

СОГЛАСОВАНО:
главный специалист
детский гематолог
министерства
здравоохранения России
профессор, академик РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



2014

УТВЕРЖДАЮ:
президент Национального
общества детских
гематологов
онкологов России
профессор



2014

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ
ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БОЛИ В ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ**

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

Кумирова Элла Вячеславовна — д-р мед. наук, зав. отделом нейроонкологии
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и
иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендаций проводилось на рабочих
встречах гематологов, иммунологов, конференциях и съездах 2012-2014 гг.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БОЛИ В ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

По оценкам экспертов потребность в педиатрической паллиативной помощи оценивается как 16-42 на 10 тыс. детей от 0 до 19 лет, при этом 20-30% составляют больные с онкогематологическими заболеваниями [3, 5, 8-11]. Большинство из них нуждается в обезболивании. Кроме того, дети нуждаются в обезболивании на этапах диагностики и лечения онкологических заболеваний, а также по окончании противоопухолевой терапии из-за ее осложнений, нередко сопровождающихся хроническим болевым синдромом. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2012 г. по лечению хронической персистирующей боли у детей, «всем пациентам, испытывающим боль, должна быть оказана медикаментозная или немедикаментозная помощь независимо от того, известна причина боли или нет. Неспособность найти скрытую причину боли не является причиной считать боль пациента симуляцией» [1, 15].

По определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP) боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения [1, 2, 4, 5, 7, 8].

Существуют многочисленные классификации боли в зависимости от различных факторов [1-4]:

- преобладающего патофизиологического механизма (ноцицептивная, нейропатическая, смешанная боль);
- продолжительности (хроническая, острая, прорывная);
- интенсивности (интенсивная, умеренная, легкая);
- этиологии (злокачественная или незлокачественная);
- анатомической локализации (головная боль, боль в спине и т.д.);
- чувствительности к наркотическим анальгетикам.

Хроническая боль — длительная боль, связанная с тем или иным заболеванием/ состоянием: тяжелой инфекцией (ВИЧ/СПИД), онкологическими заболеваниями, хроническая неврологическая боль (фантомная боль после ампутации), эпизодическая боль (кризы при серповидноклеточной анемии), боль при хронических заболеваниях (ревматоидный артрит), боль при травме (физические, термические, химические ожоги, электротравмы).

Хроническая боль является результатом хронического патологического процесса,

нарастает со временем и персистирует независимо от лечения. В последнее время в литературе термин «хроническая» заменяется на «персистирующая» или приводится параллельно [1, 3, 5, 6, 8].

Прорывная боль — острый приступ боли на фоне контролируемого обезболивания или боль, характеризующаяся временным нарастанием интенсивности до и выше исходного уровня [1, 7, 8].

Разграничение ноцицептивной и нейропатической боли необходимо, так как клинические подходы к лечению значительно отличаются [1, 5, 7]. Ноцицептивная боль появляется, когда повреждение тканей активирует специфические рецепторы — ноцицепторы, чувствительные к болевому импульсу. Ноцицепторы могут отвечать на высокую температуру, холод, вибрацию, растяжение, а также химические субстанции, высвобождаемые тканями в ответ на кислородное голодание, разрушение ткани или воспаление. В зависимости от расположения ноцицепторов выделяют соматическую и висцеральную боль. Соматическая боль развивается в результате активации ноцицепторов на поверхностных тканях (коже, слизистой полости рта, носа, уретры, ануса и т.д.) или на глубоких тканях, таких, как кости, суставные сочленения, мышцы и соединительная ткань. Например, порезы и растяжения, провоцируя разрушение тканей, вызывают поверхностную соматическую боль, тогда как мышечный спазм в ответ на плохую оксигенацию провоцирует глубокую соматическую боль. Дети, как правило, хорошо определяют ее локализацию, она усиливается при движении или надавливании на поврежденный участок. Висцеральная боль — боль, вызываемая активацией ноцицепторов на висцеральных структурах (таких, как внутренние органы, расположенные в полостях организма). Данный тип боли может появляться в ответ на инфекцию, перерастяжение жидкостью или газом, растяжение или сдавление, обычно при солидных опухолях. Часто описывается как судорожная или давящая боль. Нейропатическая боль провоцируется повреждением или дисфункцией нервных клеток периферической или центральной нервной системы в результате патологического воздействия метаболического, травматического, ишемического, токсического или иммунологического. Кроме того, нейропатическая боль может появляться при сдавлении нерва. Мало изучена у младенцев. Многие из нейропатических состояний у взрослых, например диабетические нейропатии, постгерпетические невралгии или невралгии тройничного нерва, редко встречаются у детей.

Боль всегда субъективна и не может быть точно диагностирована или оценена при использовании объективных оценочных шкал [1, 3, 5, 7]. Используемые шкалы должны максимально соответствовать возрасту и интеллекту ребенка, оценивать различную интенсивность боли, быть выполнимыми ребенком и понятны для интерпретации [7].

Существуют различные шкалы для определения боли у детей. Так, для новорожденных и детей в возрасте до 1 года применяется шкала Neonatal Infant Pain Scale, NIP S (Lawrence et al, 1993), для детей до 3 лет шкала оценки лица, движений ног, активности, плача, спокойствия (FLACC Behavioral scale) (Merkel et al, 1997); шкала тактильной и визуальной оценки боли (Touch Visual Pain scale, TVPS) (Albertyn, 2010), для детей от 3 до 7 лет физиогномические шкалы (Face Pain scale) (WHO 2012, http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/guide_perspainchild/en/index.html), шкала Wong-Baker для оценки боли у детей старше 5 лет (<http://www.wongbakerfaces.org/wp-content/uploads/2009/11/FACES-body-assessment-tool.pdf>), оценка боли по Eland (Body outlinetool или Eland Colour scale) (https://www.mcgill.ca/anesthesia/files/anesthesia/mch_pain_guidelines.pdf), для детей старше 7 лет — визуальная аналоговая шкала (Visaul Analog Scale, VAS, <http://www.partnersagainstpain.com/printouts/A7012AS1.pdf>), цифровая шкала (Numerical Rating Scale, 634 <http://www.cancer.gov/publications/patient-education/paincontrol.pdf>), вербальная шкала, шкала оценки рук [1, 3, 5, 7]. Существуют также шкалы для оценки боли у детей со сложными неврологическими нарушениями. Учитывая многогранность боли, для ее лечения используется мультимодальный подход: как фармакологические, так и нефармакологические подходы [1, 3, 7]. К нефармакологическим относятся отвлекающие (тепло, пеленание, кормление; бережное отношение и поддержка при перемене положения, массаж, чрескожная электростимуляция нервов, иглоукалывание, вибрация, ароматерапия) и психологические методы (отвлечение внимания, развлечение, релаксация и гипнотические упражнения; музыкальная терапия; когнитивно-поведенческая терапия). Фармакологическая коррекция учитывает основные принципы использования анальгетиков у детей.

В настоящее время существует 3 типа анальгетиков: ненаркотические, наркотические (юридические термины, относящиеся ко всем препаратам, перечисленным в Единой конвенции по наркотическим препаратам 1961 г., дополненной Протоколом 1971 г.) и адъюванты (препараты, не являющиеся истинными обезболивающими, но оказывающие анальгетический эффект) [1, 2, 4, 5].

В настоящее время не все препараты и их формы, а также дозы и режимы, рекомендуемые ВОЗ, доступны в мире. Например, в США диаморфин не доступен и назначается морфин, инъекционное введение гидроморфона детям не лицензировано в Великобритании.

В России также существуют определенные ограничения как в назначении и выписывании препаратов, так и в наличии стандартных лекарственных препаратов и

детских форм. Например, нет пероральных форм препаратов морфина с немедленным высвобождением действующего вещества (т.е. короткого действия); нет таблеток, буккальных и интраназальных форм препаратов фентанила для лечения прорывной боли, а также необходимых дозировок трансдермальных терапевтических систем (пластырей); нет гидроморфона[^], оксикодона[^], не лицензирован метадон для применения у детей, нет наркотических препаратов, которые можно использовать у детей младше 2 лет, не регламентирована возможность подкожной инфузии морфина на дому [12]. Нет опубликованных данных о расчетных нормативах потребности в наркотических лекарственных средствах на одного человека в год у детей, получающих паллиативное лечение на дому или в стационаре. Кроме того, в России продолжают использоваться ряд синтетических опиатов для купирования хронической персистирующей боли, которые не рекомендуются ВОЗ для применения у детей, в силу отсутствия больших рандомизированных исследований и небезопасности их применения в педиатрии, в частности трамадол (не лицензирован для педиатрической практики во многих странах) и тримеперидин (промедол, который должен использоваться только для лечения острой боли). Однако в последнее время в Российской Федерации (РФ) наметились положительные тенденции как в организации производства/закупки детских лекарственных форм препаратов, так и в нормативно-правовом регулировании практики выписывания, хранения и выдачи наркотических препаратов [12-14].

Мы приводим рекомендации ВОЗ 2012 г. (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/children_persisting_pain/en/), Международной сети по паллиативной помощи детям (International Children's Palliative Care Network, ICPCN) 2012 г. (www.icpcn.org) и Ассоциации педиатрической паллиативной медицины (Association for Pediatric Palliative Medicine, APPM) 2015 г. (<http://www.appm.org.uk/resources/APPM+Master+Formulary+2015+protected.pdf>) и надеемся, что данные рекомендации будут основными ориентирами для клиницистов государственных административных органов, ответственных за внедрение в детскую практику норм адекватного обезболивания у детей в РФ.

Согласно принятой стратегией ВОЗ 2012 г. [1, 15] и дополнениями перечисленных экспертных организаций определены основные принципы лечения хронической персистирующей боли у детей:

- Боль умеренной и сильной интенсивности у детей требует обязательной адекватной коррекции (строгая рекомендация, низкий уровень доказательности).
- Рекомендуется использовать двухступенчатый подход, основанный на интенсивности болевого синдрома (строгая рекомендация, низкий уровень доказательности).

- Парацетамол/ибупрофен — препараты выбора на 1-й ступени, они используются для лечения слабовыраженной боли (строгая рекомендация, низкий уровень доказательности).
- Морфин — препарат выбора на 2-й ступени, он должен быть всегда доступен на всех этапах медицинской помощи (строгая рекомендация, низкий уровень доказательности).
- Введение анальгетического препарата должно быть через определенные интервалы времени (по часам).
- Необходимо использовать подходящий путь введения (преимущественно пероральный прием), внутримышечного пути введения стоит избегать (строгая рекомендация, низкий уровень доказательности).
- Рекомендуется индивидуализация лечения в соответствии с потребностями ребенка.
- Альтернативные морфину наркотические препараты должны подбираться исходя из соображений безопасности, доступности, стоимости и приемлемости, включая так же факторы, связанные с пациентом (строгая рекомендация, низкий уровень доказательности).
- Необходимо иметь в наличии лекарственные формы морфина для перорального приема как с немедленным высвобождением действующего вещества, так и с пролонгированным высвобождением (строгая рекомендация, низкий уровень доказательности).
- Смена наркотического анальгетика и/или пути его введения у детей рекомендуется при недостаточном обезболивающем эффекте, сочетающемся с непереносимыми побочными эффектами (строгая рекомендация, низкий уровень доказательности).
- Кроме морфина, должны быть доступны другие наркотические анальгетики и/или их формы (строгая рекомендация, низкий уровень доказательности).
- Наименования и дозирование ненаркотических анальгетиков для лечения хронической персистирующей боли у детей приведены в таблице 1.

Таблица 1. Ненаркотические анальгетики, применяемые внутрь у опиоид-наивных¹ детей [1,15]

Наименование препарата	Новорожденные (от 0 до 29 дней жизни)	Грудные дети (от 30 дней до 3 мес)	Грудные дети (от 3 до 12 мес, дети от 1 года до 12 лет)	Максимальная суточная доза
Ацетаминофен ^а	5–10 мг/кг каждые 6–8 ч ²	10 мг/кг каждые 4–6 ч ³	10–15 мг/кг каждые 4–6 ч	Новорожденные, грудные и дети младшего возраста — 4 раза в сутки
Ибупрофен	Не назначают	Не назначают	5–10 мг/кг каждые 6–8 ч	Дети — 40 мг/кг/сутки

¹ — дети, ранее не получавшие наркотические препараты.

² — дети со снижением массы тела имеют более высокую вероятность развития токсических эффектов при стандартных дозах в связи с меньшим количеством тлота-тиона.

³ — максимум 1 г на введение.

При использовании ацетаминофена ректально доза насыщения 30 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 20 мг/кг каждые 4–6 ч. При печеночной и почечной недостаточности необходимо снизить дозу и увеличить интервал до 8 ч [1, 6, 7]. Практика применения ацетаминофена внутривенно в рекомендациях ВОЗ не описана. Необходимо помнить, что использование этих препаратов не рекомендуется при наличии у больного астмы, низкого уровня тромбоцитов, язвенной болезни и нарушениях функции почек [6, 7].

Ниже приводится характеристика и рекомендуемая практика назначения наркотических лекарственных средств (табл. 2–4).

Морфин — сильный наркотический препарат применяется для лечения умеренной и сильной боли. Существуют следующие формы: таблетки с немедленным высвобождением действующего вещества (короткого действия), таблетки и гранулы с пролонгированным действием, раствор для приема внутрь с немедленным высвобождением действующего вещества (короткого действия), раствор для инъекций с немедленным высвобождением действующего вещества (короткого действия) [1, 6, 15]. Препараты морфина пролонгированного действия нельзя делить, измельчать или разжевывать, подкожные инъекции не рекомендуются пациентам с отеками [1]. При необходимости проводится продленная подкожная или внутривенная инфузия через установленные подкожно или внутривенно порты и венозные катетеры. Для подкожного титрования морфина возможно применение инсулиновых помп, а также

эластомерных помп. В РФ для использования у детей старше 2 лет доступен раствор для инъекций морфина гидрохлорид с немедленным высвобождением действующего вещества (короткого действия), у детей старше 2,5 лет — капсулы морфина сульфат пролонгированного действия, у детей старше 7 лет — таблетки морфина сульфат пролонгированного действия [12]. При пересчете морфина короткого действия (с немедленным высвобождением действующего вещества) вводимого внутривенно на пероральный прием морфина короткого действия внутривенная суточная доза делится на 2. После использования стартовой (начальной) дозы дальнейшее введение препарата корректируют до достижения эффективного обезболивания (т.е. максимальная доза морфина не ограничивается) [1, 6, 7]. При этом максимальное повышение дозы в амбулаторных условиях не должно превышать 50% в сутки (в том числе и при лечении прорывной боли). Для лечения прорывной боли используют 5-10% (или У6) от постоянной суточной базовой (основной) дозы морфина или корректируют базовую дозу, если прорывные боли возникают вновь [1, 6, 7] и требуется более 2 раз в сутки введение резервной дозы для купирования прорывной боли. При этом необходимо помнить, что действие морфина наступает через 20-30 мин после приема, поэтому дозу для купирования прорывной боли следует вводить не ранее, чем через 30 мин от предыдущего приема препарата [7]. Лечение прорывной боли осуществляют препаратами короткого действия.

Переход на пролонгированные формы морфина следует осуществлять не ранее чем через 1 сутки после достижения стойкого анальгезирующего эффекта на препаратах морфина короткого действия. Для расчета разовой дозы морфина пролонгированного действия необходимо суточную дозу морфина короткого действия, принимаемую в данный момент перорально, разделить на 2 [1, 6, 7, 15].

Увеличение основной (базовой) дозы морфина проводят по следующей схеме [7]: суммируют все дозы морфина для купирования прорывной боли, принятые за последние 24 ч, и делят полученную сумму на 6, затем увеличивают на это число каждую регулярную дозу, принимаемую каждые 4 ч. Необходимо также помнить, что при этом нужно увеличить и дозу препарата для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы. Ниже приводим пример увеличения базовой дозы морфина [7]:

Ребенок, принимающий базовую (основную) дозу морфина короткого действия по 5 мг каждые 4 ч (т.е. 30 мг/сут), на протяжении последних 24 ч получил дополнительно 2 резервные дозы по 5 мг для купирования прорывной боли. Общий объем морфина для купирования прорывной боли за 24 ч составил 10 мг, делим это количество на 6 и получаем 1,67 мг. Затем увеличиваем на это количество препарата каждую регулярную

дозу препарата т.е. к 5 мг прибавляем 1,67, получаем 6,67 мг и округляем до 7 мг. Таким образом, регулярная доза морфина составляет 7 мг каждые 4 ч, суточная базовая доза морфина 42 мг, а для купирования прорывной боли следует использовать резервную дозу морфина 7 мг.

Таблица 2. Стартовые дозы наркотических анальгетиков, применяемые у опиоиднаивных детей 1-12 лет [1, 15]

Препарат	Путь введения	Начальная доза
Морфин	Перорально немедленного высвобождения	1–2 года: 200–400 мкг/кг каждые 4 ч 2–12 года: 200–500 мкг/кг каждые 4 ч
	Перорально пролонгированного действия	200–800 мкг/кг каждые 12 ч
	Внутривенно струйно	1–2 года: 100 мкг/кг каждые 4 ч
	Подкожная инъекция	2–12 лет: 100–200 мкг/кг каждые 4 ч (макс. доза 2,5 мг)
	Внутривенная инфузия	Начальная доза: 100–200 мкг/кг, затем 20–30 мкг/кг/ч
	Подкожная инфузия	20 мкг/кг/ч
Фентанил	Внутривенно струйно	1–2 мкг/кг, повторять каждые 30–60 мин
	Внутривенная инфузия	Начальная в/в доза 1–2 мкг/кг, затем 1 мкг/кг/ч
Гидроморфон [®]	Перорально немедленного высвобождения	30–80 мкг/кг каждые 3–4 ч (максимальная доза 2 мг)
	Внутривенная и подкожная инъекции	15 мкг/кг каждые 3–6 ч
Метадон [®]	Перорально немедленного высвобождения	100–200 мкг/кг каждые 4 ч за первые 2–3 дозы, затем каждые 6–12 ч (максимально 5 мг/дозу)
	Внутривенная и подкожная инъекции	
Оксикодон [®]	Перорально немедленного высвобождения	125–200 мкг/кг каждые 4 ч (максимально 5 мг/дозу)
	Перорально пролонгированного действия	5 мг каждые 12 ч

Отмена морфина и других наркотических препаратов: после кратковременной терапии (7–14 сут) дозу можно уменьшать на 10–20% от исходной дозы каждые 8 ч, постепенно увеличивая при этом интервал между введениями. После длительного лечения допускается снижение дозы не более чем на 10–20% в неделю [1]. Можно также отменять морфин путем снижения дозы морфина на $\frac{1}{3}$ каждые 3 дня [7].

Таблица 3. Стартовые дозы наркотических анальгетиков, применяемые у опиоиднаивных детей младшего возраста (1 мес — 1 год) [1, 15]

Препарат	Путь введения	Начальная доза
Морфин	Перорально немедленно-го высвобождения	80–200 мкг/кг каждые 4 ч
	Внутривенно струйно	1–6 мес: 100 мкг/кг каждые 6 ч
	Подкожная инъекция	6–12 мес: 100 мкг/кг каждые 4 ч
	Внутривенная инфузия	1–6 мес начальная доза 50 мкг/кг, затем 10–30 мкг/кг/ч 6–12 мес: начальная доза 100–200 мкг/кг, затем 10–30 мкг/кг/ч
	Подкожная инфузия	1–3 мес: 10 мкг/кг/ч 3–12 мес: 20 мкг/кг/ч
Фентанил	Внутривенно струйно	1–2 мкг/кг каждые 2–4 ч
	Внутривенная инфузия	Начальная доза 1–2 мкг/кг, затем 0,5–1 мкг/кг/ч
Оксикодон [®]	Перорально немедленно-го высвобождения	50–125 мкг/кг каждые 4 ч

Таблица 4. Стартовые дозы наркотических анальгетиков, применяемые у опиоиднаивных новорожденных [1]

Препарат	Путь введения	Начальная доза
Морфин	Внутривенно струйно	25–50 мкг/кг каждые 6 ч
	Подкожная инъекция	
	Внутривенная инфузия	Начальная доза: 25–50 мкг/кг, затем 5–10 мкг/кг/ч
Фентанил	Внутривенно струйно	1–2 мкг/кг, каждые 2–4 ч
	Внутривенная инфузия	начальная в/в доза 1–2 мкг/кг, затем 0,5–1 мкг/кг/ч

Побочные эффекты морфина: нарушение функции почек (необходимо снижение дозы на 25-50% или смена на другой наркотический препарат); нарушение функции печени (в таком случае не стоит назначать морфин или снизить дозу или отменить препарат); седативный эффект (купируется самостоятельно после 2 -3 дней приема препарата); тошнота и рвота (купируется приемом галоперидола, противорвотных препаратов); запоры (необходима профилактика слабительными); зуд кожи (рекомендуется смена наркотического препарата, местная терапия); задержка мочеиспускания (довольно редко, может потребоваться катетеризация мочевого пузыря); угнетение дыхания (дозозависимый эффект) редко наблюдается у детей, редко

встречается неадекватная секреция антидиуретического гормона [1, 6, 7, 15]. При передозировке наркотических анальгетиков в качестве антидота используют налоксон, проводится посиндромная терапия.

Фентанил — препарат второй линии, применяется при умеренной и сильной боли. В 150 раз сильнее морфина. Существующие формы: таблетки для рассасывания, пластырь с пролонгированным действием, раствор для инъекций, пастилки с аппликатором для введения через слизистую полости рта, интраназальный спрей [1, 6, 15]. Пластырь резервуарного типа не рекомендуется разрезать в связи с возможностью передозировки [1, 15]. В РФ для использования у детей доступен только раствор для инъекций, для вводного наркоза и премедикации [12]. После использования начальной дозы дальнейшее введение препарата следует корректировать до достижения эффективного уровня обезболивания (т.е. нет потолочной — максимальной дозы) [1, 6, 7]. При этом максимальное повышение дозы в амбулаторных условиях не должно превышать 50% в сутки. Для коррекции прорывной боли у детей старше 2 лет и массой тела более 10 кг используют таблетки для рассасывания в дозе 15-20 мкг в разовой дозе (максимум 400 мкг); если каждый день требуется купировать прорывную боль более 4 раз, следует скорректировать исходную дозу [1, 15].

Фентанил пролонгированного действия (в пластырях) рекомендуется использовать у детей старше 2 лет с толерантностью к морфину, получавших его перорально в дозе не менее 45 мг/сут морфина, что соответствует самой низкой дозе в виде пластыря 12 мкг/ч (или больше на основе пересчета эквивалентной дозы фентанила). То есть доза («размер») фентанилового пластыря зависит от дозы морфина, принятого перорально. Таким образом, 90 мг/сут морфина соответствует дозе фентанила в виде пластыря 25 мкг/ч, 180 мг/сут морфина — дозе фентанила в виде 50 мкг/ч, 270 мг/сут морфина — дозе фентанила в виде пластыря 75 мкг/ч, 360 мг/сут морфина — дозе фентанила в виде пластыря 100 мкг/ч. Перед переходом на фентанил в виде пластыря ребенок должен получать стабильное обезболивание наркотическим анальгетиком короткого действия как минимум в течение 24 ч (с дополнительными дозами при прорывной боли). При использовании фентанила в виде пластыря необходимо 24-48 ч до достижения максимальной терапевтической дозы препарата. Поэтому другие анальгетики, такие как морфин, следует использовать, как минимум, в течение 12 ч после первого наклеивания пластыря [1, 6, 7, 15]. Гидроморфон[^] показан как препарат второй линии для лечения умеренной и сильной боли. Гидроморфон в 7,5 раз сильнее морфина. Существуют следующие формы: таблетки, капсулы, раствор для приема внутрь, раствор для инъекций [1, 6, 15]. В РФ не зарегистрирован [12]. После использования начальной дозы дальнейшее введение препарата нужно откорректировать до

достижения эффективного уровня обезболивания (т.е. максимальная доза не ограничивается) [1, 6, 7].

При этом максимальное повышение дозы в амбулаторных условиях не должно превышать 50% в сутки. В связи с тем, что существует значительное различие между дозами гидроморфона для приема внутрь и дозами для внутривенного введения, необходимо соблюдать осторожность

при переходе с одного пути введения на другой. При переходе с перорального приема морфина на гидроморфон для перорального введения рекомендуется соотношение 5:1 (т.е. доза гидроморфона должна составлять 1/5 от дозы морфина); при переходе с перорального приема гидроморфона на морфин внутрь соотношение должно быть 1:4 (т.е. доза морфина должна быть в 4 раза выше дозы гидроморфона). При переходе с парентерального введения гидроморфона на прием гидроморфона внутрь дозу препарата постепенно повышают почти в 5 раз по сравнению с дозой для внутривенного введения в связи с тем, что эффективность перорального приема препарата ниже, чем при парентеральном введении [1, 15].

Метадон показан при умеренной и сильной боли, не купирующейся другими наркотическими анальгетиками. Существуют следующие формы: таблетки, раствор для приема внутрь и для инъекций [1, 6, 15]. В РФ препарат не зарегистрирован [12]. Метадон должен использоваться врачами, имеющими опыт работы с препаратом, в связи с тем что он имеет сложную фармакокинетику и длительный период полураспада. Прерасчет доз метадона очень вариабелен и зависит от предшествующих доз и длительности использования других наркотических анальгетиков. Подбор дозы и перевод с морфина на метадон должен происходить только в стационарных условиях при условии мониторинга за частотой сердечных сокращений и частотой дыхания в течение не менее 12 дней. После использования начальной дозы дальнейшее введение метадона следует скорректировать до достижения эффективного уровня обезболивания (т.е. максимальная доза не ограничивается) [1, 6, 7]. После того как достигнуто стабильное обезболивание (обычно через 2-3 сут происходит насыщение тканей) рекомендуется снизить дозу на 50% для уменьшения побочных эффектов, далее при необходимости повышение дозы может происходить 1 раз в 5-7 дней на 50%. Доза для купирования прорывной боли составляет 5-10% от принимаемой суточной дозы метадона [1, 6].

Оксикодон — наркотический анальгетик второй линии для купирования сильной и умеренной боли [1, 15]. По структуре препарат почти не отличается от морфина, но значительно превосходит его по стоимости [6]. Существуют таблетки с немедленным высвобождением вещества и пролонгированного действия, а так же раствор для приема

внутри [1, 6]. В РФ препарат не зарегистрирован [12]. Принципы назначения (в том числе и при прорывной) и отмены препарата аналогичны таковым при использовании морфина. При переводе с перорального морфина на пероральный оксикодон рекомендуется соотношение 1,5:1 (например, 15 мг морфина соответствует на 10 мг оксикодона) с последующим повышением дозы до получения обезболивающего эффекта [1, 15].

Слабый наркотический анальгетик кодеина фосфат не рекомендован для использования у детей и не должен применяться вместе с такими сильными наркотическими анальгетиками, как морфин [1, 15]. В настоящее время показано, что эффективность кодеина фосфата зависит от количества сформировавшегося метаболита кодеина, которая обусловлена экспрессией гена CYP2D6, участвующего в биотрансформации кодеина. Известно, что экспрессия гена зависит от возраста (до 5 лет снижена) и этнических групп (1-30% населения Кавказа, Великобритании, Азии, Гонконга, арабских стран плохо метаболизируют кодеин), поэтому обезболивание неэффективно. Есть индивидуумы, у которых наоборот очень быстро метаболизируется кодеин (29% населения Эфиопии, 1% Германии, Швеции, Китая), в результате чего существует риск серьезной опиоидной токсичности, за счет неконтролируемого превращения кодеина в морфин [1, 15].

В лечении хронической персистирующей боли у детей применяются адъювантные средства. Известно об использовании глюкокортикостероидов, бифосфонатов, кетамина, противосудорожных средств, антидепрессантов [1, 3-8, 15].

Глюкокортикостероиды используют при повышении внутричерепного давления, болях в костях, инфильтрации и сдавлении нервов. Преднизолон назначают из расчета 1-2 мг/кг в день [7]. Тем не менее использование глюкокортикостероидов для лечения боли не рекомендовано ВОЗ в связи с многочисленными побочными эффектами и отсутствием исследований по применению кортикостероидов как адъювантов для лечения боли у детей (нестрогая рекомендация, очень низкий уровень доказательности) [1, 15].

Применение бисфосфонатов в качестве адъювантного средства для лечения боли в костях не рекомендуется также в связи с отсутствием исследований и доказательств их эффективности при лечении боли в костях у детей [1, 15].

Трициклические антидепрессанты (амитриптилин) применяются при лечении нейропатической боли. Дозы в зависимости от возраста: в возрасте от 2 до 12 лет назначают из расчета 0,2—0,5 мг/кг (максимум 25 мг) на ночь. При необходимости дозу можно увеличить до 1 мг/кг 2 раза в день; в возрасте 12-18 лет рекомендуемая доза составляет 10-25 мг на ночь, при необходимости дозу можно максимально увеличить

до 75 мг. Препараты предпочтительно использовать у детей более старшего возраста из-за высокого риска нежелательных явлений [6, 7]. В связи с риском развития нежелательных явлений и отсутствием исследований у детей по оценке безопасности и эффективности трициклических антидепрессантов при лечении боли рекомендации по их использованию не даны [1, 15].

Противосудорожные препараты широко используют для лечения нейропатической боли, однако исследований по оценке эффективности и безопасности их применения при нейропатической боли у детей нет. Сравнительных исследований эффективности и безопасности применения габапентина и карбамазепина у детей нет [1, 15].

Также не проводилось исследований по применению кетамин в субанестетических дозах как адъювантного средства при лечении наркотическими анальгетиками рефрактерной нейропатической боли у детей [1, 15].

Бензодиазепины и баклофен обычно используют как средства при лечении боли, вызванной мышечным спазмом или спастичностью [6-8]. Однако в рекомендациях ВОЗ 2012 г. не содержится указаний об их использовании, поскольку исследований у детей не проводилось [1, 15].

Другие виды лечения боли используются в зависимости от ситуации, часто в комбинации с другими препаратами или при неэффективности базового обезболивания. Используются радиотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, психотерапия, блокада нервов, местное обезболивание.

Таким образом, лечение персистирующей боли у детей должно проводиться с учетом международных принципов и существующей практики применения обезболивающих препаратов. Для проведения адекватного обезболивания у детей на сегодня в России доступны основные виды ненаркотических и наркотических анальгетиков. Правильность их применения требует от врача определенных знаний и навыков.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. — 2012. Available at: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/guide_perspainchild/en/index.html
2. IASP task force on taxonomy. Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. / / Classification of chronic pain. 2nd ed. / Eds H. Merskey, N. Bogduk. — Seattle: IASP Press, 1994. — P. 209-214.
3. Richard Hain, Satbir Singh Jassal. Paediatric Palliative Medicine. Oxford Specialist handbooks in paediatrics. — Oxford University Press, 2010 P. 3587.
4. World Health Organization (1998). Guidelines for analgesic drug therapy / /Cancer

- Pain Relief and Palliative Care in Children. — Geneva: WHO/IASP, 1998. — P. 24-28.
5. Goldman A., Hain R., Liben S. Oxford Textbook of Palliative Care for Children. 2nd ed. — Oxford University Press, 2012. — P. 500.
 6. Формуляр лекарственных средств в паллиативной педиатрии / Под ред. Сэтбир Сингх Джессела и др.; Пер. с англ. и редакция русск. версии Э.В. Кумировой. — М.: Проспект, 2013. — 112 с. Режим доступа: <http://rcpcf.ru>
 7. Оценка и ведение болевого синдрома у детей: краткий курс компьютерного обучения, включающий рекомендации ВОЗ 2012 года по обезболиванию/ Пер. с англ. для ICPCN Беланович Ю., редакция русск. версии Савва Н.Н. — М.: Проспект, 2013. — 96 с. Режим доступа: <http://rcpcf.ru>
 8. Jassal S.S. Basic Symptom Control in Pediatric Palliative Care. — 2011.
 9. Abu-Saad Huijjer H., Cornaglia Ferraris P., Craig F. et al. (European Association of Palliative Care taskforce for Palliative Care in Children). IMPaCCT:standarts for paediatric palliative care in Europe / / Eur. J. Palliative Care. — 2007. — Vol. 14. — P. 2-7. Available at: <http://www.eapcnet.eu/LinkClick.aspx?fileticket=ShMQyZuTfqU=>
 10. Fraser L., Miller M., Hain R., et al. Rising National Prevalence of Lifelimitin conditions in children in England / / Pediatrics. <http://pediatrics.ppublications.org/content/erly/2012/03/07/peds.2011-2846>.
 11. Кумирова Э.В. Клинические состояния в детском паллиативе. Опыт благотворительного фонда развития паллиативной помощи детям в организации паллиативной помощи. Тезисы в материалах XVII съезда педиатров России. — М., 14-17 февраля 2013 года.
 12. Регистр лекарственных средств 2014 года. Режим доступа : www.rlsnet.ru
 13. Разъяснительное письмо Министерства здравоохранения РФ от 17.10.2013 № 25-4/10/2-7719 к Приказу Министерства здравоохранения РФ от 20.12.2012 № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».
 14. Постановление Правительства РФ от 29.03.2014 № 24: «О внесении изменений в правила хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров».
 15. Рекомендации ВОЗ по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями. — М.: Практическая медицина, 2014. — 208 с. Режим доступа: http://www.rcpcf.ru_