

Лечение хронического (персистирующего) болевого синдрома у детей

Э.В.Кумирова^{1,2}

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

²Благотворительный фонд развития паллиативной помощи «Детский паллиатив», Москва, Российская Федерация

В статье освещаются вопросы лечения хронического (персистирующего) болевого синдрома у детей, описаны особенности использования анальгетиков у детей как наркотических, так и ненаркотических, на основе международной практики и рекомендаций. Приводятся доступные для использования у детей обезболивающие препараты и их формы, зарегистрированные в РФ.

Ключевые слова: дети, хроническая (персистирующая) боль, наркотические анальгетики, морфин короткого и пролонгированного действия

Management of chronic (persistent) pain syndrome in children

E.V.Kumirova^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation;

²Children's Palliative Care Foundation, Moscow, Russian Federation

Based on the international practice and recommendations, the author discusses the problems in management of chronic (persistent) pain syndrome and describes the use of analgesics – opioid and non-opioid – in children. Analgesics and their forms registered in Russian Federation, available for children, are listed.

Key words: children, chronic (persistent) pain, opioid analgesics, short-acting and long-acting morphine

Хроническая (персистирующая) боль – наиболее часто встречающийся синдром у детей с некурабельными онкогематологическими заболеваниями. По оценкам экспертов, 20–30% от общего числа детей, нуждающихся в паллиативной помощи, составляют пациенты с онкогематологическими заболеваниями [1–6] и большинство из них нуждаются в обезболивании. Среди умирающих пациентов с онкологическими заболеваниями персистирующие боли, требующие использования наркотических анальгетиков, встречаются чаще (у 90–98% больных), чем среди пациентов с неонкологическими заболеваниями, у которых распространенность боли зависит от вида патологии: например, при муковисцидозе она встречается в 80% случаев, а при нейродегенеративных заболеваниях – в 40% случаев. В рекомендациях ВОЗ (2012) по лечению хронической (персистирующей) боли у детей независимо от вида заболевания написано: «Все пациентам, испытывающим боль, должна быть

оказана медикаментозная или немедикаментозная помощь, независимо от того, известна причина боли или нет. Неспособность найти скрытую причину боли не является причиной считать боль пациента симуляцией» [1].

По определению Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain – IASP), боль – это «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [1, 3, 4, 7–9].

Существуют многочисленные классификации боли в зависимости от различных факторов [1, 2, 7, 8]:

- преобладающего патофизиологического механизма – ноцицептивная, нейропатическая, смешанная боль;
- продолжительности – хроническая, острая, прорывная боль;
- интенсивности – интенсивная, умеренная, легкая боль;
- этиологии – злокачественная (связана с онкологическим или другим прогрессирующим заболеванием или его лечением) или незлокачественная боль (связана с непрогрессирующим заболеванием или повреждением восстановившейся ткани);
- анатомической локализации – головная боль, боль в спине и т.д.;
- чувствительности к наркотическим анальгетикам.

Для корреспонденции:

Кумирова Элла Вячеславовна, доктор медицинских наук, заведующая отделом нейроонкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, медицинский директор Благотворительного фонда развития паллиативной помощи «Детский паллиатив»

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 3
Телефон: (495) 287-6570, доб. 1259
E-mail: k_ella2004@mail.ru

Статья поступила 25.11.2014 г., принята к печати 21.12.2015 г.

Хроническая боль – длительная боль, связанная с тем или иным заболеванием/состоянием: тяжелой инфекцией (ВИЧ/СПИД), онкологическими заболеваниями, ревматоидным артритом, кризом при серповидно-клеточной анемии (эпизодическая боль), фантомная боль после ампутации, боль при травме (физические, термические, химические ожоги, электротравмы). Хроническая боль является результатом хронического патологического процесса, нарастает со временем и персистирует независимо от лечения. В последнее время в специальной литературе термин «хроническая» все чаще заменяют на «персистирующая» [1–4, 10].

Прорывная боль – острый приступ боли на фоне контролируемого обезболивания или боль, характеризующаяся временным нарастанием интенсивности до и выше исходного уровня [1, 4, 9].

Разграничение **ноцицептивной и нейропатической боли** необходимо, так как методы лечения этих видов боли значительно отличаются [1, 3, 9]. Ноцицептивная боль появляется тогда, когда повреждение тканей активирует специфические рецепторы – ноцицепторы, специфичные в отношении болевого стимула. Ноцицепторы могут отвечать на высокую температуру, холод, вибрацию, растяжение, а также химические субстанции, высвобождаемые тканями в ответ на кислородное голодание, разрушение ткани или воспаление. В зависимости от расположения ноцицепторов выделяют соматическую и висцеральную боль. Соматическая боль развивается в результате активации ноцицепторов на поверхностных (кожа, слизистая оболочка полости рта, носа, уретры, ануса и т.д.) или глубоких тканях (кости, суставные сочленения, мышцы и соединительная ткань). Например, порезы и растяжения, провоцируя разрушение тканей, вызывают поверхностную соматическую боль, тогда как мышечный спазм в ответ на плохую оксигенацию провоцирует глубокую соматическую боль. Дети хорошо определяют локализацию соматической боли, она усиливается при движении или надавливании на поврежденный участок. Висцеральная боль – боль, вызываемая активацией ноцицепторов на висцеральных структурах, таких как внутренние органы, расположенные в полостях организма. Этот вид боли может появляться в ответ на инфекцию, перерастяжение жидкостью или газом, растяжение или сдавление, обычно при солидных опухолях. Часто описывается как судорожная или давящая боль. Нейропатическая боль провоцируется повреждением или дисфункцией нервных клеток периферической или центральной нервной системы в результате патологического воздействия – метаболического, травматического, ишемического, токсического или иммунологического. Кроме того, нейропатическая боль может появляться при сдавлении нерва. Многие из нейропатических состояний у взрослых, например, диабетические нейропатии, постгерпетические невралгии или невралгии тройничного нерва, редко встречаются у детей.

Важнейшей характеристикой боли является то, что она всегда субъективна и не может быть точно диагностирована или оценена с помощью объективных оценочных шкал [1–3, 9, 11]. Шкалы должны максимально соответствовать возрасту и интеллекту ребенка, оценивать различную интенсивность боли, быть выполнимыми для ребенка и понятны для интерпретации [9]. Существуют различные шкалы для оценки боли у детей. Так, у новорожденных и детей в возрасте

до 1-го года для оценки боли применяют шкалу Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) [11], у детей до 3 лет – шкалу оценки выражения лица, движений ног, активности, плача, спокойствия [Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) Behavioral Scale] [12], шкалу тактильной и визуальной оценки боли (Touch Visual Pain Scale – TVPS) [13], у детей от 3 до 7 лет – физиогномические шкалы (Faces Pain Scale) [14], шкалу Wong-Baker для оценки боли у детей старше 5 лет [15], оценку боли по Eland (Body outline tool или Eland Colour scale) [16], у детей старше 7 лет – визуальную аналоговую шкалу (Visual Analog Scale – VAS) [17], цифровую шкалу (Numerical Rating Scale) [18], вербальную шкалу, шкалу оценки рук [1–3, 9]. Существуют также шкалы для оценки боли у детей со сложными неврологическими нарушениями [19].

Боль многогранна, поэтому для ее лечения используют как фармакологические, так и нефармакологические методы [1, 2, 9]. К нефармакологическим относят отвлекающие методы (тепло, пеленание, кормление, бережное отношение и поддержка при перемене положения тела, массаж, чрескожная электростимуляция нервов, иглоукалывание, вибрация, ароматерапия) и психологические приемы (отвлечение внимания, развлечение, релаксация и гипнотические упражнения, музыкальная терапия, когнитивно-поведенческая терапия). Фармакологические методы включают использование анальгетиков.

В настоящее время существует 3 типа анальгетиков: ненаркотические, наркотические анальгетики (юридические термины, относящиеся ко всем препаратам, перечисленным в Единой конвенции по наркотическим препаратам (1961), дополненной Протоколом 1971 г.) и адьюванты (препараты, не являющиеся истинными обезболивающими, но оказывающие анальгезирующий эффект) [1, 3, 7, 8].

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

В России лекарственный арсенал лечения болевого синдрома ограничен: нет пероральных форм морфина с немедленным высвобождением действующего вещества (т.е. короткого действия) для подбора базового обезболивания и купирования прорывной боли, нет таблеток, буккальных и интраназальных форм фентанила для применения при прорывной боли, нет гидроморфона, оксикодона, а также пластырей, не лицензирован метадон для применения у детей, нет наркотических анальгетиков, которые можно использовать у детей младше двух лет, не регламентирована возможность подкожной или внутривенной постоянной инфузии морфина на дому [20]. Не опубликованы данные о расчетных нормативах потребности в наркотических лекарственных средствах на одну койку в год у детей, получающих паллиативное лечение на дому или в стационаре. Кроме того, в РФ продолжают применять ряд синтетических опиатов для купирования хронической боли, которые не рекомендованы ВОЗ для использования у детей в силу отсутствия больших рандомизированных исследований и небезопасности их применения в педиатрической практике, в частности, трамадол (не лицензирован для педиатрической практики во многих странах) и тримеперидин (промедол,

Таблица 1. **Ненаркотические анальгетики, применяемые внутрь у детей, не получавших ранее опиоидных анальгетиков***

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

*Здесь и в табл. 2–4: дети со сниженной массой тела имеют более высокую вероятность развития токсических эффектов при стандартных дозах в связи с меньшим количеством глютамина;** максимум 1 г на введение.

который следует использовать только для лечения острой боли). Однако в последнее время в РФ наметились положительные тенденции как в организации производства и закупки детских лекарственных форм препаратов, так и в нормативно-правовом регулировании практики назначения, выписывания, выдачи и хранения наркотических препаратов [21, 22].

Мы приводим рекомендации ВОЗ (2012) [1], Международной сети по паллиативной помощи детям (International Children's Palliative Care Network – ICPCN) [23] и Ассоциации педиатрической паллиативной медицины (Association for Paediatric Palliative Medicine – APPM, 2015) [24] и надеемся, что они станут основными ориентирами для клиницистов и государственно-административных органов, ответственных за внедрение в детскую практику норм адекватного обезболевания у детей в РФ.

В соответствии со стратегией ВОЗ (2012) и дополнениями вышеназванных организаций:

- боль умеренной и сильной интенсивности у детей требует обязательной адекватной коррекции (*строгая рекомендация, низкий уровень доказательности*);
- рекомендуется использовать двухступенчатый подход, основанный на интенсивности болевого синдрома (*строгая рекомендация, низкий уровень доказательности*);
- парацетамол/ибупрофен – препараты выбора на 1-й ступени, используются для лечения слабо выраженной боли (*строгая рекомендация, низкий уровень доказательности*);
- морфин – препарат выбора на 2-й ступени, должен быть всегда доступен на всех этапах медицинской помощи (*строгая рекомендация, низкий уровень доказательности*);
- вводить анальгезирующий препарат следует через определенные интервалы времени (по часам);
- необходимо использовать подходящий путь введения (преимущественно пероральный прием), внутримышечного пути введения стоит избегать (*строгая рекомендация, низкий уровень доказательности*);
- рекомендуется индивидуализация лечения в соответствии с потребностями ребенка;
- альтернативные морфину наркотические препараты следует подбирать, исходя из соображений безопасности, доступности, стоимости и приемлемости, включая также факторы, связанные с пациентом (*строгая рекомендация, низкий уровень доказательности*);
- необходимо иметь в наличии лекарственные формы морфина для перорального приема как с немедленным высвобождением действующего вещества, так и с пролонгированным высвобождением (*строгая рекомендация, низкий уровень доказательности*);
- смена наркотического анальгетика и/или пути его введения у детей рекомендуется при недостаточном обезболи-

вающим эффектом, сочетающемся с непереносимыми побочными эффектами (*строгая рекомендация, низкий уровень доказательности*).

- кроме морфина, должны быть доступны другие наркотические анальгетики и/или их формы (*строгая рекомендация, низкий уровень доказательности*).

Дозы и режим назначения ненаркотических анальгетиков приведены в табл. 1. При использовании ацетаминофена ректально доза насыщения составляет 30 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза – по 20 мг/кг каждые 4–6 ч. При печеночной и почечной недостаточности необходимо снизить дозу и увеличить интервалы до 8 ч [1, 9, 10]. Внутривенное введение ацетаминофена, которое достаточно широко применяют в России, в рекомендациях ВОЗ не описано.

Характеристика наркотических анальгетиков

Дозы и режим назначения наркотических анальгетиков у детей разного возраста приведены в табл. 2–4.

Морфин – сильный наркотический препарат, применяют для лечения умеренной и сильной боли. Существуют следующие формы морфина: таблетки с немедленным высвобождением действующего вещества, таблетки и гранулы с пролонгированным действием препарата, раствор для приема внутрь, раствор для инъекций [1, 10]. Препараты морфина пролонгированного действия нельзя делить, измельчать или разжевывать, подкожные инъекции не рекомендуются пациентам с отеками [1]. При необходимости проводят продленную подкожную или внутривенную инфузию через установленные подкожно или внутривенно порты и венозные катетеры. Для подкожного титрования морфина можно применять инсулиновые помпы. В РФ для использования у детей старше двух лет доступен раствор для инъекций – морфина гидрохлорид короткого действия, у детей старше 2,5 года – морфина сульфат пролонгированного действия [20]. Для пересчета дозы морфина короткого действия (с немедленным высвобождением действующего вещества), вводимого внутривенно, на пероральную дозу морфина короткого действия суточную дозу делят на 2. После использования начальной дозы дальнейшее введение препарата корректируют до достижения эффективного обезболивания (т.е. максимальную дозу не ограничивают) [1, 9, 10]. При этом максимальное повышение дозы в амбулаторных условиях не должно превышать 50% в сутки (в том числе и при коррекции прорывной боли). При регулярном введении морфина необходимы препараты для лечения прорывной боли (*строгая рекомендация, очень низкий уровень доказательности*). Для лечения прорывной боли используют 5–10% (или 1/6) от постоянной суточной базовой (или так называемой основной) дозы морфина или

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

корректируют базовую дозу, если прорывные боли возникают вновь и требуется более двух раз в сутки введение «резервной» дозы для купирования прорывной боли [1, 9, 10]. При этом необходимо помнить, что действие морфина наступает через 30 мин после приема, поэтому дозу для купирования прорывной боли следует вводить не ранее, чем через 30 мин от предыдущего приема препарата [9]. Лечение прорывной боли должно осуществляться препаратами короткого действия.

Переход на прием пролонгированных форм морфина следует осуществлять не ранее, чем через 1 сутки после достижения стойкого анальгезирующего эффекта на препаратах морфина короткого действия. Для расчета разовой дозы морфина пролонгированного действия необходимо суточную дозу морфина короткого действия, принимаемую в данный момент перорально, разделить на 2 [1, 9, 10].

Увеличение основной дозы морфина проводят по следующей схеме [9]: суммируют все дозы морфина, принятые за последние 24 ч для купирования прорывной боли, и делят полученную сумму на 6, затем увеличивают на это количество препарата каждую регулярную дозу, принимаемую каждые 4 ч. Следует помнить, что при этом нужно увеличить и дозу препарата для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы. Приводим пример увеличения базовой дозы морфина. Ребенок, у которого базовая (основная) доза морфина составляла 5 мг каждые 4 ч (т.е. 30 мг в сутки), на протяжении последних 24 ч получил дополнительно 2 резервные дозы по 5 мг для купирования прорывной боли. Общая доза морфина для купирования прорывной боли за 24 ч составила 10 мг, делим это количество на 6 и получаем 1,67 мг. Затем увеличиваем на это количество препарата каждую регулярную дозу препарата, т.е. к 5 мг прибавляем 1,67 мг, получаем 6,67 мг и округляем до 7 мг. Таким образом, регулярная доза морфина составляет 7 мг каждые 4 ч, суточная базовая доза морфина – 42 мг, а для купирования прорывной боли следует использовать резервную дозу морфина 7 мг.

Отмена морфина и других наркотических анальгетиков: после кратковременной терапии (7–14 суток) дозу можно уменьшать на 10–20% от начальной дозы каждые 8 ч, постепенно увеличивая при этом интервалы между введениями. После длительного лечения допускается снижение дозы не более чем на 10–20% в неделю [1]. Можно также отменять морфин путем снижения дозы на $\frac{1}{3}$ каждые 3 дня [9].

Нежелательные явления морфина: нарушение функции почек (необходимо снижение дозы на 25–50% или смена на другой наркотический анальгетик), нарушение функции печени (в таком случае не стоит назначать морфин или необходимо снизить дозу, или отменить препарат), седативный эффект (купируется самостоятельно после 2–3 дней приема препарата), тошнота и рвота (купируется приемом галоперидола, противорвотных препаратов), запоры (необходима профилактика слабительными), зуд кожи (рекомендуется смена наркотического анальгетика, местная терапия), задержка мочеиспускания (довольно редко, может потребоваться катетеризация мочевого пузыря), угнетение дыхания (дозозависимый эффект), редко наблюдается неадекватная секреция антидиуретического гормона [1, 9, 10]. При передозировке наркотических анальгетиков в качестве антидота используют налоксон, проводится посиндромная терапия.

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

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

Фентанил – препарат 2-й линии, применяют при умеренной и сильной боли. Существуют следующие формы фентанила: таблетки для рассасывания, пластырь с пролонгированным действием, раствор для инъекций, пастилки с аппликатором для введения через слизистую оболочку полости рта, интраназальный спрей [1, 10]. Пластырь резервуарного типа не рекомендуется разрезать в связи с возможностью передозировки [1]. В РФ для использования у детей доступен только раствор для инъекций, для вводного наркоза и премедикации [20]. После использования начальной дозы дальнейшее введение препарата следует корректировать до достижения эффективного обезболивания (т.е. максимальную дозу не ограничивают) [1, 9, 10]. При этом максимальное повышение дозы в амбулаторных условиях не должно превышать 50% в сутки. Для коррекции прорывной боли у детей старше двух лет и с массой тела более 10 кг используют таблетки для рассасывания в разовой дозе 15–20 мкг (максимум 400 мкг); если каждый день необходимо купировать прорывную боль более 4 раз, необходимо скорректировать базовую дозу [1].

Фентанил пролонгированного действия (в пластырях) рекомендуется использовать у детей старше двух лет с толерантностью к морфину, получавших его перорально в дозе не менее 45 мг в сутки, что соответствует самой низкой дозе в виде пластыря 12 мкг/ч (или больше на основе пересчета эквивалентной дозы фентанила). Таким образом, доза (размер) фентанилового пластыря зависит от дозы морфина, принимаемого перорально. Так, доза морфина 90 мг в сутки соответствует дозе фентанила в виде пластыря 25 мкг/ч, доза морфина 180 мг в сутки – дозе фентанила в виде пластыря 50 мкг/ч, доза морфина 270 мг в сутки – дозе фентанила в виде пластыря 75 мкг/ч, доза морфина 360 мг в сутки – дозе фентанила в виде пластыря 100 мкг/ч. Перед переходом на фентанил в виде пластыря ребенок должен получать стабильное обезболивание наркотическим анальгетиком короткого действия как минимум в течение 24 ч (с дополнительными дозами при прорывной боли). При использовании фентанила в виде пластыря необходимо 24–48 ч до достижения максимальной терапевтической дозы препарата. Поэтому другие анальгетики, такие как морфин, следует использовать, как минимум, в течение 12 ч после первого наклеивания пластыря [1, 9, 10].

Гидроморфон показан как препарат 2-й линии для лечения умеренной и сильной боли. Гидроморфон в 7,5 раза сильнее морфина. Существуют следующие формы гидроморфона: таблетки, капсулы, раствор для приема внутрь, раствор для инъекций [1, 10]. В РФ препарат не зарегистрирован [20]. После использования начальной дозы дальнейшее введение препарата нужно скорректировать до достижения эффективного обезболивания (т.е. максимальную дозу не ограничивают) [1, 9, 10]. При этом максимальное повышение дозы в амбулаторных условиях не должно превышать 50% в сутки. В связи с тем, что дозы гидроморфона для перорального приема и внутривенного введения значительно различаются, следует соблюдать осторожность при переходе с одного пути введения на другой. При переходе с перорального приема морфина на гидроморфон для перорального приема рекомендуется соотношение 5 : 1, т.е. доза гидроморфона должна составлять 1/5 от дозы морфина; при

переходе с перорального приема гидроморфона на пероральный прием морфина соотношение должно быть 1 : 4, т.е. доза морфина должна быть в 4 раза больше дозы гидроморфона. При переходе с парентерального введения гидроморфона на пероральный прием дозу препарата постепенно повышают почти в 5 раз в связи с тем, что эффективность перорального приема препарата меньше, чем при парентеральном введении [1].

Метадон показан при умеренной и сильной боли, не купирующейся другими наркотическими анальгетиками. Существуют следующие формы метадона: таблетки, раствор для приема внутрь и для инъекций [1, 10]. В РФ препарат не зарегистрирован [20]. Метадон имеет сложную фармакокинетику и длительный период полураспада, поэтому должен использоваться врачами, имеющими опыт работы с препаратом. Перерасчет доз метадона вариателен, зависит от предшествующих доз и длительности использования других наркотических анальгетиков. Подбор дозы и перевод с морфина на метадон должен происходить только в стационарных условиях при условии мониторинга за частотой сердечных сокращений и частотой дыхания в течение не менее 12 дней. После использования начальной дозы дальнейшее введение метадона следует скорректировать до достижения эффективного обезболивания (т.е. максимальную дозу не ограничивают) [1, 9, 10]. После того, как достигнуто стабильное обезболивание (обычно через 2–3 суток происходит насыщение тканей), рекомендуется снизить дозу на 50% для уменьшения нежелательных явлений, далее при необходимости повышать дозу можно 1 раз в 5–7 дней на 50%. Доза для купирования прорывной боли составляет 5–10% от суточной дозы метадона [1, 10].

Оксикодон – наркотический анальгетик 2-й линии для купирования сильной и умеренной боли. По структуре препарат почти не отличается от морфина, но значительно превосходит его по стоимости [10]. Существуют таблетки с немедленным высвобождением вещества и пролонгированного действия, раствор для приема внутрь [1, 10]. В РФ препарат не зарегистрирован [20]. Принципы назначения (в том числе и при прорывной боли) и отмены препарата аналогичны таковым при использовании морфина. При переводе с перорального приема морфина на пероральный прием оксикодона рекомендуется соотношение 1,5 : 1 (например, 15 мг морфина соответствуют 10 мг оксикодона) с последующим повышением дозы до получения обезболивающего эффекта [1].

Слабый наркотический анальгетик кодеина фосфат не рекомендован для использования у детей и не должен применяться вместе с такими сильными наркотическими анальгетиками, как морфин [1]. В настоящее время показано, что эффективность кодеина фосфата зависит от количества сформировавшегося метаболита кодеина, которое обусловлено экспрессией гена *CYP2D6*, участвующего в биотрансформации кодеина. Известно, что экспрессия гена *CYP2D6* зависит от возраста (до 5 лет снижена) и этнической группы (7–10% жителей Кавказа, 9% британцев, 2% азиатов, 30% населения Гонконга и 1% арабов плохо метаболизируют кодеин), поэтому у указанных групп населения обезболивание кодеина фосфатом неэффективно. Есть индивидуумы, у которых наоборот очень быстро метаболизируется кодеин (29% населения Эфиопии, 1% населения Германии,

Швеции, Китая), в результате чего у них существует риск серьезной опиоидной токсичности за счет неконтролируемого превращения кодеина в морфин [1].

В лечении хронической (персистирующей) боли у детей применяют адьювантные средства. Известно об использовании глюкокортикостероидов, бисфосфонатов, кетамина, противосудорожных средств, антидепрессантов [1–4, 8–10].

Глюкокортикостероиды используют при повышении внутричерепного давления, болях в костях, инфильтрации и сдавлении нервов. Преднизолон назначают из расчета 1–2 мг/кг в сутки [9]. Тем не менее использование глюкокортикостероидов для лечения болевого синдрома не рекомендовано ВОЗ в связи с многочисленными нежелательными явлениями и отсутствием исследований по их применению как адьювантов для лечения боли у детей (*нестрогая рекомендация, очень низкий уровень доказательности*) [1].

Применение бисфосфонатов в качестве адьювантного средства для лечения боли в костях не рекомендуется также в связи с отсутствием исследований и доказательств их эффективности (*нестрогая рекомендация, очень низкий уровень доказательности*) [1].

Трициклические антидепрессанты (амитриптилин) применяют для лечения нейропатической боли. Доза зависит от возраста: в возрасте 2–12 лет трициклические антидепрессанты назначают из расчета 0,2–0,5 мг/кг (максимум 25 мг) на ночь. При необходимости дозу можно увеличить до 1 мг/кг 2 раза в сутки, в возрасте 12–18 лет рекомендуемая доза составляет 10–25 мг на ночь, при необходимости дозу можно максимально увеличить до 75 мг. Препараты предпочтительно использовать у детей более старшего возраста из-за высокого риска нежелательных явлений [9, 10]. В связи с риском развития нежелательных явлений и отсутствием исследований у детей по оценке безопасности и эффективности трициклических антидепрессантов для лечения боли рекомендации по их использованию не даны [1].

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

Не проводилось исследований и по применению кетамина в субанестетических дозах как адьювантного средства при лечении наркотическими анальгетиками рефрактерной нейропатической боли у детей [1].

Бензодиазепины и баклофен обычно используют как средства при лечении боли, вызванной мышечным спазмом или спастичностью [4, 9, 10]. Однако в рекомендациях ВОЗ (2012) не содержится указаний об их использовании, поскольку исследований у детей не проводилось [1].

Другие виды лечения боли используют в зависимости от ситуации, часто в комбинации с другими препаратами или при неэффективности базового обезболивания.

Таким образом, лечение персистирующей боли у детей должно проводиться независимо от вида основного заболевания. Принципы применения обезболивающих препаратов как у детей с онкологическими, так и с неонкологическими заболеваниями одинаковы. Для проведения адекватного обезболивания у детей на сегодняшний день в России

доступны основные виды ненаркотических и наркотических анальгетиков. Для правильного их применения от врача требуются определенные знания и навыки.

Литература

1. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. WHO; 2012. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44540/1/9789241548120_Guidelines.pdf
2. Hain R, Jassal SS. Paediatric palliative medicine. Oxford specialist handbooks in paediatrics. Oxford university press, 2010;35-87.
3. Goldman A, Hain R, Liben S. Oxford text book of palliative care for children. 2nd ed. Oxford university press, 2012.
4. Jassal SS. Basic symptom control in pediatric palliative care: the Rainbows Children's Hospice Guidelines. 8th ed. ACT (Association for Children's Palliative Care); 2011. Available at: http://www.togetherforshortlives.org.uk/professionals/resources/2434_basic_symptom_control_in_paediatric_palliative_care_2011
5. Craig F, Abu-Saad Huijer H, Benini F, Kuttner L, Wood C, Feraris PC, Zernikow B. IMPaCCT: standards of paediatric palliative care. Schmerz. 2008;22(4):401-8.
6. Fraser LK, Miller M, Hain R, Norman P, Aldridge J, McKinney PA, et al. Rising national prevalence of life-limiting conditions in children in England. Pediatrics. 2012;129(4):e923-9.
7. IASP task force on taxonomy. Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. In: Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of chronic pain, 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994;209-14.
8. WHO. Guidelines for analgesic drug therapy. In: Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva: WHO/IASP, 1998;24-8.
9. Оценка и ведение болевого синдрома у детей. Краткий курс компьютерного обучения, включающий рекомендации ВОЗ 2012 года по обезболиванию. Пер. с англ. М.: П.Валент, 2014.
10. Сэтбир Сингх Джессэл и др., ред. Формуляр лекарственных средств в паллиативной педиатрии. Пер. с англ. М.: Издательство «Проспект», 2013.
11. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, McMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. Neonatal Netw. 1993;12(6):59-66.
12. Voepel-Lewis T, Zanolli J, Dammeyer J, Merkel S. Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients. Am J Crit Care. 2010;19(1):55-61.
13. Thiadens T, Vervat E, Albertyn R, Van Dijk M, Van As AB. Evaluation of pain incidence and pain management in a South African paediatric trauma unit. S Afr Med J. 2011;101(8):533-6.
14. Faces Pain Scale. Available at: <http://boneandspine.com/faces-pain-scale-revised>.
15. Wong-Baker FACES Pain Rating Scale. Pain Assessment Tool. Available at: <http://www.wongbakerfaces.org/wp-content/uploads/2009/11/FACES-body-assessment-tool.pdf>
16. Pain assessment and measurement guidelines. Available at: https://www.mcgill.ca/anesthesia/files/anesthesia/mch_pain_guidelines.pdf
17. Visual Analog Scale (VAS). Available at: <http://www.partnersagainstpain.com/printouts/A7012AS1.pdf>
18. <http://www.cancer.gov/publications/patient-education/paincontrol.pdf>
19. Paediatric Pain Profile. Available at: <http://www.ppprofile.org.uk>
20. Регистр лекарственных средств 2014 года. Режим доступа: www.rlsnet.ru
21. Приказ Минздрава России № 1175н от 20.12.2012 «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а так же форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». Режим доступа: <http://www.rg.ru/2013/07/03/lekarstva-dok.html>
22. Постановление Правительства РФ от 29.03.2014 № 249 «О внесении изменений в правила хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров». Режим доступа: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/32749.html>

23. International Children's Palliative Care Network. Available at: www.icpcn.org
24. Association for Paediatric Palliative Medicine Master Formulary. 3rd ed. 2015. Available at: <http://www.appm.org.uk/resources/APPM+Master++Formulary+2015+protected.pdf>

References

1. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. WHO; 2012. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44540/1/9789241548120_Guidelines.pdf
2. Hain R, Jassal SS. Paediatric palliative medicine. Oxford specialist handbooks in paediatrics. Oxford university press, 2010;35-87.
3. Goldman A, Hain R, Liben S. Oxford text book of palliative care for children. 2nd ed. Oxford university press, 2012.
4. Jassal SS. Basic symptom control in pediatric palliative care: the Rainbows Children's Hospice Guidelines. 8th ed. ACT (Association for Children's Palliative Care); 2011. Available at: http://www.togetherforshortlives.org.uk/professionals/resources/2434_basic_symptom_control_in_paediatric_palliative_care_2011
5. Craig F, Abu-Saad Huijjer H, Benini F, Kuttner L, Wood C, Feraris PC, Zernikow B. IMPaCCT: standards of paediatric palliative care. *Schmerz*. 2008;22(4):401-8.
6. Fraser LK, Miller M, Hain R, Norman P, Aldridge J, McKinney PA, et al. Rising national prevalence of life-limiting conditions in children in England. *Pediatrics*. 2012;129(4):e923-9.
7. IASP task force on taxonomy. Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. In: Merskey H, Bogduk N, eds. *Classification of chronic pain*, 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994;209-14.
8. WHO. Guidelines for analgesic drug therapy. In: *Cancer pain relief and palliative care in children*. Geneva: WHO/IASP, 1998;24-8.
9. Otsenka i vedenie bolevogo sindroma u detei. Kratkii kurs komp'yuternogo obucheniya, vklyuchayushchii rekomendatsii VOZ 2012 goda po obezboivaniyu. Per. s angl. Moscow: "R.Valent" Publ., 2014. (In Russian).
10. Setbir Singkh Dzhessel et al., red. *Formulyar lekarstvennykh sredstv v palliativnoi pediatrii*. Per. s angl. Moscow: "Prospekt" Publ., 2013. (In Russian).
11. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, McMurray SB, Dulberg C. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw*. 1993;12(6):59-66.
12. Voepel-Lewis T, Zanutti J, Dammeyer J, Merkel S. Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients. *Am J Crit Care*. 2010;19(1):55-61.
13. Thiadens T, Vervat E, Albertyn R, Van Dijk M, Van As AB. Evaluation of pain incidence and pain management in a South African paediatric trauma unit. *S Afr Med J*. 2011;101(8):533-6.
14. Faces Pain Scale. Available at: <http://boneandspine.com/faces-pain-scale-revised>.
15. Wong-Baker FACES Pain Rating Scale. Pain Assessment Tool. Available at: <http://www.wongbakerfaces.org/wp-content/uploads/2009/11/FACES-body-assessment-tool.pdf>
16. Pain assessment and measurement guidelines. Available at: https://www.mcgill.ca/anesthesia/files/anesthesia/mch_pain_guidelines.pdf
17. Visual Analog Scale (VAS). Available at: <http://www.partnersagainstpain.com/printouts/A7012AS1.pdf>
18. <http://www.cancer.gov/publications/patient-education/paincontrol.pdf>
19. Paediatric Pain Profile. Available at: <http://www.ppprofile.org.uk>
20. Registr lekarstvennykh sredstv 2014 goda. Available at: www.rlsnet.ru. (In Russian).
21. Prikaz Minzdrava Rossii № 1175n ot 20.12.2012 «Ob utverzhdenii poryadka naznacheniya i vypisyvaniya lekarstvennykh preparatov, a tak zhe form retsepturnykh blankov na lekarstvennye preparaty, poryadka oformleniya ukazannykh blankov, ikh ucheta i khraneniya». Available at: <http://www.rg.ru/2013/07/03/lekarstva-dok.html>. (In Russian).
22. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 29.03.2014 № 249 «O vnesenii izmenenii v pravila khraneniya narkoticheskikh sredstv, psikhotropnykh veshchestv i ikh prekursorov». Available at: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/32749.html>. (In Russian).
23. International Children's Palliative Care Network. Available at: www.icpcn.org.
24. Association for Paediatric Palliative Medicine Master Formulary. 3rd ed. 2015. Available at: <http://www.appm.org.uk/resources/APPM+Master++Formulary+2015+protected.pdf>