

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Коллектив авторов: Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В., Шаймарданов И.В.

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-566-581

Ключевые слова: поддерживающая терапия, боль, хронический болевой синдром, анальгетики, морфин, промедол, трамадол, пластырь, НПВС, опиоиды, адьювантные средства.

Международная ассоциация по изучению боли дает боли следующее определение: «Боль представляет собой неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или возможным повреждением тканей. Боль всегда субъективна. Каждый человек воспринимает ее через переживания, связанные с получением какого-либо повреждения в ранние годы его жизни. Боль – это телесное ощущение, но она также представляет собой всегда неприятное и поэтому эмоциональное переживание».

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, к хронической относят боль, которая сохраняется более 3 мес. без устранения вызвавшей ее причины и продолжается сверх нормального периода заживления. Подчеркивается, что традиционно используемый 3-месячный интервал времени от момента возникновения болевых ощущений больше подходит для разграничения острого и хронического болевого синдрома неонкологического генеза, тогда как в случае боли, связанной со злокачественным новообразованием, данный срок может оказаться слишком длительным. Главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения. При этом хроническую боль выделяют как самостоятельное заболевание – хронический болевой синдром (ХБС). При прогрессировании опухолевого процесса ХБС отягощает жизнь больного и окружающих его людей, представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему.

Цитирование: Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В., Шаймарданов И.В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 566–581.

1. ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Выделяют следующие основные причины болевых синдромов у онкологических больных:

- боль, вызванная самой опухолью (поражение костей, мягких тканей, кожи, внутренних органов, окклюзия сосудов и др.);
- боль при осложнениях опухолевого процесса (патологический перелом, некроз, изъязвление, воспаление, инфицирование тканей и органов, тромбозы);
- боль при паранеопластических синдромах (артро-, нейро-, миопатии);
- боль как следствие астенизации (пролежни, трофические язвы, запор);
- боль, обусловленная противоопухолевым лечением:
 - при осложнениях хирургического лечения рака (фантомная боль, боли при спайках, рубцах, отеках);
 - при осложнениях химиотерапии (мукозиты, полинейропатия, генерализованная миалгия, астения, артралгии);
 - при реакциях и осложнениях лучевой терапии (поражение кожи и слизистых оболочек, костей, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.).

Выяснение патогенеза, определение типа боли, ее динамики, построение четкого плана лечебных мероприятий и их активный контроль – обязательная часть современной клинической онкологии.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Оценка интенсивности боли

Для оценки интенсивности боли используются различные шкалы.

2.1.1. По шкале вербальных оценок интенсивность боли измеряется в балах при совместном решении врача и пациента:

- 0 – боли нет
- 1 – слабая боль
- 2 – умеренная боль
- 3 – сильная боль
- 4 – нестерпимая боль

2.1.2. По визуально-аналоговой шкале оценку боли выполняет пациент индивидуально с помощью линейки (от 0 до 100%) (рис. 1): пациента просят отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует степени выраженности боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет», правая – определению «нестерпимая боль». Как правило, используется бумажная, картонная или пластмассовая линейка длиной 10 см. С обратной стороны линейки нанесены сантиметровые деления, по которым врач отмечает полученное значение и делает заключение об интенсивности боли:

- 0 – нет боли
- <40% (<4 см) – слабая боль
- 40–70% (4–7 см) – умеренная боль
- >70% (>7 см) – сильная боль
- 100% (10 см) – нестерпимая боль

К преимуществам данной шкалы относятся ее простота и удобство, а к недостаткам – одномерность оценки, позволяющей «измерить» лишь интенсивность боли и не учитывающая эмоциональную составляющую болевого синдрома.



Рисунок 1. Шкалы для оценки интенсивности боли.

2.2. Оценка физической активности

Оценка физической активности больных проводится по пятибалльной шкале ECOG:

- 0 – нормальная физическая активность;
- 1 – физическая активность незначительно снижена;
- 2 – физическая активность умеренно снижена (постельный режим – менее 50% дневного времени);
- 3 – физическая активность значительно снижена (постельный режим – более 50% дневного времени);
- 4 – полный постельный режим.

2.3. Оценка качества ночного сна

Оценка качества ночного сна проводится с учетом его продолжительности:

- хорошее – 6–8 часов;
- удовлетворительное – 4–6 часов;
- плохое – менее 4 часов.

2.4. Оценка эффективности обезболивающей терапии

При оценке эффективности обезболивающей терапии учитываются:

- время начала анальгезии после разовой дозы препарата;
- продолжительность действия разовой дозы препарата;

- разовые и суточные дозы основного анальгетика в динамике на этапах терапии;
- суточные дозы дополнительных анальгетиков;
- длительность (количество суток) терапии анальгетиком.

2.5. Оценка переносимости противоболевой терапии

Оценка переносимости противоболевой терапии включает учет побочных эффектов предшествующей терапии и выявление основных побочных эффектов, связанных с приемом анальгетика: седации, головокружения, тошноты, рвоты, повышенного потоотделения, сухости во рту, головной боли, снижения аппетита, нарушения функций пищеварительного тракта (запоров, диареи), задержки мочи, общей слабости, психических расстройств.

Степень выраженности побочных эффектов оценивается по 4-балльной шкале:

- 0 баллов – побочные эффекты отсутствуют (отличная переносимость);
- 1 балл – слабые побочные эффекты (хорошая переносимость);
- 2 балла – умеренные побочные эффекты (удовлетворительная переносимость);
- 3 балла – выраженные побочные эффекты (плохая переносимость).

2.6. Оценка нейропатического компонента боли

Для диагностики нейропатического компонента боли применяют опросник DN4 (Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire).

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Принципы терапии хронического болевого синдрома

Эффективная терапия хронической боли – сложная задача, которая требует многостороннего подхода с использованием различных методов и лекарственных средств. Основным, наиболее удобным и в большинстве случаев эффективным и безопасным методом лечения ХБС является фармакотерапия. Согласно рекомендациям ВОЗ (1986, 1996 гг.) основными принципами лекарственной терапии у онкологических больных являются:

- ступенчатый подбор анальгетиков предполагает последовательное использование анальгетиков разных групп – от ненаркотических и НПВС до «слабых» и «сильных» опиоидов в соответствии с «лестницей ВОЗ»; переход на более сильный анальгетик определяется недостаточностью эффекта принимаемого препарата в максимально переносимой дозе и/или развитием нежелательных явлений;

- индивидуальный подбор доз анальгетиков «по нарастающей»: эффективность анальгетиков у одного и того же пациента может варьировать, в связи с этим выбор препарата и подбор дозы путем «титрования» должен осуществляться строго индивидуально, с учетом интенсивности боли и переносимости лекарственного средства;
- регулярность приема/введения анальгетика: прием анальгетиков должен осуществляться строго «по часам», а не «по требованию больного»; анальгетик должен вводиться регулярно с целью предотвращения, а не устранения боли после ее возникновения; применение анальгетика «по требованию» требует значительно больших доз лекарственных средств и имеет отрицательное психологическое действие; лекарственные препараты длительного действия при необходимости должны быть дополнены средствами быстрого действия для купирования прорывной боли;
- активное применение адъювантов: необходимо учитывать патофизиологическую основу боли (ноцицептивная или нейропатическая) и ее локализацию (висцеральная или костно-суставная) и дополнять обезболивающую терапию ко-анальгетиками (антидепрессантами, антиконвульсантами, спазмолитиками, глюкокортикостероидами и т.д.), которые могут применяться на любой ступени обезболивания;
- приоритетное использование неинвазивных форм лекарственных препаратов: предпочтение должно отдаваться пероральному способу введения анальгетика как наиболее эффективному, простому, удобному и наименее болезненному для большинства пациентов; альтернативой пероральным лекарственным формам являются суппозитории с НПВС и трансдермальные терапевтические системы опиоидов; к инъекционному способу введения анальгетиков для постоянной терапии ХБС следует прибегать в исключительных случаях при невозможности использования неинвазивных лекарственных форм, при этом предпочтительным является подкожный путь введения; внутривенные инъекции используются только в случае необходимости достижения быстрого эффекта; внутримышечный путь введения в силу болезненности не должен применяться для постоянного обезболивания. В некоторых случаях (при наличии интенсивного болевого синдрома и недостаточном контроле боли посредством традиционной опиоидной терапии) может рассматриваться эпидуральное или интратекальное введение опиоидов.

3.2. Интервенционное лечение

Интервенционное лечение ХБС у онкологических больных можно разделить на две категории:

- нейромодулирующие техники, к которым можно отнести интратекальное или эпидуральное введение опиоидов или других активных препаратов, а также воздействие специальным образом модулируемого электрического тока на отдельные нервы или нервные стволы; импульсная радио-

частотная абляция позволяет специалисту воздействовать на смешанные нервы, прерывая импульсацию по нему, не затрагивая двигательные порции нервных волокон. Это делает возможным отключение болевой импульсации от определенной зоны на любом уровне – от отдельного нерва до сплетения или чувствительных дорзальных ганглиев спинного мозга на срок до нескольких месяцев;

- нейродеструктивные техники, к которым относят полную или частичную деструкцию болевых путей химическим или термическим способом; в лечении ХБС чаще применяют деструкцию нервов (например, чревного сплетения при опухоли поджелудочной железы и органов брюшной полости, нейролизис подчревного сплетения и непарного ганглия – при опухолях малого таза, радиочастотную абляцию ганглия тройничного нерва – при опухолях лица и т.д.).

К недостаткам интервенционного лечения боли следует отнести необходимость участия в лечении специально подготовленных квалифицированных специалистов, дорогостоящего оборудования и длительного мониторинга пациентов в связи с определенными рисками вследствие лечения. Поэтому, интервенционные методы лечения ХБС боли должны рассматриваться при недостаточной эффективности рекомендованной «лестницы» ВОЗ. В любом случае решение об использовании интервенционных методов лечения и выборе конкретного метода всегда должно приниматься индивидуально с учетом потенциальной пользы и всех возможных рисках для пациента.

В настоящее время специалисты, занимающиеся лечением болевого синдрома, располагают различными методами, среди которых – фармакотерапия анальгетиками периферического и центрального действия, адъювантные лекарственные средства, использование контролируемой пациентом анальгезии, регионарные методы обезболивания (проводниковые блокады нервных стволов и сплетений, эпидуральная, субарахноидальная, сакральная анестезия, хроническая эпидуральная электростимуляция), консервативные методы денервации (алкоголизация, химическая денервация периферических и центральных нервных структур, радиочастотный нейролизис), хирургические методы (хордотомия, ризотомия, микрохирургические методы), лучевая терапия, чрескожная электростимуляция, иглотерапия.

Хронический болевой синдром

Таблица 1. Анальгетики, рекомендованные ВОЗ для фармакотерапии боли у онкологических больных

Группы препаратов	Перечень препаратов, рекомендуемых ВОЗ
Неопиоидные анальгетики (I ступень)	Парацетамол, индометацин, ибупрофен, диклофенак, кетопрофен
Слабые опиоиды (II ступень)	Кодеин, дигидрокодеин, декстропропоксифен, трамадол
Сильные опиоиды (III ступень)	Морфин, гидроморфон, бупренорфин, петидин, леворфанол, метадон, пентазоцин

Таблица 2. Перечень зарегистрированных неинвазивных лекарственных форм опиоидных анальгетиков

МНН	Лекарственная форма	Регистрационный номер
Бупренорфин	Трансдермальная терапевтическая система; пластырь 35 мкг/час, 52,5 мкг/час, 70 мкг/час	015 004/01 04.04.2008
Дигидрокодеин	Таблетки пролонгированного действия 60, 90, 120 мг	011 980/01 14.03.2008
Морфина сульфат	Капсулы пролонгированного действия 10, 30, 60, 100 мг	001 833 13.09.2012
	Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 10, 30, 60, 100 мг	014 264/01 03.08.2010
Оксикодон + налоксон	Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 5 мг/2,5 мг; 10 мг/5 мг; 20 мг/10 мг; 40 мг/20 мг	ЛП-002 880 25.02.2015
Пропионилфенил-этоксизилперидин	Таблетки защечные, 20 мг	001 172/01 10.06.2013
Тампентадол	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 75 мг, 100 мг	ЛП-002 637 22.09.2014
	Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг	ЛП-002 631 22.09.2014
Парацетамол + трамадол	Таблетки, покрытые оболочкой	015 588/01 25.03.2009 ЛС-002 645 29.12.2006
	Капсулы 325 мг + 37,5 мг	ЛП-002 344 14.01.2014
Трамадол	Капсулы 50 мг	ЛС-001 884 20.12.2011
		014 289/01 12.02.2014
		0 124 289/01 12.02.2014
	Таблетки 100, 150, 200 мг	ЛС-002 073 16.12.2011
	Суппозитории ректальные 100 мг	012 155/04 13.12.2010
Капли для приема внутрь	012 155/03 20.03.2012	
Тримеперидин	Таблетки	003 998/01 15.03.2010
Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система; пластырь 12,5 мкг/час; 25 мкг/час; 50 мкг/час; 75 мкг/час и 100 мкг/час	ЛП-000 279 17.02.2011
		ЛП-000 213 16.02.2011
		ЛСР-005 232/09 30.06.2009
		ЛСР-002 288/07 17.08.2007
	Таблетки подъязычные	ЛП-000 265 16.02.2011

Таблица 3. Перечень зарегистрированных инъекционных лекарственных форм опиоидных анальгетиков

МНН	Лекарственная форма	Регистрационный номер
Трамадол	Раствор для инъекций	012 155/02 27.06.2011
		014 289/03 18.05.2012
Тримеперидин	Раствор для инъекций	000368/01 29.12.2006
		001 833/01 07.10.2008
Фентанил	Раствор для в/в и в/м введения 50 мкг/мл	000266/01 10.10.2011
		002 020/01 10.12.2008
Бупренорфин	Раствор для инъекций	002 817/01 14.08.2008
Морфин	Раствор для инъекций	001 645/01 08.08.2008
	Раствор для п/к введения	001 645/02 17.09.2009
Кодеин + морфин + носкапин + папаверин + тебаин	Раствор для п/к введения	ЛС-001 052 23.12.2010
Налбуфин	Раствор для инъекций	ЛП-000 437 28.02.2011
		ЛС-000 018 26.02.2010
	Раствор для инъекций 10 мг/мл, 20 мг/мл	ЛС-000 074 23.05.2007
Бупторфанол	Раствор для в/в и в/м введения	ЛС-000 703 07.07.2010
		016 247/01 25.02.2010
		001 743/09 10.03.2009
		002 17 407 15.08.2007

3.3. Фармакотерапия хронического болевого синдрома

Препараты неопиоидного ряда первой степени (парацетамол, НПВС) назначают при слабом ХБС, поддающемся действию этих анальгетиков. При усилении боли и неэффективности препаратов первой степени переходят на терапию опиоидами. Общая схема выглядит следующим образом:

- слабая боль: неопиоидные анальгетики + адьювантная терапия;
- умеренная боль: слабый опиоид + адьювантная терапия;
- сильная боль: сильный опиоид + адьювантная терапия.

Подобная тактика позволяет достичь удовлетворительного обезболивания у 77–90% онкологических больных. В России зарегистрированы основные лекарственные средства, рекомендованные ВОЗ, для лечения ХБС различной степени выраженности (табл. 1, 2, 3).

3.3.1. Первая степень обезболивания

К первой степени «лестницы обезболивания» ВОЗ относит НПВС не-селективного и селективного действия (ацетилсалициловая кислота, диклофенак,

кетопрофен, лорноксикам, нимесулид, мелоксикам, целекоксиб и т.д.), ингибирующие образование простагландинов в периферических тканях, а также парацетамол, и применяемые в РФ метамизол и кеторолак, тормозящие синтез простагландинов в ЦНС. НПВС уменьшают перифокальное воспаление, отек и сдавление тканей. Они являются ко-анальгетиками и препаратами выбора в терапии костно-мышечной боли, в т.ч. связанной с метастазами. Ненаркотические анальгетики парацетамол, метамизол и кеторолак оказывают исключительно центральное анальгетическое действие и не обладают значимым противовоспалительным эффектом. Продолжительность курса лечения неопиоидными анальгетиками парацетамолом, кеторолаком и метамизолом не должна превышать 5 дней. Предпочтение следует отдавать НПВС, прием которых возможен в течение длительного курса при условии мониторинга нежелательных явлений. Недопустимо превышение максимальной суточной дозы препаратов, указанной в инструкции по применению, в частности: для парацетамола – 4,0 г; для метамизола – 2,0 г; для кеторолака – 90 мг; для ибупрофена – 1200 мг; для лорноксикама – 16 мг; для мелоксикама – 15 мг; для диклофенака – 150 мг; для целекоксиба – 400 мг. Алгоритм дифференцированной терапии хронического болевого синдрома слабой степени выраженности представлен на рис. 2.

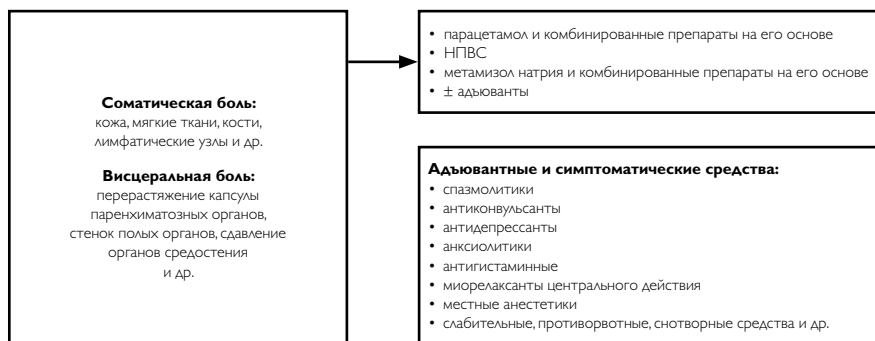


Рисунок 2. Алгоритм дифференцированной терапии хронического болевого синдрома слабой степени выраженности.

3.2.2. Вторая ступень обезболивания

На второй ступени, при болях умеренной интенсивности и неэффективности неопиоидных анальгетиков и НПВС в максимально переносимых дозах, применяются слабые опиоидные анальгетики кодеин, дигидрокодеин и трамадол. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации паллиативной помощи (2010 г.), для терапии умеренной боли в качестве альтернативы «слабым» опиоидам можно использовать «сильные» опиоиды в низких дозах. С учетом зарегистрированных в РФ препаратов на второй ступени терапии могут использоваться морфин в таблетках (капсулах) пролонгированного действия в дозе до 30 мг/сут., оксикодон/налоксон в таблетках

продолженного действия до 20 мг/сут. оксикодона, фентанил (трансдермальная терапевтическая система 12,5 мкг/час, на 72 часа), бупренорфин (трансдермальная терапевтическая система 35 мкг/час, на 96 часов). Отечественный препарат пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин в форме защечных таблеток, эффект которого развивается в течение 5–10 мин., но продолжается недолго (3–4 часа), может применяться для терапии умеренной боли в качестве альтернативного препарата в суточной дозе до 120 мг. Однако целесообразно его использовать для терапии прорывов боли на 3-й степени терапии. Применение промедола для длительной терапии ХБС боли недопустимо, поскольку его метаболит нормеперидин нейротоксичен и обладает способностью к кумуляции (при недостаточной элиминации он способен вызывать тяжелые психозы и судороги). Алгоритм дифференцированной терапии хронического болевого синдрома умеренной степени выраженности представлен на рис. 3.

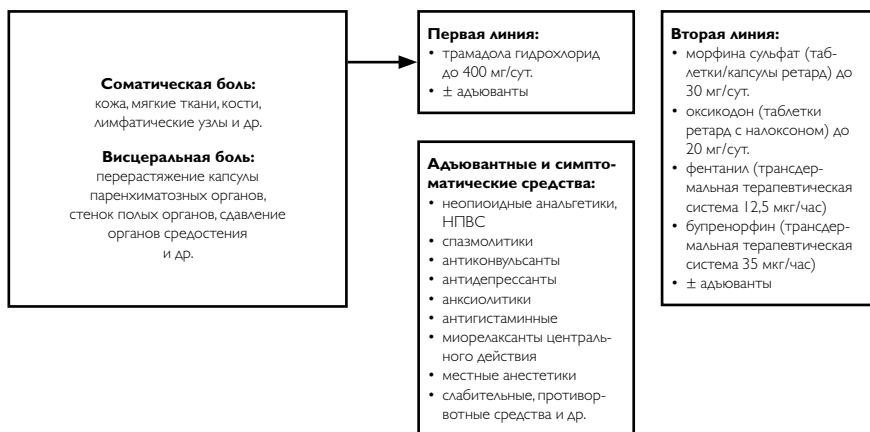


Рисунок 3. Алгоритм дифференцированной терапии хронического болевого синдрома умеренной степени выраженности.

3.2.3. Третья ступень обезболивания

На третьей ступени обезболивания применяются сильные опиоидные анальгетики: морфин (в виде таблеток или капсул продленного действия), оксикодон/налоксон (в таблетках продленного действия), фентанил и бупренорфин (в виде трансдермальных терапевтических систем). Их назначают при сильной боли, не купируемой препаратами первой и второй ступеней. Отечественный препарат пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин в форме защечных таблеток, обеспечивающих быстрый, но непродолжительный эффект, требует частого приема. При регулярном приеме в высоких дозах значительно повышается его наркотический потенциал. В связи с этим пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин нецелесообразно использовать в качестве препарата для постоянной терапии сильного ХБС. В наибольшей степени он подходит для терапии прорывов

боли. Однако опыт его применения ограничен. Болеутоляющий эффект опиоидных анальгетиков реализуется через воздействие на опиатные рецепторы. Они расположены в ЦНС и являются также точками приложения эндорфинов – собственных опиоидных пептидов, выработка которых в случае продолжительных интенсивных болей недостаточна. Алгоритм дифференцированной терапии хронического болевого синдрома значительной степени выраженности представлен на рис. 4.

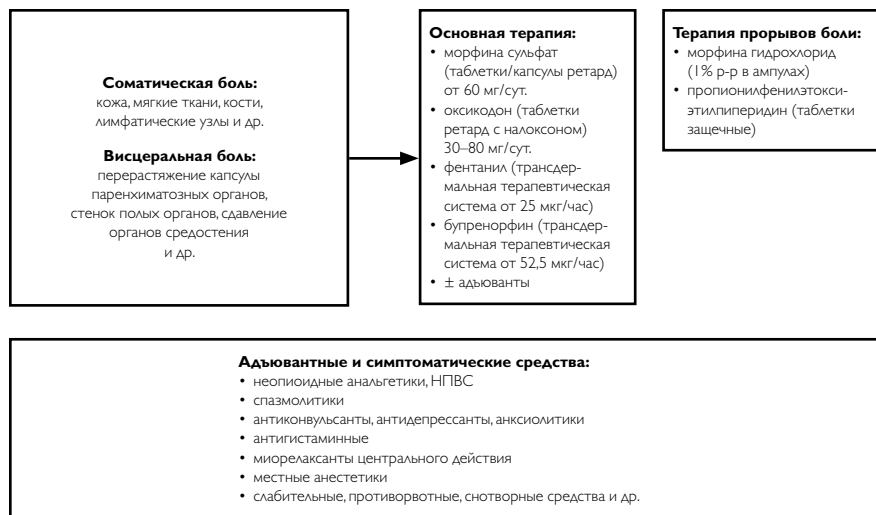


Рисунок 4. Алгоритм дифференцированной терапии хронического болевого синдрома значительной степени выраженности.

3.2.4. Трансдермальные терапевтические системы

В Российской Федерации зарегистрированы следующие трансдермальные терапевтические системы опиоидов:

- на основе фентанила;
- на основе бупренорфина.

Согласно приказу Минздрава России от 20 декабря 2012 г. №1175н (в ред. приказов Минздрава России от 30.06.2015 №386н от 21.04.2016 №254н), трансдермальные терапевтические системы опиоидов выписываются на рецептурном бланке формы № 148–1/у-88. Основанием для введения данной нормы стала сравнительно высокая наркологическая безопасность опиоидов в трансдермальных формах. Это упрощает выписку препарата и делает его более доступным для пациентов с умеренным и сильным ХБС. Согласно Федеральному закону РФ от 31.12.2014 №501-ФЗ запрещается требовать от пациентов и их родственников «возврат первичных упаковок и вторичных (потребительских) упаковок использованных в медицинских целях наркотических лекарственных препаратов и психотропных лекарственных препаратов, в том числе в форме

трансдермальных терапевтических систем, содержащих наркотические средства, при выписке новых рецептов на лекарственные препараты, содержащие назначение наркотических лекарственных препаратов и психотропных лекарственных препаратов».

Трансдермальные формы фентанила и бупренорфина в наибольшей степени подходят пациентам со стабильной потребностью в опиоидах (т.е. опиоид-толерантным пациентам). Они обычно являются терапией выбора в следующих клинических ситуациях:

- нарушение глотания;
- обструкция ЖКТ;
- плохая переносимость морфина; низкая приверженность пероральной терапии морфином или другим опиоидом.

3.2.4.1. Препараты на основе фентанила

Оригинальная лекарственная форма для трансдермального использования содержит фентанил в различной дозировке (25, 50, 75, 100 мкг/час) и представлена в виде пластыря. Доза препарата зависит от размера пластыря, который наклеивается на сухую интактную кожу в верхней половине туловища. Длительность действия препарата составляет 72 часа. Его чрескожное использование особенно удобно, так как исключаются энтеральный путь введения и инъекции. По данным метаанализов относительный риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ (тошноты, рвоты, запора) при применении трансдермальной терапевтической системы фентанила значительно ниже, чем при использовании пероральных форм морфина. Трансдермальная терапевтическая система фентанила является средством выбора для купирования умеренного и интенсивного ХБС у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью. Требуется соблюдать осторожность у пациентов с кахексией и лихорадкой. Нельзя подвергать пластырь действию внешних источников тепла (грелки, одеяла с подогревом, сауна, баня и пр.), т.к. скорость высвобождения фентанила из системы может увеличиться, и возникнет угроза передозировки. Вместе с тем, кратковременное пребывание под душем не требует удаления пластыря. Усовершенствованным вариантом трансдермальной системы с фентанилом является система с матрикс-контролирующей мембраной и заключенными в микрокапли дипропиленгликоля молекулами опиоида в матриксе. Такая система максимально компактна, экономична, в наибольшей степени защищена от избыточного высвобождения фентанила и передозировки при случайном или преднамеренном механическом повреждении, поддерживает постоянную скорость введения препарата в течение 3 дней и выпускается в пяти разных дозировках: 12,5 мкг/час; 25 мкг/час; 50 мкг/час; 75 мкг/час и 100 мкг/час, что соответствует 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 и 2,4 мг фентанила за сутки.

3.2.4.2. Препарат на основе бупренорфина

Препарат выпускается в трех дозировках: 35 мкг/час; 52,5 мкг/час и 70 мкг/час, что соответствует количествам бупренорфина 0,8; 1,2 и 1,6 мг за 24 часа. Действие продолжается до 96 часов.

3.2.5. Принципы титрования дозы опиоидов

До настоящего времени в РФ отсутствуют пероральные препараты морфина с быстрым высвобождением, традиционно рекомендуемые за рубежом для титрования дозы опиоида. Препараты морфина пролонгированного действия использовать для титрования дозы затруднительно. С этой целью можно применять 1% раствор морфина гидрохлорида, вводя его п/к или в/в по 5 мг каждые 4 часа и, при необходимости, дополнительно 5 мг того же препарата для купирования прорывов боли между основными инъекциями (вплоть до ежедневного введения). Суммируется вся доза морфина гидрохлорида, введенная за сутки, включая то количество препарата, которое потребовалось для купирования прорывов боли. Затем вычисляется соответствующая эквивалентная доза перорального морфина (или иного опиоида). Так, для определения суточной дозы перорального морфина сульфата необходимо суточную дозу парентерального морфина гидрохлорида (п/к или в/в) увеличить в 2–3 раза. С учетом пролонгированной формы препарата, полученную суточную дозу морфина сульфата необходимо разделить на 2 приема. В дальнейшем подобранную дозу можно корректировать, увеличивая ее не более чем на 30% в сутки при недостаточной эффективности, или же уменьшать дозу опиоида в случае плохой переносимости при условии сохранения адекватного обезболивания. Перевод пациента с парентерального или перорального морфина на другой опиоид, в том числе, в рамках ротации опиоидов в связи с недостаточной эффективностью и/или плохой переносимостью, осуществляется на основании таблиц эквивалентных (эквивалентных) доз, приводимых в инструкции по медицинскому применению соответствующего препарата.

3.2.6. Принципы терапии прорывной раковой боли

Прорывная раковая боль – это транзитное усиление боли, возникающее на фоне относительно стабильной и адекватно контролируемой основной боли. За рубежом для купирования прорывной боли наиболее часто применяются препараты фентанила в неинвазивных лекарственных формах немедленного высвобождения (интраназальный спрей, сублингвальные таблетки, леденцы и т.д.), отсутствующие в РФ. Быстродействующих неинвазивных форм морфина также нет. Вместо них можно использовать 1% раствор морфина гидрохлорида. Разовая доза для терапии прорыва боли составляет 1/12–1/18 от общей суточной дозы перорального морфина или эквивалентной дозы другого опиоида, применяемого для основной терапии ХБС.

Отечественный препарат опиоида пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин может использоваться для терапии прорывов боли в дозе от 10 до 20–40 мг в таблетках за щеку или под язык. Однако опыт его применения ограничен. Если в течение суток пациенту требуется введение опиоида для купирования прорыва боли более чем 4 раза, необходимо скорректировать основную терапию ХБС путем повышения дозы регулярно принимаемого опиоида пролонгированного действия, а также рассмотреть вопрос о назначении адьювантных средств.

3.2.7. Адьювантные средства в терапии хронического болевого синдрома

К адьювантным средствам относятся антиконвульсанты, антидепрессанты, спазмолитики, анксиолитики, антигистаминные средства, ГКС, местные анестетики и др. Включение адьювантных средств в схему терапии ХБС позволяет усилить эффект основного анальгетика и ограничить эскалацию его дозы, что в итоге способствует уменьшению нежелательных явлений и повышению качества жизни пациента. Адьювантные средства из класса антиконвульсантов, антидепрессантов и местных анестетиков незаменимы в терапии нейропатического компонента ХБС. Наиболее часто используются следующие препараты: • габапентин 300–3600 мг/сут.;

- прегабалин 150–600 мг/сут.;
- карбамазепин 400–600 мг/сут.;
- amitриптилин 25–75 мг/сут.;
- венлафаксин 70–225 мг/сут.;
- дулоксетин 60–120 мг/сут.;
- лидокаин в форме трансдермальной терапевтической системы 1–3 пластыря на 12 часов с последующим 12-часовым перерывом при локальных нейропатиях с преобладанием болевых расстройств кожной чувствительности (аллодиния, гипералгезия).

При нейропатической боли, связанной с метастазами в костях, необходимо рассмотреть целесообразность лучевой терапии.

3.3. Особенности обезболивания в последние часы жизни

Не рекомендуется снижать дозу опиоида при наличии артериальной гипотензии или спутанности сознания (если они не являются следствием избыточной дозы опиоида). В случае отмены опиоидного анальгетика его дозу следует снижать постепенно, не более чем на $\frac{1}{2}$ за сутки во избежание синдрома отмены и прорыва боли. Рекомендуется сохранять прием опиоидов в эффективной дозе даже при отсутствии сознания. Необходимо оценивать выраженность и динамику других тягостных симптомов (пролежни, рвота, отеки, запоры, задержка мочи, эпизоды возбуждения), усиливающих страдания пациента. При рефрактерном болевом синдроме целесообразно рассмотреть вопрос о медикаментозной седации с помощью нейролептиков, бензодиазепинов, барбитуратов и пропофола. Возможность медикаментозной седации обсуждается с пациентом и/или его законным представителем и рассматривается на заседании врачебной комиссии.

4. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

4.1. Побочные эффекты ненаркотических анальгетиков

При назначении ненаркотических анальгетиков следует помнить о противопоказаниях и ограничениях к их применению. Специфические побочные эффекты, дозы ненаркотических анальгетиков разных групп, их возможное взаимодействие между собой необходимо учитывать у онкологических больных, особенно у ослабленных и пожилых пациентов после проведения им курсов химио- и лучевой терапии. Пациентам с множественным метастатическим поражением печени или явлениями печеночной недостаточности не следует назначать парацетамол, поскольку в этом случае нарушения функции печени могут усугубиться. При длительной терапии метамизолом натрия существует риск развития агранулоцитоза и почечной недостаточности. Кеторолак обладает нефротоксическим действием. Курсовой прием ненаркотических анальгетиков необходимо ограничить 5–7 днями.

Традиционные НПВС (неселективные ингибиторы циклооксигеназы) необходимо с осторожностью назначать пациентам с бронхиальной астмой, эрозивно-язвенными заболеваниями ЖКТ в анамнезе, почечной или печеночной недостаточностью, застойной сердечной недостаточностью и неконтролируемой артериальной гипертензией, при тромбоцитопении или опасности кровотечения.

Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 противопоказаны пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (АГ, ИБС, СН, заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания) вследствие риска тромбообразования, ИМ и тромбоэмболических осложнений, а также пациентам с эрозивно-язвенными заболеваниями ЖКТ в стадии обострения, выраженной печеночной или почечной недостаточностью, «аспириновой триадой».

Селективные препараты уступают в эффективности неселективным НПВС, но могут быть средством выбора при наличии противопоказаний к назначению последних. Тем не менее, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 не должны применяться у пациентов с активным эрозивно-язвенным процессом в ЖКТ. У пациентов с высоким риском повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки НПВС рекомендуется принимать в сочетании с ингибиторами протонной помпы.

4.2. Побочные эффекты опиоидных анальгетиков

К наиболее частым нежелательным явлениям опиоидных анальгетиков относятся тошнота и рвота, запоры, седация. Тошноту и рвоту можно купировать метоклопрамидом или нейролептиками. Терапия запоров предполагает применение слабительных средств стимулирующего или осмотического типа. Седативный эффект опиоидов корректируется путем уменьшения дозировки препарата, если это

возможно, или ротации опиоида. Наиболее опасной нежелательной реакцией является угнетение дыхания, возникающее при передозировке опиоида и устраняемое внутривенным введением налоксона. Необходимо учитывать короткую продолжительность действия налоксона и необходимость повторного введения препарата через 40–60 мин. при возобновлении симптомов респираторной депрессии.

Инъекционные опиоиды, кроме того, требуют частого применения в силу кратковременности эффекта, болезненны, отличаются ограниченностью в длительности применения, быстрым развитием толерантности и лекарственной зависимости, риском вторичной инфекции, необходимостью частых визитов к врачу в связи с трудностями применения в домашних условиях, нарушениями сна больного и его дневной активности. По этой причине инъекционные формы опиоидов должны применяться лишь в исключительных случаях при невозможности использования неинвазивных лекарственных форм.

5. ХРАНЕНИЕ

Лекарственные препараты в домашних условиях необходимо хранить в местах, недоступных для детей. Недопустима передача лекарственных препаратов другим людям.