

Лечение болевого синдрома у онкологических больных

Международная организация по изучению боли (IASP) определяет боль как неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей, или описываемое в терминах такого повреждения. Большинство онкологических пациентов на этапах терапии или при генерализации опухоли испытывают боль, в связи с чем клиницисты должны понимать возможное влияние боли на пациента и купировать её проявления быстро и эффективно.

Причины возникновения боли

Разные этапы развития онкологического заболевания сопровождаются болью. От 30 до 60% онкологических больных отмечают боль, как значимый симптом на этапах диагностики опухолевого процесса, их число увеличивается до 55-95% при генерализации опухоли. Следует различать острую и хроническую боль. Острая боль, обусловленная хирургическим или другим инвазивным вмешательством, может рассматриваться как симптом. Боль, сохраняющаяся в течение длительного времени (3 мес.), можно классифицировать как хронический болевой синдром (ХБС); она становится самостоятельной болезнью и может продолжаться даже после устранения вызвавшей её причины.

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

Длительно существующая боль повышает восприимчивость нервной системы к болевым импульсам, снижает болевой порог восприятия боли, в результате даже слабые стимулы могут вызывать непропорциональный ответ в виде сильной боли (сенситизация ЦНС).

Типы болевых синдромов

Ноцицептивная соматическая боль возникает в результате инвазии опухоли в здоровые ткани с последующей активизацией болевых рецепторов (ноцицепторов) в месте ее локализации, а именно: в костях, коже, подкожной клетчатке, в мышцах и мягких тканях и пр. Эта боль хорошо локализована, может быть проходящей или постоянной, имеет различные описательные

характеристики: тупая или острая, давящая, пульсирующая, дергающая, сверлящая, грызущая, распирающая и пр.

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

Нейропатическая боль является результатом повреждения нервной системы на периферическом или центральном уровне или патологического процесса в соматосенсорной системе. Возникает у 15–70% онкологических больных на разных этапах лечения. Зачастую сопровождается тяжелые ноцицептивные болевые синдромы, но иногда встречается как самостоятельный вид боли после хирургического лечения (постмастэктомический болевой синдром), при проведении химиотерапии (токсическая полиневропатия), после лучевой терапии (лучевой миелит).

«Прорывная боль». Кроме острой и хронической боли синдрома в онкологии (и в паллиативной медицине) выделяют еще особый вид боли – «прорывную боль». У пациентов, получающих пролонгированные опиоидные анальгетики, периодически возникают острые приступы боли (от умеренных до нестерпимых по интенсивности) продолжительностью от нескольких минут до 2 часов и более. Эти приступы прорывных болей могут быть 3-х видов:

- ситуационно обусловленная боль, в результате естественных физиологических причин (опорожнение мочевого пузыря или кишечника, ходьба, кашель);
- спонтанная боль, которая непредсказуема, возникает неожиданно без определенной причины и спонтанная боль, которую можно предвидеть;
- боль вследствие окончания действия дозы основного анальгетика, может возникнуть при нарастании толерантности к препарату или усилении боли в результате прогрессирования болезни.

Прорывные боли могут быть ноцицептивными и/или нейропатическими по своему генезу. Своевременное лечение прорывов боли короткодействующими препаратами способствует лучшему контролю боли, снижает неоправданную эскалацию доз пролонгированных опиоидных препаратов.

Боль является проявлением или симптомом какого-либо заболевания или состояния, поэтому при оформлении медицинской документации используется код по МКБ-10, соответствующий основному заболеванию, который может быть дополнен кодами, свидетельствующими о существовании у пациента боли. Это является важным моментом при дифференциальной диагностике сложных случаев, когда причину боли выявить сразу не удастся. В разделе R52 «Боль, не классифицированная в других рубриках» по МКБ-10 определены следующие виды боли:

R52.0 – острая боль;

R52.1 – постоянная некупирующаяся боль;

R52.2 – другая постоянная боль;

R52.9 – боль неуточненная.

Диагностика болевых синдромов

1. Оценка интенсивности боли должна проводится врачом или медицинской сестрой при каждом визите и осмотре онкологического больного.
2. Интенсивность боли оценивается по нумерологической оценочной шкале (НОШ) или по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), которая не содержит градуировки (рис. 1). Больному предлагается на шкале отметить свое восприятие боли на шкале (от минимальной до нестерпимой), что позволяет затем количественно выразить оценку в процентах от 0 до 100%.
3. Для более точного диагноза оценку интенсивности боли у пациента проводят отдельно: при движении и в состоянии покоя.

Рисунок 1

Шкалы для оценки интенсивности боли



Для получения более полной информации необходимо собрать анамнез боли:

1. число и локализацию очагов боли;
2. длительность предшествующего болевого анамнеза;
3. применяемые анальгетики;
4. эффективность предшествующей терапии боли;
5. влияние боли на физическую активность;
6. влияние боли на продолжительность ночного сна;
7. влияние боли на возможность приема пищи и проч.

Дополнительно следует учитывать и оценивать такие компоненты боли, как страдания и психосоциальные расстройства.

Сопоставив полученные сведения с клинической картиной и данными инструментальных методов обследования, следует определить степень интенсивности боли (слабая, умеренная, сильная).

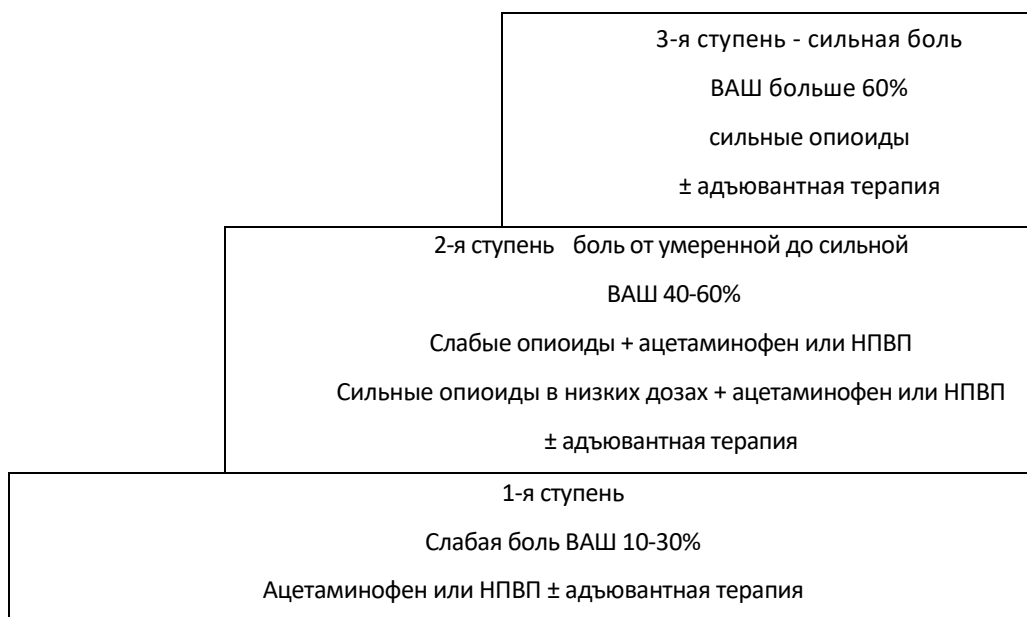
Лечение болевого синдрома

Принципы терапии онкологической боли, провозглашенные ВОЗ в 1996 г., остаются неизменными и актуальными до сих пор, хотя регулярно проводится обновление эссенциального списка рекомендуемых анальгетиков. Лекарственная терапия опиоидными препаратами является основным методом лечения боли в онкологии. Она проводится в соответствии с пятью принципами:

1. «через рот» – неинвазивно, следует исключить инъекции; пероральный путь введения препаратов является предпочтительным, если пациент может глотать;
2. «по часам» – анальгетики следует назначать регулярно по схеме, не дожидаясь усиления боли;
3. «по восходящей» – дозы анальгетиков подбираются от высоких доз слабых препаратов к низким дозам сильных анальгетиков в соответствии с «лестницей обезболивания ВОЗ» (рис. 2);
4. «индивидуально» – с учетом индивидуальных реакций конкретного пациента, с учетом особенностей его физического состояния;
5. «с вниманием к деталям» – нужно следить за эффективностью препаратов, проводить терапию побочных эффектов.

Исследовательский отдел Европейской Ассоциации паллиативной помощи (ЕАПП) в 2012 г. провел научную оценку рекомендаций ВОЗ в части использования опиоидов на основе современных методов доказательной медицины по системе GRADE и опубликовал свои рекомендации под названием «Использование опиоидных анальгетиков для обезболивания при злокачественных новообразованиях: доказательные рекомендации Европейской Ассоциации паллиативной помощи (ЕАПП)», где были пересмотрены и уточнены некоторые положения фармакотерапии онкологической боли, провозглашенные ВОЗ в 1996 г., но основной ее принцип остался прежним: «Дозы анальгетика подбирается, начиная с высоких доз слабых препаратов, переходя к низким дозам более сильных». ЕАПП внесла изменения в препечень препаратов 2-й ступени, где наряду со слабыми опиоидными препаратами рекомендовано применять сильные опиоидные анальгетики в низких дозах (рис 2).

«Лестница обезболивания ВОЗ»



Параллельно с фармакологическими методами обезболивания необходимо использовать в полной мере другие виды терапии, которые способны уменьшить онкологическую боль:

- противоопухолевая лекарственная терапия, введение бисфосфонатов;
- лучевая терапия и др. нефармакологические виды противоопухолевой терапии;
- регионарные методы обезболивания (эпидуральное, интратекальное введение анальгетиков);
- инвазивные нейрохирургические методы (нейроабляция и проч.), при отсутствии эффекта фармакотерапии.

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

Общие принципы терапии онкологической боли.

Ступень 1. Неопиоидные анальгетики +/- вспомогательная терапия.

Интенсивность боли оценивается пациентом в пределах 40% по НОШ (ВАШ).

Пациенту следует назначить неопиоидные анальгетики-ацетаминофен или НПВС.

При выборе препарата следует учитывать гепатотоксичность и нефротоксичность, присущие всем неопиоидным анальгетикам, а также гастротоксичность неселективных НПВС, риски со стороны сердечно-сосудистой системы при применении селективных НПВС.

Применение препаратов первой линии целесообразно сопровождать адъювантной и симптоматической терапией: блокаторы ионной помпы, кортикостероиды, спазмолитики, бензодиазепины, антигистаминные препараты и др.

Ступень 2. Слабые опиоидные + неопиоидные анальгетики +/- вспомогательная терапия.

Пероральный путь введения препаратов является предпочтительным, если пациент может принимать препараты через рот.

Слабые опиоиды используются при умеренно выраженной боли, когда ее интенсивность оценивается пациентом в пределах 40-60 % по НОШ (ВАШ).

Для пациентов со слабой или умеренно выраженной болью, у которых адекватный контроль боли не достигается регулярным пероральным приемом парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), добавление опиоида 2-й ступени (например, кодеина или трамадола) принимаемого перорально, может обеспечить достижение эффективного обезболивания без неблагоприятных побочных эффектов. В качестве альтернативы возможно использование низких доз опиоидов 3-й ступени (например, морфина или оксикодона).

Трамадол (капсулы, таблетки) для терапии умеренной боли 2-й ступени применяется в суточной дозе до 400мг (у лиц старше 75 лет – 300 мг/сут). Разовая доза от 50 мг (в 1 капсуле) до 100 и 200 мг в таблетках ретард (продленного высвобождения до 12 час). Применять его в первое время по мере необходимости (при болях), а затем на регулярной основе. При хорошей переносимости можно назначить дополнительно НПВС, но под контролем возможных побочных эффектов, в сочетании с блокаторами ионной помпы.

Минимальная доза трамадола содержится в комбинированных препаратах на основе трамадола (37,5 мг) и парацетамола (325 мг). Препарат назначается по 1–2 табл., максимально до 8 табл/сут.

Предостережения: трамадол – препарат сложного анальгетического действия:

- является слабым агонистом опиоидных мю-рецепторов, что обуславливает сухость во рту, тошноту, рвоту, метеоризм, боль в животе, повышенное потоотделение, головокружение, головную боль, слабость, повышенную утомляемость, заторможенность и др.;
- блокирует обратный захват норадреналина и серотонина в нейрональных синапсах, в результате чего возможна парадоксальная стимуляция ЦНС: нервозность, возбуждение, тревожность, тремор, спазмы мышц, эйфория, эмоциональная лабильность, галлюцинации, нарушения координации и др.

Лекарственные взаимодействия:

- не совместим в одном шприце с растворами диклофенака, индометацина, фенилбутазона, диазепама, флунизата, нитроглицерина;
- не рекомендуется назначать одновременно с большими дозами трициклических антидепрессантов;
- усиливает действие препаратов, угнетающих ЦНС, и этанола;

- индукторы микросомального окисления (в т.ч. карбамазепин, барбитураты) уменьшают выраженность анальгезирующего эффекта и длительность действия трамадола.

Элиминация: метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, выводится почками – 94% (25–35% в неизмененном виде)

С учетом генетических особенностей активности цитохрома P450, у 8-10% пациентов трамадол не оказывает обезболивающего эффекта.

При неэффективности или при плохой переносимости трамадола следует назначать отечественный опиоидный препарат в неинвазивной форме (субълингвальные таблетки) пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин (просидол) по 20 мг под язык. Препарат предназначен для терапии боли от умеренной до сильной.

Альтернативой просидолу являются или сильные опиоидные анальгетики (морфин, оксикодон, в низких дозах, а также ТТС фентанила 12,5 мкг/ч.

Просидол является отечественным препаратом, синтетическим опиоидным агонистом, по силе действия сопоставим с тримеперидином (промедолом). Хорошо всасывается через слизистую оболочку полости рта, применяется в виде подъязычных (защечных) таблеток по 20 мг.

Особенности: имеет выраженное спазмолитическое, сосудорасширяющее и умеренное противокашлевое действие, не применяется при стоматите, гингивите и других заболеваниях полости рта. Первые дни приема возможна ортостатическая гипотония; не назначается у детей до 18 лет.

Форма выпуска: в таблетках по 20 мг, которые применяют защежно или под язык. Начальная разовая доза 10–20 мг (по ½-1 табл) может быть повышена до 30-40 мг.

Эффект обезболивания начинается через 5–10 мин, максимальная суточная доза при терапии умеренной боли - 120мг, при сильной боли максимально разрешенная доза – 240 мг.

Препаратами выбора при умеренной боли являются малые дозы сильных опиоидных анальгетиков. С учетом зарегистрированных в России препаратов можно использовать два таблетированных препарата:

1. морфин сульфат в таблетках или в капсулах продленного действия. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды - 10 мг дважды в сутки (максимально до 30 мг/сут);
2. оксикодон + налоксон в таблетках продленного действия. Доза препарата 2,5 мг/5 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Стандартная начальная доза составляет 10 мг/5 мг каждые 12 ч, максимально до 20 мг/сут при умеренной боли.

Если пациент не может рассасывать таблетки просидола в полости рта или проглотить препарат, следует:

1. вводить через зонд содержимое капсулы морфина сульфата в дозе 10 мг, смешивая его с жидкой пищей 1-3 раза в сутки (при наличии гастро- или еюностомы)
2. альтернативой морфину сульфату является применение ТТС фентанила 12,5 мкг/ч
3. альтернативой морфину сульфату является применение ТТС бупренорфина 35 мкг/ч
4. использование морфина гидрохлорида 1% подкожно, дробно по 3- 5 мг 2-4 раза в сутки, суммарно до 10 мг/сут. до тех пор, пока не появится возможность получить неинвазивные препараты.

Перечень препаратов для терапии умеренной боли представлен в таблице 1.

Таблица 1.

**Опиоидные анальгетики для терапии умеренной боли
(2-я ступень лестницы обезболивания ВОЗ)**

Препарат	Лекарственная форма	Разовая доза	Суточная доза
Трамадол	Капсулы, таблетки	50 или 100 мг	≤ 400 мг
Просидол	таблетки зашечные	10 или 20 мг	≤ 120 мг
Морфин сульфат	Таблетки продленного действия	10 мг	≤ 30 мг
Морфин сульфат	Капсулы продленного действия	10 мг	≤ 30 мг
Оксикодон+налуксон*	Таблетки продленного действия	5 мг/2,5 мг; 10 мг/20 мг	≤ 20 мг
ТТС фентанила**	Трансдермальная терапевтическая система	12,5 мкг/ч - 1 пластырь на 3 суток	12,5 мкг/ч
ТТС бупренорфина**	Трансдермальная терапевтическая система	35 мкг/ч - 1 пластырь на 3-4 суток	35 мкг/ч

* Препарат зарегистрирован, поступит в IV квартале 2016 г.

** Препарат зарегистрирован, но временно не поставляется.

В качестве коанальгетиков могут дополнительно применяться кортикостероиды, НПВС, парацетамол, спазмолитики, миорелаксанты (толперизон), антиконвульсанты, антидепрессанты, а также бисфосфонаты (при костных метастазах).

Дополнительно к препаратам 2-й ступени целесообразно назначить симптоматическую терапию, уменьшающую побочные эффекты анальгетиков: блокаторы ионной помпы, бензодиазепины, слабительные, противорвотные, антигистаминные препараты и др.

Ступень 3. Сильные опиоидные + неопиоидные анальгетики +/- вспомогательная терапия

Если интенсивность боли, оцененная по НОШ (ВАШ), превышает 60%, доза трамадола 400 мг/сут в сочетании с НПВП или ацетаминофеном не эффективна, просидол 20 мг (подъязычные

табл.) не дает облегчения боли на 4-6 часов, следует начинать терапию сильными опиоидами. Если они были назначены при умеренной боли, нужно повышать дозу препарата до эффективной.

Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии значимых различий между применяемыми для терапии боли сильными опиоидными анальгетиками: морфином, оксикодоном и гидроморфоном, назначаемыми перорально, и позволяют дать лишь частично обоснованные рекомендации по использованию любого из этих трех препаратов в качестве препарата выбора из группы опиоидов 3-й ступени для обезболивания при умеренно выраженной и сильной боли при злокачественных опухолях.

К сильным опиоидам относятся: морфин, оксикодон, фентанил, бупренорфин, гидроморфон, метадон. Из них в России зарегистрированы и поставляются для клинического использования только морфин и оксикодон (таблица 2).

Таблица 2.

Опиоидные анальгетики для терапии сильной боли
(3-я ступень лестницы обезболивания ВОЗ)

Препарат	Лекарственная форма	Дозы	Максимальная суточная доза
Просидол	Таблетки защечные	20 или 40 мг	240 мг
Морфина сульфат	Таблетки продленного действия	30, 60, 100 мг	Нет
Морфина сульфат	Капсулы продленного действия	30, 60, 100 мг	Нет
Оксикодон+налуксон*	Таблетки продленного действия	20 мг/10 мг; 40 мг/20 мг	Нет
ТТС фентанила	Трансдермальная терапевтическая система	25; 50; 75; 100 мкг/ч - 1 пластырь на 3 суток	Нет
ТТС бупренорфина**	Трансдермальная терапевтическая система	35; 52,5; 70 мкг/ч - 1 пластырь на 3-4 суток;	140 мкг/ч

* Препарат зарегистрирован, поступит в IV кв. 2016г.

**Препарат зарегистрирован, но временно не поставляется

Правила назначения опиоидных анальгетиков на 3-й ступени терапии боли:

Всем больным, которые могут принимать препараты через рот, на первом этапе принято назначать пероральные формы морфина в таблетках, растворе, сиропе и др. неинвазивных формах.

В нашей стране зарегистрированы только пролонгированные формы сильных опиоидов: морфин сульфат в капсулах и в таблетках, а также комбинированный препарат оксикодон + налуксон (таблица 2). Опиоидов короткого действия пока нет, но согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации «План мероприятий ("дорожная карта") «Повышение

доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях» морфин в таблетках короткого действия по 5 и 10 мг будет зарегистрирован и появится в клинической практике в IV кв. 2018 г.

Морфина сульфат в таблетках пролонгированного действия (12 часов) следует принимать независимо от приема пищи, но с достаточным количеством жидкости. Таблетку нельзя делить, ее нужно проглатывать целиком, не разламывая и не разжевывая.

Если масса тела пациента менее 50 кг, разовая доза морфина в таблетках продленного действия должна быть уменьшена до 10-20 мг (суточная 30-40 мг). Стартовая доза морфина сульфата пролонгированного действия при переходе со 2-й ступени (при неэффективности трамадола 400 мг/сут в сочетании с неопиоидными препаратами) составляет 30 мг дважды в сутки или всего 60 мг /сут.

Биодоступность морфина при пероральном приеме составляет 30–50%, поэтому разовая доза морфина сульфата 30 мг пролонгированного действия эквивалентна 10 мг морфина, введенного парентерально, но ее эффект продлен до 12 часов.

При недостаточной эффективности морфина 60 мг/сут его дозу повышают ступенчато, используя дополнительно капсулы или таблетки по 10 мг. Алгоритм повышения дозы препарата представлен в разделе терапия «прорвов боли».

Капсулы морфина сульфата продленного действия полностью аналогичны таблеткам морфина продленного действия, но имеют некоторое преимущество для использования у пациентов, испытывающих трудности при глотании или имеющих гастростому. Содержимое капсул состоит из микрогранул, длительность действия которых составляет 12 часов, поэтому капсулу можно раскрыть, микрогранулы смешать с жидкой пищей и вводить в зонд, а также использовать с мягкой едой.

Терапия морфином сопровождается следующими побочными явлениями: тошнота и рвота, головокружение, сонливость, головная боль первые 5-7 дней, а также повышенная потливость, крапивница, кожный зуд. При длительном приеме – запоры, атония мочевого пузыря, гипогонадизм, иммуносупрессия и др.

При передозировке возникают опасные для жизни дозозависимые расстройства: угнетение сознания и дыхания (брадипноэ), вплоть до коматозного состояния, брадикардия, гипотония, угнетение функции печени и почек.

Оксикодон + налоксон в таблетках продленного действия при сильной боли назначается, начиная с дозы 30-40 мг в сутки.

Препарат содержит два опиоидных препарата: оксикодона гидрохлорид – агонист мю-опиоидных рецепторов и налоксон – антагонист опиоидных рецепторов. Оксикодон после приема внутрь имеет высокую абсолютную биодоступность (87%), около 45% связывается с белками плазмы, оказывает выраженное анальгетическое действие; метаболизируется в кишечнике и

печени с образованием активных метаболитов при участии системы цитохрома Р450, которые выводятся почками и кишечником.

Налоксона гидрохлорид при приеме внутрь практически не всасывается (биодоступность – менее 3%); метаболизируется в печени; выводится почками. Благодаря локальному конкурентному воздействию на опиоидные рецепторы в кишечнике, налуксон уменьшает выраженность нарушений функций кишечника, типичных при лечении опиоидами (тошнота, запоры).

Разовые дозы препарата оксикодон + налуксон для терапии сильной боли 10 мг/ 5 мг; 20 мг / 10 мг; 40 мг/ 20 мг. Пациентам, которые принимали опиоиды ранее, могут потребоваться более высокие дозы в зависимости от длительности предыдущей терапии.

Доза препарата 2,5 мг/5 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 80 мг оксикодона гидрохлорида и 40 мг налуксона гидрохлорида.

Трансдермальные терапевтические системы.

Если боль носит постоянный, персистирующий характер, альтернативой пероральным препаратам являются ТТС содержащие сильные опиоидные анальгетики фентанил или бупрнорфин. ТТС являются препаратами первого выбора у пациентов, которые не могут принимать препараты через рот или трансмукозально (защечно или под язык), например, при мукозитах, язвенном или опухолевом поражении слизистой полости рта, у пациентов с гастро- и еюностомами.

Согласно анализу проведенных рандомизированных исследований, не было выявлено никаких достоверных различий в эффективности между препаратами для трансдермального применения и другими опиоидами, однако было отмечено превосходство ТТС в отношении риска развития запора и предпочтений пациентов. Это свидетельствует о том, что в некоторых случаях опиоиды в форме ТТС являются удобными и эффективными обезболивающими средствами у пациентов, ранее не получавших опиоиды 3-й степени. Существующие данные позволяют дать лишь частично обоснованные рекомендации по использованию таких препаратов в качестве предпочтительных опиоидов 3-й степени у некоторых пациентов. Для пациентов, неспособных проглотить препарат, они представляют собой эффективный неинвазивный способ доставки опиоидных анальгетиков.

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) фентанила матриксного типа представляет собой полупрозрачный пластырь, в котором действующее вещество фентанил внедрено в проницаемую мембрану с адгезивным слоем. Такой вариант ТТС не содержит жидкой субстанции с опиоидом и позволяет полностью исключить возможность потери или неконтролируемой утечки опиоида из-за повреждения ТТС. Дозирование ТТС фентанила рассчитывается по скорости его всасывания и напрямую зависит от площади пластыря. При необходимости возможна аппликация нескольких пластырей. Доза фентанила может увеличиваться до достижения обезболивающего эффекта (не имеет потолка анальгетического действия).

Дозы для терапии сильной боли: 25; 50, 75 и 100 мкг/ч. Действие одного пластыря ТТС фентанила длится 72 ч (3 сут). Фентанил - самый сильный опиоидный анальгетик, среди препаратов, предназначенных для терапии хронической боли.

Для перевода пациентов с перорального морфина на ТТС фентанила следует использовать таблицу эквивалентных доз опиоидных препаратов (таблица 3).

Таблица 3

Эквивалентные анальгетические дозы опиоидных анальгетиков

Доза ТТС фентанила мкг/час	Суточная доза перорального морфина
12	30-60
25	60-135
50	135-225
75	225-320
100	315-400
125	400-500
150	500-600
175	585-675
200	675-765
225	765-855

Пластырь наклеивается на сухую, неповрежденную кожу пациента в верхней половине туловища (например, на груди). Допустима аппликация и на конечностях, если нет явлений лимфостаза или нарушения кровообращения. Перед аппликацией кожу достаточно промыть водой и вытереть насухо, без применения спирта или моющих средств. Повторное применение пластыря на этом участке кожи возможно не ранее, чем через 6 дней. После аппликации ТТС максимум эффекта наступает через 18–24 ч, поэтому, в течение первых суток необходимо сохранять прежнюю обезболивающую терапию. ТТС нельзя применять для лечения боли в urgentных состояниях, при повышенной температуре тела, при обильном потоотделении.

Терапия «прорывов боли»

Для экстренной терапии при резком усилении боли на фоне приема морфина в пролонгированных формах («прорыв боли») следует назначить морфин быстрого действия. В этом случае разовая доза морфина составляет 10-15% (или 1/6) от суточной дозы препарата. Некоторые специалисты назначают 5-10% суточной дозы. Более поздние исследования показали, что дотационная доза индивидуальна и должна быть определена путем титрования. Среднее время для купирования боли составляет 15 мин после приема морфина быстрого действия.

Если пациент получает морфина сульфат продленного действия в дозе 60 мг дважды в сутки, то суточная доза составит 120 мг, соответственно разовая доза для терапии «прорыва боли» составит 20 мг морфина перорально. Поскольку в России нет пероральной формы морфина быстрого действия, следует перевести 20 мг перорального морфина в парентеральную форму

(морфина гидрохлорид 1%). С учетом низкой биодоступности морфина дозу 20 мг следует уменьшить в 2-3 раза, и она составит 6-10 мг.

Таким образом, прорывная боль у пациента, получающего 120 мг морфина сульфата продленного действия, может быть купирована 6–10 мг морфина гидрохлорида 1% введенного парентерально. Предпочтительно введение внутривенно через порт или подкожно.

Если в течении суток больному приходится вводить морфин для терапии «прорыва боли» более, чем 4 раза, то следует постепенно повышать дозу морфина продленного действия.

Пациентам, которые не могут по различным причинам получать обезболивание неинвазивными опиоидными анальгетиками, следует назначать морфин парентерально. Имеющиеся данные позволяют дать три четко обоснованных рекомендации: подкожный путь введения является простым и эффективным способом для введения морфина, диаморфина и гидроморфона, его следует рассматривать в первую очередь в качестве альтернативного способа введения у пациентов, неспособных принимать опиоиды перорально или трансдермальным способом; использование внутривенной инфузии целесообразно в том случае, когда подкожное введение препарата противопоказано (например, в связи с периферическими отеками, нарушениями свертывания крови, нарушениями периферического кровообращения, и необходимостью введения больших объемов и высоких доз); при необходимости быстрого достижения обезболивания должно быть использовано внутривенное введение с титрованием дозы опиоида.

Имеющиеся данные позволяют дать четыре слабо обоснованных рекомендации:

1. внутривенные и подкожные инфузии могут быть использованы для достижения оптимального обезболивания у пациентов с невозможностью достижения адекватной анальгезии при пероральном и трансдермальном применении опиоидов;
2. методика анальгезии, контролируемой пациентом, может быть адаптирована для подкожных и внутривенных инфузий опиоидов у пациентов, способных и желающих самостоятельно контролировать введение доз по требованию;
3. при переходе с перорального применения морфина на его подкожное и внутривенное введение, относительная анальгезирующая активность одинакова для обоих способов введения и находится в пределах от 3:1 до 2:1;
4. ректальное применение опиоидов является эффективным, соответствующие лекарственные формы не всегда доступны или для многих пациентов неприемлемы, поэтому данный способ введения опиоидов следует рассматривать только в качестве второй линии.

Нейропатическая боль

При наличии у пациента нейропатического болевого синдрома (например, таксан-индуцированная полинейропатия) или нейропатического компонента болевого синдрома необходимо начинать терапию со специальных патогенетических средств, которыми являются:

- антиконвульсанты (преимущественно габапентиноиды: габапентин и прегабалин);
- антидепрессанты;
- лидокаин (местно в виде крема или пластыря).

Перечень препаратов для терапии нейропатической боли представлен в таблице 3.

У большинства онкологических больных нейропатическая боль сочетается в ноцицептивной (соматической или висцеральной), что делает необходимым сочетать опиоидные анальгетики, НПВП и антинейропатические препараты.

При назначении лекарственных средств разных групп следует помнить о перекрестных взаимодействиях и путях элиминации препаратов (таблица 3).

Таблица 3

Препараты для терапии нейропатической боли

Препарат	Разовая доза мг	Суточная доза мг	Элиминация	Особенности при использовании у онкологических пациентов
Прегабалин	доза 50; 75; 150; 300 мг	300-600	не подвергается метаболизму в печени, выводится в неизменном виде почками до 98%.	Имеет низкую токсичность, наилучший профиль переносимости, чем другие антиконвульсанты. Может усиливать эффекты этанола и лоразепама с осторожностью назначается при почечной недостаточности, заболеваниях поджелудочной железы
Габапентин.	150–300	900-1800 (до 3600)	не подвергается метаболизму в печени, выводится в неизменном виде почками	возможны (в первые дни приема) головокружение, диарея, двоение в глазах, нарушение речи, сонливость антациды (содержащие Al^{3+} и Mg^{2+}) снижают биодоступность на 20%
Окскарбазепин	150–300	900–1800	подвергается метаболизму в печени с образованием активных метаболитов, которые выводятся почками 95%.	высокоэффективен в терапии нейропатической боли орофациальной зоны, имеет меньшую токсичность в сравнении с карбамазепином возможны сонливость, головная боль, головокружение, диплопия, тошнота, рвота, чувство усталости, с осторожностью назначается при почечной и печеночной недостаточности. окскарбазепин и его метаболиты являются индукторами цитохромов CYP3A4 и CYP3A5, ингибиторами цитохрома CYP2C19, что имеет

				следствием большое количество лекарственных взаимодействий.
Карбамазепин	100-200	400-600 до 1600		при длительном приеме возможны лейкопения и агранулоцитоз, имеет самую высокую гепато- и нефротоксичность из всех вышеперечисленных антиконвульсантов. С осторожностью назначается у пациентов пожилого возраста
Амитриптилин	10–25	10–50 до 200 г	подвергается метаболизму в печени с образованием активных метаболитов, которые выводятся почками 80%.	Высокоэффективен, но при длительном приеме возможны лейкопения и агранулоцитоз, имеет самую высокую гепато - и нефротоксичность, кардиотоксичен, гепатотоксичен, нефротоксичен, противопоказан при глаукоме, аденоме предстательной железы и др. Не следует повышать дозу более 25–50 мг в сут, не следует назначать одновременно с трамадолом
Венлафаксин	37,5	70–225	подвергается метаболизму в печени с образованием активных метаболитов, которые выводятся почками 87%.	с осторожностью назначается пациентам с кардиальной патологией, стенокардией, глаукомой, почечной недостаточностью возможны головокружение, астения, слабость, бессонница, повышенная нервная возбудимость, повышение АД, гиперемия кожи.
Дулоксетин.	30–60	60–120	подвергается метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся почками	с осторожностью назначается пациентам с кардиальной патологией, стенокардией, глаукомой, почечной недостаточностью при первых днях приема возможны тошнота, рвота, головокружение, астения, бессонница, повышенная возбудимость, повышение АД, гиперемия кожи

Лидокаин ТТС (пластырь)	от 1 до 3 пластырей, на больное место на 12 ч с последующим перерывом на 12 ч.	не токсичен, не имеет лекарственных взаимодействий, поскольку лидокаин не попадает в системный кровоток	Назначается в качестве препарата первой линии при локальных невропатиях с преобладанием болевых расстройств кожной чувствительности (зонах аллодинии, гипералгезии, патологического зуда и др.). не следует проводить аппликацию пластыря на поврежденную поверхность кожи.
-------------------------	--	---	--

По разным причинам перед смертью боль может становиться «рефрактерной». Решая, что боль становится рефрактерной, клиницист должен осознавать, что дальнейшее применение стандартных подходов не приводит к адекватному обезболиванию, связано с чрезмерными и непереносимыми острыми и хроническими страданиями или вряд ли обеспечит обезбоживание на необходимый период времени. В такой ситуации седация зачастую является единственным методом, способным обеспечить адекватное обезбоживание. Наиболее часто используются опиоиды, нейролептики, бензодиазепины, барбитураты и пропофол. Вне зависимости от используемого препарата (или препаратов) его назначение в первую очередь требует определения дозы, обеспечивающей адекватное обезбоживание, с последующим продолжением терапии для закрепления эффекта.

Приложения

Библиография

1. Oscar ALC. Cancer Pain: pharmacologic, interventional, and palliative approaches. Saunders Elsevier. 2006. 591 p.:13
2. Paice JA, Bell RF, Kalso EA, Soyannwo OA. Cancer pain: from molecules to suffering. IASP Press. 2010. 354 p.
3. IASP, Pain: Clinical Updates Vol. XX, Issue 2 March 2012. Identification and Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer <http://www.iasp-pain.org>
4. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Eur J Pain. 2009;13(4):331–8.
5. Jost L, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5):257–60
6. Cancer-related Breakthrough Pain. Oxford Pain Management Library. Davies A. Oxford University Press. 2006. 113p.
7. Davies AN., et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Eur J Pain. 2009;13:331-338
8. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011;22(suppl 6):69-77

9. American Society of Clinical Oncology Chronic Pain Guidelines 2016. www.asco.org/chronic-pain-guideline
10. World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2nd edn. Geneva, WHO. 1996. 70 p.
11. Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13:58–68
12. Jost L, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):257–60
13. Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesic drugs. In: Bruera E, Higginson IJ, Ripamonti C, von Gunten C. *Textbook of palliative medicine*. London: Edward Arnold Publishers; 2006. p. 402-414
14. Инструкция к препарату трамадол на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
15. Davis MP, Glare PA, Hardy J, Quigley C. *Opioids in Cancer pain*. 2-nd ed. Oxford University Press. 2009. 487 p.
16. Новиков Г.А. Основы паллиативной помощи онкологическим больным с хронической болью: дис. на соискание уч. ст. доктора мед. наук. М. 1994. 224 с.
17. Абузарова Г.Р. Просидол в лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных: дисс. на соискание уч. ст. кандидата мед. наук М. 2001. 124 с.
18. Инструкция к препарату пропионилфенилэтоксизтилпиперидин на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
19. План мероприятий ("дорожная карта") "Повышение доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях" (утв. распоряжением Правительства РФ от 1 июля 2016 г. N 1403-р) <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/788837/#ixzz4GuZYGsOX>
20. Инструкция к препарату морфин сульфат на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
21. Инструкция к препарату таргин (оксикодон + налоксон) на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
22. Инструкция к препарату ТТС фентанила на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>
23. Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations. *British Journal of Cancer.* 2001;84:587–593
24. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: A randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain.* 2001;91:123–130
25. Freye E, Levy JV, Braun D. Effervescent morphine results in faster relief of breakthrough pain in patients compared to immediate release morphine sulfate tablet. *Pain Practice.* 2007;7:324–331
26. Identification and Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer. IASP, Pain: Clinical Updates. 2012;20(2). <http://www.iasp-pain.org>
27. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 version. *European Journal of Neurology.* 2006;13:1153–69
28. Finnerup NB, Attal N. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;16:2–73
29. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, et al. The Steering Committee of the EAPC Research Network. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:239–255

30. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer*. 2002;94:832–839
31. Fallon M, Hanks G, Cherny N. Principles of control of cancer pain. *BMJ*. 2006;332:1022–1024