

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

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

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-617-635

Ключевые слова: поддерживающая терапия, хронический болевой синдром, анальгетики, НПВП, опиоиды, адъювантные средства

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) даёт боли следующее определение: «Боль представляет собой неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или возможным повреждением тканей. Боль всегда субъективна. Каждый человек воспринимает её 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 месяцев без устранения вызвавшей её причины продолжается сверх нормального периода заживления. Традиционно используемый 3-месячный интервал времени от момента возникновения болевых ощущений в большей степени 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 тягостит жизнь больного и окружающих его людей, представляет собой серьёзную медицинскую и социальную проблему.

Выяснение патогенеза, определение типа боли, её динамики, построение чёткого плана лечебных мероприятий и их активный контроль — обязательные компоненты эффективной терапии ХБС.

Цитирование: Когония Л. М., Волошин А. Г., Новиков Г. А., Сидоров А. В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 617-635

1. ПРИЧИНЫ ХБС У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Выделяют следующие основные причины болевых синдромов у онкологических больных:

1.1. 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, отёках);
 - при осложнениях химиотерапии (мукозиты, полинейропатия, генерализованная миалгия, астенический некроз, артралгии);
 - при реакциях и осложнениях лучевой терапии (поражение кожи и слизистых оболочек, костей, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.).

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Оценка интенсивности боли

2.1.1. Шкала вербальных оценок

По шкале вербальных оценок (ШВО) (измеряется в баллах при совместном решении врача и пациента):

0 — боли нет;

1 — слабая боль;

2 — умеренная боль;

3 — сильная боль;

4 — нестерпимая боль.

2.1.2. Визуально-аналоговая шкала

По визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (от 0 до 100%). Пациенту предлагают отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует интенсивности боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет», правая — «нестерпимая боль». С помощью линейки измеряется расстояние от «боли нет» до точки, отмеченной пациентом. Как правило, для проведения методики используется обратная (неградуированная) сторона 10-сантиметровой бумажной, картонной или пластмассовой линейки (рис. 1).

Степень интенсивности боли по ВАШ:

- Нет боли — 0,
- Слабая — до 40% (до 4 см),
- Умеренная — 40–70% (4–7 см),
- Сильная — более 70% (более 7 см),
- Нестерпимая — 100% (10 см).

К преимуществам данной шкалы относятся её простота и удобство.

Недостатком является одномерность ВАШ — оценка лишь интенсивности боли. Эмоциональная составляющая болевого синдрома вносит существенные погрешности в результаты, полученные с помощью ВАШ. Другими недостатками теста является невозможность его выполнения в устной форме или по телефону, необходимость наличия расходных материалов и затруднительность применения у лиц с когнитивными нарушениями. В последнем случае оценка интенсивности боли проводится аналогично педиатрической практике — на основе поведенческих реакций, выражения лица, положения и движений тела, мышечного напряжения, вербализации и вокализации, а также возможности отвлечь или утешить пациента.

2.1.3. Нумерологическая оценочная шкала

Нумерологическая оценочная шкала (НОШ), иначе — числовая рейтинговая шкала, является цифровой версией ВАШ. Она представляет собой горизонтальную линию, длиной 10 см, с расположенными на ней цифрами от 0 до 10, где 0 — «отсутствие боли», 10 — «нестерпимая боль». Пациента просят выбрать число от 0 до 10, соответствующее выраженности его болевых ощущений. НОШ может применяться как в устной форме (в т.ч. по телефону), так и в графическом виде, что является преимуществом в сравнении с ВАШ. Однако НОШ также принимает во внимание только один компонент болевого синдрома — его интенсивность и не учитывает всю сложность и особенности природы боли у конкретного пациента.



Рисунок 1. Шкалы для оценки интенсивности боли.

2.2. Оценка физической активности (ФА) больных по пятибалльной шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

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

2.3. Оценка качества ночного сна

- хороший (6–8 ч.);
- удовлетворительный (4–6 ч.);
- плохой (менее 4 ч.).

2.4. Оценка эффективности обезболивающей терапии:

- Оценка времени начала анальгезии после разовой дозы препарата;
- Продолжительность действия разовой дозы препарата;
- Расчёт разовых и суточных доз основного анальгетика в динамике на этапах терапии;
- Расчёт суточных доз дополнительных анальгетиков;
- Оценка длительности терапии анальгетиком (сут.).

2.5. Оценка переносимости противоболевой терапии:

- Учёт ПЭ (побочных эффектов) предшествующей терапии;
- Выявление основных ПЭ, связанных с приёмом анальгетика: седации, головокружения, тошноты, рвоты, повышенного потоотделения, сухости во рту, головной боли, снижения аппетита, нарушений функций пищеварительного тракта (запоров, диареи), задержки мочи, общей слабости, психических расстройств;
- Степень выраженности ПЭ по четырёх-балльной шкале:
 - 0 — ПЭ отсутствуют (отличная переносимость);
 - 1 — лёгкая (хорошая переносимость);
 - 2 — умеренная (удовлетворительная переносимость);
 - 3 — сильная степень выраженности (плохая переносимость).

Для диагностики невропатического 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, в большинстве случаев эффективным и безопасным методом лечения ХБС является фармакотерапия. Фундаментальными её принципами у онкологических больных, согласно рекомендаций ВОЗ (1986, 1996), являются следующие:

3.1.1. Ступенчатый подбор анальгетиков

Последовательное использование анальгетиков разных групп — от ненаркотических анальгетиков и НПВП до «слабых» и «сильных» опиоидов в соответствии с трёхступенчатой «лестницей обезболивания» ВОЗ (рис. 2). Переход на более сильный анальгетик определяется недостаточностью эффекта принимаемого препарата в максимально переносимой дозе и/или развитием нежелательных явлений. Валидационные исследования ступенчатой методики обезболивания ВОЗ демонстрируют её эффективность у 77–90% онкологических больных.

3.1.2. Индивидуальный подбор доз анальгетиков «по нарастающей»

Эффективность анальгетиков у одного и того же пациента варьируется. В связи с этим выбор препарата и подбор дозы путём «титрования» должен осуществляться строго индивидуально, с учётом интенсивности боли и переносимости лекарственного средства.

3.1.2. Приём «по часам», а не «по требованию больного»

Анальгетик должен вводиться регулярно с целью предотвращения, а не устранения боли после её 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.

3.1.3. Активное применение адъювантов

Необходимо учитывать патофизиологическую основу боли (ноцицептивная, нейропатическая) и её локализацию (висцеральная и костно-суставная и т.п.) и дополнять обезболивающую терапию ко-анальгетиками (антидепрессантами, антиконвульсантами, спазмолитиками, глюкокортикостероидами и т.д.). Данные препараты могут применяться на любой ступени обезболивания.

3.1.4. 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 НПВП 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 более 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 хронической онкологической боли

Интервенционное лечение хронической онкологической боли 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 радиочастотная абляция позволяет специалисту воздействовать на смешанные нервы, прерывая импульсацию по нему, не затрагивая двигательные порции нервных волокон. Это делает возможным отключение болевой импульсации от определённой 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 болепроводящих путей химическим или термическим способом. Наиболее часто в лечении ХБС применяют деструкцию нервов (например, чревного сплетения при опухоли поджелудочной железы и органов брюшной полости, невролиз 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 определёнными рисками вследствие лечения. Поэтому, интервенционные методы лечения хронической онкологической 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 учётом потенциальной пользы и всех возможных рисков 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.

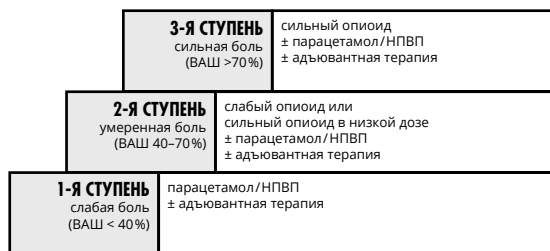


Рисунок 2. «Лестница обезболивания» хронической онкологической боли у взрослых согласно ВОЗ (1986, 1996) с учётом рекомендаций ЕАПП (2012).

Таблица 1. Перечень зарегистрированных в РФ опиоидных анальгетиков в неинвазивных лекарственных формах, разрешённых для терапии боли онкологического генеза

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Лекарственная форма	Регистрационный номер
1	Бупренорфин	Трансдермальная терапевтическая система, 35 мкг/ч, 52,5 мкг/ч, 70 мкг/ч	015 004/01 04.04.2008
2	Дигидрокодеин	Таблетки пролонгированного действия 60 мг, 90 мг, 120 мг	011 980/01 14.03.2008
3	Морфина сульфат	Капсулы пролонгированного действия 10, 30, 60, 100 мг	001 833 13.09.2012
		Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 10 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг	014 264/01 03.08.2010

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Лекарственная форма	Регистрационный номер
4	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
5	Пропионилфенил-этоксизилперидин	Таблетки защитные, 20 мг	001 172/01 10.06.2013
6	Тапентадол	Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 50 мг, 75 мг, 100 мг	ЛП-002 637 22.09.2014
		Таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг	ЛП-002 631 22.09.2014
7	Парацетамол + трамадол	Таблетки, покрытые оболочкой	015 588/01 25.03.2009
		Капсулы 325 мг + 37,5 мг	ЛС-002 645 29.12.2006
8	Трамадол	Капсулы 50 мг	ЛП-001 884 20.12.2011
			014 289/01 12.02.2014
			0 124 289/01 12.02.2014
		Таблетки 100, 150, 200 мг	ЛС-0 022 073 16.12.2011
		Суппозитории ректальные 100 мг	012 155/04 13.12.2010
		Капли для приёма внутрь	012 155/03 20.03.2012
9	Тримеперидин	Таблетки	003 998/01 15.03.2010
10	Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система; пластырь 12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч	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 2. Перечень зарегистрированных в РФ опиоидных анальгетиков в инъекционных лекарственных формах, разрешённых для терапии боли онкологического генеза

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Лекарственная форма	Регистрационный номер
1	Трамадол	Раствор для инъекций	012 155/02 27.06.2011
			014 289/03 18.05.2012
2	Тримеперидин	Раствор для инъекций	000 368/01 29.12.2006
			001 833/01 07.10.2008
3	Фентанил	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мкг/мл	000 266/01 10.10.2011
			002 020/01 10.12.2008
4	Бупренорфин	Раствор для инъекций	002 817/01 14.08.2008
5	Морфин	Раствор для инъекций	001 645/01 08.08.2008
		Раствор для подкожного введения	001 645/02 17.09.2009
6	Кодеин + морфин + носкапин + папаверин + тебаин	Раствор для подкожного введения	ЛС-001 052 23.12.2010
7	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
8	Буторфанол	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения	ЛС-000 703 07.07.2010
			016 247/01 25.02.2010
			001 743/09 10.03.2009
			00 217 407 15.08.2007

3.3. Фармакотерапия хронического болевого синдрома

Препараты неопиоидного ряда первой ступени (парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП) назначают при болевом синдроме слабой интенсивности. При усилении боли, неэффективности и/или

непереносимости препаратов первой степени переходят на терапию опиоидами (рис. 2). Зарегистрированные в РФ опиоидные анальгетики, показанные для терапии боли онкологического генеза, представлены в таб. 1 и 2. Как обсуждалось выше, в терапии ХБС предпочтение следует отдавать неинвазивным лекарственным формам. Препараты дигидрокодеина, бупренорфина и тапентадола, формально зарегистрированные в РФ, до настоящего времени не доступны для применения.

3.3.1. Первая ступень «лестницы обезболивания» ВОЗ

К первой ступени «лестницы обезболивания» ВОЗ относят препараты группы ненаркотических анальгетиков (парацетамол, метамизол) и НПВП (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, кеторолак, кетопрофен, лорноксикам, нимесулид, мелоксикам, целекоксиб и т.д.). Препараты данной группы ингибируют образование простагландинов в периферических тканях и ЦНС. Они являются ко-анальгетиками и препаратами выбора в терапии костно-мышечной боли, в т.ч. связанной с метастазами. НПВП уменьшают перифокальное воспаление, отёк и сдавление тканей. Ненаркотические анальгетики парацетамол и метамизол, а также кеторолак оказывают практически исключительно центральное анальгетическое действие и не обладают клинически значимым противовоспалительным эффектом.

Приём НПВП возможен в течение длительного времени при условии оценки риска развития нежелательных явлений, их профилактики и мониторинга. Недопустимо превышение максимальной суточной дозы препаратов, указанной в инструкции по применению, в частности: парацетамола — 4,0 г; ибупрофена — 1200 мг; лорноксикама — 16 мг; мелоксикама — 15 мг; диклофенака — 150 мг; целекоксиба — 400 мг. Максимальная суточная доза метамизола при пероральном приёме — 4,0 г; инъекционно — 2,0 г (в 2-3 приёме). Рекомендуется ограничивать продолжительность курсового применения метамизола 5 днями или использовать интермиттирующее введение препарата. Максимальная суточная доза кеторолака составляет при приёме внутрь — 40 мг; при инъекционном введении — 90 мг в несколько приёмов. Продолжительность курсового применения кеторолака (в т.ч. в виде инъекций) не должна превышать 5 дней.

При необходимости анальгетики первой ступени дополняются средствами адъювантной и симптоматической терапии (рис. 3).



Рисунок 3. Алгоритм терапии ХБС слабой интенсивности в онкологии.

3.3.2. Вторая ступень «лестницы обезболивания» ВОЗ

На второй ступени при болях умеренной интенсивности и неэффективности или непереносимости ненаркотических анальгетиков/НПВП применяются слабые опиоидные анальгетики: кодеин, дигидрокодеин и трамадол.

Из препаратов 2 ступени в РФ применяется трамадол, в т.ч. в форме фиксированной комбинации с парацетамолом. Трамадол является пролекарством. Вариабельность ответа на стартовую дозу трамадола может быть обусловлена различиями в скорости метаболизма, состоянием печени и одновременным приёмом лекарственных препаратов, модифицирующих активность цитохромов. Изомеры активных метаболитов трамадола обладают различным механизмом действия — опиоидным и неопиоидным, связанным с ингибированием обратного захвата норадреналина и серотонина. Последнее обуславливает наличие дополнительных лекарственных взаимодействий трамадола с серотонинергическими средствами (антидепрессантами, антиэметиками), а также нежелательных явлений (стимуляции ЦНС, серотонинового синдрома).

Максимальная суточная доза трамадола составляет 400 мг («потолок анальгезии»). Превышение этой дозы приводит к незначительному увеличению обезболивающего эффекта, но повышает риск развития нежелательных явлений.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации паллиативной помощи (ЕАПП/ЕАРС, 2012), в качестве альтернативы «слабым» опиоидам для терапии умеренной боли можно использовать «сильные» опиоиды в низких дозах. Применительно к зарегистрированным в РФ препаратам на второй ступени терапии могут использоваться: морфин в таблетках (капсулах) пролонгированного действия в дозе до 30 мг/сут, оксикодон/наллоксон в таблетках пролонгированного действия — до 20 мг/сут оксикодона, фентанил в ТТС 12,5 мкг/ч (на 72 ч), бупренорфин в ТТС 35 мкг/ч (до 96 ч). Отечественный пропионилфенилэтоксиперидин в форме защёчных таблеток, эффект которого развивается в течение 5–10 мин, но продолжается недолго (3–4 ч), может применяться для терапии умеренной боли в качестве альтернативного

препарата в суточной дозе до 120 мг. Однако наиболее целесообразно его использовать для терапии прорывов боли на 3-ей ступени терапии.

Применение промедола для длительной терапии хронической боли недопустимо, поскольку его метаболит нормеперидин нейротоксичен и обладает способностью к кумуляции (при недостаточной элиминации он способен вызывать тяжёлые психозы и судороги).

Для усиления эффекта основных анальгетиков второй ступени по показаниям (для терапии нейропатической боли, спастических состояний и пр.) назначаются адъювантные и симптоматические средства (рис. 4).

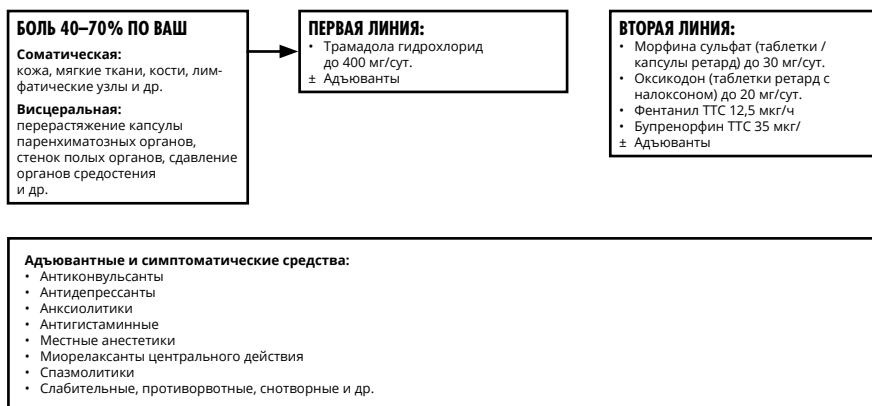


Рисунок 4. Алгоритм терапии ХБС умеренной интенсивности в онкологии.

3.3.3. Третья ступень «лестницы обезболивания» ВОЗ

На третьей ступени обезболивания применяются сильные опиоидные анальгетики: морфин в форме таблеток или капсул пролонгированного действия; оксикодон/налоксон в таблетках пролонгированного действия, ТТС с фентанилом, бупренорфином. Их назначают при сильной боли, не купируемой препаратами первой и второй ступени.

Морфин — наиболее широко применяемый препарат для терапии ХБС онкологического генеза. Для постоянного применения наиболее удобны ретардные формы морфина сульфата (таблетки, капсулы), назначаемые дважды в сутки. Максимальной дозы морфина у опиоид-толерантных пациентов не существует. Каждому пациенту доза препарата титруется до наименьшей эффективной и удовлетворительно переносимой.

Фиксированная комбинация оксикодон/налоксон в форме таблеток пролонгированного действия назначается дважды в сутки. Обезболивающее действие развивается за счёт оксикодона, имеющего высокую биодоступность при пероральном приёме (около 85%). Налоксон, обладающий низкой биодоступностью

при приёме внутрь (около 3%), действует как антагонист опиатных рецепторов ЖКТ и уменьшает выраженность обстипационного эффекта оксикодона. Максимальная суточная доза комбинации оксикодон/налуксон 80/40 мг.

Пропионилфенилэтоксиперидин в форме защёчных таблеток, обеспечивающих быстрый, но непродолжительный эффект, требует частого приёма. При регулярном приёме в высоких дозах значительно повышается его наркотенный потенциал. В связи с этим пропионилфенилэтоксиперидин затруднительно использовать в качестве препарата для постоянной терапии сильного ХБС. Максимальная суточная доза препарата составляет 250 мг.

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.

Нейропатическая боль обычно резистентна к терапии опиоидами даже высокой потенции. В случае наличия у пациента нейропатического компонента ХБС более целесообразно не эскалировать дозу основного анальгетика, а дополнять схему терапии адъювантными препаратами (рис. 5). Помимо этого, на данном этапе терапии ХБС используются симптоматические средства, необходимые в т.ч. для купирования нежелательных эффектов опиоидов (см. далее).

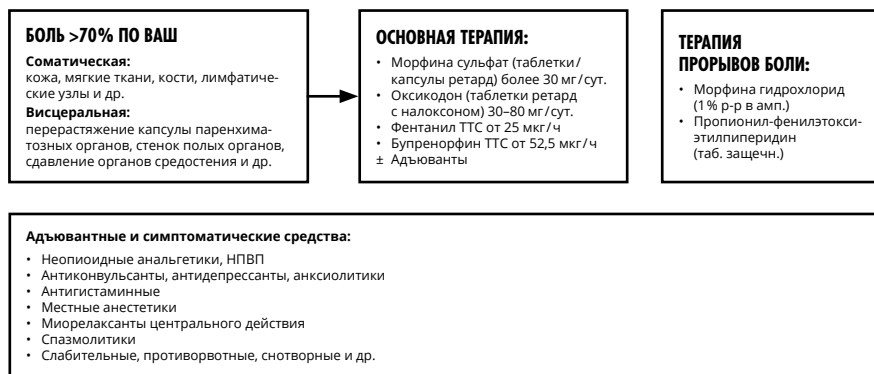


Рисунок 5. Алгоритм терапии ХБС сильной интенсивности в онкологии.

3.3.4. Трансдермальные терапевтические системы

В Российской Федерации зарегистрированы ТТС фентанила и бупренорфина, однако для медицинского применения доступны только ТТС фентанила.

Трансдермальные формы фентанила и бупренорфина наиболее подходят пациентам со стабильной потребностью в опиоидах (т.е. опиоид-толерантным пациентам). Перевод пациента с перорального или инъекционного опиоида на трансдермальную форму осуществляется на основе расчёта эквивалентной

суточной дозы перорального морфина с использованием таблиц, представленных в инструкции по медицинскому применению ТТС.

Обезболивающий эффект трансдермальных опиоидов развивается постепенно, поэтому при первом применении ТТС в течение первых суток необходимо сохранять прежнюю обезболивающую терапию. Начальную оценку максимального обезболивающего эффекта ТТС опиоида следует проводить не ранее, чем через 24 ч после аппликации, а окончательную — после достижения стационарной концентрации опиоида в крови (2 последовательные аппликации пластыря).

ТТС опиоидов обычно являются терапией выбора у пациентов с нарушением глотания; обструкцией ЖКТ; плохой переносимостью морфина; низким комплаенсом к пероральной терапии морфином или другим опиоидом.

ТТС фентанила и бупренорфина являются наиболее безопасными препаратами у пациентов с хронической болезнью почек 4 и 5 стадий (СКФ <30 мл/мин), поскольку фентанил экскретируется почками в форме неактивных метаболитов, а бупренорфин на 2/3 выводится через кишечник.

Пластырь апплицируется на сухую неповреждённую и не раздражённую кожу. Для надёжного приклеивания ТТС необходимо обеспечить плотное прилегание пластыря к коже, особенно по краям. Требуется соблюдать осторожность у пациентов с кахексией и лихорадкой. Нельзя подвергать пластырь действию внешних источников тепла (грелки, одеяла с подогревом, сауна 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.

Согласно приказу Минздрава России от 20 декабря 2012 г. N 1175н (в ред. приказов Минздрава России от 30.06.2015 N 386н, от 21.04.2016 N 254н), ТТС опиоидов выписываются на рецептурном бланке формы № 148-1/у-88.

3.3.4.1. ТТС фентанила

ТТС фентанила доступны для назначения в различной дозировке: 25, 50, 75, 100 мкг/час, что соответствует 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 и 2,4 мг фентанила за сутки. Длительность действия препарата продолжается 72 часа. Согласно метаанализу, относительный риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ (тошноты, рвоты, запора) при применении ТТС фентанила значительно ниже, чем при использовании пероральных форм морфина.

ТТС фентанила может применяться для длительного обезболивания ХБС у детей с 2-х лет, получающих терапию опиоидными анальгетиками в суточной дозе, эквивалентной минимум 30 мг перорального морфина.

Фентанил является чистым агонистом μ -опиатных рецепторов и не имеет максимальной суточной дозы у опиоид-толерантных пациентов.

3.3.4.2. ТТС бупренорфина

ТТС бупренорфина выпускаются в трёх дозировках: 35; 52,5 и 70 мкг/час, что соответствует количеству бупренорфина 0,8; 1,2 и 1,6 мг за 24 часа. Действие препарата продолжается до 96 ч.

Бупренорфин является парциальным агонистом μ - и антагонистом δ - и κ -опиатных рецепторов. В связи с этим бупренорфин не совместим с «истинными» опиоидами (морфином, фентанилом и пр.), т.к. может ослаблять анальгетическое действие последних. Кроме того, бупренорфин имеет «потолок» анальгезии — максимальная дозировка составляет 140 мкг/час.

3.3.5. 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 достаточно затруднительно. С этой целью можно применять 1% раствор морфина гидрохлорида, вводя его подкожно (или внутривенно) по 5 мг каждые 4 ч и, при необходимости, дополнительно 5 мг того же препарата для купирования прорывов боли между основными инъекциями (вплоть до ежечасного введения). Суммируется вся доза морфина гидрохлорида, введённая 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 3 раза. С учётом пролонгированной формы препарата, полученную суточную дозу морфина сульфата необходимо разделить на 2 приёма. В дальнейшем подобранную дозу можно корректировать, увеличивая её не более, чем на 30% за 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.

3.3.6. Принципы терапии прорывной раковой боли

Прорывная раковая боль — это транзиторное 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.), а также быстродействующие неинвазивные формы морфина, отсутствующие в РФ. 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 путём повышения дозы регулярно принимаемого опиоида пролонгированного действия, а также рассмотреть вопрос о назначении адъювантных средств.

3.3.7. Адъювантные средства в терапии ХБС

К адъювантным средствам относятся антиконвульсанты, антидепрессанты, спазмолитики, анксиолитики, антигистаминные средства, глюкокортикостероиды, местные анестетики и др. Включение адъювантных 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. Адъювантные 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;
- Амитриптилин 25–75 мг/сут;
- Венлафаксин 70–225 мг/сут;
- Дулоксетин 60–120 мг/сут;

Лидокаин в форме ТТС 1–3 пластыря на 12 часов с последующим 12-часовым перерывом при локальных невралгиях с преобладанием болевых расстройств кожной чувствительности (аллодиния, гипералгезия).

При нейропатической боли вследствие костных метастазов необходимо рассмотреть целесообразность лучевой терапии.

3.4. 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 приём опиоидов в эффективной дозе даже при отсутствии сознания.

Рекомендуется оценивать выраженность и динамику других тягостных симптомов (пролежни, рвота, отёки, запоры, задержка мочи, эпизоды возбуждения), усиливающих страдания пациента.

При рефрактерном болевом синдроме целесообразно рассмотреть вопрос о проведении 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. Нежелательные явления неопиоидных 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 курсов химио- и лучевой терапии.

Суточная доза парацетамола у пациентов с хроническими и декомпенсированными заболеваниями печени, хроническим алкоголизмом, кахексией и дегидратацией не должна превышать 3,0 г. Пациентам с множественным метастатическим поражением печени и явлениями печёночной недостаточности следует избегать назначения парацетамола. Метамизол противопоказан пациентам с лейкопенией в виду риска гематотоксического действия. Максимальная суточная доза кеторолака у пациентов старше 65 лет или с нарушенной функцией почек не должна превышать 60 мг. Курсовой приём метамизола и кеторолака следует ограничивать 5 днями.

Все НПВП противопоказаны пациентам с эрозивно-язвенными заболеваниями ЖКТ в стадии обострения, выраженной печёночной или почечной недостаточностью, «аспириновой триадой», заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA, ИБС, неконтролируемая АГ, заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания) вследствие риска тромбообразования, инфаркта миокарда и тромбоэмболических осложнений. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) могут быть предпочтительнее традиционным НПВП у пациентов высокого риска по развитию осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, т.е.

при наличии в анамнезе язвы, кровотечения или перфорации ЖКТ, а также при приёме любых антиагрегантов и/или антикоагулянтов. Дополнительным методом профилактики НПВП-гастропатий, целесообразным в т.ч. при назначении коксибов пациентам высокого риска, является приём ингибиторов протонной помпы. Нежелательные явления наркотических анальгетиков

К наиболее частым нежелательным явлениям опиоидных анальгетиков относятся тошнота и рвота, запоры, седация. Тошноту и рвоту можно купировать метоклопрамидом или препаратами нейролептиков. Терапия запоров предполагает применение слабительных осмотического (лактолоза, макрогол) или стимулирующего (бисакодил, натрия пикосульфат и пр.) типов действия. Седативный эффект опиоидов корректируется уменьшением дозировки препарата, если это возможно, или заменой 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.

При применении трамадола возможно развитие дополнительных неопиоидных побочных эффектов. Они обусловлены серотониномиметическим стимулирующим действием на ЦНС. Может отмечаться эйфоризирующий эффект, ажитация, лабильность психики, галлюцинации, нарушения сна, судороги и пр. Потенциально жизнеугрожающим состоянием является серотониновый синдром. Риск его развития повышается при одновременном приёме трамадола с другими серотонинергическими препаратами: антидепрессантами (селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминооксидазы, миртазапином), противомигренозными агонистами 5-HT₁-серотониновых рецепторов (триптанами), антиэметиками блокаторами 5-HT₃-серотониновых рецепторов (сетронами). Серотониновый синдром развивается обычно в течение нескольких часов или дней от начала совместного приёма трамадола с вышеуказанными препаратами. Специфическим антидотом является ципрогептадин.

Следует подчеркнуть, что до настоящего времени не имеется доказательств меньшего риска развития психической зависимости от «слабых» опиоидов в сравнении с «сильными» в эквивалентных дозах.

Инъекционные опиоиды в силу кратковременности эффекта требуют частого применения, болезненны, характеризуются более быстрым развитием толерантности и лекарственной зависимости, нарушают сон и дневную активность пациента, сопряжены с риском вторичной инфекции у ослабленных больных, требуют участия медицинского персонала. По этой причине инъекционные формы опиоидов для терапии ХБС 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.

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».