

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Цитирование: Абузарова Г. Р., Когония Л. М., Ларионова В. Б., Снеговой А. В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 417–428.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-417-428

Ключевые слова: поддерживающая терапия, боль, болевой синдром, анальгетики, морфин, прометал, трамадол, пластырь.

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) дает следующее определение боли: «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 месяцев без устранения вызвавшей ее причины. При этом ее выделяют как самостоятельное заболевание – хронический болевой синдром (ХБС). При прогрессировании опухолевого процесса ХБС отягощает жизнь больного и окружающих его людей, представляет серьезную медицинскую и социальную проблему.

ПРИЧИНЫ ХБС 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, астенический некроз, 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.

ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ

- **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.

- **По визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (от 0 до 100%). Выполняет индивидуально пациент с помощью линейки (см. рис. 1).**

Рисунок 1. Шкалы для оценки интенсивности боли.



- **Оценка физической активности (ФА) больных по 5-балльной шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group):**

- 0 – нормальная физическая активность;
- 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.

• Оценка качества ночного сна:

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

• Оценка эффективности обезболивающей терапии:

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

• Оценка переносимости противоболевой терапии:

- учет побочных эффектов (ПЭ) предшествующей терапии;
- выявление (наличие) основных ПЭ, связанных с приемом анальгетика (седации, головокружения, тошноты, рвоты, повышенного потоотделения, сухости во рту, головной боли, снижения аппетита, нарушений функций пищеварительного тракта (запоры, диареи), задержки мочи, общей слабости, психических расстройств);
- степень выраженности ПЭ по 4-балльной шкале:
 - 0 – ПЭ отсутствуют (отличная переносимость);
 - 1 – легкая (хорошая переносимость);
 - 2 – умеренная (удовлетворительная переносимость);
 - 3 – сильная степень выраженности (плохая переносимость).

Для диагностики невропатического компонента боли применяют опросник DN4 (Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire, French Neuropathic Pain Group, D. Bouhassira, 2004).

ЛЕЧЕНИЕ

Эффективная терапия хронической боли – сложная задача, которая требует много-стороннего подхода с использованием различных методов и лекарственных средств. Основным, наиболее удобным, в большинстве случаев эффективным и безопасным методом лечения ХБС является фармакотерапия. Основными ее принципами у онкологических больных, по данным экспертов ВОЗ (1986), являются следующие:

- ступенчатый подбор анальгетиков;
- индивидуальный подбор доз анальгетиков «по нарастающей»;
- прием «по часам», а не «по требованию больного»;
- активное применение адъювантов;
- широкое назначение неинвазивных форм лекарственных препаратов.

В настоящее время специалисты, занимающиеся лечением болевого синдрома, располагают различными методами, среди которых – фармакотерапия анальгетиками периферического и центрального действия, адьювантные 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.

На протяжении многих лет в России и странах СНГ сильнодействующие наркотические анальгетики были представлены в виде инъекционных форм (промедол, омнопон, морфина гидрохлорид), что значительно ограничивало возможность проведения противоболевой терапии в соответствии с принципами, рекомендованными экспертами ВОЗ: подбором индивидуальной эффективной анальгетической дозы, применением неинвазивных про-лонгированных лекарственных форм, назначением препаратов «по часам» и «по нарастающей» силе действия.

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, декстропропаксифен, трамадол
Сильные опиоиды (III ступень)	Морфин, гидроморфон, бупренорфин, петидин, леворфанол, метадон, пентазоцин

Таблица 2. Перечень зарегистрированных опиоидных анальгетиков в неинвазивных лекарственных формах.

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель (страна)	Рег. номер
1	Бупренорфин	Транстек*	Трансдермальная терапевтическая система; пластырь 35 мкг/ч, 52,5 мкг/ч, 70 мкг/ч	Грюненталь ГмБХ (Германия)	015004/01 18.05.2012
2	Дигидрокодеин	ДГК Континус*	Таблетки пролонгированного действия 60, 90, 120 мг	Бард Фармасьютикалз Лтд (Великобритания)	011980/01 14.03.2008

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель (страна)	Рег. номер
3	Морфина сульфат	Морфина сульфат*	Капсулы пролонгированного действия 10, 30, 60, 100 мг	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	001 833 13.09.2012
		МСТ континус	Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 10, 30, 60, 100 мг	Мундифарма ГмбХ (Австрия)	014264/01 03.08.2010
4	Оксикодон + налоксон	Таргин	Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой 5 мг/2,5 мг; 10 мг/5 мг; 20 мг/10 мг; 40 мг/20 мг	Мундифарма ГмбХ (Австрия)	ЛП-002 880 25.02.2015
5	Пропионил-фенилэтокси-этилперидин	Просидол	Таблетки защечные, 20 мг	ФГУП «ГосЗМП» (Россия)	001 172/01 10.06.2013
6	Тампентадол	Палексия*	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг, 75 мг, 100 мг	Грюненталь ГмбХ (Германия)	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
7	Парацетамол + трамадол	Залдиар	Таблетки, покрытые оболочкой	Грюненталь ГмбХ (Германия)	015 588/01 25.03.2009
		Форсодол		ООО «Озон» (Россия)	ЛС-002 645 29.12.2006
		Трамацета	Капсулы, 325 мг + 37,5 мг	К.О. Ромфарм Компани С.Р. Л., (Румыния)	ЛП-0022 344 14.01.2014

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель (страна)	Рег. номер			
8	Трамадол	Трамадол, Трамал	Капсулы 50 мг	ООО «Озон» (Россия)	ЛС-001884 20.12.2011			
				ШТАДА Арцнаймиттель АГ (Германия)	014289/01 12.02.2014			
				КРКА, д.д., Ново-Место (Словения)	0124289/01 12.02.2014			
						Таблетки 100, 150, 200 мг	ООО «Озон» (Россия)	ЛС-0022073 16.12.2011
						Суппозитории ректальные 100 мг	КРКА, д.д., Ново-Место (Словения)	012155/04 13.12.2010
						Капли для приема внутрь	КРКА, д.д., Ново-Место (Словения)	012155/03 20.03.2012
9	Тримеперидин	Промедол	Таблетки	ФГУП «ГосЗМП» (Россия)	003998/01 15.03.2010			
10	Фентанил	Фентадол Матрикс**	Трансдермальная терапевтическая система; пластырь 12,5; 25; 50; 75 и 100 мкг/ч	Сандоз д.д. (Словения)	ЛП-000279 17.02.2011			
		Фентадол Резервуар**			ЛП-000213 16.02.2011			
		Фендивия		«Никомед АлС» (Дания)	ЛСР-005232/09 30.06.2009			
		Дюрогезик Матрикс		ООО «Джонсон & Джонсон» (Россия)	ЛСР-002288/07 17.08.2007			
		Луналдин**		ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия)	ЛП-000265 16.02.2011			

* Планируются к применению в 2015 г.

** Препараты зарегистрированы, но в Россию не поставляются.

Таблица 3. Перечень зарегистрированных опиоидных анальгетиков в инъекционных лекарственных формах.

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель (страна)	Рег. номер
1	Налоксон	Налоксон	Раствор для инъекций	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	ЛП-000266 16.02.2011
				Керн Фарма С.Л. (Испания)	ЛП-000906 08.02.2013

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Лекарственная форма	Производитель (страна)	Рег. номер
2	Трамадол	Трамадол	Раствор для инъекций	КРКА, д.д., Ново-Место (Словения)	012155/02 27.06.2011
		Трамал		Грюненталь ГмБХ (Германия)	014289/03 18.05.2012
3	Тримеперидин	Промедол	Раствор для инъекций	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	000368/01 29.12.2006
				ФГУП «ГосЗМП» (Россия)	001833/01 07.10.2008
4	Фентанил	Фентанил	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мкг/мл	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	000266/01 10.10.2011
				ФГУП «ГосЗМП» (Россия)	002020/01 10.12.2008
5	Бупренорфин	Бупранал	Раствор для инъекций	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	002817/01 14.08.2008
6	Морфин	Морфин	Раствор для инъекций	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	001645/01 08.08.2008
			Раствор для подкожного введения	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	001645/02 17.09.2009
7	Кодеин + морфин + носкалин + папаверин + тебаин	Омнопон	Раствор для подкожного введения	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	ЛС-001052 23.12.2010
8	Налбуфин	Налбуфина гидрохлорид	Раствор для инъекций	«Русан Фарма Лтд» (Индия)	ЛП-000437 28.02.2011
		Налбуфин Серб		«Серб С.А.» (Франция)	ЛС-000018 26.02.2010
		Налбуфин	Раствор для инъекций 10 мг/мл, 20 мг/мл	ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	ЛС-000074 23.05.2007
9	Буторфанол	Буторфанол	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения	ОАО «Синтез» (Россия)	ЛС-000703 07.07.2010
				РУП «Белмед-препараты» (Беларусь)	016247/01 25.02.2010
				ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия)	001743/09 10.03.2009
		Буторфанола тартат		ФГУП «ГосЗМП» (Россия)	00217407 15.08.2007

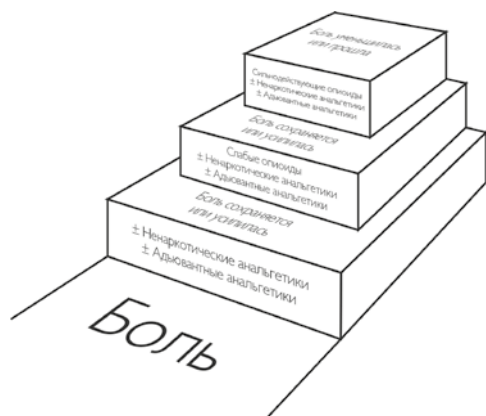
Сегодня боль в России купируют иначе. Препараты неопиоидного ряда 1-й степени (парацетамол, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)) назначают при слабой степени болевого синдрома, поддающейся действию этих анальгетиков. При усилении боли и неэффективности препаратов 1-й степени переходят 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 для лечения ХБС – от слабого до сильного, – рекомендованные ВОЗ.

На рис. 2 представлена трехступенчатая система обезболивания по версии ВОЗ 1996 г.

Рисунок 2. Трехступенчатая схема лечения боли, предложенная ВОЗ.



Опиоиды – препараты выбора для терапии ХБС в интервале от средней до сильной боли: «а» – 1-я ступень – слабая боль: неопиоидные анальгетики (НПВС); «б» – 2-я ступень – умеренная боль: опиоиды средней потенции; «в» – 3-я ступень – сильная боль: опиоиды высокой потенции.

В соответствии со степенью выраженности боли, с учетом сопутствующих заболеваний, предшествующей терапии, клинических и биохимических показателей крови пациенту назначают препарат одной из ступеней «лестницы обезболивания» ВОЗ, при необходимости их действие усиливают адьювантными средствами.

К 1-й ступени «лестницы обезболивания» ВОЗ относят препараты группы НПВС неселективного и селективного действия (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, кетопрофен, лорноксикам, нимесулид, мелоксикам и т.д.), ингибирующие действие

простагландинов в периферических тканях, а также парацетамол, тормозящий синтез простагландинов на уровне спинальных структур.

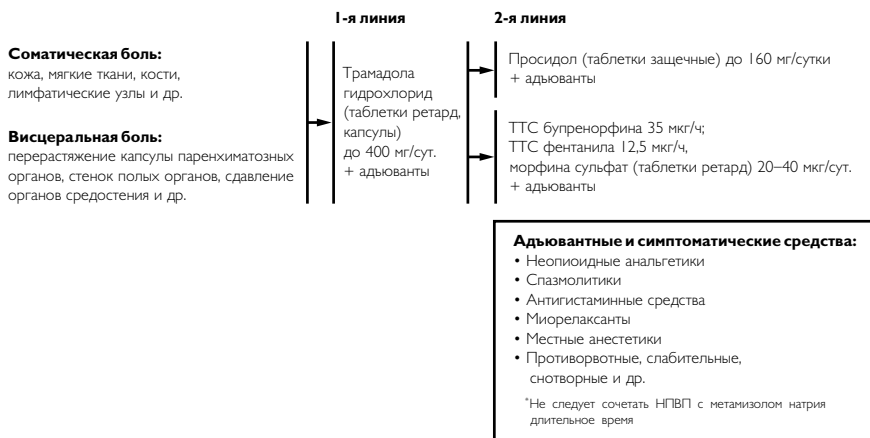
Рисунок 3. Алгоритм дифференцированной терапии слабого хронического болевого синдрома в онкологии.



При 2-й степени применяются «мягкие» опиоидные анальгетики: кодеин и трамадол. Их используют при умеренной боли. В России производят также оригинальный отечественный препарат «Просидол» в таблетках, по силе действия превосходящий эти обезболивающие средства и примерно равноэффективный тримеперидину (промедолу).

Применение промедола у онкологических больных для длительной терапии хронической боли недопустимо, поскольку его метаболит нормеперидин нейротоксичен (при недостаточной элиминации он способен вызывать тяжелые психозы и судороги). Промедол можно применять кратковременно для купирования прорывов боли и как средство терапии прорывов боли на 3-й степени обезболивания сильнодействующими опиоидами.

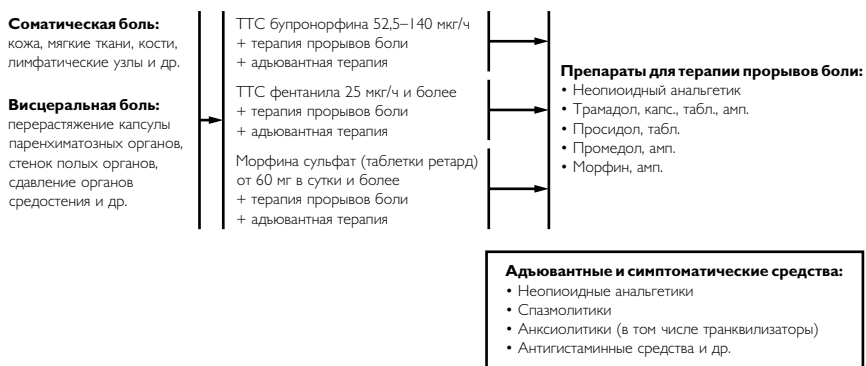
Рисунок 4. Алгоритм дифференцированной терапии умеренного хронического болевого синдрома в онкологии.



При 3-й степени обезболивания применяются сильные опиоидные анальгетики: морфин, предпочтительно в виде таблеток пролонгированного действия или раствора для инъекций либо в виде пластырей с фентанилом, бупренорфином или лидокаином. Их назначают при сильной боли, не купируемой препаратами 1-й и 2-й степени.

Болеутоляющий эффект препаратов 2-й и 3-й ступеней лестницы обезболивания реализуется через воздействие на опиоидные рецепторы. Они расположены в ЦНС и являются также точками приложения эндорфинов – собственных опиоидных пептидов, выработка которых в случае продолжительных интенсивных болей недостаточна.

Рисунок 5. Алгоритм дифференцированной терапии сильного хронического болевого синдрома в онкологии.



ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Применение анальгезии с использованием опиоидов имеет ряд побочных эффектов.

Таблетированные опиоиды требуют частого приема (каждые 3,5-4 часа) и обладают неблагоприятным профилем безопасности (тошнота, рвота, запоры). Кроме того, их невозможно применять при некоторых локализациях: ЖКТ, ЛОР.

Инъекционные опиоиды требуют такого же частого применения (причем инъекции сопровождаются болью), отличаются ограниченностью в длительности применения, быстрым развитием толерантности и риском вторичной инфекции, необходимостью частых визитов к врачу в связи с трудностями применения в домашних условиях, нарушениями сна больного и его дневной активности.

При лечении ноцицептивной (соматической и висцеральной) боли слабой интенсивности назначают ненаркотические анальгетики. Прежде всего, это парацетамол, НПВС различных групп, в том числе и избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), а также метамизол натрия. 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.

Традиционные (неселективные ингибиторы ЦОГ) НПВС опасно назначать пациентам с бронхиальной астмой, язвенной болезнью желудка, заболеваниями почек, при тромбоцитопении или опасности кровотечения.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 имеют ограничение для длительной терапии ХБС у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ИБС), так как могут ухудшать их лечение и способствовать развитию сердечно-сосудистой недостаточности.

Селективные препараты уступают в эффективности неселективным НПВС, но могут быть средством выбора при наличии противопоказаний к ним. НПВС назначают при появлении самых ранних симптомов, если они обусловлены повреждением или воспалением тканей. Выбирают анальгетики с наилучшим балансом эффективности и токсичности.

Трансдермальные терапевтические системы

Для лечения пациентов с сильным болевым синдромом применяются сильные наркотические анальгетики: морфин, фентанил и бупренорфин.

В Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению следующие ТТС:

- на основе фентанила – Дюрогезик; Фендивия;
- на основе бупренорфина – Транстек;
- на основе лидокаина – Версатис.

ТТС Дюрогезик

Оригинальная лекарственная форма для трансдермального использования, содержащая фентанил в различной дозировке (25, 50, 75, 100 мкг/час) и представленная 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.

Транстек

Препарат выпускается в трех дозировках: 35; 52,5 и 70 мкг/ч, что соответствует количествам бупренорфина 0,8; 1,2 и 1,6 мг за 24 часа. Срок анальгетического действия прикрепленного на кожу пластыря – 72 часа.

Версатис

Необходимым является применение ТТС для терминальной (поверхностной) анальгезии в течение длительного отрезка времени, но без его системного воздействия на сердечно-сосудистую систему. Именно эти два необходимых и отчасти взаимоисключающих качества сочетает в себе ТТС Версатис. Она выпускается в виде пластин размером 10 x 14 см, которые содержат 700 мг лидокаина.

Фендивия

Пластырь фентанила с матрикс-контролирующей мембраной, которая поддерживает постоянную скорость введения препарата в течение 3 дней. Выпускается в 5 разных дозировках: 12,5; 25; 50; 75 и 100 мкг/ч.

Хранение

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