт 161
- система учета 162
- Список I 156
- устранение боли и страданий 157

Конвенция ООН по правам ребенка 63

Конвенция по психотропным веществам 155

Консультативная группа по оценке лекарственных средств 166

контролируемая пациентом анальгезия

контролируемые вещества

- определение 8

контролируемые лекарственные средства

- определение 8

кортикостероиды

- в качестве адъювантов 58, 111, 171
- клинический вопрос 111
- Рекомендация* 20, 58, 111, 171

КПА 7

Л

лекарственные формы

- для детей 44
- пролонгированные 9
- твердые для приема внутрь 44

Лечение

- адаптированное к индивидуальным потребностям ребенка 43, 46
- экономически эффективное и соответствующее 65

лечение боли, улучшение 64

- местный уровень 68
- паллиативная помощь 68
- уровни помощи, все 68
- услуги по обезболиванию и снабжение наркотическими анальгетиками 144

Литва (выписывание наркотических анальгетиков в ~) 143

литература 172

- лица, определяющие политику 15
- лица, участвовавшие в подготовке публикации 165–169
- консультанты 168
- заявление о заинтересованности 168
- секретариат ВОЗ 166

лицензирование (Рек. 21) 69, 119, 120, 171

М

Малайзия, штат Саравак 144

медикаментозное лечение 11

Международный комитет по контролю над наркотиками 155–163

- сокращение 7
- руководство по оценке потребностей 159

мерперидин 49

местные анестетики

- как адъюванты при нейропатической боли 171
- клинический вопрос 115, 171

Метадон

- АТХ-код 82
- взаимодействия 83, 84
- доза 82
- как альтернатива морфину 52
- лекарственные формы 82
- нарушение функции печени 83
- нарушение функции почек 83
- нежелательные явления 83

подбор дозы 82, 83
показания 82
предосторожности 82
противопоказания 82
таблица доз (дети) 57
фармакологический профиль 82–85
эквивалентные дозы (с морфином) 85
микрограммы (сокращение) 7
минимизация рисков, злоупотребление 155
мкг 7
МККН 7
Морфин
(Рек. 5) 49, 50, 103, 104, 170
АТХ-код 85
в сравнении с бупренорфином при боли после ортопедической операции 131
в сравнении с другими наркотическими анальгетиками 103, 104
взаимодействия 87
внутривенная КПА
по сравнению с КПА гидроморфоном при боли, вызванной воспалением слизистых 126
по сравнению с морфином в/м при послеоперационной боли 137
Внутри
твердые формы при онкологической боли 136
по сравнению с непрерывной в/в инфузией морфина при серповидноклеточном кризе 139
глобальное потребление 158
дозы 56–58, 86–88
жидкие формы 50
как препарат первого выбора
КПА
по сравнению с КПА кетобемидона при послеоперационной боли 133
на фоне базовой инфузии по сравнению с непрерывной инфузией при послеоперационной боли 138
лекарственные формы 99
направления исследований 151
нарушение функции печени 87
нарушение функции почек 87
Побочные реакции 87
обсервационные исследования 147
показания 85
порошок 51

предосторожности 86
при прорывной боли 109–111
при умеренной и сильной прорывной боли 49
продолгованное в сравнении с быстрого (короткого) действия 104–106
противопоказания 85
профили GRADE 126–133, 136–139
рекомендации 49–57, 103–106, 170
Рекомендация 11 (внутри, альтернатива) 51, 52, 106–108, 170
Рекомендация 5 (сильный наркотический анальгетик первой линии) 49, 50, 103, 104, 170
Рекомендация 8 (доступность форм для приема внутрь) 50, 51, 104–106, 170
Рекомендация 9 (формы для приема внутрь пролонгированного высвобождения) 50, 51, 104–106, 170
ректальный путь 46
риск/польза у детей с персистирующей болью 104
таблица доз
фармакологический профиль 85–89
эквивалентные дозы
эпидурально в сравнении с эпидуральным фентанилом или гидроморфоном при боли после ортопедических операций 129, 130
мышечный спазм и спастичность
адъюванты 60, 171
баклофен 60, 171
бензодиазепины 60, 171
бензодиазепины в сравнении с баклофеном, клинический вопрос 116

Н

налоксон 89, 90
антидот при передозировке наркотических анальгетиков 54
АТХ-код 89
взаимодействия 90
дозы 89
лекарственные формы 89
нарушение функции печени 89
нарушение функции почек 89
нежелательные эффекты 89
показания 89
предосторожности 89
противопоказания 89

фрамакологический профиль 89, 90
направления исследований 61, 70, 151
наркотические лекарственные средства 156
определение 9
оценка потребностей 158
учет препаратов из Списка I 158
национальная политика 48
выписывание медицинскими сестрами и
клиническими сотрудниками 69
выписывание наркотических анальгетиков
работниками здравоохранения 68, 69
затраты на оборудование 67
затраты на обучение 66
затраты на препараты, их хранение и
распределение 67
качество помощи 69
направления исследований 69
основные препараты, перечень 69
оценка затрат 66, 67
оценка и изменение политики, законов,
нормативных актов 67
оценка потребностей 66
оценка потребностей 67
перераспределение обязанностей 69
по лекарственным средствам 49
просветительские затраты 66
профессиональная лицензия, работа с
наркотическими анальгетиками 68
распределение 162
рекомендации ВОЗ 63
риск ненадлежащего применения и утечки 70
система учета 162
устойчивость 69
финансирование 65
национальный перечень основных лекарственных
средств 53
Побочные реакции
Наркотических анальгетиков 54, 73–94
приемлемый уровень 47
нейропатическая боль
немедикаментозные вмешательства
вне предмета рекомендаций 15
хроническая и рецидивирующая боль (не
головная) 142
систематический обзор 117, 142
немедикаментозные стратегии комплексный
подход 15, 43

немедленного высвобождения, морфин (Рек. 8)
50, 51, 104–106, 170
ненадлежащее использование веществ,
предупреждение 70, 155
нестероидные противовоспалительные препараты
(сокращение) 7
новорожденный
определение 9
таблица доз 56
нормативные акты 48, 63
нортриптилин 59
НПВП 7

0

*Обзорный план для разработки рекомендаций ВОЗ по
лечению хронической боли у детей 97*
образовательные барьеры 64
страх перед опиоидами (опиофобия) среди врачей
64
обсервационные исследования 145–148
адъюванты 148
анальгетики 145, 146
ибупрофен в сравнении с кодеином и
парацетамолом 147
кодеин 147
морфин 147, 148
парацетамол 145, 146
трамадол 147
фентанил 148
обучение медицинских работников (Рек. 20) 69, 143,
144, 171
ожоги
боль 15
оксикодон 52, 90–92
АТХ-код 90
в сравнении с ибупрофеном или оксикодоном/
ибупрофеном комбинация, таблица GRADE 135
взаимодействия 92
дозы 91
защечные таблетки в сравнении с плацебо при
боли в животе 134
как альтернатива морфину 52
лекарственные формы 90
нарушение функции печени 91
нарушение функции почек 91

нежелательные эффекты 91, 92
ортопедическая травма 135
по сравнению с плацебо, таблица GRADE 134
подбор дозы 90
показания 90
предосторожности 90
при боли в животе 134
противопоказания 90
профили GRADE 134, 135
фармакологический профиль 90–93
эквивалентные дозы (с морфином) 92

ОЛСд 48
сокращение 7

наркотические анальгетики, выписывание 143

опиоиды 44
альтернатива морфину 44
данные в пользу отдельных ~ 48, 170
непереносимые побочные эффекты 44, 52
рекомендованные для доступа 51, 106, 170
направления исследований 151
выбор альтернативных 48, 103

Введение
альтернативные пути 52
внутримышечно 52
прием внутрь 52, 170
выбор 103
международные конвенции 155
морфин как наркотический анальгетик первой
линии 48, 103, 170
необходимость ~ 48, 102, 170
обеспечение надлежащего применения 15
системы управления риском 48
перечень ВОЗ основных лекарственных средств
48
передозировка 54, 89
постепенное снижение дозы 54
при прорывной боли 53
привыкание 9, 53
рекомендованные дозы 56–58
синдром зависимости 8, 53
синдром отмены 9, 54
смена 9, 51
избегать нерациональной ~ 50
определение 9, 51
при недостаточном обезболивании 52, 106
Рекомендация 10 51, 106, 170
риск передозировки 52

безопасность при смене 52
упрощение легального доступа 15
для работников здравоохранения 48, 68, 69,
119, 120, 143, 144
национальная политика и законы, оценка и
пересмотр 48, 63
риск ненадлежащего использования и утечки
79
Единая конвенция по наркотическим
веществам 63, 155
чередование 9, 51, 106
клинический вопрос 106
определение 9, 51

опиофобия 64
оппортунистические состояния 25
основная цель рекомендаций 15
отличие прорывной боли от других типов боли (Рек. 16)
53, 110, 170

П

п/к 7

парацетамол 101, 170
АТХ-код 93
в сравнении с ибупрофеном при травме опорно-
двигательного аппарата 123, 124
в сравнении с НПВП (клинический вопрос) 101
взаимодействия 93
доза 47, 93
дети 1–12 лет 47, 93
дети 1–12 мес. 47, 93
новорожденные 47, 93
лекарственные формы 93
нарушение функции печени 93
нежелательные эффекты 93
обсервационные исследования 145–147
парацетамол в сравнении с ибупрофеном 146
парацетамол в/в 146
показания 93
предосторожности 93
препарат выбора для первой ступени 44
профили GRADE 123, 124
ректально 146
травма опорно-двигательного аппарата (~ в
сравнении с ибупрофеном, таблица GRADE)
123, 124
фармакологический профиль 93, 94

- парестезия 20
- перераспределение обязанностей 69, 119, 170
 - данные 119
 - обучение, лечение боли 119, 171
 - передача обязанностей по выписыванию, введению наркотических анальгетиков от врачей другим медицинским работникам, вопрос системы здравоохранения 119, 143, 144
 - регуляторные условия благоприятные 69
 - требования по лицензированию, наркотические анальгетики 119, 171
- пересмотр (рекомендаций) 15
- пересчет дозы дозы для приема внутрь на парентеральную дозу 58
- петидин 49
- по индивидуальным потребностям (подбор лечения) 43, 170
- по часам (через регулярные интервалы) 43, 170
- побочные эффекты: см. нежелательные эффекты
- повышение дозы
 - в амбулаторных условиях 74–93
 - в условиях стационара 74–93
- подбор дозы 46, 47
 - морфин 49
 - начальная доза 47, 56, 57
 - цель 46, 47
- подкожно
 - альтернативный путь 46
 - сокращение 7
- подростки
 - определение 8
 - применимые рекомендации 15
- подход
 - комплексный 43, 170
 - многомерный 15
- поиск и оценка данных 122–148
 - профили GRADE 123–142
 - ибупрофен в сравнении с кодеином при травме опорно-двигательного аппарата 125
 - когнитивная поведенческая терапия или релаксация 142
 - КПА морфином
 - в сравнении с КПА кетобемидоном при послеоперационной боли 133
 - в сравнении с морфином в/м при послеоперационной боли 137
 - КПА морфином в/в в сравнении с КПА гидромофроном при боли, вызванной воспалением слизистых 126
 - КПА морфином с базовой инфузией в сравнении с непрерывной инфузией при послеоперационной боли 138
 - морфин в сравнении с бупренорфином при боли после ортопедических операций 131
 - морфин внутрь
 - при онкологической боли 136
 - в сравнении с постоянной в/в инфузией морфина при серповидноклеточных кризах 139
 - морфин эпидурально в сравнении с фентанилом эпидурально или гидромофроном эпидурально при боли после ортопедических операций 129, 130
 - оксикодон в сравнении с ибупрофеном или комбинацией оксикодона и ибупрофена при боли после ортопедических операций 135
 - оксикодон, защитные таблетки, в сравнении с плацебо при боли в животе 134
 - фентанил ингаляционно в сравнении с в/в введением при острой боли 140
 - парацетамол в сравнении с ибупрофеном при травме опорно-двигательного аппарата 123, 124, 145
 - фентанил интраназально в сравнении с морфином в/в при острой боли при переломе костей 127
 - фентанил, трансдермально при онкологической боли 141
 - фентанила цитрат в таблетках для рассасывания в сравнении с морфином в/в при травме конечности или подозрении на перелом 128
 - постгерпетическая невралгия 59
 - потребление морфина, уровень
 - глобальный 157
 - сильные наркотические анальгетики 157
 - правительства 157
 - право на здоровье 63
 - Конвенция ООН по правам ребенка 63
 - Устав ВОЗ 63
 - право на избавление от устранимой боли 63
 - предельная доза 47
 - предмет рекомендаций 15

привлечение специалистов помимо врачей и фармацевтов (Рек. 22) 68, 69, 119, 120, 170, 171
прием внутрь (Рек. 13) 52, 108, 109, 170
прием внутрь (путь введения) 43, 170
применение парацетамола и ибупрофена при легкой боли (Рек. 2) 44, 100, 101, 170
применение сильных наркотических анальгетиков при умеренной и сильной боли (Рек. 4) 48, 100, 101, 170
Примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для детей 48
сокращение 7
принципы 43, 170
продолженного высвобождения, морфин (Рек. 9) 50, 51, 104–106, 170
противосудорожные препараты при нейропатической боли 60, 170
процесс разработки клинических рекомендаций 16
прямые платежи 65
психометрия (определение) 9
психотропные вещества 155
путеводитель по документу 13, 14
путь введения 46
альтернативные пути 52, 108, 170
альтернативные пути при невозможности приема
внутри 46, 108, 109
внутривенный 53, 108, 109
внутримышечный путь 46, 52, 108, 170
интраназальный 52, 108, 109
подкожный 46, 52, 108, 109
прием внутрь в сравнении с альтернативными путями (клинический вопрос) 108, 109
прием внутрь, рекомендованный 46, 52, 108, 109, 170
ректальный 46, 108
смена 51, 52, 104, 170
трансдермальный 46, 108

Р

рандомизированное контролируемое исследование 144
распределение 162
расширенная группа экспертов 6, 144, 167
ребенок
определение 8
таблица доз 57
регулярный прием 43, 170

регуляторные барьеры 64
Резолюция 2005/25 экономического и социального совета ООН 63
Резолюция 58.22 63
резюме 11, 12
рекомендации 44–61, 68, 69, 98–117, 119, 120, 170, 171
альтернативы морфину (Рек. 6 и 7) 49, 50, 103, 104, 170
бисфосфонаты в качестве адьювантов (Рек. 19) 58, 59, 112, 170
внутримышечное введение (Рек. 15) 52, 108, 109, 170
выбор альтернативных путей введения (Рек. 14) 52, 108, 109, 170
Двухступенчатый алгоритм (Рек. 1) 44, 98–100, 170
для системы здравоохранения 68, 69, 119, 120, 171
обоснование 119, 120
Рекомендация 20 68, 69, 119, 120, 171
Рекомендация 21 68, 69, 119, 120, 171
Рекомендация 22 68, 69, 119, 120, 171
Рекомендация 23 68, 69, 119, 120, 171
допуск на основании компетенции (Рек. 23) 68, 69, 119, 120, 170
доступность альтернативных препаратов (Рек. 11) 51, 52, 104–106, 170
доступность и парацетамола, и ибупрофена (Рек. 3) 44, 100, 101, 170
клинические 44–61, 98–117, 170, 171
интерпретация «строгих» и «нестрогих» 98
обоснование 98–117
обсервационные исследования 97
оценка данных 97
процесс разработки 97
Рекомендация 1 44, 98–100, 170
Рекомендация 2 44, 100, 101, 170
Рекомендация 3 44, 100, 101, 170
Рекомендация 4 49, 101–103, 170
Рекомендация 5 49, 50, 103, 104, 170
Рекомендация 6 49, 50, 103, 104, 170
Рекомендация 7 49, 50, 103, 104, 170
Рекомендация 8 50, 51, 104, 106, 170
Рекомендация 9 50, 51, 104, 106, 170
Рекомендация 10 51, 52, 106–108, 170
Рекомендация 11 51, 52, 106–108, 170
Рекомендация 12 51, 52, 106–108, 170
Рекомендация 13 52, 108, 109, 170
Рекомендация 14 52, 108, 109, 170

- Рекомендация 15 52, 108, 109, 170
 Рекомендация 16 53, 108, 109, 170
 Рекомендация 17 53, 108, 109, 170
 Рекомендация 18 58, 111, 112, 170
 Рекомендация 19 58, 112, 170
 обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) 97
 Комитет по обзору руководящих принципов ВОЗ 97
 кортикостероиды в качестве адьювантов (Рек. 18) 58, 112, 171
 морфин как препарат первого выбора (Рек. 5) 49, 50, 103, 104, 170
 морфин быстрого (короткого) действия (Рек. 8) 50, 51, 104–106, 170
 морфин пролонгированного высвобождения (Рек. 9) 50, 51, 104–106, 170
 обучение медицинских работников (Рек. 20) 68, 69, 119, 120, 171
 привлечение специалистов помимо врачей и фармацевтов (Рек. 22) 68, 69, 119, 120, 171
 прием внутрь (Рек. 13) 52, 108, 109, 170
 применение парацетамола и ибупрофена при легкой боли (Рек. 2) 44, 100, 101, 170
 применение сильных наркотических анальгетиков при умеренной и сильной боли (Рек. 4) 49, 101–103, 170
 разграничение прорывной и других типов боли (Рек. 16) 53, 109, 110, 170
 Расширенная экспертная группа 97
 смена наркотических анальгетиков (Рек. 10) 51, 52, 106–108, 170
 смена пути введения (Рек. 10) 51, 52, 106–108, 170
 стратегия при прорывной боли (Рек. 17) 53, 109, 110, 170
 требования по лицензированию (Рек. 21) 68, 69, 119, 120, 170
 уровень данных 16
 уровень настоятельности 16
 факты, учтенные Группой разработки рекомендаций (ГПП) 97
 чередование наркотических анальгетиков (Рек. 12) 51, 52, 106–108, 170
 рекомендации ВОЗ по политике 11, 155
 рекомендации, обоснованные фактическими данными 15
 ректальный путь введения как альтернатива 46
 ненадежная биодоступность 46
 ресурсы, экономия 67
 рецензенты рекомендаций ВОЗ 166–168
 РКИ 7
 ротация наркотических анальгетиков (Рек. 12) 51, 52, 106, 170
 руководители здравоохранения и программы 15
Руководство ВОЗ по оценке психоактивных веществ для международного контроля 155
Руководство ВОЗ по разработке рекомендаций 97
 руководство по оценке потребностей в наркотических средствах 158
 Руководящая группа ВОЗ по рекомендациям, посвященным лечению боли
 выражение признательности 6
 члены 166
 Руководящая группа по рекомендациям, посвященным лечению боли 166
- ## С
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина 112–113
 нейропатическая боль 59, 112, 113, 170
 сокращение 7
 серповидноклеточная болезнь 28
 боль 15
 вазоокклюзивные эпизоды 28
 персистирующая боль при ~ 28
 прием морфина внутрь или в/в введение, таблица GRADE 139
 серповидноклеточная анемия 28
 сокращение 7
 эпизодическая (острая) боль 28
 эпизодическая боль, комплексная оценка 37
 сильные наркотические анальгетики
 распределение 162
 синдром отмены (определение) 9
 синдром приобретенного иммунодефицита (сокращение) 7
 СИОЗС 7
 системы здравоохранения 119
 вопросы 16–17, 119
 рекомендации 11, 63–70, 170, 171
 СКБ 7
 скорость клубочковой фильтрации сокращение 7
 СКФ

сокращение 7
слабительные
 размягчающие каловые массы 47
 стимулирующие перистальтику 47
смена наркотических анальгетиков (Рек. 10) 51, 52,
 106–108, 170
смена пути введения (Рек. 10) 51, 52, 106–108, 170
спасительные дозы 53
СПИД 7
стратегии медикаментозного лечения 43, 97
стратегия при прорывной боли (Рек. 17) 53, 110, 170
страх применения наркотических анальгетиков 49, 64

Т

таблица доз
 дети, не получавшие наркотических анальгетиков 57
 дети грудного возраста, не получавшие
 наркотических анальгетиков 56
 новорожденные, не получавшие наркотических
 анальгетиков 56
 пересчет пероральных и парентеральных доз 58
таблица пересчета доз 58
травма 15
травма опорно-двигательного аппарата (ибупрофен в
 сравнении с кодеином, таблица GRADE) 125
трамадол
 безопасность и эффективность 45
 необходимые исследования 151, 152
 обсервационные исследования 146
 ответ, неопределенность у детей 45
 трехступенчатая лестница 45
трансдермальный путь 46
трехступенчатая лестница 43, 45, 98
 клинический вопрос 98
 кодеин 45
 кодеин, применение 45
 трамадол, применение 45
трициклические антидепрессанты
 сокращение 7
 при нейропатической боли (применение в качестве
 адьюванта, клинический вопрос) 112, 113

ТЦА 7

при нейропатической боли 170
 в качестве адьювантной терапии, клинический
 вопрос 112, 113

У

Уганда
 выписывание наркотических анальгетиков 143, 144
устранение возможных столкновений интересов
 внешние рецензенты 169
 Группа разработки рекомендаций 168, 169

Ф

фармакологические профили 16, 48, 73–94
 гидроморфон 77–80
 ибупрофен 80–82
 метадон 82–85
 морфин 85–88
 налоксон 89, 90
 оксикодон 90–93
 парацетамол 93, 94
 фентанил 73–77
фентанил
 альтернатива морфину 52
 АТХ-код 73
 взаимодействия 75
 дозы 56, 57, 74
 ингаляционно (*vs* фентанил в/в при острой боли)
 140
 интраназально (*vs* морфин в/в при острой боли)
 лекарственные формы 73
 нарушение функции печени 75
 нарушение функции почек 75
 нежелательные эффекты 75
 обсервационные исследования 147
 онкологическая боль 141
 показания 73
 предосторожности 73
 противопоказания 73
 профили GRADE 127–130, 140, 141
 таблетки для рассасывания (*vs* морфин в/в при
 травме конечности или подозрении на перелом)
 128
 таблица доз
 дети 1–12 лет 57
 дети 1–12 мес. 56
 новорожденные 56
 трансдермально при онкологической боли 141
 фармакологический профиль 73–77
 эквивалентные обезболивающие дозы (*vs* морфин) 77

фермент CYP2D6
определение 8
роль в метаболизме кодеина 45
фибромиалгия 15

Ц

целевая аудитория 15

Ч

человеческие ресурсы для лечения боли 68
обучение медицинских работников 68

Числовая рейтинговая шкала (сокращение) 7
ЧРШ 7

Ш

Шкала оценки абстинентного синдрома у
новорожденных 54

Э

Экспертная группы ВОЗ по оценке лекарственных
средств 145, 166

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Производственно-практическое (инструктивно-методическое) издание

**РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ
ПО МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛЕЧЕНИЮ
ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БОЛИ
У ДЕТЕЙ С СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Главный редактор канд. мед. наук *Д. Д. Проценко*

Научные редакторы:

д-р мед. наук *Э. В. Кумирова*, канд. мед. наук *Н. Н. Савва*

Редактор *Н. Г. Иванова*

Макет, верстка *Э. Ф. Гулямова*

Корректор *М. М. Габачиева*

Подписано в печать 19.05.2014.

Формат 60×90¹/₁₆. Объем 13 п. л. / 10,2 авт. л.

Гарнитура типа «гротески». Бумага офсетная.

Печать офсетная. Тираж 1000 экз. Заказ

ООО Издательский дом

практическая медицина

115446, Москва, Каширское ш., 23, стр. 5

Тел. +7 (499) 324-93-29, + 7 (495) 981-91-03

e-mail: medprint@mail.ru — редакция

tezey@obook.su — производство

Отпечатано в

ООО «Маленькая Городская Типография»

ISBN 978-5-98811-299-0



9 785988 112990 >