РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО припинення лікування опіоїдними аналгетиками

Для лікування болю часто призначають тривалу терапію опіоїдами. Зменшення їх дози або припинення приймання може стати складним процесом, навіть якщо потенційна шкода продовження такої терапії переважає передбачувану користь. До вашої уваги представлено огляд клінічних настанов зі скасування приймання опіоїдних аналгетиків, основаних на доказах, які розробила міждисциплінарна група та схвалила Національна рада з охорони здоров'я та медичних досліджень Австралії (NHMRC, 2023). Рекомендації зосереджені на безпечному та ефективному зниженні дозування та припиненні застосування опіоїдів дорослими пацієнтами в межах надання первинної медичної допомоги, основні положення яких викладено у статті A.V. Langford et al. «Clinical practice guideline for deprescribing opioid analgesics: summary of recommendations» видання *Med J Aust* (2023 Jul 17; 219 (2): 80–89).

Застосування опіоїдних аналгетиків: від ескалації до скасування

Біль і пов'язані з ним стани посідають чільне місце серед основних причин інвалідності та тягаря захворювань у всьому світі, причому що п'ятий дорослий віком від 45 років повідомляє про постійний, безперервний біль (GBD, 2020). Упродовж останніх десятиліть у світі спостерігається збільшення приймання рецептурних опіоїдів, які призначають для лікування болю, особливо в країнах Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР). Так, в Австралії понад 1,9 млн дорослих починають терапію опіоїдами щороку, причому більшість рецептів на первинній ланці медичної допомоги виписують для підтримувальної терапії хронічного болю неонкологічної природи (Lalic et al., 2019; Holliday et al., 2015). Хоча опіоїди є ефективним компонентом терапії гострого болю, вони можуть не забезпечувати довгострокового клінічного його полегшення або поліпшення функціональних показників порівняно з плацебо або неопіоїдними препаратами (Busse et al., 2018). До 80 % осіб, які приймають опіоїди ≥ 3 місяці, відчувають побічні ефекти (Kalso et al., 2004). Ескалація вживання опіоїдів і подальша їх шкода визнані проблемою на міжнародному рівні. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила про глобальну мету щодо зменшення серйозної шкоди, пов'язаної з приймання ліків, якої можна уникнути, сформулювавши глобальне завдання «Ліки без шкоди» (WHO, 2017). Припинення приймання ліків — це процес зменшення їх дози або скасування застосування під наглядом медпрацівника для поліпшення клінічних результатів і розв'язання проблеми поліпрагмазії, коли це є доцільним. Фахівці охорони здоров'я визнають, що припинення призначення опіоїдів — складний практичний процес (Langford et al., 2020).

Є нагальна потреба в основаних на доказах рекомендаціях щодо безпечного та ефективного зменшення дози та припинення лікування опіоїдами на первинній ланці медичної допомоги. Нові дані зв'язку між споживанням опіоїдів і передозуванням, випадками суїциду і кризами психічного здоров'я підтверджують потребу в додаткових рекомендаціях щодо припинення лікування цими засобами(Agnoli et al., 2021).

Одинадцять рекомендацій містять поради щодо того, коли, як і для кого слід розглянути можливість припинення приймання опіоїдів, зазначаючи необхідність урахування цілей, цінностей та вподобань кожного пацієнта. Рекомендованою цільовою популяцією є дорослі (≥18 років), яким призначають один або кілька опіоїдів для усунення будь-якого типу болю (наприклад, гострого, хронічного, зумовленого онкозахворюванням, болю наприкінці життя тощо). Пацієнти з розладами, пов'язаними зі вживанням опіоїдів, яким призначено опіоїдну замісну терапію, або ті, хто вживає заборонені опіоїди (наприклад, героїн), не є цільовою популяцією, хоча клінічні характеристики зазначених популяцій можуть збігатися. Цільовою медичною допомогою є первинне медичне обслуговування, однак поточні рекомендації можуть бути застосовані і для інших ланок її отримання. Для укладання цієї настанови застосовано систему класифікації, оцінювання, розроблення та експертизи рекомендацій GRADE щодо достовірності доказових даних (Schünemann et al., 2013).

Основні рекомендації

1. Пацієнтам, яким призначають опіоїдні аналгетики, на момент початку терапії слід розробити план щодо припинення їх приймання (*консенсусна рекомендація*).

План припинення застосування опіоїдних аналгетиків має бути частиною узгодженої тактики лікування болю, зокрема приймання неопіоїдних засобів та/або немедикаментозної стратегії. Оптимізація відповідної неопіоїдної фармакотерапії може поліпшити ефективність лікування болю та сприяти «опіоїдозберігальному» ефекту. Слід розглянути можливість застосування неопіоїдної фармакотерапії та нефармакологічних стратегій, основаних на принципах доказової медицини, у разі, якщо це є доречним, та уникати розвитку залежності від опіоїдів. Перед початком застосування опіоїдів необхідно оцінити та обговорити з пацієнтом очікувану тривалість терапії та в разі потреби повідомити, що це буде обмежений у часі курс лікування, як правило, від кількох днів до кількох тижнів, та обговорити приймання налоксону за призначення опіоїдів.

2. Припиняти приймання опіоїдів для лікування хронічного неонкологічного болю слід за таких умов:
- немає загального та клінічно значущого поліпшення функціонування, якості життя або зменшення болю порівняно з вихідним рівнем
- бракує прогресу в узгоджених терапевтичних цілях
- серйозні або нестерпні побічні ефекти, пов'язані із застосуванням опіоїдів, зокрема у фізичній, психологічній або соціальній сферах (*умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів*).

План припинення лікування, узгоджений пацієнтом, та медпрацівником, може сприяти зниженню дози препарату або повному скасуванню його застосування.

3. Припиняти приймання опіоїдів в осіб, які застосовують їх для лікування хронічного болю після перенесеного онкозахворювання, слід за таких умов:
- немає загального та клінічно значущого поліпшення стану, якості життя чи зменшення болю порівняно з вихідним рівнем
- бракує прогресу в узгоджених терапевтичних цілях
- серйозні або нестерпні побічні ефекти, пов'язані із застосуванням опіоїдів, зокрема у фізичній, психологічній чи соціальній сферах (*консенсусна рекомендація*).

Пацієнти, які перенесли онкологічне захворювання, можуть мати ризик його рецидиву або вторинних злоякісних новоутворень, тому слід ретельно оцінювати ці чинники.

4. Розглядати можливість скасування приймання опіоїдних аналгетиків для лікування хронічного болю, слід за однієї з таких клінічних характеристик:
- супутні захворювання, які можуть збільшити ризик шкоди, пов'язаної з опіоїдами (як-от порушення дихання або апное уві сні, хронічне обструктивне захворювання легень)
- одночасне застосування лікарських засобів або речовин із седативним ефектом (бензодіазепінів, алкоголю, габапентиноїдів, антипсихотиків та седативних антидепресантів)
- приймання опіоїдів у високих дозах *(консенсусна рекомендація)*.

Приймаючи рішення щодо доцільності припинення терапії опіоїдами у представників популяцій із підвищеним ризиком шкоди, пов'язаної із застосуванням цих препаратів, медпрацівники мають брати до уваги клінічні результати. Слід розглянути реакцію пацієнта на опіоїди, зокрема, щодо функціонування, якості життя, характеру болю та побічних ефектів (*рекомендація 2*). Також необхідна оптимізація медикаментозного ведення супутніх захворювань і загальної схеми лікування, що допоможе зменшити / припинити приймання інших речовин, як-от бензодіазепіни чи алкоголь, на додаток до / замість скасування опіоїдних аналгетиків (у пацієнтів, які приймають супутні ліки, слід переконатися, що це не призводить до збільшення вживання інших речовин зі шкідливим ефектом).

5. Слід уникати припинення лікування в пацієнтів, які приймають опіоїдні аналгетики для зменшення болю або задишки наприкінці життя (*консенсусна рекомендація*).

Пацієнти, які приймають опіоїди, та особи, які їх доглядають, мають бути проінформовані щодо безпечного застосування опіоїдів та контролю пов'язаної з ними шкоди. У разі небажаної сплутаності свідомості, опіоїдної гіпералгезії, неконтрольованого закрепу, сухості у роті, пітливості, свербежу, погіршення функції органів лікар може скасувати призначення опіоїдів тим, хто наближається до кінця життя.

6. Необхідно уникати скасування призначення опіоїдних аналгетиків пацієнтам із тяжким розладом, пов'язаним із їх прийманням, та розглянути перехід на медикаментозне лікування таких розладів (*умовна рекомендація «проти», докази помірної достовірності*).

Втручання може передбачати терапію бупренорфіном або метадоном і стратегії в поєднанні з поведінковою терапією.

7. Слід поступово знижувати дозування опіоїдів. Раптове припинення їх приймання без попереднього зниження дози може збільшити ризики небажаних ефектів (*рекомендація «за», докази з низьким рівнем достовірності*).

Для осіб, які отримували тривалу терапію опіоїдами (упродовж декількох років) або приймали їх у високих дозах, швидкість зниження дози препарату може бути повільнішою для запобігання симптомам відміни. За певних обставин може знадобитися швидше зменшення дози або припинення терапії; метою є безпека пацієнта (наприклад, якщо він зазнав передозування за використання поточної дози). Отже, за цих умов можливо розглянути застосування налоксону.

Якщо пацієнт приймав опіоїди короткочасно (наприклад, менше тижня) або зрідка, їх застосування можна припинити без поступового зменшення дози.

8. Необхідно адаптувати план припинення приймання опіоїдних аналгетиків на основі клінічних характеристик, цілей і вподобань пацієнта (*рекомендація «за», дуже низька достовірність доказів*).

Із часом план лікування може бути скоригований відповідно до поточних потреб пацієнта. У разі припинення приймання опіоїдів слід брати до уваги початкову дозу, доступні лікарські форми опіоїдів (препарати з негайним / модифікованим вивільненням, пероральні або трансдермальні форми), загальну добову дозу та фармакокінетичний профіль препарату. Також можливо спланувати поступове зменшення загальної добової дози до найменшої доступної одиничної. На підхід щодо припинення лікування можуть мати вплив характеристики пацієнта, як-от первинна реакція на опіоїди, попередні спроби та досвід скасування лікування, вік, індекс маси тіла, функції печінки та нирок, супутні захворювання, супутні лікарські засоби, стан психічного здоров'я та психосоціальні чинники. Індивідуалізація тактики припинення приймання опіоїдів може потребувати додаткового моніторингу з боку медпрацівників. Якщо після зменшення дози / припинення терапії (після виключення інших причин) у пацієнта є помітне погіршення функціонування, якості життя або контролю болю, то препарат слід відновити з попередньої мінімальної ефективної дози. Якщо припинення приймання опіоїдів призводить до значних симптомів відміни або помітного погіршення функцій, якості життя або контролю болю, необхідно розглянути можливість призупинення поступового зниження дозування, щоб стабілізувати стан та повторно оцінити больовий статус, діагноз, загальний клінічний статус пацієнта, а також психосоціальні чинники перед відновленням лікування. Припинення призначення опіоїдів не завжди може бути односпрямованим, тому може знадобитися збільшення їх дози.

9. Необхідно регулярно виконувати моніторинг стану пацієнта, який приймає опіоїдні аналгетики, впродовж усього процесу припинення їх приймання (*консенсусна рекомендація*).

Успішність припинення приймання опіоїдів можна оцінити через прогрес цілей, зазначених у плані. Переваги припинення терапії опіоїдними аналгетиками можуть бути не одразу, тож встановлення відповіді щодо зазначених цілей є інформативним. Необхідно відстежувати та документувати когнітивний і функціональний статус пацієнта, його поведінкові та психологічні симптоми, а також динаміку змін упродовж періоду спостереження. Медичні працівники також мають брати до уваги потенційну шкоду продовження / скасування приймання опіоїдів у пацієнтів, які отримують тривале лікування вказаними засобами у високих дозах, відстежуючи суїцидальні думки, проблеми психічного здоров'я та застосування цих препаратів поза призначенням.

За раптового повернення до призначеної раніше вищої дози після припинення приймання опіоїдів слід обговорити з пацієнтом підвищений ризик передозування та розглянути призначення налоксону.

10. Якщо є можливість, необхідно залучити міждисциплінарну та мультидисциплінарну допомогу, а також мультимодальний підхід, який передбачає немедикаментозні стратегії та стратегії самоконтролю для скасування застосування опіоїдів (*умовна рекомендація «за», низька достовірність доказів*).

Міждисциплінарні або мультидисциплінарні програми догляду пацієнтів, які приймають опіоїдні аналгетики, допомагають забезпечити мультимодальний підхід до цього процесу (один із ключових аспектів успішного лікування завдяки використанню різних методів і технік, що доповнюють один одного).

11. Для підтримки припинення приймання опіоїдних аналгетиків необхідно розглянути супутні заходи, основані на доказах (*умовна рекомендація «за», дуже низька достовірність доказів*).

Доцільність супутніх втручань для припинення застосування опіоїдів має бути обговорена з пацієнтом з урахуванням його клінічного статусу, уподобань, життєвого досвіду, цінностей та вартості альтернативних методів лікування.

Резюме доказів і ключові клінічні питання

Докази, на яких ґрунтуються поточні рекомендації, мають переважно дуже низький або низький рівень доказовості. Це свідчить про необхідність подальших досліджень щодо ефективності тактики припинення приймання опіоїдів. Так, одне із ключових клінічних питань стосується переваг і потенційної шкоди скасування призначення опіоїдів. Відомо, що близько 5 % пацієнтів, які раніше не приймали опіоїди, та яким уперше їх призначили за рецептом, переходять на тривале застосування (Deyo et al., 2017). З іншого боку, на початку лікування опіоїдами призначення ліків курсом < 7 днів може зменшити ймовірність ненавмисного тривалого приймання, що акцентує на важливості планування припинення їх застосування (*рекомендація 1*). Нині отримано слабкі доказові дані на підтримку ефективності домовленостей між пацієнтом і лікарем щодо зменшення ймовірності зловживання опіоїдами (McAuliffe Staehler et al., 2020).

Послідовні доказові дані з низьким рівнем достовірності свідчать, що середні показники інтенсивності болю та функціональні значення поліпшилися або суттєво не змінилися для більшості пацієнтів із хронічним болем неонкологічної природи, які зменшили або припинили застосування опіоїдів (Garland et al, 2014; Frank et al., 2017; Mackey et al., 2020). Зменшення болю після скасування призначення опіоїдів було ефективнішим для тих, хто приймав вищі дози цих препаратів на базовому рівні порівняно з тими, хто отримував нижчі початкові дози. Представлені звіти про показники якості життя в оглядах були неоднорідними, але є повідомлення про ймовірність поліпшення якості життя завдяки припиненню приймання опіоїдів (*рекомендація 2*) (Frank et al., 2017; Mackey et al., 2020; Mathieson et al., 2020).

У деяких оглядах ідеться про зменшення частоти пов'язаних з опіоїдами несприятливих ефектів (сухість у роті тощо) для груп втручання порівняно з контрольними, але серйозна шкода, пов'язана з припиненням приймання опіоїдів, залишається невизначеною (Hassan et al., 2020). Є докази на користь того, що скорочення вживання опіоїдів, особливо раптове або мимовільне, може збільшити ризик вживання психоактивних речовин, емоційної дисрегуляції, передозування опіоїдів і випадків самогубства (Oliva et al., 2020; Agnoli et al., 2021). Дані щодо вживання опіоїдів у популяції онкологічних хворих містять обмежені докази на підтримку безпеки та ефективності тривалого вживання цих препаратів

(LeVoir et al., 2021). Натомість у зазначеній популяції виявлено побічні ефекти внаслідок тривалого застосування опіоїдних аналгетиків, зокрема сексуальну дисфункцію, вплив на імунну систему, втому та остеопороз, а також вищі показники зловживання опіоїдами, які відпускають за рецептом, порівняно з особами без раку (*рекомендація 3*) (Jairam et al., 2020). Бракує також доказів щодо переваги та шкоди внаслідок припинення приймання опіоїдів у певних групах населення, зокрема, у пацієнтів із супутніми захворюваннями, що може збільшити ризик шкоди, пов'язаної із застосуванням цих препаратів (наприклад, хронічне обструктивне захворювання легень; одночасне вживання ліків або речовин із седативним ефектом; високі дози призначених опіоїдів), хоча є докази підвищеного ризику шкоди, пов'язаної із застосуванням опіоїдних аналгетиків у кожній із визначених груп (*рекомендація 4*) (Campbell et al, 2015). Опіоїди призначають для полегшення болю та/або задишки в пацієнтів наприкінці життя, втім, недостатньо доказів, щоб повідомити про переваги та шкоду припинення призначення опіоїдів для цієї групи осіб (*рекомендація 5*) (Langford et al., 2023).

За поточними клінічними настановами неприпинення приймання опіоїдів слід розглядати як окрему стратегію для пацієнтів із розладами, пов'язаними зі вживанням опіоїдних аналгетиків (Bruneau et al., 2018). Докази помірного рівня вказують на те, що для осіб із серйозними розладами через вживання опіоїдів, припинення їх призначення, якщо воно здійснюється без надання доступу до тривалого підтримувального лікування, пов'язане з підвищеним ризиком шкоди та смерті внаслідок передозування наркотичними речовинами. Лікування опіоїдними агоністами або частковими агоністами (метадоном) або підтримувальна терапія бупренорфіном є ефективнішими для запобігання рецидиву, ніж скасування приймання опіоїдів (*рекомендація 6*) (Dowell et al., 2016).

Наступне ключове клінічне питання стосується ефективного плану припинення призначення опіоїдів. Серед несприятливих фізичних, психологічних та соціальних наслідків різкого скорочення або припинення приймання опіоїдів — ефекти відміни, загострення болю, зниження якості життя, психологічний дистрес, госпіталізація, випадкове передозування та самогубство (Hallvik et al., 2022). Ознаки та симптоми відміни (наприклад, зловживання, занепокоєння, безсоння, біль у животі, блювання, діарея, потовиділення, мідріаз, тремор, тахікардія), ймовірно, виникатимуть у разі раптового скасування опіоїдів (Lerner et al., 2019).

У когортному дослідженні за участю осіб, які отримували морфін перорально у дозуванні ≥ 120 мг, встановлено, що кожен додатковий тиждень поступового зменшення дози до остаточного припинення його застосування асоціювався зі зниженням на 7 % ризику звернення до відділення невідкладної допомоги або госпіталізації через приймання опіоїдів (*рекомендація 7*) (Mark et al., 2019). Бракує достатніх доказів, щоб визначити, які індивідуальні характеристики пов'язані з більшим успіхом припинення приймання опіоїдів. Зважаючи на неоднорідність досліджень, що вивчають тактику припинення застосування опіоїдів, і обмежену кількість відповідних звітів і базових характеристик учасників, автори рекомендацій не змогли оцінити порівняльну ефективність різних підходів до процесу скорочення приймання опіоїдів (Bienek et al., 2019). Докази користі та шкоди припинення приймання опіоїдів, що продемонстрували зменшення болю та поліпшення якості життя, переважно отримано в дослідженнях за участю осіб, які добровільно припиняли приймання опіоїдів (Mackey et al., 2020). Докази щодо збільшення ймовірності шкоди (самогубства, передозування, зловживання опіоїдами) у контексті примусового скасування опіоїдів свідчать про доцільність добровільного припинення приймання цих препаратів, якщо це можливо (Darnall et al., 2018). Є докази зв'язку скасування опіоїдних аналгетиків і передозування, суїциду і кризи психічного здоров'я через когнітивні та психологічні ефекти абстиненції (Agnoli et al., 2021; Hallvik et al., 2022). Необхідний ретельний моніторинг упродовж припинення приймання опіоїдів для запобігання потенційній шкоді чи її мінімізації (*рекомендація 9*). Ключове клінічне питання — розроблення та впровадження втручань для полегшення процесу припинення опіоїдів. Є переконливі докази ефективності міждисциплінарних, мультидисциплінарних і мультимодальних підходів у наданні допомоги пацієнтам, які припиняють вживання опіоїдних аналгетиків, із акцентом на немедикаментозних підходах і стратегіях самоконтролю. Нефармакологічні втручання в цих програмах передбачають когнітивну поведінкову терапію, фізіо- та трудову терапію. Пацієнти, які отримували довгострокову терапію опіоїдами та добровільно брали участь в інтенсивних мультидисциплінарних втручаннях лікування болю, що передбачали скорочення приймання цих засобів, відчули зменшення тяжкості болю і поліпшення функціональної здатності (Pollard et al., 2019). Ті, хто скорочував приймання опіоїдів із менш інтенсивними супутніми втручаннями, частіше повідомляли про незмінність характеру болю та погіршення функціональної здатності (*рекомендація 10*) (Frank et al., 2017; Mackey et al., 2020).

Докази щодо ефективності різних супутніх втручань для досягнення припинення приймання опіоїдів при лікуванні хронічного болю були непереконливими та суттєво різнилися між дослідженими групами. Послідовні докази з низькою достовірністю свідчать, що незалежно від втручання, середні показники болю та функціональні показники поліпшилися або суттєво не змінилися для більшості осіб, які зменшили або припинили вживання опіоїдів (He et al., 2019; Mathieson et al., 2020; Ratnayake et al., 2020). Зниження дози опіоїдів за супутніх втручань може супроводжуватися покращенням якості життя, але докази на користь цього є дуже непереконливими (*рекомендація 11*) (Langford et al, 2023).

Висновки

Клінічні рекомендації щодо тактики припинення приймання опіоїдних аналгетиків є першою міжнародною настановою, присвяченою цій проблематиці. Настанова ґрунтується на доказах, які свідчать, що в певних популяціях пацієнтів можливо зменшити приймання опіоїдів і шкоду від них без посилення болю, зберігаючи або поліпшуючи функціональні показники та якість життя. Втім, потрібні докази високої достовірності, щоб підтвердити поточні рекомендації та отримати підстави для укладення майбутніх настанов.

Підготувала ***Олександра Демецька***

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.opioiddeprescribingguideline.com