МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ

ИНСТИТУТ ИМ. П.А.ГЕРЦЕНА

ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

НАРКОТИЧЕСКИХ И НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ

СРЕДСТВ ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор Департамента

развития медицинской помощи

и курортного дела

Министерства здравоохранения

и социального развития РФ

24 ноября 2004 г.

Р.А.ХАЛЬФИН

СОГЛАСОВАНО

протокол заседания ПККН

от 9 июня 2004 г. N 3/92/2004

Председатель Постоянного комитета

по контролю наркотиков,

д.м.н., проф., академик

Э.А.БАБАЯН

Методические указания посвящены основам системной фармакотерапии острой и хронической боли с учетом ее этиологии, типа и интенсивности.

Рассматриваются все основные группы современных наркотических и ненаркотических анальгетических средств, их свойства, показания и противопоказания к применению, технологии клинического использования.

На основе современной науки о боли, мирового и собственного клинического опыта разработаны наиболее рациональные патогенетически обоснованные методы анальгетической терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных и острой боли, связанной с заболеванием, хирургическим или другим инвазивным медицинским вмешательством. Методы показали свою высокую эффективность и безопасность и могут быть применены во всех областях медицины, сопряженных с болевыми синдромами. При лечении опиоидными анальгетиками важным принципом является их сочетание с неопиоидными адъювантными средствами, избираемыми в зависимости от типа и интенсивности боли. Это повышает эффективность обезболивания и уменьшает возможные побочные эффекты и осложнения анальгетической терапии.

Методические указания предназначены для анестезиологов-реаниматологов, онкологов, хирургов и врачей других профилей, имеющих дело с болевыми синдромами.

Учреждение разработчик: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена.

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

Ответственный за издание: проф. В.В.Старинский.

Рецензенты: Зав. кафедрой анестезиологии - реаниматологии Российской Медицинской Академии Последипломного Образования д.м.н., проф. И.В.Молчанов.

Руководитель отделения анестезиологии и реанимации Российского Научного Центра Хирургии акад. РАМН проф. А.А.Бунятян.

ВВЕДЕНИЕ

Острые и хронические болевые синдромы (ОБС и ХБС) широко распространены во всех областях медицины, и проблема их оптимального купирования является одной из наиболее актуальных в здравоохранении.

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

Основным методом лечения ОБС и ХБС является системная фармакотерапия, т.е. терапия, при которой анальгетическое средство оказывает свое действие после всасывания в кровь при разных способах введения (внутрь, ректально, при аппликации на слизистую оболочку рта, носа, на кожу, а также путем инъекций).

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

По этиологическому признаку следует прежде всего выделять онкологическую и неонкологическую боль. Боль, обусловленная прогрессированием онкологического процесса, имеет место у больных с плохим прогнозом для жизни, носит хронический характер, почти всегда достигает высокой интенсивности и, как правило, требует длительной терапии наркотическими анальгетиками. Разнообразные широко распространенные неонкологические ХБС в ревматологии, неврологии и др. редко подлежат назначению наркотических анальгетиков даже при высокой интенсивности боли; обычно проводится соответствующая патогенетическая терапия, модулирующая течение основного заболевания, сопровождающегося болью.

Интенсивность боли определяет выбор средства обезболивания соответствующего анальгетического потенциала. Традиционная тактика, рекомендуемая ВОЗ (1986) для лечения хронической боли, заключается в назначении при слабой боли неопиоидных анальгетиков (НПВП, парацетамол), при умеренной боли - опиоида средней анальгетической потенции типа трамадола и кодеина и при сильной боли - мощного опиоидного анальгетика морфинового ряда. При этом для повышения эффективности и переносимости обезболивающей терапии анальгетики следует сочетать с адъювантными и/или симптоматическими средствами по индивидуальным показаниям. Этот принцип ступенчатой анальгетической терапии в зависимости от интенсивности боли применим и к разным видам неонкологической, прежде всего острой боли.

Устранение слабой боли обычно не представляет сложности, учитывая доступность широкого круга безрецептурных неопиоидных анальгетиков разных фармакологических групп (НПВП, препаратов на основе парацетамола, метамизола/анальгина).

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

Наиболее распространенные сильные ОБС, требующие применения опиоидов, связаны с хирургическими и другими инвазивными вмешательствами, травмами, почечной, печеночной коликами, ишемической болью (при инфаркте миокарда и др.).

Необходимость в назначении больному опиоидного анальгетика может возникнуть и при сильном неонкологическом ХБС в связи с обострением хронического заболевания (сильная суставная боль, боль в спине, тяжелая периферическая нейропатия при диабете и др.), особенно при противопоказаниях или осложнениях терапии вышеуказанными неопиоидными анальгетиками. Назначение и выписывание опиоидного анальгетика во всех перечисленных случаях неонкологической острой и хронической боли может осуществляться врачами разного профиля (после обоснования такой тактики в амбулаторной карте или истории болезни пациента) согласно правилам, определенным нормативными документами Минздрава РФ (см. Перечень основных законодательных и нормативных актов в конце данных методических указаний).

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

Тип боли влияет на выбор анальгетического средства (или нескольких средств) определенных фармакологических групп в зависимости от патогенеза болевого синдрома. Выделяют ноцицептивную (простую, неосложненную) и нейропатическую (осложненную, патологическую) боль.

Ноцицептивная боль связана с раздражением периферических нервных окончаний при наличии очага повреждения или патологического процесса в тканях или органах, сопровождающегося нарушением клеточных мембран и выделением периферических медиаторов боли и воспаления (главные из них - простагландины и кининоподобные пептиды). Боль этого типа поддается действию традиционных неопиоидных и опиоидных анальгетиков.

Нейропатическая боль формируется на фоне персистирующего болевого очага в результате нарастающего перевозбуждения или повреждения периферических и/или центральных болевых структур и характеризуется особо тяжелыми болевыми ощущениями и расстройствами разных видов чувствительности. В основе нейропатической боли лежат сложные механизмы: нарушение функционирования нейрональных ионных каналов, перевозбуждение нейронов за счет избыточного поступления ионов Са++, освобождение в спинальных болевых структурах особых болевых нейротрансмиттеров (глутамат, нейрокинин, простаноиды и др.). Нейропатический болевой синдром может быть следствием онкологических и неонкологических заболеваний, тяжелых травм и оперативных вмешательств (фантомный, постторакотомический, постхолецистэктомический и др.). Он может развиваться из простого ноцицептивного болевого синдрома вследствие его неэффективной терапии.

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

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

Данные методические указания имеют целью систематизировать в сжатой и наглядной форме современные знания об острых и хронических болевых синдромах (с акцентом на острый послеоперационный и хронический онкологический) и о принципах их фармакотерапии у взрослых пациентов с учетом рекомендаций Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и условий российского здравоохранения.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Формула метода

Выбор и тактика назначения анальгетических средств зависит от интенсивности и характера боли.

При слабой боли любого происхождения (острой и хронической) используются неопиоидные анальгетики разных групп по индивидуальным показаниям (НПВП, парацетамол, метамизол).

При боли умеренной интенсивности назначают один из опиоидов средней анальгетической потенции. Предпочтителен трамадол как наиболее безопасный и универсальный для острой и хронической боли ввиду наличия разных лекарственных форм (инъекционной, оральных, ректальной), но могут быть также использованы кодеин (внутрь), просидол (защечно), промедол (внутрь, путем инъекций), буторфанол, налбуфин (только путем инъекций).

При сильной боли назначают один из мощных наркотических анальгетиков: бупренорфин (сублингвально или путем инъекций), морфина сульфат или гидрохлорид (внутрь или путем инъекций), фентанил (трансдермально или путем инъекций).

Для длительной терапии ХБС избирают неинвазивные формы анальгетиков (для приема внутрь, буккально, сублингвально, ректально, трансдермально).

Наркотические анальгетики при лечении острых и хронических болевых синдромов следует сочетать с ненаркотическими анальгетическими и адъювантными средствами (как это представлено в настоящих методических указаниях) в целях повышения качества обезболивания, уменьшения необходимой для обезболивания дозы наркотика, его побочных свойств и толерантности.

Для профилактики и лечения нейропатических болевых синдромов наряду с анальгетическими средствами требуется специальная адъювантная терапия, описываемая ниже.

Показания и противопоказания к применению метода

Представленные в методических указаниях ненаркотические и наркотические анальгетические средства предназначены для лечения острых и хронических болевых синдромов.

Показания к назначению ненаркотических и наркотических анальгетиков устанавливаются в соответствии с положениями "Формулы метода".

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

Противопоказания и ограничения к назначению ненаркотического анальгетика той или иной фармакологической группы могут быть связаны с наличием у пациента определенных факторов риска: для НПВП - язвенная болезнь, бронхиальная астма, почечная недостаточность, гиповолемия, тромбоцитопения, геморрагические проявления; для парацетамола - нарушение функции печени; для метамизола - нейтропения, почечная недостаточность, гиповолемия.

Противопоказанием к назначению любого из ненаркотических и наркотических анальгетиков является известная непереносимость больным конкретного препарата.

Материально-техническое обеспечение

Все представленные в данных методических указаниях анальгетические лекарственные средства разрешены к медицинскому применению, доступны и не требуют использования сложных технологий.

Они подразделяются на 1) неопиоидные, 2) комбинированные (включают неопиоидный и опиоидный компоненты) и 3) опиоидные. Все неопиоидные анальгетики являются ненаркотическими, безрецептурными и имеются в свободной продаже. Среди опиоидных анальгетиков большая часть относится к разряду наркотических средств, на которые распространяются специальные правила учета, назначения, отпуска, отчетности. Некоторые опиоиды не причислены к наркотическим средствам ввиду их низкого наркогенного потенциала, т.е. способности вызывать пристрастие (психическую зависимость), и относятся к числу "сильнодействующих". Эти особенности важны для правильного назначения, прописывания и медицинского использования анальгетических препаратов, что отражено в настоящих методических указаниях.

1. НЕОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

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

Неопиоидные анальгетики являются ненаркотическими, безрецептурными препаратами и находятся в свободной продаже, однако это не означает, что они полностью безопасны и могут применяться бесконтрольно. При назначении больному любого из неопиоидных анальгетиков разных фармакологических групп необходимо информировать его об опасности превышения рекомендуемых доз, так как все эти препараты обладают определенными побочными свойствами, рассматриваемыми ниже. В случае неэффективности назначенного неопиоидного анальгетика в максимальной рекомендуемой дозе пациент должен обратиться к врачу для коррекции терапии, а не превышать дозу.

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

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

Лекарственные средства

Таблица 1

Неопиоидные и комбинированные анальгетики

(ненаркотические)

┌────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┐

│ N │ Международное и │Изготовитель │ Форма выпуска │Регистрационный│

│п/п │торговые названия│ │ │ номер │

│ │ [код АТС] │ │ │ │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ 1. НЕОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ │

├──────────────────────────────────────────────────────────────────────┤

│ 1.1. Нестероидне противовоспалительные препараты (НПВП) │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 1 │Ацетилсалициловая│ │Таблетки 100 мг, │013664/01-2002,│

│ │кислота [N02BA01]│ │325 мг, 500 мг; │29.01.02; │

│ │(аспирин, │ │таблетки │014880/01-2003,│

│ │аспината таблетки│ │шипучие │30.06.03; │

│ │и др.) │ │ │99/136/8, │

│ │ │ │ │19.04.99 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 2 │Диклофенак │ │Таблетки 25 мг, │012929/02-2001,│

│ │[M01AB05], │ │50 мг; │21.05.01; │

│ │[M02AA15] │ │ │012495/01-2000,│

│ │(диклофенак, │ │ │14.12.00; │

│ │ортофен, │ │таблетки ретард │012929/01-2001,│

│ │диклонат, │ │100 мг; │21.05.01; │

│ │диклофен, │ │ │011889/03-2000,│

│ │дикловит, │ │ │25.04.00; │

│ │вольтарен и др.) │ │суппозитории │012013/01-2000,│

│ │ │ │ректальные 50 мг,│13.06.00; │

│ │ │ │100 мг; │013235/03-2001,│

│ │ │ │ │01.10.01; │

│ │ │ │раствор для │011648/03-2000,│

│ │ │ │инъекций (ампулы)│21.01.00; │

│ │ │ │75 мг/3 мл; │012441/02-2000,│

│ │ │ │ │24.11.00; │

│ │ │ │ │013092/01-2001,│

│ │ │ │ │21.06.01; │

│ │ │ │гель для │014852/01-2003,│

│ │ │ │наружного │25.03.03 │

│ │ │ │применения 1% │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 3 │Ибупрофен │ │Таблетки 200 мг; │001300/01-2002,│

│ │[M01AE01] │ │ │13.04.02; │

│ │(ибупрофен, │ │ │001924/01-2002,│

│ │ибупрофен-акос, │ │ │27.11.02; │

│ │ибупрофен- │ │ │011585/01-1999,│

│ │никомед; бонифен,│ │ │16.12.99; │

│ │бруфен-ретард и │ │ │013690/01-2002,│

│ │др.) │ │ │05.02.02; │

│ │ │ │таблетки ретард │011126, │

│ │ │ │800 мг │03.06.99 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 4 │Кетопрофен │ │Капсулы 50 мг, │013942/05-2002,│

│ │[M01AE03] │ │320 мг; │14.05.02; │

│ │(кетонал, │ │ │011313/01-2002,│

│ │артрозилен, │ │ │08.01.02; │

│ │флексен, фастум) │ │таблетки форте │013942/06-2002,│

│ │ │ │100 мг; │14.05.02; │

│ │ │ │таблетки ретард │013942/03-2002,│

│ │ │ │150 мг; │14.05.02; │

│ │ │ │суппозитории │013942/02-2002,│

│ │ │ │100 мг, 160 мг; │14.05.02; │

│ │ │ │ │010596, │

│ │ │ │ │11.12.03; │

│ │ │ │раствор для │013942/01-2002,│

│ │ │ │инъекций (ампулы)│14.05.02; │

│ │ │ │100 мг/2 мл, 160 │010596, │

│ │ │ │мг/2 мл; │11.12.03; │

│ │ │ │лиофилизированный│011313/04-2002,│

│ │ │ │порошок для │08.01.02; │

│ │ │ │приготовления │ │

│ │ │ │инъекционного │ │

│ │ │ │раствора 100 мг │ │

│ │ │ │(с │010596, │

│ │ │ │растворителем); │11.12.03; │

│ │ │ │спрей 15%; │011313/03-2002,│

│ │ │ │ │08.01.02; │

│ │ │ │гель для │012306/01-2000,│

│ │ │ │наружного │09.10.00; │

│ │ │ │применения 2,5%, │013942/04-2002,│

│ │ │ │5%, крем 5% │14.05.02 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 5 │Кеторолак │ │Раствор для │008660, │

│ │[M01AB15] │ │инъекций (ампулы)│23.07.98ППР; │

│ │(кеторол, │ │30 мг/1 мл; │012170/02-2000,│

│ │кетанов) │ │ │31.07.00; │

│ │ │ │ │ │

│ │ │ │ │012170/01-2000,│

│ │ │ │ │31.07.00; │

│ │ │ │таблетки 10 мг │014251/01-2002,│

│ │ │ │ │26.07.02 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 6 │Лорноксикам │"Nycomed", │Таблетки 4 мг, │011189, │

│ │[M01AC05] │Норвегия │8 мг; │28.06.99; │

│ │(ксефокам) │ │лиофилизированный│014845/01-2003,│

│ │ │ │порошок для │20.03.03 │

│ │ │ │инъекций с │ │

│ │ │ │растворителем │ │

│ │ │ │8 мг │ │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ 1.2. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 7 │Мелоксикам │ │Суппозитории │011487/01-1999,│

│ │[M01AC06] │ │7,5 мг, 15 мг; │16.11.99; │

│ │(мовалис, │ │таблетки 7,5 и │012978/01-2001,│

│ │мелокос) │ │15 мг; │23.05.01; │

│ │ │ │ │013541/01-2001,│

│ │ │ │ │07.12.01; │

│ │ │ │раствор для │014482/01-2002,│

│ │ │ │инъекций (ампулы)│23.10.02 │

│ │ │ │15 мг/1,5 мл │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 8 │Нимесулид │ │Гранулы для │011439/01-1999,│

│ │[M01AX17] │ │приготовления │25.10.99; │

│ │(нимесил, найз, │ │суспензии для │014987/01-2003,│

│ │нимулид, │ │приема внутрь │19.05.03; │

│ │нимегесик 100, │ │100 мг - 2 г; │ │

│ │нимика, апонил, │ │таблетки 50, │012824/01-2001,│

│ │ауроним) │ │100 мг; │21.03.01; │

│ │ │ │ │012986/01-2001,│

│ │ │ │ │24.05.01; │

│ │ │ │суспензия для │011618/01-2000,│

│ │ │ │приема внутрь │10.01.00; │

│ │ │ │50 мг/5 мл - │014507/02-2002,│

│ │ │ │60 мл; │12.11.02; │

│ │ │ │гель 1% 20 г │012824/02-2001,│

│ │ │ │ │21.03.01 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 9 │Целекоксиб │Searle, │Капсулы 100, │011148, │

│ │[M01AH01] │division of │200 мг │17.06.99 │

│ │(целебрекс) │Monsanto │ │ │

│ │ │pls. (Велико-│ │ │

│ │ │британия) │ │ │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ 1.3. Производные пиразолона │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 10 │Метамизол натрия │ │Таблетки 500 мг; │001244/01-2002,│

│ │[N02BB02] │ │ │28.03.02; │

│ │(анальгин) │ │ │001414/01-2002,│

│ │ │ │ │21.05.02; │

│ │ │ │раствор для │001247/01-2002,│

│ │ │ │инъекций (ампулы)│08.04.02; │

│ │ │ │25%, 50% - 1 мл, │001074/02-2002,│

│ │ │ │2 мл │06.03.02 │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ 1.4. Производные параацетаминофенола │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 11 │Парацетамол │ │Таблетки 500 мг; │014577/01-2002,│

│ │[N02BE01] │ │ │27.11.02; │

│ │(парацетамол, │ │ │008947, │

│ │парацетамол-акос,│ │ │27.05.99; │

│ │панадол, │ │ │011291/01-1999,│

│ │панадол-экстра) │ │ │04.08.99; │

│ │ │ │таблетки │008929, │

│ │ │ │растворимые │26.04.99; │

│ │ │ │500 мг; │014409/01-2002,│

│ │ │ │ │10.10.02; │

│ │ │ │сироп 2,4% │001929/01-2002,│

│ │ │ │(120 мг/5 мл) │28.11.02 │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ 2. ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА (НЕОПИОИДНЫЙ + ОПИОИДНЫЙ │

│ КОМПОНЕНТЫ) │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 12 │Залдиар [N02AX52]│Grunenthal │Таблетки: │015588/01-2004,│

│ │ │GmbH │парацетамол │14.04.04 │

│ │ │(Германия) │325 мг, трамал │ │

│ │ │ │37,5 мг │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 13 │Солпадеин │GlaxoSmith- │Капсулы; │011396/01-1999,│

│ │[N02BE51] │Cline (Вели- │ │17.09.99; │

│ │ │кобритатия) │таблетки; │015458/01-2004,│

│ │ │ │ │12.01.04; │

│ │ │ │таблетки │008930, │

│ │ │ │растворимые: │26.04.99 │

│ │ │ │парацетамол │ │

│ │ │ │500 мг, кодеина │ │

│ │ │ │фосфат 8 мг, │ │

│ │ │ │кофеин 30 мг │ │

└────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┘

1.1. Нестероидные противовоспалительные препараты

(НПВП)

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

НПВП относятся к неселективным ингибиторам ЦОГ, т.е. ингибируют не только ЦОГ-2, ответственную за продукцию медиатора боли и воспаления ПГ-Е2, но и ЦОГ-1, участвующую в регуляции некоторых важных физиологических процессов (почечный кровоток, агрегация тромбоцитов, защита слизистой оболочки желудка). Поэтому наряду с анальгетическим и противовоспалительным действием НПВП могут приводить к побочным явлениям и осложнениям: раздражению и эрозированию слизистой желудка, снижению функции почек, повышенной кровоточивости. Возможны аллергические реакции на НПВП разной степени тяжести, включая бронхоспазм.

Противопоказаниями к назначению НПВП являются анамнестические данные об аллергических проявлениях на какой-либо препарат этого ряда, язвенная болезнь с частыми обострениями, тяжелое нарушение функции почек или печени, беременность и кормление грудью. Ограничением служит бронхиальная астма.

Указанные побочные эффекты менее выражены у препаратов, обладающих более селективным ингибирующим действием на ЦОГ-2 (см. табл. 1: целекоксиб, нимесулид, мелоксикам), однако эти препараты тоже не лишены побочных свойств, опыт их клинического применения пока невелик, стоимость весьма высока. Можно ожидать, что недавно созданные образцы "специфических" ингибиторов ЦОГ-2 - эторикоксиб, рофекоксиб в будущем покажут свои преимущества перед существующими НПВП, которые в настоящее время продолжают занимать главное место как эффективные анальгетические и противовоспалительные средства с предсказуемыми побочными эффектами и более доступные в экономическом отношении.

Традиционные рекомендации ВОЗ 1996 г. предусматривают применение из числа НПВП одного из трех, так называемых эссенциальных (образцовых) препаратов как наиболее изученных - аспирин, ибупрофен, индометацин.

Аспирин, а также индометацин являются анальгетиками с противовоспалительным компонентом действия, у них также значительно выражены побочные свойства (раздражение и эрозирование слизистой желудка, потеря крови с калом и др.). Не следует превышать суточные дозы аспирина 4 г и индометацина 200 мг из-за возрастания опасности указанных неблагоприятных явлений. Ибупрофен (максимальная суточная доза 1,2 г) имеет менее выраженное гастротоксическое действие, чем аспирин и индометацин. Каждый из этих традиционных анальгетиков уступает по своим основным свойствам (анальгетическому и противовоспалительному) НПВП последнего поколения, таким, как диклофенак, кетопрофен, лорноксикам, получившим широкое применение в современной медицине. Эти препараты представлены в разнообразных лекарственных формах (см. табл. 1), их анальгетические дозы при системном применении (внутрь, ректально, парентерально) составляют для диклофенака 150-200 мг/сут., кетопрофена 200-300 мг/сут., лорноксикама 24 мг/сут. Препараты диклофенака и кетопрофена имеются также в виде геля и мази для наружного применения при болезненных воспалительных процессах в тканях. Наличие у лорноксикама инъекционной формы для внутривенного введения особенно важно при необходимости быстрого достижения обезболивания, а также для длительного его поддержания путем внутривенной инфузии с помощью дозирующих устройств в хирургии. При острой боли (послеоперационной, травматической, зубной) эффективен НПВП кеторолак (60-90 мг/сут. внутримышечно). Продолжительность терапии не должна превышать 5 суток ввиду возможных гастротоксических проявлений и других побочных эффектов. Препарат не следует назначать для длительной терапии ХБС.

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

1.2. Селективные блокаторы ЦОГ-2

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

1.3. Производные пиразолона

Метамизол натрия (анальгин) обладает хорошим анальгетическим действием, сопоставимым с действием НПВП, и отличается от последних слабо выраженным противовоспалительным эффектом. Препарат широко применяется в России и во многих других странах благодаря эффективности при разных видах боли и низкой стоимости. В ряде стран Запада метамизол исключен из клинического применения ввиду возможных фатальных гематотоксических реакций при длительной терапии (агранулоцитоз). Однако тяжелые осложнения, в том числе со смертельным исходом, известны и при применении НПВП (перфоративная язва желудка, желудочное кровотечение, почечная недостаточность, анафилактический шок) и парацетамола (печеночная недостаточность, анафилаксия). Отказ от клинического применения метамизола на данном этапе следует считать преждевременным, поскольку он расширяет возможности неопиоидной терапии острой и хронической боли, особенно при противопоказаниях к назначению НПВП (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, опасность кровотечения) и парацетамола (нарушение функции печени).

Побочные эффекты анальгина могут проявляться аллергическими реакциями разной степени выраженности, угнетением кровотворения (гранулоцитопения, особенно при длительной терапии значительными дозами), нарушением функции почек (особенно у дегидратированных пациентов). Препарат отличается хорошей растворимостью и биодоступностью, представлен в виде таблеток для приема внутрь и растворов для инъекций в ампулах для внутримышечного и внутривенного введения (см. табл. 1). Наличие быстродействующих инъекционных форм определяет применение анальгина и препарата на его основе в сочетании со спазмолитическими компонентами - баралгина в хирургии, урологии, травматологии и других областях медицины, сопряженных с болевыми синдромами и инвазивными вмешательствами. Дозы анальгина при длительном приеме внутрь не должны превышать: разовая - 1 г, суточная - 2 г. При кратковременной (несколько дней) терапии острого болевого синдрома (послеоперационная боль, почечная, печеночная колики), при отсутствии противопоказаний и при хорошей переносимости дозы анальгина в виде инъекций могут составлять: разовая - 1,0-1,5 г, суточная - до 4,0 г (применительно к баралгину - соответственно 2-3 мл и 8 мл). Противопоказаниями к такой терапии являются отсутствие сведений о состоянии гемограммы, наличие у пациента нейтропении, обезвоживания, почечной недостаточности, бронхиальной астмы, беременности. Лечение анальгином следует проводить на фоне достаточного приема жидкости через рот или (в условиях стационара) путем внутривенного введения инфузионных растворов. При длительной терапии ХБС метамизолом необходим периодический контроль показателей крови (общий анализ крови ежемесячно). Существует также широкий перечень поликомпонентных анальгетических препаратов, содержащих метамизол, которые следует назначать с учетом изложенных правил использования метамизола. Не следует назначать больному одновременный прием НПВП и метамизола из-за опасности сочетанного нефротоксического действия.

1.4. Производные параацетаминофенола

Парацетамол оказывает анальгетическое действие без существенного местного противовоспалительного компонента, так как имеет центральный механизм действия (в частности, тормозит продукцию ПГ на уровне спинальных структур ЦНС). Парацетамол относится к числу неопиоидных анальгетиков, рекомендуемых ВОЗ для лечения онкологического ХБС, и широко применяется как безрецептурный препарат при разных других видах боли. Как анальгетик он несколько уступает НПВП и метамизолу, но может применяться в сочетании с одним из них с лучшим результатом. Разовая доза парацетамола составляет 0,5-1,0 г, суточная не должна превышать 4 г. В больших дозах препарат гепатотоксичен. Он противопоказан при нарушении функции печени. При длительном применении следует ежемесячно выполнять биохимический контроль функционального состояния печени.

2. КОМБИНИРОВАННЫЕ НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

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

Солпадеин для приема внутрь представляет собой комбинацию парацетамола (500 мг), кодеина (8 мг) и кофеина (30 мг), взаимодействие которых повышает качество аналгезии, достигаемой при изолированном применении такой же дозы парацетамола. Препарат представлен в виде таблеток и растворимых таблеток. Разовая доза составляет 1-2 таблетки (0,5-1,0 г в расчете на парацетамол), суточная -до 6-8 таблеток (максимально 4 г парацетамола, 64 мг кодеина и 240 мг кофеина).

Залдиар - новый комбинированный препарат в таблетках для приема внутрь, включающий безопасные дозы двух хорошо изученных и рекомендуемых ВОЗ анальгетиков: неопиоидного - парацетамол (325 мг) и опиоидного - трамадол (37,5 мг). Первый обеспечивает быстрое начало анальгетического эффекта, второй усиливает и пролонгирует его. Разовая доза залдиара составляет 1-2 таблетки максимально (650 мг парацетамола и 75 мг трамадола), суточная - максимально 8 таблеток (2,6 г парацетамола и 300 мг трамадола). У пациентов старше 75 лет интервал между приемом разовых доз анальгетика должен быть не менее 6 ч. Препарат эффективен при острых и хронических болевых синдромах средней интенсивности разного генеза. Противопоказанием к назначению препарата являются печеночная и дыхательная недостаточность, эпилепсия, беременность, кормление грудью, одновременный прием алкоголя (усиливает токсическое действие на печень), седативных средств, препаратов, содержащих парацетамол и трамадол. Препарат отпускается по обычному рецепту врача.

Все рассмотренные в данном разделе препараты относятся к разряду ненаркотических. Следует подчеркнуть, что разные препараты этого ряда, применяемые с целью обезболивания, имеют разный спектр побочных свойств, что позволяет врачу в конкретной клинической ситуации подобрать и назначить больному наиболее безопасный из них с учетом индивидуальных особенностей организма и сопутствующих заболеваний.

При неэффективности неопиоидных анальгетиков, в том числе рассмотренных выше официнальных комбинированных препаратов или сочетания анальгетиков двух разных групп (например, НПВП и парацетамола, метамизола и парацетамола), показано дополнительное назначение опиоидного анальгетика.

3. ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

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

Таблица 2

Опиоидные анальгетики

(ненаркотические и наркотические)

┌────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┐

│ N │ Международное и │Изготовитель │ Форма выпуска │Регистрационный│

│п/п │торговые названия│ │ │ номер │

│ │ [код АТС] │ │ │ │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ 3.1. Ненаркотические опиоидные анальгетики │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 1 │Буторфанол │ │Раствор для │007388, │

│ │[N02AF01] │ │инъекций (ампулы)│02.04.96ППР; │

│ │(стадол, │ │2 мг/1 мл │001327, │

│ │буторфанола │ │ │01.2002 │

│ │тартрат ) │ │ │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 2 │Налбуфин │Du Pont Merck│Раствор для │010568, │

│ │[N02AF02] │Pharma (США) │инъекций (ампулы)│02.12.98ППР │

│ │(нубаин) │ │10 мг/мл - 1 мл, │ │

│ │ │ │10 мл │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 3 │Трамадол │ │Капсулы 50 мг; │012155/01-2000,│

│ │[N02AX02] │ │ │27.07.00; │

│ │(трамал, │ │ │011281/01-2002,│

│ │трамал-ретард, │ │ │18.02.02; │

│ │трамал-акри, │ │ │014289/01-2002,│

│ │маброн, трамадол)│ │ │28.11.02; │

│ │ │ │капли для приема │012155/03-2000,│

│ │ │ │внутрь │27.07.00; │

│ │ │ │100 мг/1 мл; │014289/02-2002,│

│ │ │ │ │28.11.02; │

│ │ │ │раствор для │012155/02-2000,│

│ │ │ │инъекций (ампулы)│27.07.00; │

│ │ │ │50 мг/1 мл, │011442/01-1999,│

│ │ │ │100 мг/1 мл; │26.10.99; │

│ │ │ │ │014289/03-2002,│

│ │ │ │ │28.11.02; │

│ │ │ │суппозитории │012155/04-2000,│

│ │ │ │100 мг; │27.07.00; │

│ │ │ │ │014289/04-2002,│

│ │ │ │ │28.11.02; │

│ │ │ │ │001543/01-2002,│

│ │ │ │ │22.07.02; │

│ │ │ │таблетки ретард │011326/01-1999,│

│ │ │ │100 мг, 150 мг, │20.08.99; │

│ │ │ │200 мг │014665/01-2002,│

│ │ │ │ │23.12.02 │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ 3.2. Наркотические опиоидные анальгетики │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 4 │Бупренорфин │ │Раствор для │014645/01-2003,│

│ │[N02AE01] │ │инъекций (ампулы)│31.01.03; │

│ │(бупранал, нопан,│ │0,3 мг/1 мл; │ │

│ │эднок, транстек) │ │таблетки │013520/01-2001,│

│ │ │ │сублингвальные │27.11.01; │

│ │ │ │0,2 мг; │ │

│ │ │ │трансдермальная │015004/01-2003,│

│ │ │ │терапевтическая │27.05.03 │

│ │ │ │система 35 мкг/ч,│ │

│ │ │ │52,5 мкг/ч и │ │

│ │ │ │70 мкг/ч │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 5 │Кодеин [N02AA08] │ │Порошок (флаконы │79/586/3; │

│ │кодеин, кодеина │ │5 мл) 300 мг; │64/228/115; │

│ │фосфат, ДГК │ │субстанция; │64/228/114; │

│ │Континус) │ │таблетки-ретард │011980/01-2000,│

│ │ │ │60, 90, 120 мг │01.06.00 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 6 │Морфина │Россия │Раствор для │001645/01-2002,│

│ │гидрохлорид │ │инъекций (ампулы)│71/273/46 │

│ │[N02AA01] │ │1% - 1 мл; │ │

│ │ │ │таблетки 10 мг │001645/02-2002 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 7 │Морфина сульфат │ │Таблетки 10, 30, │011392/01-1999,│

│ │континус │ │60, 100 мг; │15.09.99; │

│ │[N02АА01] │ │капсулы 30, 60, │011392/02-2000,│

│ │(МСТ континус, │ │120, 200 мг; │14.01.00; │

│ │М-эслон, скенан) │ │ │011847/01-2000,│

│ │ │ │ │11.04.00; │

│ │ │ │капсулы с │012099/01-2000,│

│ │ │ │микрогранулами │11.07.00; │

│ │ │ │длительного │ │

│ │ │ │высвобождения 10,│ │

│ │ │ │30, 60, 100 мг; │ │

│ │ │ │суппозитории 30, │011392/03-2000,│

│ │ │ │60, 100, 200 мг │14.01.00 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 8 │Омнопон [N02AX] │Россия │Раствор для │011780/01-2000,│

│ │ │ │п/подкожных │71/509/17 │

│ │ │ │инъекций (ампулы)│ │

│ │ │ │1%, 2% - 1 мл │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 9 │Просидол │Россия │Таблетки │000485/01-2001,│

│ │[N02АД01] │ │буккальные 20 мг;│15.06.01; │

│ │(просидол) │ │ │001172/01-2002,│

│ │ │ │ │04.03.02; │

│ │ │ │ │93/115/4; │

│ │ │ │раствор для │97/203/1; │

│ │ │ │инъекций (ампулы)│93/115/5 │

│ │ │ │1% - 1 мл; │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 10 │Промедол [N01AH] │Россия │Раствор для │000368/01-2001,│

│ │ │ │инъекций 1% │04.04.01; │

│ │ │ │(ампулы) - 1 мл, │ │

│ │ │ │2% (ампулы, │ │

│ │ │ │шприц-тюбик) - │ │

│ │ │ │1 мл; │ │

│ │ │ │таблетки 25 мг │71/609/56ППР │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 11 │Фентанил │ │Раствор для │000266/-1-2001,│

│ │[N01AH01] │ │инъекций (ампулы)│14.02.01; │

│ │(фентанил, │ │0,005% 1 мл, │П-8-242 N │

│ │дюрогезик) │ │2 мл; │011257, │

│ │ │ │ │20.07.2004 │

│ │ │ │трансдермальная │011257, │

│ │ │ │терапевтическая │20.07.99 │

│ │ │ │система 25 мкг/ч,│ │

│ │ │ │50 мкг/ч, 75 │ │

│ │ │ │мкг/ч; 100 мкг/ч │ │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ 3.3. Антагонисты опиоидных рецепторов │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 12 │Налоксон │Warszawskie │Раствор для │011962/01-2000,│

│ │[V03AB15] │Zakkady │инъекций (ампулы)│25.05.00 │

│ │(налоксон) │Farmaceu- │0,4 мг/1 мл │ │

│ │ │tyczne Polfa │ │ │

│ │ │S.A. │ │ │

│ │ │(Польша) │ │ │

└────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┘

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

Основное клиническое значение имеют агонисты опиоидных m-рецепторов - истинные наркотики (морфин, омнопон, фентанил, промедол, просидол и др. препараты с морфиноподобными свойствами), так как именно они обладают наиболее сильным анальгетическим действием. Принципиально важно, что опиоидные рецепторы неспецифичны, и при их активации опиоидным анальгетиком развивается не только аналгезия, но и целый ряд других, побочных эффектов, включая опасные - угнетение дыхания и сознания, тошнота, рвота, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, моче- и желчевыводящих путей, слабость, головокружение, иногда психическая дезориентация, галлюцинации.

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

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

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

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

Толерантность, т.е. устойчивость к опиоидной аналгезии, связана с "привыканием" рецепторов к применяемой дозе опиоида и снижением анальгетического эффекта при длительной терапии (у морфина толерантность начинает проявляться спустя 2-3 недели), что требует постепенного увеличения анальгетической дозы опиоида.

Зависимость от наркотика (физическая и/или психическая) может формироваться в разные сроки от начала терапии. Физическая зависимость проявляется при внезапном прекращении приема наркотика характерным абстинентным синдромом (психомоторное возбуждение, озноб, спастические боли в животе, тошнота, рвота, слюнотечение и др.) и требует специальной терапии. Психическая зависимость (пристрастие или наркомания) характеризуется непреодолимой психологической потребностью в получении наркотика (даже при отсутствии боли), чтобы избежать тяжелые эмоциональные переживания и резкий дискомфорт при прекращении приема наркотика.

Способность вызывать зависимость (так называемый наркогенный потенциал) по-разному выражена у опиоидов разных групп. Некоторые опиоиды (трамал, бутор фанол, налбуфин) ввиду минимального наркогенного потенциала не причислены к наркотическим средствам и являются ненаркотическими анальгетиками (табл. 2, п. 3.1.). В большей степени способностью вызывать зависимость обладают агонисты ми-рецепторов (кроме трамадола). В связи с высокой социальной значимостью этого опасного свойства опиоидных анальгетиков во всех странах существует специальная система контроля за использованием наркотических средств для предотвращения возможных злоупотреблений. Эта система отражена в Единой международной Конвенции о наркотиках 1961 г., Федеральном законе "О наркотических средствах и психотропных веществах" (1998 г., N 3-ФЗ) и ряде постановлений Правительства и приказов МЗ РФ, список которых приведен в конце методических указаний. Различия между опиоидами по наркогенному потенциалу определяют особенности их учета, назначения, отпуска, использования.

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

Противопоказаниями к назначению всех опиоидных анальгетиков являются: повышенная чувствительность (непереносимость) конкретного препарата, интоксикация алкоголем или препаратами, угнетающими ЦНС (снотворными, наркотическими, психотропными средствами), одновременное применение ингибиторов МАО и 2 недели после их отмены, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, эпилепсия, синдром "отмены" наркотиков, беременность и кормление грудью. Необходима осторожность при назначении опиоидов больным пожилого и старческого возраста (безопасная анальгетическая доза может быть в 1,5-2 раза ниже, чем у людей среднего возраста).

3.1. Опиоиды ненаркотического ряда

Опиоиды ненаркотического ряда: трамадол (трамал), буторфанол (стадол, морадол) и налбуфин (нубаин) выписываются на рецептурных бланках для сильнодействующих веществ N 148-1/у-88, заверенных печатью лечебно-профилактического учреждения "Для рецептов" за подписью врача, выписывавшего рецепт.

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

Трамал не входит в списки наркотических и психотропных средств, контролируемых соответствующими международными конвенциями; в России он отнесен к разряду сильнодействующих средств.

Препарат представлен в разных формах: раствор для внутримышечных и внутривенных инъекций (50 мг в 1 мл), капсулы 50 мг, капли (20 капель/50 мг), ректальные суппозитории 100 мг, таблетки внутрь продленного действия 100, 150 и 200 мг. На современном этапе трамадол является опиоидом выбора в лечении любых ОБС и ХБС средней интенсивности благодаря эффективности, хорошей переносимости как инвазивной, так и разных неинвазивных форм, наркологической безопасности. Терапия трамадолом безопасна при назначении его в дозах: разовая 50-100 мг, суточная - максимально 400 мг, независимо от способа введения, при соблюдении изложенных выше противопоказаний и ограничений к применению опиоидных анальгетиков. Средняя продолжительность действия введенной дозы обычных лекарственных форм - 6 ч., таблеток ретард - 10-12 ч. При лечении ХБС трамал имеет преимущества перед другим опиоидом средней потенции - кодеином, так как в отличие от последнего не является наркотиком и не вызывает упорных запоров.

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

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

Оба препарата представлены в виде раствора для инъекций в ампулах: буторфанол - 2 мг/мл, налбуфин - 10 мг/мл. Они могут применяться для послеоперационного обезболивания (предпочтительно в абдоминальной хирургии). Разовая доза буторфанола составляет 2-4 мг, продолжительность действия - 8 ч., суточная доза - 6-10 мг внутримышечно. Налбуфин назначают в разовой дозе 10-20 мг, суточная доза составляет 30-60 мг внутримышечно. Основное побочное действие этих опиоидов - седация - может затруднять активизацию оперированного пациента.

В лечении онкологического ХБС буторфанол и налбуфин играют вспомогательную роль в связи с отсутствием неинвазивных форм и антагонизмом по отношению к опиоидным агонистам, являющимся основой опиоидной терапии раковой боли. Вместе с тем эти препараты имеют преимущество перед последними как более доступные средства при обострении разных неонкологических ХБС, не поддающихся терапии неопиоидными анальгетиками и трамалом.

3.2. Опиоиды-наркотики

В табл. 2 (п. 3.2.) включен перечень наркотических опиоидных анальгетиков, разрешенных к применению в Российской Федерации. В России запрещен оборот некоторых наркотических опиоидных анальгетиков, используемых для обезболивания в других странах мира (метадон, оксикодон, гидроморфон).

Опиоиды наркотического ряда, применяемые в России, включают препараты кодеина, морфина, промедола, просидола, бупренорфина, фентанила. Они выписываются на специальном рецептурном бланке на наркотическое средство, имеющем штамп лечебно-профилактического учреждения, серийный номер и степень защиты. Этот рецепт должен быть написан рукой врача, подписавшего его, заверен его личной печатью и дополнительно подписан главным врачом поликлиники или его заместителем, несущим ответственность за назначение наркотических средств; рецепт заверяется круглой печатью поликлиники.

Кодеин - синтетический опиоид средней анальгетической потенции (0,1 потенциала морфина), относится к разряду наркотических средств. Применяется при боли умеренной интенсивности. Основным побочным действием являются запоры, возможны тошнота и рвота. Не исключена возможность развития физической и психической зависимости. В связи с кратковременным действием кодеина фосфат (таблетки, порошок) вводится каждые 4 ч. в дозах 10-30 мг (максимальная суточная доза 100 мг). Ретардная форма кодеина дигидрокодеин (ДГК) имеет продолжительность действия до 12 ч. Обычная разовая доза 60 ДГК мг, максимальная суточная - 300 мг. Кодеин применяется для лечения ХБС средней интенсивности, но менее предпочтителен, чем трамал, так как вызывает упорные запоры и менее доступен ввиду принадлежности к наркотикам.

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

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

Для длительной терапии сильного ХБС у онкологических больных существуют неинвазивные формы морфина: таблетки морфина гидрохлорида 10 мг и таблетки ретард морфина сульфата в широком диапазоне доз (10, 30, 60, 100 мг). Все формы морфина гидрохлорида при оральном и парентеральном введении имеют продолжительность действия в среднем 4 ч., т.е. для поддержания аналгезии требуется вводить наркотик 5-6 раз в сутки, действие может удлиняться при нарушении функции печени, у пожилых и ослабленных пациентов. Для лечения ХБС следует применять таблетки морфина сульфата (МСТ-континус) продленного действия, длительность их обезболивающего эффекта достигает 12 ч., поэтому достаточно приема препарата 2 раза в сутки. В процессе лечения ХБС дозы морфина сульфата могут достигать: разовая - 500 мг, суточная - 1000 мг. Безопасность в применении высоких доз морфина обеспечена постепенным, искусственно замедленным высвобождением препарата (в течение 12 ч.) из оригинальной лекарственной формы таблетки-ретард, где морфин размещен на матрице гидроксиалкильной целлюлозы и поступает из этого депо с постоянной скоростью, вне зависимости от приема пищи и уровня кислотности желудочного и кишечного содержимого. При этом исключаются пиковые токсические концентрации морфина в крови, являющиеся причиной развития опасных побочных эффектов морфина.

Таблетку морфина-ретард нельзя делить, назначенная врачом доза должна быть принята в виде одной или нескольких целых таблеток.

При применении морфина, как правило, не удается избежать его побочных эффектов, свойственных всем опиоидным агонистам. Чаще всего в начале лечения наблюдаются сонливость, тошнота, головокружение, сухость во рту. Возможна рвота, связанная с нарушением опорожнения желудка на фоне тошноты центрального генеза. Наиболее постоянным симптомом являются запоры, требующие одновременного назначения слабительных. Проявлением спастического действия морфина на гладкую мускулатуру могут быть также затруднение мочеиспускания и дискинезия желчевыводящих путей. В отдельных случаях возможны симптомы, связанные с высвобождением гистамина (кожный зуд, бронхоспазм). Наиболее опасное побочное действие морфина, являющееся, как правило, следствием передозировки, - глубокая общая депрессия ЦНС с угнетением сознания, дыхания (брадипноэ, апноэ), кровообращения (брадикардия, гипотензия). Этого не происходит при соблюдении правил дозирования препарата с учетом не только интенсивности боли, но и состояния пациента (факторы риска: старческий возраст, печеночная недостаточность, истощение и ослабление организма). Депрессия жизненно важных функций более вероятна при парентеральном введении значительных доз морфина для лечения острого (например, послеоперационного) болевого синдрома. Обязательным условием обеспечения безопасности пациента в подобных случаях является непрерывный мониторинг жизненно важных функций, наличие возможности обеспечения искусственной вентиляции легких и применения опиоидного антагониста налоксона (обычная доза 0,2-0,4 мг внутривенно или внутримышечно).

Омнопон - смесь алкалоидов опия, наполовину представленных морфином, включает также спазмолитик папаверин гидрохлорид. У омнопона менее, чем у морфина, выражено спастическое действие на гладкую мускулатуру. Выпускается в виде раствора для инъекций (10 или 20 мг/мл). Применяется по тем же показаниям, что и раствор морфина гидрохлорида. Разовая доза - 10-20 мг подкожно, при необходимости - внутривенно. Максимальные дозы: разовая - 30 мг, суточная - 100 мг (при очень сильной боли).

Промедол - синтетический опиоид с сильным анальгетическим действием, но менее выраженным, чем у морфина и омнопона. Быстро всасывается как при приеме внутрь, так и при парентеральном введении. Выпускается в растворе для инъекций в ампулах (10 и 20 мг в 1 мл) и в таблетках для приема внутрь (25 мг). Действует непродолжительно - 3-4 ч. Побочные эффекты промедола менее выражены, чем у морфина. Применяется для послеоперационного обезболивания после хирургических операций, при травмах, печеночной и почечной коликах (обладает некоторым спазмолитическим действием), других видах сильной острой боли. Обычная разовая доза - 10-20 мг, максимальная - 30 мг. Высшая суточная доза под кожу - 160 мг, внутрь - 200 мг. Не показан для длительной терапии хронической боли ввиду опасности кумуляции токсичных метаболитов.

Просидол - синтетический оригинальный отечественный анальгетик, близкий к промедолу по химической структуре и анальгетическому эффекту. Особенностью этого опиоида является наличие, кроме инъекционной, защечной таблетированной формы. Выпускается в виде раствора для инъекций в ампулах (10 мг в 1 мл) и таблеток защечных 20 мг. Характеризуется быстро наступающим (в течение 15-30 мин.) действием при любых способах введения. Продолжительность аналгезии - 3-4 ч. Разовая доза - 20-40 мг, суточная - 100-160 мг. Может применяться при острой боли в хирургии, травматологии, при печеночной и почечной комах в виде подкожных инъекций. Для лечения хронической боли у онкологических больных назначается в защечных таблетках. Побочные эффекты, свойственные опиоидным анальгетикам, у просидела менее выражены, чем у морфина и несколько меньше, чем у промедола.

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

Для лечения сильной острой послеоперационной, посттравматической и другой боли бупренорфин назначают в дозах 0,3 мг внутримышечно или 0,2-0,4 мг сублингвально; для длительной терапии хронического болевого синдрома - в трансдермальной форме или сублингвальных таблеток в индивидуальной дозе от 0,6 мг/сут. до 3,0 мг/сут.

Бупренорфин представлен раствором для инъекций в ампулах 0,3 мг в 1 мл (отечественный препарат бупранал), а также сублингвальными таблетками 0,2 мг.

Транстек - недавно зарегистрированная в России трансдермальная форма бупренорфина, созданная по специальной технологии и представляющая собой накожный пластырь с бупренорфином, инкорпорированным в специальную матриксную основу. Бупренорфин, как и фентанил, обладает необходимыми для трансдермального введения физико-химическими свойствами, в частности, высокой липофильностью. При аппликации на кожу бупренорфин постепенно диффундирует из матрикса через все слои кожи, попадая в капиллярный, а затем в системный кровоток и оказывает свое анальгетическое действие. Препарат представлен в трех дозировках: 35, 52,5 и 70 мкг/ч., что соответствует количествам бупренорфина 0,8, 1,2 и 1,6 мг за 24 ч. Срок анальгетического действия апплицированного на кожу пластыря - 72 ч. Транстек эффективен при умеренной и сильной боли любого происхождения. Применяется для лечения хронической боли не только онкологического, но и неонкологического генеза, благодаря длительному действию, удобству терапии и низкому риску зависимости. Клиническая эффективность, как и других лекарственных форм бупренорфина, может лимитироваться свойством "потолка аналгезии", что может потребовать перехода на терапию морфина сульфатом или фентанилом трансдермальным. Транстек не предназначен для острой и эпизодической боли ввиду постепенного (в течение 1 суток) развития аналгезии и длительно продолжающегося действия. Терапия транстеком в большинстве случаев хорошо переносится пациентами, хотя могут возникать побочные эффекты, характерные для опиоидов (седация, головокружение, тошнота, иногда рвота); запоры при использовании транстека очень редки.

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

Новым достижением является создание специальной трансдермальной терапевтической системы (ТТС) фентанила - Дюрогезик, предназначенной для длительной терапии хронической боли у онкологических больных. Дюрогезик представляет собой легкий пластиковый пластырь, содержащий депо фентанила в виде геля с гидроксиэтилцеллюлозой и спиртом. При аппликации пластыря на кожу пациента фентанил постепенно диффундирует через все слои кожи, поступая в системный кровоток и создавая длительную аналгезию: действие одного пластыря продолжается 72 ч. Количество высвобождаемого фентанила зависит от площади пластыря: 10 кв. см содержат 2,5 мг фентанила, высвобождаемого в дозе 25 мкг/ч. В зависимости от площади пластыря (10-40 кв. см) объем высвобождаемого фентанила может составлять 25, 50, 75 или 100 мкг/ч. Дюрогезик не применяется для лечения послеоперационной и другой острой боли из-за опасности депрессии дыхания, которая может наступить после устранения боли (активно стимулирующего фактора) на фоне продолжающегося всасывания фентанила в кровь.

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

При назначении терапии дюрогезиком следует руководствоваться подробной инструкцией к препарату по расчету начальной дозы, правилам ее титрования с учетом предшествующей противоболевой терапии, тактики поддержания аналгезии (при необходимости с использованием дополнительного опиоида на этапе подбора анальгетической дозы дюрогезика) и коррекции побочных эффектов.

3.3. Антагонисты опиоидных анальгетиков

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

В последние годы во многих странах мира показания к наркотическим анальгетикам - морфина сульфату, бупренорфину, фентанилу трансдермальному и др. расширяются.

Наркотики применяют не только у онкологических больных, но и при тяжелых неонкологических ХБС, не поддающихся терапии неопиоидными анальгетиками или при противопоказаниях к последним. Речь идет о не купируемой традиционными средствами тяжелой хронической боли в спине, суставах, при диабетической нейропатии, остеопорозе, орофациальном, разных висцеральных ХБС. Несмотря на высокую эффективность наркотической терапии при разных видах неонкологической боли, широкое ее внедрение нельзя признать оправданным как по медицинским, так и по социальным соображениям. Последствия длительного применения наркотиков известны: толерантность (и как следствие - постепенное нарастание дозы, обеспечивающей аналгезию), формирование физической и психической зависимости, изменение личности человека, его интеллектуальных функций. Вместе с тем врач обязан облегчить боль, "связанную с заболеванием или медицинским вмешательством всеми доступными средствами" (Законодательство РФ об охране здоровья граждан, 1993 г.), и при невозможности устранения боли и страданий пациента ненаркотическими средствами допустимо предложить больному временное назначение наркотика на период обострения заболевания, ассоциированного с болью, до стабилизации состояния с последующим переходом на соответствующую ненаркотическую терапию.

Следует подчеркнуть, что вопрос о вынужденном переходе на терапию наркотиками при неонкологическом ХБС встает в связи с неполноценностью этиологической профилактики и терапии вышеуказанных хронических заболеваний, сопровождающихся болью. Лучшим способом является своевременное начало фармакологической модуляции течения болезни (например, раннее начало применения препаратов, стабилизирующих структуру суставного хряща при остеоартритах, а при других заболеваниях - проведение другой этиологической профилактики и терапии).

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

- раннее назначение этиологической профилактики и терапии заболеваний, ассоциированных с болью, соответствующими средствами, известными врачам разного профиля;

- назначение пациенту неопиоидного анальгетика при появлении первых признаков боли; на этом этапе выбор осуществляется из препаратов парацетамола (средство первого выбора согласно рекомендациям ВОЗ и тактике, используемой во многих странах мира), НПВП и метамизола (анальгина) - в соответствии с индивидуальными показаниями и противопоказаниями;

- при неэффективности неопиоидных анальгетиков их следует дополнить ненаркотическим опиоидом в неинвазивной форме (трамал) или использовать готовые препараты, представленные комбинацией парацетамола с трамалом (залдиар) или с микродозами кодеина и кофеином (солпадеин);

- использовать по показаниям адъювантные средства, способствующие снижению интенсивности боли, повышению эффекта опиоидных и неопиоидных анальгетиков, коррекции нарушенного психоэмоционального состояния больного, усугубляющего течение ХБС (см. "Адъювантные и симптоматические средства");

- для улучшения результата фармакотерапию ХБС следует сочетать с немедикаментозными методами (по индивидуальным показаниям для каждого типа ХБС);

- в случае неэффективности всех перечисленных мер, в период обострения заболеваний и высокой интенсивности ХБС допустимо в дополнение к ненаркотической терапии назначить больному наркотический анальгетик в тщательно подобранной минимальной дозе, вызывающей облегчение боли без существенных побочных эффектов; оптимальным может быть назначение бупренорфина (сублингвально или трансдермально), отличающегося среди других анальгетиков наименьшим риском зависимости, а при его неэффективности - таблеток морфина сульфата или фентанила в трансдермальной форме; следует стремиться к стабилизации состояния больного в течение 2 недель, после чего постепенно уменьшать дозу наркотика, сохраняя неопиоидную терапию.

В условиях отечественного здравоохранения существенным препятствием к назначению наркотических анальгетиков больным с неонкологическими ХБС даже при наличии веских показаний является отсутствие необходимой подготовки врачей разного профиля по проблемам боли и обезболивания, особенно в области наркотической терапии, проведение которой недопустимо при отсутствии достаточных знаний.

Послевузовскую подготовку по основам диагностики и лечения болевых синдромов можно получить на курсе паллиативной помощи ФППО ММА им. И.М.Сеченова, функционирующем на базе МНИОИ им. П.А.Герцена, где регулярно проводятся циклы такой подготовки.

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО

И ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Общие принципы медикаментозного лечения

болевых синдромов

1. Выбор средств лечения острой и хронической боли производится в соответствии с интенсивностью боли. Последняя устанавливается врачом по простой шкале:

│ │ Баллы

└──────────────────────────────────────────────────────────┘

0 1 2 3 4

боли нет слабая боль умеренная сильная очень сильная

Подразделение интенсивности боли на 4 ступени имеет большое значение для практического здравоохранения, так как каждой градации интенсивности боли соответствуют определенные (неопиоидные или опиоидные) анальгетики, избираемые в конкретной клинической ситуации.

Слабый БС (1 балл) должен устраняться с помощью неопиоидных анальгетиков (парацетамол, НПВП, анальгин) согласно показаниям и противопоказаниям.

При умеренной боли (2 балла) назначается опиоидный анальгетик центрального действия трамадол, не относящийся к наркотическим средствам, либо наркотический анальгетик кодеин, сочетаемые с одним из вышеуказанных неопиоидных анальгетиков, либо один из комбинированных препаратов: трамал + парацетамол (залдиар) или кодеин + парацетамол (солпадеин).

Сильные наркотические средства должны назначаться только при сильных (3-4 балла) ОБС и ХБС (см. ниже).

2. Лечение и профилактика боли должны быть по возможности этиопатогенетическими (т.е. направленными на устранение причин, вызывающих боль), а не симптоматическими. Это наиболее радикальный подход, заключающийся в воздействии на сам патологический процесс, ассоциированный с болью. Для этого могут быть использованы не только патогенетически обоснованные для каждого заболевания лекарственные средства, но и другие методы (например, паллиативная лучевая терапия с целью уменьшения объема опухоли, вызывающей боль). Во многих случаях этиология сильной боли, например ишемической или спастической, не требует применения наркотиков.

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

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

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

4. Монотерапия наркотиками любых болевых синдромов (в том числе самых сильных) нецелесообразна. В целях повышения эффективности и безопасности обезболивания наркотик следует сочетать с ненаркотическими анальгетическими и адъювантными компонентами, избираемыми в соответствии с патогенезом конкретного БС (см. разделы I и II).

5. Продолжительность назначения и дозы наркотических средств, приведенных в перечне постановления Правительства РФ от 30 июня 1998 г. N 681 "Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации" (все препараты морфина, омнопон, промедол, просидол, бупренорфин, препараты фентанила и др.), в том числе в лекарственных формах продленного действия, определяются врачом индивидуально для каждого пациента в зависимости от типа, причин и особенностей течения болевого синдрома.

I. ОСТРЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Типичными вариантами ОБС, часто встречающимися в клинической практике, являются послеоперационный и посттравматический, связанные с хирургическим или травматическим повреждением тканей. Пусковым механизмом этих видов ОБС является возбуждение множества болевых периферических рецепторов выделяющимися при травме медиаторами-алгогенами (простагландины, кинины). В связи с этим важным компонентом обезболивания в разных областях хирургии и травматологии должны быть неопиоидные анальгетики - ингибиторы вышеуказанных алгогенов. Наиболее эффективные и доступные из них - нестероидные противовоспалительные препараты - НПВП (диклофенак, кеторолак, кетопрофен, лорноксикам и др.) и другие неопиоидные препараты (анальгин, баралгин, парацетамол), назначаемые с учетом индивидуальных показаний и противопоказаний. В разных отраслях плановой хирургии целесообразно профилактическое назначение неопиоидного анальгетика перед операцией по схемам, приведенным в табл. 3 и 4. Это препятствует чрезмерному раздражению периферических болевых рецепторов, уменьшает интенсивность последующего послеоперационного (п/о) БС и потребность в наркотических анальгетиках.

1.1. При малых хирургических вмешательствах (вскрытие абсцесса, удаление зубов, удаление доброкачественного образования мягких тканей, выскабливание полости матки и др.) и небольших травматических повреждениях (порезы, ушибы, неосложненные переломы костей, вывихи суставов и др.) нет необходимости в назначении наркотиков. Хороший эффект обезболивания достигается с помощью вышеперечисленных неопиоидных анальгетиков в средних или высших терапевтических дозах. В случае недостаточного обезболивания неопиоидный анальгетик следует сочетать с безопасным и хорошо переносимым опиоидом - трамадолом (трамалом) в любой подходящей лекарственной форме (инъекции внутримышечные 50-100 мг, таблетки-ретард 100-150 мг, капсулы 50-100 мг, свечи 100 мг).

Таблица 3

Схема

послеоперационного обезболивания при операциях

средней травматичности

┌──────────────────────────┬────────────────────┬────────────────┐

│ Препараты │ Порядок введения и │ Суточные дозы │

│ │ разовые дозы │ в п/о периоде │

├──────────────────────────┼────────────────────┼────────────────┤

│Неопиоидный анальгетик: │За 1 ч. до операции:│ │

│Кетопрофен │50-100 мг в/м │100-200 мг в/м │

│или │ │ │

│Кеторолак │30 мг в/м │60 мг в/м │

│или │ │ │

│Лорноксикам │8 мг в/м │16 мг в/м │

│или │ │ │

│Анальгин, Баралгин │1000 мг в/м │1500-2000 мг в/м│

├──────────────────────────┼────────────────────┼────────────────┤

│Ненаркотический опиоид: │После операции: │ │

│Трамадол │50-100 мг в/м │200-400 мг в/м │

│или │ │ │

│Наркотический анальгетик: │ │ │

│Промедол │10-20 мг п/к │40-60 мг п/к │

│или │ │ │

│Просидол │20 мг защечно │60-80 мг защечно│

└──────────────────────────┴────────────────────┴────────────────┘

Таблица 4

Схема

послеоперационного обезболивания при операциях

высокой травматичности

┌──────────────────────────┬─────────────────────┬───────────────┐

│ Препараты │ Порядок введения и │ Суточные дозы │

│ │ разовые дозы │ в п/о периоде │

├──────────────────────────┼─────────────────────┼───────────────┤

│Неопиоидный анальгетик: │За 1 ч. до операции: │ │

│Кетопрофен │50-100 мг в/м │200 мг в/м │

│или │ │ │

│Кеторолак │30 мг в/м │60-90 мг в/м │

│или │ │ │

│Лорноксикам │8 мг в/м │16-24 мг в/м │

│или │ │ │

│Анальгин или др. │1000 мг в/м │2000 мг в/м │

├──────────────────────────┼─────────────────────┼───────────────┤

│Антикининоген │Перед и во время │30000 АТрЕ │

│(апротинин или др. │операции: │в/в (в течение │

│в эквивалентной дозе) │50000 АТрЕ в/в │2 сут.) │

├──────────────────────────┼─────────────────────┼───────────────┤

│Наркотический анальгетик: │После операции: │ │

│Бупранал │0,3 мг в/м или │0,6-1,2 мг в/м │

│ │0,2-0,4 мг под язык │или под язык │

│или │ │ │

│Морфин │10 мг п/к │30 мг п/к │

└──────────────────────────┴─────────────────────┴───────────────┘

1.2. При ОБС умеренной интенсивности после больших неполостных и среднего объема внутриполостных операций (радикальная мастэктомия, аппендэктомия, абдоминальная гистерэктомия и др.) или травматических повреждений для обезболивания следует применять один из опиоидов средней потенции в сочетании с неопиоидным анальгетиком. Лучшими опиоидами в этих случаях являются трамадол и просидол как достаточно эффективные и наиболее безопасные для любой категории пациентов (табл. 3). При этом длительность применения просидола, относящегося к списку наркотических средств, не должна превышать 3-5 суток, после чего в зависимости от индивидуальной выраженности БС сохраняют терапию только неопиоидным анальгетиком или сочетают его с трамадолом. Сроки терапии трамадолом могут не лимитироваться.

При многих операциях в общей хирургии и травматологии, особенно в нижней части тела и на нижних конечностях методом выбора является регионарная или проводниковая анестезия.

1.3. При сильном ОБС, обусловленном перенесенным обширным внутриполостным хирургическим вмешательством, тяжелыми травматическими повреждениями и патологическими состояниями, требующими применения мощного наркотического анальгетика, последний также следует сочетать с неопиоидным анальгетиком по схеме профилактической аналгезии (табл. 4).

Эффективность защиты пациента от операционной травмы повышается при дополнительном подключении неопиоидного компонента антикининового действия - ингибитора протеаз (апротинин или др.) Его внутривенное введение целесообразно начинать до начала манипуляций хирурга и продолжать во время и в течение 2-3 дней после больших операций (см. табл. 4).

Среди сильнодействующих наркотических анальгетиков предпочтение следует отдавать бупренорфину (бупраналу), отличающемуся от морфина и его производных (в эквианальгетических дозах) более длительным действием (до 8 ч. против 4 ч.), менее выраженным депрессивным влиянием на жизненно важные функции и низким потенциалом зависимости.

Бупранал при условии сочетания с неопиоидным анальгетиком назначают в минимальной разовой дозе (0,3 мг внутримышечно или 0,2-0,4 мг под язык); суточная доза не превышает 0,6-1,2 мг. Этого достаточно для полноценного обезболивания при отсутствии существенных побочных эффектов (возможны седация, тошнота). У гериатрических пациентов доза бупранала может быть снижена в 1,5-2 раза. Промедол значительно уступает бупраналу по анальгетическому эффекту. В качестве другого мощного опиоида может быть применен морфина гидрохлорид или омнопон по указанной в табл. 4 схеме, но бупранал предпочтительнее.

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

Показания к более длительному назначению сильнодействующих наркотических средств могут возникнуть в случае повторного оперативного вмешательства.

Дополнительным средством при послеоперационном обезболивании, значительно повышающим анальгетический эффект наркотических и ненаркотических анальгетиков, может быть агонист альфа2-адренорецепторов - клофелин (0,1-0,15 мг/сут. внутримышечно), относящийся к антигипертензивным средствам и обладающий свойствами анальгетика центрального действия. Его назначение особенно показано больным с артериальной гипертензией под контролем артериального давления. Клофелин противопоказан пациентам с гиповолемией и брадикардией.

Следует отметить особые преимущества просидола в защечных таблетках 20 мг и бупренорфина в подъязычных таблетках 0,2 мг как противошоковых средств при тяжелой острой травме и в медицине катастроф. Эти неинвазивные формы обоих наркотиков не уступают инъекциям по быстроте наступления и качеству обезболивания, удобны для введения и не требуют стерильных условий и наличия шприцев. Для этих ситуаций выпускается также отечественный бупранал в шприцах-тюбиках, незаменимый как противошоковое средство при транспортировке травмированных и раненых.

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

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

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

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

II. ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

ХБС нарастающей интенсивности, требующий длительного применения наркотических средств, обычно возникает при онкологических заболеваниях в стадии генерализации. Всемирной Организацией Здравоохранения в 1986 г. предложена и в 1996 г. дополнена трехступенчатая схема лечения онкологического ХБС, основанная на использовании "Образцового перечня лекарственных средств". На первой ступени - (слабая боль) рекомендуется применять неопиоидный анальгетик (НПВП и/или парацетамол), на второй ступени (умеренная боль) - слабый опиоид кодеин или трамадол, на третьей ступени (сильная боль) - сильный опиоид морфин. Наряду с этими традиционными рекомендациями ВОЗ допускает использование в разных странах других опиоидных и неопиоидных анальгетиков, близких по свойствам к препаратам "Образцового перечня", это тем более целесообразно, что за последние годы созданы и нашли широкое применение многие новые опиоидные и неопиоидные препараты с лучшими свойствами, в том числе созданные с использованием специальных технологий для пролонгирования анальгетического действия и оптимизации неинвазивных способов введения анальгетиков в организм больного.

2.1. Разработана и рекомендуется четырехступенчатая схема лечения ХБС, учитывающая медицинскую, экономическую целесообразность и наличие в стране определенных опиоидов отечественного производства для практического применения. Схема лечения соответствует четырем градациям интенсивности боли (рис. 1).

Рис. 1. Оптимальная тактика фармакотерапии хронической

раковой боли

┌────────────┐

│ МОРФИНА │

│ СУЛЬФАТ │

│ или │

│ ФЕНТАНИЛ │

│ (ТТС) │

│ + │

┌────────────┐ │адъювантная │

│БУПРЕНОРФИН │ │ терапия │

┌────────────┐ │ + │ └────────────┘

│ Опиоид: │ │адъювантная │ ┌──────────────

│ ТРАМАДОЛ, │ │ терапия │ │ САМАЯ

│КОДЕИН или │ └────────────┘ │ СИЛЬНАЯ

│ ПРОСИДОЛ │ ┌─────────────────┘ БОЛЬ

┌────────────┐ │ + │ │ СИЛЬНАЯ

│Неопиоидный │ │адъювантная │ │ БОЛЬ

│ анальгетик │ │ терапия │ │

│ + │ └────────────┘ │

│адъювантная │ ┌────────────────┘

│ терапия │ │ УМЕРЕННАЯ

└────────────┘ │ БОЛЬ

────────────────┘

СЛАБАЯ БОЛЬ

Применяемые на каждой ступени анальгетики чаще всего сочетаются с теми или иными адъювантными средствами по индивидуальным показаниям (глюкокортикоиды, антидепрессанты, психотропные, антиконвульсанты и др.).

Применение опиоидов (см. раздел "Опиоидные анальгетики") начинается со 2-й ступени (умеренная боль). Оптимальным анальгетиком этой ступени является ненаркотический опиоид средней силы действия трамадол (трамал) в одной из неинвазивных форм. Наиболее показано назначение таблеток-ретард 100, 150 или 200 мг, обладающих длительным действием (10-12 ч.), после предварительного титрования дозы путем назначения капсул более короткого действия. Могут быть применены также капсулы (50 мг), свечи (100 мг), инъекции (50 мг в 1 мл), длительность действия которых составляет 5-6 ч. Суточная доза трамадола у онкологического больного может достигать 600 мг, а продолжительность эффективной терапии - несколько месяцев. Препарат не имеет опасных побочных эффектов, хорошо переносится большинством пациентов. В начале терапии может вызывать преходящие сонливость, тошноту, иногда рвоту. Может потребоваться назначение противорвотных средств в течение 1-2 недель терапии трамалом, после чего это побочное действие прекращается.

Другим средством 2-й ступени является наркотический анальгетик кодеин, который целесообразно назначать в виде таблеток дигидрокодеина (ДКГ) продленного действия (10-12 ч.) в разовой дозе от 60 до 150 мг; максимальная суточная доза - 300 мг. Возможно также назначение кодеина фосфата через рот (таблетки 15 мг) короткого действия (4 ч.). Частое побочное действие препаратов кодеина - запоры, требующие коррекции слабительными с начала терапии. Другие побочные эффекты аналогичны трамалу.

Просидол в защечных таблетках 20 мг несколько превосходит трамадол по анальгетическому потенциалу и может быть назначен следующим после трамала при недостаточной эффективности последнего. Несмотря на принадлежность к наркотическим средствам просидол отличается хорошей переносимостью пациентами и редко вызывает серьезные побочные эффекты, которые аналогичны вызываемым трамалом. Суточная доза колеблется от 60 до 240 мг, продолжительность успешной терапии может достигать нескольких месяцев. Подбор оптимальной разовой дозы начинается путем последовательного защечного введения 1-2-3 (не более) таблеток с интервалом 30 мин. в случае недостаточной аналгезии после первой и второй доз (без проглатывания!). При неэффективности 3-х таблеток следует перейти на наркотический анальгетик большей мощности. Недостатком просидела является его кратковременный эффект - в среднем 4 ч., а число приемов в сутки составляет 4-6 раз.

При сильном ХБС и неэффективности препаратов 2-й ступени целесообразно назначать анальгетик 3-й ступени бупренорфин в подъязычных таблетках 0,2 мг. Разовая доза подбирается титрованием (последовательный прием 1-2-3 табл. (не более)) с оценкой эффекта через каждые 30 мин. Максимальная суточная доза - 3,0 мг. Побочные эффекты менее выражены, чем у морфина. При хорошей эффективности и переносимости может применяться месяцами. Таблетки бупренорфина эффективны только при полном всасывании в ротовой полости (без проглатывания!). В случае установления начальной анальгетической разовой дозы не выше 0,6 мг можно продолжить терапию (суточная доза составит 1,8 мг). При неэффективной начальной разовой дозы 0,6 мг или достижении в процессе терапии бупренорфином суточной дозы 3 мг следует назначить вместо бупренорфина более сильный наркотический анальгетик 4-й ступени - морфина сульфат или фентанил трансдермальный.

Бупренорфин может быть также назначен в виде трансдермального пластыря Транстек в дозах, аналогичных вышеуказанным для сублингвальных таблеток. Для пластыря, высвобождающего 35 мкг/ч. бупренорфина, доза наркотика за 24 ч. составит 0,8 мг, для пластыря 52,5 мкг/ч. - 1,2 мг, для пластыря 70 мкг/ч. - 1,6 мг. Максимальная трансдермальная доза транстек не должна превышать 2 пластыря по 70 мкг/ч., т.е. 3,2 мг/сут. При переходе на терапию транстеком после поддерживающей опиоидной или неопиоидной терапии его начальную дозу назначают в соответствии с инструкцией к препарату. В связи с постепенным развитием анальгетического эффекта апплицированного пластыря транстек пациентам рекомендуют при необходимости дополнительный прием прежнего анальгетика до завершения подбора эффективной анальгетической дозы транстека. Максимальная доза транстека, не должна превышать 140 мкг/ч., т.е. 2 апплицированных пластыря на период 3 суток. При этом исключается прием других опиоидов. При неэффективности этой дозы следует сразу заменить бупренорфин одним из опиоидов 4-й ступени - морфином или фентанилом в виде трансдермальной терапевтической системы (ТТС) Дюрогезик.

Морфин для лечения онкологического ХБС целесообразно назначать в виде таблеток ретард морфина сульфата (МСТ-континус), в дозах 10, 30, 60, 100 мг, прием которых осуществляется 2 раза в сутки (утром и перед сном), что удобно для пациентов. При назначении морфина после терапии другими опиоидами следует учитывать соотношение их анальгетических потенциалов. Так, эквивалентная бупренорфину доза морфина должна быть примерно в 30 раз выше, т.е. при суточной дозе бупренорфина 2,4-3,0 мг ориентировочная доза МСТ составит 75-90 мг в сутки (в 2 приема утром и перед сном). Морфин может быть назначен и после анальгетиков 2-й ступени (например, при отсутствии или непереносимости бупренорфина). При неэффективности дозы дегидрокодеина 300 мг/сут. или трамала 400 мг /сут. суточная доза МСТ будет составлять не менее 40-60 мг; при дозе просидола 240 мг/сут. - до 80-90 мг/сут.

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

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

Фентанил трансдермальный (Дюрогезик) - наиболее мощный опиоидный анальгетик, впервые созданный в виде системы для трансдермального введения в разном диапазоне доз: 25, 50, 75 и 100 мкг/ч. В настоящее время широко применяется как альтернативный опиоид при лечении ХБС высокой интенсивности. ТТС Дюрогезик представляет фактически универсальную лекарственную форму (пластырь с депо фентанила, наклеиваемый на кожу с минимальным волосяным покровом) и может применяться у любых пациентов, в том числе неспособных принимать таблетки через рот. Анальгетический эффект дюрогезика мощнее и длительнее, чем оральных форм морфина продленного действия. Длительность аналгезии при аппликации на кожу пластыря с фентанилом составляет 72 ч., т.е. смена пластыря происходит 1 раз в 3 дня. Инкурабельные онкологические пациенты с тяжелым ХБС оценивают дюрогезик как наиболее эффективный и удобный вариант противоболевой терапии. Дюрогезик может вызывать те же побочные эффекты, которые присущи морфину. Наиболее опасным из них является депрессия дыхания. При появлении у пациента затрудненного дыхания пластырь следует удалить, и после нормализации дыхания использовать пластырь с дозой фентанила на одну ступень ниже.

Лечение боли мощными опиоидами 4-й ступени у инкурабельного пациента продолжается столько, сколько требуется для облегчения его страданий.

Наиболее рациональный перечень опиоидных анальгетиков для лечения ХБС у онкологических больных включает следующие препараты в неинвазивных, по возможности ретардных формах: трамал - таблетки ретард (капсулы, свечи, инъекции), просидол - таблетки защечные, бупренорфин - таблетки подъязычные, морфина сульфат - таблетки ретард (МСТ и др.), ТТС фентанила дюрогезик.

При последовательном применении этих опиоидов по мере нарастания ХБС достигается оптимальный клинический результат, такая схема лечения наиболее целесообразна экономически. Вместе с тем допустимы и другие варианты в разных конкретных ситуациях. Например, при неэффективности максимальных доз опиоидов 2-й ступени (трамала, кодеина, просидола) могут быть назначены малые дозы морфина сульфата (20-30 мг/сут.) или дюрогезик 25 мкг/сут.

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

При лечении ХБС от умеренного до сильного возможно применение опиоидных агонистов-антагонистов: буторфанола, налбуфина, близких по анальгетическому потенциалу к просидолу. Следут, однако, учитывать их антагонистические взаимоотношения с опиоидами 2-й ступени (трамадол, кодеин), 3-й (бупренорфин) и 4-й (морфин, дюрогезик) ступеней терапии и возможности дестабилизации терапевтического эффекта при необходимости замены опиоидов одной группы на другую.

В связи с этим опиоиды класса агонистов-антагонистов рассматриваются не как основные, а как вспомогательные средства лечения ХБС. Они могут оказаться полезными в случае непереносимости пациентом опиоидных агонистов или при отсутствии последних. Преимуществом налбуфина и буторфанола является их принадлежность к ненаркотическим средствам, что делает их более доступными по сравнению с опиоидами-наркотиками. Дозы буторфанола при лечении хронической раковой боли составляют: разовая - 2-4 мг, суточная - от 6 до 18 мг подкожно. Для налбуфина разовая доза может колебаться от 10 до 30 мг, суточная - от 40 до 120 мг подкожно при постепенном нарастании. Побочные эффекты этих препаратов менее опасны, чем у истинных опиоидов и чаще всего проявляются сонливостью, реже тошнотой, рвотой. Буторфанол может вызвать дисфорию, дезориентацию. Тогда требуется снижение дозы или отмена препарата. Недостатком обоих препаратов является отсутствие неинвазивных форм.

2.3. При ХБС наркотики чаще всего назначаются в сочетании с ненаркотическими анальгетиками, адъювантными и симптоматическими средствами (по показаниям) для повышения эффективности обезболивания и уменьшения побочных эффектов наркотика.

2.4. При особо тяжелом нейропатическом ХБС онкологического и особенно неонкологического генеза (например, постампутационный фантомный ХБС, каузалгия, аллодиния) наркотики мало эффективны и не должны быть основным средством терапии. Они могут быть временным или дополнительным средством лечения боли на фоне специальной патогенетической терапии этого типа ХБС (см. "Адъювантные и симптоматические средства"), позволяющей в большинстве случаев устранить или значительно уменьшить боль.

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

АДЪЮВАНТНЫЕ И СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Адъювантные средства разного механизма действия (табл. 5) применяются при лечении ХБС для усиления и дополнения анальгетического эффекта опиоидных и неопиоидных анальгетиков.

Таблица 5

Адъювантные и симптоматические лекарственные

препараты

┌────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┐

│ N │ Международное и│ Изготовитель│ Форма выпуска │Регистрационный│

│п/п │торговые названия│ │ │ номер │

│ │ [код АТС] │ │ │ │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Глюкокортикостероиды │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 1 │Дексаметазон │ │Таблетки 0,5 мг │70/421/6; │

│ │[H02AB02] │ │ │012237/01-2000,│

│ │ │ │ │15.09.00; │

│ │ │ │Раствор для │012237/02-2000,│

│ │ │ │инъекций (ампулы)│15.09.00; │

│ │ │ │4 мг и 5 мг - │012509/01-2000,│

│ │ │ │1 мл │20.12.00 │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Антидепрессанты │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 2 │Амитриптилин │ │Таблетки 10, │012794/01-2001,│

│ │[N06AA09] │ │25 мг; │20.03.01; │

│ │ │ │50, 75 мг; │013110/01-2001,│

│ │ │ │ │29.06.01; │

│ │ │ │раствор для │008950, │

│ │ │ │инъекций (ампулы)│27.05.99 │

│ │ │ │20 мг - 2 мл │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 3 │Имипрамин │ │Таблетки 25 мг; │70/529/22; │

│ │[N06AA02] │ │ │008680, │

│ │(имизин, │ │драже 25 мг; │16.09.03ппр; │

│ │мелипрамин) │ │раствор для │70/529/21; │

│ │ │ │инъекций 1,25% │014539/01-2002,│

│ │ │ │ │18.11.02 │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Противосудорожные средства │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 4 │Карбамазепин │ │Таблетки 200 мг; │013347/01-2001,│

│ │[N03AF01] │ │ │06.09.01; │

│ │(тегретол, │ │ │013143/01-2001,│

│ │финлепсин) │ │ │06.07.01; │

│ │ │ │100 мг; │012662/01-2001,│

│ │ │ │ │08.02.01; │

│ │ │ │таблетки ретард │012082/01-2000,│

│ │ │ │200, 400 мг. │06.07.00 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 5 │Клоназепам │ │Таблетки 0.5, │012884/01-2001,│

│ │[N03AE01] │ │2.0 мг │06.04.01 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 6 │Фенитоин │Polfa │Таблетки 117 мг │74/331/63, │

│ │[N03AB02] │Tarchomin │ │02.04.99; │

│ │(дифенин) │S.A. (Польша)│ │74/331/63 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 7 │Габапентин [N03A]│Goedecke │Капсулы 100, 300,│013567/01-2001,│

│ │(нейронтин) │GmbH │400 мг │29.12.01 │

│ │ │(Германия) │ │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 8 │Ламотриджин │ │Таблетки 25, 50, │014213/01-2002,│

│ │[N03AX09] │ │100 мг; │26.07.02; │

│ │(ламиктал, │ │ │012583/01-2001,│

│ │ламитор) │ │ │17.01.01 │

│ │ │ │таблетки │009153, │

│ │ │ │жевательные/ │18.02.02 │

│ │ │ │растворимые 5, │ │

│ │ │ │25, 100 мг │ │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Транквилизаторы │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 9 │Диазепам │ │Драже 2, 5 мг; │013612/01-2002,│

│ │[N05BA01] │ │ │11.01.02; │

│ │ │ │таблетки 10 мг; │012773/01-2001,│

│ │ │ │ │15.03.01; │

│ │ │ │раствор для │013612/02-2002,│

│ │ │ │инъекций (ампулы)│11.01.02 │

│ │ │ │10 мг - 2 мл │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 10 │Феназепам [N05BX]│ │Раствор для │79/924/1; │

│ │(бромдигидрохлор-│ │инъекций (ампулы)│94/128/7; │

│ │фенилбензодиазе- │ │3% и 0,1% - 1 мл;│ │

│ │пин &) │ │таблетки 0.5, │77/996/7 │

│ │ │ │1.0, 2.5 мг │ │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Блокаторы кальциевых каналов │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 11 │Нимодипин │ │Раствор для │013667/02-2002,│

│ │[C08CA06] │ │инфузий 10 мг; │29.01.02; │

│ │(нимотоп, │ │ │012133/02-2001,│

│ │немотан, │ │ │14.09.01; │

│ │дилцерен, │ │таблетки 30 мг │013667/01-2002,│

│ │бреинал) │ │ │29.01.02; │

│ │ │ │ │013010/01-2001,│

│ │ │ │ │29.05.01 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 12 │Верапамил │ │Таблетки 40, 80, │008938, │

│ │[C03DA01] │ │120 мг; │12.05.99; │

│ │ │ │капсулы 40 мг; │010937, │

│ │ │ │ │14.05.99; │

│ │ │ │драже 40, 80 мг; │011625/01-2000,│

│ │ │ │ │11.01.00; │

│ │ │ │раствор для │84/881/10 │

│ │ │ │инъекций (ампулы)│ │

│ │ │ │0,25% - 2 мл │ │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Агонисты адренергических альфа-2 рецепторов │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 13 │Клофелин │ │Таблетки 75 и │012182/2000, │

│ │[C02AC01] │ │150 мкг; │03.08.00; │

│ │(клонидин) │ │таблетки 0,15 мг;│77/770/8; │

│ │ │ │раствор для │77/770/7 │

│ │ │ │инъекций (ампулы)│ │

│ │ │ │0,01% - 1 мл │ │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Костной резорбции ингибиторы-биофосфанаты │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 14 │Бондранат │F.Hoffmann │Концентрат для │013021/01-2001,│

│ │[M05BA06] │La Roche │инфузий (ампулы) │31.05.01 │

│ │(ибандроновая │Ltd, manufac-│1 мг/мл, 2 мг/мл │ │

│ │кислота) │tured by │ │ │

│ │ │Roche │ │ │

│ │ │Diagnostics │ │ │

│ │ │GmbH │ │ │

│ │ │(Германия) │ │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 15 │Бонефос [M05BA02]│Leiras OY │Капсулы 400 мг; │008805, │

│ │(клодроновая │(Финляндия) │коцентрат для │18.11.98 ппр │

│ │кислота) │ │вливаний (ампулы)│<\*> │

│ │ │ │60 мг/мл - 5 мл │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 16 │Аредия [M05BA03] │Novartis │Вещество сухое │ │

│ │(памидроновая │Pharma AG │для приготовления│ │

│ │кислота) │(Швейцария) │инъекционного │ │

│ │ │ │раствора │ │

│ │ │ │(флаконы) в │ │

│ │ │ │комплекте с │ │

│ │ │ │растворителем │ │

│ │ │ │15, 30 мг; │008901, │

│ │ │ │ │23.03.99; │

│ │ │ │60, 90 мг │008953, │

│ │ │ │ │01.06.99 │

│ │ │ │ │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 17 │Зомета [M05BA] │Novartis │Порошок для │013289/01-2001,│

│ │(золедроновая │Pharma AG │приготовления │09.08.01 │

│ │кислота) │(Швейцария) │раствора для │ │

│ │ │ │инъекций │ │

│ │ │ │(флаконы) в │ │

│ │ │ │комплекте с │ │

│ │ │ │растворителем │ │

│ │ │ │4 мг │ │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Миорелаксанты центрального действия │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 18 │Тизанидин │ │Таблетки 2,4 мг │013232/01-2001,│

│ │[M03BX02] │ │ │25.07.01; │

│ │(сирдалуд) │ │ │012947/01-2001,│

│ │ │ │ │21.05.01 │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Н1-гистаминовых рецепторов антагонисты │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 19 │Димедрол │ │Таблетки 30, 50, │70/421/39; │

│ │[R06AA02] │ │100 мг; │ │

│ │(дифенгидрамин) │ │раствор для │70/421/37; │

│ │ │ │инъекций (ампулы)│70/421/38 │

│ │ │ │1% - 1 мл │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 20 │Супрастин │Egis │Таблетки 25 мг; │012426/01-2000,│

│ │[R06AC03] │Pharmaceuti- │ │20.11.00; │

│ │(хлоропирамин) │cal Works SA │раствор для │012426/02-2000,│

│ │ │(Венгрия) │инъекций (ампулы)│20.11.00 │

│ │ │ │20 мг/мл - 1 мл │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 21 │Тавегил [R06AA04]│ │Раствор для │008878, │

│ │(клемастин) │ │инъекций (ампулы)│23.03.99; │

│ │ │ │1 мг/мл - 2 мл; │ │

│ │ │ │таблетки 1 мг │013142/01-2001,│

│ │ │ │ │06.07.01 │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Н2-гистаминовых рецепторов антагонисты │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 22 │Ранитидин │ │Таблетки 150, │011600/01-1999,│

│ │[A02BA02] │ │300 мг; │22.12.99; │

│ │(ацидекс, зантак,│ │ │012427/01-2000,│

│ │зоран, рантак) │ │ │20.11.2000; │

│ │ │ │ │013680/01-2002,│

│ │ │ │ │01.02.02; │

│ │ │ │таблетки шипучие │013275/02-2001,│

│ │ │ │150, 300 мг; │03.08.01; │

│ │ │ │раствор для │012950/02-2001,│

│ │ │ │инъекций (ампулы)│31.05.01 │

│ │ │ │25 мг/мл - 2 мл │ │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Противорвотные средства │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 23 │Метоклопрамид │ │Таблетки │013299/01-2001,│

│ │[A03FA01] │ │(блистеры) 10 мг;│10.08.01; │

│ │(реглан, церукал,│ │ │012729/01-2001,│

│ │перинорм) │ │ │27.02.01; │

│ │ │ │раствор для │013299/02-2001,│

│ │ │ │инъекций (ампулы)│10.08.01; │

│ │ │ │10 мг - 2 мл │012729/02-2001,│

│ │ │ │ │22.05.01 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 24 │Ондасетрон │ │Таблетки │011171, │

│ │[A04AA01] │ │лингвальные 4, │24.06.99; │

│ │(зофран, латран, │ │8 мг; │013675/01-2002,│

│ │эмесет) │ │ │31.01.02; │

│ │ │ │ │012102/01-2000,│

│ │ │ │ │12.07.00; │

│ │ │ │Раствор для │012102/02-2000,│

│ │ │ │инъекций │12.07.00 │

│ │ │ │(ампулы) │ │

│ │ │ │4 мг/2 мл, │ │

│ │ │ │8 мг/4 мл │ │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Антипсихотические средства (нейролептики) │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 25 │Галоперидол │ │Раствор-капли для│008795, │

│ │[N05AD01] │ │приема внутрь │11.03.99; │

│ │ (сенорм) │ │(флаконы) 2 мг/мл│ │

│ │ │ │- 30, 100 мг; │ │

│ │ │ │раствор для │011535/01-1999,│

│ │ │ │инъекций (ампулы)│02.12.99; │

│ │ │ │5 мг/мл; │013574/02-2001,│

│ │ │ │ │24.12.01; │

│ │ │ │ │013658/02-2002,│

│ │ │ │ │25.01.02; │

│ │ │ │таблетки 1, 5, │013658/01-2002,│

│ │ │ │10 мг │25.01.02 │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Слабительные средства │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 26 │Лактулоза │Salvay │Сироп (флаконы) │011717/02-2000,│

│ │[A06AD11] │Pharmaceuti- │67 г/100 мл │23.02.00 │

│ │(дюфалак) │cals GmbH │ │ │

│ │ │(Германия) │ │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 27 │Макрогель │Beaufour │Порошок для │014670/01-2003,│

│ │(форлакс │Ipsen │приготовления │03.04.03; │

│ │[A06AD15], │International│орального │ │

│ │фортранс │(Франция) │раствора │ │

│ │[A06AD65]) │ │(пакетики) │ │

│ │ │ │10 г; │ │

│ │ │ │порошок для │014306/01-2003,│

│ │ │ │приготовления │03.04.03 │

│ │ │ │орального │ │

│ │ │ │раствора │ │

│ │ │ │(пакетики) 67 г │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 28 │Бисакодил │ │Суппозитории │011954/01-2000,│

│ │[A06AB02] │ │10 мг; │24.05.00; │

│ │(дульколакс, │ │таблетки │013214/01-2001,│

│ │лаксакодил, │ │покрытые │20.07.01; │

│ │стадалакс) │ │кишечнораствори- │ │

│ │ │ │мой оболочкой │ │

│ │ │ │(блистеры) 5 мг; │ │

│ │ │ │драже 5 мг │011857/01-2000,│

│ │ │ │ │14.04.00 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 29 │Сенны лист │ │Сырье; │86/1479/3, │

│ │ │ │ │05.01.99; │

│ │ │ │ │000963/01-2002,│

│ │ │ │ │09.01.02; │

│ │ │ │ │77/38/14 │

│ │ │ │таблетки 300 мг │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 30 │Вазелиновое масло│Россия │Масло для приема │71/273/2 │

│ │[A06AA01] │ │внутрь и │ │

│ │(парафин жидкий) │ │наружного │ │

│ │ │ │применения │ │

│ │ │ │(флаконы) │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 31 │Касторовое масло │ │Масло (флаконы) │67/554/109, │

│ │[A06AB05] │ │30 г │24.05.99; │

│ │ │ │ │013194/01-2001,│

│ │ │ │ │19.07.01 │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Спазмолитические средства │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 32 │Но-шпа [A03AD02] │Chinoin │Раствор для │011854/01-2000,│

│ │(дротаверин) │(Венгрия) │инъекций (ампулы)│13.04.00; │

│ │ │ │40 мг - 2 мл; │010797, │

│ │ │ │ │08.02.99; │

│ │ │ │ │ │

│ │ │ │таблетки 40 мг │011854/02-2002,│

│ │ │ │ │28.10.02 │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ М-холиноблокаторы │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 33 │Атропин │ │Раствор для │70/151/71; │

│ │[А03VBA01] │ │инъекций (ампулы)│71/566/1; │

│ │ │ │0,1% - 1 мл; │ │

│ │ │ │0,05% - 1 мл; │ │

│ │ │ │таблетки 0,5 мг │70/151/72 │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 34 │Платифиллин │ │Раствор для │000502/01-2001,│

│ │[A03A] │ │инъекций (ампулы)│26.06.01; │

│ │ │ │0,2% - 1 мл; │71/609/9; │

│ │ │ │таблетки 5 мг │71/609/10 │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Ингибиторы протонного насоса │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 35 │Омепразол │ │Капсулы 20 мг; │012882/01-2001,│

│ │[A02BC01] │ │ │05.04.01; │

│ │(биопразол, │ │ │010931, │

│ │гастрозол, │ │ │30.04.99; │

│ │золсер, ромесек) │ │ │011410/021- │

│ │ │ │ │1999, │

│ │ │ │ │27.09.99; │

│ │ │ │капсулы с │013584/01-2001,│

│ │ │ │кишечнораствори- │28.12.01 │

│ │ │ │мой оболочкой │ │

│ │ │ │20 мг │ │

├────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┤

│ Местноанестезирующие средства │

├────┬─────────────────┬─────────────┬─────────────────┬───────────────┤

│ 36 │Бупивакаин │ │Раствор для │001940/01-2002,│

│ │[N01BB01] │ │инъекций 0.5% │29.11.02; │

│ │(бупикаин, │ │(флаконы) - │ │

│ │маркаин) │ │20 мл; │ │

│ │ЭМЛА (лидокаина │AstraZeneca │раствор для │012641/01-2001,│

│ │гидрохлорид ) │АВ │инъекций 0,25 и │31.01.01 │

│ │ │ │0,5% (флаконы) - │ │

│ │ │ │20 мл; │ │

│ │ │ │крем для │014033/-2001, │

│ │ │ │наружного │04.02.2004 │

│ │ │ │применения, │ │

│ │ │ │25 мг/1 г, │ │

│ │ │ │тубы 5 и 30 г │ │

├────┼─────────────────┼─────────────┼─────────────────┼───────────────┤

│ 37 │Ропивакаин │Astra │Раствор для │011668/01-2000,│

│ │[N01BB09] │(Швеция) │инъекций (ампулы)│03.02.00 │

│ │(наропин) │ │2,0, 7,5 и │ │

│ │ │ │10,0 мг/мл - 10, │ │

│ │ │ │20 мл; (мешки │ │

│ │ │ │полипропиленовые)│ │

│ │ │ │2 мг/мл - 100 │ │

│ │ │ │и 200 мл │ │

└────┴─────────────────┴─────────────┴─────────────────┴───────────────┘

-----------------------------------

<\*> ППР - препарат находится в процессе перерегистрации.

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

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

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

Лечение глюкокортикоидами (дексаметазон - средство выбора) в указанных выше начальных дозах (прием утром и в первой половине дня) продолжают в течение 3-4 дней, затем постепенно снижают в течение 3-х недель и прекращают к концу месяца. Относительными противопоказаниями могут быть анамнез язвенной болезни, хронические инфекции (особенно туберкулез), выраженный остеопороз, тяжелый диабет.

Во избежание осложнений глюкокортикоиды не следует сочетать с НПВП.

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

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

Антигистаминные средства - антагонисты гистаминовых H1-рецепторов (супрастин, тавегил, димедрол и др.) назначают в обычных терапевтических дозах больным с ХБС для уменьшения боли и неприятных ощущений (болезненный зуд) при опухолевой инфильтрации, гиперемии, отеке кожи и для успокоения пациента.

Бифосфонаты - (бондронат, зомета, бонефос, аредия и др.) тормозят активность остеокластов, стимулируя активность остеобластов, тем самым замедляют развитие остеопороза и очагов остеолизиса при множественных метастазах в кости, уменьшая боли в пораженных костях и снижая риск патологических переломов. Под влиянием бифосфонатов снижается уровень гиперкальциемии и связанные с ней патологические симптомы (тошнота, боли в животе, нарушения ритма сердца и др.), ухудшающие состояние больного. Лечение каждым из препаратов этой группы проводится по определенной схеме, представленной в инструкции.

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

Специального лечения требуют нейропатические болевые синдромы, не поддающиеся устранению классическими опиоидными и неопиоидными анальгетиками. Средства лечения нейропатической боли (НПБ) можно разделить на традиционные, рекомендуемые ВОЗ (1986, 1996): антидепрессанты, антиконвульсанты, препараты, родственные местным анестетикам; и специальные патогенетические средства последнего поколения разного механизма действия: агонисты тормозного медиатора ЦНС - гамма-аминомаслянной кислоты (ГАМК), антагонисты возбуждающих аминокислот (ВАК), антагонисты ионов кальция (Ca++), агонисты адренергических альфа2-рецепторов.

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

Амитриптилин или имипрамин назначают в начальной дозе 10-25 мг/сут. преимущественно перед сном, учитывая их седативное действие. В течение нескольких дней дозу постепенно повышают (максимально до 75-100 мг/сут. под контролем побочных эффектов (возможны ортостатическая гипотензия, затрудненное мочеиспускание, запор, сухость во рту, редко - делирий, нарушение сердечного ритма). Эти препараты противопоказаны пациентам с сопутствующей ишемической болезнью и аритмиями сердца.

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

Традиционные антиконвульсанты (карбамазепин, клоназепам, фенитоин) назначают при НПБ, имеющей характер пароксизмов, прострелов при компрессии или инфильтрации нервов, при постхирургических нейропатических болевых синдромах (например, фантомном).

Механизм действия антиконвульсантов связан с торможением проведения болевой импульсации по периферическим и сегментарным нейронам за счет активации ГАМК. Начальные дозы составляют: для карбамазепина (тегретол, финлепсин и др.) - 100 мг, клоназепама (антелепсин) - 0,3 мг, фенитоина - 100 мг. Дозы ступенчато повышают с интервалом несколько дней максимально до: карбамазепин - 800 мг/сут., клоназепам - 2-3 мг/сут., фенитоин - 300 мг/сут. Эти препараты применяются при НПБ разного, в том числе неонкологического генеза (диабетическая нейропатия, невралгия тройничного нерва и др.). Побочные эффекты - сонливость, атаксия. Карбамазепин вызывает самоиндукцию ферментов (рост показателей ферментов АЛТ, АСТ), что может приводить к повышению его собственного метаболизма и снижению эффекта. При длительной терапии возможна лейкопения, усиление супрессии функции костного мозга, вызванной химиотерапией.

Габапентин (Нейронтин) - представляет собой ГАМК позитивный препарат нового поколения, относящийся к группе противосудорожных средств и отличающийся от всех других антиконвульсантов особой эффективностью при нейропатических болевых синдромах. Стуктурно габапентин сходен с тормозным нейротрансмиттером ГАМК. Препарат не метаболизируется в организме и экскретируется преимущественно почками в неизменном виде. Время полуэлиминации составляет 5-7 ч. Плазменный клиренс габапентина снижается при нарушении функции почек и у пациентов старшей возрастной группы. Механизмы антинейропатического действия габапентина связаны с торможением тока ионов Ca++ по нейрональным кальциевым каналам, уменьшением повреждающего действия глутамата на нейроны, с увеличением синтеза ГАМК.

Препарат подавляет тяжелые проявления НПБ (аллодиния, гипералгезия), особенно эффективен при периферическом воспалении, сопровождающемся перевозбуждением нервных окончаний и всеми симптомами НПБ. Препарат дает хороший эффект при НПБ, связанной с постгерпетической невралгией, токсической полинейропатией, опухолевым процессом. Нейронтин выпускается в виде капсул по 300 мг и делимых таблеток 600 мг для приема внутрь в течение нескольких недель (месяцев) при хорошей эффективности и переносимости. Противопоказан при индивидуальной непереносимости габапентина и других (неактивных) компонентов препарата (см. инструкцию).

Начальная доза нейронтина для взрослых составляет 300 мг. Дозу постепенно повышают с учетом переносимости препарата. Суточная эффективная доза может составлять 600-1800-2400 мг.

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

Антинейропатическое действие могут также проявлять антагонисты кальция (нимодипин, верапамил) и агонисты адренергических альфа2-рецепторов (клофелин), назначаемые в обычных терапевтических дозах, а также препараты, обладающие свойствами антагонистов рецепторов ВАК: ламотриджин в диапазоне доз от 25 до 200 мг/сут. через рот, тизанидин (сирдалуд) - 12-36 мг/сут.

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

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

Наиболее часто назначение симптоматических средств требуется при опиоидной терапии ХБС.

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

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

Наиболее мощными из современных противорвотных средств являются препараты ондансетрона (латран, зофран и др.), обладающие способностью блокировать серотониновые 5HT3-рецепторы, ответственные за рвотный рефлекс. Необходимость в этих препаратах при опиоидной терапии возникает редко, их применяют по специальным схемам, в основном для лечения тошноты и рвоты, связанных с токсическим действием химиотерапии.

Слабительные средства должны быть обязательным сопутствующим компонентом терапии сильными опиоидными анальгетиками в связи с их побочным действием на моторику ЖКТ (торможение продольной перистальтики при одновременном спастическом усилении поперечных сокращений гладкой мускулатуры). Облегчение опорожнения кишечника может достигаться назначением слабительных осмотического действия, увеличивающих адсорбцию воды в кишечнике (лактулоза, форлакс и др.), средств, стимулирующих функцию толстого (сенна, бисакодил, гутталакс) и тонкого (касторовое, вазелиновое масло) кишечника. Слабительные средства следует принимать в течение всего периода опиоидной терапии, так как к этому побочному действию опиоидов толерантность не развивается.

Слабительные помогают также уменьшить боль, связанную с хронической кишечной непроходимостью у инкурабельного онкологического больного. На фоне постоянной терапии слабительным их доза постепенно нарастает. При недостаточной эффективности слабительных показана периодическая инструментальная очистка кишечника (клизмы).

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ИХ ПРОФИЛАКТИКА И КУПИРОВАНИЕ

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

При назначении длительной терапии НПВП или препаратами на основе анальгина во избежание поражения почек следует рекомендовать пациентам прием достаточного количества жидкости (не менее 1,5 л/сут.) и наблюдение за объемом выделяемой мочи (при его снижении обратиться к врачу). Для своевременного выявления нефротоксического действия указанных препаратов при их постоянном применении общий анализ мочи и исследование креатинина и мочевины крови следует назначать не реже чем 1 раз в месяц, а при признаках снижения диуреза - немедленно. При длительной терапии анальгином общий анализ крови следует назначать 1 раз в месяц. Хроническая терапия препаратами парацетамола требует ежемесячного контроля биохимических показателей функции печени. При появлении на фоне терапии НПВП симптомов гастропатии необходимо назначение пациенту гастродуоденоскопии для выявления возможного эрозирования или язвы слизистой желудка или 12-перстной кишки. Следует иметь ввиду, что это осложнение при терапии НПВП может протекать бессимптомно и иногда приводит к кровотечению из язвы или перфорации органа. Пациентам, длительно получающим НПВП, для профилактики этих осложнений целесообразно назначать щадящую диету, альмагель, а склонным к гиперсекреции - одновременный прием противоязвенных препаратов (антагонистов гистаминовых H2-рецепторов или блокаторов ионной помпы).

Осложнения, связанные с лечением неопиоидными анальгетиками, можно предотвратить, строго соблюдая противопоказания к их применению у пациентов с повышенным риском. Уменьшить вероятность осложнений неопиоидной терапии болевых синдромов можно, используя такие тактические приемы, как периодическая замена анальгетика одного класса на другой (парацетамол на НПВП или анальгин и наоборот), сочетанное использование двух анальгетиков в сниженных дозах (парацетамол плюс НПВП или анальгин) или назначение одного комбинированного препарата, включающего небольшие дозы опиоида и парацетамола (залдиар, солпадеин).

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

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

Некоторые другие побочные эффекты наркотических анальгетков также могут явиться причиной нарушений, требующих медицинского вмешательства или отмены наркотика. Таковы задержка мочи, связанная со спазмом сфинктера мочевого пузыря (может потребовать катетеризации пузыря), упорная рвота (при неэффективности назначенных противорвотных средств производят замену наркотика на другой); психическая дезориентация, галлюцинации (заменяют наркотик другим).

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

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА

Методические указания основаны на специальном научном анализе результатов клинического применения рекомендуемых методов лечения острого (послеоперационного) БС у 5500 пациентов и хронического БС у 2055 инкурабельных онкологических больных. Проведена клиническая оценка и статистический анализ разработанных комплексных методов обезболивания в сравнении с традиционной моноаналгезией наркотиками (промедол, морфин) и установлено безусловное преимущество новых методов, как по эффективности, так и по безопасности и переносимости.

Показана высокая эффективность профилактических мер по уменьшению последствий хирургической травмы, прежде всего п/о БС. Эти меры очень просты: перед началом операции вводится в терапевтической дозе один из анальгетиков периферического действия (кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, диклофенак, анальгин, баралгин или др.), предотвращающий чрезмерное возбуждение периферических болевых рецепторов при травме тканей и остроту болевого синдрома. Профилактическое введение ненаркотического анальгетика периферического действия перед операцией с последующим применением его в послеоперационном периоде позволило получить эффективное обезболивание при сокращении дозы промедола в 2-3 раза по сравнению с применением последнего в чистом виде. На фоне комбинированного п/о обезболивания субъективные и объективные показатели состояния оперированных больных значительно лучше, чем при моноаналгезии наркотиками: больные более активны, их психическая, двигательная активность и дыхание не угнетены под действием большой дозы наркотика, стрессовая реакция пациента на боль (по данным динамики гормона стресса кортизола и глюкозы плазмы) отсутствует, тогда как при моноаналгезии большими дозами промедола эти показатели стресса статистически достоверно и значительно превышают верхнюю границу нормы.

Применение анальгетиков периферического действия для профилактики и лечения п/о БС позволяет отказаться от сильнодействующих наркотиков у больных после наиболее распространенных небольших и средних по объему операций, таких, как грыжесечение, аппендэктомия, тиреоидэктомия, мастэктомия и др. При этом анальгетик периферического действия используется в чистом виде или в сочетании с ненаркотическим опиоидом трамадолом, известным своей безопасностью. При более обширных и травматичных операциях п/о обезболивание достигается сочетанием одного из анальгетиков периферического действия с небольшими дозами наркотического опиоида бупренорфина (бупранала) без существенных побочных реакций. Эффективность разработанной тактики комбинированной системной п/о аналгезии препаратами периферического и центрального действия подтверждена успешным ее применением у более 5000 онкологических пациентов, перенесших преимущественно обширные оперативные вмешательства.

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

Опыт показывает, что для длительной терапии нарастающего ХБС у онкологических больных целесообразно последовательно использовать опиоидные анальгетики возрастающей силы действия: трамал (капсулы, таблетки ретард), просидол (таблетки защечные), бупренорфин (таблетки сублингвальные), морфина сульфат (таблетки ретард), фентанил трансдермальный (дюрогезик). При такой тактике менее выражены побочные эффекты и толерантность, связанные с опиоидной терапией. Лечение может продолжаться с хорошим обезболивающим эффектом и переносимостью в течение всей оставшейся жизни инкурабельного пациента (максимальный срок полноценной терапии ХБС по данным проведенного анализа составил 615 дней).

Важным условием успеха лечения ХБС является сочетание опиоидного анальгетика с адъювантными и симптоматическими средствами. При тяжелом ХБС, особенно нейропатического характера, не поддающемся лечению даже большими дозами сильных наркотических анальгетиков, хороший результат получен при подключении к терапии таких адъювантов, как габапентин (нейронтин), антагонист ионов кальция верапамил, агонист альфа2-адренорецепторов клофелин в терапевтических дозах. Именно комплексная патогенетическая терапия позволяет полноценно контролировать ХБС, уменьшить потребность в опиоидах и связанные с ними побочные эффекты и толерантность.

Все описанные методы лечения ОБС и ХБС легко воспроизводимы и основаны на доступных для практического применения средствах обезболивания. Они позволяют улучшить качество помощи больным с различными острыми и хроническими болевыми синдромами, избежать тяжелых осложнений, связанных с применением для обезболивания больших доз наркотиков в чистом виде.

Для получения более подробных сведений о клиническом применении наркотических средств и связанных с этим правовых аспектах следует использовать литературу, приведенную в конце методических указаний.

Данные методические указания посвящены системному применению наркотических и ненаркотических анальгетических средств и их возможностям в лечении ОБС и ХБС. Важная роль принадлежит также регионарным методам обезболивания. Эти инвазивные методы особенно широко применяются в разных областях хирургии и не являются предметом рассмотрения в данных методических указаниях.

ПЕРЕЧЕНЬ

ОСНОВНЫХ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ И НОРМАТИВНЫХ АКТОВ,

КАСАЮЩИХСЯ ПРАВИЛ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

НАРКОТИЧЕСКИХ, СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ И ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Постановления Правительства РФ:

1). "Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации" от 30 июня 1998 г. N 681;

2). "Об утверждении Положения о выдаче лицензий на использование объектов и помещений, где осуществляется деятельность, связанная с оборотом наркотических средств и психотропных веществ" от 30 мая 1998 г. N 541;

3). "Об утверждении правил допуска лиц к работе с наркотическими средствами и психотропными веществами" от 6 августа 1998 г. N 892.

Приказы Минздрава РФ:

1). "О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических лекарственных средств" от 12 ноября 1997 г. N 330;

2). "О рациональном назначении лекарственных средств, правилах выписывания рецептов на них и порядке их отпуска аптечными учреждениями (организациями)" от 23 августа 1999 г. N 328;

3). "О перечне должностей фармацевтических работников и учреждений (организаций) с правом отпуска наркотических средств и психотропных веществ физическим лицам" от 5 ноября 1999 г. N 397.

ЛИТЕРАТУРА

ПО СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

1. Бабаян Э.А., Гаевский А.В., Бардин Е.В. Правовые аспекты оборота наркотических, психотропных, сильнодействующих, ядовитых веществ и прекурсоров. М.: МЦФЭР, 2000, 438 с.

2. Болевые синдромы в неврологической клинике. Под ред. А.М.Вейна. М.: МЕДпресс. 1999.

3. Бунятян А.А., Трекова Н.А., Осипова Н.А., Манукян Л.М., Фоломеев М.Ю. Анальгетик трамал в лечении острой и хронической боли у 2000 амбулаторных больных // Новые лекарственные препараты. 1997. Вып. 7. С. 3-11.

4. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К., Воробейчик Я.М. Нейрогенные болевые синдромы и их патогенетическая терапия // Анестезиол. и реаниматол. 1994. N 4. С. 36-40.

5. Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли. М., 1998. 200 с.

6. Овечкин А.М., Карпов И.А., Люосев С.В. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: новый взгляд на старую проблему // Анестезиол. и реаниматол. 2003. N 5. С. 45-50.

7. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р. Трансдермальная система фентанила: место в современной терапии хронических болевых синдромов // Боль. 2004. N 2. С. 38-42.

8. Осипова Н.А. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной аналгезии // Анестезиология и реаниматология. 1998. N 5. С. 10-16.

9. Осипова Н.А. Критерии выбора средств фармакотерапии болевых синдромов // Анестезиол. и реаниматол. 2003. N 5. С. 13-17.

10. Осипова Н.А. Новые подходы к лечению нейропатического болевого синдрома // Паллиативная медицина и реабилитация. 1999. N 2. С. 13-14.

11. Осипова Н.А. Опиоидные анальгетики. В кн.: Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств. Вып. 1. М. 2000. С. 599-606.

12. Осипова Н.А. Превентивное лечение снимает остроту болевого синдрома // Медицинский курьер (Cursor Medicus) 1998. N 34. С. 58.

13. Осипова Н.А. Проблемы боли и обезболивания в онкологической клинике // Анестезиол. и реаниматол. 2001. N 5. С. 6-10.

14. Осипова Н.А., Береснев В.А., Ветшева М.С., Долгополова Т.В. Кетопрофен (кетонал) - средство профилактики и лечения послеоперационной боли // Анестезиология и реаниматология. 1999. N 6. С. 71-74.

15. Осипова Н.А., Новиков Г.А. Болевые синдромы в онкологической клинике. В кн.: Избранные лекции по клинической онкологии. М., 2000. С. 213-226.

16. Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М. Хронический болевой синдром в онкологии. М.: Медицина. 1998.

17. Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М., Лосева Н.А., Абузарова Г.Р., Кулешова Л.А. Современные средства фармакотерапии хронического болевого синдрома в онкологии // Российский онкологический журнал. 1997. N 4. С. 21-26.

18. Осипова Н.А., Петрова В.В., Береснев В.А., Долгополова Т.В., Железкина Н.В. Профилактическая анальгезия - новое направление в анестезиологии. Рождение и развитие идеи в работах коллектива МНИОИ им. П.А.Герцена // Анестезиология и реаниматология. 1999. N 6. С. 13-18.

19. Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М., Вайсман М.А., Абузарова Г.Р., Лосева Н.А. Трансдермальная терапевтическая система фентанила // Новые лекарственные препараты. 2000. Вып. 2. С. 12-23.

20. Смольников П.В. Боль. Выбор защиты. Фармакол. справочник. М.: МАИК. Наука/Интерпериодика. 2001. 570 с.

21. Abstracts 10th World Congress on Pain, 2002, San Diego, USA.

22. Cancer pain relief and palliative care. Report of a World Expert Committee/WHO, Geneva, 1990.

23. Classification of chronic pain. Second Edition. Ed.H.Merskey, N.Bogduk, Seattle. IASP Press, 1994.

24. Core curriculum for professional education in pain/ 3rd Edition/ IASP Press, Seattle, 2003.

25. IASP (International Association Study of Pain) Web site (www.iasppain.org)

26. Hansson P.T., Fields H.L., Hill R.G., Marchettini R. Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. Progress in pain research and management. IASP Press // Seattle. 2001. Vol. 21. 270 p.

27. Pain - 1999 an Updated Review. IASP Press, Seattle, 1999, 633 p.

28. WHO Expert committee on drug dependence. Twenty-fifth report. Technical report series. 775. WHO Geneva, 1989, 48 p.

29. Zech D., Schug St.A., Grond St. Therapiecompedium Tumor-Schmerz und Symptomcontrolle. Perimed Spitta. Med. Verl. Ges., 1992, 180 s.