

О. П. Боброва, Р. А. Зуков, А. А. Модестов,
Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова, Е. А. Пронина

ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В ОНКОЛОГИИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

14.01.12 - онкология
Учебное пособие



КРАСНОЯРСК
2017

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Красноярский краевой клинический онкологический диспансер
имени А. И. Крыжановского»

О. П. Боброва, Р. А. Зуков, А. А. Модестов,
Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова, Е. А. Пронина

ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В ОНКОЛОГИИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

14.01.12 - онкология
Учебное пособие

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования по направлению подготовки ординатуры 31.08.57 «Онкология».

Красноярск
2017

УДК 616-006-009.7-07-08(075.8)

ББК 55.6

X 94

Хронический болевой синдром в онкологии: диагностика и лечение: Учеб. пособие / О. П. Боброва, Р. А. Зуков, А. А. Модестов [и др.]. – Красноярск: Версо, 2017. – 128 с.

Авторы: Боброва О. П., Зуков Р. А., Модестов А. А., Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Пронина Е. А.

Пособие содержит современные принципы выбора анальгетических препаратов с учетом дифференцированного подхода к линейке обезболивания хронического болевого синдрома в онкологии. Издание предназначено для ординаторов, обучающихся по специальности «Онкология» -14.01.12.

Рецензенты: д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ России Чойнзонов Е. Л.

д. м. н., профессор, зав. кафедрой онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ России Зырянов А. В.

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки». Протокол № 009 от 16 марта 2017 г.

- © ФГБОУ ВО КрасГМУ
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России, 2017
- © Боброва О. П., Зуков Р. А.,
Модестов А. А., Шнайдер Н. А.,
Петрова М. М., Пронина Е. А., 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Современные представления о хроническом болевом синдроме	7
1.1. Основные виды хронической онкологической боли	7
1.2. Методы оценки хронической онкологической боли.....	10
Глава 2. Современные виды фармакотерапии хронического болевого синдрома в онкологии.....	13
2.1. Виды терапии хронической онкологической боли	13
2.2. Современные принципы анальгетической терапии в онкологии...	14
Глава 3. Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении хронического болевого синдрома.....	18
3.1. Принципы выбора нестероидных противовоспалительных средств	18
Глава 4. Принципы клинического применения трамадола	35
4.1. Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики трамадола	35
4.2. Особенности клинического использования трамадола при наличии хронического болевого синдрома	36
Глава 5. Принципы клинического применения наркотических лекарственных средств	40
5.1. Фармакодинамические характеристики опиоидных лекарственных средств	40
5.2. Фармакокинетические особенности наркотических лекарственных средств	43
5.3. Современные классификации наркотических анальгетиков	46
5.4. Стратегия оптимизации использования наркотических анальгетиков	49
5.5. Характеристика основных опиоидных анальгетиков	54
5.6. Фармакогенетические аспекты анальгетической терапии хронической онкологической боли	62
5.7. Алгоритм оказания лекарственной терапии при хроническом болевом синдроме (ХБС).....	68

Глава 6. Особенности лечения ХБС у лиц старше 60 лет	83
Глава 7. Адьювантные лекарственные средства в схемах анальгетической терапии ХБС	86
7.1. Принципы выбора лекарственных средств	86
7.2. Альтернативные методы терапии хронической онкологической боли	94
Заключение	97
Приложения	98
Тестовые задания	102
Задачи	113
Эталоны ответов на тестовые задания	119
Эталоны ответов на ситуационные задачи	119
Список сокращений	123
Библиография	126

Введение

Боль (по определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP - International Association on the Study of Pain)) представляет собой неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах данного повреждения (1986 г.). Острая боль, сохраняющаяся в течение 3-6 месяцев без устранения причины, ее вызвавшей, становится самостоятельным патологическим процессом, который можно классифицировать как хронический болевой синдром (ХБС). В настоящее время ХБС рассматривается как самостоятельная нозология, требующая этиопатогенетического лечения, в основе развития которой лежат комплексные психофизиологические реакции организма в ответ на длительное и частое болевое раздражение различной этиологии. При выраженном болевом синдроме боль утрачивает свою физиологическую защитную функцию и становится бессмысленным, отягощающим жизнь фактором, перерастая в сложную медико-социальную проблему. Распространенность ХБС онкологического генеза достаточно высока: на начальном этапе опухолевого процесса боль беспокоит около 50 % пациентов, при прогрессировании - 75 %, а в терминальной стадии 90 % пациентов считают боль основным симптомом заболевания. Купирование боли в условиях большой распространенности и многообразия ее форм является важной и значимой составляющей копинг-стратегии в клинической онкологии на современном этапе развития медицины. Несмотря на имеющиеся знания в понимании смешанных механизмов хронической боли онкологического генеза, имеющееся разнообразие анальгетиков и коанальгетиков, применение нефармакологических методик лечения хронической боли, в настоящее время не существует универсального противоболевого лечения. Множественность факторов, предопределяющих фенотипическую реализацию и восприятие болевого синдрома, а также эффективность противоболевой терапии и ее безопасность лежат в основе индивидуального персонифицированного подхода как лекарственной, так и немедикаментозной терапии.

Адекватная оценка болевого синдрома и проведение эффективного комплексного обезболивания позволяют избавить пациента от физических и душевных страданий и значительно повысить качество жизни как его собственной, так и членов его семьи. Одна из главных причин неэффективности анальгетической терапии ХБС на современном этапе развития клинической медицины заключается в отсутствии у врачей ясного представления о патогенезе хронической боли, недостатке знаний о патофизиологических и нейрохимических механизмах ее развития. Опиоидофобия среди пациентов и медицинских работников, превалирование парентеральных форм наркотических средств (НС), отсутствие должного использования объективных критериев контроля боли и эффективности лечения, процедура учета и контроля НС, отсутствие дифференцированного подхода в осуществлении долговременной противоболевой терапии предопределяет низкую доступность анальгетических средств у пациентов онкологического профиля. Вышеперечисленные факторы противоречат ФЗ РФ от 21.11.2011 № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и диктуют актуальность проблемы рациональной фармакотерапии ХБС в общеврачебной практике у пациентов онкологического профиля.

В настоящем пособии рассмотрены современные принципы лечения хронического болевого синдрома, ассоциированного с наличием злокачественных новообразований, с упором на системную фармакотерапию с целью повышения доступности анальгетической терапии, ее эффективности и безопасности, что является составной частью сохранения показателей качества жизни у данной категории больных.

Глава 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ В ОНКОЛОГИИ

1.1. Основные виды хронической онкологической боли

Механизмы онкологической боли имеют разнообразный характер и проявляются в виде ноцицептивной (активация болевых рецепторов) боли, нейропатической боли, психогенной боли и сочетания разных видов боли (смешанная боль). Дифференциально-диагностические критерии различных видов боли в онкологии представлены в табл. 1.

Ноцицептивная боль бывает висцеральной и соматической. **Висцеральная боль** возникает при раздражении висцеральных рецепторов при патологии внутренних органов. Она описывается больным как глубокая, диффузная, сжимающая, схваткообразная. Часто сопровождается вегетативными проявлениями (тошнота, рвота, потоотделение). Ей присуща иррадиация в соответствующие зоны Захарьина-Геда (табл. 1). **Соматическая** ноцицептивная боль, в свою очередь, бывает глубокой и поверхностной. Поверхностная боль вызывается с кожных покровов и, как правило, не вызывает затруднения при купировании. Глубокая соматическая боль рождается при раздражении ноцицепторов с мышц, сухожилий и фасций. **Нейропатическая** боль может возникнуть при повреждении как периферической нервной системы, так и центральных структур соматосенсорного анализатора. Причинами повреждения периферической нервной системы могут быть инфильтрирующие опухоли. Не менее трети онкологических больных (40 %) страдают нейропатической болью вследствие прорастания опухолью нервных структур, повреждения нервов при химиотерапии, лучевой терапии или обширных оперативных вмешательствах. Патологической основой нейропатических болевых синдромов являются нарушения механизмов генерации проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга.

Сравнительная характеристика видов онкологической хронической боли

Тип боли	Патофизиология боли	Характеристика боли	Примеры
Ноцицептивная боль			
Поверхностная соматическая	Возникает в ноцицепторах кожи, слизистой оболочки ротовой полости, носа, уретры, ануса на раздражитель	Хорошо локализована; острая, жгучая или прокальывающая	Боль при ЗНО мягких тканей Послеоперационная боль Боль в области хирургического шва
Глубокая соматическая	Возникает в ноцицепторах мышц, сухожилий, суставов и соединительной ткани на раздражитель	Хорошо локализована; притупленная или пульсирующая при пальпации; может иррадиировать в кожу над пораженной областью, не связана с сенсорной дисфункцией	Боль при мтс в кости Патологические переломы Боль при врастании опухолей
Висцеральная	Возникает в ноцицепторах внутренних органов (печень, поджелудочная железа, плевра, брюшина и др.)	Плохо локализованная, не имеет четких границ, разлитая, постоянная, ноющая, давящая, схваткообразная, спастическая; часто сопровождается тошнотой	Боль при опухолях поджелудочной железы, желудка, при гепатомегалии, при асците Боль при растяжении плевры при плеврите, при пневмонии
Нейропатическая боль			
	Может быть различной локализации на раздражитель или без него	Плохо локализована; рассеяна в районе сенсорной дисфункции; жгучая, прокальывающая, игольчатая, острая или стреляющая; ощущается в зоне иннервации поврежденного нерва, может быть аномальное распространение боли, связана с сенсорной дисфункцией (дизестезия, гипостезия, гиперестезия или аллодиния)	Компрессия корешков, нервных сплетений или их ветвей (центральная – при опухолевом повреждении спинного мозга; периферическая – при опухолевом повреждении корешков, нервных стволов и нервных окончаний)

Психогенная боль			
	Возникает при отсутствии какого-либо поражения;	Локализация этой боли обычно не соответствует анатомическим особенностям тканей или зонам иннервации; особенности личности влияют на формирование болевых ощущений	Боли, провоцируемые эмоциональными факторами
Смешанная боль			
Сочетает признаки различных видов боли			Боль на фоне ЗНО

В этих условиях происходит формирование особого болевого симптомокомплекса, который клинически проявляется комбинацией негативных и позитивных симптомов в виде частичной или полной потери чувствительности (в том числе и болевой) с одновременным возникновением в зоне поражения неприятных, зачастую ярко выраженных болевых ощущений в виде гиперпатий (табл. 2).

Таблица 2

Виды гиперпатий

Виды патологии чувствительности	Определение
Гипералгезия	Повышенная чувствительность к болевым раздражителям
Гиперестезия	Повышенная чувствительность к неболевым раздражителям
Парестезия	Необычные сенсорные ощущения типа покалывания, щекотания, онемения
Дизестезия	Неприятные сенсорные ощущения, возникающие спонтанно или в ответ на какие-либо стимулы
Аллодиния	Извращенная сенсорная реакция в виде болевого ощущения в ответ на неболевые стимулы (тактильные, температурные)

Основными патофизиологическими компонентами боли в онкологии являются:

1. Перцептуальный (позволяет определить место повреждения после поступления ноцицептивного сигнала в кору головного мозга)
2. Эмоционально-аффективный (формирует неприятное психоэмоциональное переживание)

3. Вегетативный (отражает рефлекторные изменения работы внутренних органов и тонуса симпатoadреналовой системы)

4. Двигательный (направлен на устранение действия повреждающих структур)

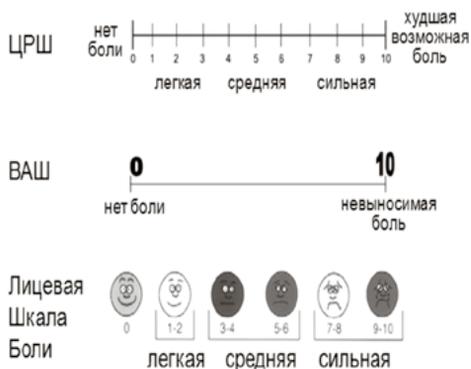
5. Когнитивный (формирует субъективное отношение к испытываемой в данный момент боли на основании накопленного опыта).

Чаще всего на практике врачи многих специальностей встречаются с болью смешанного генеза, включающего сочетание нескольких патофизиологических компонентов одновременно у пациентов онкологического профиля, а у 70 % пациентов с генерализованной формой опухолевого процесса выявляются более двух патофизиологических видов болевых ощущений, что требует правильного подхода в определении программ терапии.

1.2. Методы оценки хронической онкологической боли

Боль для клиницистов - одна из самых трудных проблем диагностики и лечения. Оценка интенсивности боли проводится врачом при каждом визите и осмотре онкологического больного. Первичную оценку боли дать достаточно сложно, поскольку это субъективное ощущение пациента, включающее в себя неврологические, физиологические, поведенческие и эмоциональные аспекты. Для получения объективной информации при оценке интенсивности ХБС необходимо получить ответы на следующие вопросы: длительность болевого анамнеза, эффективность предшествующей анальгетической терапии, влияние боли на показатели качества жизни (ночной сон, физическая активность, социальная адаптация, прием пищи и др.), опиоидный анамнез. Для стартовой оценки физического статуса пациента рекомендовано использовать индекс Карновского (0-100 %) или шкалу ECOG (0-4 балла), а также трофологические показатели и функциональные параметры органов элиминации анальгетических средств для индивидуализации стартового дозового режима последних. Оценка качества жизни может в рутинной клинической практике проводиться по шкале физической активности: 1 - нормальная физическая активность, 2 - незначительно снижена (пациент может самостоятельно посещать врача, 3 - умеренно снижена (постельный

На рис. 1 также представлены основные шкалы оценки болевого синдрома:



Шкалы, оценивающие интенсивность боли. ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала, ВАШ – Визуальная аналоговая шкала.

Рис. 1. Современные шкалы боли

Цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ) является разновидностью ВАШ и представляет собой 5-балльную шкалу, где 0/5 баллов - нет боли, 1/5 - легкая боль, 2/5 - дискомфорт, 3/5 - раздражающая боль, 4/5 - страшная боль, 5/5 - боль мучительная, или 10-балльную шкалу (0/10 - нет боли, 1-3/10 - легкая боль, 4-6/10 - средняя боль, 7-10/10 - сильная боль). Лицевая шкала боли, как правило, применяется у детей.

Для диагностики нейропатической онкологической боли должен использоваться принцип «Слушай, смотри, соотноси» с использованием опросника ДН-4 (Neuropathic pain diagnostic questionnaire - French Neuropathic Pain Group - D. Bouhassiraa - 2004), приложение № 1. Данный опросник предназначен для врачей, не имеющих неврологического образования и состоит из тестируемых вопросов для пациента и результатов осмотра. Если полученная сумма по опроснику составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является нейропатической или имеется нейропатический компонент (при смешанных ноцицептивно-нейропатических болевых синдромах).

Глава 2.

СОВРЕМЕННЫЕ ВИДЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ОНКОЛОГИИ

2.1. Виды терапии онкологической хронической боли

Известно, что основным методом лечения хронической боли является системная фармакотерапия. Впервые это положение было обосновано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, Милан, 1982) с привлечением группы международных экспертов-специалистов по лечению боли в разных областях медицины (анестезиология, неврология, нейрохирургия, онкология, фармакология, психология, хирургия, уход за больными). Изначальная трехступенчатая схема фармакотерапии онкологической боли, опубликованная ВОЗ в 1984 г., не потеряла актуальности по настоящее время с некоторыми модификациями. В зависимости от выраженности болевого синдрома назначаются анальгетики, предусмотренные той или иной ступенью «обезболивающей лестницы» (табл. 4).

Таблица 4

Лестница обезболивания ВОЗ (1986 г.)

		сильный опиоид+/- адьювантная терапия+/- неопиоидные анальгетики
	слабый опиоид+/- адьювантная терапия+/-неопиоидные анальгетики	Сильная боль
неопиоидный анальгетик+/- адьювантная терапия	Умеренная боль	
Слабая боль		

Постулаты «обезболивающей лестницы» гласят, что в качестве основной терапии предлагалось использовать ненаркотические и наркотические анальгетики, а также препараты-адьюванты и нефармакологические методы как важное дополнение к основному лечению, позволяющее достичь лучшего контроля над болью. На современном

этапе развития медицины не всегда является обязательным последовательное продвижение от одной ступени к другой: пациент с тяжелым болевым синдромом сразу может нуждаться в наркотических анальгетиках третьей ступени. Такой подход обеспечивает мульти-модальное воздействие на боль, позволяет повысить эффективность обезболивания, уменьшить дозы каждого компонента терапии. Последнее особенно важно применительно к наркотическим анальгетикам, относящимся к особому классу фармакологических средств, подлежащих международному контролю в связи с их способностью вызывать пристрастие (т. е. психологическую зависимость). В процессе наркотической терапии развивается толерантность к действию препарата, проявляющаяся снижением анальгетического эффекта, развитием гипералгезии и вынужденным наращиванием дозы для достижения аналгезии. Разработка технологий, способных оптимизировать опиоидную терапию боли, представляет актуальную медицинскую проблему в плане предотвращения толерантности и снижения риска лекарственной зависимости, особенно при лечении разных видов боли у онкологических пациентов. Классическая трехступенчатая схема фармакотерапии боли учитывает фактор уменьшения риска толерантности и зависимости, поэтому предусматривает сочетание опиоида с неопиоидными и адьювантными средствами.

2.2. Современные принципы анальгетической терапии в онкологии

Принципы этиопатогенетической терапии хронической боли включают:

- подавление синтеза и выделения алгогенов в поврежденных тканях;
- ограничение ноцицептивной афферентной импульсации из зоны повреждения в ЦНС;
- активацию структур антиноцицептивной системы;
- восстановление механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов;
- устранение генерации эктопических импульсов в периферических нервах;
- устранение болезненного мышечного напряжения;

- нормализацию психологического состояния пациента.

Подходы к терапии ХБС весьма разнообразны в настоящее время и включают также различные охранительные двигательные режимы, физиотерапевтические методы лечения (ультразвук, электромагнитная терапия, электроакупунктура, электрофорез, лазерная терапия), инвазивные методы лечения (чрескожная электростимуляция; инъекции в триггерные точки, блокады нервов, перидуральная анестезия и др.), альтернативные и психологические методы лечения.

Основы фармакотерапии хронической боли (ВОЗ):

♦ **«через рот»** - отказ от инъекций и необходимость применения только неинвазивных форм анальгетиков. Оральное применение опиоидов дает более последовательное и длительное обезболивание, не вызывает побочных реакций, которые могут возникнуть при парентеральном приеме. Оральный путь приема исключает необходимость парентеральных инъекций, позволяет больному оценивать самостоятельно эффективность обезболивания как в домашних условиях, так и при возможности путешествовать.

♦ **«по часам»** - прием анальгетиков по часам, с опережением развития боли.

♦ **«по восходящей»** - поэтапное назначение анальгетиков: неопиоидных анальгетиков при слабой боли, мягких опиоидных анальгетиков - при умеренной боли и сильных опиоидных анальгетиков - при сильной боли.

♦ **«индивидуальность»** - подбор анальгетика основан на селективном выборе наиболее эффективного препарата в нужной дозе с наименьшим риском нежелательных побочных эффектов.

♦ **«с вниманием к деталям»** - назначение коанальгетиков и адьювантных средств по мере возникновения необходимости в них, динамический мониторинг эффективности и безопасности терапии.

Боль редко бывает статистическим явлением, поэтому ее оценка должна представлять собой непрерывный процесс. С целью постоянного мониторинга болевого синдрома и подбора адекватного и эффективного обезболивания могут быть использованы специальные опросники, объединяющие все этапы процесса - от сбора данных до оценки эффективности лечения (приложение № 2).

Важно прогнозировать возможные или уже имеющиеся на момент осмотра побочные эффекты предшествующей обезболивающей терапии. В ежедневной рутинной практике необходимо пользоваться шкалой оценки переносимости терапии боли, где 0 баллов - нет побочных эффектов (ПЭ), 1 балл - слабо выражены ПЭ, 2 балла - умеренно выражены ПЭ, 3 балла - сильно выражены ПЭ. Следует осуществлять направленный выбор основного препарата для терапии в зависимости от патогенеза боли (ноцицептивная, нейропатическая, психогенная). На практике многие специалисты сталкиваются с недостаточным эффектом сильнодействующих опиоидных препаратов или необходимостью быстрого повышения дозы опиоидов. Нередко пациенты предъявляют необычные жалобы (чувство ползания насекомых по коже, простреливающие резкие боли, боль «как удар электротоком», жжение и боль на поверхности кожи при легком дуновении воздуха и др.). В таких случаях нужно рассматривать возможность приоритетной терапии нейропатической боли. Современные подходы к дифференциальной диагностике видов хронического болевого синдрома представлены в табл. 5. Данный алгоритм дифференциации типа ХБС предопределяет современный подход к фармакотерапии, что представлено в табл. 6.

Таблица 5

Алгоритм дифференциальной диагностики хронической боли

Условия оказания медицинской помощи	Тип боли
ВАШ 50-70 % и выше; ШВО > 3 баллов; неэффективность трамадола; ночной сон менее 4-6 ч.; ДН менее 4 баллов	Слабая ноцицептивная
ВАШ от 30 до 50 %; ШВО от 2 до 3 баллов; недостаточно эффективны неопиоидные анальгетики; ночной сон нарушен; ДН менее 4 баллов	Умеренная ноцицептивная
ВАШ менее 30 %; ШВО менее 2 баллов; достаточно эффективны неопиоидные анальгетики; ДН менее 4 баллов	Сильная ноцицептивная
ВАШ более 30 % ; ШВО более 1- 2 баллов; неопиоидные анальгетики неэффективны; ДН более 4 баллов	Нейропатическая боль

Практические рекомендации ВОЗ по снятию боли, предполагающие комбинированное использование фармакологических и нефармакологических методов лечения, позволяют обеспечить эффективное обезболивание, а также являются структурной составляющей современной паллиативной терапии. Поддерживающая терапия направлена на оказание психосоциальной помощи, придает силы больному и его семье; когнитивная - воздействует на мысли и образное мышление больного, способствует отвлечению от боли; поведенческая - изменяет поведение, позволяет уменьшить возбуждение, снизить болевые ощущения, тошноту и рвоту; физиотерапия оказывает влияние на сенсорную систему. Учитывая разные виды боли в диагностике и терапии ХБС, у пациентов онкологического профиля должен применяться дифференцированный подход.

Таблица 6

Дифференцированные подходы к стартовой терапии ХБС

Виды ХБС	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Ноцицептивная	НПВП Мягкие опиоиды Сильные опиоиды	Адьювантные средства
Нейропатическая	Габапентиноиды Антиконвульсанты Антидепрессанты ТТС лидокаин	Опиоидные анальгетики сильные и слабые Каннабиоиды Капсаицин СИОЗСИН Хирургическое лечение
Психогенная	Антидепрессанты Психотерапия	Опиоидные анальгетики сильные и слабые
Смешанная	Сочетание различных групп лекарственных средств	

Примечание: СИОЗСИН - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; ХБС - хронический болевой синдром; НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты; ТТС - трансдермальная терапевтическая система.

Глава 3.

РОЛЬ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

3.1. Принципы выбора нестероидных противовоспалительных средств

Анальгетические, противовоспалительные, жаропонижающие и дезагрегантные свойства нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) обусловлены ослаблением синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством торможения активности двух (трех) изоформ фермента циклооксигеназы (ЦОГ) - тканевой, или конституциональной (ЦОГ 1), постоянно присутствующей в большинстве тканей, индуцибельной (ЦОГ 2), уровень которой существенно увеличивается на фоне воспаления или центральной (ЦОГ 3), локализованной в центральной нервной системе (рис. 2). Под влиянием ЦОГ 1 осуществляется синтез простагландинов, участвующих в реализации физиологических функций во многих органах и тканях; простаглицлина и тромбоксана А₂, благодаря чему реализуются также возможные побочные эффекты данной группы лекарственных средств. ЦОГ 2 образуется в зоне воспаления и в клетках спинного и головного мозга под действием повреждающих стимулов периферии. ЦОГ 3 катализирует воздействие провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8) на центр терморегуляции гипоталамуса (табл. 7). Простагландины (ПГ) - важнейшие медиаторы воспаления, образующиеся из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы (ЦОГ) и ее производных (ЦОГ 1-2-3). ПГ участвуют в повышении сенситизации и напрямую возбуждают ноцицепторы, связывая несколько протаноидных рецепторов, обуславливая тем самым возникновение болевого синдрома. Именно ПГЕ₂ в условиях травмы

и воспаления сенситизируют периферические болевые нервные окончания (рецепторы), активируют их, вызывают первичную гипералгезию с последующим распространением болевой импульсации на структуры спинного мозга, формированием центральной сенситизации, вторичной гипералгезии и ощущение сильной боли. НПВП подавляют синтез ПГЕ2 не только в зоне повреждения и воспаления, но и в структурах ЦНС, оказывая тем самым анальгетическое действие. С угнетением образования ПГЕ2 связано также противовоспалительное и противоотечное действие НПВП. В клинических исследованиях показано, что потребность в опиоидном анальгетике на фоне терапии острой и хронической боли НПВП снижается на 30-50%, обеспечивая тем самым опиоидсберегающий эффект. Особое внимание привлечено к НПВП как регуляторам апоптоза (программированная гибель) клеток.

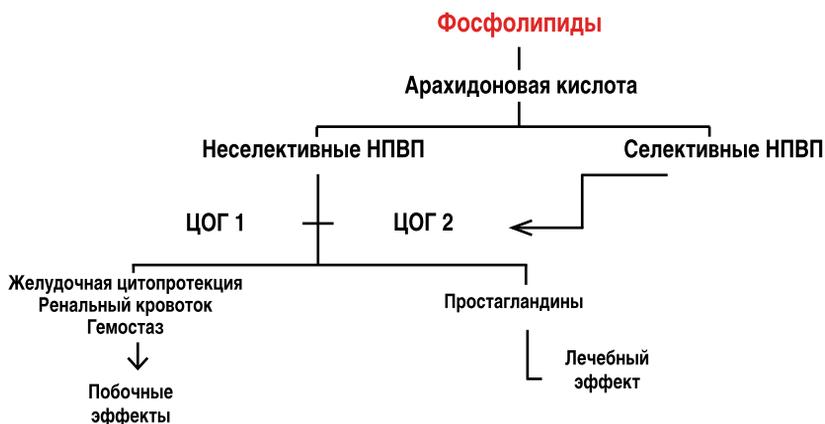


Рис. 2. ЦОГ-зависимый механизм действия НПВП

Полагают, что поскольку ПГ тормозят апоптоз клеток, то ингибция их синтеза НПВП может способствовать нормализации жизненного цикла клеток в зоне воспаления и подавлению неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток.

Таблица 7

Сравнительная характеристика изоформ ЦОГ

	ЦОГ 1	ЦОГ 2	ЦОГ 3
Локализация	Многие органы и ткани (ЖКТ, почки, тромбоциты, эндотелиальные клетки)	ЦНС, почки, активированные моноциты, фибробласты, синовиоциты	Структуры центральной нервной системы (ЦНС)
Стимуляция	Регуляция физиологических состояний	Ответ на повреждение тканей; регуляция клеточного митоза	Провоспалительный эффект на ЦНС (гипертермический, болевой)
Функция	«Конституциональный» синтез простагландинов; ренальное кровообращение; гастропротективный эффект; нефропротективный эффект	Индуцируемый синтез простагландинов в очаге воспаления; репарация тканей; ремоделирование кости; регуляция АД, солевого обмена, сосудистого тонуса, овуляции и родов	Индуцируемый синтез простагландинов в ЦНС
Ингибиторы	НПВП; ацетилсалициловая кислота	НПВП; глюко-кортикостероиды; коксибы	парацетамол; метамизол натрия

НПВП по влиянию на ЦОГ подразделяются на селективные (один подтип ЦОГ) и неселективные (несколько подтипов ЦОГ) (табл. 8)

Таблица 8

НПВП (классификация)

Группы НПВП	Лекарственные средства
Селективные ингибиторы ЦОГ 1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Селективные ингибиторы ЦОГ 2	Мелоксикам, нимесулид и др.
Специфические ингибиторы ЦОГ 2	Коксибы (специфические ингибиторы ЦОГ2)
Селективные ингибиторы ЦОГ 3	Парацетамол (ацетаминофен), метамизол натрия

Примечание: ЦОГ - циклооксигеназные ферменты.

Эффективность и токсичность «стандартных» НПВП связывают с их низкой селективностью, то есть способностью в одинаковой степени подавлять активность обоих изоформ ЦОГ. Селективность некоторых НПВП представлена в табл. 9.

Таблица 9

МНН	Селективность
Ибупрофен	10
Диклофенак	0,33
Кетопрофен	2
Напроксен	100
Индометацин	33
Пироксикам	2
Нимесулид	0,15
Мелоксикам	0,2
Целекоксиб	30
Эторикоксиб	344
Парекоксиб	433

Высокоселективные НПВП обладают меньшим риском развития НПР, что необходимо учитывать при многомесячной терапии, зная профиль безопасности последних. Имеющиеся на фармрынке НПВП различаются по выраженности фармакодинамических эффектов, что необходимо учитывать при выборе препаратов в каждом конкретном случае (табл. 10). Фармакокинетическими особенностями НПВП, определяющими особенности их применения, являются высокая связь с белком, что необходимо учитывать в условиях гипоальбуминемии (повышение свободной концентрации препарата в плазме крови ведет к реализации НПР); печеночный метаболизм; преобладание почечного пути выведения, что важно при функциональной недостаточности клубочковой фильтрации (табл. 11). При наличии почечной дисфункции препаратами выбора являются ацетаминофен, лорноксикам, теноксикам, целекоксиб. При патологии печени (гепатит, цирроз, МТС поражение) препаратами выбора среди всех НПВП будут ацеклофенак, ибупрофен, пироксикам, эторикоксиб и парекоксиб.

Сравнительная фармакодинамическая характеристика НПВП

Противовоспалительный эффект	Анальгезирующий эффект	Жаропонижающий эффект
Индометацин	Кеторолак	Парацетамол = АСК
Флурбипрофен	Диклофенак	Ибупрофен
Диклофенак	Индометацин	Индометацин
Пироксикам	Флурбипрофен	Метамизол натрия
Кетопрофен	Метамизол Натрия	Диклофенак
Напроксен	Пироксикам	
Ибупрофен	Напроксен	
Метамизол Натрия	Ибупрофен	
	АСК	
	Кетопрофен	

Примечание: - уменьшение; АСК - ацетилсалициловая кислота.

Диклофенак и нимесулид, обладая гепатотоксическим эффектом, не рекомендованы к длительному применению в данной ситуации. Таким образом, малой активностью и быстрой элиминацией характеризуются АСК, ибупрофен; высокой активностью и быстрой элиминацией - лорноксикам, кетопрофен, кеторолак и диклофенак; средней активностью и средней элиминацией - напроксен; высокой активностью и медленной элиминацией - пироксикам, теноксикам (табл. 11). Из табл. 11 видно, что для НПВП характерен печеночный метаболизм с участием изоформ цитохрома P450; наличие энтерогепатической рециркуляции у нимесулида, что необходимо принимать во внимание при печеночной дисфункции.

Таблица 11

Фармакокинетика основных энтеральных форм НПВП

Лекарственное средство	T 1/2, час	Связь с белком, %	Биотрансформация	Экскреция
Ацеклофенак	4	99	Печень	Моча - 70-80 %, ЖКТ - 20 %
Диклофенак	1-2	99	Печень	моча - 40-65 %; ЖКТ - 35 %
Ибупрофен	2	99	Печень	моча
Мелоксикам	22	99	Печень (CYP2C9)	моча - 20 %; ЖКТ - 20 %
Парацетамол	1-4	15	Печень (цитохром P450)	моча - 5 %; ЖКТ - 95 %
АСК	0,2	80	Гидролиз в ЖКТ, печени и крови до салицилатов; затем в печени	С мочой в виде салициловой кислоты и конъюгированных метаболитов
Лорноксикам	4	99	Печень (CYP2C9)	Моча - 1/3; ЖКТ - 2/3
Кетопрофен	1,6-1,9	90	Печень	Моча - 99 %, ЖКТ - 1 %
Кеторолак	2,4-9	99	Печень	Моча - 91 %, ЖКТ - 6 %
Нимесулид	1,56-4,95 (лекарство) 2,89-4,78 (метаболит)	95	Печень; энтерогепатическая циркуляция	моча - 65 %, ЖКТ - 35 %
Декскетопрофен	1,65	99	Печень	моча - 99 %, ЖКТ - 1 %
Лорноксикам рапид	3-4	99	Печень (CYP2C9)	моча - 1/3; ЖКТ - 2/3
Пироксикам	50	99	Печень	моча-преимущественно; ЖКТ - минимальное количество; до 5 % - в неизменном виде
Теноксикам	72	99	Печень	моча - 2/3; ЖКТ - 1/3
Напроксен	12-15	Более 99	Печень (CYP2C9)	98 % почки, 0,5-2,5 % ЖКТ

Коксибы (по химической дефиниции) различаются между собой длительностью действия, они все имеют высокую связь с белками, печеночный метаболизм и наличие различных путей элиминации. По фармакодинамическим эффектам у эторикоксиба лидирующим является противовоспалительный эффект, поэтому он имеет преимущества для терапии ХБС на фоне дегенеративно-дистрофических заболеваний. Парекоксиб, имея хороший анальгетический эффект и парентеральную форму выпуска, может применяться для купирования прорывной боли на фоне ХБС. Целекоксиб применяется как анальгетик при ХБС, имея также и противовоспалительный эффект.

Таблица 12

Фармакокинетика коксибов

Лекарственное средство	Период полувыведения, час	Связь с белком, %	Биотрансформация	Экскреция
Целекоксиб	8-12	97	Печень (CYP2C9)	ЖКТ - 57 %; моча - 27 %; 3% - в неизменном виде
Эторикоксиб	22	92	Печень (цитохром P450)	моча-70 %; ЖКТ - 20 %; неизмененный вид - менее 2 %
Парекоксиб	8	98	Печень (CYP2C9; CYP3A4)	моча - 70 %; ЖКТ - 30 %

Таблица 13

ФК характеристика стандартных и модифицированных форм НПВП

	Диклофенак		Ибупрофен		Кетопрофен	
	Натриевая соль, таб.	Калиевая соль, саше 50 мг	L – аргинин (-), 200 мг	L – аргинин (+), 200 мг	S+R изомер, 25 мг	S+-R изомер, 25 мг
T max, мин.	120	20	60	20	60-120	30
T 1/2, мин.	60-120	60-120	120-180	60-120	90-120	240-360

Фармакологическое разнообразие солей и изомеров НПВП свидетельствует о различии показаний для клинического применения последних в части обезболивания. ЛС быстро всасывающиеся (калиевая соль диклофенака, L – аргинин(+) ибупрофена, S+R изомер кетопрофена) могут быть использованы для купирования прорывной боли на фоне ХБС. Медленно всасывающиеся препараты могут применяться для базисного ежедневного обезболивания. Также из табл. 13 видно, как изменяется длительность действия фармакологически активных метаболитов в сторону увеличения (S+R изомер кетопрофена). Учитывая быстрое достижение равновесного связывания с альбумином, уровень НПВП в кровяном русле в меньшей степени влияет на эффективность, чем на токсичность. Поэтому увеличение дозы «стандартных» НПВП больше рекомендуемой приводит к нарастанию токсичности, но не эффективности лечения. Однако поскольку «индивидуальный» ответ на НПВП у каждого пациента может колебаться в широких пределах (десятикратное различие), нередко необходим подбор наиболее эффективного препарата. НПВП в эквивалентных дозах обладают сходной эффективностью и токсичностью, клинический опыт свидетельствует о существенных различиях в «ответе» на НПВП у отдельно взятых пациентов. У некоторых из них один НПВП значительно более эффективно подавляет боль и воспаление или, напротив, чаще вызывает токсические реакции, чем другой. Причины этого явления объясняются генетическим полиморфизмом CYP2C9. Учитывая фармакодинамические особенности НПВП (потолочный эффект дозы), увеличение дозы не приводит к увеличению эффективности, а способствует реализации нежелательных побочных реакций (НПР), очень актуальным становится соблюдение дозового режима (табл. 14).

Таблица 14

**Зарегистрированные дозы НПВП
к клиническому применению**

МНН	ВРД, г	ВСД, г
АСК	1	3
Ибупрофен	0,4	3,2
Лорноксикам	0,012	0,016

Кетопрофен	0,1	0,3
Целекоксиб	0,4	0,4
Кеторолак	0,03	0,09
Диклофенак	0,075	0,2
Нимесулид	0,1	0,2
Мелоксикам	0,0075	0,015
Напроксен	1	2
Пироксикам	0,04	0,04
Эторикоксиб	0,06 (при болевом синдроме)	0,12 (0,06 - при болевом синдроме)
Парекоксиб	0,04	0,08
Парацетамол	1	4
Ацеклофенак	0,1	0,2
Декскетопрофен	0,025	0,075
Метамизол натрия	1	2 (3 г - не более 3-5 дней)
Лорноксикам рапид	0,008	0,016
Теноксикам	0,04	0,04

Примечание: ВРД - высшая разовая доза; ВСД - высшая суточная доза; АСК - ацетилсалициловая кислота.

Для определения стартовой дозы препаратов, имеющих почечный путь выведения, обязательным условием безопасной фармакотерапии является расчет дозы ЛС по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а не креатинина и мочевины, имеющих много других причин изменения их уровня. Для ЛС, имеющих двойной путь выведения (печень, почки), стартовые дозы могут не отличаться от среднетерапевтических из-за возможности переключения метаболизма ЛС на сохраненный способ метаболизма и распределения метаболической нагрузки между двумя элиминирующими органами, однако в данной ситуации также необходимо принимать во внимание степень функциональных изменений печеночной и почечной ткани. Необходимо заметить, что среди НПВП нет ЛС, равномерно элиминирующихся почками и печенью, поэтому расчет СКФ для них является обязательным для коррекции дозового режима в условиях возможной нефротоксичности из-за длительности применения при ХБС (рис. 3).

Формула Кокрофта – Гаулта (мл/мин)	
Клиренс креатинина мужчины =	$\frac{88 * (140 - \text{возраст}) * \text{масса, кг}}{72 * \text{креатинин плазмы крови, мкмоль/л}}$
Клиренс креатинина женщины =	$\frac{0,85 * 88 * (140 - \text{возраст}) * \text{масса, кг}}{72 * \text{креатинин плазмы крови, мкмоль/л}}$

Рис. 3. Расчет скорости клубочковой фильтрации по уровню клиренса креатинина

В соответствии с рекомендациями Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейского агентства по оценке медикаментозных препаратов (ЕМЕА) на основе шкалы Child-Turcotte Pugh для определения степени нарушения функции печени у больных с печеночной дисфункцией (табл. 15) при отсутствии маркерных субстратов для фенотипирования метаболических реакций практически все НПВП относятся к классу ЛС с низким индексом печеночной экстракции и высокой степенью связывания с белками плазмы (>90 %): пероральный и парентеральный клиренс этих ЛС определяется внутренней активностью механизмов печеночной элиминации и уровнем свободной фракции препарата в плазме или крови. Снижение внутреннего клиренса может соответствовать классу функциональных нарушений печени и сдвигу реакций метаболического каскада, определяющих элиминацию препаратов. Так как у больных с сопутствующими хроническими заболеваниями печени уровень свободной фракции ЛС в плазме может быть существенно повышен, фармакокинетические тесты должны базироваться на оценке соотношения свободная фракция ЛС / плазменная концентрация ЛС, при этом коррекция дозы может потребоваться даже при нормальном значении этого соотношения. Особую осторожность рекомендуется соблюдать при назначении ЛС с узким терапевтическим индексом, а также при использовании любых ЛС у больных с выраженной печеночной недостаточностью (класс С по по шкале Child-Turcotte Pugh), а также при назначении нимесулида, диклофенака, кетопрофена.

**Шкала оценки функционального поражения
печеночной ткани по Child–Turcotte Pugh**

Клинико-биохимические показатели	Баллы		
	1	2	3
Билирубин (мг/дл)	< 2	2-3	> 3
Альбумин (г/дл)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Удлинение протромбинового времени (с > контроля)	< 4	4-6	>6
Энцефалопатия (степень)	Нет	1 Или 2	3 Или 4
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный

Примечание: общее количество баллов 5-6 - класс А; 7-9 - класс В; 10-15 - класс С.

Высокая степень доказательности (А и В) клинической эффективности терапии болевых синдромов показана при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которых на сегодняшний день зарегистрировано на территории РФ 19 непатентованных наименований. Актуальность применения НПВП в разных областях медицины поддерживается за счет эффективности, доступности и востребованности.

При назначении НПВП необходимо учитывать вес пациента, клинические и биохимические показатели крови, общее состояние больного, индивидуальную чувствительность, предшествующую терапию, следить за достаточной водной нагрузкой, диурезом, периодически назначать легкие слабительные и травяные отвары с мочегонным эффектом. Для лечения боли используют как неселективные НПВП - диклофенак натрия, ацеклофенак, кетопрофен, лорноксикам, ибупрофен - так и селективные ингибиторы ЦОГ 2 - нимесулид, целекоксиб, мелоксикам. Тактика лечения НПВП должна учитывать безопасность пациента, причину и интенсивность боли, а также выраженность сопутствующего воспалительного процесса. Выбранное средство должно максимально устранять боль и не вызывать серьезных побочных эффектов. НПВП, избирательно блокирующие ЦОГ 2, обладают более высокой степенью безопасности, подтвержденной в многочисленных клинических исследованиях.

Например, **парацетамол** противопоказан пациентам с множественным метастатическим поражением печени или при явлениях печеночной недостаточности, так как он может вызывать локальные некрозы печени. Токсичность парацетамола обусловлена образованием из него в системе микросомальных ферментов цитохрома Р-450 N – acetyl – p-benzoquinoneimine (NAPQI). Алкоголь, барбитураты и другие вещества, которые индуцируют систему микросомальных ферментов, приводят к увеличению токсичности парацетамола. В дополнение к этому алкоголизм в сочетании с плохим питанием приводит к истощению печеночных запасов глутатиона, который конъюгирует с NAPQI.

Метамизол натрия из-за гематотоксичности не рекомендовано принимать с анамнестически перенесенной фебрильной нейтропенией, лейкопенией (на фоне основной патологии или проводимой химио-, лучевой терапии), а также требует контроля почечной функции из-за возможного развития анальгетической нефропатии.

Пациентам с выраженной сопутствующей патологией необходимо отдавать предпочтение препаратам, имеющим короткий период полувыведения (управляемые анальгетики) с наименьшими побочными эффектами (**лорноксикам, кетопрофен, диклофенак**). У нимесулида выявлен более низкий риск развития гастропатий по сравнению с традиционными НПВП и высокий риск гепатотоксических реакций. В то же время ЕМЕА не нашел оснований для запрещения нимесулида (рекомендовано ограничение длительности приема нимесулида в странах Европы – не более 15 дней, и в дозе, не превышающей 200 мг в сутки). Поскольку тяжелые гепатотоксические реакции при использовании НПВП возникают редко и считаются проявлением метаболической идиосинкразии, факторы риска этой патологии точно не определены. Тем не менее, считается, что риск выше у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания печени и принимавших кроме НПВП другие гепатотоксические препараты и алкоголь. По данным РКИ, мелоксикам, целекоксиб и эторикоксиб существенно реже вызывают повышение АЛТ и АСТ в сравнении с н-НПВП. Принимая во внимание, как правило, конкурирующий характер

патологии на фоне имеющегося ХБС, является необходимым рациональный выбор НПВП. Так, при коагулопатиях и/или одновременном приеме антикоагулянтов/дезагрегантов препаратами выбора являются ацетаминофен, коксибы, метамизол натрия. Язвенный анамнез диктует назначение ацетаминофена и метамизола натрия, коксибов и селективных НПВП. НПВП превосходят по своей противовоспалительной эффективности парацетамол, сроки применения которого ограничены при лечении ХБС 5 (иногда 10 днями) сутками. Аспириновая астма и НПР на НПВП является показанием для назначения флупиртина. Флупиртин оказывает анальгетическое действие (сдерживает формирование болевой чувствительности и феномена windup, предотвращает переход боли в хроническую форму), миорелаксирующее действие (блокирует передачу возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны, снимает болезненный мышечный спазм при скелетно-мышечных болях, артропатиях, фибромиалгиях); нейропротекторное действие (защищает нервные структуры от токсического действия высоких концентраций ионов внутриклеточного кальция). Почечная недостаточность обуславливает использование ацетаминофена, лорноксикама.

Для терапии хронической боли особый интерес представляет неинвазивная форма лорноксикама в виде таблеток быстрого всасывания «Лорноксикам рапид». Отличительной особенностью фармакокинетики данного препарата является возможность начала всасывания в желудке, а не в тонкой кишке. В результате быстрого всасывания максимальная пиковая концентрация достигается при пероральном приеме аналогично внутримышечному введению. За счет бикарбоната натрия - составного компонента лорноксикама рапид - создается легкая щелочная среда в желудке для более быстрого всасывания. Быстрое начало действия дает возможность применять данный препарат при прорывах боли.

При интенсивной острой боли (прорывная боль, хирургических вмешательствах и др.) скорость облегчения боли может иметь принципиальное значение. В таком случае использование в/в или в/м инъекций НПВП, а также быстрорастворимых форм для перорального приема вполне оправдано. Однако преимуще-

ство таких методов введения сохраняется лишь на протяжении первых суток лечения. Необходимо также рационально подходить к выбору способа введения НПВП: при невозможности энтерального введения использовать другие формы выпуска (свечи), при невозможности применения НПВП - флупиртин, ГКС.

Безопасность НПВП

Применение НПВП всегда сопряжено с возможностью реализации побочных эффектов за счет фармакодинамических особенностей механизма действия последних (ульцерогенность, гепато-, нефро-, гемато-, кардио-, нейротоксичность) (табл. 16).

Таблица 16

Частота встречаемости НПР НПВП

Орган или система органов	НПР	Частота встречаемости, %
ЖКТ	Эрозивно-язвенные поражения	10-50 %
Печень	Гепатит, печеночная недостаточность, токсическое поражение печени	1-5 %
Почки	Нефропатия, задержка жидкости, интерстициальный нефрит	1-5 %
Сердечно-сосудистая система	Отеки, гипертензия, инфаркт миокарда	1-5 %
Кровотворная система	Анемия, лейкопения, агранулоцитоз, нарушение агрегации тромбоцитов	Менее 1 %
ЦНС	Спутанность сознания, галлюцинации, депрессия, головокружение	1-5 %
Дыхательная система	Аспириновая триада	Менее 1 %
Иммунная система	Гиперчувствительность	Менее 1 %
Прочие	Ототоксичность, стоматит, васкулит, бесплодие, хондротоксичность	Менее 1 %

Примечание: НПР - нежелательные побочные реакции; ЖКТ - желудочно-кишечный тракт; ЦНС - центральная нервная система.

Факторами риска поражения ЖКТ, связанными с приемом НПВП, являются:

Основные:

- возраст старше 65 лет
- язвенный анамнез
- совместное применение прямых и непрямых антикоагулянтов
- одновременный прием АСК в низких дозах
- прием НПВП в высоких дозах
- прием нескольких НПВП одновременно.

Дополнительные:

- применение ГКС
- инфекция Н.р.
- прием алкоголя
- тяжелая сопутствующая патология.

Наличие факторов риска НПВП-гастропатии требует обязательного назначения ингибиторов протонного насоса, учитывая длительность назначения НПВП. В настоящее время возможная кардиотоксичность НПВП селективных и неселективных (диклофенак, индометацин) значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждается результатами эпидемиологических исследований. Кардиоваскулярные влияния связывают с влиянием на баланс синтеза тромбоксана А₂ (ЦОГ 1-зависимый путь) и простаглицина (ЦОГ 2-зависимый путь), являющихся фармакодинамическими антагонистами. В настоящее время тромбоэмболические осложнения считаются класс-специфическим осложнением НПВП, характерным как для н-НПВП, так и для с-НПВП. Таким образом, дополнительные противопоказания для НПВП следующие:

- Тяжелая ИБС (особая категория пациентов с перенесенным инфарктом миокарда)
- СН выше 3ф.к. по NYHA
- Заболевания периферических артерий
- Выраженная цереброваскулярная патология (пациенты после инсульта или с эпизодами транзиторных ишемических атак)
- Тяжелая печеночная/или почечная патология
- Возраст до 18 лет.

По данным экспериментальных исследований, некоторые НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин) могут конкурировать с аспирином за связывание с активным центром ЦОГ 1 и отменять его антиагрегантный эффект, что необходимо учитывать в условиях сопутствующей кардиальной патологии. Однако взаимодействия кетопрофена, целекоксиба и мелоксикама с аспирином не отмечено.

Антигипертензивное действие НПВП объясняется многими механизмами: снижение выведения натрия за счет влияния на клубочковую фильтрацию и усиление его проксимальной канальцевой реабсорбции; сужение сосудов за счет подавления синтеза ПГ с вазодилаторной активностью (ПГЕ2 и ПГI2) и/или за счет усиления высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний, а также увеличения чувствительности рецепторов сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций; снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, увеличение секреции эндотелина-1; токсическое действие НПВП на почки (лекарственная нефропатия). Учитывая, что почечная регуляция артериального давления во многом определяется активностью ЦОГ 2, необходимо подчеркнуть, что любые НПВП (с-НПВП и н-НПВП) способны оказывать прогипертензивное действие.

Механизмы нефротоксического действия НПВП:

1. Блокада синтеза ПГ-E2 и простаглицина в почках вызывает сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока, а также снижение клубочковой фильтрации, приводит к ишемическим изменениям, уменьшению диуреза. В результате происходят водно-электролитные изменения: задержка воды, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, увеличение креатинина и повышение артериального давления.

2. НПВП могут оказывать прямое нефротоксическое действие на паренхиму почек, вызывая интерстициальный нефрит («анальгетическая нефропатия»).

Факторы риска нефротоксичности: возраст старше 65 лет, цирроз печени, предшествующая патология почек, снижение ОЦК, длительный прием НПВП, сопутствующий прием диуретиков.

НПВП-энтеропатия проявляется клинически выраженной железодефицитной анемией (ЖДА) вследствие малозаметной кровопотери на фоне изменений слизистой оболочки тощей и подвздошной кишки. Четкой статистики этой патологии нет: по данным клинических исследований, частота кровотечений из нижних отделов ЖКТ составляет не менее 30-50 % от общего числа эпизодов кровотечений, ассоциированных с приемом НПВП. ЖДА ассоциируется со снижением кислородной емкости крови, уменьшением устойчивости к нагрузкам и, в конечном счете, повышением риска кардиоваскулярных катастроф.

Не существует эффективных медикаментозных методов профилактики для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений. Целекоксиб имеет наименьший риск развития ЖКТ-кровотечений, язв, диспепсии и ЖДА, в т. ч. у больных с факторами риска (1a). Эторикоксиб снижает риск развития диспепсии и бессимптомных язв, но не ЖКТ-кровотечений (в т. ч. из дистальных отделов ЖКТ) (1a). Ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид реже вызывают диспепсию (1a) и бессимптомные язвы (2c). Риск развития ЖКТ-кровотечений при использовании мелоксикама 15 мг/сутки равен диклофенаку (1a). Риск развития ЖКТ-кровотечений при использовании ацеклофенака и нимесулида не изучен. Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации артериальной гипертензии (1a). Напроксен не повышает риск гибели от кардиоваскулярных причин (2a).

Учитывая дженерическое разнообразие НПВП на фармацевтическом рынке, необходимо учитывать, что по международным непатентованным наименованиям все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах оказывают одинаковое анальгетическое действие (1A). Современные НПВП обладают дозозависимым эффектом (1B). Парентеральные формы выпуска НПВП имеют преимущества для краткосрочного (1 день) анальгетического лечения (1B). НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах уступают по эффективности мягким опиоидам (1A). Локальные формы НПВП также обладают доказанной анальгетической и противовоспалительной активностью (1A).

Глава 4.

ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРАМАДОЛА

4.1. Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики трамадола

Трамадол

Трамадол относится к анальгетикам средней силы за счет слабых опиоидных и выраженных неопиоидных эффектов. Необычность двойного механизма действия трамадола объясняется тем, что часть его молекул активирует противоболевые μ -опиоидные рецепторы, при этом его аффинность и M1-метаболита к ним в 6000 раз меньше, чем у морфина (отличительной особенностью препарата является его селективность - трамадол не связывается с d- и k-рецепторами). Вторая часть молекул трамадола одновременно активирует неопиоидные противоболевые системы - ингибирует обратный захват серотонина или норадреналина в нервных синапсах, вызывая подавление передачи болевой импульсации в спинном мозге. Именно синергизм двух механизмов действия трамадола обуславливает его высокую эффективность. Препарат представляет собой рацемическую смесь (+) и (-)-энантиомеров. (+)-Энантиомеры связываются с опиоидными m - рецепторами, а (-)-энантиомеры подавляют обратный захват норадреналина. Низкая аффинность трамадола к опиоидным рецепторам объясняет тот факт, что в рекомендуемых дозах трамадол по сравнению со всеми известными опиоидными анальгетиками имеет лучший профиль переносимости и безопасности.

Таблица 17

Сравнительная фармакодинамическая характеристика морфина и трамадола

Эффекты	Трамадол	Морфин
Анальгетический эффект	++	+++
Подавление дыхательного центра	-	+
Эйфория	-	+

Констипация	-	+
Тошнота	+	+
Головокружение	+	+

Фармакокинетика. При однократном пероральном приеме трамадол имеет биодоступность 75 %, при многократном введении - 100 % за счет насыщения реакций метаболизма, на которые прием пищи практически не оказывает влияния. При внутримышечном и ректальном введении биодоступность составляет 100 и 78 % соответственно. Препарат быстро и практически полностью абсорбируется, эффект наступает через 1 ч. после перорального приема. Максимальная сывороточная концентрация трамадола достигается через 2 ч., активного М1-метаболита - через 3 часа соответственно; равновесная - через 2 дня после начала регулярного приема препарата. С белками плазмы связывается лишь на 20,2 %. Метаболизируется в печени; небольшой фармакологической активностью обладает единственный метаболит - моно-О-десметилтрамадол. Препарат и его метаболиты на 90 % выводятся с мочой. Т1/2 трамадола при однократном пероральном приеме 100 мг составляет 6 часов, у лиц старше 75 лет - 7,4 ч., при циррозе печени - 13,3 ч. (18,5 ч. для - моно-О-десметилтрамадола), при СКФ менее 5мл/мин - 11 часов. Из вышеперечисленного вытекает должная кратность дозирования не менее 6 раз в день, при дисфункции органов элиминации показана коррекция дозового режима.

4.2. Особенности клинического использования трамадола при наличии хронического болевого синдрома

Трамадол имеет следующие формы выпуска: капсулы 50 мг или таблетки 50 мг, 100 мг; ретардные таблетки 100 мг; ректальные суппозитории 100 мг; раствор для инъекций 50 мг/мл (используется при невозможности энтерального приема, при распространенности процесса и риске значительного изменения фармакокинетики (возраст старше 74 лет, нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ); капли для приема внутрь 100 мг/мл.

Режим дозирования. Трамадол должен приниматься каждые 4-6 ч., однако суточная доза препарата не должна превышать 400 мг независимо от способа введения и формы выпуска, т. к. повышение дозы снижает судорожный порог и провоцирует припадки наподобие трициклических антидепрессантов. Данное обстоятельство надо учитывать при выборе препарата у пациентов с эпилепсией и ЗНО головного мозга. Постепенная эскалация дозы трамадола до эффективной (увеличение пероральной дозы каждые 3 дня) снижает риск тошноты и рвоты. Трамадол не следует применять во время еды. Фармакодинамические особенности разных форм выпуска трамадола представлены в табл. 18.

Таблица 18

Сравнительная характеристика анальгетического потенциала трамадола разных форм выпуска у пациентов со ЗНО

	Ретардные таблетки	Капсулы	Раствор для инъекций
Начало анальгезии, мин.	43,02±13,81	40,21±14,03	27,94±9,88
Длительность анальгезии, час.	8,84±1,61	4,52±1,73	4,45±1,39

Из представленной табл. 18 видно, что, принимая во внимание время начала анальгезии и длительность анальгезии, раствор трамадола должен применяться при прорывной боли или невозможности энтерального приема последнего. Капсулы короткого действия используются на этапе подбора эффективной дозы. Ретардные таблетки обладают самой высокой длительностью действия и должны использоваться для длительного приема после подобранной дозы (после определения суточной потребности рекомендуется перевести больного на ретардные формы - таблетки с контролируемым пролонгированным высвобождением активного вещества 100 мг; 150 мг; 200 мг). В отдельных случаях (как правило, у онкобольных) суточная доза может достигать 600-650 мг при отсутствии тяжелых нежелательных реакций, но это будет рассматриваться как off-label. У пожилых пациентов

65-75 лет и тем более у лиц старше 75 лет период полувыведения трамадола удлиняется, а его сывороточная концентрация - увеличивается. В связи с этим у пожилых пациентов суточная доза трамадола может не превышать 300 мг. Препарат следует назначать с осторожностью пациентам с нарушениями функции почек (50-100 мг 2 раза в день), а также лицам с циррозом печени (у этой группы больных $T_{1/2}$ трамадола увеличивается почти в 3 раза).

Трамадол применяют при слабой и средней интенсивности ХБС, при сильной боли трамадол не должен использоваться из-за недостаточного анальгетического потенциала.

Лекарственное взаимодействие. Поскольку трамадол слабо связывается с белками плазмы, его можно смело назначать с препаратами, характеризующимися высокой степенью связывания с белками (антикоагулянты, пероральные гипогликемические средства, НПВП, коксибы). Циметидин незначительно увеличивает, а карбамазепин снижает $T_{1/2}$ трамадола, что, однако, не требует коррекции дозы последнего. Не рекомендуется одновременное применение трамадола и ингибиторов МАО, поскольку трамадол подавляет обратный захват норадреналина и серотонина. Трамадол усиливает обезболивающий эффект НПВП. Индукторы микросомального окисления (карбамазепин, барбитураты) уменьшают выраженность анальгезирующего эффекта и длительность действия трамадола.

Несовместим в одном шприце с растворами диклофенака, индометацина, фенилбутазона, диазепама, флунитразепама, нитроглицерина. Не рекомендуется назначать одновременно с большими дозами трициклических антидепрессантов. Усиливает действие препаратов, угнетающих ЦНС, и этанола. Низкая анальгетическая активность трамадола у 10 % больных связана с фармакогенетическим полиморфизмом CYP 2D6. **Меры предосторожности.** В отличие от традиционных опиоидов трамадол в терапевтических дозах очень редко вызывает угнетение дыхания; однако у предрасположенных пациентов его следует назначать с осторожностью.

Залдиар представляет собой комбинацию 37,5 мг трамадола и 325 мг парацетамола в соотношении 1:8,67, проявляет выраженный анальгетический эффект в связи с комбинацией трех различных механизмов действия, каждый из которых вносит вклад в снижение болевого ощущения. Отличительной особенностью залдиара является возможность гибкого варьирования дозы. Она определяется индивидуально в зависимости от интенсивности боли и ответа пациента. Рекомендуемая начальная доза - 2 таблетки в сутки. По необходимости дозу увеличивают до 8 таблеток в сутки, с интервалом между приемами не менее 6 ч. Таблетку принимают целиком, не размельчая и не разламывая и запивая достаточным количеством воды. Прием с пищей не влияет на концентрацию в плазме крови. Во избежание развития нежелательных реакций рекомендуется увеличивать дозу препарата постепенно («титрование» дозы) и ежедневно добавлять к лечению не более 2 таблеток. При приеме максимально допустимая доза залдиара - 8 таблеток в сутки - суточная доза трамадола составит 300 мг и парацетамола 2,6 г. Это ниже максимально допустимых суточных доз этих препаратов: 400 мг для трамадола, 4 г для парацетамола. В «лестнице анальгетиков» ВОЗ залдиар можно определить как средство 2-й ступени для пациентов, которым требуется большая эффективность, чем та, которую могут обеспечить средства 1-й ступени (один парацетамол, НПВП), но еще не требуются более сильные опиаты. Токсичность комбинированного препарата такая же, что и одного трамадола; токсичность опиоидного компонента не увеличивается при приеме в комбинации с ацетаминофеном (парацетамолом). Трамадол и парацетамол метаболизируются в печени, но каждый компонент преобразуется собственным путем. Парацетамол через цитохром P-450 подвергается N-гидроокислению, что приводит к образованию высокоактивного метаболита (N-acetyl-benzoquinone-imine). Трамадол подвергается деметилированию с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. С клинической же точки зрения удобство такой комбинации - уменьшение количества принимаемых таблеток - очевидно.

Глава 5.

ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

5.1. Фармакодинамические характеристики опиоидных лекарственных средств

Опиоиды - синтетические и натуральные вещества, воздействующие напрямую на опиоидные рецепторы, являющиеся G-протеинами на поверхности клеточных мембран, с которыми опиоиды взаимодействуют как лиганды. Анальгетическая функция опиоидов осуществляется в основном на уровне коры и стволовых структур головного мозга, хотя опиоидные рецепторы можно найти фактически во всех тканях организма (высокая плотность рецепторов отмечена в боковых рогах спинного мозга, таламусе, околососудистом сером веществе среднего мозга, в продолговатом мозге, некоторых ядрах гипоталамуса). Самая большая концентрация этих рецепторов обнаруживается в ростральной части передней сингулярной извилины и в средней части передней инсулы. Вторая область наибольшей концентрации опиоидных рецепторов - это кишечник. Опиатные рецепторы в человеческом организме представлены MOR (мю-опиоидными рецепторами), DOR (дельта-опиоидными рецепторами), KOR (каппа-опиоидными рецепторами) и обозначаются как ноцицептивные рецепторы (NOR). На данный момент сигма-рецепторы, ипсилон-рецепторы выведены из класса опиоидных рецепторов. Вместо этого рассматривается введение в классификацию дзета(ζ -)рецептора, который также называется рецептором опиоидного фактора роста. Еще один - эпсилон(ϵ -) рецептор - уже более 30 лет находится на стадии изучения и, возможно, представляет собой подтип одного из уже известных рецепторов. Выделенные эндогенные соединения (пептиды) с опиатоподобными свойствами, способные взаимодействовать со специфическими рецепторами, получили название эндорфи-

нов - эндогенных морфинов. По фармакологическим характеристикам к опиоидам наиболее близок β -эндорфин. Выделены также короткие пептиды мет-энкефалин и лей-энкефалин. Содержание этих соединений в различных отделах мозга увеличивается при болевом стрессе. Эндогенные опиоиды и ЛС из группы опиоидных анальгетиков способны оказывать антиноцицептивное действие, заметно повышая порог восприятия боли, за счёт влияния на соответствующие рецепторы. Механизм активации мю-опиоидных рецепторов представляет собой серию последовательных изменений на поверхностях нейронального синапса. Взаимодействие опиоидного лиганда и мю-рецептора запускает синтез вторичного посредника фермента циклического аденозинмонофосфата (цАМФ); как следствие это ведет: 1) к закрытию вольтаж-зависимых кальциевых (Ca^{2+}) каналов на пресинаптической мембране нейрона, затем к снижению выброса возбуждающих нейромедиаторов (глутамата), вызывая ослабление болевой импульсации; 2) к открытию калиевых (K^{+}) каналов на поверхности постсинаптической мембраны, к стимуляции выброса калия в межсинаптическую щель, что ведет к гиперполяризации постсинаптической мембраны и уменьшает чувствительность нейрона к возбуждающему действию нейромедиаторов; 3) в результате резко уменьшается нейронная возбудимость, происходят торможение передачи нервных импульсов и ингибция выброса нейротрансмиттеров; 4) поток болевых импульсов ослабевает или прерывается. В настоящее время процесс возбуждения и торможения ноцицептивных рецепторов изучен достаточно подробно, в нем участвуют более 35 различных субстанций, включая ионы калия, водорода, молекулы оксида азота, тканевые и плазменные аллогены, а также нейропептиды (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин - ген-родственный пептид и др.). Влияние наркотических анальгетиков на эмоциональную сферу связано с их действием на опиатные рецепторы в лимбических структурах головного мозга. При использовании наркотических анальгетиков развивается эйфория, характеризующаяся чувством эмоциональной удовлетворённости, устранением страха, тревоги.

Для наркотических анальгетиков характерен седативный эффект в виде сонливости, снижения двигательной активности, ослабления концентрации внимания, безразличия. Выполнение мыслительных задач затруднено. При увеличении дозы наступает глубокий сон. Препараты угнетают функцию внешнего дыхания за счёт прямого тормозного влияния на дыхательный центр и в результате снижения чувствительности нейронов дыхательного центра к повышению концентрации углекислого газа в крови. Именно высокое содержание CO_2 обеспечивает компенсаторное выполнение функции дыхания, что особенно важно, например, при введении высоких доз морфина. Оксигенотерапия в этой ситуации, устраняя стимулирующее действие CO_2 , лишь усугубляет положение, вплоть до развития апноэ. Умеренное снижение функции дыхания при введении терапевтических доз наркотических анальгетиков вполне компенсируется у большинства пациентов. Однако у больных с патологией органов дыхания, ХСН, повышенным внутричерепным давлением может развиваться тяжёлая дыхательная недостаточность. Влияние на кашлевой центр - хорошо известное свойство наркотических анальгетиков. Морфин, кодеин и некоторые другие препараты угнетают кашлевой рефлекс. Влияние на рвотный центр связано с воздействием наркотических анальгетиков на хеморецепторную триггерную зону дна IV желудочка. Эффект препарата зависит от дозы: терапевтические дозы вызывают тошноту и рвоту, а избыточные угнетают рвотный рефлекс. При введении всех агонистов опиатных рецепторов регистрируют сужение зрачка. Миоз связан с влиянием наркотических анальгетиков на ядра III пары черепных нервов. При этом миоз относят к эффектам, толерантность к которым практически не развивается. При интоксикации морфином зрачки резко сужаются, становятся точечными и не реагируют на свет. Это неполный список влияния опиоидной системы на организм человека. Существуют различные классификации опиоидов, в основу которых положены их химические, биохимические, фармакологические и клинические характеристики.

5.2. Фармакокинетические особенности наркотических лекарственных средств

Опиоидные анальгетики сравнительно хорошо всасываются из места введения. Однако проникновение в системный кровоток определяется не только всасыванием в пищеварительном тракте, но и особенностями пресистемной элиминации. При первичном прохождении через печень препараты подвергаются метаболизму с образованием глюкуронидов. В этой связи биологическая доступность при приёме внутрь может быть сравнительно низкой. Опиоиды довольно слабо связываются с белками плазмы крови. Так, морфин связан на 35 %, кодеин - всего на 7 %, что не нужно учитывать при гипопроteinемиях. Морфин и кодеин сравнительно быстро распределяются из системного кровотока и поступают в хорошо кровоснабжаемые ткани. Наибольшие концентрации препаратов отмечают в лёгких, печени, почках. Значительное количество препаратов может накапливаться в скелетной мускулатуре. Опиоиды хорошо проходят через плацентарный барьер и выделяются с материнским молоком. Чем выше жирорастворимость препарата, тем сильнее он связывается с рецепторами и тем более мощным действием обладает. Чем более гидрофилен опиоид, тем длиннее промежуток времени от момента введения препарата до наступления обезболивания в связи с более медленной абсорбцией. Таким образом, липофильные опиоиды можно использовать в виде пластырей (трансдермальных систем), учитывая способность их проникновения через кожу, а также под язык или за щеку (трансмукозально), где они проникают через слизистые оболочки (табл. 19). Поддержание стабильного уровня концентрации препарата в крови зависит от множества факторов, однако основное фармакологическое правило гласит, что время достижения этого стабильного эффекта должно в 5 раз превосходить период полураспада. Таким образом, если морфин принимать каждые 3 ч., то стабильный уровень установится только через 15 ч.; фентаниловый пластырь даст стабильный уровень примерно через 35 ч. и т. д.

	Гидрокодон	7	33
	Фентанил (пластырь и таблетки)	9,5-12	50, 65, 82 (в зависимости от бренда)
	Фентанил (трансмукозально)	2,5 (в зависимости от бренда)	50, 65, 82 (в зависимости от бренда)
Лекарственные средства с длительным периодом полувыведения	Трамадол	5,5-9	68-72
	Бупренорфин (таб)	20-70	35-40
	Бупренорфин (ГТС)	26	15

Из табл. 20 видны фармакокинетические различия разных МНН, разных форм выпуска в пределах одного МНН, что определяет клиническое разнообразие последних. С клинической точки зрения, крайне важно также учитывать возможные фармакокинетические взаимодействия опиоидов:

А. Конкуренция опиоидных средств за один и тот же фермент ведет к повышению свободной концентрации обоих в плазме крови (сочетание меперидина (промедола) и метадона является опасным), что способствует реализации возможных побочных эффектов.

Б. Снижение концентрации опиоида, являющегося лекарством, вследствие параллельного назначения индукторов лекарственного метаболизма (курение или прием фенитоина уменьшают концентрацию многих препаратов в плазме крови).

В. Повышение концентрации опиоида, являющегося лекарством, вследствие параллельного назначения ингибиторов лекарственного метаболизма (сок грейпфрута, кетоконазол и эритромицин могут привести к фатальному повышению концентрации фентанила, меперидина или метадона в крови).

Г. Повышение концентрации опиоида, являющегося пролекарством, вследствие параллельного назначения индукторов лекарственного метаболизма и снижение концентрации опиоида, являющегося пролекарством, вследствие параллельного назначения ингибиторов лекарственного метаболизма (кодеин, гидрокодон и трамадол).

Д. Самоингибирование лекарственного метаболизма ведет к повышению его уровня в плазме крови (может происходить в геометрической, а не арифметической прогрессии). Опасность побочных эффектов метадона, в частности, основана на этом его свойстве.

Е. Самоиндукция лекарственного метаболизма ведет к снижению его уровня в плазме крови (карбамазепин; опиоидов с такими свойствами не существует).

Необходимо помнить, что ЛС, являющиеся субстратами одного и того же подтипа СYP и назначенные как адьюванты, могут вступать в лекарственные взаимодействия, что может значительно изменять метаболизм и клиническую эффективность анальгезии (табл. 21).

Таблица 21

Ферменты метаболизма СYP 450 анальгетических средств

МНН	СYP450			МНН	СYP450		
Ацетаминофен	3A4/5	2E1		Пироксикам	2C9		
Бупренорфин	3A4/5			Трамадол	2D6	2B6	3A4/5
Целекоксиб	3A4/5	2C9		Амитриптилин	2D6		
Кодеин	2D6			Диазепам	2D6	3A4/5	
Диклофенак	2C9			Венлафаксин	3A4/5		
Фентанил	3A4/5			Ондансетрон	2D6		
Ибупрофен	2C9	2C8		Дексаметазон	3A4/5		
Мелоксикам	2C9	3A4/5		Метилпреднизолон	3A4/5		
Меперидин	2B6	3A4/5	2C19	Гранисетрон	3A4/5		
				Пароксетин	2D6		

Примечание: МНН- международное непатентованное наименование; СYP 450 – цитохром P450.

5.3. Современные классификации наркотических анальгетиков

1. По месту происхождения (выработки)

1.1. Эндогенные опиоиды - это нейротрансмиттеры, которые вырабатываются в гипофизе и гипоталамусе и участвуют в процессе антиноцицепции (естественной природной анальгезии), а также эйфории. Кроме того, они также вырабатываются лимфо-

цитами, участвуя в реакциях местной анестезии при воспалительных процессах.

1.2. Экзогенные опиоиды получают из растительного сырья (сока опийного мака) синтетическим или полусинтетическим путем.

2. По характеру взаимодействия с опиоидными рецепторами (табл. 22)

- 2.1. агонисты - стимуляторы опиоидных рецепторов
- 2.2. антагонисты - блокаторы опиоидных рецепторов
- 2.3. агонисты/антагонисты - одновременно проявляют стимулирующее и блокирующее действие на одни и те же рецепторы.

Таблица 22

**Классификация опиоидных анальгетиков
по действию на опиоидные рецепторы**

Агонисты	Антагонисты	Агонисты/ Антагонисты	Частичные агонисты
Морфин	Налоксон	Пентазоцин	Бупренорфин
Оксикодон	Налтрексон	Налбуфин	Мептазинол
Гидроморфон	Налмефин	Буторфанол	
Фентанил	Дипренорфин	Дезоцин	
Трамадол		Налорфин	
Меперидин (тримеперидин) (для РФ)			
Кодеин			
Пропоксифен			
Суфентанил			
Пропионилфенилэток- сиэтилпиперидин (для РФ)			

Примечание: РФ - Российская Федерация.

3. По возможным путям введения в организм

Таблица 23

Пути введения опиоидных средств

5.1. Энтеральный	5.2. Внутривенный
5.3. Трансмукозальный (под язык, защечный, интраназальный)	5.4. Внутрисуставной
5.5. Трансдермальный	5.6. Эпидуральный
5.7. Подкожный	5.8. Интратекальный
5.9. Внутримышечный	5.10. Ингаляционный
5.11. Ректальный	5.12. Вагинальный
5.13. Интравентрикулярный	

4. По силе анальгетического эффекта

- 3.1. слабые
- 3.2. средней мощности
- 3.3. сильные

Таблица 24

Эквиванальгетический потенциал анальгетиков

Соотношение МНН	Соотношение анальгетического эффекта
Фентанил:морфин	100:1
Бупренорфин:морфин	30-50:1
Оксикодон:морфин	1,5:1
Гидроморфон: морфин	1,5:1
Трамадол:морфин	1:5
Тримеперидин:морфин	0,3-0,5:1
Морфин гидрохлорид:морфин сульфат	2:1
Кодеин:морфин	1:5
Суфентанил:морфин	1000:1
Мелоксикам:морфин	1:1,5
диклофенак:морфин	1:5
Кетопрофен:морфин	1:5
Целекоксиб:морфин	1:10
Ибупрофен:морфин	1:40
Напроксен:морфин	1:40
Ацетаминофен:морфин	1:110
Ацетилсалициловая кислота:морфин	1:110

Общепринято анальгетический потенциал морфина принимать за единицу(1) и по отношению к нему в табл. 24 отражена анальгетическая сила других анальгетиков, что зависит прежде всего от силы связывания с опиоидными рецепторами (например, морфин связывает μ -рецепторы примерно на 68 %, фентанил - на 81 %, а карфентанил - на 98 %).

5. По способности вызывать привыкание, пристрастие и зависимость.

Способность различных опиоидов вызывать пристрастие и зависимость у разных препаратов значительно различается (табл. 25). Как и в отношении анальгезии, привыкание и зависимость в большой степени основаны не только на свойствах определенного опиоида, но и на индивидуальных, генетически обусловленных характеристиках пациента.

Таблица 25

Сравнительная характеристика опиоидов по привыканию и зависимости

бупренорфин>грамадол>кодеин>фентанил>морфин>метадон>гидрокодон >гидроморфон>оксикодон	
Наибольший риск	←←←←←←←←←←←← Наименьший риск

5.4. Стратегия оптимизации использования наркотических анальгетиков

Принципиально важно, что опиоидные рецепторы неспецифичны, и при их активации опиоидным анальгетиком развивается не только анальгезия, но и целый ряд других, побочных эффектов, включая опасные - угнетение дыхания и сознания, тошнота, рвота, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, моче- и желчевыводящих путей, слабость, головокружение, иногда психическая дезориентация, галлюцинации. Современные трансдермальные и ретардные лекарственные формы опиоидных анальгетиков обеспечивают снижение пиковых концентраций в отличие от короткодействующих форм, уменьшая, тем самым вероятность НПР и формирования зависимости (рис. 4). Синтетический ТТС фентанил имеет сниженный наркотенный потенциал по сравнению с истинными опиатами.

снижение наркотического потенциала опиоидных анальгетиков



Рис. 4. Характеристика наркотического потенциала опиоидов

Опиоиды высокоэффективны при лечении сильных болевых синдромов онкологической природы. Однако их применение в практике врачей общего профиля связано с рядом проблем: малая доступность препаратов, жесткие меры контроля и др. Главные терапевтические проблемы применения наркотических анальгетиков в широкой практике - прогнозирование возможных осложнений терапии и необходимость тщательного мониторинга. Как показывает обширный клинический опыт, в настоящее время возможна плановая профилактика, диагностика, предупреждение и лечение осложнений, возникающих при лечении опиоидами.

Руководством при выборе терапии могут быть следующие правила:

Важно учитывать все относительные противопоказания: лекарственная зависимость в прошлом, выраженный характер патологии, отсутствие домашнего ухода и наблюдения и т. д.

1. Лечащий врач должен нести ответственность за назначение и выписывание опиоидных средств.

2. Назначение опиоидов должно быть четко обосновано и требует от врача определенных гарантий перед пациентом. В некоторых случаях необходимо заключение специального письменного соглашения (информированное согласие).

3. Пациент должен быть проинформирован перед началом терапии о риске развития привыкания, особенно при сочетании назначенных препаратов с седативными средствами и гипнотиками, о возможности возникновения физической зависимости (синдрома абстиненции) при резкой отмене препарата.

4. Следует предусмотреть некоторую форму «рисковой анальгезии» при неожиданных кратковременных усилениях боли.

5. После выбора препарата установленная доза должна назначаться регулярно и круглосуточно.

6. Подбор дозы происходит в течение первых нескольких недель, и хотя улучшение функций должно быть очевидным, стойким и продолжительным, необходимо согласиться, что даже частичная анальгезия представляет собой цель проводимой терапии.

7. Неудача в достижении хотя бы частичной анальгезии относительно небольшими дозами препарата у нетолерантных пациентов подвергает сомнению целесообразность использования опиоидов у данного больного.

8. Терапия должна обязательно сочетаться с другими обезболивающими и реабилитационными методами лечения.

Рекомендации по назначению наркотических анальгетиков:

1. У пациентов, получающих опиоидные анальгетики, в случае сильной боли при отсутствии достаточного эффекта возможно увеличение дозы на 50-100 %.

2. Эффективность терапии оценивают через 60 минут после энтерального приема препарата и через 15 минут после в/в введения препарата: если боль не изменилась или усилилась, то доза препарата увеличивается в 2 раза; повторяется введенная доза, если боль уменьшилась менее, чем на 50 %; продолжить введение препарата в той же дозе, если боль уменьшилась более, чем на 50 % или исчезла полностью.

3. Уменьшить дозу на 25 %, если у пациента имеют место плохо поддающиеся коррекции НПР и интенсивность боли по ВАШ менее 4б.

4. Если потребность в опиоидных анальгетиках в течение 24 ч. стабильная, могут быть использованы ретардные формы.

5. В случае внезапного усиления боли немедленно добавляют 10-20 % суточной дозы препарата.

Соблюдение дозового режима опиоидных анальгетиков является также составной частью рациональной фармакотерапии (табл. 26).

Таблица 26

Интервалы суточных доз опиоидных анальгетиков

МНН	ВРД, грамм	ВСД, грамм
Тримеперидин	0,04	0,16
Грамадол	0,1	0,4
Кодеин+морфин+папаверин+тебаин+носкапин	0,03	0,1
Морфин парентеральный	0,02	0,05
Морфина сульфат ретардный энтеральный	более 0,1	1г
Фентанил ТТС	25-100 мкг/час	
Бупренорфин ТТС	35-140 мкг/час	
Пропионилфенилэтоксиперидин	0,02	0,250
Дигидрокодеин	0,12	0,24
Фентанил таб. подъязычные	100 мкг	800 мкг
Налоксон+оксикодон	20/40 мг	40/80 мг

Примечание: МНН - международное непатентованное наименование, ТТС - трансдермальная терапевтическая система, ВРД - высшая разовая доза, ВСД - высшая суточная доза.

Правильная доза - это та доза, которая эффективно облегчает боль до тех пор, пока вызываемые им побочные реакции переносятся больным. Например, стандартной дозы морфина не существует (ВОЗ, 1996 г.). На каждом этапе лечения прежде, чем увеличивать дозу анальгетика, необходимо применять коанальгетики (антидепрессанты, кортикостероиды, нейролептики и др.). С учетом парентеральных форм выпуска в мл и указания высших суточных доз в мг, граммах существуют формулы перерасчета мл в мг (табл. 27)

Таблица 27

Пример расчета ВСД

Тримеперидин 2 % 1 мл	Метамизол натрия 50 % 2 мл
Формула перерасчета: % концентрация x количество мл в ампуле x 10	
2 x 1 x 10 = 20 мг (в одной ампуле)	50 x 2 x 10 = 1000 мг (в одной ампуле)
160 мг (ВСД) : 20 мг (1 ампл) = 8 ампул в сутки	2000 мг (ВСД) : 1000 мг = 2 ампулы в сутки

Опиоидные анальгетические средства должны соответствовать определенным требованиям:

- Эффективность

- Безопасность у разных категорий больных
- Медленное развитие толерантности при длительном применении
- Низкий наркогенный потенциал (низкая вероятность развития лекарственной зависимости)
- Минимальный риск лекарственных взаимодействий
- Наличие разнообразных лекарственных форм и способов введения.

Согласно письму МЗ РФ от 04.08.1998 г. № 2510/7280-98-32, «3 % инкурабельных онкологических больных нуждаются в применении инъекционных форм, когда локализация опухоли не позволяет применять другие способы введения. В подавляющем большинстве случаев (97 %) предпочтительно применение неинвазивных лекарственных форм».

В процессе лечения опиоидами могут возникнуть показания для прерывания лечения опиоидами или достигается возможность их отмены. Скорость отмены опиоида зависит от длительности приема препарата. Постепенное снижение дозы на 20 % в сутки значительно снижает вероятность развития абстинентного синдрома. Если синдром отмены все же наступил, самым разумным мероприятием является возобновление приема небольших доз опиоидов. Другим вариантом может быть использование бензодиазепинов и клонидина. В трудных случаях необходима консультация нарколога. Слабительные средства должны быть обязательным сопутствующим компонентом терапии сильными опиоидными анальгетиками в связи с их побочным действием на моторику ЖКТ (торможение продольной перистальтики при одновременном спастическом усилении поперечных сокращений гладкой мускулатуры). Облегчение опорожнения кишечника может достигаться назначением слабительных осмотического действия, увеличивающих адсорбцию воды в кишечнике (лактозула, форлакс и др.), средств, стимулирующих функцию толстого (сенна, бисакодил, гутталакс) и тонкого (касторовое, вазелиновое масло) кишечника. Слабительные средства следует принимать в течение всего периода опиоидной терапии, так как к этому побочному действию опиоидов толерантность не развивается. Толерантность в фармакологии - снижение реакции организма на повторное поступление лекарственных средств.

Правила ротации опиоидов

В основе ротации опиоидов лежит принцип эквиванальгетического потенциала опиоидов (см. табл. «Эквиванальгетический потенциал анальгетиков»). Так, при суточной дозе трамадола 400 мг пациент согласно эквивалентности доз должен получать 80 мг морфина сульфата (соотношение 1:5), или 40 мг морфина гидрохлорида (соотношение 2:1) в сутки, или 80 мг тримеперидина (соотношение 0,5: 1). При переходе больного с перорального или парентерального приема опиоидов на лечение фентанилом первоначальная дозировка рассчитывается следующим образом: следует определить количество анальгетиков, потребовавшихся за последние 24 ч.; полученную сумму следует перевести в соответствующую пероральную дозу морфина с использованием таблицы «Эквиванальгетический потенциал анальгетиков»; соответствующую дозу фентанила следует определить с использованием таблицы «Эквиванальгетический потенциал анальгетиков».

5.5. Характеристика основных опиоидных анальгетиков

Таблица 28

Современные опиоидные анальгетики

Препарат, форма выпуска	Преимущества	Ограничения к применению
Трамадол Таблетки ретард 100, 150, 200 мг Свечи 100 мг Капсулы 50 мг Капли 100 мг в 1 мл Раствор для инъекций 50 мг/мл	Разные неинвазивные формы (возможность индивидуального выбора) Не угнетает дыхание и кровообращение, функцию ЖКТ Р-р используется при невозможности энтерального приема, при распространенности процесса и риске значительного изменения фармакокинетики (возраст старше 74 лет, нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ)	Только для терапии боли умеренной интенсивности Побочные эффекты, связанные с избыточным накоплением серотонина и норадреналина в синапсах

Препарат, форма выпуска	Преимущества	Ограничения к применению
<p>Дигидрокодеин ДГК континус Таблетки-ретард 60, 90, 120 мг</p>	<p>Ретардная форма длительностью действия 12 часов Анальгезирующий эффект развивается через 2-4 ч. и длится 12 часов</p>	<p>Обладает анальгезирующим и противокашлевым свойством. По обезболивающему эффекту уступает морфину, но превосходит обычный кодеин. Вызывает упорные запоры. Применяется для терапии умеренной боли</p>
<p>Просидол буккальные таблетки – 10 мг и 20 мг; ампулы 1 % р-р 1 мл</p>	<p>Высокая биоусвояемость и быстрое наступление анальгезии (10-30 мин.). Продолжительность анальгезии индивидуально колеблется от 2 до 6 часов и сокращается по мере увеличения длительности терапии. Начальная суточная доза просидола составляет 80-120 мг (4-6 таб.), а спустя 2-3 недели она возрастает в 1,5-2 раза, как это характерно и для морфина. Просидол рекомендуется назначать при неэффективности трамала, т. е. он является промежуточным средством между 2-й и 3-й ступенями фармакотерапии ХБС. Просидол хорошо переносится пациентами. По анальгетическому эффекту близок к тримеперидину. Универсальная неинвазивная лекарственная форма для терапии умеренной боли и прорывов сильной боли</p>	<p>Непродолжительный анальгетический эффект (4-6 час.) Возможны ортостатические реакции, периферическая вазодилатация Побочные эффекты (седация, тошнота, рвота, затрудненное мочеиспускание) возникают менее, чем в половине случаев и обычно нивелируются самостоятельно в течение недели</p>

Препарат, форма выпуска	Преимущества	Ограничения к применению
<p>ТТС бупренорфина <i>Транстек</i> 35, 52,5, 70 мкг/ кг</p>	<p>В низких дозах (35 мг/сут.) является препаратом выбора на 2 ступени. Сильный анальгетик Низкий наркотенный потенциал Реже, чем истинные опиаты, вызывает расстройства функции ЖКТ (спазм сфинктера Одди, запоры) Удобная неинвазивная форма Длительная анальгезия (72 часа)</p>	<p>Достаточно длительный этап подбора необходимой дозы анальгетика (от 1 до 9 дней), так как повышение дозы ТТС возможно производить только 1 раз в 3 сут. Невозможность терапии высокими дозами из-за «потолкового эффекта» (максимальная суточная доза 3,2 мг/сут) Противопоказан при печеночной недостаточности (выделяется преимущественно с желчью) Не следует применять при гипертермии, гипергидрозе Предел дозы – 2 пластыря по 70 мкг/ч Возможен контактный дерматит При сильной боли требуется длительный подбор эффективной дозы В качестве препаратов дотации могут быть использованы НПВП (т. к. агонист/антагонист)</p>

Препарат, форма выпуска	Преимущества	Ограничения к применению
Бупренорфин таб. 200-400 мкг	Превосходящий по анальгетической активности морфин и имеющий менее выраженные побочные действия. Бупренорфин высоко эффективен при лечении хронической боли (2-я или 3-я ступень анальгетической лестницы) в виде таблеток и ТТС (Транстек). Побочные эффекты бупренорфина (депрессия дыхания, лекарственная зависимость, задержка мочи, запоры, рвота) в сравнении с опиатами не опасны. Они выражены значительно меньше, если больной не глотает слону до полного рассасывания таблетки и в начале терапии соблюдает постельный режим в течение 1 часа после приема разовой дозы. Риск лекарственной зависимости минимальный, толерантность слабовыражена, имеет более низкую стоимость	Отсутствие увеличения анальгетического эффекта при необходимости повышения суточной дозы более 3 мг (потолочный эффект). В этой ситуации рекомендован перевод больного на МСТ-континус
Морфина сульфат МСТ-континус Таблетки-ре- тард 10, 30, 60, 100, 200 мг	Сильный анальгетик Анальгезия 8-12 час. Широкое применение в амбулаторно-поликлинической практике Отсутствие пиков концентрации опиоида и тем самым обеспечение наркологической и респираторной безопасности Нет «потолка» анальгетической дозы Управляемая анальгезия Возможность быстрого подбора анальгетической дозы Неинвазивный путь введения (не разрушается в ЖКТ, не образует токсических метаболитов, нет эффекта «первого прохождения через печень») Обеспечивает непрерывный ночной сон	Активные метаболиты Гистаминоподобные реакции Характерны побочные эффекты со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, запоры)

Препарат, форма выпуска	Преимущества	Ограничения к применению
Фентанил ТТС фентанила <i>Дюрогезик</i> (резервуарного типа) 25, 50, 75 мкг/ч	Самый мощный анальгетик Неактивные метаболиты Удобная неинвазивная лекар- ственная форма Небольшой размер пластыря Длительная анальгезия (72 часа) Крайне редки случаи контактного дерматита	Не следует приме- нять при гипертер- мии, гипергидрозе При начале терапии сильной боли тре- буется длительный подбор эффективной дозы При нарушении целостности пласты- ря возможна потеря действующего веще- ства Обладает такими же побочными эффек- тами, как и другие опиоиды Начинает работать после аппликации че- рез 12-17 часов, что требует одновремен- ного продолжения короткодействующе- го опиоида на этот период времени. Плавная кривая изме- нения концентрации во времени
Фентанил ТТС фентанила <i>Дюрогезик-ма- трикс</i> 12,5, 25, 50, 75 мкг/ч	<i>(вышеперечисленные свойства ТТС дюрогезик резервуарного типа)</i> Наличие минимальной дозировки 12,5 мкг/ч При нарушении целостности пластыря потеря действующего вещества возможна	Не следует приме- нять при гипертер- мии, гипергидрозе При начале терапии сильной боли тре- буется длительный подбор эффективной дозы Обладает такими же побочными эффек- тами, как и другие опиоиды

Препарат, форма выпуска	Преимущества	Ограничения к применению
		Начинает работать после аппликации через 12-17 часов, что требует одновременного продолжения короткодействующего опиоида на этот период времени. В низких дозах (12,5мг/сут.) является препаратом выбора на 2 ступени Плавная кривая изменения концентрации во времени
Фентанил ТТС фентанила Фендивия 12,5, 25, 50, 75, 100 мкг/ч	Лучшее проникновение в кожу, самое низкое содержание ЛС в использованном пластыре Минимальный риск передозировки	Не следует применять при гипертермии, гипергидрозе При начале терапии сильной боли требуется длительный подбор эффективной дозы. Обладает такими же побочными эффектами, как и другие опиоиды Начинает работать после аппликации через 12-17 часов, что требует одновременного продолжения короткодействующего опиоида на этот период времени. Плавная кривая изменения концентрации во времени
Кодеин + Морфин + Носкапин + Папаверин + Тебаин Амп. 10 мг/мл, 20 мг/мл	Обладает анальгетическим и спазмолитическим действием, поэтому более эффективен при болях спастического характера. Высшая разовая доза составляет 30 мг, высшая суточная 100 мг соответственно	Отсутствие энтеральных форм Высокий наркогенный потенциал Респираторные и гистаминоподобные НПР

Препарат, форма выпуска	Преимущества	Ограничения к применению
Морфина гидрохлорид раствор для инъекций 10 мг в 1 мл	Предпочтителен для терапии прорывной боли и при отсутствии возможности энтерального дозирования. Используется для терапии сильной и очень сильной боли. В низких дозах (менее 30 мг/сут.) является препаратом выбора на 2 ступени лестницы обезболивания	Из-за высоких пиковых концентраций обладает очень высоким наркотическим потенциалом; респираторными и гистаминоподобными НПП. Требуется обязательного сопроводительного лечения для коррекции НПП
Фентанил (луналдин) таблетки подъязычные таб 0,1-0,2-0,3-0,4-0,6-0,8 мг	Быстродействующий м-опиоидный анальгетик короткого действия. Обладает анальгетическим и седативным эффектом. Используется для купирования прорывной боли в диапазоне доз 100-800 мкг.	Обладает такими же побочными эффектами, как и другие опиоиды. Нарушение функции печени или почек может вызвать повышение концентрации в плазме крови. Рекомендуется к применению с доказанной толерантностью к опиоидам (25 мкг/ч. фентанил, 60 мг морфина сульфат длительностью более 7 дней). Не применяется у детей до 18 лет
Тримеперидин (промедол) Амп 2% 1мл Таб 25мг	В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхательный центр (может применяться у лиц старше 60 лет и патологией респираторного тракта) и реже вызывает тошноту и рвоту	Анальгетический эффект развивается через 10-20 минут и длится 2-4 часа. Анальгетический потенциал не велик (0,3-0,5 к морфину). Уступает по анальгетическому эффекту опиоиду.

Препарат, форма выпуска	Преимущества	Ограничения к применению
		Нормеперидин –метаболит тримеперидина обладает способностью к кумуляции и оказывает нейротоксический эффект, поэтому для терапии ХБС тримеперидин может применяться временно (не более 3-5 дней). Используется для купирования прорывной боли
Налоксон + оксикодон Таргин Тб. 2,5/5 мг; 5/10мг; 10/20мг; 20/40мг	Агонист каппа, дельта и мю-рецепторов, что позволяет применять при ротации. Высокий пресистемный метаболизм налоксона предопределяет его низкую биодоступность и системные эффекты. Налоксон нивелирует опиоидобусловленные НПП	Не применяется у детей до 18 лет. Почечная и печеночная недостаточность требуют коррекции дозового режима в сторону уменьшения. Диарея, респираторная токсичность - ожидаемое НПП. Не рекомендуется применять в пред- и раннем послеоперационном периодах

Формы выпуска ТТС фентанила представлены в табл. 29.

Таблица 29

Сравнение форм выпуска ТТС

1-е поколение	2-е поколение	3-е поколение
Резервуар	Матрикс	Микрокапля
Высокий риск передозировки фентанила с угнетением дыхательного центра в случае повреждения резервуара	Ниже риск передозировки, из-за плохой растворимости риск недоиспользования	Лучшее проникновение в кожу, самое низкое содержание ЛС в использованном пластыре, минимальный риск передозировки

**Фармакокинетические особенности
опиоидных анальгетиков**

МНН	Метаболизм	метаболиты	T_{1/2}, час
Кодеин	Печень (глюкуронизация) CYP2CD6 CYP3A	Морфин гидрокодон норкодеин норморфин	2,5-3,5
Фентанил	Печень CYP3A4	Норфентанил и др. неактивные метаболиты (деспропионил, фентанил)	Трансдермально-17 ч. Трансмукозально-7 ч. Парентерально - 219 мин.
Морфин	Печень (конъюгация, гидролиз)	Кодеин норморфин морфина сульфат морфина 3 глюкоронид морфина 6 глюкоронид	1,5-4,5 ч.
Меперидин (тримеперидин)	Печень	Нормеперидин Нормеперидиновая кислота Меперидиновая кислота	Парентерально – 3,2-3,7 ч. Нормеперидин – 24-48 ч.
Пропионилфенилэтоксипиперидин	Печень	Не активные	4-6 ч.
Бупренорфин ТС	Печень	Нет	30

5.6. Фармакогенетические аспекты анальгетической терапии хронической онкологической боли

Обсуждается значение индивидуальных особенностей абсорбции, распределения и метаболизма препаратов, относительное преобладание зависимых и независимых от ингибиции

ЦОГ механизмов действия, связанных с фармакогенетическим полиморфизмом. Более 600 генов-кандидатов было установлено, которые могут быть вовлечены в формирование боли. В настоящее время известны гены, кодирующие ферменты биотрансформации, гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении анальгетиков из организма; гены, кодирующие молекулы-мишени; и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические пути заболеваний. Ген CYP2C9 кодирует изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9), осуществляющий биотрансформацию нестероидных противовоспалительных препаратов. В результате генетического полиморфизма гена CYP2C9 у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9*5, CYP2C9*6 синтезируется фермент со сниженной активностью (медленные метаболизаторы), предопределяя повышение концентрации препаратов в плазме крови, в связи с чем повышается риск возникновения НПР. Частота встречаемости медленных метаболизаторов в популяции составляет от 5 до 18 %. Замены в генах, кодирующих ферменты биотрансформации, и транспортеры ЛС могут влиять на фармакокинетику, в то время как изменения в генах молекул-мишеней ЛС и в генах, продукты которых вовлечены в патогенетические пути заболеваний, могут влиять на фармакодинамику. Исследования в области фармакокинетики показали, что метаболизм опиоидов представлен двумя фазами: фаза I включает в себя метаболические превращения путем цитохрома P450 (CYP2D6; CYP3A4), фаза II – конъюгирование опиоидов (глюкуронирование) с участием фермента уридиндифосфат-глюкоронозилтрансферазы. Так, генетический полиморфизм характерен для генов, кодирующих I и II фазы лекарственного метаболизма опиоидов. Наличие различных по скорости метаболизаторов CYP2D6 и CYP3A4 предопределяет тем самым индивидуальность реакции на введение опиоидов (сверхбыстрые, быстрые, промежуточные и медленные метаболизаторы) в пределах от 1 до 200 %. Например, в ответ на лечение кодеином у медленных метаболизаторов отмечается минимальная анальгезия, у сверхбыстрых метаболизаторов -

более высокая частота побочных эффектов за счет повышения плазменной концентрации метаболитов. Опиаты, которые избегают CYP450 метаболизм, включают оксиморфон, гидроморфон, морфин и тапентадол, что позволяет избегать общего метаболизма препаратов и уменьшать риск лекарственных взаимодействий. Применение тамоксифена у гормонположительных женщин с раком молочной железы, наряду с опиоидами, метаболизирующимися через CYP2D6, также может изменять эффективность тамоксифена, метаболизирующегося этим CYP до эندоксифена. Тамоксифен, диклофенак, налоксон, карбамазепин, трициклические антидепрессанты и бензодиазепины - все ингибиторы уридиндифосфат глюкокуронозилтрансферазы (UGT), что может привести к повышенной опиоидной чувствительности. Все лекарственные средства, метаболизирующиеся CYP2D6, являются потенциальными ингибиторами - субстратами. Существуют также соединения, которые ингибируют CYP2D6, но не являются субстратами. Это так называемые «истинные ингибиторы», предотвращающие или замедляющие метаболизм CYP2D6 путем связывания CYP2D6 субстрата. В отличие от субстратов истинные ингибиторы сами не метаболизируются CYP2D6. Низкая глюкуронизация морфина, обеспечивающая недостаточную клиническую эффективность, реализуется благодаря одиночному нуклеотидному полиморфизму 161C / T и 802C / T.

Лекарственные переносчики - важные структурные белки, которые могут также влиять на всасывание, распределение и выведение анальгетических средств. Генетический полиморфизм 2677A (rs2032582) лекарственного переносчика Р-гликопротеина (транспортёр для эндогенных и синтетических опиоидных анальгетиков), кодируемого как (ABCB1) ген, может влиять на опиоидную терапию, предопределяя ее лучшую эффективность и реализацию НПР (диплотипы G2677 (rs2032582) и C3435 (rs1045642) предопределяют большую частоту рвоты на фоне опиоидов).

Большинство опиоидов в клинической практике называются «Мю-опиоиды» из-за их селективности по отношению к MOR

(мю-опиоидный рецептор). Значение роли дельта-опиоидных рецепторов (DOR), каппа-опиоидных рецепторов (KOR) и ноцицептинового рецептора (NOR) на сегодняшний день является менее изученным в определении межиндивидуальных различий хронического болевого синдрома. Ген OPRM1 является основным местом действия наиболее часто используемых опиоидов, включая морфин, трамадол, фентанил, тримеперидин и др. Генетический полиморфизм OPRM1, приводящий к замещению аденина на гуанин в 118 позиции первого экзона соответствующего гена и обеспечивающий изменения связывающего лиганд-рецепторного комплекса, рассматривается в качестве механизма, лежащего в основе расхождения в чувствительности к обезболивающим опиоидным анальгетикам. Полиморфизм OPRM1 A118G не влияет на частоту НПП (тошнота и рвота) у сильных опиоидов и снижает частоту тошноты и рвоты при применении трамадола. Опиоидная анальгезия зависит также от других биологических систем, таких как тормозящие и возбуждающие серотонинергические и адренергические нейроны. Необходимо также подчеркнуть, что функциональный полиморфизм в гене, кодирующем синтез фермента catecholamine-O-methyltransferase (COMT), может влиять на метаболизм катехоламинов и в значительной мере изменять механизмы регуляции болевой чувствительности. Доказано, что гаплотипы с низкой чувствительностью к боли обеспечивают более высокий уровень ферментативной активности COMT по сравнению с гаплотипами, ассоциированными со средней и высокой болевой чувствительностью. Наличие даже одного гаплотипа, связанного с низкой болевой чувствительностью, в 2,5 раза уменьшает риск развития хронической боли. И наоборот, гаплотип, приводящий к 3-15-кратному снижению активности COMT, ассоциируется с развитием хронических болевых синдромов. Вместе с тем хотелось бы подчеркнуть, что ген, ответственный за синтез COMT, является одним из множества генов, так или иначе связанных с регуляцией болевой чувствительности, и, следовательно, приведенные факты с генетическим полиморфизмом в отношении COMT должны

рассматриваться лишь в качестве примера, доказывающего связь между особенностями генотипа человека и его устойчивостью к действию различных агрессивных факторов среды, а не как генетическая основа боли. Серотонин является одним из самых важных обезболивающих веществ. Повышенный уровень серотонина, воздействуя на постсинаптические рецепторы, может активировать рецепторы серотонина, приводя к обезболивающему эффекту. Полиморфизм гена 5-HT1A (HTR1A) серотонинового 1A рецептора боли предопределяет силу и скорость воздействия на серотонинергические синапсы и встречается примерно у 50 % европейцев, у 21 % азиатов. В настоящее время огромная роль в модуляции болевых синдромов придается функционированию ионных каналов, лигандами которых осуществляется передача болевых сигналов в ЦНС. Ванilloидный рецептор 1, также известный как TRPV1, экспрессируется на сенсорных нейронах и, представляет собой неселективный катионный канал, являясь одним из важнейших интеграторов болевых и воспалительных стимулов, что позволяет рассматривать его как перспективную терапевтическую мишень в лечении болевых состояний. Различные натриевые, кальциевые и калиевые каналы также выполняют различные функции, связанные с регулированием боли. Натриевые каналы (например, NaV1.7, NaV1.8 и NaV1.9) преимущественно представлены в периферических нейронах и выполняют различные функции, связанные с регулированием боли на уровне спинного мозга и симпатических ганглиев, что предопределяет развитие болевых расстройств. Натриевые каналы модулируются целым рядом ЛС (карбамазепин, мексилетин, amitриптилин, кетамин и этанол), используемых в качестве ко-анальгетической терапии в клинической практике. Ген кальциевых каналов Cасna2d2 предопределяет продуцирование белка старгазина, ответственного за периферический компонент нейропатической хронической боли у пациенток с раком молочной железы. Эти кальциевые каналы взаимодействуют с G-белком мю-опиоидных рецепторов, также являясь точкой приложения габапентиноидов. Ген чувствительности к

боли человека GCH1, кодирующий VN4 (соединение, необходимое для выработки нейромедиаторов: серотонина, дофамина, норадреналина и оксида азота), может изменять выраженность нейропатической боли.

STAT6 является также важным фактором и участвует в регуляции экспрессии опиоидного мю-рецептора путем активации провоспалительных цитокинов, обеспечивая изменчивость общих реакций на опиоиды. Ряд исследований показал, что носительство одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов (IL-8, IL-6, TNF-L, TNF-β (лимфотоксин-альфа (LTA))) ассоциировано с выраженностью болевого синдрома и дозой морфина у онкологических пациентов. Модификация опиоидного рецептора, влияя на взаимодействие между опиоидным рецептором и бета-аррестином 2, может быть также терапевтической мишенью для снижения толерантности к опиоидам. Ген рецептора меланокортина-1 (MC1R) продолжает изучаться, функция этого рецептора остается неясной в отношении, но полиморфизм гена MC1R предопределяет целевое обезболивание по признаку пола. Таким образом, генетическое разнообразие фармакокинетических и фармакодинамических маркеров может определять клиническое разнообразие восприятия боли, эффективности терапии и реализации побочных эффектов на 50 %. Также известны гены-мишени действия габапентиноидов, локализованные в ЦНС. Необходимо учитывать также влияние других, не менее значимых, факторов на механизмы формирования хронического болевого синдрома и эффективность анальгетической терапии: функциональное состояние органов элиминации лекарственных средств, сопутствующая и конкурирующая патология, тяжесть состояния, пол, возраст, расовая и этническая принадлежность, общее состояние онкобольного с оценкой по шкале Карновского или ECOG. Таким образом, фармакогенетические факторы имеют все предпосылки для осуществления персонализированного подхода в настоящее время при проведении анальгетической терапии.

5.7. Алгоритм оказания лекарственной терапии при хроническом болевом синдроме (ХБС)

Таблица 31

Схемы лечения слабого болевого синдрома – 1 балл (ШВО), до 30 мм (%) (ВАШ)

Основная терапия	Альтернативная терапия	Примечание
<p>НПВП центрального действия:</p> <p>1. Парацетамол таб. или ректальные суппозитории. Суточная доза для взрослых не более 4 г. Длительность назначения не более 5 дней. Препарат выбора в следующих клинических ситуациях: сохраненная печеночная функция (отсутствие множественных метастазов в печени с явлениями печеночной недостаточности); наличие язвенного анамнеза; коагулопатии; хроническая почечная недостаточность.</p> <p>или</p> <p>2. Метамизол натрия раствор для в/м, в/в введения. Суточная доза для взрослых не более 2 г (2 ампулы 50 % р-ра по 2 мл). Длительность назначения не более 5 дней. Препарат выбора в следующих клинических ситуациях: сохраненная функция почек; отсутствие нейтропении; язвенный анамнез; коагулопатии.</p> <p>или</p> <p>НПВП периферического действия при отсутствии противопоказаний:</p>	<p>1. ТТС лидокаин 700 мг 1 раз в день (при отсутствии возможности энтерального, парентерального дозирования);</p> <p>2. Флупиртин в суточной дозе 100-600 мг при непереносимости НПВП побочных эффектах НПВП, аспириновой триаде</p>	<p>1. Стартовый выбор НПВП осуществляется с учетом функционального состояния печени, почек; сопутствующей патологии.</p> <p>2. Препаратами выбора среди НПВП являются короткодействующие: Кетопрофен, Лорноксикам и Диклофенак.</p> <p>3. НПВП обладают «потолочным эффектом» - при увеличении дозы усиления анальгетического эффекта не происходит, а увеличивается риск развития побочных эффектов.</p> <p>4. Для оценки анальгетической эффективности НПВП адекватным считается 5-7-дневный непрерывный курс в терапевтической дозе.</p> <p>5. Срок для определения показаний к назначению адьювантов на фоне НПВП составляет в среднем 10-14 дней терапии.</p> <p>6. НПВП нельзя комбинировать между собой</p>

<p>1. Лорноксикам - разовая доза 4-8 мг, суточная 24 мг; 2. Диклофенак - разовая доза 25-75 мг, суточная 150 мг; 3. Кетопрофен - разовая доза 50-100 мг, суточная 300 мг; 4. Кеторолак - длительность назначения не должна превышать 5 дней. Разовая доза 30 мг, суточная 90 мг; 5. Целекоксиб – разовая доза 200 мг, суточная 400 мг; 6. Кеторолак – длительность назначения не должна превышать 5 дней. Разовая доза 30 мг, суточная 90 мг</p>		
---	--	--

Для терапии ХБС больным необходимо тщательно выбирать анальгетики с наилучшим балансом токсичности и эффективности. Наибольшее предпочтение следует отдавать НПВП, имеющим короткий период полувыведения (управляемым анальгетикам) с наименьшими побочными эффектами, но при этом обеспечивающих быструю и эффективную анальгезию (этим требованиям удовлетворяют 3 основных препарата: лорноксикам, кетопрофен и диклофенак). Например, парацетамол, нимесулид, кодеин, amitriptilin, диклофенак противопоказаны пациентам с множественным метастатическим поражением печени или при явлениях печеночной недостаточности; при синдроме холестаза предпочтение отдается ибупрофену; трамадол, морфин, фентанил, бупренорфин должны назначаться с осторожностью при печеночной дисфункции; основные побочные эффекты метамизола натрия (анальгина) - риск агранулоцитоза и почечная недостаточность; состояние функции печени не оказывает никакой роли на назначение габапентиноидов. Объем лекарственной терапии зави-

сит от вида болевого синдрома. Широко применяемая фармакотерапия на основе рекомендаций ВОЗ в 15-20 % не дает желаемых результатов у онкологических больных, поскольку причины возникновения у них болевых синдромов могут быть различными. При опасности развития желудочно-кишечного кровотечения на фоне НПВП назначаются ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг в день). При опасности сердечно-сосудистых осложнений комбинация ингибиторов ЦОГ 2 с аспирином в дозе 75 мг в день или сокращение дозы препаратов (диклофенак 100 мг в день, целекоксиб 200 мг в день).

ТТС лидокаин (рис. 5) состоит из мягкого, эластичного, нетканевого наружного слоя на основе полиэфира, соединенного с адгезивным слоем, содержащим 700 мг лидокаина, который покрыт полиэтиленовой снимающейся пленкой. Пластина применяется в виде аппликации на болезненную область кожи и должна покрывать как можно большую пораженную поверхность. Одновременно можно наклеивать до трех пластин (420 см²) 1 раз в день на 12 часов в сутки, после чего необходимо снять пластину и сделать 12-часовой перерыв.



Трансдермальная терапевтическая система состоит из 3 слоёв:
а – защитная пленка – обеспечивает защиту от высыхания и досрочного высвобождения лекарственного вещества при хранении
б – гидрогель на клейкой основе, содержащий 5 % лидокаина обеспечивает прилипание пластины к поверхности кожи, постепенное высвобождение лидокаина и проникновение его в кожу
с – нетканная основа – на которой расположен гидрогель с лидокаином

Рис. 5. Строение пластины пластыря ТТС лидокаин

Основными нозологиями, при которых возможно использовать ТТС лидокаин в онкологии, являются, как правило, нозологии с нейропатической болью (фантомная, постторакалотомическая, постмастэктомиическая, миофасциальная, остеопатическая при поражении опорно-двигательного аппарата). ТТС лидокаин не имеет системного действия, может применяться в моно- и комбинированном варианте, кратность применения 1 раз в сутки.

Применение комбинированных препаратов

- Комбинированные препараты для лечения боли представляют собой в основном сочетания неопиоидного анальгетика, НПВП или алкалоида спорыньи с кофеином, кодеином или фенобарбиталом (нурофен, цитрамон, пенталгин, солпадеин, каффетин, саридон, седальгин, панадол и др.).

- Кофеин является наиболее частым компонентом комбинированных препаратов. Во-первых, препарат обладает самостоятельным анальгетическим действием, механизм которого имеет центральный и афферентный компоненты. Центральный анальгетический эффект обусловлен активацией норадренергических механизмов анальгезии, индукцией положительного эмоционального состояния и уменьшением тягостного эмоционального компонента боли. Периферический собственный анальгетический и проанальгетический эффект реализуется за счет предупреждения высвобождения из мастоцитов факторов, стимулирующих нервные окончания и антагонистического проноцицептивного и провоспалительного эффекта аденозина. Кофеин потенцирует действие анальгетиков и выступает в роли их адьюванта, кроме того, вызывает вазоконстрикцию чрезмерно расширенных во время приступа церебральных сосудов. Кодеин - опиоидный анальгетик с невысокой обезболивающей активностью, потенцирует действие ненаркотических анальгетиков, НПВП и обладает психостимулирующим действием. Несмотря на небольшую дозу кодеина (8 мг в одной таблетке комбинированного препарата), развитие толерантности может сопровождаться увеличением анальгетической дозы кодеина с возможным формированием лекарственной зависимости. Фенобарбитал относится к группе барбитуратов; обладает

анксиолитическим и миорелаксирующим действием. Комбинированные препараты благодаря сочетанию разнообразных точек приложения обладают хорошей клинической эффективностью и очень часто сочетаются с НПВП.

Таблица 32

Схемы лечения умеренного болевого синдрома – 2 балла (ШВО), до 50 мм (%) (ВАШ)

Основная терапия	Альтернативная терапия	Примечание
<p>1. Трамадол - капсулы 50 мг или таблетки 50 мг или 100 мг; ректальные суппозитории 50 мг. Раствор для инъекций 50 мг/мл используется при невозможности энтерального приема, при распространенности процесса и риске значительного изменения фармакокинетики (возраст старше 74 лет, нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ). Суточная доза у взрослых трамадола независимо от способа введения и формы выпуска не более 400 мг. После определения суточной потребности рекомендуется перевести больного на ретардные формы - таблетки с контролируемым пролонгированным высвобождением активного вещества 100 мг; 150 мг; 200 мг</p>	<p>1. Трамадол + парацетамол (Залдиар 37,5/325 мг) в суточной дозе до 8 таблеток; 2. ТТС Фентанил в дозе 12,5 мкг/ч; 3. ТТС Бупренорфин в дозе 35 мкг/ч; 4. Комбинированные кодеинсодержащие препараты (солпадеин, пенталгин Н и др.). 5. При непереносимости трамадола или просидола возможно назначение низких доз морфина в таблетках пролонгированного действия по 10-20 мг (МСТ континус)</p>	<p>1. Терапия опиоидными анальгетиками проводится совместно с неопиоидными анальгетиками (НПВП) и/или адъювантными средствами при наличии показаний. 2. Назначение НПВП совместно с опиоидными анальгетиками носит предупреждающий характер (опиоид-сберегающий эффект НПВП), поэтому НПВП назначаются по часам. 3. Слабые опиоиды характеризуются верхним пределом («потолком») анальгетического эффекта. 4. Средняя продолжительность 2-й степени может составлять 30-40 дней. 5. Совместное применение анальгетиков 2-й степени с опиоидными агонистами-антагонистами (Бупренорфин, Налбуфин, Пентазоцин) не рекомендуется, т. к. анальгетический эффект снижается в результате конкурирующего действия на рецепторы (риск синдрома отмены).</p>

<p>2. Кодеин фосфат – таблетки в суточной дозе не более 100 мг. После определения суточной потребности рекомендуется перевести больного на таблетки дегидрокодеина 60 мг; 90 мг; 120 мг в суточной дозе не более 240 мг для взрослых и детей старше 12 лет. Препарат выбора при наличии приступообразного непродуктивного кашля на фоне злокачественных новообразований органов грудной клетки.</p> <p>3. Пропионилфенилэто-ксиэтилпиперидин (Просидол) – таблетки защечные в суточной дозе 20-160 мг. Показанием к применению является невозможность приема энтеральных форм трамадола, плохая индивидуальная переносимость трамадола или его недостаточная эффективность</p>		<p>6. Назначение кодеинсодержащих препаратов требует дополнительного назначения слабительных.</p> <p>7. Низкая клиническая эффективность кодеинсодержащих препаратов у 10 % больных определяется фармакокинетическими особенностями организма (медленные метаболитаторы).</p> <p>8. Индукторы микросомального окисления (карбамазепин, барбитураты) уменьшают выраженность анальгезирующего эффекта и длительность действия трамадола.</p> <p>9. Трамадол не сочетается с тримеперидином.</p> <p>10. Низкая анальгетическая активность Трамадола у 10 % больных связана с фармакогенетическим полиморфизмом CYP 2D6</p>
--	--	---

Необходимо помнить, что длительность лечения ХБС продолжается столько, сколько необходимо для облегчения страданий (по данным «Онкологического института им. П. А. Герцена» (МНИОИ) эффективная длительность лечения при ХБС на фоне ЗНО может составлять 615 дней).

Подбор доз опиоидных средств начальная стартовая доза подбирается с учетом опиоидонаивности или анамнестического приема опиоидов, степени толерантности и общего состояния пациента (определенного по шкале Карнорвского или ECOG). В самом начале опиоидной терапии рекомендовано ис-

пользование короткодействующих наркотических средств с последующим переходом на ретардные формы при стабилизации болевого синдрома на фоне 24-часовой терапии. При переходе к неивазивным ТТС необходимо рассчитать 24-часовую потребность предшествующего опиоида и определить дозу ТТС согласно таблице эквивалентных доз или с помощью пересчетных коэффициентов (см. ситуационные задачи). Так, стартовая доза ТТС фентанила при предшествующем применении тримеперидина 160 мг/сут. должна составлять не более 25 мкг/час с постепенной титрацией дозы на 12,5-25 мкг/час каждые 3 суток. ТТС фентанил следует заменять новым через каждые 72 ч. Доза титруется до достижения должной анальгезии. При условии клинически значимого снижения эффективности уже через 48-72 часа после первичной аппликации ТТС его замена может быть произведена через 48 часов. На кожу могут приклеиваться сразу несколько пластырей разной дозировки для достижения необходимой анальгетической дозы. При возникновении «прорывной» боли должны использоваться дополнительные дозы опиоидов короткого действия. Если доза ТТС превышает 300 мкг/ч, следует рассмотреть возможность применения инновационных методов обезболивания или альтернативных способов введения опиоидных анальгетиков. Необходимо помнить, что ТТС фентанил также обладает респираторной токсичностью, что надо учитывать при ЗНО легких, метастатическом поражении бронхо-легочной системы, наличии ХОБЛ. При фебрильной лихорадке до 40°C концентрация фентанила в плазме крови повышается на 30 %, что требует динамического мониторинга состояния пациента. Также воздействие физических факторов на место аппликации может приводить к изменению биодоступности фентанила. Пациенты с опухолью мозга с повышением внутричерепного давления и нарушением сознания требуют осторожности при назначении ТТС фентанила. При ротации опиоидов для отмены фентанила ТТС требуется назначение сниженной стартовой дозы другого опиоида из расчета уменьшения концентрации фентанила в плазме крови в 2 раза в течение 17 часов.

**Схемы лечения сильного болевого синдрома - 3-4 балла
(ШВО), более 50 мм (%) (ВАШ)**

Основная терапия	Альтернативная терапия	Примечание
<p>1. Морфин - раствор для инъекций 10 мг для парентерального введения (1 % 1 мл) в суточной дозе не более 50 мг (5 ампул 1 % р-ра по 1 мл) у взрослых; у детей с рождения до 2 лет: 50-200 мкг/кг не более 15 мг в сутки, у детей старше 2 лет: 50-200 мкг/кг не более 1,5 мг/кг в сутки. После определения суточной потребности в морфине рекомендуется перевести больного на таблетки МСТ континус 10 мг; 30 мг; 60 мг; 100 мг в суточной дозе не более 1000 мг у взрослых с продолжительностью анальгетического эффекта до 12 часов. У детей МСТ континус применяется с 7 лет в дозе 0,2-0,8 мг/кг каждые 12 часов.</p> <p>2. Кодеин + морфин + папаверин + тебаин + носкапин (омнопон) - раствор для под-кожного введения 1 % или 2 % 1 мл в суточной дозе до 30-100 мг. Более эффективен при болях спастического характера.</p>	<p>1. Фентанил ТТС (при отсутствии угнетения дыхания и кожных поражений, при наличии резистентных запоров и ХПН на фоне опиоидов) в диапазоне доз 12,5-300 мкг/час 1 раз в 72 часа.</p> <p>2. Бупренорфин ТТС (при отсутствии угнетения дыхания и кожных поражений, при отсутствии выраженного нарушения кишечного пассажа на фоне опиоидов) в диапазоне доз 52,5-140 мкг/ч.</p>	<p>1. Монотерапия наркотическими анальгетиками не рациональна.</p> <p>2. Терапия сильными опиоидными анальгетиками проводится совместно с неопиоидными анальгетиками (НПВП) и адьювантными средствами по показаниям.</p> <p>3. Терапия сильными опиоидами должна сочетаться с терапией прорывов боли по показаниям.</p> <p>4. Отсутствие верхнего предела «потолка» анальгетического эффекта у сильных опиоидов (исключение - бупренорфин).</p> <p>5. Продолжительность периода постепенного титрования дозы сильных опиоидов не должна превышать 8 недель.</p> <p>6. Показания для использования ТТС - неукротимая тошнота и рвота, орофарингеальная локализация с нарушением глотания, высокий риск кишечной непроходимости, нарушение абсорбции (наличие фистулы, резецированная или воспаленная тонкая кишка, тяжелая диарея и т. д.), ХПН, отсутствие эффекта от предшествующей терапии, кахексия, с целью уменьшения психологической нагрузки на пациента.</p>

<p>3. Тримеперидин - раствор для инъекций 2 % 1 мл. Максимальная разовая доза 30 мг, высшая суточная доза 160 мг. Не показан для длительной терапии ХБС ввиду опасности кумуляции токсичных метаболитов</p>		<p>6. Показания для использования ТТС - неукротимая тошнота и рвота, орофарингеальная локализация с нарушением глотания, высокий риск кишечной непроходимости, нарушение абсорбции (наличие фистулы, резецированная или воспаленная тонкая кишка, тяжелая диарея и т. д.), ХПН, отсутствие эффекта от предшествующей терапии, кахексия, с целью уменьшения психологической нагрузки на пациента.</p> <p>7. При использовании ТТС всегда должен быть период титрования дозы (за один раз доза увеличивается на 25 мкг/ч. каждые три дня).</p> <p>8. Применять опиоиды по часам.</p> <p>9. Для сильных опиоидов не характерна абсолютная перекрестная толерантность, что необходимо учитывать при ротации чистых агонистов – опиоидов.</p> <p>10. Отмена опиоидов при смене терапии должна быть постепенной (синдром отмены).</p> <p>11. Необходимо проявлять осторожность при назначении лицам старше 60 лет</p>
---	--	---

Механизм неполной перекрестной толерантности у опиоидов позволяет проводить смену последних при развитии парадоксальной гипералгезии на фоне длительной опиоидной терапии за счет сохранения чувствительности к другим опиоидам при толерантности к назначенному опиоиду (существует как минимум 7 подтипов опиоидных рецепторов, различающихся благодаря механизму альтернатив-

ного сплайсинга). Альтернативный сплайсинг (производство одним геном нескольких мРНК и, соответственно, белков) обеспечивает межвидовое разнообразие трансмембранных G-белков опиоидных рецепторов. Соблюдение правил перевода с одного анальгетика на другой или с одной формы выпуска на другую у одного анальгетика является важным условием обеспечения рациональной анальгетической терапии (табл. 34).

Таблица 34

Эквивалентные дозы при ротации опиоидов

МНН	Лекарственная форма	Доза, мг/сут.							
Тримеперидин	Ампулы	120-160							
Пропионилфенилэтоксипетилпеперидин	Таб. букк.	120-160	161-250						
Кодеин + Морфин + Носкапин + Папаверина гидрохлорид + Тебаин	Ампулы	60	60-100	101-160					
Морфина гидрохлорид	Ампулы	40	40-70	71-100	101-120				
Морфина сульфат	Таб. рег.	Менее 120	121-210	211-300	301-360	361-420	421-480	481-540	541-600
Фентанил	ТТС	25 мкг/ч	50 мкг/ч	75 мкг/ч	100 мкг/ч	125 мкг/ч	150 мкг/ч	175 мкг/ч	200 мкг/ч

При переходе с морфина (перорального, парентерального) на терапию ТТС фентанилом у части пациентов на фоне полноценной анальгезии появляется абстинентный синдром, что необходимо учитывать при проведении терапии на начальном этапе перевода и проводить терапию предыдущим опиоидом некоторое время (12-17-24 ч.).

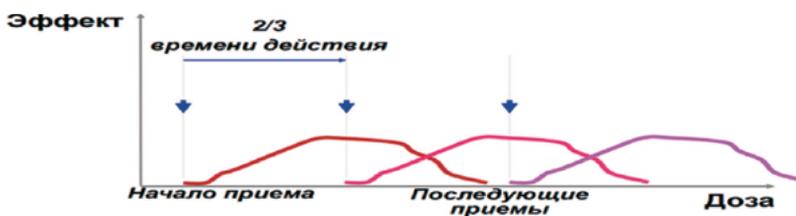
Цель лечения ХБС - достижение интенсивности болевого синдрома не более 30 % в покое и 40 % при движении по ВАШ; минимизация прорывов боли (фиксирование в медицинской документации больного); что расценивается как сохранение качества жизни.

Показатели, которые надо оценивать на фоне анальгетической терапии:

- степень интенсивности ХБС по шкале боли
- показатели качества жизни (опросники)
- переносимость анальгетиков (НПР).

Принцип ААПП (анальгезия, активность, побочные эффекты, приверженность лечению) лежит в основе рациональной фармакотерапии ХБС.

Анальгезия: должна соответствовать современным рекомендациям (выбор ЛС, способ введения, учет сопутствующей конкурирующей патологии, профиль безопасности). Должно быть почасовое назначение анальгетиков (в зависимости от периода полувыведения ЛС), а не на основании жалоб на уже возникшую боль (рис. 6). Пример почасового назначения анальгетической терапии представлен в табл. 35: назначение последующего ЛС должно опережать окончание периода действия предыдущего ЛС для профилактики возникновения феномена «взвинчивания», дестабилизирующего состояние пациента.



* Х.В. Штрибель. Терапия хронической боли. М. 2005

Рис 6. Схема почасового назначения анальгетиков

Активность: согласно этому принципу, должны быть активные врачебные посещения больных с целью своевременной кор-

рекции анальгетической терапии. Частота оценки выраженности болевого синдрома за сутки, согласно требованиям ВОЗ, должна быть не менее 4 раз в сутки. На фоне длительной терапии ХБС частота оценки эффективности лечения с использованием шкал боли должна проводиться ежедневно с учетом данных дневниковых записей пациентов, в идеале - еженедельного осмотра пациентов.

Побочные эффекты: коррекция НПР проводится по мере их возникновения (как правило, это через 2-3 недели от момента назначения терапии). Толерантность к опиоидам также возникает примерно через 2-3 недели, что требует активного мониторинга с целью коррекции дозового режима.

Приверженность лечению подразумевает сохранение качества жизни на фоне проводимой терапии, способности к самообслуживанию, социальной обустроенности и психологического равновесия.

Таким образом, особенно для пациентов с ХБС на фоне ЗНО, соблюдая принцип ААПП, мы должны «Добавить жизнь к оставшемуся времени, а не время к оставшейся жизни».

Таблица 35

Примерная схема лечения ХБС

	Время приема препаратов (часы)																							
	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24					
МСТ таб. 60 мг			X												X									
Кетопро- фен таб. 100 мг							X																	X
Амитрип- тилин таб. 10 мг																							X	
Просидол 1 таб. 20 мг	На прорывную боль																							

Нежелательные побочные эффекты опиоидов:

Седация, снижение физической активности, гастроинтестинальная и респираторная токсичность, задержка мочи - НПР, значимо

ухудшающие качество жизни пациентов, получающих наркотические средства. Необходимо помнить, что зависимость от опиоидного анальгетика может формироваться в любые сроки от начала терапии. Толерантность, т. е. устойчивость к опиоидной анальгезии, связана с «привыканием» рецепторов к применяемой дозе опиоида и снижением анальгетического эффекта при длительной терапии (у морфина толерантность начинает проявляться спустя 2-3 недели), что требует постепенного увеличения анальгетической дозы опиоида. Не следует отказывать больным в применении анальгетиков на том основании, что к ним развивается зависимость. Когда основной целью становится облегчение болей, развитие толерантности и зависимости не имеет существенного значения. Для обеспечения эффективности опиоидов в условиях развития толерантности при ротации опиоида использовать половину эквивалентной дозы в качестве стартовой из-за неполной перекрестной толерантности. Для профилактики развития синдрома отмены необходимо постепенное снижение дозы опиоида: в течение первых двух дней $\frac{1}{2}$ предыдущей суточной дозы в 4 приема с постепенным уменьшением дозы на 25 % каждые следующие два дня (такой режим сохранять до достижения общей суточной дозы, эквивалентной 30 мг перорального морфина).

Методы борьбы с НПП опиоидов должны включать: изменение режима дозирования или способа введения применяемого опиоида; замена опиоида; применение сопроводительной терапии (при седации - кофеин, слабительные при констипации, регуляторы моторики ЖКТ при тошноте и рвоте, антигистаминные при кожном зуде, при респираторной токсичности - таргин или налоксон 0,4 мг в 10 мл 0,9 %-ного натрия хлорида).

Прорывная боль

- 1-й тип - может возникать внезапно, до нескольких раз в сутки, и может длиться от нескольких секунд до нескольких минут и более. Появление боли может быть вызвано рядом определенных действий пациента (кашель, ходьба, глотание, дефекация)
- 2-й тип - не связана с какой-либо определенной деятельностью и может возникать в результате внезапного обострения болезни (увеличение в объеме полого органа, острый живот, при поражении структур нервной системы)

- 3-й тип - следствие неправильно подобранного курса противоболевой терапии, и такую боль обозначают как синдром несостоятельности окончания действия дозы анальгетика.

Патофизиологической основой феномена «взвинчивания» служит длительное деполяризующее влияние глутамата через NDMA-рецепторы на ноцицептивные нейроны заднего рога. Феномен взвинчивания (от англ. wind up) или прогрессивное увеличение частоты потенциалов действия, генерируемых ноцицептивными нейронами заднего рога в ответ на повторную стимуляцию С-волокон. Возникающая вследствие этого повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов сохраняется в течение нескольких секунд после последней стимуляции С-волокон.

У пациентов со ЗНО частота прорывной боли может составлять 23-90 %. Основным методом лечения прорывной боли должна быть комбинация базового анальгетика с тем же препаратом в форме для немедленного высвобождения (сироп, таблетки, спрей, формы для ионофореза). В РФ формы для немедленного высвобождения представлены в большинстве случаев парентеральными формами, что предопределяет использование различных путей введения анальгетических ЛС при прорывной боли:

1. Подкожный (возможна длительная инфузия через иглу-бабочку, вводимую в области живота, бедра или плеча)
2. Внутривенный (в центральную или периферическую вену)
3. Интратекальный (перидуральный или субарахноидальный)
4. Энтеральный (буккальные таблетки, капли, трансмукозные формы)

Основными препаратами для лечения прорывной боли в РФ являются:

1. Неопиоидные анальгетики (парентеральные формы; формы «рапид»; формы с активными изомерами)
2. Трамадол (капсулы, таблетки, ампулы)
3. Парекоксиб
4. Тримеперидин
5. Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин (буккальные таблетки)
6. Фентанил (буккальные таблетки, раствор)

7. Морфина гидрохлорид.

Кодеин + Морфин + Носкапин + Папаверина гидрохлорид + Тебаин (омнопон).

Прорывная боль, благодаря феномену «взвинчивания» вызывает дестабилизацию состояния, значимо ухудшает качество жизни, способствует возникновению депрессивного синдрома, истощения нервной системы и в 80 % развитию синдрома усталости, характеризующегося выраженным упадком сил и симптомами истощения. У 25 % проявления данного синдрома не облегчаются ни сном, ни отдыхом.

Таблица 36

Дифференцированная терапия прорывной боли

Интенсивность прорывной боли	Рекомендуемые ЛС
Слабая (1-я ступень) на фоне терапии неопиоидными анальгетиками	Адьювантные и симптоматические средства
Умеренная (2-я ступень) на фоне пролонгированных опиоидов	Трамадол, НПВП, адьювантные и симптоматические средства
Сильная боль (3-я ступень) на фоне терапии пролонгированными сильными опиоидами	Просидол таб. 10-40 мг; морфин или омнопон 5-10 мг в/в, в/м или п/к

Расчет дозы опиоидного анальгетика для купирования прорывной боли:

- при появлении прорывов боли между приемом дозы опиоидного препарата необходимо назначить опиоид короткого действия (морфин, промедол, омнопон) в дозе 50-100 % от применяемой разовой дозы (примерно 1/6 суточной дозы при условии четырехкратного дозирования)

- тримеперидин для купирования прорывной боли не должен применяться более 5 дней в дозе 10-60 мг/сут.

- при постоянной прорывной боли, возникающей в промежутке между очередным введением основного опиоидного анальгетика, необходимо провести коррекцию опиоидной дозы путем суммации за 24 часа основной и резервной доз; для определения разовой дозы при четырехкратном дозировании суточную дозу разделить на кратность введения.

Глава 6.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХБС У ЛИЦ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

Большая распространенность ХБС у лиц пожилого и старческого возраста связана с наличием множественной соматической патологии, а не со способностью ноцицептивной системы генерировать боль. К особенностям клинических проявлений ХБС у данной категории пациентов относят:

- пациенты выглядят старше своего паспортного возраста
- снижение интеллекта
- имеют ограниченное социальное окружение
- полифармакотерапия
- имеется необходимость реабилитации
- полиморбидность.

Выделяют пять гериатрических симптомов, на которые нужно обращать внимание при наличии ХБС: ограничение подвижности, недержание мочи, снижение интеллекта, нестабильность, ятрогения.

Для осуществления эффективной обезболивающей фармакотерапии в основе положен принцип мультимодальности: сочетание медикаментозного лечения, физиопроцедур, психотренингов и программ реабилитации. Медикаментозная фармакотерапия в данном возрастном периоде характеризуется полифармакотерапией и вынужденной полипрагмазией, а также возрастными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики из-за морфофункциональных изменений органов и систем.

Нестероидные противовоспалительные препараты. Учитывая, что пациенты гериатрического возраста относятся к группе людей, имеющих почечную недостаточность с разной степенью выраженности снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), назначение данной, заведомо нефротоксичной группы препаратов, и наличием, как правило, только одного почечного пути элиминации (за исключением парацетамола), должно осуществляться с обязательным контролем уровня СКФ. Однако важ-

но подчеркнуть, что при значениях креатинина, укладывающихся в референсные пределы, СКФ может быть существенно снижена из-за возрастного снижения клубочковой фильтрации и мышечной массы (основного донатора креатинина). СКФ должна рассчитываться с помощью СКД-ЕРІ (Приложение №3) или Кокрофту-Гаулту по современным национальным рекомендациям, используя компьютерные программы и номограммы.

Таблица 37

Стратификация стадий ХБП по уровню СКФ

Уровень СКФ, мл/мин./1,73м ²	Стадия поражения почек	Соответствие стадии ХБП МКБ-Х
>90	Высокая или оптимальная	С 1 /N18.1
60–89	Незначительно сниженная	С 2 /N18.2
45–59	Умеренно сниженная	С 3а/ N18.3
30–44	Существенно сниженная	С 3б/ N18.3
15–29	Резко сниженная	С 4/ N18.4
<15	Терминальная почечная недостаточность	С 5/N18.5

При печеночной дисфункции, определенной по шкале Чайлд-Пьюга, избегать применения диклофенака, нимесулида. При наличии синдрома холестаза отдавать предпочтение ибупрофену. С учетом печеночных метаболических превращений НПВП в условиях печеночной патологии (хронический гепатит, цирроз печени, мтс в печень) необходимо корректировать дозу в сторону уменьшения на 1/2 или 2/3, избегать назначения парацетамола. Фармакокинетические особенности у лиц геронтологического возраста определяют только парентеральное применение НПВП при прорывной боли из-за снижения скорости при сохранении объемов всасывания. При гипопротеинемиях (особенно гипоальбуминемиях) необходимо помнить о возможности повышения свободной концентрации НПВП в плазме крови, реализуя тем самым возможные побочные эффекты. Обезвоженность на фоне возрастных кахексических изменений может изменять распределение (в сторону уменьшения) у гидрофильных препаратов и в сторону увеличения у липофильных препаратов, что также необходимо учитывать

при выборе НПВП и дозового режима последнего. Принимая во внимание вышеперечисленные особенности, при проведении терапии НПВП необходимо проведение индивидуального подбора препарата и индивидуального дозового режима; осуществлять динамический мониторинг возможных НПР. Таким образом, препаратами выбора среди ненаркотических анальгетиков у лиц геронтологического возраста являются ибупрофен, с- НПВП целекоксиб (при отсутствии высокого сердечно-сосудистого риска), метамизол натрия, парацетамол и флупиртин.

Особенностями применения **наркотических анальгетиков** в гериатрии являются:

1. Ступенчатая терапия
2. Преобладание монотерапии
3. Коррекция дозового режима в сторону уменьшения на 50 %
4. Высокий риск НПР
5. Необходим динамический мониторинг возможных НПР
6. Высокий риск лекарственных взаимодействий.

Необходимо помнить, что результат обезболивания не зависит от возраста. У пациентов старшей возрастной группы большое значение отводится привлечению родственников больного (уход, беседы, информирование и обучение родственников, создание домашней обстановки).

Глава 7.

АДЬЮВАНТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В СХЕМАХ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХБС

7.1. Принципы выбора лекарственных средств

Адьювантные средства - фармакологические средства, не обладающие анальгетической активностью, но дополняющие действие анальгетиков, делая его более эффективным. Поэтому они также называются ко-анальгетиками или вспомогательными препаратами. Некоторые адьюванты имеют собственные анальгетические свойства. Они могут ослаблять побочные эффекты опиоидов за счет опиоидсберегающего эффекта без вреда для контроля боли. Адьюванты устраняют симптомы, которые обостряют восприятие боли, снижая тем самым потребность в анальгетиках и применяются на любой ступени лечения ХБС. К адьювантам в настоящее время относят:

- миорелаксанты (Тизанидин, Баклофен, Толперизон);
- бензодиазепины (Диазепам);
- бисфосфонаты при метастатическом поражении костей;
- антиконвульсанты (Прегабалин, Карбамазепин, Габапентин, Галоперидол);
- антидепрессанты (Амитриптилин, Флуоксетин, Венлафаксин и др.);
- антигистаминные средства (Хлорпропрамазин, Дифенгидрамин, Кларитин и др.);
- блокаторы кальциевых каналов;
- кортикостероиды;
- агонисты - альфа 2 адренорецепторов.

Многие **антидепрессанты** обладают анальгетическим эффектом (амитриптилин, имипрамин, дулоксетин, венлафаксин, мапротилин, пароксетин), который не зависит от наличия/отсутствия депрессивного синдрома и реализуется при более низких дозах в сравнении с антидепрессивными дозировками (напри-

мер, титруемая доза amitриптилина в диапазоне 25-150 мг). Рекомендуется титрование дозы с 10-20 мг для пациентов с массой тела более 50 кг и 0,3 мг/кг у пациентов с массой тела менее 40 кг. Развитие анальгетического эффекта при лечении антидепрессантами пациентов с болевыми синдромами связывают с увеличением тонической активности антиноцицептивной системы, которое происходит в результате потенцирования серотонин- и норадренергического торможения ноцицептивных нейронов, в результате угнетения обратного захвата моноаминов пресинаптическими окончаниями. Это приводит к накоплению медиаторов в синаптической щели и увеличению эффективности моноаминергической синаптической передачи. Обезболивающий эффект антидепрессантов достигается частично и за счет тимолептического действия, так как улучшение настроения и устранение эмоционального напряжения, обусловленного болью, благоприятно отражается на оценке боли пациентом и изменении отношения к ней. Сопутствующие хроническим болевым синдромам тревожно-депрессивные расстройства усугубляют болевое восприятие и страдание пациентов, что является дополнительным основанием для назначения антидепрессантов. Помимо собственного обезболивающего действия антидепрессанты потенцируют влияние наркотических анальгетиков, повышая их сродство к опиоидным рецепторам. Для трициклических антидепрессантов (ТЦА) характерны сухость во рту, констипация (запор), повышенное потоотделение, головокружение, тахикардия, ортостатическая гипотония, седативный эффект, затрудненное мочеиспускание за счет м-холиноблокирующего эффекта, что имеет ограничения к применению в старшей возрастной группе, у пациентов с гиперплазией предстательной железы, глаукомой. Отменять ТЦА следует постепенно из-за опасности развития различного вида осложнений и усиления болевого синдрома. Сбалансированные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (дулоксетин, венлафаксин, мапротилин, пароксетин) более приемлемы для пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Вероятность синдрома отмены у СИОЗСН не велика. Антидепрессанты (амитриптиллин, пароксетин, венлафаксин, флуоксетин) могут

увеличивать риск рецидивирования гормонозависимого рака молочной железы на фоне тамоксифена на 120 % у медленных метаболитаторов по CYP2D6, что необходимо учитывать при планировании адьювантного лечения. Тамоксифен также метаболизируется до фармакологически активного метаболита эндоксифена с помощью CYP2D6, вступая в конкурентное взаимодействие с вышеуказанными антидепрессантами. Циталопрам, эсциталопрам, сертралин не метаболизируются CYP2D6, являясь препаратами выбора при терапии тамоксифеном.

Антиконвульсанты являются препаратами выбора для лечения нейропатических болевых синдромов. Антиконвульсанты эффективно блокируют эктопическую импульсацию в периферических нервах и патологическую гиперактивность в центральных ноцицептивных нейронах. Анальгетический эффект антиконвульсантов, осуществляющих преимущественно блокаду потенциалзависимых натриевых каналов (карба-мазепин), достигается торможением эктопических разрядов, возникающих в поврежденном нерве, и снижением возбудимости центральных нейронов. Необходимо помнить, что эффективность карбамазепина доказана у пациентов с тригеминальной невралгией, диабетической невропатией, фантомно-болевым синдромом. Лекарственные средства для коррекции психологических расстройств у пациентов с болевыми синдромами назначают в соответствии со структурой психопатологического симптомокомплекса: при доминировании депрессивных проявлений используют антидепрессанты, которые оказывают одновременно антидепрессивное и обезболивающее действие - амитриптилин, пароксетин, флуоксетин, дулоксетин; при тревожно-фобических расстройствах - препараты бензодиазепинового ряда (альпразолам, клоназепам) и антидепрессанты с седативным и противотревожным эффектом (амитриптилин, миансерин); при преобладании ипохондрической симптоматики - малые нейролептики (сонапакс, френолон).

Карбамазепин, окскарбамазепин: лечение следует начинать с малых доз, постепенно наращивая их до получения терапевтического эффекта или возникновения НПР. Эффективная доза для карбамазепина составляет 200-1200 мг/сут, окскарбамазепина

- 600-1800 мг/сут. Карбамазепин часто вызывает НПР в виде головокружения, нарушения походки, седативного эффекта. Уровень печеночных ферментов, развернутый анализ крови, электролиты (уровень натрия) следует контролировать ввиду риска НПР. Индукция цитохрома P450 может влиять на метаболизм других принимаемых одновременно лекарственных средств. Оксикабазепин не является индуктором печеночного метаболизма и самоиндуктором, однако способен также вызывать гипонатриемию.

Габапентин и прегабалин тормозят вход ионов Ca^{2+} в пресинаптическую терминаль ноцицепторов, тем самым снижая выброс глутамата, что приводит к уменьшению возбудимости ноцицептивных нейронов спинного мозга. Одновременно оба препарата модулируют активность NMDA-рецепторов и снижают активность Na^+ -каналов. Важным является также то, что габапентин и прегабалин не взаимодействуют с ГАМКА- и ГАМКВ-рецепторами, рецепторами к глицину, норадренергическими и ацетилхолинергическими рецепторами, что позволяет использовать их в сочетании с другими препаратами. Терапевтическая эффективность габапентина и прегабалина была продемонстрирована у пациентов с болевой диабетической невропатией, постгерпетической невралгией, центральными болевыми синдромами. Основными особенностями прегабалина являются его полная безопасность, эффективность стартовой дозы, быстрое начало действия и четко установленная зависимость эффекта от принимаемой дозы, отсутствие фармакокинетических межлекарственных взаимодействий. Следует отметить, что прегабалин обеспечивает быстрое (в течение одной недели) и стойкое облегчение боли, а также способствует значительному уменьшению нарушений сна. Важно, что препарат принимают 2 раза в сутки независимо от приема пищи. Зарегистрированы следующие дозировки: капсулы 75 мг, 150 мг и 300 мг. Эффективной дозой габапентина является 1200-3600 мг/сут. с обязательным медленным титрованием дозы, начиная с 300 мг/сут. (у пожилых со 150 мг) с увеличением на 300 мг каждый день. Диапазон суточных доз прегабалина составляет 150-600 мг с условием медленного титрования дозы, начиная со 150 мг (у пожилых - с 75 мг) с увеличением на 150 мг через 3-7

дней. Габапентиноиды хорошо переносятся, а к наиболее частым НПР относятся головокружение, сонливость. В настоящее время четко показано, что применение габапентиноидов значительно снижает дозу опиоидных анальгетиков. В частности, габапентин уменьшает дозу морфина на 60 %, бупренорфина на 42 % и трамадола на 36 % соответственно. Прегабалин уменьшает дозу морфина на 45 %, фентанила на 22 % и 12 % трамадола соответственно.

Таблица 38

**Сравнительная характеристика антиконвульсантов
и габапентиноидов**

	Карбамазепин	Габапентин	Прегабалин
Механизм действия	Активация ГАМК	Тормозящее влияние на нейрональные кальциевые каналы; активизирует синтез ГАМК	Тормозящее влияние на нейрональные кальциевые каналы
Биодоступность	30 % (prodrug)	60 %	90 %
Метаболизм	70 % почки 30 % ЖКТ	При снижении почечного и у лиц старше 60 лет снижается плазменный клиренс	При снижении почечного и у лиц старше 60 лет снижается плазменный клиренс
Возможные НПР	Сонливость, атаксия, лейкопения, супрессия костного мозга	Сонливость, атаксия, головокружение, гипостезии, тошнота, рвота, запор	Сонливость, атаксия, головокружение, сухость во рту

Уменьшение мышечного напряжения может быть также достигнуто при помощи **центральных миорелаксантов** (баклофен, толперизона гидрохлорид, тизанидин). При назначении миорелаксантов необходимо учитывать опасность снижения защитного мышечного тонуса при MTS-поражении костей скелета, используя короткодействующие или ретардные формы выпуска. Другое перспективное направление в лечении хронической боли связано с поиском лекарственных средств, обладающих способностью блокировать действие возбуждающих аминокислот в NMDA-

рецепторах задних рогов спинного мозга. В настоящее время известны следующие препараты, обладающие подобными свойствами: кетамин (средство для наркоза), мемантин (нейропротективный препарат, улучшающий когнитивные процессы), амантадин (антипаркинсонический препарат), ламотриджин (противоэпилептическое средство), декстро-меторфан (акодин) (противокашлевое средство центрального действия). Данные работы по использованию антагонистов NMDA-рецепторов при патологической боли достоверно показывают их тормозное влияние на развитие центральной сенситизации, что является шагом вперед в патогенетической терапии хронической боли. В настоящее время рекомендуется использовать различные антагонисты NMDA-рецепторов (кетамин, декстрометорфан, амантадин) у отдельных пациентов при условии их толерантности к возникновению психотомиметических побочных эффектов. Широкое использование указанной группы препаратов при хронической боли нуждается в длительных клинических наблюдениях и исследованиях.

Кетамин (антагонист NMDA-рецепторов) ослабляет центральную сенситизацию, усиливая анальгезию в субанестетических дозах. При хронической боли не используется сам по себе, а только в комбинации с другими медикаментами для подкожного введения. Применяется короткими курсами в 3-5 дней, которые затем повторяются по мере надобности. Кетамин входит в перечень основных лекарственных средств ВОЗ для онкологических пациентов (при фармакорезистентной боли, при гипералгезиях). Используются следующие способы введения: пероральный, внутривенный, непрерывная инфузия, внутримышечный, сублингвальный, интраназальный и ректальный. Стартовая энтеральная доза составляет 2-25 мг 3-4 р/д, затем она титруется до 40-60 мг 4 р/д. Внутривенная доза для обезболивания составляет 2,5-5 мг с постепенным титрованием до 0,5-1 мг/кг до купирования боли. Энтеральный способ введения реализует меньшее число НПР (галлюцинации, седация) при более выраженной эффективности. При подкожном введении основной побочный эффект кетамина (галлюцинации) встречается реже. Если они все же появляются, необходимо назначить мидазолам (дормикум). Интратекальное введение кетамина

по 22,5 мг/сут. в комбинации с морфином используется при генерализованных формах ЗНО малого таза.

Из табл. 39 видны фармакодинамические различия антидепрессантов, антиконвульсантов, миорелаксантов и бензодиазепинов, что необходимо учитывать при стартовом выборе данных группы лекарственных средств, соблюдая рекомендации по титрованию дозы и интервалу суточных доз.

Таблица 39

**Фармакодинамическая характеристика
адьювантных средств**

МНН	Фармакодинамическая характеристика	Форма выпуска	Седативный эффект
Амитриптилин	Антидепрессивное	Таб. 25 и 50 мг	+++
Флуоксетин	Антидепрессивное	Капс. 10 и 20 мг	+
Карбамазепин	Противосудорожное	Таб. 200 мг	+
Габапентин	Противосудорожное	Таб. 200-300-400-800мг	+
Прегабалин	Противосудорожное	Таб. 25-50-75-100-150-200-300 мг	+
Диазепам	Седативное	Таб., ампулы	+++
Медазепам	Седативное, анксиолитическое	Таб. 10 мг	-
Толперизон	Миорелаксирующее	Таб. 50 и 150 мг	+
Тизанидин	Миорелаксирующее	Таб. 2 и 4 мг; капс. МВ 6 мг	++
Баклофен	Миорелаксирующее	Таб. 10 и 25 мг	+
Дулоксетин	Антидепрессивное	Капс. 30 и 60 мг	+
Венлафаксин	Антидепрессивное	Капс. 169,6 мг и 84,8, эквивалентные 150 и 75 мг	+
Пароксетин	Антидепрессивное	Таб. 22,8 мг (эквивалентна 20 мг пароксетина)	-

Антигистаминные средства (дифенгидрамин): оказывает анальгетическое, противорвотное и умеренное седативное дей-

ствие, наряду с антигистаминным. Средняя доза 10-20 мг энтерально или парентерально каждые 4-6 часов.

Бензодиазепины (диазепам) показаны пациентам, имеющим противопоказания к назначению антидепрессантов, а также для лечения терминальной одышки и судорожного синдрома. К сожалению, респираторная токсичность диазепама усиливается при одновременном назначении его с опиоидами.

Кофеин в разовой дозе 65-200 мг усиливает анальгетическое действие НПВП.

Агонисты альфа 2-рецепторов (клонидин) используется при лечении опиоидрезистентной нейропатической боли по 0,075-0,01 мг внутрь 2-3 раза в день. При использовании клонидина должен соблюдаться режим поддержания ОЦК, и следует избегать его назначения пациентам с брадикардией.

Бисфосфонаты показаны для уменьшения риска патологических переломов при костных метастазах рака молочной, предстательной железы, легких.

Кортикостероиды купируют болевой синдром за счет уменьшения отека в области опухолевого сдавления и назначаются при компрессиях периферической и ЦНС в дозе 16-96 мг/сут. по дексаметазону или его эквивалент преднизолон в соотношении 1:6. В терминальной стадии онкопроцесса кортикостероиды могут обладать тимолептическими свойствами. Длительное использование кортикостероидов всегда сопряжено с реализацией НПР и синдромом отмены при резком прекращении терапии.

В настоящее время в схемах терапии ХБС также может применяться лекарственный препарат для паллиативного лечения «Гидразина сульфат»: противоопухолевое лекарственное средство с выраженным симптоматическим действием (уменьшение или исчезновение болей (вплоть до отказа от наркотических анальгетиков), ощущения слабости, явлений дыхательной недостаточности (одышка, кашель), лихорадки, улучшении аппетита, повышении двигательной активности). Не обладает миелодепрессивным действием. Оказывает симптоматическое действие при злокачественных новообразованиях в поздних стадиях. Создает высокие концентрации в печени, почках и легких, в 3-5 раз пре-

вышающие концентрацию в крови; выводится с мочой в течение 3 суток. Применяется при местно-распространенных и диссеминированных формах злокачественных новообразований, в т. ч. у больных с цитопенией, обусловленной химио- и лучевой терапией и при желтухе, особенно обтурационной, вызванной метастазами в печень, включая далеко зашедшие стадии, в т. ч. претерминальную фазу (для улучшения самочувствия). Хорошо переносится. Взаимодействие с алкоголем приводит к токсическим реакциям. Применяется внутрь, за 1-2 ч. до еды или через 1-2 ч. после еды (или приема других препаратов) - по 1 таб. 3 раза в сутки, при неудовлетворительной переносимости - 2 таб. в сутки; курс - 100 таб. Повторный курс проводится с интервалом не менее 14 суток; число курсов не ограничивается, при этом интервалы между курсами увеличиваются на 1-2 нед.

7.2. Альтернативные методы терапии хронической онкологической боли

Для достижения эффективного лечения пациентов с хроническими болевыми синдромами необходимо использовать комплексный подход копинг-стратегии, сочетающий в себе методы психотерапии, рефлексотерапии, лечебной физкультуры, фармакотерапии и инновационных технологий обезболивания, что является структурной составляющей паллиативной помощи.

1. Нефармакологическая терапия (психотерапия, гипноз, иглоукалывание и др.)

2. Региональная анальгезия (эпидуральная анестезия; интратекальное введение анальгетиков)

3. Инвазивные методы (нейроабляция (нейролизис), нейростимуляция, нейрофармакология, денервация)

4. Противоопухолевая терапия (для онкологических пациентов): лучевая, химиотерапевтическая.

В зависимости от характера психопатологической симптоматики, выраженности мотиваций и работоспособности пациента для лечения психогенных болевых синдромов могут быть использованы разные психотерапевтические техники: поддержива-

ющая психотерапия, суггестивные методики (гипноз, аутогенная релаксация, медитация), динамическая психотерапия, групповая психотерапия, поведенческая терапия, биологическая обратная связь. Методы рефлексотерапии обеспечивают обезболивающий эффект посредством активации структур антиноцицептивной системы, снижения психологического напряжения и мышечного тонуса. Лечебная физкультура помогает увеличить уровень физической активности пациента, способствует нормализации его психологического фона и социальной адаптации.

Психотерапия должна включать:

- устранение внутреннего психологического конфликта
- мобилизацию естественных возможностей человека для изменения ставшего уже привычным «болевого поведения»
- обучение пациентов методам саморегуляции, уменьшающим интенсивность болевых ощущений.

Эпидуральное применение морфина показано онкологическим пациентам с локализацией боли ниже T1 при наличии непереносимой токсичности опиоидов. Использование эпидурального введения опиоидов при фармакорезистентной боли предопределяет меньшую эффективность последних.

Фармакорезистентная хроническая боль

Боль, резистентная на фоне проводимой комплексной фармакотерапии и требующая использования инновационных методов лечения, которые разделяют на 2 категории: нейроаблативные и нейромодулирующие. Несмотря на то, что обычно нейроаблативные и нейромодулирующие методы назначают после того, как установлена неадекватность всех анальгетиков «лестницы», в определенных ситуациях возможно их применение на более ранних этапах. Например, локальная боль, обусловленная иннервацией тройничного нерва, может быть купирована либо посредством нейролитической блокады, либо с помощью радиочастотной термокоагуляции гассерова узла. Также на более ранних этапах процесса до разрушения окружающих анатомических структур можно выполнять блокаду солнечного сплетения или внутренностных нервов.

Преимущества нейроаблативных методов:

менее интенсивный последующий мониторинг по сравнению с нейромодуляцией, более высокая экономическая эффективность, возможность применения у пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни. Недостатки: потенциальный риск окончательной потери двигательной функции; парестезия и дизестезия (наблюдаются чаще); необходимость участия высококвалифицированного врача, возможность выполнения только при локализованной боли.

Системы для спинального введения опиоидов применяют в следующих случаях

- неэффективность или неадекватность использования перорального и других менее инвазивных способов;
- лучшее обеспечение обезболивания и качества жизни по сравнению с другими методами;
- стабильность общего и психического состояния пациента;
- большая экономическая целесообразность спинального введения.

Применение этих методов стало оправданным после того, как оказались неэффективными все анальгетики, указанные в «анальгетической лестнице». Кроме того, требуется, чтобы ожидаемая продолжительность жизни больного была небольшой и боль локализовалась в одной части тела. Использование нейроаблативных методов показано при соматической или висцеральной боли.

Перспективные направления опиоидной терапии:

1. подъязычные таблетки быстрого действия
2. фентанил подъязычный (типа «чупа-чупс»)
3. спрей интраназальный (фентанил)
4. спрей для интратрахеального введения (фентанил)
5. комбинации опиоидов с налоксоном и налтрексоном.

Заключение

Высокая распространенность хронического болевого синдрома в общеврачебной практике у пациентов онкологического профиля и отсутствие четких представлений о современных возможностях фармакотерапии данного симптомокомплекса в условиях низкой доступности анальгетической терапии в практическом здравоохранении показали важность и необходимость данных методических рекомендаций. Дифференцированный подход к определению вида хронического болевого синдрома, оценка его интенсивности с использованием современных шкал боли лежат в основе рационального подхода к фармакотерапии ХБС различного генеза. С целью рационализации ХБС в общеврачебной практике необходим комплексный подход, основанный на правилах выбора лекарственных средств с учетом принципов клинической фармакологии, учета конкурирующей патологии, функционального состояния органов элиминации лекарственных средств. Ведущая роль в оказании анальгетической терапии при наличии ХБС возлагается на врачей первичного звена. Модифицированная лестница обезболивания должна лечь в основу современной терапии ХБС онкологического генеза. Для достижения эффективности лечения ХБС необходим не только рациональный стартовый выбор анальгетиков, а также постоянный мониторинг степени интенсивности ХБС с использованием шкал боли, контроль показателей качества жизни, нежелательных побочных реакций. Широкий арсенал дополнительных современных видов терапии наряду с медикаментозным лечением предопределяет возможности рациональной терапии ХБС. Таким образом, комплексный подход к диагностике и лечению, знание принципов обезболивания, динамический мониторинг эффективности лечения формируют этиопатогенетические подходы к проблеме ХБС в общеврачебной практике.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Опросник DN4

СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ

Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений

- | | Да | Нет |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Ощущение жжения | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Болезненное ощущение холода | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Ощущение как от удара током | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

- | | Да | Нет |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Покалыванием | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Онемением | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Зудом | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

- | | Да | Нет |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 8. Пониженная чувствительность к прикосновению | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Пониженная чувствительность к покалыванию | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

- | | Да | Нет |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 10. Проведя в этой области кисточкой | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

ПРИЛОЖЕНИЕ 2(2)

painDETECT® Подсчет баллов в опроснике по боли

Дата: _____ Пациент: Фамилия: _____ Имя: _____

Пожалуйста, укажите общее количество баллов, которое Вы получили в опроснике по боли:

Общее количество баллов

Пожалуйста, подсчитайте количество баллов с учетом отмеченных типов боли, а также с учетом ответа на вопрос о распространении боли. Затем, суммируйте полученное число с общим количеством баллов, чтобы получить итоговое количество баллов:

	Непрерывная боль, немного меняющаяся по интенсивности	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text" value="0"/>	
	Непрерывная боль с периодическими приступами	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text" value="-1"/>	если отмечена эта картинка, или
	Приступы боли без болевых ощущений в промежутках между ними	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text" value="+1"/>	если отмечена эта картинка, или
	Приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text" value="+1"/>	если отмечена эта картинка
	Боль отдает в другие области?	<input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text" value="+2"/>	если отдает

Итоговое количество баллов

Результаты обследования

на наличие невропатического компонента боли



Данный опрос не заменяет врачебной диагностики.
Он используется для обследования на наличие невропатического компонента боли.



R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tolle, Curr/Med Res/Opin Vol 22, 2005, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

PD-Q - Russia/Russian - Final version - 25 Jun 07 - Mapi Research Institute.
© 1997-2007 Mapi Research Institute. All rights reserved. Mapi Research Institute, 2007-06-25/08/2007

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Уравнения СКD-EP1, 2009 г., модификация 2011 г.

Раса	Пол	SCr*, мг/ 100 мл**	Формула
Чернокожие	Женский	≤0,7	$167 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328}$
Чернокожие	Женский	>0,7	$167 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
Чернокожие	Мужской	≤0,9	$164 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412}$
Чернокожие	Мужской	>0,9	$164 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$
Азиаты	Женский	≤0,7	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328}$
Азиаты	Женский	>0,7	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
Азиаты	Мужской	≤0,9	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412}$
Азиаты	Мужской	>0,9	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$
Испаноамериканцы и индейцы	Женский	≤0,7	$145 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328}$
Испаноамериканцы и индейцы	Женский	>0,7	$145 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
Испаноамериканцы и индейцы	Мужской	≤0,9	$143 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412}$
Испаноамериканцы и индейцы	Мужской	>0,9	$143 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$
Белые и остальные	Женский	≤0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328}$
Белые и остальные	Женский	>0,7	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
Белые и остальные	Мужской	≤0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412}$
Белые и остальные	Мужской	>0,9	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$

* SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови.

** SCr, мг/100 мл = (SCr, мкмоль/л)×0,0113.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. К ОПИОИДНЫМ РЕЦЕПТОРАМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) дельта
- 2) каппа
- 3) мю; сигма
- 4) рецептор ноцицепции; мю
- 5) 1; 2; 4

2. ПОЛНЫМИ АГОНИСТАМИ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) морфин, налоксон, трамадол, налорфин
- 2) морфин, фентанил, трамадол, буторфанол
- 3) морфин, бупренорфин, трамадол, кодеин
- 4) морфин, меперидин, трамадол, кодеин
- 5) налоксон, фентанил, трамадол, суфентанил

3. К ВИДАМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ БОЛИ ОТНОСЯТСЯ

- 1) висцеральная; нейропатическая
- 2) нейропатическая; ноцицептивная
- 3) смешанная; дисфункциональная
- 4) соматическая; нейропатическая
- 5) ноцицептивная; нейропатическая; смешанная; дисфункциональная

4. В ПЕРЕЧЕНЬ ЛС 2-Й СТУПЕНИ ЛЕСТНИЦЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ВХОДЯТ

- 1) НПВП, тримеперидин, габапентиноиды
- 2) НПВП, адьювантные средства
- 3) слабые опиоиды +/- НПВП +/- адьювантные средства
- 4) сильные опиоиды +/- НПВП +/- адьювантные средства
- 5) трамадол + адьювантные средства

5. ПЕРЕЧЕНЬ ЛС 3-Й СТУПЕНИ ЛЕСТНИЦЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ВКЛЮЧАЕТ

- 1) НПВП, тримеперидин, адьювантные средства
- 2) НПВП, адьювантные средства, трамадол
- 3) сильные опиоиды+/ НПВП +/-адьювантные средства
- 4) слабые опиоиды +/ НПВП +/- адьювантные средства
- 5) НПВП, слабые и сильные опиоиды

6. ОПТИМАЛЬНАЯ КРАТНОСТЬ ДОЗИРОВАНИЯ ТРАМАДОЛА У ПАЦИЕНТА С ХБС СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 1 раз в день
- 2) 2 раза в день
- 3) 3 раза в день
- 4) 4 раза в день
- 5) 6 раз в день

7. ОПТИМАЛЬНАЯ КРАТНОСТЬ ДОЗИРОВАНИЯ МСТ-КОНТИНУС СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 1 раз в день
- 2) 2 раза в день
- 3) 3 раза в день
- 4) 4 раза в день
- 5) 6 раз в день

8. ДОЗА ОПИОИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХБС ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ С УЧЕТОМ

- 1) физического состояния
- 2) возраста пациента
- 3) половой принадлежности
- 4) наличия патологии ЦНС
- 5) 1, 2, 4

9. ОПТИМАЛЬНЫМ ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ ОПИОИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХБС ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) энтеральный
- 2) подкожный
- 3) ректальный

- 4) трансдермальный
- 5) энтеральный; трансдермальный

10. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХБС У СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ВКЛЮЧАЮТ

- 1) предпочтение парентеральным формам анальгетиков
- 2) коррекция дозового режима с учетом возрастных особенностей ЖК и ФД
- 3) невысокий риск нежелательных побочных реакций
- 4) незначительный риск лекарственных взаимодействий
- 5) монотерапия

11. ШКАЛАМИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИНТЕНСИВНОСТИ ХБС ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) ВАШ
- 2) ШВО
- 3) ЦРШ 1/5 и ЦРШ 1/10
- 4) Мимическая шкала
- 5) ШВО; ЦРШ; ВАШ; мимическая шкала

12. К ОСНОВНЫМ ПРИНЦИПАМ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ВОЗНОСЯТ

- 1) по восходящей; по часам
- 2) через рот; индивидуальность
- 3) внимание к деталям
- 4) 1; 2
- 5) 1; 2; 3

13. ПРЕПАРАТАМИ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХБС ПРИ ЯЗВЕННОМ АНАМНЕЗЕ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) метамизол натрия
- 2) парацетамол
- 3) ацеклофенак
- 4) диклофенак
- 5) 1; 2

14. ПОКАЗАНИЯМИ К НАЗНАЧЕНИЮ ИПП СОВМЕСТНО С НПВП ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) пожилой возраст; высокие дозы НПВП
- 2) язвенный анамнез; инфекция Н.р.
- 3) совместный прием антикоагулянтов/или ГКС
- 4) 1; 3
- 5) 1; 2; 3

15. ФАРМАКОДИНАМИКА СЕЛЕКТИВНЫХ НПВП ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) кардиоваскулярные осложнения НПВП связывают с влиянием на баланс синтеза тромбоксана А₂ (ЦОГ 1 зависимый путь) и простаглицлина (ЦОГ 2 зависимый путь)
- 2) сохранение селективности при применении высоких доз
- 3) выбор дозы не зависит от почечной элиминации
- 4) отсутствие потолочного эффекта доз
- 5) коксибы не вызывают кардиоваскулярных осложнений

16. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТРАМАДОЛА ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) отсутствует лекарственное взаимодействие с амитриптилином
- 2) парентеральный путь дозирования является основным
- 3) суточная доза препарата не имеет предельных ограничений
- 4) более эффективен по анальгетическому эффекту, чем сильные опиоиды
- 5) имеет минимальный наркогенный потенциал

17. ПРИМЕНЕНИЕ ЗАЛДИАРА ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) более выраженный анальгетический эффект в сравнении с парацетамолом или трамадолом
- 2) наличие парентеральной формы
- 3) прием пищи изменяет фармакологическую активность залдиара
- 4) в лестнице обезболивания занимает место на 1-й ступени
- 5) вызывает чаще НПР в сравнении с трамадолом и парацетамолом

18. ЭКВИВАНАЛЬГЕТИЧЕСКИМИ ДОЗАМИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) тримеперидин:морфин 1:1
- 2) трамадол:морфин 1:5
- 3) кетопрофен:морфин 1:2
- 4) цефекоксиб:морфин 1:5
- 5) фентанил:морфин 50:1

19. ВРЕМЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ СОСТАВЛЯЕТ

- 1) через 10 мин. после энтерального приема, через 15 мин. после в/в введения
- 2) через 20 мин. после энтерального приема, через 10 мин. после в/в введения
- 3) через 40 мин. после энтерального приема, через 25 мин. после в/в введения
- 4) через 60 мин. после энтерального приема, через 15 мин. после в/в введения
- 5) через 1 час после энтерального приема, через 5 мин. после в/в введения

20. ДЛЯ РЕТАРДНОЙ ФОРМЫ МОРФИНА СУЛЬФАТА НЕ ХАРАКТЕРНО

- 1) истинный опиатный анальгетик
- 2) отсутствие пиков концентрации опиоида
- 3) не отличается по профилю безопасности от парентеральных форм
- 4) время действия 12 часов
- 5) альтернатива при невозможности инъекционного введения

21. НЕДОСТАТКОМ БУПРЕНОРФИНА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) имеет различные формы выпуска (ТТС, таблетки)
- 2) потолочный эффект дозы
- 3) превосходит морфин по анальгетической активности
- 4) НПР менее выражены
- 5) имеет более низкую стоимость

22. ПРОПИОНИЛФЕНИЛЭТОКСИЭТИЛПИПЕРИДИН ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) высокая биосвоемость и быстрое наступление анальгезии
- 2) является средством 1-й степени фармакотерапии ХБС
- 3) применяется для постоянной терапии боли
- 4) плохо переносится пациентами
- 5) имеет парентеральную форму

23. ИМЕЮТ ФОРМУ ВЫПУСКА В ВИДЕ ТТС

- 1) фентанил, бупренорфин, лидокаин
- 2) грамадол, фентанил, буторфанол
- 3) тримеперидин, морфин, лидокаин
- 4) бупренорфин, фентанил, дегидрокодеин
- 5) фентанил, морфин

24. МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) гематотоксичность
- 2) противокашлевый эффект
- 3) гепатотоксичность
- 4) часто вызывает запоры
- 5) дезагрегантное действие

25. АНТИДОТОМ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ ОПИОИДОВ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) карбамазепин
- 2) амитриптиллин
- 3) налоксон
- 4) гепарин
- 5) кордиамин

26. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ХБС ПРОТИВОПОКАЗАНО СОЧЕТАНИЕ

- 1) агонистов и агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов
- 2) НПВП и диазепам
- 3) НПВП и спазмолитик
- 4) малый опиоид и НПВП
- 5) сильный опиоид и НПВП

27. ПОКАЗАНИЕМ К НАЗНАЧЕНИЮ КО-АНАЛЬГЕТИКОВ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) ноцицептивная боль 2б по ШВО
- 2) смешанная боль
- 3) с-м анорексии-кахексии
- 4) ноцицептивная боль 1б по ШВО
- 5) нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ

28. ПРИ КАХЕКСИИ НЕ ПРИМЕНЯЕТСЯ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ОPIOИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- 1) энтеральный
- 2) ректальный
- 3) парентеральный
- 4) буккальный
- 5) трансдермальный

29. РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХБС ВКЛЮЧАЕТ

- 1) коррекция терапии с учетом шкал боли
- 2) обязательное применение морфина
- 3) обязательное стационарное лечение
- 4) одновременное назначение трамадола и тримеперидина
- 5) обезболивание при наличии боли

30. СОВРЕМЕННЫМИ МЕТОДАМИ ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОГО ХБС ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) нейрофармакология; нейростимуляция; нейроабляция
- 2) монотерапия опиоидами
- 3) нейростимуляция
- 4) нейроабляция
- 5) использование ТТС

31. НПВП ПРИМЕНЯЮТСЯ НА СТУПЕНЯХ ЛЕСТНИЦЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

- 1) 1-я ступень
- 2) 2-я ступень

- 3) 3-я ступень
- 4) на всех ступенях
- 5) не применяются

32. ОСНОВНЫМИ ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ Н-НПВП ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) нефротоксичность; гепатотоксичность
- 2) гастро- и энтеротоксичность
- 3) кардиоваскулярная токсичность
- 4) 1; 2
- 5) 2; 3

33. СЕЛЕКТИВНЫМ НПВП ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) диклофенак
- 2) лорноксикам
- 3) кетопрофен
- 4) кеторолак
- 5) мелоксикам

34. ПРЕОБЛАДАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА НАД АНАЛЬГЕТИЧЕСКИМ ХАРАКТЕРНО

- 1) целекоксиб
- 2) парекоксиб
- 3) кетопрофен
- 4) кеторолак
- 5) эторикоксиб

35. ПРЕОБЛАДАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА НАД ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ХАРАКТЕРНО

- 1) кеторолак
- 2) эторикоксиб
- 3) диклофенак
- 4) индометацин
- 5) ибупрофен

36. ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХБС ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) тримеперидин
- 2) кеторолак
- 3) парацетамол
- 4) фентанил
- 5) налоксон

37. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ НПВП ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) медленное всасывание
- 2) короткий период полувыведения (3-5 ч.)
- 3) отсутствие аккумуляции
- 4) печеночный метаболизм, почечный путь выведения
- 5) наличие энтерогепатической рециркуляции

38. ПАРАЦЕТАМОЛ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) противокашлевый эффект
- 2) гастротоксичность
- 3) жаропонижающий и анальгетический эффект
- 4) часто вызывает запоры
- 5) дезагрегантное действие

39. ИНДИВИДУАЛЬНАЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НПВП РАЗЛИЧАЕТСЯ

- 1) десятикратно
- 2) двукратно
- 3) пятикратно
- 4) не различается
- 5) двадцатикратно

40. ФАКТОРАМИ, УСИЛИВАЮЩИМИ ДИФФУЗИЮ ТТС, ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) аппликация пластыря в зоне болевых ощущений
- 2) повышенное потоотделение
- 3) лихорадка
- 4) одновременное назначение спазмолитиков
- 5) одновременное назначение ГКС

41. ДЛЯ НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ ХАРАКТЕРНО

- 1) прогрессирование железодефицитной анемии
- 2) прогрессирование В12-анемии
- 3) абдоминальные боли
- 4) диспепсия
- 5) снижение АД

42. К ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИМ ОСОБЕННОСТЯМ НПВП ОТНОСЯТ

- 1) высокая связь с белками плазмы
- 2) двойной путь метаболизма
- 3) низкий риск лекарственных взаимодействий
- 4) печеночный метаболизм с участием CYP2D6
- 5) энтерогапатическая рециркуляция у всех НПВП

43. СУТОЧНАЯ ДОЗА ТРАМАДОЛА У ЛИЦ СТАРШЕ 60 ЛЕТ СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 600 мг
- 2) 400 мг
- 3) 300 мг
- 4) 200 мг
- 5) 100 мг

44. К ГЕНАМ МЕТАБОЛИЗМА ОПИОИДОВ ОТНОСЯТ

- 1) CYP2D6; UGT2B7
- 2) CYP3A4; CYP3A5
- 3) UGT2B7; CYP2B6
- 4) CYP2D6; CYP3A4/A5; UGT2B7
- 5) CYP2C9

45. ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ АЛЛЕРГИИ НА НПВП

- 1) парацетамол
- 2) флупиртин
- 3) габапентиноиды
- 4) карбамазепин
- 5) лидокаин ТТС

46. МАКСИМАЛЬНАЯ СУТОЧНАЯ ДОЗА ТАРГИНА СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 40/80
- 2) 20/40
- 3) 80/160
- 4) 20/60
- 5) 30/60

47. ТАРГИН ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- 1) агонист дельта, каппа и антагонист мю-рецепторов
- 2) антагонист всех опиоидных рецепторов
- 3) агонист мю-, каппа-рецепторов
- 4) агонист-антагонист каппа рецепторов
- 5) агонист-антагонист дельта-рецепторов

48. ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЙ ПУТЬ ДОЗИРОВАНИЯ ОPIOИДОВ ИМЕЕТ ПРЕИМУЩЕСТВА

- 1) нарушение функции печени
- 2) метастатическая прогрессия
- 3) кахексия
- 4) лихорадка
- 5) нарушение всасывания в ЖКТ

49. ПРЕПАРАТАМИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОЙ БОЛИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) опиоидные анальгетики; НПВП
- 2) антидепрессанты; психотропные средства
- 3) антидепрессанты; НПВП
- 4) НПВП, ТТС лидокаин
- 5) физиотерапия; капсаицин

50. ПРИ ГОРМОНПОЗИТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ОДНОВРЕМЕННЫЙ ПРИЕМ ТАМОКСИФЕНА И ОPIOИДОВ ВЫЗЫВАЕТ

- 1) изменение эффективности тамоксифена
- 2) улучшает результаты лечения
- 3) способствует развитию серотонинового синдрома
- 4) не вызывает изменение эффективности тамоксифена
- 5) добавление ТЦА улучшает результаты терапии

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Ситуационная задача № 1

Больной 77 лет по поводу рака предстательной железы 4-й ст. (T4NxM1) с метастазами в кости имеет проявления хронического болевого синдрома 3 балла по ШВО. Из сопутствующей патологии имеет ИБС. Стенокардия 2ф.к. Гипертоническая болезнь 3, риск 4. ХСН 1ф.к. по NYHA. Для обезболивания получает кетопрофен 300 мг/сут. при болях, ТТС фентанил 75 мкг/час. На фоне обезболивающей терапии в течение 2 месяцев интенсивность ХБС (кости) 2-3б по ШВО, креатинин 248 мкмоль/л, мочевины 15 ммоль/л; общий белок 56 г/л; гемоглобин 121 г/л; клинически - интоксикационный синдром (тошнота, рвота, отсутствие аппетита), периодически в области грудной клетки появляется игольчатая, покалывающая, стреляющая боль. На ЭКГ - признаки ГЛЖ.

1. Назовите вид хронической боли, имеющий место у пациента (ноцицептивный, нейропатический, смешанный)
2. Определите, соответствует ли алгоритм обезболивающей терапии современным рекомендациям лестницы обезболивания
3. Назовите группы ЛС, необходимые для паллиативной помощи в данном случае
4. Укажите, в чем должен состоять контроль безопасности на проводимой терапии
5. Определите необходимую тактику адьювантного лечения в условиях нарушения функции почек.

Ситуационная задача № 2

Больная 56 лет с распространенным раком молочной железы с признаками генерализации процесса оценивает выраженность хронического болевого синдрома на 70 мм по ВАШ. В течение 3 недель получает трамадол 400 мг в сутки парентеральным способом введения, кеторолак 90 мг в сутки в/м введением по часам, реланиум 2 мл в/м на ночь в 23:00. В динамике на фоне терапии

интенсивность ХБС 3б сохраняется. К лечению добавлен тримеперидин 20 мг в/м почасовым назначением 3 р/д.

1. Интерпретируйте результаты ВАШ, совмещая их с ШВО боли для оценки степени интенсивности ХБС
2. Оцените правильность выбранного стартового алгоритма терапии
3. Оцените эффективность проводимого лечения
4. Оцените сроки назначения кеторолака
5. Определите необходимую тактику лечения ХБС.

Ситуационная задача № 3

Пациент 43 лет по поводу Сancer кардиального отдела желудка с переходом на пищевод III ст. (Т3N2Mo) на фоне сопутствующего облитерирующего эндартериита сосудов нижних конечностей получает амбулаторно трамадол в капсулах в суммарной суточной дозе 400 мг в течение 2 недель + кетонал 200 мг/сут. в/м при болях. При оценке по ШВО интенсивность болевого синдрома 3 бала.

1. Назовите группы лекарственных средств, необходимые для обезболивания в данном случае
2. Оцените эффективность проводимой терапии и ее длительность
3. Рассчитайте стартовую дозу морфина пролонгированного действия, эквивалентную дозе трамадола
4. Рассчитайте резервную дозу морфина короткого действия
5. Назначьте соответствующее лечение ХБС.

Ситуационная задача № 4

Пациентка 56 лет по поводу злокачественного новообразования левой молочной железы 4-й ст. МТС в печень и позвоночник. Получает трамадол 600 мг/сут., габапентин 900 мг/сут. в течение 3 недель. На фоне терапии отмечает легкое головокружение, неустойчивость походки, болевой синдром рецидивирует

в течение суток до 4-5 раз, носит колющий, стреляющий характер. Из сопутствующей патологии имеет гипертоническую болезнь 3, риск 4; сахарный диабет 2-го типа, средней степени тяжести, субкомпенсированный. Интенсивность боли по ШВО более 3 баллов.

1. Определите вид боли
2. Назовите группы ЛС для терапии данного вида боли
3. Определите показания для смены анальгетической терапии
4. Рассчитайте дозу фентанила, эквивалентную трансдермальному трамадолу для обезболивания
5. Назначьте соответствующее лечение ХБС.

Ситуационная задача № 5

У пациента 68 лет на фоне С-г предстательной железы Т3N1M1, состояние после комбинированного лечения. Медикаментозная андрогенитальная блокада. Mts в тело L1-L2, периодически в течение 5 месяцев явления корешкового синдрома в зоне иннервации L1-L2, периодически парестезии в правой нижней конечности, резкая болезненность паравертебральных точек пояснично-крестцового отдела позвоночника, резкое снижение фона настроения. Из сопутствующей патологии синусовая тахикардия, ГБ2, риск 3. Хронический вирусный гепатит С минимальной степени активности. При оценке ХБС по ШВО интенсивность составляет 2б.

1. Укажите метод исследования для дифференциации типа ХБС
2. Назовите планируемые для назначения группы ЛС
3. Назовите особенности выбора лекарственных средств у данного пациента
4. Укажите препарат выбора комбинированного характера в данном случае при условии развития аллергии на НПВП
5. Сформулируйте, в чем состоит контроль безопасности на проводимом лечении

Ситуационная задача № 6

У пациентки 28 лет распадающаяся опухоль в области скуловой кости справа, по поводу чего она самостоятельно принимала пенталгин Н 3 таблетки в сутки. На фоне проводимого лечения отмечает перебои в работе сердца, динамическое изменение интенсивности ХБС с 2б до 1б по ШВО. При дообследовании СКФ 45 мл/мин. Также периодически отмечает резкие перемены настроения, затруднения при открывании рта за счет одностороннего мышечного спазма.

1. Назовите вид ХБС
2. Оцените выбранный алгоритм лечения
3. Назовите возможные группы препаратов для проведения терапии
4. Укажите, о каких побочных эффектах пенталгина Н идет речь?
5. Назначьте алгоритм лечения.

Ситуационная задача № 7

У больного 55 лет с раком поджелудочной железы 4-й стадии T4N2M1, асцитом в послеоперационном периоде из-за неадекватного обезболивания (НПВП в моноварианте) развился ХБС с интенсивностью 7/10 по ЦРШ смешанного генеза, по поводу чего он получал амбулаторно МСТ континус 90 + 60 мг. Из-за перебоев поставки опиоидных средств по программе ОНЛС больного рекомендовано перевести на ТТС фентанил. При оценке эффективности лечения интенсивность ХБС составила 6/10 по ЦРШ.

1. Оцените эффективность терапии ХБС
2. Определите, соответствует ли обезболивающая терапия современным рекомендациям
3. Рассчитайте дозу ТТС фентанила, эквивалентную МСТ континусу
4. Сформулируйте алгоритм терапии
5. Назовите правила перевода на ТТС фентанил с таблетированной формы морфина сульфата.

Ситуационная задача № 8

Больной 56 лет с с-г гортаноглотки T4N1M1 с поражением ротоглотки, гортани, MTS в лимфоузлы шеи, распад опухоли, кровотечение, хронический канюляр, состояние после эмболизации наружных сонных артерий с обеих сторон. Имеет проявления болевого синдрома в виде интенсивных болей 9/10 по ЦРШ. С целью обезболивания получает тримеперидин в/м 120 мг в сутки по часам, кетопрофен 200 мг в сутки в/м при болях, диазепам 10 мг в/м в 24 часа. На терапии в течение 2 недель интенсивность болевого синдрома 8-9/10 по ЦРШ, частота прорывной боли за сутки 4-5 раз, оглушенность, на лице болевая гримаса.

1. Укажите степень интенсивности ХБС
2. Оцените эффективность обезболивания
3. Оцените соответствие проводимой терапии принципам и лестнице обезболивания ВОЗ
4. Сформулируйте предложения по оптимизации алгоритма обезболивания
5. Укажите место тримеперидина в линейке обезболивания.

Ситуационная задача № 9

Больной 62 лет с Сг. мочевого пузыря T3N1M0, состояние после цистэктомии, операция по Бриккеру, хр. пиелонефрит, каликозктазия левой почки, ХПН 1, продолженный рост в уретре, состояние после химиотерапии. Susp. MTS в тазовые л/узлы. Получает длительную терапию НПВП периферического механизма действия мелоксикамом в суточной дозе 15 мг внутрь (интенсивность ХБС 3/10 по ЦРШ). Из сопутствующей патологии имеется артериальная гипертония 3, риск 4. ИБС. ПИК. ОНМК 2 года назад. На фоне лечения на ФГС данных за эрозивно-язвенные поражения нет. СКФ расчетная 65 мл/мин. Печеночные тесты в пределах физиологической нормы. Гемоглобин с тенденцией к снижению 110-100-85 г/л, слабость, синусовая тахикардия 98 уд. в мин. Органических причин снижения гемоглобина при дополнительном обследовании ЖКТ не найдено. Интенсивность ХБС на лечении 2/10 по ЦРШ.

1. Оцените адекватность обезболивающей терапии
2. Назовите возможную причину анемического синдрома
3. Укажите, чем опасно развитие анемического синдрома у данного пациента
4. Определите, нужно ли проводить коррекцию обезболивающей терапии на фоне данного НПР
5. Назначьте алгоритм лечения.

Ситуационная задача № 10

У пациента 32 лет на фоне злокачественного новообразования нисходящего отдела ободочной кишки IVст, MTS в печень, позвоночник в течение 5 месяцев умеренный болевой синдром. За последние 2 недели интенсивность болевого синдрома составила 3/10 по ЦРШ, характеризуется яркими эмоциональными красками при описании, не купируется самостоятельно. СКФ расчетная 75 мл/мин. Печеночные ферменты в пределах физиологической нормы.

1. Назовите вид хронической боли
2. Укажите основной принцип диагностики хронического болевого синдрома
3. Укажите метод исследования для дифференциации нейропатического компонента ХБС
4. Назовите препараты выбора для анальгетической терапии
5. Назначьте алгоритм лечения в условиях аллергии на НПВП.

Эталоны ответов на тестовые задания

1	5	11	5	21	2	31	4	41	1
2	4	12	5	22	1	32	4	42	1
3	5	13	5	23	1	33	5	43	3
4	3	14	5	24	1	34	5	44	4
5	3	15	1	25	3	35	1	45	2
6	2	16	5	26	1	36	4	46	1
7	2	17	1	27	2	37	4	47	1
8	5	18	2	28	5	38	3	48	5
9	5	19	4	29	1	39	1	49	2
10	2	20	3	30	1	40	3	50	1

Эталоны ответов к ситуационным задачам

Ситуационная задача № 1:

1. смешанная (ноцицептивная + нейропатическая боль (периферическая))
2. не в полном объеме
3. золедроновая кислота, адьювантная терапия (средства для лечения нейропатической боли), инфузионная терапия, противорвотные
4. азотемические показатели, печеночные тесты
5. габапентиноиды (прегабалин, габапентин).

Ситуационная задача № 2:

1. 70 мм ВАШ соответствует 3б по ШВО (сильная боль)
2. отсутствие в схеме проводимого лечения сильного опиоидного лекарственного средства

3. эффективность терапии отсутствует
4. кеторолак назначается сроком не более 5 к. д.
5. отменить трамадол, кеторолак заменить на другой периферический селективный НПВП или целекоксиб почасовым назначением, реланиум оставить почасовым назначением, назначить МСТ континус в дозе 160 мг/сут. 2-кратным назначением (400 мг трамадола : 5 = 80 мг морфина парентерального * 2 = 160 мг энтерально).

Ситуационная задача № 3:

1. НПВП, опиоидные препараты
2. эффективность неудовлетворительная, длительность достаточная для коррекции терапии
3. (400 мг трамадола : 5 = 80 мг морфина парентерального * 2 = 160 мг энтерально)
4. 80 мг : 6 = 13 мг (10 мг)
5. НПВП + опиоидные анальгетики почасовым назначением + адьювантная терапия (миорелаксанты, антидепрессанты).

Ситуационная задача № 4:

1. смешанный (ноцицептивная + нейропатическая)
2. антидепрессанты; антиконвульсанты; капсаицин; ТТС лидокаина **альтернатива** - трамадол; опиоидные анальгетики; физиотерапия; блокады симпатического ствола; стимуляция спинного мозга; *чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС)*
3. болевой синдром рецидивирует в течение суток до 4-5 раз. Интенсивность боли по ШВО более 3 баллов
4. 600 мг / 5 = 120 мг морфина парентерального * 2 = 240 мг перорального морфина : 3 = 80 мг ТТС фентанил (т.е. 50 мг + 25 мг + 12,5 мг ориентировочно)
5. ТТС фентанил + флупиртин + карбамазепин

Ситуационная задача № 5:

1. опросник ДН4
2. НПВП, миорелаксанты, антидепрессанты
3. ТЦА не показаны из-за синусовой тахикардии, показаны СИ-ОЗСИН, антиконвульсанты не показаны из-за печеночной патологии, из НПВП показаны периферические ЛС, за исключением нимесулида, диклофенака, лорноксикама, теноксикама и целекоксиба (преобладает печеночный путь метаболизма)
4. флупиртин
5. СКФ, печеночные пробы.

Ситуационная задача № 6:

1. нейропатическая боль
2. не соответствует современным рекомендациям
3. антиконвульсанты, миорелаксанты или флупиртин, антидепрессанты
4. нефротоксичность (за счет метамизола и напроксена), кардиотоксичность (за счет фенобарбитала)
5. флупиртин по часовой схеме до 400 мг/сут.; прегабалин 300 мг/сут.; антидепрессант.

Ситуационная задача № 7:

1. терапия не эффективна (уменьшение интенсивности ХБС д.б. 3-4/10б)
2. не соблюдается лестница обезболивания ВОЗ
3. $150 \text{ мг}/3 = 50 \text{ мкг}/\text{час}/\text{сут.}$
4. ТТС фентанил + адьюванты (НПВП, антидепрессанты, антиконвульсанты, габапентиноиды)
5. на первые 12 часов постановки пластыря на фоне комбинированной адьювантной терапии морфин короткого действия в/м: $75 \text{ мг в сутки} : 2 = 37,5 \text{ мг за 12 часов (через 6 часов)}$

Ситуационная задача № 8:

1. очень сильная боль
2. неэффективное обезболивание
3. частично не соблюден принцип «по часам» для кетопрофена, выбора опиоидного анальгетика
4. адьювантную терапию продолжать. Назначить ТТС фентанил в расчетной стартовой дозе 25 мкг/час/сут. (учитывая эквивалентные дозы)
5. тримеперидин в линейке обезболивания применяется для купирования острого болевого синдрома, в лечении ХБС - не более 3-5 дней.

Ситуационная задача № 9:

1. анальгетическая терапия соответствует лестнице обезболивания
2. кишечная энтеропатия, ассоциированная с приемом НПВП
3. прогрессированием коронарной патологии (риск сердечно-сосудистой смерти повышается)
4. проведение коррекции необходимо для увеличения продолжительности жизни, зная риск кардиотоксичности НПВП
5. трамадол внутрь.

Ситуационная задача № 10:

1. смешанная боль
2. «слушай, смотри, соотноси»
3. заполнить опросник ДН4
4. стартовая терапия НПВП в комбинации с габапентиноидами
5. флупиртин, габапентиноиды.

Список сокращений

ААПП	Принцип анальгетической терапии (анальгезия, активность, побочные эффекты, приверженность лечению)
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспаргатаминотрансфераза
Аск	Ацетилсалициловая кислота
ВАШ	Визуально-аналоговая шкала
ВН4	Соединение для выработки нейромедиаторов
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВРД	Высшая разовая доза
ВСД	Высшая суточная доза
ГАМК	Гамма-аминомасляная кислота
ДН-4	Опросник для диагностики нейропатической боли
ЖДА	Железodefицитная анемия
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЗНО	Злокачественное новообразование
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИЛ	Интерлейкин
ЛС	Лекарственное средство
МАО	Моноаминоксидаза
МВ	Модифицированное высвобождение
МЗ	Министерство здравоохранения
МКБ-Х	Международная классификация болезней X пересмотра
МНН	Международное непатентованное наименование
мРНК	Матричная РНК
МСТ-континус	Морфина сульфат пролонгированного действия
н-НПВП	Неселективные нестероидные противовоспалительные препараты
с-НПВП	Селективные нестероидные противовоспалительные препараты
НПР	Нежелательные побочные реакции
НС	Наркотические средства
МНИОИ	Онкологический институт им. П. А. Герцена
ОЦК	Объем циркулирующей крови

ПГ	Простагландины
ПЭ	Побочные эффекты
РКИ	Российские клинические исследования
РФ	Российская Федерация
СИОЗСИН	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ТСС	Трансдермальная терапевтическая система
ТЦА	Трициклические антидепрессанты
ФЗ	Федеральный Закон
ФНО- α	Фактор некроза опухоли альфа
ФНО- β	Фактор некроза опухоли бета
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХБС	Хронический болевой синдром
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	Хроническая почечная недостаточность
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	Циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	Центральная нервная система
ЦОГ	Циклооксигеназа
ЦРШ	Цифровая рейтинговая шкала
ШВО	Шкала вербальных оценок
АВСВ1	Ген, кодирующий Р-гликопротеин
СКД-ЕР1	Калькулятор расчета скорости клубочковой фильтрации
СОМТ	Катехол-О-метилтрансфераза
СУР 2D6	Цитохром P4502D6
СУР2С9	Цитохром P4502С9
СУР3А4	Цитохром P4503А4
СУР3А5	Цитохром P4503А5
СУР2В6	Цитохром P4502В6
DOR	Дельта-опиоидные рецепторы
ЕСОГ	Шкала оценки статуса онкологического больного
ЕМЕА	Европейское агентство по оценке медикаментозных препаратов

FDA	Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
GCH1	Ген чувствительности к боли
H.p.	<i>Helicobacter pylori</i>
HTR1A	Ген, кодирующий серотониновые рецепторы
IASP	Международная ассоциация по изучению боли
KOR	Каппа-опиоидные рецепторы
LTA	Лимфотоксин альфа
MC1R	Ген рецептора меланокортин 1
MOR	Мю-опиоидные рецепторы
MTS	Метаастазы
NAPQI	Токсичный метаболит парацетамола N-acetyl-p-benzoquinoneimine
NDMA	ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат
NOR	Ноцицептивные рецепторы
NYHA	Классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов
OPRM1	Ген мю-1 опиоидного рецептора
STAT6	Фермент, участвующий в регуляции экспрессии опиоидного мю1-рецептора
TRPV1	Ваниллоидный рецептор 1
UGT	Уридиндифосфат-глюкоранозилтрансфераза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Абузарова, Г. Р. Нейропатический болевой синдром в онкологии: эпидемиология, классификация, особенности нейропатической боли при злокачественных новообразованиях / Г. Р. Абузарова // Рос. онкол. журн. – 2010. – № 5. – С. 50–55.

Абузарова, Г. Р. Дифференцированная фармакотерапия болевого синдрома в онкологии / Г. Р. Абузарова, Б. М. Прохоров // Рос. онкол. журн. – 2009. – № 1. – С. 50–57.

Арбак, Д. М. Опиоидные анальгетики в клинической медицине XXI века / Д. М. Арбак, Г. Р. Абузарова, П. С. Алексеева // Рос. журн. боли. – 2014. – № 2. – С. 39–49.

Болевой синдром в онкологии / Под ред. М. Е. Исаковой. – М.: Практическая медицина, 2011. – 384 с.

Боль: рук. для врачей и студентов / Под ред. Н. Н. Яхно. – М.: Мед-пресс-информ, 2009. – 304 с.

Государственный Реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: (дата обращения 23.10.2016).

Данилов, А. Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход / А.Б. Данилов, Ал. Б. Данилов. – М.: АММ ПРЕСС, 2014. – 568 с.

Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, Н. Н. Яхно [и др.] // Соврем. ревматология. – 2015. – № 1. – С. 4–23.

Кукушкин, М. Л. Болевой синдром: патогенез, клиника, лечение / М. Л. Кукушкин, Г. П. Табеева, Е. В. Подчуфарова. – М.: ИМА ПРЕСС, 2011. – 79 с.

Лечение острых и хронических болевых синдромов: Учеб. пособие / Под ред. А. Б. Данилова. – Самара: НОУ ВПО МИ «РЕА-ВИЗ», 2013. – 184 с.

Нестероидные противовоспалительные препараты // Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. – М., 2012. – Вып. 13. – С. 402–407.

Новиков, Г. А. Контроль симптомов в паллиативной медицине / Г. А. Новиков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 248 с.

Осипова, Н.А. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли. Клинические рекомендации / Н. А. Осипова, Г. Р. Абузарова, В. В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИ-ОИ им. П. А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2010. – 67 с.

Правила назначения и использования наркотических и психотропных лекарственных препаратов в медицинских организациях: Метод. рекомендации / В. П. Падалкин, Г. Р. Абузарова, Н. М. Николаева и др. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2012. – 56 с.

Пчелинцев, М. Алгоритм фармакотерапии хронического болевого синдрома в онкологической клинике / М. Пчелинцев, Г. Абузарова, Э. Галлингер // Врач. – 2011. – № 6. – С. 55–57.

Семенченя, В.А. Некоторые аспекты медикаментозного лечения хронической боли онкологического генеза: Метод. рекомендации для врачей / В. А. Семенченя, О. М. Конопацкова, Е. А. Валах. – Саратов, 2014. – 26 с.

Стандарты паллиативной помощи: обзор европейских рекомендаций / Г. А. Новиков, В. В. Самойленко, М. А. Вайсман и др. // Паллиативная медицина и реабилитация больных. – 2010. – № 1. – С. 6–9.

Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях: Метод. рекомендации / А. Д. Каприн, Г. Р. Абузарова, В. Э. Хороненко и др. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена», 2015. – 46 с.

Чурюканов, М. В. Мультидисциплинарный подход в лечении хронических болевых синдромов: понимание - первый шаг к действию / М. В. Чурюканов // Рос. журн. боли. – 2011. – № 1. – С. 22–25.

A comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin / H. A. Bockbrader, D. Wesche, R. Miller [et al.] // Clin. Pharmacokinet. – 2010. – Vol. 49, № 10. – P. 661–669.

Pharmacogenetics of analgesic drugs / R. Cregg, R. Giovanna, G. Anthony [et al.] // Br. J. Pain. – 2013. – Vol. 7, № 4. – P.189–208.

Подписано в печать 15.05.2017 г.
Бумага офс. 80 г/м². Усл. печ. л. 8.
Тираж 100 экз. Заказ № 182.

Отпечатано в ООО «Версо».
660079, Красноярск, ул. А. Матросова, 30к.
Тел.: 235-04-89, 235-05-89, e-mail: versona24@yandex.ru