

Клинические рекомендации

## **Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи**

Код по МКБ 10: **R52.1/R52.2**

Возрастная категория: взрослые

Год утверждения (частота пересмотра): **2021 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

**KP400**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи**
- **Ассоциация междисциплинарной медицины**
- **Общество специалистов доказательной медицины**
- **Российское научное медицинское общество терапевтов**

## •      **Оглавление**

Список сокращений.....	4
Термины и определения .....	5
1. Краткая информация.....	7
1.1 Определение.....	7
1.2 Этиология и патогенез.....	7
1.3 Эпидемиология.....	9
1.4 Кодирование по МКБ10.....	10
1.5 Классификация .....	10
1.6 Клиническая картина.....	11
2. Диагностика .....	11
2.1. Жалобы и анамнез.....	11
2.2. Физикальное обследование.....	12
2.3. Лабораторные диагностические исследования.....	14
2.4. Инструментальные диагностические исследования.....	15
2.5. Иные диагностические исследования.....	15
3. Лечение .....	16
3.1. Консервативная терапия.....	16
3.1.1 Общие принципы терапии хронической боли при оказании паллиативной медицинской помощи.....	17
3.1.2 Терапия боли слабой интенсивности.....	19
3.1.3 Терапия боли умеренной интенсивности.....	22
3.1.4 Терапия боли сильной интенсивности.....	25
3.1.5 Титрование дозы сильного опиоида.....	30
3.1.6 Смена (ротация) опиоидного анальгетика.....	32
3.1.7 Терапия прорывной боли.....	33
3.1.8 Лечение осложнений опиоидной терапии.....	36
3.1.9 Терапия нейропатической боли .....	37
3.1.10 Обезболивание в последние часы жизни.....	41
3.2. Немедикаментозное лечение.....	42
4. Медицинская реабилитация .....	44
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	44
6. Организация обезболивания при оказании паллиативной медицинской помощи.....	44
7. Дополнительная информация .....	48
Критерии оценки качества обезболивающей терапии.....	48
Список литературы .....	49

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	53
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	54
Приложение А3. Справочные материалы.....	57
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	59
Приложение В. Информация для пациента. ....	61
Приложение Г1. Первичная оценка и систематический мониторинг боли .....	67
Приложение Г2. Диагностический опросник нейропатической боли DN4.....	69
Приложение Г3. Дневник оценки боли .....	70
Приложение Г4. Факторы риска развития осложнений, связанных с приемом НПВП (для общей популяции), и рекомендации по назначению терапии.....	71
Приложение Г5. Адьювантные анальгетики и средства для симптоматической терапии.....	73
Приложение Г6. Перечень зарегистрированных опиоидных анальгетиков в инъекционных лекарственных формах .....	79
Приложение Г7. Перечень зарегистрированных опиоидных анальгетиков в неинвазивных лекарственных формах .....	81
Приложение Г8. Таблица пересчета эквивалентных доз опиоидных анальгетиков.	82
Приложение Г9. Препараты для лечения тошноты и рвоты при применении опиоидов.	83
Приложение Г10. Определение степени печеночной недостаточности.....	85
Приложение Г11. Определение степени нарушения почечной функции.....	88

• **Список сокращений**

- ВАШ – визуально-аналоговая шкала  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ВК – врачебная комиссия  
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ЕАПП – европейская ассоциация паллиативной помощи (ЕАРС)  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЗНО – злокачественные новообразования  
ИПП – ингибиторы протонной помпы  
КТ – компьютерная томография  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НБ – нейропатическая боль  
НОШ – нумерологическая оценочная шкала  
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат  
ПВ – психотропные вещества  
ПМП – паллиативная медицинская помощь  
ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная и компьютерная томография  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита  
ТТС – трансдермальная терапевтическая система  
УДД – уровень достоверности доказательств  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УУР – уровень убедительности рекомендаций  
ХБС – хронический болевой синдром  
ЦНС – центральная нервная система  
GRADE – система критериев качества и ценности клинической информации  
IASP – международная ассоциация по изучению боли

## • Термины и определения

**Адекватный контроль боли** – устойчивое обезболивание, при котором интенсивность хронической (персистирующей) фоновой боли в течение суток составляет менее 40% по ВАШ или менее 4 баллов по НОШ, или оценивается в ином эквиваленте переносимой боли / полной анальгезии, и не сопровождается плохо переносимыми нежелательными явлениями.

**Адьювантные анальгетики** – препараты, прямое назначение которых не связано с обезболиванием, однако в некоторых ситуациях способствует уменьшению боли.

**Боль** – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей, или схожее с таковым переживанием.

**Боль при окончании действия препарата** – боль, возникающая в конце интервала между введениями препарата, когда концентрация анальгетика в крови падает ниже минимальной терапевтической (обезболивающей).

**Интенсивность боли** – основная составляющая характеристика тяжести боли, испытываемой и описываемой пациентом (см определение тяжести боли).

**Короткодействующие лекарственные формы** – термин, используемый равноценно с такими терминами, как лекарственные формы с «немедленным высвобождением», «обычным высвобождением».

**Нейропатическая боль** – боль, вызванная заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы (центрального или периферического отделов). Нейропатическая боль может персистировать даже без продолжающейся стимуляции.

**Ноцицептивная боль** – боль, возникающая при поражении тканей и являющаяся следствием активации ноцицепторов.

**Ноципластическая (дисфункциональная) боль** – боль, которая возникает из-за измененной ноцицепции, несмотря на отсутствие явных признаков повреждения ткани, вызывающего активацию ноцицепторов или доказательств заболевания или повреждения соматосенсорной системы, вызывающих нейропатическую боль.

**Опиоид-наивный пациент** – пациент, который не удовлетворяет критериям опиоид-толерантности в части, касающейся дозы и продолжительности применения опиоида.

**Опиоид-толерантный пациент** – пациент, принимающий, как минимум, 60 мг/сут морфина перорально или эквивалентную дозу другого опиоида (30 мг/сут оксикодона перорально, 25 мкг/ч фентанила трансдермально) на протяжении 1 недели и более.

**Острая боль** - это сенсорная реакция с последующим включением эмоционально-мотивационных, вегетативных и других факторов при нарушении целостности организма. В нормальных условиях боль является биологически обусловленным сигнальным феноменом и исчезает при устранении причин, вызвавших повреждение.

**Персистирующая боль** - термин, используемый для обозначения длительной, постоянной боли, связанной с соматическим заболеванием, тяжелыми инфекциями, злокачественными новообразованиями и др.

**Привыкание (толерантность)** – снижение чувствительности к фармакологическому препарату после повторных введений, когда для получения прежнего эффекта требуется повышение дозы.

**Пролонгированные лекарственные формы** – термин, используемый равноценно с такими терминами, как лекарственные формы с «замедленным высвобождением», «контролируемым высвобождением», а также с термином «ретардные препараты».

**Прорывная боль** – эпизод сильной боли, возникающий на фоне персистирующей боли, адекватно контролируемой регулярной (стабильной) опиоидной терапией.

**Синдром отмены (абстинентный синдром)** – комплекс неприятных симптомов, возникающих при резком прекращении приема или снижении дозы лекарственного препарата (психоактивного вещества) после неоднократного, обычно длительного и/или в высоких дозах применения данного препарата (вещества). Может быть вызван применением препарата-антагониста. Является критерием сформировавшейся физической зависимости от препарата (вещества).

**Смена (ротация) опиоидного анальгетика** – клиническая практика замены одного опиоидного анальгетика на другой в связи с дозолIMITИРУЮЩИМИ побочными эффектами и/или недостаточным обезболивающим действием или иными причинами, препятствующими продолжению применения прежнего препарата у пациента.

**Спонтанная боль** – разновидность прорывной боли, возникающей без очевидных причин (идентифицируемого триггера). Как правило имеет более постепенное начало и большую продолжительность по сравнению со спровоцированной прорывной болью.

**Спровоцированная (инцидентная) боль** – боль, вызванная медицинской манипуляцией или произвольным действием пациента (ходьбой, глотанием и пр.) – предсказуемая боль; либо непроизвольным действием (кашлем, тенезмами и пр.) – непредсказуемая боль. Может являться разновидностью прорывной боли, если соответствует ее критериям.

**Тяжесть боли** – комплексная характеристика, включающая интенсивность боли, а также выраженность обусловленного болью дистресса и функциональных нарушений.

**Хроническая боль** - боль, которая формируется при длительном болевом воздействии – сверх нормального периода заживления (3 мес.). В формировании хронической боли доминируют церебральные системы с вовлечением интегративных неспецифических (моноаминергических) систем ЦНС.

## 1. Краткая информация

### 1.1 Определение

Боль – это не только симптом большинства заболеваний, но и сложный психофизиологический феномен, в который вовлечены механизмы регуляции и формирования эмоций, моторные, гуморальные и гемодинамические проявления, формирующие болевой синдром. Международная ассоциация по изучению боли (IASP) дала в 2020 г. следующее определение понятию боли: «Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей, или схожее с таковым переживанием» [1]. Хроническая боль определяется как боль, которая сохраняется дольше, чем обычно необходимо для заживления повреждения, иначе говоря (в т.ч. для случаев отсутствия явных признаков фактического повреждения тканей) сохраняется / возобновляется в течение трех и более месяцев [с]. Однако, согласно современным представлениям, хроническая боль имеет важные отличия от острой (сигнальной) боли не только по продолжительности.

### 1.2 Этиология и патогенез

Хронический болевой синдром фактически является самостоятельным заболеванием. Он не исполняет защитной функции и не несет никакой биологической целесообразности. Напротив, хроническая боль ведёт к дезадаптации, к ненормальному восприятию болевых и неболевых импульсов и сопровождается различными нарушениями функций ЦНС. Клиническая картина зависит от локализации очага поражения, конституции больного, его психики и индивидуального порога болевой чувствительности, предшествующего болевого опыта [2, 3]

Основной причиной возникновения хронического болевого синдрома является длительно существующая постоянная боль, которая вызывает дисбаланс в работе периферической и центральной нервной системы. Нейрональные рецепторы и волокна в этом случае подвергаются постоянной активизации, что приводит к возрастающей стимуляции центральной нервной системы (спинного и головного мозга) болевыми раздражителями. Одна из основных причин хронической боли – появление комплексов гиперреактивных нейронов на различных уровнях ЦНС. Их патологическая активность обусловлена поломкой механизмов нейронального торможения, повышенной

возбудимостью нейронов и активацией неактивных синапсов, что объединяет эти нейроны в единый очаг возбуждения с самоподдерживающейся эктопической активностью. Эта активность приводит к функциональным, структурным и адаптивным (нейропластическим) изменениям в головном и спинном мозге, из-за чего боль продолжается, даже когда ее причина устранена [4, 5].

Боль, вызванная злокачественным опухолевым процессом, имеет свою специфику. Опухолевые клетки быстро растут, сдавливая прилежащие здоровые ткани, которые чувствительны к механическим воздействиям (висцеральные боли), либо прорастают или сдавливают периферические и центральные структуры нервной системы (например, нейропатические боли). В процессе развития и роста опухоль выделяет специфические аллогены: эндотелин, простагландины и фактор некроза опухолей-альфа (TNF- $\alpha$ ), которые возбуждают или повышают восприимчивость периферических рецепторов и нервных волокон к сенсорным раздражителям. Опухоли выделяют ионы водорода H<sup>+</sup>, что приводит к местному ацидозу, сопровождающемуся сходным эффектом. Протеолитические ферменты, вырабатываемые опухолевыми клетками, постоянно возбуждают и дестабилизируют сенсорную симпатическую иннервацию, что приводит к нейропатической боли. Боль, вызванная метастазами опухоли, возникает в результате прямого опухолевого повреждения С-афферентов сенсорных нейронов, иннервирующих костный мозг, а также из-за нарушения баланса между активностью остеокластов и остеобластов. Кости теряют прочность, подвержены остеолизу, патологическим переломам и микропереломам, в результате механическая деформация периоста становится основным источником боли [6].

**Ноцицептивная соматическая боль** возникает в результате повреждения ткани или воздействия на него болезненного агента, в том числе опухоли с последующей активизацией болевых рецепторов (ноцицепторов) в костях, коже, подкожной клетчатке, в мышцах и мягких тканях, и пр. Эта боль хорошо локализована, может быть проходящей или постоянной, имеет различные описательные характеристики: тупая или острая, давящая, пульсирующая, дергающая, сверлящая, грызущая, распирающая и пр. [7].

**Ноцицептивная висцеральная боль** возникает при повреждении симпатически иннервируемых органов (при поражении поджелудочной железы, стенок желудка и кишечника, растяжении капсулы печени и пр.). Эта боль плохо локализована, имеет разлитой характер (тупая с приступами обострения, сжимающая, схваткообразная, тянущая, изнуряющая и пр.) [7].

**Нейропатическая боль** является результатом повреждения нервной системы на периферическом или центральном уровне, или патологического процесса в соматосенсорной системе. Зачастую она сопровождается тяжелыми ноцицептивными болевыми

синдромы, но иногда встречается, как самостоятельный вид боли, например, после хирургического лечения, или при проведении химиотерапии, а также в результате сдавления нерва опухолью, при вирусном повреждении нерва, при тяжелых формах диабета [6, 7].

Нейропатическую боль несложно распознать:

- пациент описывает свою боль как необычную: жгучую, стреляющую, “как будто бьет током”, или как иные странные ощущения;
- участок кожи рядом с местом локализации боли может быть либо лишенным чувствительности, либо слишком чувствительным, настолько, что даже легкое прикосновение ткани оказывается болезненным [7, 8].

**Ноципластическая (дисфункциональная) боль** – боль, возникающая при отсутствии активации ноцицепторов и видимого органического повреждения, в том числе со стороны нервной системы. Главное отличие дисфункционального типа боли от ноцицептивной и нейропатической в том, что при традиционном обследовании не удается выявить причину боли или органические заболевания, которые могли бы объяснить ее происхождение. К типичным примерам такой боли относятся фибромиалгия, головная боль напряжения и психогенные боли (соматоформное болевое расстройство) [10].

### 1.3 Эпидемиология

Хроническая / персистирующая боль может быть результатом следующих заболеваний:

- 1) хронические заболевания (опухолевые процессы, сердечно-сосудистые, неврологические, эндокринные, психиатрические, ревматоидные и др.);
- 2) заболевания, опасные для жизни (могут провоцировать одновременно острую и хроническую боль, например, злокачественные новообразования, ВИЧ/СПИД).

Оценка частоты распространенности боли при различных заболеваниях отражена в рекомендациях ВОЗ [11]:

- Онкологические заболевания: 35–96%;
- Сердечно-сосудистые заболевания: 41–77%;
- Почечная недостаточность: 47–50%;
- Хронические обструктивные болезни легких: 34–77%;
- ВИЧ/СПИД: 63–80%;
- Цирроз печени: 67%;
- Рассеянный склероз: 43%;
- Болезнь Паркинсона: 82%;

- Болезнь Альцгеймера и другие деменции: 47%;
- Ревматоидный артрит 89%;
- Сахарный диабет 64%;
- Мультирезистентный туберкулез 90%.

Онкологические пациенты составляют около 1/3 от всего контингента взрослых паллиативных пациентов [с]. При этом боль является одним из основных симптомов, причиняющих страдания при ЗНО. Несмотря на выдающиеся успехи, достигнутые в диагностике и терапии опухолей, по прогнозам экспертов ВОЗ в ближайшем будущем заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний будет увеличиваться, соответственно будет расти число пациентов с болевым синдромом, обусловленным опухолевым процессом.

В России на учете состоит около 4 млн пациентов (в 2020 году - 3 973 295 человек) с установленным диагнозом ЗНО, из них ежегодно умирает около 300 тыс. и выявляется более 560 тыс. новых случаев заболевания [с]. На начальных стадиях опухолевого процесса 35–50% больных жалуются на боль, при прогрессировании ЗНО их число увеличивается до 75%, а в терминальной стадии – до 95–100%. Таким образом, число онкологических больных, нуждающихся в обезболивающей терапии, значительно превышает число умерших от ЗНО и только в нашей стране составляет более 430 тыс. пациентов [7].

#### 1.4 Кодирование по МКБ 10

**Боль, не классифицированная в других рубриках (R52):**

R52.1 – постоянная  
некупирующаяся боль; R52.2 – другая  
постоянная боль.

Боль является проявлением или симптомом какого-либо заболевания или состояния, поэтому при оформлении медицинской документации используется код по МКБ-10, соответствующий основному заболеванию, который может быть дополнен кодами, свидетельствующими о существовании у пациента боли. Это является важным моментом при дифференциальной диагностике сложных случаев, когда выявить причину боли сразу не удастся.

#### 1.5 Классификация

Наиболее часто используемые классификации боли:

- По патофизиологическому механизму: ноцицептивная – соматическая (поверхностная/глубокая) или висцеральная; нейропатическая – периферическая или центральная; ноципластическая (дисфункциональная).

- По временному фактору: острая или хроническая, однако такое деление условно и не является необходимым для принятия решения о лечебной стратегии, т.к. симптомы и причины двух этих видов могут перекрываться, а патофизиологические факторы могут не зависеть от длительности. Допустимо использовать термин «персистирующая» боль. Отдельно выделяют прорывную боль.
- По этиологии: онкологическая или неонкологическая боль (не имеет значимого влияния на тактику терапии при запущенных, неизлечимых и прогрессирующих заболеваниях).
- По анатомической локализации: например, головная боль, боль в спине, мышечно-фасциальная, ревматическая, скелетная, неврологическая, сосудистая; однако деление по локализации/функции не учитывает механизм боли и не предлагает стратегии для лечения боли [12].

## 1.6 Клиническая картина

Хронический болевой синдром вызывает ряд патологических реакций: выброс катехоламинов, как следствие: расширение зрачков, тахикардию, артериальную гипертензию, тахипноэ, повышает тонус скелетных мышц и вызывает их судорожную активность. Все эти вегетативные реакции ведут к дезадаптации организма: нарушают ночной сон, резко снижают аппетит, вызывают депрессию и психосоматические расстройства, способствуют развитию нутритивной недостаточности и, как следствие, синдрома системной воспалительной реакции. Все эти факторы вызывают угнетение функции иммунитета, дисбаланс нейро-эндокрино-иммунных взаимодействий, которые усугубляют прогрессирование основного патологического процесса, являющегося причиной боли. Длительно существующая боль является одним из самых мощных неприятных ощущений человека, снижающих качество жизни вплоть до суицидальных последствий.

## 2. Диагностика

### 2.1 Жалобы и анамнез

Любое восприятие боли субъективно, поэтому не существует метода для объективного ее измерения. Сбор анамнеза хронического болевого синдрома должен включать следующие важные моменты (*см. Приложение Г1. Первичная оценка и систематический мониторинг боли*):

- 1) число и локализацию очагов боли;
- 2) длительность предшествующего болевого анамнеза;
- 3) эффективность предшествующей терапии боли;

- 4) применяемые анальгетики;
- 5) влияние боли на физическую активность;
- 6) влияние боли на продолжительность ночного сна;
- 7) влияние боли на возможность приема пищи и прочее.

## 2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется для оценки интенсивности боли и эффективности лечения применять специальные шкалы, регистрировать локализацию болевых ощущений, время появления боли, характер и тип боли, длительность болевого синдрома (при движении и в покое) [2, 10, 12].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** *боль необходимо регулярно оценивать. Цель оценки боли – понимание, что испытывает пациент, и установление влияющих на нее факторов (усиливающих и облегчающих). Рутинно используют субъективные методы оценки боли с помощью шкал: это делает сам пациент или врач, медсестра или при отсутствии контакта с пациентом, лицо, осуществляющее уход. В процессе оценки проводят идентификацию типа боли (ноцицептивная, нейропатическая, ноципластическая (дисфункциональная), смешанная), ее интенсивность (слабая, умеренная, сильная) и продолжительность (острая или хроническая); устанавливают локализацию и определяют эффективность лечения. При любом виде боли нужно понять причину и лечить ее, если это возможно.*

*Оценка боли проводится врачом или медицинской сестрой при каждом визите и осмотре больного отдельно при движении и в состоянии покоя, что должно быть зафиксировано в медицинской документации.*

*Интенсивность боли оценивается по различным шкалам, наиболее часто используемые из них: нумерологическая оценочная шкала (НОШ, синоним: числовая рейтинговая шкала), имеющая цифровую градуировку, соответствующую баллам от 0 до 10, и визуально-аналоговая шкала (ВАШ), представляющая собой отрезок 10 см без градуировки и отражающая силу боли в миллиметрах от 0 до 100 мм (рис. 1). Больному предлагается отметить свое восприятие боли за последние 24 часа на шкале (от минимальной до нестерпимой), что позволяет количественно выразить оценку в миллиметрах по ВАШ или в баллах по НОШ [14].*

Сопоставив полученные сведения с клинической картиной и данными инструментальных методов обследования, определяется степень интенсивности боли согласно следующей градации [14, с]:

- боли нет - 0-4 мм по ВАШ или 0 баллов по НОШ;
- боль слабая – 5-44 мм по ВАШ или 1-3 балла по НОШ;
- боль умеренная 45-74 мм по ВАШ или 4-6 баллов по НОШ;
- боль сильная: 75-100 мм по ВАШ или 7-10 баллов по НОШ.

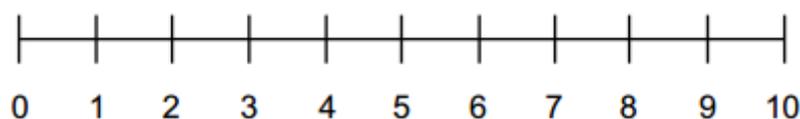
Уменьшение интенсивности боли по НОШ на 2 балла или 30% считается клинически значимым, изменения больше, чем на 3 балла по НОШ или на 50% по ВАШ – существенными; результаты лечения интерпретируют в зависимости от природы болевого синдрома, но обычно изменение более 20 мм считают существенным [с].

Оценка боли у лиц с когнитивными нарушениями основана на схожих принципах оценки боли у детей. Основой являются поведенческие реакции и возможность отвлечь или утешить, причем степень выраженности проявлений оценивается в динамике. Крайне важным является холистический (целостный) подход к купированию целого ряда симптомов, которые могут быть связаны между собой или выражаться в различных формах (например, когда боль проявляется в виде агитации). В связи с этим, все изменения в поведении пациента следует расценивать как возможное проявление боли при спутанности сознания:

- Для определения причины дискомфорта (например, боль, ощущение холода) при тяжелой форме когнитивных расстройств необходимо учитывать мнение нескольких лиц, осуществляющих уход за пациентом.
- Для скрининга и мониторинга состояния пациентов с умеренной и тяжелой формами когнитивных расстройств, следует использовать инструменты оценки боли, дискомфорта, поведения и оценки эффективности вмешательства.

Дополнительно следует учитывать и оценивать такие компоненты боли как психологические и физические страдания (тягостные симптомы, способные усилить ощущение боли) и психосоциальные расстройства [15, 16]. Или укажем, что в литературе описаны различные инструменты оценки боли у пациентов с когнитивными нарушениями, но до настоящего времени они не прошли языковую адаптацию и валидацию в РФ

### **Визуально-аналоговая шкала**

Нет  
болиНестерпимая  
боль**Нумерологическая оценочная шкала**Нет  
болиНестерпимая  
боль**Шкала лиц Wong-Baker****Рисунок 1 – Шкалы для оценки интенсивности боли**

Для выявления нейропатической боли следует использовать скрининговый «Опросник DN4 для диагностики вида боли» см Приложение Г2 [с], предназначенный для врачей лечебных специальностей, не являющихся неврологами. Опросник дает возможность выявить наличие нейропатической боли с достоверностью более 80%. Наличие нейропатической боли у пациента высоко вероятно, если сумма баллов по опроснику DN4 составляет  $\geq 4$ .

У паллиативных пациентов часто выявляется два вида боли одновременно: нейропатическая и ноцицептивная (смешанный тип боли).

**2.3 Лабораторные диагностические исследования**

Лабораторные исследования не дают значимых диагностических сведений о интенсивности, локализации и виде болевого синдрома

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

Рентгенография, УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ-КТ и др. методы, позволяют объективизировать патологический процесс, являющийся источником боли, его локализацию и распространенность имеют важное значение для дальнейшего этиотропного лечения, но не являются обязательным условием для проведения обезболивающей терапии у паллиативных пациентов. Данные этих методов учитываются в процессе терапии боли, но не играют решающей роли в выборе тактики терапии, поскольку паллиативное лечение направлено на повышение качества жизни у пациентов с неизлечимыми заболеваниями, где возможности терапии основного заболевания исчерпаны. Необходимо помнить, что небольшая деструкция способна вызывать сильную боль и, напротив, распространенный патологический процесс может протекать без боли.

#### **2.5 Иные диагностические исследования**

Не требуются.

### 3. Лечение

#### 3.1 Консервативная терапия

Принципы терапии онкологической боли впервые были провозглашены ВОЗ в 1986 г., [с]. Впоследствии они распространились на терапию боли неонкологического генеза и, таким образом, они могут быть использованы для оказания паллиативной помощи пациентам, нуждающимся в обезболивании, независимо от причины болевого синдрома. Однако сам алгоритм терапии в виде «3-ступенчатой лестницы обезбоживания» (рис. 2) в третьем пересмотре рекомендаций ВОЗ от 2018 г предлагается рассматривать в большей степени как обучающий инструмент [с]. Еще ранее, в 2012 г., исследовательский отдел ЕАПП провел научную оценку рекомендаций ВОЗ в части использования опиоидов на основе современных методов доказательной медицины по системе GRADE и опубликовал свои рекомендации, где были пересмотрены и уточнены некоторые положения фармакотерапии онкологической боли [15, 16]. В частности, сделан акцент на том, что пациент с тяжелым болевым синдромом сразу может нуждаться в сильных опиоидных анальгетиках, и в этом случае не требуется последовательно идти от первой ступени «лестницы» к третьей.

<b>3-я ступень</b> – сильная боль, ВАШ 75-100 мм / НОШ 7-10 баллов
Сильные опиоиды ± парацетамол или НПВП ± адъювантная терапия
<b>2-я ступень</b> – боль от умеренной до сильной, ВАШ 45-74 мм / НОШ 4-6 баллов
Слабые опиоиды ± парацетамол или НПВП Сильные опиоиды в низких дозах ± парацетамол или НПВП ± адъювантная терапия
<b>1-я ступень</b> – слабая боль, ВАШ 5-44 мм / НОШ 1-3 балла
Парацетамол или НПВП ± адъювантная терапия

**Рисунок 2** – «Лестница обезбоживания» Всемирной организации здравоохранения [с].

Таким образом, выбор терапии хронического болевого синдрома должен определяться интенсивностью и патогенетической характеристикой боли. Терапия опиоидами остается основным методом лечения боли при оказании паллиативной медицинской помощи онкологическим и неонкологическим больным.

### 3.1.1 Общие принципы терапии хронической боли при оказании паллиативной медицинской помощи

- Рекомендуется использовать в качестве стартовой терапии хронической боли парацетамол, НПВП, опиоид, как по-отдельности, так и в комбинации, в зависимости от клинической оценки и интенсивности болевого синдрома, с целью достижения быстрого, эффективного и безопасного обезболивания [с].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств - 2)

**Комментарии:** Начинать обезболивающую терапию следует с анальгетика, сила и доза которого соответствуют интенсивности боли, оцененной пациентом по валидированной ВАШ или НОШ. Таким образом, слабые анальгетики (парацетамол, НПВП) не должны назначаться в виде единственной терапии пациенту, страдающему от боли умеренной или сильной интенсивности. С учетом интенсивности боли такому пациенту может изначально потребоваться назначение опиоида (например, морфина перорально) или комбинации опиоида с парацетамолом / НПВП. На основании доступных рандомизированных исследований с участием опиоид-наивных пациентов невозможно определить предпочтительный тип анальгетика для стартовой терапии [с]. Вместе с тем, частота побочных эффектов между слабыми и сильными анальгетиками различается незначительно (при этом они отличаются по характеру).

- Рекомендуется использовать для поддерживающей терапии хронической боли любой опиоид в корректной дозе (в виде монотерапии или в комбинации с парацетамолом / НПВП), на основании клинической оценки и интенсивности болевого синдрома, с целью достижения устойчивого, эффективного и безопасного обезболивания [с].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств - 2)

- **Комментарии:** Корректной дозой опиоида считается доза, обеспечивающая снижение боли у пациента до приемлемого уровня (интенсивность боли менее 40% по ВАШ или менее 4 баллов по НОШ). Ответ на опиоидные препараты может отличаться у разных пациентов, и зависит как от особенностей пациента, так и от применяемого препарата. Опиоид, эффективный у одного

пациента, может не оказать достаточного эффекта у другого пациента в той же самой дозе. Аналогичным образом различается переносимость препаратов. Выбор опиоида, его дозировка и схема применения должны основываться на фармакокинетических параметрах конкретного препарата, с учетом противопоказаний и побочных эффектов, а также состояния и сопутствующих заболеваний пациента. Рекомендуется обезболивающий препарат вводить неинвазивно, следует ограничить использование инъекций [15, 17, 18, 19].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств - 2).

**Комментарии:** лекарственные препараты должны вводиться наиболее эффективным, удобным и, в то же время, наименее болезненным способом. Исследовательский отдел ЕАПП рекомендует пероральный путь введения препаратов, как предпочтительный, если есть возможность применения обезболивающих средств «через рот» [15]. Трансдермальный способ введения препаратов возможен в случае умеренной и сильной боли постоянного и длительного характера (например, при опухолях ЖКТ), с учетом клинической картины заболевания и пожеланий пациента. Из парентеральных путей введения основным является подкожный, а при необходимости быстрого достижения быстрого контроля боли – внутривенный. Внутримышечный способ не применяется для постоянного обезболивания. Спинальное введение опиоидных анальгетиков и анестетиков (эпидурально и интратекально) используется у некоторых пациентов при наличии интенсивных болей, а также при плохом ответе на рутинную системную терапию опиоидами.

- Рекомендуется обезболивающий препарат вводить регулярно через определенные интервалы времени с учетом периода полувыведения или «по часам» [15, 18, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств - 2).

**Комментарии:** анальгетики следует назначать регулярно по схеме, не дожидаясь усиления боли, с учетом длительности действия препарата и индивидуальных особенностей пациента.

- Рекомендуется применять обезболивающий препарат, увеличивая дозировку «по восходящей» [15, 18, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств - 2).

**Комментарии:** дозы анальгетиков подбираются, начиная от высоких доз слабых препаратов к низким дозам сильных анальгетиков в соответствии с интенсивностью боли (. Переход на более сильный анальгетик определяется усилением боли, плохим ответом на применяемую обезболивающую терапию и побочными эффектами лекарственных препаратов у конкретного пациента. При этом пациенту с сильным болевым синдромом может изначально потребоваться сильный опиоид, начинать применение которого необходимо с малых доз и достигать минимальной эффективной дозировки у конкретного пациента путем титрования дозы.

- Рекомендуется обезболивающий препарат применять «индивидуально» – с учетом индивидуальных реакций организма конкретного пациента и с учетом особенностей его физического состояния [15, 18, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств - 2).

**Комментарии:** эффективное обезболивание достигается путем подбора анальгетика и его адекватной дозы (титрование дозы препарата), обеспечивающей обезболивание до приема следующей дозы. Не существует единой дозы и комбинации лекарственных препаратов универсальных для всех. Кроме того, ранее эффективные доза и/или препарат/ы у одного и того же больного в определенный момент могут стать неэффективными из-за прогрессирования основного заболевания, нарушения всасывания, развития толерантности (при использовании опиоидных анальгетиков) и др. причин, что является основанием для пересмотра и коррекции схемы обезболивания.

- Рекомендуется обезболивающий препарат применять «с вниманием к деталям» [15, 18, 20].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств - 2).

**Комментарии:** необходимо регулярно производить оценку эффективности терапии, проводить терапию, возникающих побочных эффектов. Рекомендуется пациенту вести ежедневный индивидуальный дневник (см. Приложение Г3. Дневник оценки боли).

### 3.1.2 Терапия боли слабой интенсивности

Интенсивность боли оценивается пациентом, как слабая, в пределах от 5 до 44 мм по ВАШ или 1-3 балла по НОШ.

- Рекомендуется для фармакотерапии боли слабой интенсивности использовать неопиоидные анальгетики / НПВП, при необходимости дополнительно назначать адъювантные анальгетики [21, 22, с].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** *боль слабой интенсивности может поддаваться терапии неопиоидными средствами. К ним относятся ингибиторы циклооксигеназ (ЦОГ) - анальгетики парацетамол и метамизол, а также группа НПВП. Имеющиеся данные не позволяют выделить наиболее эффективный препарат из группы НПВП. Различные НПВП, парацетамол и метамизол исследовались у онкологических пациентов с болевым синдромом умеренной и сильной интенсивности, и продемонстрировали примерно схожую активность, за исключением парацетамола. Вместе с тем, до настоящего времени не получено убедительных доказательств «за» или «против» применения неопиоидных анальгетиков / НПВП для лечения боли слабой интенсивности, в т.ч. у пациентов с прогрессирующими заболеваниями неонкологической природы. Метамизол и кеторолак не могут рассматриваться в качестве основных средств для лечения хронической боли, поскольку непрерывный курс терапии данными препаратами ограничен пятью днями (а кеторолака в инъекциях только двумя днями) согласно инструкциям по их применению.*

*Эффективность неопиоидного анальгетика центрального действия нефопама оценивалась у пациентов с хроническим болевым синдромом лишь в отдельных исследованиях. По всей видимости, его собственная анальгетическая активность в рекомендуемом диапазоне суточных доз не имеет клинического значения, тем не менее, на фоне его применения отмечена тенденция к уменьшению потребности в опиоидах (опиоид-сберегающий эффект) [с].*

- *Применение неопиоидных анальгетиков/НПВП при необходимости сопровождается адъювантной и симптоматической терапией: антиконвульсанты, антидепрессанты, спазмолитики, анксиолитики, антигистаминные препараты, кортикостероиды и др. [23] (см. Приложение Г5.*

*Адъювантные анальгетики и средства для симптоматической терапии).*

Рекомендуется учитывать специфические нежелательные эффекты НПВП и оценивать факторы риска развития осложнений терапии у конкретного пациента [с].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** к класс-специфическим нежелательным реакциям НПВП относятся: гепатотоксичность, нефротоксичность, а также риски со стороны сердечно-сосудистой системы (в виде дестабилизации артериальной гипертензии, декомпенсации хронической сердечной недостаточности и возникновения тромбоза артерий) и желудочно-кишечного тракта (НПВП-ассоциированная диспепсия, гастропатия и энтеропатия, осложняющиеся в т.ч. перфорацией и кровотечением ЖКТ). Риск развития нежелательных гастроинтестинальных и кардиоваскулярных реакций различается при использовании разных НПВП. Прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) по сравнению с неселективными НПВП ассоциируется с меньшим риском поражения желудочно-кишечного тракта; к наиболее гастротоксичным НПВП относятся индометацин, напроксен и кеторолак [с]. Наименьший риск кардиоваскулярных катастроф среди НПВП (кроме ацетилсалициловой кислоты) в нескольких метаанализах показан лишь для напроксена, однако все НПВП способны с одинаковой вероятностью ухудшать течение хронической сердечной недостаточности [с]. Таким образом, при выборе препарата НПВП следует принимать во внимание факторы риска развития нежелательных реакций у конкретного пациента (см. Приложение Г4. Факторы риска развития осложнений, связанных с приемом НПВП (для общей популяции) и рекомендации по назначению терапии. При этом необходимо иметь в виду вероятность повышенного риска развития типичных осложнений НПВП у пациентов паллиативного профиля, страдающих анорексией, кахексией, белковой недостаточностью, перенесших курсы химио- и/или лучевой терапии и т.д., поскольку репаративные возможности организма у таких пациентов существенно снижены [с]. Выбирая НПВП, можно ориентироваться на тот препарат, который был эффективен и хорошо переносим пациентом в прошлом. Тем не менее, в целях безопасности следует по возможности применять любой НПВП максимально коротким курсом в наименьшей эффективной дозе. Целесообразно использовать для профилактики поражения верхних отделов ЖКТ ингибиторы протонной помпы, которые, однако, не снижают, а по некоторым данным даже повышают риск повреждения слизистой оболочки тонкой кишки (НПВП-ассоциированной энтеропатии) [с]. Для некоторых пациентов опиоиды могут представлять более безопасную и эффективную альтернативу НПВП [с].

### 3.1.3 Терапия боли умеренной интенсивности

Интенсивность боли оценивается пациентом, как умеренная, в пределах от 45 мм до 74 мм по ВАШ или 4-6 баллов по НОШ, или если адекватный ее контроль не достигается регулярным приемом парацетамола, НПВП и адъювантных анальгетиков. Перечень опиоидных анальгетиков для терапии умеренной боли представлен в Таблице 1.

*Таблица 1 – Опиоидные анальгетики для терапии умеренной боли при оказании паллиативной медицинской помощи в России*

<i>№</i>	<i>Препарат</i>	<i>Лекарственная форма</i>	<i>Разовая доза</i>	<i>Суточная доза</i>
1.	<i>Трамадол</i>	<i>Капсулы, таблетки, раствор</i>	<i>50 мг или 100 мг</i>	<i>≤ 400 мг</i>
2.	<i>Трамадол + парацетамол</i>	<i>Таблетки, покрытые пленочной оболочкой</i>	<i>37,5 мг/325мг</i>	<i>≤ 300 мг</i>
3.	<i>Пропионилфенилэток сиэтилпиперидин</i>	<i>Таблетки защечные</i>	<i>10 мг или 20мг</i>	<i>≤ 40 мг</i>
4.	<i>Морфин</i>	<i>Таблетки и капсулы продленного действия; таблетки, покрытые пленочной оболочкой; раствор для приема внутрь</i>	<i>5 мг или 10 мг</i>	<i>≤ 30 мг</i>
5.	<i>Оксикодон + налоксон</i>	<i>Таблетки продленного действия</i>	<i>5 мг/2,5 мг или 10 мг/5 мг</i>	<i>≤ 20 мг</i>
6.	<i>Фентанил</i>	<i>Трансдермальная терапевтическая система</i>	<i>12,5 мкг/ч - 1 пластырь на 3 суток</i>	<i>12,5 мкг/ч</i>
7.	<i>Бупренорфин + налоксон</i>	<i>Таблетки сублингвальные*</i>	<i>0,2 мг/0,2 мг</i>	<i>0,4 мг/0,4 мг</i>
8.	<i>Тапентадол</i>	<i>Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой*</i>	<i>50 мг</i>	<i>&lt; 200 мг</i>

*\*Препарат в данной лекарственной форме показан для терапии острой боли согласно инструкции по медицинскому применению препарата*

*В качестве адъювантных анальгетиков могут дополнительно применяться неопиоидные анальгетики / НПВП, кортикостероиды, спазмолитики, миорелаксанты, антиконвульсанты, антидепрессанты. Дополнительно целесообразно назначить терапию, уменьшающую побочные эффекты применяемых препаратов: ингибиторы протонной помпы, бензодиазепины, слабительные, противорвотные, антигистаминные препараты и др. (см. Приложение Г5. Адъювантные анальгетики и средства для симптоматической терапии).*

- Рекомендуется для фармакотерапии боли умеренной интенсивности использовать слабые опиоиды (трамадол), при необходимости дополнительно назначать неопиоидные и адъювантные анальгетики [13, 22].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** регулярное использование слабого опиоида трамадола обеспечивает достижение эффективного обезболивания без выраженных нежелательных побочных эффектов в течение суток. Для терапии умеренной боли трамадол применяется в суточной дозе до 400 мг (у лиц старше 75 лет — до 300 мг/сут). Разовая доза от 50 мг до 200 мг в зависимости от длительности действия препарата и суточной дозировки. Возможно применение комбинированного препарата трамадола, доза которого в одной таблетке 37,5 мг, с парацетамолом в дозе 325 мг. Препарат назначается по 1–2 таблетки 2–4 раза в день. Эффективность 2-х таблеток этой комбинации сопоставима со 100 мг трамадола при меньших побочных эффектах. Максимальная суточная доза составляет 8 таблеток [51] (Таблица 1).

- Рекомендуется при умеренно выраженной боли в качестве альтернативы трамадолу, применять препараты сильных опиоидов в низких дозах (морфин, оксикодон, фентанил, бупренорфин, тапентадол) [15,17].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** ЕАПП внесла изменения в перечень препаратов 2-й ступени «лестницы обезболивания», где наряду со слабыми опиоидными препаратами рекомендовано, как альтернативу, применять сильные опиоидные анальгетики в низких дозах (Рис. 1). С учетом зарегистрированных в России препаратов, можно использовать:

- 1) морфин в таблетках или в капсулах пролонгированного действия, таблетках с быстрым высвобождением вещества и растворе для приема внутрь.

Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды составляет 10 мг 1-2 раза в сутки (максимально до 30 мг/сут). При нарушении функций глотания целесообразно использовать морфин в форме раствора для приема внутрь, который можно вводить через назогастральный зонд, гастростому или маленькими порциями через рот. Дозы препарата 5 и 10 мг предназначены для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента [27, 28, 29];

- 2) оксикодон + налоксон в таблетках пролонгированного действия. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды, составляет 5 мг/2,5 мг 1-2 раза в сутки (максимально до 20 мг/сут). Доза препарата 5 мг/2,5 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента.
  - 3) бупренорфин + налоксон в сублингвальных таблетках 0,2 мг/0,2 мг.
  - 4) фентанил в форме ТТС. Для терапии умеренной боли рекомендуется использовать в дозе до 12,5 мкг / ч. Пластырь действует в течение 72 часов и является предпочтительным для пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной и печеночной недостаточности [32] (**Приложение Г10. Определение степени печеночной недостаточности**).
  - 5) тапентадол в таблетках пролонгированного действия. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды составляет 50 мг 2 раза в сутки (максимально 100 мг/сут). Доза препарата 50 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Препарат следует принимать дважды в сутки, приблизительно через каждые 12 часов, независимо от приема пищи [50].
- Рекомендуется для терапии умеренной боли применять лекарственный препарат пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин в защечных таблетках 20-40 мг/сут [24, 25, 26].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** российский препарат пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин является синтетическим опиоидным агонистом, по силе действия сопоставим с тримеперидином. Хорошо всасывается через слизистую оболочку полости рта, применяется в виде

подъязычных (защечных) таблеток по 20 мг. Начальная разовая доза 10–20 мг (по ½-1 таб) в последствии может быть повышена до 30–40 мг (Таблица 1).

- Рекомендуется в качестве альтернативы пероральным опиоидам, применять трансдермальную форму фентанила и бупренорфина без предпочтительного применения какого-либо из двух препаратов [15, 31, 32].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** для пациентов, которым невозможно по объективным причинам назначить пероральные формы пролонгированных опиоидов (за исключением пациентов с выраженной кахексией, потливостью, гипертермией или изменениями кожных покровов), оба препарата являются эффективным неинвазивным средством транспорта опиоидов в системный кровоток, однако в настоящий момент ТТС бупренорфина отсутствует в РФ.

- Рекомендуется в случае невозможности применения пероральных форм препаратов и использования ТТС назначать парентеральное введение морфина [15, 22, 33].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3)

**Комментарии:** парентеральное введение морфина при умеренной боли производится дробно по 3-5 мг 2-4 раза в сутки, суммарно до 10 мг/сут, возможно использование продленной подкожной или внутривенной инфузии. С учетом зарегистрированных в РФ инвазивных форм сильных опиоидных анальгетиков, возможно использование комбинированного препарата, содержащего Кодеин + Морфина гидрохлорид + Носкапин + Папаверина гидрохлорид + Тебаин, с учетом индивидуальной переносимости компонентов. Тригеперидин в таблетках и растворе для парентерального введения в терапии хронической боли применять не рекомендуется в виду риска нейротоксических эффектов склонного к кумуляции метаболита нормеперидина, в особенности у ослабленных пациентов.

### 3.1.4 Терапия боли сильной интенсивности

Интенсивность боли оценивается пациентом, как сильная, в пределах от 75 мм до 100мм по ВАШ или 7-10 баллов по НОШ, или если адекватный ее контроль не достигается регулярным приемом слабых опиоидов, низких доз сильных опиоидов и адъювантных анальгетиков.

**Таблица 2 – Неинвазивные опиоидные анальгетики для терапии сильной боли**

№	Препарат	Лекарственная форма	Максимальная суточная доза
---	----------	---------------------	----------------------------

1.	<i>Пропионилфенил-этоксиперидин</i>	<i>Таблетки защечные</i>	<i>250 мг</i>
2.	<i>Морфин</i>	<i>Таблетки и капсулы пролонгированного действия; таблетки, покрытые пленочной оболочкой; раствор для приема внутрь</i>	<i>Нет</i>
3.	<i>Оксикодон + налоксон</i>	<i>Таблетки пролонгированного действия</i>	<i>160 мг/ 80 мг</i>
4.	<i>Фентанил</i>	<i>Трансдермальная терапевтическая система</i>	<i>Нет</i>
5	<i>Бупренорфин + налоксон</i>	<i>Таблетки сублингвальные*</i>	<i>≤ 1,6 мг/1,6 мг</i>
6.	<i>Тапентадол</i>	<i>Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой*</i>	<i>500 мг</i>

*\*Препарат в данной лекарственной форме показан для терапии острой боли согласно инструкции по медицинскому применению препарата*

- Рекомендуется для фармакотерапии сильной боли использовать сильные опиоиды, при необходимости дополнительно назначать неопиоидные и адъювантные анальгетики (**Таблица 2**) [15, 23].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств - 2)

**Комментарии:** к сильным опиоидам зарегистрированным в РФ для терапии хронического болевого синдрома относятся морфин, оксикодон + налоксон, фентанил, бупренорфин и тапентадол и пропионилфенилэтоксиперидин (см. Приложение Г6. Перечень зарегистрированных опиоидных анальгетиков в инъекционных лекарственных формах и Приложение Г7. Перечень зарегистрированных опиоидных анальгетиков в неинвазивных лекарственных формах). Пролонгированными формами сильных опиоидов являются: морфин в капсулах и в таблетках, комбинированный препарат оксикодон + налоксон в таблетках,

тапентадол в таблетках, ТТС фентанила, ТТС бупренорфина (отсутствует в РФ) (Таблица 2).

Зарегистрированный в РФ таблетированный препарат бупренорфин + налоксон для сублингвального использования в настоящий момент разрешен к применению только для лечения острого болевого синдрома.

**Пропионилфенилэтоксиперидин** имеет выраженное спазмолитическое, сосудорасширяющее и умеренное противокашлевое действие, не применяется при стоматите, гингивите и других заболеваниях слизистой полости рта. В первые дни приема возможна ортостатическая гипотония. Имеет быстрое начало действия (в течение 5-10 мин), в связи с чем больше подходит для купирования прорывной боли. Применение препарата в качестве основного анальгетика, особенно в высоких дозах в течение продолжительного времени, целесообразно избегать в виду его высокого наркотического потенциала.

**Тапентадол** представляет собой анальгетик смешанного (опиоидного и неопиоидного) действия. Как опиоидный анальгетик он является «чистым» агонистом мю-опиоидных рецепторов; неопиоидный компонент механизма действия реализуется за счет ингибирования обратного захвата моноаминов, преимущественно норадреналина, что отличает его от действия трамадола. К клинически важным отличиям тапентадола от трамадола относятся также более высокий анальгетический потенциал и возможность использования тапентадола для лечения сильной боли; исходная активность молекулы и цитохром-независимый метаболизм до неактивных метаболитов. Воздействие на моноаминергическую систему повышает эффективность тапентадола при нейропатическом типе боли онкологического и неонкологического генеза [с].

**Оксикодон + налоксон** за счет находящегося в составе препарата антагониста опиоидных рецепторов налоксона позволяет снизить риск развития опиоид-индуцированного запора [30, с]. При этом налоксон обладает низкой биодоступностью (около 3%) при пероральном приеме и поэтому не препятствует системному анальгетическому действию оксикодона. Тем не менее, при ротации с больших доз «чистых» опиоидных агонистов на комбинацию оксикодон + налоксон могут отмечаться признаки синдрома отмены и/или усиление боли.

У пациентов, без нарушения функции глотания и явлений умеренной и выраженной почечной и печеночной недостаточности, с учетом его пожелания, терапию сильной боли начинают с таблетированных форм лекарственных препаратов (морфин, оксикодон + налоксон, тапентадол) [15, 50] (см.

**Приложение Г10. Определение степени печеночной недостаточности и Приложение Г11. Определение степени нарушения почечной функции).** У пациентов с нарушением глотания можно использовать раствор морфина для перорального приема, а также содержимое капсул морфина пролонгированного действия, где морфин представлен в виде микрогранул с замедленным высвобождением, в т.ч. через назогастральный зонд или гастростому. В случае если по объективным причинам прием пероральных форм невозможен, включая случаи отказа пациента от приема лекарств через рот, наличия тошноты или рвоты, непереносимости препаратов морфина или оксикодон + налоксон, или тапентадола, терапию начинают с ТТС фентанила или бупренорфина. Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии значимых различий в анальгетической эффективности между сильными опиоидными анальгетиками, назначаемыми перорально, – морфином и препаратом оксикодон + налоксон, и позволяют дать лишь частично обоснованные рекомендации по использованию любого из этих двух препаратов в качестве препарата выбора.

- Рекомендуется использовать ТТС, содержащие опиоиды, как альтернативу пероральным препаратам при нарушении функции глотания, тошноте и рвоте, почечной и печеночной недостаточности, отказе пациента от пероральных форм, в случае наличия у пациента сильной боли постоянного характера, когда произведен подбор адекватной обезболивающей суточной дозы опиоидными препаратами короткого действия [15].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** ТТС содержащие опиоиды, имеют показания к назначению у пациентов с сильной персистирующей болью и расстройством функции глотания и при невозможности назначить препараты трансмукозально (защечно или под язык); например, при мукозитах, язвенном или опухолевом поражении слизистой полости рта.

ТТС являются средством выбора у пациентов с сохраненной функцией глотания, если сильная боль носит постоянный/персистирующий характер. Согласно анализу, проведенных рандомизированных исследований не было выявлено никаких достоверных различий в эффективности между препаратами для трансдермального применения и другими опиоидами, но было отмечено превосходства ТТС в отношении риска развития запора и предпочтений пациентов. Это свидетельствует о том, что в ряде случаев опиоиды в форме ТТС являются удобными и эффективными обезболивающими средствами у

пациентов, ранее не получавших сильные опиоиды [15]. Исключениями являются пациенты с выраженной кахексией, повышенным потоотделением, нарушением целостности кожных покровов, высокой температурой тела. В этих ситуациях необходимо оценить целесообразность использования ТТС и более тщательно контролировать эффективность и безопасность препарата; может потребоваться снижение дозы.

- Рекомендуется с осторожностью применять опиоидные анальгетики у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью [15, 29, 34, 35].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** морфин метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, которые выводятся преимущественно почками – 85%, с желчью – 10%. Из-за особенностей элиминации следует снижать дозу морфина у пациентов с нарушением кишечного пассажа (при запорах), тяжелых нарушениях функции почек и печени. Фентанил, в отличие от морфина, имеет неактивные метаболиты, в связи с чем, является преимущественным препаратом выбора для пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции почек и печени (см Приложение Г10. Определение степени печеночной недостаточности и Приложение Г11. Определение степени нарушения почечной функции).

- Рекомендуется назначать морфин парентерально пациентам, которым невозможно по различным причинам обеспечить адекватное обезболивание неинвазивными опиоидными анальгетиками [14, 15, 22, 30].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств - 2)

**Комментарии:** имеющиеся данные позволяют дать четко обоснованные рекомендации о том, что подкожный путь введения является простым и эффективным в качестве альтернативного метода у пациентов, неспособных принимать опиоиды пероральным или трансдермальным способами. Внутривенные инфузии применяются в том случае, когда подкожное введение препарата противопоказано (при выраженных периферических отеках, нарушении свертывания крови, нарушении периферического кровообращения и необходимости введения больших объемов и высоких доз препарата) и при необходимости быстрого достижения обезболивания. В отдельных случаях применяется методика постоянной контролируемой анальгезии для подкожных и внутривенных инфузий опиоидных анальгетиков. При переходе с перорального

применения морфина на его подкожное и внутривенное введение, следует учитывать, что относительная анальгезирующая активность одинакова для обоих способов введения и находится в пределах от 3:1 до 2:1. (неинвазивный : инвазивный).

- Не рекомендуется использовать тримеперидин (таблетки, раствор для инъекций) для длительной терапии боли [37].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств - 2)

**Комментарии:** *тримеперидин подвергается биотрансформации с образованием нейротоксичного N-деметилированного метаболита – нормеперидина, который стимулирует ЦНС (возможны тремор, подергивания мышц, гиперрефлексия, судороги). Метаболит имеет длительный период полураспада (15–20 ч), поэтому может наблюдаться кумулятивный эффект, что особенно часто возникает у онкологических больных, о чем предупреждает ВОЗ, ЕАПП, IASP, рекомендуя сократить время терапии меперидином (аналог тримеперидина) до 3–5 дней. Ввиду кратковременности эффекта введенной внутримышечно дозы тримеперидина (в среднем 4 ч) основным показанием к его применению является острая боль (сильной и средней интенсивности): послеоперационная боль, травмы, ожоги, болевые синдромы в клинике внутренних болезней (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда и др.). При энтеральном применении эффективность тримеперидина снижается в 2–3 раза, поэтому таблетки тримеперидина не нашли широкого применения и в лечении острой боли.*

### 3.1.5 Титрование дозы сильного опиоида

- Рекомендуется при подборе необходимой дозы базового обезболивания с применением препаратов в пролонгированных формах проводить ее титрование препаратами короткого действия [15, 28, 36].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** *Для подбора дозы сильного опиоида следует использовать препараты в лекарственных формах с немедленным высвобождением вещества. Традиционно для этих целей используют морфин в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой по 5 и 10 мг, раствора для перорального приема или (при невозможности применения неинвазивных форм) раствора для подкожного или внутривенного введения. Анальгетический эффект пероральных форм морфина с немедленным высвобождением вещества начинается через 30 мин после приема и*

продолжается около 4-6 ч. После приема первой дозы препарата необходимо определить длительность его действия и, как только боль возобновилась, дать следующую дозу морфина и продолжать его прием по такому же принципу (при ослаблении эффекта предыдущей дозы). Для пожилых и/или кахексичных пациентов рекомендуется начинать терапию пероральным морфином с дозы 2,5 - 5 мг. По прошествию суток следует рассчитать необходимую кратность приема перорального морфина на ближайшие сутки и расписать пациенту схему терапии «по часам». Максимальную эффективность назначенной дозы перорального морфина следует оценивать через 60-90 мин после приема. Если эффект неудовлетворителен (боль сохраняется), то следует назначить дополнительную дозу морфина к основной схеме приема, не изменяя плановое время введения следующей дозы. Итоговую эффективную суточную дозу морфина оценивают путем простого суммирования всех примененных за сутки доз. Если в течение 2-3 дней подобранная суточная доза адекватно контролирует боль, можно перевести пациента на пролонгированные формы морфина (таблетки или капсулы) или на другие сильные опиоиды в эквивалентной дозе, подобрав нужную разовую дозировку препарата с учетом кратности его введения. Если доза морфина короткого действия недостаточна, следует продолжить ее постепенное повышение каждый раз не более чем на 30-50% от суточной дозы до достижения полноценного контроля боли или появления трудноконтролируемых побочных эффектов [28, 52]. В последнем случае следует рассмотреть вопрос об изменении лечения (отмене морфина и использовании другого опиоида, либо уменьшении дозы морфина и добавлении других препаратов, использование нефармакологических методов и т. д.).

Подбор дозы сильного опиоида у пациентов, которые не могут глотать, можно проводить парентеральным введением морфина (от 2,5 до 5 мг) с учетом возраста пациента и тяжести состояния.

Почечная недостаточность может привести к накоплению активных метаболитов морфина, поэтому при ее наличии, следует избегать его назначения и использовать иные опиоиды (например, бупренорфин или фентанил). Однако, в отдельных случаях, при наличии легкой или средней степени нарушения функции почек, возможно применение препаратов морфина в меньших дозах, увеличивая интервалы между приемами (до 6-8 ч.), или применяя последующие дозы только в случае необходимости [52].

Для титрования дозы тапентадола можно использовать его лекарственную форму с немедленным высвобождением – таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 50 мг каждые 4-6 часов; причем при отсутствии эффекта, вторая доза препарата может быть принята через 1 ч после приема начальной дозы.

Для титрования дозы препарата оксикодон + налоксон используются таблетки пролонгированного действия в дозировке 5 мг/2,5 мг каждые 12 ч; такая схема может быть затруднительна в случае усиления боли в течение интервала дозирования, для купирования которой потребуется применение быстродействующего сильного опиоидного анальгетика (например, морфина).

### 3.1.6 Смена (ротация) опиоидного анальгетика

- Рекомендуется при переходе с одного опиоидного анальгетика на другой, осуществляемом из-за недостаточного обезболивания и/или трудно контролируемых побочных эффектов или иным причинам, использовать начальную дозировку нового препарата ниже, чем дозировку, рассчитанную по таблицам соответствия доз опиоидов по анальгезирующему эффекту (см. **Приложение Г8. Таблица пересчета эквивалентных доз опиоидных анальгетиков**) [22, 31].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** при смене опиоидных анальгетиков следует обеспечить безопасность приема препарата в отношении передозировки. Риски, связанные со сменой препаратов, являются управляемыми, если использовать таблицу эквивалентных доз (см. **Приложение Г8. Таблица пересчета эквивалентных доз опиоидных анальгетиков**) и учитывать биодоступность лекарственных форм, особенности взаимодействия с другими лекарственными препаратами, анамнеза применения опиоидных анальгетиков, наличие печеночной и почечной недостаточности, возраста пациента и других факторов (см **Приложение Г10. Определение степени печеночной недостаточности**). Дополнительно в целях безопасности рекомендуется уменьшать расчетную эквивалентную дозу нового опиоида на 25-50% при первом применении. Исключение: редуциция дозы может не требоваться при ротации на ГТС фентанила и тапентадол (в последнем случае при необходимости редуциция дозы рекомендуется осуществлять ее не более чем на 30%).

*Следует с осторожностью применять препараты, являющиеся частичными или полными антагонистами опиоидных рецепторов, например, бупренорфин, на фоне приема иных опиоидных анальгетиков в связи с возможным острым развитием синдрома отмены и непредсказуемых побочных эффектов.*

- Не рекомендуется чередование опиоидных анальгетиков без необходимости [15, 35].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** *менять опиоидный анальгетик и/или путь его введения следует только при недостаточном обезболивающем эффекте на фоне высоких доз препарата и/или при развитии непереносимых побочных эффектов.*

### 3.1.7 Терапия прорывной боли

- Рекомендуется для экстренной терапии приступа сильной боли, возникающей на фоне адекватно контролируемой фоновой персистирующей боли («прорыва» боли) использовать опиоид в лекарственной форме с немедленным высвобождением («препарат спасения») [13, 15, 21, 27, 38, с]].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств - 1).

**Комментарии:** *данные исследований позволяют дать рекомендацию высокой силы в пользу того, что при приступах сильной боли на фоне относительно хорошо контролируемой с помощью опиоидной терапии фоновой боли необходимо назначать дополнительные опиоиды в лекарственных формах с немедленным высвобождением. Ими могут быть препараты опиоидов в пероральных и трансмукозальных лекарственных формах, а также в инъекциях при недоступности иной альтернативы.*

*Исследования показали, что дотационная доза опиоида для лечения прорывной боли индивидуальна и должна быть определена путем титрования [39].*

*Своевременное лечение прорывов боли короткодействующими препаратами способствует лучшему контролю боли, снижает неоправданную эскалацию доз пролонгированных опиоидных препаратов [13, 15, 21, 27, 38].*

*Если в течение суток пациенту требуется 4 и более дозы опиоида для купирования прорывной боли, требуется пересмотр суточной дозы базового опиоида в сторону ее увеличения.*

- Рекомендуется использовать пероральные опиоиды с немедленным высвобождением для предупреждения эпизодов предсказуемой прорывной боли,

принимая препарат за 20-30 мин до известного провоцирующего воздействия, а также для купирования эпизода прорывной боли с медленным началом развития [22, 41].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** Фармакокинетика опиоидов в пероральных формах, в частности, морфина (начало анальгезии через 20-30 мин., максимальный эффект – через 60-90 мин. и продолжительность действия 3-6 ч.) в наименьшей мере отражают временные характеристики большинства эпизодов прорывной боли, что обуславливает недостаточный и/или отсроченный эффект и сопровождается дополнительными нежелательными явлениями [с]. Такие препараты подходят для пациентов с предсказуемыми или имеющими медленно начало эпизодами прорывной боли. Доза перорального опиоидного анальгетика для предупреждения/купирования боли эквивалентна 1/6 (10-15%) суммарной суточной дозы базового опиоида, используемого для регулярной терапии персистирующей боли [28].

- Рекомендуется использовать трансмукозальные формы фентанила для купирования эпизодов непредсказуемой прорывной боли и эпизодов прорывной боли с быстрым началом развития [с].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств - 1).

**Комментарии:** Трансмуккозальные формы фентанила, иначе называемые опиоидами с быстрым началом действия, развивают эффект в течение 1-5 минут после применения; показаны для лечения прорывной боли только у опиоид-толерантных пациентов. В РФ зарегистрирован, но на данный момент недоступен для применения спрей фентанила назальный дозированный. Доза фентанила в трансмукозальных формах подбирается титрованием по индивидуальной схеме, начиная с наименьшей дозы [с]; хотя имеются работы, демонстрирующие преимущества подбора дозы трансмукозальных форм пропорционально дозе базового опиоида [с].

Таблетки защечные пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина по сути являются трансмукозальной формой. Однако по сравнению с препаратами фентанила (наиболее липофильного опиоида с наивысшим анальгетическим потенциалом) эффект пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина развивается медленнее и уступает по силе. Имеются лишь единичные сведения отечественных авторов об использовании

пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина для терапии «прорывной боли», однако низкий обезболивающий потенциал препарата (1/3 от потенциала перорального морфина) ограничивает его применение для терапии сильной боли [25].

Препараты опиоидов для лечения прорывной боли на фоне терапии фоновой персистирующей боли пролонгированными формами сильных опиоидов (ТТС фентанила, морфин, оксикодон + налоксон, тапентадол в таблетках или капсулах):

***А. терапия предсказуемой боли и боли с медленным началом развития:***

1) морфин в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, или в растворе для перорального приема (доза эквивалента 1/6 суммарной суточной дозы базового опиоида);

2) пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин в таблетках защечных (ориентировочная доза от 10 мг до 20–40 мг защечно или под язык);

3) тапентадол в таблетках, покрытых пленочной оболочкой (доза эквивалента 1/6 суммарной суточной дозы тапентадола в пролонгированной форме, либо 50 мг);

***Б. терапия непредсказуемой боли и боли с быстрым началом развития:***

1) морфин (или комбинированный препарат, содержащий Кодеин + Морфин + Носкапин + Папаверин + Тебаин) в форме раствора для инъекций; предпочтительный путь введения – подкожный (доза эквивалента 1/6 суммарной суточной дозы базового опиоида с учетом парентерального введения морфина);

2) фентанил в растворе для инъекций (ориентировочная доза 0,05-0,1 мг в/в; доза эквивалента 1/6 суммарной суточной дозы базового опиоида) - только в условиях стационара;

3) фентанил в спрее назальном дозированном (доза подбирается по утвержденной в инструкции по применению препарата схеме) – только для опиоид-толерантных пациентов с прорывной болью вследствие злокачественного новообразования (в настоящее время не доступен для применения).

***Пример расчета дозы морфина для лечения прорывной боли.***

Если пациент получает морфин продленного действия через рот в дозе 60 мг дважды в сутки, то суточная доза составит 120 мг.

Расчетная доза морфина в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой или в форме раствора для приёма внутрь, составит 20 мг (120 мг : 6).

Таким образом, для купирования эпизода прорывной боли данному пациенту потребуется принять 2 таблетки морфина по 10 мг либо содержащее 2 ампул раствора морфина для приема внутрь 2 мг/мл – 5 мл.

Если за сутки больному приходится использовать морфин для терапии «прорыва боли» более чем 4 раза, то следует повышать дозу морфина продленного действия (базовую терапию).

### 3.1.8 Лечение осложнений опиоидной терапии

- Рекомендуется дополнительно к опиоидным анальгетикам назначать слабительные средства, как сопроводительную терапию [22, 31].
- **Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** у всех пациентов, принимающих опиоидные препараты, есть риск развития запора [43]. Частота появления запоров достигает 90%. Опиоиды тормозят продольную перистальтику кишечника при одновременном спастическом усилении сокращений гладкой мускулатуры. Облегчение опорожнения кишечника может достигаться назначением слабительных осмотического действия, увеличивающих адсорбцию воды в кишечнике (лактолоза, макрогол и др.), средств, стимулирующих функцию толстого (сеннозиды А и В, бисакодил, натрия пикосульфат) и тонкого (касторовое, вазелиновое масло) кишечника. Слабительные средства будут эффективны только при приеме достаточного количества жидкости через рот. Слабительные средства следует принимать в течение всего периода опиоидной терапии, т.к. к этому побочному действию опиоидов толерантность не развивается. Их доза при постоянном приеме постепенно нарастает, рекомендуется менять слабительные, комбинировать их или периодически очищать кишечник с помощью клизмы [23, 47].

- Рекомендуется применять дофаминергические препараты (например, галоперидол) и препараты с дофаминергическими дополнительными действиями (например, метоклопрамид) для лечения тошноты и рвоты, связанных с приемом опиоидов [22, 34, 47].
- **Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** возникновение тошноты и рвоты при применении опиоидов возникает в начале терапии, как временное побочное действие, причиной могут явиться также атония и парез кишечника, в связи с этим, при

*первичном назначении опиоидов, особенно трамадола, необходимо назначать метоклопрамид. Длительность назначения антиэметиков на фоне опиоидной терапии обычно не превышает 2 недель, поскольку к этому времени развивается толерантность к рвотному эффекту опиоидов. Если тошнота сохраняется, необходимо назначить или скорректировать дозировку противорвотных средств, при отсутствии положительного эффекта сменить опиоид.*

- Рекомендуется пациентам с умеренными или тяжелыми явлениями со стороны ЦНС (когнитивные расстройства, сонливость), вызванными применением опиоидов, снижать их дозировки, если болевой синдром контролируется достаточно, или менять (ротировать) опиоидный препарат, если болевой синдром не контролируется [40, 44].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 4).

**Комментарии:** сонливость – снижение уровня сознания, характеризующееся постоянным желанием спать и сложностью поддержания бодрствования. Степень седативного эффекта у пациентов, принимающих опиоидные препараты, может варьироваться от лёгкого желания спать и усталости до тяжёлой сонливости, и комы, а также может сопровождаться другими побочными действиями со стороны ЦНС, такими как галлюцинации, нарушение когнитивных функций, возбуждение, миоклония, угнетение дыхания и делирий. Необходимо проинформировать пациентов о возможности развития сонливости или снижения концентрации внимания в начале лечения сильными опиоидными анальгетиками или при повышении дозировки и о том, что это явление со временем проходит. Следует предупредить пациентов, что нарушение концентрации может повлиять на способность вождения транспортных средств и выполнения других заданий, требующих концентрации внимания.

### **3.1.9 Терапия нейропатической боли**

*Основным методом терапии НБ у пациентов паллиативного профиля является фармакотерапия, которая проводится с использованием целого перечня лекарственных средств. Их эффективность и безопасность при терапии НБ была подтверждена многочисленными зарубежными мета-анализами и систематическими обзорами [ссссссс]. Базовым руководством по терапии НБ в России являются клинические рекомендации по диагностике и лечению НБ Российского общества по изучению боли [с].*

- К первой линии терапии НБ относятся антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин), а также антидепрессанты – трициклические (ТЦА, в частности, amitриптилин) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН, в частности, дулоксетин и венлафаксин). [с].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 1).

- Ко второй линии терапии НБ относят опиоидные анальгетики (трамадол, тапентадол, оксикодон, морфин) [с].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2).

- К третьей линии терапии НБ отнесены препараты для местного применения (пластырь с 5% лидокаином, пластырь с 8% капсаицином), ботулинический токсин типа А (в виде подкожных инъекций) [с].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 2).

**Комментарии:** *габапентиноиды габапентин и прегабалин действуют аналогично тормозному медиатору – ГАМК (GABA - gamma-aminobutyric acid). Действие препаратов направлено на разные уровни нейрональной передачи: способствуют увеличению синтеза и высвобождения ГАМК, при этом тормозят синтез и транспорт глутамата – одного из основных факторов сенситизации болевых структур и гипералгезии, а также подавляют потоки  $Ca^{++}$ , стабилизируя постсинаптическую мембрану. Важным положительным качеством обоих препаратов для применения у паллиативных пациентов является то, что габапентин и прегабалин не подвергаются метаболизму в печени, не индуцируют и не подавляют микросомальные ферменты печени. Габапентин выводится из организма в неизменном виде путем почечного клиренса с периодом полувыведения 5-7 часов. Элиминация габапентина из системного кровотока прямо пропорциональна клиренсу креатинина и, следовательно, снижена у лиц старческого возраста и у больных с нарушением функции почек. Около 80% принятой дозы габапентина обнаруживается в неизменном виде в моче, 20% - в кале. В отличие от габапентина, прегабалин имеет линейную фармакокинетику, что обеспечивает предсказуемость изменений концентрации препарата в плазме крови при увеличении или уменьшении дозы. Прегабалин быстрее всасывается в кровь и обладает более высокой биодоступностью (90%) по сравнению с габапентином (60-80%) [с].*

Наиболее характерные побочные эффекты габапентиноидов: сонливость, головокружение, слабость, атаксия, утомляемость. Эти явления не опасны для жизни, но требуют осторожности при подборе дозы у ослабленных пациентов, и у больных, получающих опиоидные препараты.

Карбамазепин – антиконвульсант предшествующего поколения долгое время был препаратом первой линии в терапии нейропатической боли. Его лечебный эффект при НБ, обусловленном перевозбуждением болевых структур нервной системы, связывают с торможением проведения болевой импульсации в периферических нервах за счет модуляции работы потенциал-зависимых каналов  $Na^+$  и ингибцией токов  $Ca^{++}$ , а также с повышением концентрации в ЦНС тормозного медиатора – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Применение карбамазепина у паллиативных пациентов ограничивают его серьезные побочные эффекты: опасность развития лейкопении и тромбоцитопении, интерстициального нефрита, а также кардио- и гепатотоксичность, эндокринные нарушения. Карбамазепин имеет доказанную эффективность только при тригеминальной невралгии [с,с].

Трициклические антидепрессанты (амитриптилин) имеют анальгетический механизм, опосредованный ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина в нейрональных синапсах, а также восстановлением нисходящих антиноцицептивных нейрональных потоков. ТЦА широко применяются у больных с НБ, вызванной различными причинами: при диабетической химиоиндуцированной полиневропатии, при герпетической и тригеминальной невралгии, при фантомных болях, при НБ у онкологических больных [с,с].

При этом следует учитывать, что ТЦА (амитриптилин) подвергается биотрансформации в печени образованием активных метаболитов, которые выводятся длительно почками, выделительная функция которых у паллиативных больных нередко нарушена. Побочные эффекты препарата связаны с блокадой М-холинорецепторов: сухость во рту, задержка мочеиспускания и кишечной перистальтики, повышенное потоотделение, что снижает качество жизни пациентов. Следует учитывать, что амитриптилин кардиотоксичен, противопоказан при глаукоме, гиперплазии предстательной железы, пилоростенозе и др. поэтому доза амитриптилина у паллиативных больных обычно не превышает 10-50 мг в сутки.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин и венлафаксин) имеют механизм действия, подобный ТЦА. Эти препараты также являются слабыми ингибиторами обратного захвата

дофамина, но не имеют выраженного сродства к гистаминовым, мускариновым и альфа-адренорецепторам, что обеспечивает их лучшую переносимость относительно ТЦА. Наиболее исследованы в отношении влияния на НБ дулоксетин и венлафаксин. Дулоксетин исследован при болевой диабетической полинейропатии, центральной постинсультной боли и НБ вследствие повреждения спинного мозга, венлафаксин – только при лечении диабетической полинейропатии и периферической нейропатии [ССС]. В РФ дулоксетин зарегистрирован для лечения болевой диабетической полиневропатии, а венлафаксин – только для лечения депрессии. Дулоксетин применяется в разовых дозах 30-60 мг, суточная составляет 60-120 мг. Особенности: с осторожностью назначается пациентам с кардиальной патологией, стенокардией, глаукомой, почечной недостаточностью. Элиминация: подвергается метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся почками. Предостережения: при первых днях приема возможны тошнота, рвота, головокружение, астения, бессонница, повышенная возбудимость, повышение АД, гиперемия кожи. Венлафаксин применяется в разовой дозе 37,5 -70 мг, суточная доза достигает 70-225 мг. Особенности: с осторожностью назначается пациентам с кардиальной патологией, стенокардией, глаукомой, почечной недостаточностью. Элиминация: подвергается метаболизму в печени с образованием активных метаболитов, которые выводятся почками (87%). При применении возможны: головокружение, астения, слабость, бессонница, повышенная нервная возбудимость, повышение АД, гиперемия кожи.

Препараты **второй** линии – опиоидные анальгетики – рассмотрены в предыдущих разделах клинических рекомендаций. В отдельных исследованиях показано, что опиоидный анальгетик тапентадол обладает собственным антинейропатическим действием за счет механизма действия, который опосредован не только воздействием на опиоидные рецепторы, но и ингибированием обратного захвата норадреналина в нейрональных структурах. [с, с].

Препараты **третьей** линии. Местный анестетик лидокаин в форме 5% пластыря назначается при локальных невралгиях с преобладанием болевых расстройств кожной чувствительности (зонах аллодинии, гипералгезии, патологического зуда и др.). Доза: от 1 до 3 пластырей, на 12 ч с последующим перерывом на 12 ч. Особенности: не токсичен, не имеет лекарственных взаимодействий, поскольку лидокаин не попадает в системный кровоток. В ряде исследований показана эффективность местного применения 5% лидокаина при постгерпетической

*невралгии и при диабетической полиневропатии [с,с]. Предостережения: не следует проводить аппликацию пластыря на поврежденную поверхность кожи.*

*Пластырь с 8% капсаицином относится к группе препаратов с местно-раздражающим и одновременно анальгезирующим действием. Применение у пациентов паллиативного профиля весьма сомнительно, поскольку лечение сопровождается усилением боли на первом этапе до нестерпимой, что требует назначения опиоидов. В России препарат не зарегистрирован для лечения НБ ни при одном из заболеваний/состояний её вызывающих.*

*Ботулинический токсин типа А по данным ряда исследований показал эффективность при повторных подкожных инъекциях при диабетической, постгерпетической и тригеминальной невралгиях [ссс]. В России препарат не зарегистрирован для лечения НБ ни при одном из заболеваний/состояний её вызывающих.*

### **3.1.10 Обезболивание в последние часы жизни**

*Следует отметить, что оказание паллиативной медицинской помощи пациенту в последние недели и дни жизни имеет некоторые особенности [40, 46].*

- Не рекомендуется снижать подобранную дозу опиоидных препаратов из-за пониженного уровня артериального давления или спутанности сознания (если они не являются следствием применения неверно подобранной дозы опиоидного анальгетика).

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** *по разным причинам у некоторых пациентов непосредственно перед смертью боль становится «рефрактерной» и не поддается эффективному лечению.*

- Рекомендуется сохранять прием опиоидных средств даже при отсутствии сознания, применяя титрование дозы до эффективной.

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** *в таких случаях дальнейшее применение стандартных подходов исчерпано и не способствует адекватному обезболиванию на весь оставшийся период времени [33, 43, 45].*

- Рекомендуется отменять опиоидные анальгетики путем постепенного снижения дозы препарата [40, 44].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** при необходимости снижения дозы, опиоидного анальгетика уменьшать ее следует не более чем на 50% в течение суток, чтобы избежать прорыва болевого синдрома, для профилактики синдрома отмены и не причинить страдания пациенту.

- Рекомендуется оценивать уровень и динамику других тягостных симптомов, которые могут усиливать страдания пациента [40, 44].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** развитие ряда тягостных симптомов и состояний может усиливать уровень болевого синдрома у пациентов в тяжелом состоянии и/или нарушенным сознанием. К ним относятся пролежни, рвота, отечный синдром, запоры, задержка мочи, эпизоды возбуждения и др.

- Рекомендуется при рефрактерности болевого синдрома решить вопрос возможной медикаментозной седации [39, 44].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 3).

**Комментарии:** вопрос седации обсуждается с пациентом и/или его законным представителем и решается на заседании врачебной комиссии. В некоторых клинических случаях медикаментозная седация является единственным методом, способным обеспечить адекватное обезболивание и облегчение страданий пациента. Наиболее часто используются нейролептики, бензодиазепины, барбитураты и пропофол. Вне зависимости от используемого препарата (или препаратов) его назначение в первую очередь требует определения дозы, обеспечивающей адекватное обезболивание, с последующим продолжением терапии для закрепления эффекта.

### **3.2 Немедикаментозное лечение**

Параллельно с фармакологическими методами обезболивания необходимо использовать в полной мере другие виды терапии боли и коррекции качества жизни пациента.

**Физическая активность.** Активность и подвижность (стимуляция, смена деятельности, улучшение кровоснабжения) положительно воздействуют на способность организма самостоятельно подавлять боль. Помимо этого,

повышается эластичность и расширяются функциональные возможности тканей, в частности, тканей мышц или межпозвоночных дисков.

**Расслабление.** Техники релаксации крайне важны для расслабления напряженных мышц и снижения уровня общего физического напряжения. Чтение, музыка, встречи с друзьями, медитация, танцы и прогулки – примеры эффективных способов расслабиться. Специальные техники релаксации, например, прогрессивное мышечное расслабление или аутотренинг, также эффективны.

**Психотерапия.** Психологическая терапия боли предполагает более эффективное, чем раньше, использование своих ресурсов для преодоления боли. В рамках терапии изучаются стратегии снижения боли. Кроме того, терапия включает в себя обучение тому, как изменить поведение и образ мыслей, которые способствуют развитию боли. Психотерапия способствует тому, что боль занимает все меньше места в повседневной жизни пациента, а на первый план выходят другие, более важные сферы жизни [47]. Сочетание физической активности, психотерапевтического и медикаментозного лечения называется «мультимодальной терапией» и, как правило, применяется при междисциплинарном подходе.

#### **4. Медицинская реабилитация**

Кроме перечисленных методов терапии боли, всем пациентам и их близким необходимо оказывать психологическую помощь и поддержку. Правильно выстроенная коммуникативная работа с пациентами значительно улучшает психологический статус больного, нивелирует тревожность, уменьшает страхи и способствует снижению интенсивности боли [17, 18].

#### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение**

Не применимо.

#### **6. Организация лечения хронического болевого синдрома при оказании паллиативной медицинской помощи**

Организация лечения хронического болевого синдрома осуществляется в соответствии с действующими нормативными правовыми актами, устанавливающими порядок назначения лекарственных препаратов и оформления

назначения лечения в медицинской документации пациента и в рецептурных бланках.

В рамках оказания паллиативной первичной доврачебной и врачебной медицинской помощи лечение хронического болевого синдрома, в том числе с назначением лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства и психотропные вещества списков II и III Перечня, осуществляется фельдшерами, при условии возложения на них функций лечащего врача и иными медицинскими работниками со средним медицинским образованием фельдшерских здравпунктов, фельдшерско-акушерских пунктов, врачебных амбулаторий, иных медицинских организаций (их структурных подразделений), оказывающих первичную доврачебную медико-санитарную помощь, врачами-терапевтами, врачами терапевтами-участковыми, врачами общей практики (семейными врачами), врачами-специалистами медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, первичную специализированную медицинскую помощь.

Лечение хронического болевого синдрома в рамках оказания паллиативной специализированной медицинской помощи, в том числе с назначением лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства и психотропные вещества списков II и III Перечня, осуществляется врачами-специалистами, занимающими должность врача по паллиативной медицинской помощи, иными врачами-специалистами, медицинскими работниками со средним профессиональным образованием кабинетов паллиативной медицинской помощи взрослым, отделений выездной патронажной паллиативной медицинской помощи взрослым, отделений паллиативной медицинской помощи взрослым, хосписов для взрослых, отделений сестринского ухода для взрослых, домов (больниц) сестринского ухода для взрослых, дневных стационаров паллиативной медицинской помощи взрослым, респираторных центров для взрослых.

При оказании первичной доврачебной и врачебной паллиативной медицинской помощи и паллиативной специализированной медицинской помощи в амбулаторных условиях назначение лекарственных препаратов, в том числе содержащих наркотические средства и психотропные вещества списков II и III Перечня, осуществляется медицинским работником самостоятельно, исходя из тяжести и характера заболевания пациента. Сведения о назначенном лекарственном препарате (наименование лекарственного препарата, дозировка, способ введения и применения, режим дозирования, продолжительность лечения и

обоснование назначения лекарственного препарата) вносятся медицинским работником в медицинскую документацию пациента. Медицинский работник оформляет назначение лекарственных препаратов, в том числе содержащих наркотические средства и психотропные вещества списков II и III Перечня, на рецептурном бланке, оформленном на бумажном носителе за своей подписью, и (или) с согласия пациента или его законного представителя на рецептурном бланке в форме электронного документа с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи медицинского работника.

Назначение лекарственных препаратов по решению врачебной комиссии при оказании первичной доврачебной и врачебной паллиативной медицинской помощи и паллиативной специализированной медицинской помощи в амбулаторных условиях производится в случаях первичного назначения пациенту лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства и психотропные вещества списков II и III Перечня (в случае принятия руководителем медицинской организации решения о необходимости согласования назначения таких лекарственных препаратов с врачебной комиссией).

Пациентам с хроническим болевым синдромом любого генеза повторное назначение лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства и психотропные вещества списков II и III Перечня, производится медицинским работником самостоятельно.

Количество назначенных лекарственных препаратов, включенных в перечень препаратов, подлежащих предметно-количественному учету, при оказании пациентам паллиативной медицинской помощи, может быть увеличено с учетом клинических рекомендаций не более чем в 2 раза по сравнению с количеством наркотических средств или психотропных веществ, которое может быть выписано в одном рецепте.

В случаях необходимости оформления рецепта на наркотический (психотропный) лекарственный препарат на дому в рамках оказания паллиативной медицинской помощи допускается предварительное заверение рецепта штампом медицинской организации, печатью медицинской организации либо структурного подразделения медицинской организации "Для рецептов", которая проставляется лицом, уполномоченным руководителем медицинской организации, с указанием фамилии, имени, отчества (последнее - при наличии) и проставлением его личной подписи. Факт оформления рецепта на дому может быть дополнительно подтвержден фото- и (или) видеоматериалами.

При оказании скорой медицинской помощи лекарственные препараты, в том числе содержащие наркотические средства и психотропные вещества списков II и III Перечня, назначаются медицинским работником выездной бригады скорой медицинской помощи, медицинским работником медицинской организации при наличии у пациента, признанного нуждающимся в паллиативной медицинской помощи, болевого синдрома, не купируемого имеющимися анальгетиками.

При оказании пациенту паллиативной медицинской помощи в стационарных условиях назначение лекарственных препаратов, в том числе содержащих наркотические средства и психотропные вещества списков II и III Перечня, производится медицинским работником единолично, без оформления рецепта.

Согласование назначения лекарственных препаратов с заведующим отделением или ответственным дежурным врачом либо другим лицом, уполномоченным приказом главного врача медицинской организации, а также, при наличии, с врачом - клиническим фармакологом необходимо в случаях назначения лекарственных препаратов, в том числе содержащих наркотические средства и психотропные вещества списков II и III Перечня, не входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

В указанных случаях назначение лекарственных препаратов фиксируется в медицинской документации пациента и заверяется подписью медицинского работника и заведующего отделением (ответственного дежурного врача или другого уполномоченного лица).

По решению врачебной комиссии пациентам при оказании им паллиативной медицинской помощи в стационарных условиях назначаются лекарственные препараты, не включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, в случае их замены из-за индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям.

Решение врачебной комиссии фиксируется в медицинской документации пациента и журнале врачебной комиссии.

Медицинский работник медицинской организации (ее структурного подразделения), расположенной в сельском населенном пункте, осуществляет назначение лекарственных препаратов, в том числе содержащих наркотические средства и психотропные вещества списков II и III Перечня, единолично.

При выписке пациента из медицинской организации, в которой ему оказывалась паллиативная медицинская помощь в стационарных условиях, данному пациенту по решению руководителя медицинской организации назначаются с оформлением

рецепта в форме электронного документа и (или) на бумажном носителе (за исключением оформления рецептов на лекарственные препараты, подлежащие отпуску бесплатно или со скидкой) либо выдаются (пациенту или его законному представителю) одновременно с выпиской из истории болезни лекарственные препараты, в том числе содержащие наркотические средства и психотропные вещества списков II и III Перечня, сильнодействующие лекарственные препараты, на срок приема пациентом до 5 дней.

Необходимо осуществлять систематический контроль за соблюдением правил следования алгоритмам диагностики и лечения ХБС, алгоритмам и требованиям оформления медицинской документации. Уполномоченным приказом руководителя медицинской организации лицам проводить ежемесячно выборочный контроль и анализ не менее 10 историй болезни / амбулаторных карт больных с ХБС, с последующим оформлением итогового заключения по экспертизе оцениваемых случаев.

## 7. Дополнительная информация

### Критерии оценки качества обезболивающей терапии

№	Критерии качества	Уровень доказательности	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнена и отражена в медицинской документации динамическая оценка интенсивности болевого синдрома по шкалам оценки боли (в условиях стационара – ежедневно; в амбулаторных условиях – при каждом посещении)	2	C
2	Выполнено регулярное введение обезболивающего препарата через определенные интервалы времени с учетом его периода полувыведения и эффекта действия предшествующей дозы	2	B
3	Обезболивающие препараты для регулярного приема назначены в неинвазивных формах	2	B
4	Назначены слабительные средства на фоне приема опиоидных анальгетиков с учетом противопоказаний	2	B

5	Назначены антиэметические препараты при возникновении тошноты и рвоты на фоне приема опиоидных анальгетиков	2	В
---	---	---	---

### Список литературы

1. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020; 161(9): 1976-82
2. Артеменко А.Р., Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. и др. Болевые синдромы в неврологической практике. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 336 С.
3. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б., Управление болью. Биопсихосоциальный подход.-М.: «АММ ПРЕСС».- 2012г.-568 С.
4. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б., Биопсихосоциокультурная модель и хроническая боль. Современная терапия в психиатрии и неврологии. -№ 1.- 2013.- С. 30-36.
5. Крыжановский Г.Н. Центральные патофизиологические механизмы патологической боли. Тезисы докл. научно-практической конференции с международным участием Клинические и теоретические аспекты боли. М.: – 2001. – С. 14.
6. Paice J.A., Bell R.F., Kalso E.A., Soyannwo O.A. Cancer Pain. From Molecules to Saffering. - IASP Press. Seattle. – 2010. – 354 P.
7. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э., Алексеева Г.С., Костин А.А., Старинский В.В., Алексеев Б.Я., Александрова Л.М. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических пациентов. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России.- 2015.-илл. - 48 с.
8. Attal N., Cruccua G., Baron R., Haanpaa M., Hansson P., Jensen T. S., Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision // *EFNS European Journal of Neurology*. – 2010. – Vol.17. - №8. - P.1010-1018.
9. De Angelis L.M., Posner J.B. *Neurologic Complications of Cancer*, Oxford University Press, Hardback, 2008, 2-nd Ed. 656 P.
10. Данилов А.Б. Боль смешанного типа. Патофизиологические механизмы – значение для клинической практики. Подходы к диагностике и лечению смешанных типов болевых синдромов.- М.: РМЖ. - 2014. - Специальный выпуск. С. 10-16.

11. Worldwide palliative care alliance (WPCA); World Health Organization 2015.[http://www.who.int/nmh/Global\\_Atlas\\_of\\_Palliative\\_Care.pdf](http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf)
12. Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов // Боль. М.: – 2003. - №1. – С.5-16.
13. Jost L., Roila F., ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5): P. 257–260.
14. Обезболивание при раке и паллиативное лечение: доклад комитета экспертов ВОЗ.- Женева: 1992, 76 С. URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/89602>.
15. Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC. - Lancet Oncol 2012; 13: e58–e68.
16. Gourlay G.K., Cherry D.A., Cousins M.J. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. Pain 1986; 25(3): P. 297–312.
17. Glossary of Globalization, Trade and Health Terms of the World Health Organization.  
<http://who.int/trade/glossary/en/>.
18. American Society of Clinical Oncology 2016. All rights reserved.  
[www.asco.org/chronicpain-guideline](http://www.asco.org/chronicpain-guideline)
19. World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2nd edn. – Geneva, WHO. – 1996. - 70 P.
20. Усенко О. О рациональном использовании опиоидных анальгетиков в лечении хронической боли у инкурабельных онкологических больных - Врач № 5. М.: Русский врач, 2013. – С. 9 – 19.
21. Clinical Pain Management. Cancer Pain edited by Sykes N., Bennett M.I., Yuan C. 2-nd edition. – Hodder Arnold, UK London: 2008. – 443 P.
22. Michael J. Fisch, Allen W. Burton. Cancer Pain Management. - The McGraw-Hill C. 2006. – 319 P.
23. Lussier D., Portenoy R.K. Adjuvant analgesic drugs. In: Bruera E., Higginson I.J., Ripamonti C., von Gunten C., editors. Textbook of palliative medicine. London: Edward Arnold Publishers; 2006. P. 402-414.
24. Новиков Г.А. Основы паллиативной помощи онкологическим больным с хронической болью: дис. на соискание уч. ст. доктора мед. наук. М.: 1994. – 224 С.
25. Абузарова Г.Р. «Просидол в лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных», диссертация на соискание уч. ст. кандидата мед. наук. М.: 2001. – 124 С.

26. Инструкция к препарату пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>
27. Davies A.N., et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 13, 2009. - 331-338 P.
28. Hanks GW, Conno F, Cherny N et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations. *British Journal of Cancer*. 2001; 84: 587–593 P.
29. Инструкция к препарату морфин сульфат на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>
30. Инструкция к препарату таргин (оксикодон+налоксон) на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>
31. Пчелинцев М.В. Проблемы применения сильных опиоидов при хронической боли в России. Возможные пути их решения. – *Врач № 5*. М.: Русский врач, 2013 - С.19-22.
32. Инструкция к препарату ТТС фентанила на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>
33. Caraceni A., Cherny N., Fainsinger R. et al. The Steering Committee of the EAPC Research Network. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J. Pain Symptom Manage*. 2002; 23(3): 239-55.
34. Moore R.A., Mc. Quay H.J. Prevalence of opioid adverse events in chronic nonmalignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(5): R104651 P.
35. Onishi H., J. et al. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial. *J. Pain Symptom Manage*. 2005 Jul; 30(1): 96-103.
36. Freye E., Levy J.V., Braun D. Effervescent morphine results in faster relief of breakthrough pain in patients compared to immediate release morphine sulfate tablet. *Pain Practice*. 2007; 7: 324–331.
37. Cancer Pain. Assessment and management: edited by Bruera E.D., Poteno R.K. 2-nd edition. – Cambridge University Press. 2010. – 643 P.
38. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 2009 Apr; 13(4): 331–338.
39. Coluzzi P.H., Schwartzberg L., Conroy J.D. et al. Breakthrough cancer pain: A randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain*. 2001; 91:123–130.

40. Robert A., Swarm, Judit Paice et al. National comprehensive cancer network NCCN Clinical practice Guidelines in oncology, 2014.
41. Oscar A.L.C. Cancer Pain: pharmacological, interventional, and palliative approaches. - Saunders Elsevier. Philadelphia. USA. 2006. – 591 P.
42. Full guideline May 2012 Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer © <http://www.dft.gov.uk/dvla/medical/ataglance.aspx/>
43. Fallon M., Hanks G., Cherny N. Principles of control of cancer pain. BMJ. 2006; 332: 1022–1024 P.
44. National Institute for Health and Clinical Effectiveness (NICE). Guide to the Methods of Technology Appraisal [reference N0515]. 2004.
45. Mercadante S., Radbruch L., Caraceni A. et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. Cancer 2002; 94: 832–839 P.
46. Pain Daniel B. Carr, Lars Arendt-Nielsen, Kay Brune, Control Near the End of Life, Pain Clin Updates 2003. XI (1).
47. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. Drugs. 2003; 63(7): 649-671 P.
48. А.Б. Данилов, Ал.Б. Данилов. Биопсихосоциальная концепция боли. Управляй Болью. Manage Pain. М.: 2013, № 1, С. 7-11.
49. Twycross R.D. Strong opioids and the relief of cancer pain/ Information for patients, families and friends. Printed by Lightning Source, UK.: 2013. P. 45. palliativedrugs.comLtd.
50. Инструкция к препарату Тапентадол на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>
51. Инструкция к препарату Парацетамол+Трамадол на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>
52. Инструкция к препарату Морфин таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>
53. Инструкция к препарату Морфин раствор для приема внутрь на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/>
54. Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство. под ред. С. Ю. Мооркрафта, Д. Л. Ю. Ли, Д. Каннингэма ; пер. с англ. А. Д. Каприна. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 452 с.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. **Абузарова Гузель Рафаиловна** – руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им П.А. Герцена - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент
2. **Арутюнов Григорий Павлович** - главный внештатный специалист терапевт ДЗ г. Москвы, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Заслуженный врач РФ, профессор, член-корр. РАН, член президиума Российского научного медицинского общества терапевтов.
3. **Данилов Алексей Борисович** – профессор, доктор медицинских наук кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Институт профессионального образования.
4. **Данилов Андрей Борисович** – профессор, доктор медицинских наук кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Институт профессионального образования.
5. **Куняева Татьяна Александровна** – доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии с курсом общественного здоровья и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н.П. Огарева» кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист терапевт-пульманолог Министерства здравоохранения Республики Мордовия.
6. **Молчанов Игорь Владимирович** - профессор, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист анестезиолог-реаниматолог Минздрава России.
7. **Невзорова Диана Владимировна** – главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России, главный внештатный специалист по паллиативной помощи ДЗ г. Москвы, главный врач ГБУЗ «Первый Московский хоспис им. В.В.Миллионщиковой» ДЗ г. Москвы, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.
8. **Проценко Денис Николаевич** - главный внештатный анестезиолог-реаниматолог ДЗ г. Москвы, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», главный врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С.Юдина».
9. **Пчелинцев Михаил Владимирович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-

Петербургский государственный Медицинский университет имени академика И.П. Павлова».

**10. Сидоров Александр Вячеславович** – заведующий кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, главный научный сотрудник ФНПЦ ПМП при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, доцент.

**Экспертный состав:**

**1. Власов Василий Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, член экспертного комитета по медицинским исследованиям Европейского бюро ВОЗ, член Комиссии РАН по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований, эксперт РАН, член Общественного совета при Минздраве России, президент общества специалистов доказательной медицины.

**2. Звартау Эдвин Эдуардович** – директор Института Фармакологии им. А.В. Вальдмана, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Первый СанктПетербургский государственный Медицинский университет имени академика И.П.

Павлова», доктор медицинских наук, профессор.

**3. Каприн Андрей Дмитриевич** – генеральный директор ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор.

Конфликт интересов отсутствует.

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

В клинических рекомендациях приведены правила фармакотерапии хронического болевого синдрома у онкологических пациентов и пациентов с неонкологической патологией паллиативного профиля с учетом особенностей перечня опиоидных анальгетиков, зарегистрированных в России. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, а также Европейскими рекомендациями по паллиативной медицине, основным методом контроля хронического болевого синдрома является фармакотерапия на основе неинвазивных форм опиоидных анальгетиков. Она применяется амбулаторно и в стационаре независимо от стадии заболевания. Полноценный контроль боли должен осуществляться на всех этапах лечения пациента, в том числе при оказании паллиативной медицинской помощи.

При подготовке клинических рекомендаций использовалась современная рейтинговая оценка силы доказательств по системе GRADE. Доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, а также результаты исследований, выполненных в России. Глубина поиска составила 15 лет. При формулировании рекомендаций использовался консенсус экспертов. При изложении текста рекомендаций приводятся уровни достоверности доказательств (1-5) отдельно для методов диагностики (таблица А2-1) и методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации (таблица А2-2), а также уровни убедительности рекомендаций (А, В, С) (таблица А2-3), в соответствии с рекомендуемыми приказом Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. N 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» [с].

#### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций.**

1. организаторы здравоохранения,
2. врачи-специалисты,
3. врачи общей практики,
4. врачи по паллиативной медицинской помощи,
5. средний медицинский персонал (медицинские сестры и фельдшера),
6. студенты медицинских ВУЗов и колледжей,
7. преподаватели медицинских ВУЗов и колледжей,
8. ординаторы, интерны,
9. аспиранты (постдипломное образование).

**Таблица А2-1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств) [с]

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от

	исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица А2-2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) [с]

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица А2-3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) [с]

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

- Порядок обновления клинических рекомендаций: 1 раз в 3 года.

Клинические рекомендации будут обновляться таким образом, чтобы учесть все появляющиеся важные рекомендации в лечении хронической боли. Плановый срок обновления рекомендаций через 3 года, после их утверждения. Учитывая малочисленность исследований, особенно отечественных, в области лечения

хронической боли у пациентов паллиативного профиля, а также отсутствия в настоящее время ряда необходимых опиоидных анальгетиков в различных формах, обновление рекомендаций в объеме пересмотра части их или документа в целом возможно в более короткие (ранние) сроки в случае опубликования новых важных фактов.

### **Приложение А3. Справочные материалы**

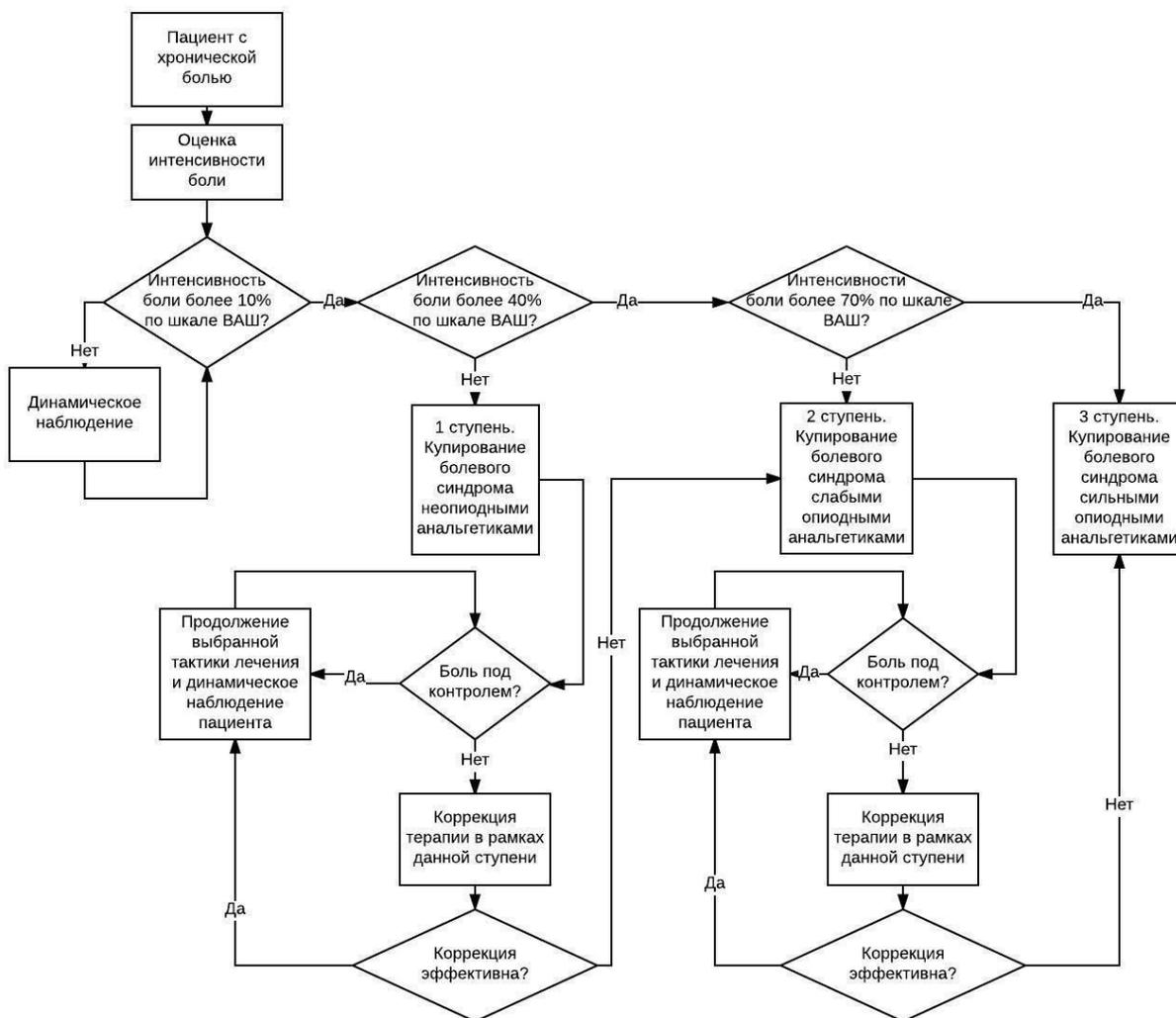
Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Федеральный закон Российской Федерации от 08 января 1998 г. № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах».
3. Федеральный закон от 31 декабря 2014 г. № 501-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах».
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая 2019 г. N 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. N 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».
6. Федеральный закон от 12 апреля 2010 года N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
7. Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. N 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения».
8. Fallon M., Giusti R., Aielli F., Hoskin P., Rolke R., Sharma M., Ripamonti C. I. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018; 29 (Supplement 4): iv166–iv191.
9. Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC. - *Lancet Oncol* 2012; 13: e58–e68.

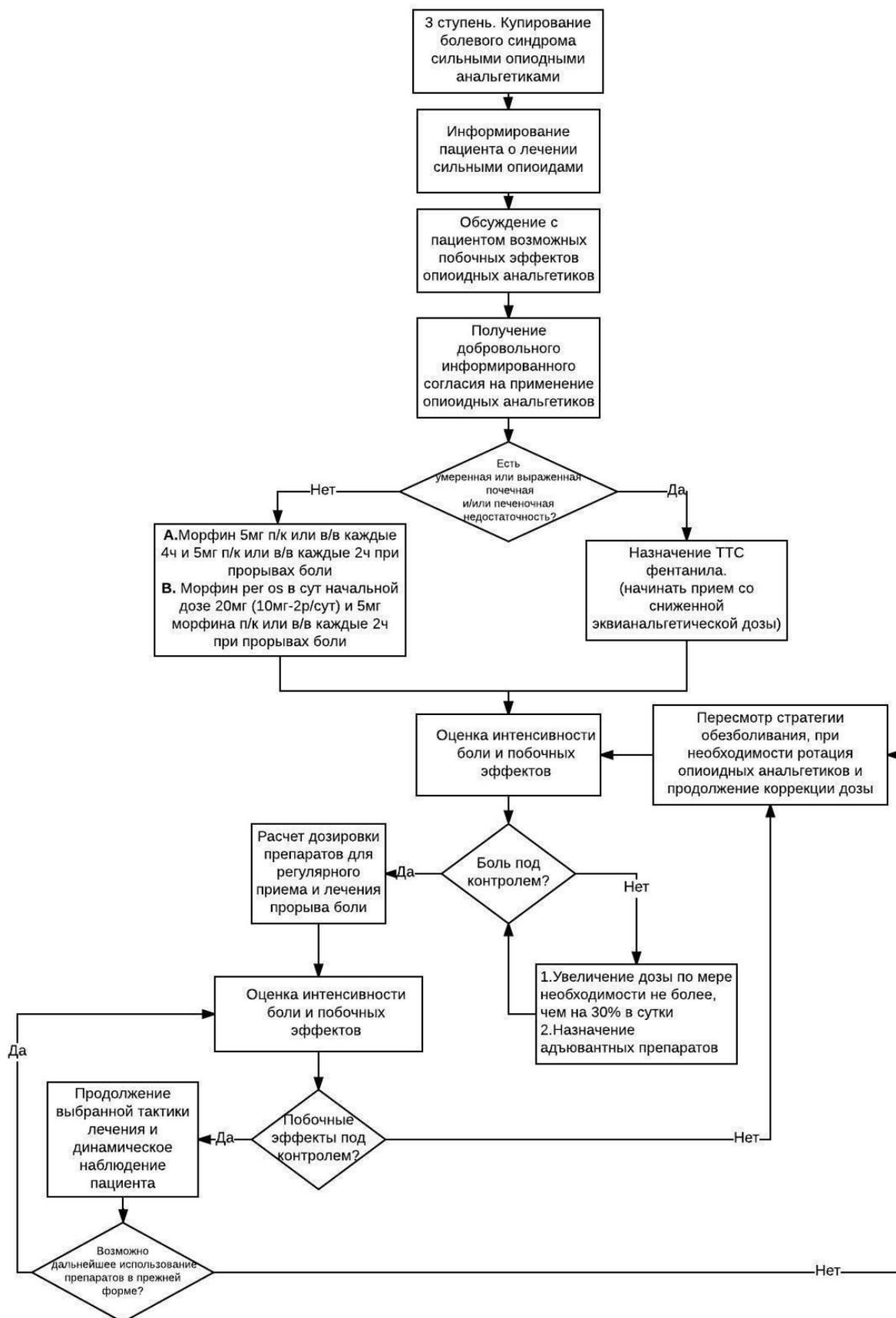
10. National Institute for Health and Clinical Effectiveness (NICE). Guide to the Methods of Technology Appraisal [reference N0515] (2004). Опиоидные препараты в паллиативной терапии: <http://www.dft.gov.uk/dvla/medical/atag glance.aspx>.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care. Version 1.2020.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adult Cancer Pain. Version 2.2021.
13. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. – 140 P.
14. . Перечень основных лекарств, используемых в паллиативной медицине можно получить на сайте Международной ассоциации хосписов и служб паллиативной помощи: [www.hospicecare.com/resources/emedicine](http://www.hospicecare.com/resources/emedicine).
15. Руководство по использованию лекарственных препаратов и альтернативных средств в паллиативной медицине: [www.palliatiivedrugs.com](http://www.palliatiivedrugs.com)
16. Всемирная организация здравоохранения. Паллиативная помощь [он-лайн]: <https://www.who.int/health-topics/palliative-care>

## Приложение Б. Алгоритмы действия врача

### 1. Общая схема диагностики и лечения пациента с хронической болью



### 2. Схема 3-ей степени обезболивания



## **Приложение В. Информация для пациента [49]**

### **1. Что такое опиоидные анальгетики (сильнодействующие опиоиды)?**

Сильнодействующие опиоиды — это морфин и морфиноподобные обезболивающие (слабые, в свою очередь, — это кодеин и сходные с ним обезболивающие). Они блокируют болевые сигналы в спинном и головном мозге. Другие сильнодействующие опиоиды обычно прописывают людям с непереносимостью морфина, а также тем, кому трудно принимать таблетки.

### **2. Почему вам назначили сильнодействующий опиоид?**

В большинстве случаев, если вам назначили сильнодействующий опиоид, то это потому, что другие обезболивающие не снимают вашу боль. Возможно, до этого вы принимали парацетамол и другие противовоспалительные средства (например, ибупрофен) или слабые опиоиды (кодеин, дигидрокодеин или трамадол). Они не всегда обеспечивают достаточное облегчение боли, даже если вы сочетаете одно с другим (или все три). Если у вас очень сильные боли, врач может сразу назначить сильнодействующие опиоиды.

### **3. Вам назначили морфин. Значит ли это, что вы умираете?**

При лечении онкологических заболеваний опиоидные анальгетики могут применяться на нескольких стадиях. Если вам назначили морфин, это ещё не значит, что вы близки к смерти. Некоторые онкобольные принимают сильнодействующие опиоиды месяцами или даже годами, тогда как другим это не нужно вообще.

Сильнодействующие опиоиды дают больше свободы: пациенты лучше спят и меньше чувствуют боль, когда двигаются. Может вернуться аппетит, не только к еде, но и к жизни в целом.

### **4. опиоидные анальгетики (сильнодействующие опиоиды) совсем избавляют от боли?**

Обычно да, но иногда они не могут полностью снять боль, особенно некоторые её виды: боль в костях, невралгия или боль, вызванная пролежнями. В таком случае может понадобиться другое лечение. Например, для лечения болей в костях, вызванных онкологическим заболеванием, часто нужны противовоспалительные препараты вместе с сильными обезболивающими. А некоторые виды боли, такие как головная боль напряжения (ГБН), мигрень, мышечные спазмы и судороги, вовсе не лечатся опиоидными анальгетиками. Ваш врач обязательно порекомендует вам подходящее лечение.

## **5. Почему одним нужна большая доза сильнодействующих опиоидов, чем другим?**

На это может быть много причин, среди них:

- различия в силе боли;
- различия в том, как ваше тело реагирует на боль;
- причина боли (опиоиды не одинаково хорошо снимают разные типы боли);
- различия в том, как организм сопротивляется сильнодействующим опиоидам;
- использование других обезболивающих и нелекарственных методов лечения;
- различия в симптоматике.

## **6. Не лучше ли отложить опиоидные анальгетики (сильнодействующие опиоиды) до того момента, когда боль станет нестерпимой?**

Вы обеспокоены тем, что ваше тело может привыкнуть к морфину и, если это произойдёт, уже нечем будет снять боль. Если боль вернётся, когда вы принимаете морфин (или другой сильнодействующий опиоид), ваш лечащий врач или медсестра увеличат дозу, чтобы облегчить боль (если понадобится, это можно делать несколько раз).

## **7. Мне придётся всё время увеличивать дозу, чтобы контролировать боль?**

Не обязательно. Многие остаются на небольших или средних дозах на протяжении всей болезни. Иногда возможно снизить дозу или вовсе перестать принимать опиоидные анальгетики (например, после радиотерапии поражённых костей). Но это всегда следует делать под наблюдением врача.

## **8. Как долго мне нужно принимать сильнодействующие опиоиды? Эффект со временем ослабевает?**

Вы можете принимать опиоидные анальгетики до конца жизни: не важно, месяцы это или годы. Обычно эффект не ослабевает. Если вам нужно увеличить дозу, то это обычно из-за того, что ваше заболевание стало вызывать больше боли, а не потому, что эффект опиоидов ослабевает.

## **9. Появится ли зависимость от приема опиоидных анальгетиков?**

Если вы подразумеваете: «Стану ли я зависим/а от этого вещества и не смогу бросить, даже когда оно больше не будет нужно мне для обезболивания?», ответ: однозначно НЕТ.

Зависимость (психологическая) очень редка, если сильнодействующие опиоиды принимаются для облегчения боли, и об этом вам волноваться не нужно. С другой стороны, если раньше вы злоупотребляли веществами, сходными с морфином (например, героином), у вас могут возникнуть сложности при снижении дозы опиоидов.

Если вам больше не нужно принимать опиоидные анальгетики, лучше постепенно снижать дозу под наблюдением врача. Причина в том, что у людей, которые принимали сильнодействующие опиоиды несколько месяцев, а потом резко перестали, развивается синдром отмены, который выражается в общем недомогании и диарее. Но доза, нужная, чтобы не допустить синдрома отмены, гораздо ниже, чем доза для обезболивания.

#### **10. Возможно ли перестать принимать опиоидные анальгетики (сильнодействующие опиоиды)?**

Да, возможно. Если боль под контролем, и вы уже некоторое время находитесь на стабильной дозе сильнодействующих опиоидов. Ваш лечащий врач может предложить снизить дозу, если у вас наблюдаются побочные эффекты. Но внезапно прекратить долгосрочный приём сильных опиоидов – нецелесообразно, потому что боль может вернуться, а у вас может развиваться синдром отмены. Так что дозу сильнодействующих обезболивающих лучше снижать постепенно под наблюдением вашего лечащего врача.

Кроме того, можно снизить дозу или перестать принимать сильнодействующие опиоиды, если вы прошли другое лечение боли, например:

- после радиотерапии (часто применяется при болях в костях) доза опиоидов может быть постепенно снижена через несколько недель;
- после блокады нерва (специальный укол, чтобы сделать нечувствительным болезненный нерв) доза опиоида может быть сразу же снижена вдвое и ещё понижаться в течение следующих дней.

#### **11. Как скоро боль уйдёт?**

Это зависит от индивидуальных особенностей вашего организма, но обычно люди сразу же замечают некоторое улучшение. Если у вас несколько разных типов боли, вы в депрессии или испытываете тревогу, достижение максимального эффекта может растянуться на три-четыре недели.

У обезболивания три основных цели:

- обеспечить хороший сон по ночам и комфортное самочувствие днём;
- полностью снять боль на день в состоянии покоя;
- освободить вас от боли при ходьбе и других действиях.

Третий уровень обезболивания не всегда обеспечивается только лекарствами.

Иногда нужно ограничить некоторые действия, если они продолжают причинять боль.

#### **12. Что будет, если сильнодействующие опиоиды не снимут боль?**

Вы можете попробовать несколько других вариантов. Часто нужно принимать противовоспалительное обезболивающее вместе с опиоидным, чтобы добиться достаточного облегчения боли. А при невралгии часто назначают гормональные (кортизон) и другие препараты.

Лечение боли также включает:

- психологическую поддержку для вас и вашей семьи;
- расслабляющую терапию, массаж и иглоукалывание; • радиотерапию (особенно при болях в костях и невралгии);
- иногда: инъекции для «выключения» нервов (блокады).

В некоторых случаях следует ограничить действия, которые усиливают боль.

### **13. Сильнодействующие опиоиды вызовут у меня запор?**

Для большинства людей это худший побочный эффект при лечении сильнодействующими опиоидами. Как правило, врач назначает слабительное, когда вы начинаете лечение опиоидными анальгетиками.

Помните, что:

- дозировка слабительного для разных людей разная;
- лечащий врач может несколько раз корректировать дозу, пока не найдёт оптимальную;
- доза слабительного, которую вам назначит врач, с большой вероятностью будет выше, чем для тех, кто не принимает опиоидных анальгетиков;
- поскольку опиоиды вызывают запор постоянно, будьте готовы принимать слабительное два-три раза в сутки;
- цель в том, чтобы мягковатый стул был каждые два-три дня (чаще — большое взезение);
- если вам кажется, что слабительное не действует, спросите совета у врача как можно скорее;
- если у вас нет стула три дня, используйте слабительное в свечах (капсулы, которые вводятся в задний проход) или поговорите с медсестрой о клизме (раствор впрыскивается в задний проход), которая поможет вам опорожнить кишечник.

Вместе с приёмом слабительных можно пить сливовый сок по утрам и вообще пить больше жидкостей в течение дня. А вот просто добавить в рацион клетчатки не поможет при запоре, вызванном приемом сильнодействующих опиоидов.

### **14. Нужно ли будет принимать противорвотное?**

Если вас вырвет вскоре после того, как вы приняли опиоидный анальгетик, он не попадёт в кровь. Тогда боль не отступит, а вы можете утратить веру в эффективность лекарства. Чтобы избежать этого, некоторые врачи назначают

противорвотные средства вместе с сильнодействующими опиоидами автоматически. Другие же назначают их только тем, кому это действительно нужно.

Вам необходимо принимать противорвотное средство, если сейчас вас беспокоит тошнота и у вас была рвота, когда вы принимали слабые опиоиды (например, трамадол) или была рвота, когда вы принимали сильнодействующие опиоиды раньше.

Вам не нужно противорвотное, если сейчас вы не ощущаете тошноты или вы раньше принимали кодеин или морфин (или любой другой опиоид) и вас не тошнило.

**15. Что делать, если вас мучает сухость во рту на фоне приема опиоидных анальгетиков?**

Опиоидные анальгетики могут вызывать сухость во рту. Основной причиной сухости нередко бывает другой лекарственный препарат, который можно заменить (или снизить дозировку). Если же сухость вызвана опиоидом, то вам нужно регулярно смачивать рот: пить маленькими глотками ледяную воду или минеральную воду с газом. Чтобы увеличить приток слюны, попробуйте жевать жевательную резинку (с низкой клейкостью и без сахара) или рассасывать кубики льда.

**16. Может ли прием сильнодействующих опиоидов стать причиной повышенного потоотделения?**

Да, вполне может быть. Потливость может быть сильной и часто более заметной по ночам. Попробуйте снизить температуру в помещениях и ложиться спать в тонкой хлопковой одежде. Держите смену ночной одежды поблизости на случай, если вспотеете очень сильно. Иногда помогает парацетамол или другие противовоспалительные обезболивающие. Если потливость вас очень беспокоит, обсудите это с врачом.

**17. Влияет ли табакокурение на нужную дозу опиоидных анальгетиков?**

Курение никак не связано с действием опиоидных анальгетиков. Они одинаково работают и для курильщиков, и для некурящих, так что никакой разницы в дозировке нет.

Всегда предпочтительно бросить курить, но, когда у человека сильные боли, это неподходящее время.

**18. Нужно ли продолжать давать сильнодействующие опиоиды в бессознательном состоянии?**

Если пациент вдруг потерял сознание, звоните его врачу или в «скорую» они посоветуют вам, что делать дальше.

Если пациент без сознания и лечащий врач или медсестра говорят, что он умрёт через несколько дней или даже часов, важно продолжать приём опиоидных анальгетиков. С пластырями это проще всего — просто продолжайте их наклеивать.

Если пациент принимал лекарства перорально, необходимо перейти на уколы или другой препарат, который не принимают внутрь. Но поскольку многие пациенты становятся всё более и более вялыми, прежде чем впасть в бессознательное состояние, можно заменить лекарство вовремя и избежать чрезвычайной ситуации.

Основная причина продолжать лечение сильнодействующими опиоидами в том, что пациенты даже без сознания чувствуют боль и становятся беспокойными. Кроме того, если они принимали сильнодействующие опиоиды много недель и вдруг перестали, может развиться синдром отмены: беспокойство, потливость, понос и недержание кала.

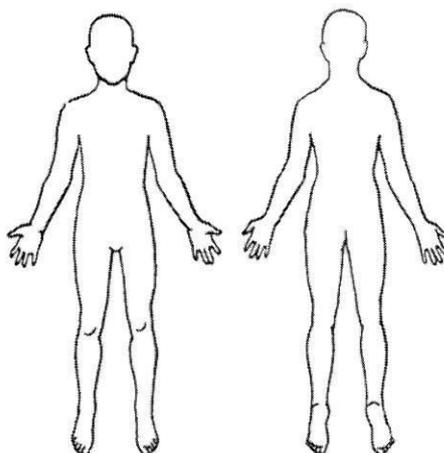
## Приложение Г1. Первичная оценка и систематический мониторинг боли

### ОЦЕНКА БОЛИ (пожалуйста, отмечайте крестиком или подчеркивайте)

Ф.И.О. \_\_\_\_\_ Возраст \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

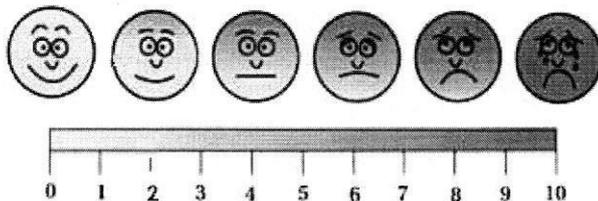
#### 1. Локализация боли:

- лицо
- грудь
- живот
- промежность
- правая рука
- правое плечо
- правая нога
- правый тазобедренный сустав
- правое колено
- правая стопа



- затылок
- спина
- поясница
- крестцовая область
- левая рука
- левое плечо
- левая нога
- левый тазобедренный сустав
- левое колено
- левая стопа

#### 2. Интенсивность боли:



- 0 -- нет боли
- 1-2 -- минимальная боль
- 3-4 -- умеренная боль
- 5-6 -- боль средней интенсивности
- 7-8 -- сильная боль
- 9-10 -- сильная нетерпимая боль

#### 3. Характер боли:

- |                                       |   |  |
|---------------------------------------|---|--|
| <input type="radio"/> Острая          | <input type="radio"/> Пульсирующая      | <input type="radio"/> Не могу охарактеризовать |
| <input type="radio"/> Тупая           | <input type="radio"/> Жгучая            | <input type="radio"/> Другая _____             |
| <input type="radio"/> Режущая         | <input type="radio"/> При прикосновении | _____  |
| <input type="radio"/> Простреливающая | <input type="radio"/> Покалывающая      |  |
| <input type="radio"/> Стреляющая      | <input type="radio"/> Давящая           |  |

#### 4. Длительность боли:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="radio"/> Постоянная                                  | <input type="radio"/> Прорывная (короткие периоды более сильной боли) |
| <input type="radio"/> Периодическая (утром, вечером, днем, ночью) |   |

#### 5. Факторы, усиливающие боль:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="radio"/> Прием пищи       | <input type="radio"/> Положение (стоя, сидя, лёжа на боку, на спине, на животе) |
| <input type="radio"/> Дефекация        | <input type="radio"/> Физическая активность                                     |
| <input type="radio"/> Мочеиспускание   | <input type="radio"/> Другое _____  |
| <input type="radio"/> Глубокое дыхание |   |

**6. Факторы, облегчающие боль:**

- Положение лежа
- Особое положение в постели (какое? \_\_\_\_\_ )
- Прием пищи (какой? \_\_\_\_\_ )
- Обезболивающие препараты (какие? \_\_\_\_\_ )
- Ничего не помогает
- Другое \_\_\_\_\_

**7. Влияние боли на качество жизни:**

- Сопровождается дополнительными симптомами:
  - Тошнота, рвота, диарея, запоры
  - Недомогание, слабость
  - Аппетит снижен или отсутствует
  - Кашель
  - Одышка
  - Нарушен сон
  - Сухость кожи, зуд
- Ограничение физической активности:
  - Не ограничена
  - Ходьба только на короткие дистанции (до 100 метров)
  - Невозможность выполнять обычные домашние обязанности (уборка, стирка, приготовление пищи)
  - Невозможность самообслуживания
- Нарушены взаимоотношения с родственниками, друзьями, коллегами (например, из-за раздражительности)
- Нарушена концентрация внимания
- Негативные эмоции:
  - Злость
  - Плаксивость
  - Склонность к суицидальным мыслям
  - Другое \_\_\_\_\_

**8. Беспокоит ли Вас то, что медицинские работники не смогут облегчить Вашу боль?**

- Да  Надеюсь, что сделают все возможное
- Не уверен(а), что мне помогут  Меня это не интересует

**9. Есть ли у Вас родные, которые о Вас заботятся?**

- Да  Нет

**10. Оцените отношение к Вам медицинского персонала по 5-балльной системе (1-2-3-4- 5)**

**11. Какая дополнительная помощь Вам необходима?**

- Психолог  Социальный работник
- Психотерапевт  Другое \_\_\_\_\_
- Священник

**СПАСИБО!**

## Приложение Г2. Диагностический опросник нейропатической боли DN4

Пожалуйста, заполните этот опросник, отметив галочкой один ответ для каждого пункта в приведенных ниже 4-х вопросах.

<b>Собеседование с пациентом</b>		
<b>Вопрос 1:</b> Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?	Да	Нет
<b>1. Ощущение жжения</b>		
<b>2. Болезненное ощущение холода</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3. Ощущение как от ударов током</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Вопрос 2:</b> Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?	Да	Нет
<b>4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек</b>		
<b>5. Покалыванием</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>6. Онемением</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>7. Зудом</b>		
<b>Собеседование с пациентом</b>		
<b>Вопрос 3:</b> Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:	Да	Нет
<b>8. Пониженная чувствительность к прикосновению</b>		
<b>9. Пониженная чувствительность к покалыванию</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Вопрос 4:</b> Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации?	Да	Нет
<b>10. Проведя в этой области кисточкой</b>		

**Интерпретация:** если сумма баллов составляет  $\geq 4$ , у пациента высока вероятность наличия нейропатической боли.

### Приложение Г3. Дневник оценки боли

ФИО пациента:																					
Дни недели	Понедельник			Вторник			Среда			Четверг			Пятница			Суббота			Воскресенье		
Дата																					
Время	7 : 00	12 : 00	19 : 00	7 : 00	12 : 00	19 : 00	7 : 00	12 : 00	19 : 00	7 : 00	12 : 00	19 : 00	7 : 00	12 : 00	19 : 00	7 : 00	12 : 00	19 : 00	7 : 00	12 : 00	19 : 00
Шкала оценки боли в баллах	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Стул																					
Сон																					
Настроение																					
Тошнота рвота																					
Дополнительно	Когда?	Что?	Когда?	Что?	Когда?	Что?	Когда?	Что?	Когда?	Что?	Когда?	Что?	Когда?	Что?	Когда?	Что?	Когда?	Что?	Когда?	Что?	

**Приложение Г4. Факторы риска развития осложнений, связанных с приемом НПВП (для общей популяции), и рекомендации по назначению терапии [с]**

Со стороны ЖКТ	Со стороны ССС	Со стороны почек	Со стороны печени
<p><b>Высокий риск:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>язвенный анамнез</li> <li>кровотечение и/или перфорация ЖКТ в анамнезе</li> <li>прием антикоагулянтов и/или антиагрегантов</li> <li>(в т.ч. аспирин в малых дозах)</li> </ul>	<p><b>Очень высокий риск:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>диагностированное кардиоваскулярное заболевание<sup>1</sup></li> <li>значимый субклинический стеноз сонных и коронарных артерий</li> <li>осложненный СД<sup>2</sup></li> <li>ХБП 4 стадии</li> </ul>	<p><b>Высокий риск:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ХБП</li> <li>СД</li> <li>нарушение водного баланса</li> <li>множественная миелома</li> <li>интерстициальный нефрит</li> <li>папиллярный некроз</li> <li>прием других нефротоксичных препаратов</li> </ul>	<p><b>Высокий риск:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>сопутствующие заболевания печени</li> <li>одновременный прием других гепатотоксических препаратов</li> <li>злоупотребление алкоголем</li> </ul>
<p><b>Рекомендации:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>оценить целесообразность назначения системных НПВП</li> <li>использовать парацетамол или коксибы + ИПП</li> <li>контролировать симптомы ЖКТ, функцию печени, гемоглобин крови</li> </ul>	<p><b>Рекомендации:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>избегать назначения любых НПВП</li> <li>оценить целесообразность назначения парацетамола</li> </ul>	<p><b>Рекомендации:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>оценить целесообразность назначения системных НПВП</li> <li>контролировать функцию почек, АД</li> </ul>	<p><b>Рекомендации:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>оценить целесообразность назначения системных НПВП</li> <li>избегать назначения парацетамола в дозе &gt;3 г/сутки</li> <li>контролировать функцию печени</li> </ul>
<p><b>Умеренный риск:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>возраст &gt;65 л</li> <li>диспепсия</li> <li>курение</li> <li>злоупотребление алкоголем</li> <li>прием ГКС</li> <li>инфекция <i>H. pylori</i></li> </ul>	<p><b>Высокий риск:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>значимо повышенные факторы риска<sup>3</sup></li> <li>ХБП 3 стадии</li> <li>СД 2 типа без поражения органов-мишеней</li> </ul>	<p><b>Умеренный риск:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>возраст &gt;60 лет</li> </ul>	<p><b>Умеренный риск:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>возраст &gt;60 лет</li> </ul>
<p><b>Рекомендации:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>использовать коксибы или неселективные НПВП + ИПП</li> <li>контролировать симптомы ЖКТ, функцию печени, гемоглобин крови</li> </ul>	<p><b>Рекомендации:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>использовать напроксен или ибупрофен (до 1200 мг/сут)</li> <li>контролировать АД, функцию сердца и почек (симптомы задержки жидкости)</li> </ul>	<p><b>Рекомендации:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>контролировать функцию почек, АД</li> </ul>	<p><b>Рекомендации:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>контролировать функцию печени</li> </ul>

- Примечания:

- <sup>1</sup>инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реваскуляризация коронарных и других артерий, острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность;
- <sup>2</sup>с повреждением органов-мишеней или другими факторами риска;
- <sup>3</sup>общий холестерин  $\geq 8$  ммоль/л, или ЛПНП  $> 6$  ммоль/л, или АД  $\geq 180/100$  мм рт. ст.

Сокращения: АД – артериальное давление; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ССС – сердечно-сосудистая система; ХБП – хроническая болезнь почек.

• **Приложение Г5. Адьювантные анальгетики и средства для  
симптоматической терапии**

№ п/п	МНН	Форма выпуска	Дозы разовые и суточные
<b>Глюкокортикостероиды</b>			
1	Дексаметазон	Таблетки 0,5 мг, 4 мг, 8 мг, 10 мг; раствор для инъекций (ампулы) 4 мг/мл – 1 мл (2 мл)	Дозы подбираются индивидуально, в зависимости от показания и тяжести состояния. Перорально: суточная доза 2-6 мг (по специальным показаниям – 10-15 мг и выше). В/м: разовая доза 4- 8 мг, суточная доза 8-16 мг (по специальным показаниям - 24-32 мг и выше)
2	Преднизолон	Таблетки 1 мг, 5 мг; раствор для инъекций (ампулы) 30 мг/мл – 1 мл (2 мл);	Дозы подбираются индивидуально, в зависимости от показания и тяжести состояния. Перорально: суточная доза 5-60 мг. В/м: разовая доза 30-45 мг, суточная доза 30-120 мг и выше.

<b>Антидепрессанты</b>			
3	Амитриптилин	Таблетки 10 мг, 25 мг; раствор для инъекций (ампулы) 10 мг/мл – 2 мл	Разовая доза 10-25 мг, суточная доза 10-50 мг (максимально до 200 мг)
4	Имипрамин	Драже и таблетки 25 мг	Разовая доза 25 мг, суточная доза 50-100 мг (при необходимости до 200-300 мг в условиях стационара)
5	Венлафаксин	Таблетки 37,5 мг, 75 мг	Разовая доза 37,5 мг, суточная доза 75-225 мг (при необходимости до 375 мг в условиях стационара)
6	Дулоксетин	Капсулы 30 мг, 60мг	Разовая доза 30-60 мг, суточная доза 60-120 мг
<b>Антиконвульсанты (противоэпилептические средства)</b>			
7	Габапентин	Капсулы 100 мг, 300 мг, 400 мг; таблетки 600 мг, 800 мг	Разовая доза 150-300 мг, суточная доза 900-1800 мг (максимально до 3600 мг)
8	Прегабалин	Капсулы 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг	Разовая доза 75-300 мг, суточная доза 150-600 мг
9	Карбамазепин	Таблетки 200 мг, 400 мг; таблетки пролонгированного действия 200, 400 мг	Разовая доза 200 мг, суточная доза 400-600 мг (максимально до 1600 мг)

10	Клоназепам	Таблетки 0,5 мг, 2 мг	Разовая доза 0,5-1 мг, суточная доза 4-8 мг (максимально до 20 мг)
<b>Агонист центральных <math>\alpha_2</math>-адренорецепторов и <math>H_1</math>-имидазолиновых рецепторов</b>			
11	Клонидин	Таблетки 0,075 мг, 0,15 мг; раствор для инъекций (ампулы) 100 мкг/мл – 1 мл	Разовая доза 0,075-0,15мг, суточная доза 0,15-0,45 мг (максимально до 1,2-1,5 мг)
<b>Местный анестетик</b>			
12	Лидокаин	Пластырь 700 мг (5%)	Приклеивается на кожу в области боли один раз в сутки на период до 12 часов. Одновременно можно применять не более 3 пластырей.
<b>Анксиолитики (транквилизаторы)</b>			
13	Диазепам	Таблетки 5 мг; раствор для инъекций (ампулы) 5 мг/мл - 2 мл	Разовая доза 5-10 мг, суточная доза 5-20 мг (максимально до 60 мг в условиях стационара)
14	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	Таблетки 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг; таблетки диспергируемые в полости рта 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг; раствор для инъекций (ампулы) 1 мг/мл – 1 мл;	Разовая доза 0,5-1 мг, суточная доза 1,5-5 мг (максимально до 10 мг)
<b>Нейролептики (антипсихотические средства)</b>			

15	Галоперидол	Капли для приема внутрь 2 мг/мл 30 мл; таблетки 1,5 мг, 5 мг; раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл – 1 мл (2 мл).	Разовая доза 0,5 мг (5 капель) – 10 мг, суточная доза 0,5-20 мг
16	Хлорпротиксен	Таблетки 15 мг, 25 мг, 50 мг	Разовая доза 15-100 мг, суточная доза 15-300 мг
<b>Миорелаксанты центрального действия</b>			
17	Тизанидин	Таблетки 2 мг, 4 мг	Разовая доза 2- 4 мг, суточная доза 4-12 мг (максимально до 36 мг)
18	Толперизон	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 150 мг; раствор для в/м введения [с лидокаином] (ампулы) 100 мг/мл + 2,5 мг/мл – 1 мл	Перорально: разовая доза 50-150 мг, суточная доза 150-450 мг. В/м: разовая доза 100 мг, суточная доза 200 мг.
<b>Антагонисты Н<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов</b>			
19	Дифенгидрамин	Таблетки 30, 50, 100 мг; раствор для инъекций (ампулы) 10 мг/мл – 1 мл	Перорально: разовая доза 50-100 мг, суточная доза 200-250 мг. В/м: разовая доза 10-50 мг, суточная доза 30-150 мг (максимально до 200 мг).
20	Хлоропирамин	Таблетки 25 мг; раствор для инъекций (ампулы) 20 мг/мл – 1 мл	Перорально: разовая доза 25 мг, суточная доза 75-100 мг. В/м: разовая доза 20 мг, суточная доза 20-40 мг (максимально

			до 2 мг/кг веса).
21	Клемастин	Раствор для инъекций (ампулы) 1 мг/мл – 2 мл; таблетки 1 мг	Перорально: разовая доза 1–2 мг, суточная доза 2-4 мг (максимально до 6 мг). В/м или в/в: разовая доза 2 мг, суточная доза 4 мг.
<b>Антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов</b>			
22	Ранитидин	Таблетки 150 мг, 300 мг; раствор для инъекций (ампулы) 25 мг/мл – 2 мл	Перорально: разовая доза 150 мг, суточная доза 300 мг (максимально до 600 мг). В/м, в/в: 50 мг каждые 6-8 ч.
23	Фамотидин	Таблетки 20 мг, 40 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения (флаконы) 20 мг	Перорально: разовая доза 20-40 мг, суточная доза 40-80 мг (максимально до 160 мг). В/в: разовая доза 20 мг, суточная доза 40 мг (максимально до 80 мг).
<b>Ингибиторы протонной помпы</b>			
24	Омепразол	Капсулы 10 мг, 20 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения (флаконы) 40 мг	Перорально: разовая доза 10-40 мг, суточная доза 10-40 мг (максимально до 120 мг). В/в: разовая доза 40 мг суточная доза

			40-80 мг (максимально до 120 мг).
25	Эзомепразол	Таблетки 20 мг, 40 мг; пеллеты и гранулы для приготовления суспензии д/приема внутрь 10 мг; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения (флаконы) 20 мг, 40 мг	Перорально: разовая доза 20-40 мг, суточная доза 20-40 мг (максимально до 240 мг). В/в: разовая доза 20-40 мг, суточная доза 20-40 мг (максимально до 272 мг).
<b>Спазмолитики</b>			
26	Дротаверин	Таблетки 40 мг, 80 мг; раствор для инъекций (ампулы) 20 мг/мл – 2 мл (4 мл)	Разовая доза 40-80 мг, суточная доза 40-240 мг.
27	Гиосцина бутилбромид	Таблетки 10 мг; суппозитории ректальные 10 мг; раствор для инъекций (ампулы) 20 мг/мл – 1 мл	Разовая доза 10-20 мг, суточная доза 30-100 мг.
<b>Бисфосфонаты</b>			
28	Золедроновая кислота	Раствор для инфузий (флаконы) 4 мг/100 мл – 100 мл; концентрат для приготовления раствора для инфузий (флаконы) 4 мг/мл (0,8 мг/мл) - 5 мл; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (флаконы) 4 мг	Разовая доза 4 мг, суточная доза 4 мг (каждые 3-4 нед.).
29	Ибандроновая кислота	Таблетки 50 мг	Разовая доза 50 мг, суточная доза 50 мг.
<b>Противорвотное средство, прокинетик</b>			
30	Метоклопрамид	Таблетки 10 мг; раствор для инъекций (ампулы) 5 мг/мл – 2 мл	Разовая доза 5-10 мг, суточная доза 30 мг
<b>Слабительные средства</b>			
31	Лактулоза	Сироп (содержание лактулозы в 15 мл – 10 г) во флаконе 15 мл	Доза зависит от показаний.

		или в бутылке объемом от 200 до 1000 мл; сироп (содержание лактулозы в 5 мл – 3,325 г) во флаконе 200 или 240 мл. Сироп (пакетики, флаконы или банки) 667 мг/мл – 15 мл, 100 мл (200 мл, 250 мл, 500 мл, 1000 мл)	В качестве слабительного средства: разовая доза 15-45 мл, суточная доза 15-45 мл.
32	Макрогол	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 10 г	Разовая доза 10-20 мг, суточная доза 10-20 мг.
33	Бисакодил	Таблетки 5 мг; суппозитории ректальные 10 мг	Разовая доза 5-15 мг, суточная доза 5-20 мг.
34	Сеннозиды А и В	Таблетки	Разовая доза 1 таб., суточная доза 2-3 таб.
35	Пикосульфат натрия	Капли для приема внутрь (флаконы) 7,5 мг/мл - 10 мл, 15 мл, 20 мл, 25 мл, 30 мл; таблетки 5 мг, 7,5 мг	Разовая доза 5-10 мг (10-20 капель), суточная доза 5-15 мг (10-30 капель).
<b>Снотворное средство</b>			
36	Золпидем	Таблетки 10 мг; капли для приема внутрь (флаконы) 10 мг/мл – 30 мл	Разовая доза 10 мг (25 капель), суточная доза 10 мг.

**Приложение Г6. Перечень зарегистрированных опиоидных  
анальгетиков в инъекционных лекарственных формах**

<b>№ п/п</b>	<b>Международное непатентованное наименование</b>	<b>Лекарственная форма</b>
1	Трамадол	Раствор для инъекций
2	Тримеперидин	Раствор для инъекций
3	Фентанил	Раствор для инъекций
4	Бупренорфин	Раствор для инъекций

5	Морфин	Раствор для инъекций
6	Кодеин + Морфин + Носкапин + Папаверина гидрохлорид + Тебаин	Раствор для инъекций
7	Налбуфин	Раствор для инъекций
8	Буторфанол	Раствор для инъекций

**Приложение Г7. Перечень зарегистрированных опиоидных  
анальгетиков в неинвазивных лекарственных формах**

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Лекарственная форма
1	Бупренорфин + Налоксон*	Таблетки сублингвальные 0,2 мг / 0,2 мг
2	Морфин	Капсулы пролонгированного действия 10, 30, 60, 100 мг
		Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 10, 30, 60, 100 мг
		Таблетки, покрытые оболочкой 5 мг, 10 мг
		Раствор для приема внутрь 2 мг/мл, 6 мг/мл, 20 мг/мл в ампулах по 5 мл
3	Оксикодон + Налоксон	Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые оболочкой 5 мг / 2,5 мг; 10 мг / 5 мг; 20 мг / 10 мг; 40 мг / 20 мг
4	Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин	Таблетки защечные 20 мг
5	Тапентадол	Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 50, 100, 150, 200 и 250 мг
		Таблетки, покрытые оболочкой 50, 75, 100 мг*
6	Трамадол	Капсулы 50 мг
		Таблетки 100, 150, 200 мг
		Таблетки с пролонгированным высвобождением 100, 200 мг
		Суппозитории ректальные 100 мг**
7	Парацетамол + Трамадол	Таблетки, покрытые оболочкой 325 мг + 37,5 мг
8	Тримеперидин	Таблетки 25 мг
9	Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система (пластырь) 12,5; 25; 50, 75 и 100 мкг / ч
		Спрей назальный дозированный 50 мкг/доза, 100 мкг/доза, 200 мкг/доза**

Примечания: \* препарат предназначен для терапии острой боли

\*\* препараты зарегистрированы в РФ, но в настоящее время отсутствуют

КР400

**Приложение Г8. Таблица пересчета эквивалентных доз опиоидных анальгетиков [с]**

Препарат	Анальгетический потенциал	Путь введения	Доза, мг/сут (мкг/ч для ТТС) с учетом доступных в РФ дозировок препаратов										
			300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Трамадол	0,1	Пероральный, инъекционный	300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Бупренорфин + налоксон	75	Сублингвальный	0,4	0,8	1,2	1,6	-	-	-	-	-	-	
Бупренорфин	100	Инъекционный	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,4	-	-	-	
Бупренорфин	75-115	Трансдермальный	-	35	52,5	70	87,5	105	140	-	-	-	
Кодеин + морфин (11,5 мг/мл) + носкапин + папаверин + тебаин	3	Инъекционный	1 мл	2 мл	2,5 мл	3,5 мл	4,5 мл	5 мл	-	-	-	-	
Морфин	<b>1</b>	Пероральный	30	60	90	120	150	180	240	300	360	420	720
Морфин	3	Инъекционный	10	20	30	40	50	60	80	100	120	140	240
Оксикодон + налоксон	1,5-2	Пероральный	15	30	45	60	75	90	120	160	-	-	-
Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин	0,9	Трансбуккальный	40	60	90	120	150	180	240	-	-	-	-
Тримеперидин	1,5	Инъекционный	20	40	60	80	100	120	160	-	-	-	-
Тапентадол	0,3-0,4	Пероральный	100	200	300	400	500	-	-	-	-	-	-
Фентанил	100-150	Трансдермальный	12,5	25	37,5	50	62,5	75	100	125	150	175	300

Анальгетический потенциал рассчитан по отношению к пероральному морфину, анальгетический эффект которого принят за 1.

Комментарии:

- для определения эквивалентной дозы **перорального** морфина **УМНОЖЬТЕ** дозу опиоида из 1<sup>ой</sup> колонки на анальгетический потенциал;
- для определения эквивалентной дозы опиоида из 1<sup>ой</sup> колонки **РАЗДЕЛИТЕ** дозу **перорального** морфина на анальгетический потенциал;
- для безопасного перехода с одного опиоидного анальгетика на другой необходимо расчетную эквивалентную дозу нового препарата при первом применении снизить на 30-50%, а затем, при отсутствии выраженных нежелательных эффектов, постепенно повышать ее до необходимой.

## Приложение Г9. Препараты для лечения тошноты и рвоты при применении опиоидов

**Метоклопрамид** - противорвотное средство первой линии, способствует уменьшению тошноты, стимулирует перистальтику верхних отделов желудочно-кишечного тракта (прокинетическое действие), повышает тонус нижнего сфинктера пищевода. Разовая доза: 20 мг; суточная - 60 мг (для всех способов введения). Частота приема - 1-3 раза в сутки. Особенности: при одновременном применении с нейролептиками (особенно фенотиазинового ряда и производных бутирофенона) повышается риск возникновения экстрапирамидных реакций; при одновременном применении с пероральным морфином ускоряется абсорбция морфина из кишечника и усиливается его седативное действие. При недостаточном эффекте его действие можно потенцировать назначением дексаметазона дважды в сутки (утром и в обед). Может вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ и аритмии сердца, в т.ч. по типу «пируэт».

**Домперидон** – альтернатива метоклопрамиду. Применяется по 10-20 мг внутрь или под язык при каждом приеме пищи и перед сном. Показан также при парезе желудка. Может вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ и аритмии сердца, в т.ч. по типу «пируэт»; противопоказан при выраженных электролитных нарушениях и сердечной недостаточности.

**Галоперидол** эффективный нейролептик с мощным центральным антиэметическим действием. Назначают по 0,3–0,5 мг 2–3 раза в день (1,5-3 мг/сут). Галоперидол в сочетании с опиоидным анальгетиком, транквилизатором или снотворным может усиливать угнетающее влияние этих препаратов на сознание. Галоперидол, обладающий центральными адренолитическими свойствами, может способствовать развитию артериальной гипотензии, особенно у пациентов в состоянии гиповолемии. Удлиняет интервал QT на ЭКГ, в особенности на фоне гипокалиемии, приеме других препаратов, увеличивающих продолжительность интервала QT. Однако при назначении низких доз, побочные эффекты встречаются крайне редко. Противопоказан при клинически значимых заболеваниях сердца (в т.ч. после недавно перенесенного острого инфаркта миокарда, декомпенсированной сердечной недостаточности, аритмиях и блокадах сердца II и III степени).

**Хлорпромазин** - альтернатива галоперидолу, но менее эффективен. Разовые дозы: 12,5-25 мг 3 раза в день.

Наиболее мощными из современных противорвотных средств, применяемых в онкологии, являются препараты **ондансетрона**, обладающие способностью блокировать серотониновые 5HT<sub>3</sub>-рецепторы, ответственные за рвотный рефлекс. Необходимость в этих препаратах при опиоидной терапии возникает редко, их применяют по специальным

схемам, в основном для лечения тошноты и рвоты, связанных с токсическим действием химиотерапии.

При неукротимой и обильной рвоте необходимо помимо противорвотной терапии дополнительно назначать медикаменты, угнетающие гастроинтестинальную секрецию, например, гиосцина бутилбромид) в суточной дозе 60-120 мг/сут. Большинство противорвотных препаратов, прежде всего, нейролептики, могут вызывать экстрапирамидные нарушения (особенно у молодых пациентов, длительном применении и максимальных дозах) и нуждаются в коррекции тригексифенидилом. Кроме того, при применении всех вышеперечисленных препаратов необходимо учитывать риск удлинения интервала QT на ЭКГ и возникновения аритмий сердца, в т.ч. желудочковых по типу «пируэт».

## Приложение Г10. Определение степени печеночной недостаточности

1. Шкала MELD (Model of End-stage Liver Disease) в ее модификации от 2016 г, учитывающей концентрацию натрия (MELD-Na) [с]

Первично использовалась для определения очередности трансплантации печени у пациентов старше 12 л. Используется для оценки тяжести печеночной недостаточности и прогноза жизни пациента в определенных клинических ситуациях, связанных с патологией печени. MELD может применяться у любого пациента с терминальной стадией заболевания печени независимо от этиологии цирроза.

$$\text{MELD}(i) = 0,957 \times \ln(\text{креатинин}) + 0,378 \times \ln(\text{билирубин}) + 1,120 \times \ln(\text{МНО}) + 0,643$$

Округлить полученное значение до десятой и умножить на 10.

Если  $\text{MELD}(i) > 11$ , выполнить дополнительный расчет:

$$\text{MELD} = \text{MELD}(i) + 1,32 \times (137 - \text{Na}) - [0,033 \times \text{MELD}(i) \times (137 - \text{Na})]$$

$\ln$  - натуральный логарифм; МНО - международное нормализованное отношение.

Единицы измерения показателей: креатинин и билирубин в мг/дл; натрий – в ммоль/л

(пересчет: креатинин в мг/дл  $\times 88,4 =$  мкмоль/л; билирубин в мг/дл  $\times 17,104 =$  мкмоль/л).

Если значение показателя креатинина, билирубина или МНО менее 1,0, следует использовать в формуле 1,0.

Если концентрация креатинина  $> 4,0$  мг/дл или в течение последней недели пациенту проводились 2 и более сеанса гемодиализа либо суточный непрерывный вено-венозный гемодиализ, следует принять в формуле значение креатина за 4,0.

Если  $\text{Na} < 125$  ммоль/л, использовать в формуле значение 125; если  $\text{Na} > 137$  ммоль/л, использовать в формуле значение 137.

Максимальное значение MELD = 40

Неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением MELD  $> 18$ .

Чем выше значение MELD, тем тяжелее протекает заболевание печени

Количество баллов по шкале MELD и 3-х месячная летальность:

- 40 и более – 71,3% летальность (тяжелая недостаточность печени)
- 30-39 – 52,6% летальность (тяжелая недостаточность печени)
- 20-29 – 19,6% летальность (умеренно тяжелая недостаточность печени)
- 10-19 – 6,0% летальность (умеренно тяжелая недостаточность печени)
- $< 9$  – 1,9% летальность (легкая недостаточность печени)

Исключения: следующим заболеваниям/состояниям автоматически присваивается значение индекса MELD = 22 (или 28 в случае гипероксалурии) с повышением значения на 10% каждые 3 месяца с момента установления диагноза:

- Гепатоцеллюлярный рак;
- Гепатопульмонарный синдром с  $PaO_2 < 60$  мм рт. ст.;
- Портопупульмонарная гипертензия со средним давлением в легочной артерии  $> 25$  мм рт. ст. в покое;
- Тромбоз печеночной артерии;
- Семейная амилоидная полинейропатия;
- Первичная гипероксалурия с признаками недостаточности аланин-глиоксилат аминотрансферазы;
- Муковисцидоз с  $ОФВ_1 < 40\%$ ;
- Внутривенная холангиокарцинома.

Бесплатный онлайн калькулятор шкалы MELD-Na с использованием привычных единиц измерения лабораторных показателей в РФ:

<https://medicalc.ru/meld>

<https://mdcalc.ru/meld/calc.php>

## 2. Шкала Child-Turcotte-Pugh (Чайлда-Тюркотта-Пью) [с]

Применяется для оценки тяжести цирроза печени и прогноза выживаемости в течение 1 года.

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	нет	мягкий, контролируемый	напряженный, рефрактерный
Энцефалопатия	нет	легкая (I-II ст.)	тяжелая (III-IV ст.)
Билирубин, мкмоль/л (мг/дл)	менее 34 (2,0)	34-51 (2,0-3,0)	более 51 (3,0)
Альбумин, г/л	более 35	28-35	менее 28
Протромбиновое время, с (ПТИ, %)	1-3 (более 60)	4-6 (40-60)	более 6 (менее 40)

Интерпретация результатов:

5–6 баллов: класс А (хорошо компенсированная функция печени); выживаемость в течение года – 100%;

7–9 баллов: класс В (выраженные нарушения функции печени); выживаемость в течение года – 80%;

10–15 баллов: класс С (декомпенсация заболевания и функции печени); выживаемость в течение года – 45%.

Бесплатный онлайн калькулятор шкалы Child-Turcotte-Pugh:

<https://medicalc.ru/childpew>

<https://medsoftpro.ru/kalkulyatory/child-pugh.html>

<https://mdcalc.ru/ctp/calc.php>

## Приложение Г11. Определение степени нарушения почечной функции

1. Степень тяжести хронической почечной недостаточности по Рябову С.И. и Б.Б. Бондаренко [с]

Стадия ХПН	Креатинин, ммоль/л	Клубочковая фильтрация, % от должной	Форма
IA	норма (до 0,13)	норма	Латентная
IB	0,14 – 0,18	до 50	
IIA	0,19 – 0,44	20 – 50	Азотемическая
IIB	0,45 – 0,71	10 – 20	
IIIA	0,72 – 1,24	5 – 10	Уремическая
IIIB	1,25 и выше	ниже 5	

2. Классификация хронической болезни почек (ХБП) согласно Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [с]

Стадия ХБП	Характеристика глобальной функции почек	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
C1	Высокая или оптимальная (при наличии повреждения почек)	>90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3a	Умеренно сниженная (ранние симптомы)	45-59
C3b	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная (поздние симптомы, стадия преддиализа)	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность (требуется заместительная почечная терапия)	<15

3. Стадии острого повреждения почек согласно критериям KDIGO [с].

Стадия	Креатинин сыворотки	Темп диуреза
1	в 1,5-1,9 раза выше исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч – 7 сут	<0,5 мл/кг/ч за 6-12 часов
2	в 2,0-2,9 раза выше исходного	<0,5 мл/кг/ч

		за $\geq 12-24$ часа
3	в 3,0 раза выше исходного или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ( $\geq 353,6$ мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии или у больных <18 лет снижение рСКФ $< 35$ мл/мин/ $1,73$ м <sup>2</sup>	$< 0,3$ мл/кг/ч за $\geq 24$ часа или анурия в течение $\geq 12$ часов