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

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

 Заведующий кафедрой:

ДМН, профессор Зуков Руслан Александрович

РЕФЕРАТ

«Лечение хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных»

Выполнила:

клинический ординатор 1-го года обучения

кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Гайдукова Софья Витальевна

Красноярск 2023

Содержание

[**Введение** 3](#_Toc136085940)

[**Боль: определение, критерии, виды** 4](#_Toc136085941)

[**Этиология и патогенез хронической боли у онкологических больных** 4](#_Toc136085942)

[**Диагностика хронического болевого синдрома** 6](#_Toc136085943)

[**Принципы терапии хронического болевого синдрома – ступенчатый подбор анальгетиков** 8](#_Toc136085944)

[**Особенности терапии хронического болевого синдрома** 9](#_Toc136085945)

[**Фармакотерапия хронического болевого синдрома** 10](#_Toc136085946)

[**Лечение боли слабой интенсивности** 10](#_Toc136085947)

[**Лечение боли умеренной интенсивности** 11](#_Toc136085948)

[**Лечение боли сильной интенсивности** 12](#_Toc136085949)

[**Принципы терапии прорывной боли** 12](#_Toc136085950)

[**Адъювантные средства в терапии хронического болевого синдрома** 13](#_Toc136085951)

[**Нежелательные явления неопиоидных анальгетиков – принципы профилактики и терапии** 13](#_Toc136085952)

[**Нежелательные явления опиоидных анальгетиков – принципы профилактики и терапии** 14](#_Toc136085953)

[**Заключение** 16](#_Toc136085954)

[**Список литературы** 17](#_Toc136085955)

# **Введение**

Боль является одним из ведущих симптомов прогрессирования злокачественных опухолей.

Согласно мировым статистикам, примерно 40% заболевших раком страдают болью, а в терминальной стадии заболевания - до 90%, и многие из них не получают достаточного обезболивания в силу отсутствия в большинстве стран мира полноценной системы паллиативной помощи этому контингенту больных.

Хронический болевой синдром (ХБС) онкологического генеза отличается от всех других видов не только острой, но и хронической болью. Впервые появившаяся и постоянно нарастающая боль в сочетании с тяжелым психологическим состоянием неизлечимо больного человека, взаимно подкрепляясь, создают сложный комплексный механизм так называемой патологической боли, отличающейся от физической боли, имеющей адаптивное значение и направленной на мобилизацию защитных сил организма.

Когда человек испытывает хроническую боль, многие привычные действия становятся для него затруднительными и малодоступными, возрастает его зависимость от окружающих. Чувствуя боль, человек испытывает неприятные физические ощущения и страдает душевно. Страдание является его психической реакцией на боль. К сожалению, не всегда удается избавить пациента полностью от сильной боли, но ее всегда можно уменьшить до терпимого уровня. Под регулированием боли понимают управление человека своей реакцией на боль.

Американский врач Питер Лендорфф в своей книге «Хроническая боль», переведенной и изданной в 1998 году, дает следующие рекомендации для контроля за болью:

1. Следуйте указаниям врача.
2. Сохраняйте чувство уверенности.
3. Избегайте вредных привычек.
4. Ведите насколько возможно активный образ жизни и занимайтесь физическими упражнениями.
5. Следите за улучшениями самочувствия.
6. Помогайте другим.
7. Отдыхайте, когда ощущаете усталость.
8. Верьте во что-нибудь.
9. Верьте в себя.

# **Боль: определение, критерии, виды**

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) в 2018 предложила следующее определение: **«Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или схожее с таковым переживанием»**.

Хроническая боль определяется IASP как боль, сохраняющаяся или рецидивирующая на протяжении более трех месяцев. Аналогичная дефиниция приводится в Международной классификации болезней 11 пересмотра (МКБ-11), *впервые включающей хроническую боль как самостоятельную категорию с отдельным шифром* ***MG30*.**

Хронический болевой синдром часто приводит к ограничению повседневной или трудовой деятельности и тесно связан с такими коморбидными расстройствами, как тревога, депрессия и суицидальные тенденции. Традиционно используемый для определения 3-месячный интервал времени от момента возникновения болевых ощущений в достаточной степени условен и больше подходит для боли неонкологического генеза.

Главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения. Важной характеристикой хронической боли является ее продолжительность сверх периода нормального заживления тканей. В связи с этим постоянная, или персистирующая, боль, связанная со злокачественным новообразованием, может расцениваться как изначально хроническая. Выяснение патогенеза, определение типа боли, ее динамики, построение четкого плана лечебных мероприятий и их активный контроль — обязательные компоненты эффективной терапии ХБС.

**Типы хронической боли по Д. Цех 1990г.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ноцицепторная** | **Проекционная** | **Вегетативная** |
| * *Локальная*
* *Иррадиирущая*
 | * *Нейропатическая*
 | * *Каузалгия*
 |
| 1. Обусловлена раздражением растущей опухоли на поверхности или в глубине тела (кожа, мягкие ткани, кости).2. Чаще это висцеральная боль, связанная с раздражением ноцицепторов. |  Является следствием нарушения функции периферических структур болевого проведения, носит пароксизмальный характер и описывается как стреляющая, колющая. |  Обусловлена ирритацией вегетативных структур, чаще всего симпатических, и характеризуется локальной болью с нечеткими границами, нередко жгучего характера в сочетании с различными вегетативными симптомами. |

Есть также новое понятие боли - аллодиния, что означает чрезмерно сильное болевое ощущение, формирующееся на фоне длительного ноцицептивного раздражения, когда в качестве болевых воспринимаются и суммируются не только истинно болевые, но и неболевые, например, тактильные, сенсорные стимулы.

Аллодиния - крайнее проявление нейропатической боли, наиболее трудно поддающееся лечению.

# **Этиология и патогенез хронической боли у онкологических больных**

Выделяют следующие основные причины болевых синдромов у онкологических больных:

* боль, вызванная самой опухолью (поражение костей, мягких тканей, кожи, внутренних органов, окклюзия сосудов и др.);
* боль при осложнениях опухолевого процесса (патологический перелом, некроз, изъязвление, воспаление, инфицирование тканей и органов, тромбозы);
* боль при паранеопластических синдромах (артро -, нейро, миопатии);
* боль как следствие астенизации (пролежни, трофические язвы, запор);
* боль, обусловленная противоопухолевым лечением:

– при осложнениях хирургического лечения рака (фантомная боль, боли при спайках, рубцах, отеках);

– при осложнениях химиотерапии (мукозиты, полинейропатия, генерализованная миалгия, астенический некроз, артралгии);

– при реакциях и осложнениях лучевой терапии (поражение кожи и слизистых оболочек, костей, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.).

**Механизм хронического болевого синдрома.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Периферический (локальный) | Раздражение болевых рецепторов, повышенное выделение алгогенных веществ (простагландины, кинины) |
| 2. | Центральный (системный) | Хроническое перевозбуждение нейронов, формирование ГКЧВ и ПАС, нарушение центрального тормозного контроля |
| 3. | Психологический | Эмоциональный стресс, выброс БАВ, психофизические расстройства |

По признанной в настоящее время теории академика Г.Н. Крыжановского, при ХБС на фоне длительной болевой (ноцицептивной) импульсации из поврежденных тканей формируются новые, патологические взаимоотношения измененных нейронов, а на системном уровне - патологическая алогическая система (ПАС). Гиперактивное состояние этой системы поддерживается за счет продолжающегося раздражения периферических болевых рецепторов, повышенного выделения эндогенных алгогенных веществ (простагландины, кинины, вещество Р, гистамин, серотонин, ионы калия), гиперсенсибилизирующих ноцицепторы. Сложный, многоуровневый механизм формирования ХБС с позиции ПАС требует комплексного патогенетического подхода к его терапии, сочетанного воздействия на разные его звенья.

Периферическое звено формируется под влиянием непосредственного повреждения растущей опухолью тканей (кожа, мышцы, кости, внутренние органы, сосуды) в результате перевозбуждения периферических ноцицепторов выделяющимися алгогенами. Далее, по мере продолжения роста опухоли, происходит образование новых патологических рефлексов. Рефлекторный мышечный и сосудистый спазм, ишемизация тканей, гиперчувствительность рецепторов и нейронов с последующей дегенерацией, нарастающая «централизация» болевого потока, нарушение центрального тормозного контроля этого потока, вовлечение в ПАС не только нервных структур, связанных с проведением боли, но и других систем организма - прежде всего эндокринной и кровообращения.

Стрессовые реакции эндокринной системы проявляются выбросом избытка стресс гормонов (АКТГ, кортизол и др.), которые в свою очередь усугубляют ХБС.

Существенным звеном ХБС является психологический стресс, переживаемый онкологическим больным не только в связи с болезнью, но и в связи с созданием безвыходности своего положения. Психологический стресс усугубляет тяжесть ХБС за счет сопровождающих его психосоматических реакций, вследствие чего развиваются патологические психические реакции: нарушение сна, депрессия, агрессия, истерия.

**Диагностика хронического болевого синдрома**

Диагностический алгоритм у больных с хроническим болевым синдромом включает в себя предварительную оценку общего состояния пациента, длительности болевого синдрома, оценку выраженности ХБС и динамики состояния.

**Жалобы и анамнез**. Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения.

**Физикальное обследование**. Рекомендуется выполнять тщательный физикальный осмотр, включающий осмотр всех кожных покровов и видимых слизистых, пальпацию всех доступных групп лимфатических узлов, щитовидной железы, молочных желез, органов брюшной полости, пальцевое ректальное исследование, осмотр гинекологом (женщины), исследование наружных половых органов, пальпация яичек (мужчины), оценка нутритивного статуса.

При обращении пациентов за медицинской помощью часто встречаются следующие изменения: наличие опухолевого образования, боль, увеличение печени, боли в костях, патологические переломы, респираторные нарушения, потеря веса, неврологические расстройства. Клинические проявления заболевания неспецифичны и зависят от локализации очагов метастатического поражения и распространенности опухолевого процесса.

Общие проявления: слабость, потливость, похудание, гипертермия. При опросе пациента требуется обратить внимание на:

* первые жалобы, связанные с возникновением боли;
* длительность болевого синдрома;
* воспоминание о самой сильной боли за последние 24 часа.

Интенсивность боли и результаты лечения должны оцениваться регулярно и последовательно с помощью различных шкал оценки интенсивности боли. Пациенты должны быть информированы о боли и управлении болью. Активная роль в управлении болью должна поощряться.

**Оценка интенсивности боли**.

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

0 — боли нет; 1 — слабая боль; 2 – умеренная боль; 3 – сильная боль; 4 – нестерпимая боль.

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





Степень интенсивности боли по ВАШ:

• Нет боли — 0–4 мм

• Слабая — 5–44 мм

• Умеренная — 45–74 мм

• Сильная — 75–99 мм

• Нестерпимая — 100 мм.

К преимуществам данной шкалы относятся ее простота и удобство. Недостатком является одномерность ВАШ — оценка лишь интенсивности боли. Эмоциональная составляющая болевого синдрома вносит существенные погрешности в результаты, полученные с помощью ВАШ. Другими недостатками теста является невозможность его выполнения в устной форме или по телефону, необходимость наличия расходных материалов и затруднительность применения у лиц с когнитивными нарушениями.

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



**Диагностика невропатического компонента боли**. Для диагностики невропатического компонента боли применяют опросник DN4 (от фр. la douleur neuropathique). Если сумма баллов составляет ≥4, это означает высокую вероятность наличия у пациента невропатического компонента боли.



**Оценка физической активности.** Производится по пятибалльной шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), оценивающей физическую активность следующим образом:

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

**Оценка эффективности обезболивающей терапии.**

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

**Оценка переносимости обезболивающей терапии**.

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

# **Принципы терапии хронического болевого синдрома – ступенчатый подбор анальгетиков**

Эффективная терапия хронической боли — сложная задача, которая требует многостороннего подхода с использованием различных методов и лекарственных средств. Основным, наиболее удобным, безопасным и в большинстве случаев эффективным методом лечения ХБС является фармакотерапия. Основополагающие принципы фармакотерапии ХБС были сформулированы в рекомендациях ВОЗ (1986, 1996, 2018).

Последовательное использование анальгетиков разных групп подразумевает переход от ненаркотических анальгетиков и НПВП до «слабых» и «сильных» опиоидов в соответствии с трехступенчатой «лестницей обезболивания» ВОЗ.



Переход на более сильный анальгетик определяется недостаточностью эффекта принимаемого препарата в максимально переносимой дозе и/или развитием нежелательных явлений, связанных с его приемом.

Валидационные исследования ступенчатой методики обезболивания ВОЗ демонстрируют ее эффективность у 77–90% онкологических больных. В 2018 г. эксперты ВОЗ внесли в третий пересмотр рекомендаций по обезболиванию онкологических пациентов важное замечание, касающееся использования «лестницы обезболивания». «Лестница обезболивания» в большей степени является инструментом для обучения, нежели алгоритмом для непосредственного, механического применения на практике. Выбор стартового анальгетика должен определяться интенсивностью боли у пациента. Это означает, что при сильной боли пациенту может изначально требоваться терапия опиоидными анальгетиками.

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

# **Особенности терапии хронического болевого синдрома**

 **Приём «по часам», а не «по требованию больного»**. Анальгетик должен вводиться регулярно с целью предотвращения, а не устранения боли после её возникновения. Соответственно, необходимо учитывать период полувыведения и продолжительность действия анальгетика для регулярного приема.

Применение анальгетика «по требованию» требует значительно больших доз лекарственных средств и имеет отрицательное психологическое действие. Данный принцип не противоречит применению дополнительных анальгетиков в качестве терапии спасения при прорывной боли. Таким образом, регулярно принимаемые анальгетики (длительного или короткого действия) при необходимости должны быть дополнены средствами быстрого действия для купирования прорывной боли.

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

**Приоритетное использование неинвазивных форм лекарственных препаратов.** Предпочтение должно отдаваться пероральному способу введения анальгетика как наиболее эффективному, простому, удобному и наименее болезненному для большинства пациентов. Альтернативой пероральным лекарственным формам являются суппозитории с НПВП и трансдермальные терапевтические системы опиоидов.

К инъекционному способу введения анальгетиков для постоянной терапии ХБС следует прибегать в исключительных случаях при невозможности использования неинвазивных лекарственных форм. При этом более предпочтительным является подкожный путь введения; внутривенные инъекции используются только в случае необходимости достижения быстрого эффекта; внутримышечный путь введения в силу болезненности не должен применяться для постоянного обезболивания. В некоторых случаях (при наличии интенсивного болевого синдрома и недостаточном контроле боли посредством традиционной опиоидной терапии) может рассматриваться эпидуральное или интратекальное введение опиоидов.

# **Фармакотерапия хронического болевого синдрома**

Согласно рекомендациям ВОЗ (2018), у взрослых (в т. ч. пожилых лиц) и подростков **в качестве стартовой терапии болевого синдрома онкологического генеза следует использовать НПВП, пептидные анальгетики, парацетамол и опиоиды**, как в виде монотерапии, так и в комбинации, в зависимости от клинической оценки и интенсивности боли, с целью достижения быстрого, эффективного и безопасного контроля боли. При этом сила стартового анальгетика должна соответствовать интенсивности боли у пациента. Таким образом, слабые (неопиоидные) анальгетики (парацетамол, НПВП) не должны назначаться в виде единственной терапии пациенту, страдающему от боли умеренной или сильной интенсивности.

При сильных болях терапию можно начинать с назначения парацетамола/НПВП в комбинации с опиоидом (например, пероральным морфином). Для лечения умеренной и сильной боли у пациентов с распространенным или метастатическим онкологическим процессом применяется высокоселективный агонист μ1-опиоидных рецепторов тафалгин. Препарат также эффективен при болевом синдроме, обусловленном противоопухолевым лечением (химиотерапия, лучевая терапия, гормонотерапия, хирургические вмешательства, фотодинамическая терапия). Тафалгин является высокоспецифичным агонистом μ1-опиоидных рецепторов и практически не взаимодействует с остальными опиоидными рецепторами.

Зарегистрированные в РФ опиоидные анальгетики, пептидные анальгетики, показанные для терапии боли онкологического генеза:

* Бупренорфин + налоксон
* Морфин
* Оксикодон + налоксон
* Тапентадол
* Трамадол
* Тримеперидин
* Фентанил

# **Лечение боли слабой интенсивности**

 **Для лечения боли слабой интенсивности (5 - 44мм по ВАШ) используются неопиоидные анальгетики**. Данная группа препаратов представлена «чистыми» анальгетиками (*парацетамол, метамизол*) и НПВП (*ацетилсалициловая кислота, диклофенак, кеторолак, кетопрофен, лорноксикам, нимесулид, мелоксикам, целекоксиб* и т. д.), ингибирующими циклооксигеназы и образование простагландинов в ЦНС и периферических тканях. Ненаркотические анальгетики парацетамол и метамизол, а также кеторолак оказывают практически исключительно центральное анальгетическое действие и не обладают клинически значимым противовоспалительным эффектом. В свою очередь, НПВП за счет периферического компонента действия уменьшают перифокальное воспаление, отек и сдавление тканей. НПВП являются ко-анальгетиками и препаратами выбора в терапии костно-мышечной боли, в т. ч. связанной с метастазами. Прием НПВП возможен в течение длительного времени при условии оценки риска развития нежелательных явлений, их профилактики и мониторинга. Недопустимо превышение максимальной суточной дозы препаратов, указанной в инструкции по применению, в частности: парацетамола — 4,0 г; ибупрофена — 1200 мг; лорноксикама — 16 мг; мелоксикама — 15 мг; диклофенака — 150 мг; целекоксиба — 400 мг.

 Продолжительность непрерывного применения метамизола и кеторолака рекомендуется ограничивать 5 днями или использовать интермиттирующие курсы. Максимальная суточная доза метамизола при пероральном приеме — 4,0 г; инъекционно — 2,0 г (в 2–3 приема). Максимальная суточная доза кеторолака при приеме внутрь — 40 мг; при инъекционном введении — 90 мг в несколько приемов.

При необходимости анальгетики первой ступени дополняются средствами адъювантной и симптоматической терапии.

# **Лечение боли умеренной интенсивности**

 **При болях умеренной интенсивности (45 – 74мм по ВАШ) или непереносимости ненаркотических анальгетиков и НПВП применяются слабые опиоиды или малые дозы сильных опиоидов, пептидные анальгетики**. Из препаратов слабых опиоидов в РФ доступен только *трамадол*, в т. ч. в форме фиксированной комбинации с парацетамолом.

Трамадол является пролекарством. Вариабельность ответа на стартовую дозу трамадола может быть обусловлена различиями в скорости метаболизма, состоянием печени и одновременным приемом лекарственных препаратов, модифицирующих активность цитохромов. Изомеры активных метаболитов трамадола обладают различным механизмом действия — опиоидным и неопиоидным, связанным с ингибированием обратного захвата норадреналина и серотонина. Последнее обусловливает наличие дополнительных лекарственных взаимодействий трамадола с серотонинергическими средствами (антидепрессантами, антиэметиками), а также нежелательных явлений (стимуляции ЦНС, серотонинового синдрома). Максимальная суточная доза трамадола составляет 400мг («потолок аналгезии»). Превышение этой дозы приводит к незначительному увеличению обезболивающего эффекта, но повышает риск развития нежелательных явлений. У пожилых и ослабленных пациентов не рекомендуется превышать суточную дозу трамадола свыше 300 мг.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации паллиативной помощи (ЕАПП/EAPC, 2012), в качестве альтернативы «слабым» опиоидам для терапии умеренной боли можно использовать «сильные» опиоиды в низких дозах. Применительно к зарегистрированным в РФ препаратам **на второй ступени терапии могут использоваться**: *морфин перорально* в дозе до 30 мг/сут., *оксикодон* (в составе таблеток пролонгированного действия оксикодон/налоксон) до 20 мг/сут., *фентанил в форме ТТС* в дозировке 12,5 мкг/ч (на 72 ч), *тапентадол* перорально — до 200 мг/сут.

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

Доказательные данные: для терапии онкологической боли умеренной интенсивности показано назначение слабых опиоидов или сильных опиоидов в малых дозах, в т. ч. в комбинации с ненаркотическими анальгетиками/НПВП, пептидные анальгетики.

# **Лечение боли сильной интенсивности**

**Боль сильной интенсивности (75 – 100мм по ВАШ) требует применения сильных опиоидных анальгетиков**. *Морфин* — наиболее широко применяемый препарат для терапии ХБС онкологического генеза. Могут использоваться пероральные формы морфина с немедленным (таблетки, раствор для приема внутрь) или модифицированным (таблетки и капсулы) высвобождением. Продолжительность действия морфина в пероральных формах с немедленным высвобождением составляет 4–6 ч (аналогично инъекциям), в пролонгированных формах — 10–12 ч. Препараты морфина короткого действия наиболее удобны для титрования дозы и терапии прорывов боли. Максимальной дозы морфина у опиоидтолерантных пациентов не существует. Каждому пациенту доза препарата титруется до наименьшей эффективной и удовлетворительно переносимой.

*Фентанил в форме ТТС (пластыря)* наиболее подходит пациентам со стабильной потребностью в опиоидах (т. е. опиоид-толерантным). Является терапией выбора у пациентов с нарушением глотания; обструкцией ЖКТ; плохой переносимостью морфина; низким комплаенсом к пероральной терапии морфином или другим опиоидам. Кроме того, в виду метаболизма фентанила до неактивных продуктов, препарат подходит для терапии сильного ХБС у пациента с нарушением функции почек, в т. ч. с хронической болезнью почек 4 и 5 стадий.

Доказательные данные: препаратом первого выбора для терапии онкологической боли сильной интенсивности является оральный морфин, во всех случаях, когда возможен пероральный прием препарата. В качестве альтернативы можно использовать препараты других сильных опиоидов, предпочтительно в неинвазивных формах.

У пациентов с нарушением глотания, тошнотой и рвотой, а также в конце жизни, у немощных больных и иных случаях, когда продолжение приема препаратов в пероральных лекарственных формах невозможно, может потребоваться инъекционное введение опиоидов.

Доказательные данные: при невозможности применения опиоидов в пероральных или трансдермальной формах подкожное введение опиоида (морфина) является альтернативой первого выбора. Внутривенное введение опиоида следует использовать при наличии противопоказаний к подкожному введению (отеки, нарушения микроциркуляции, расстройства гемостаза, необходимость введения большой дозы или объема раствора препарата). Болеутоляющий эффект опиоидных анальгетиков реализуется через воздействие на опиатные рецепторы. Они расположены в ЦНС и являются также точками приложения эндорфинов — собственных опиоидных пептидов, выработка которых в случае продолжительных интенсивных болей недостаточна. Резкая отмена или пропуск очередной дозы длительно применяющегося опиоида (особенно, в высокой дозе) или применение антагониста (парциального агониста) опиоидных рецепторов, может спровоцировать синдром отмены с возникновением прорыва боли.

# **Принципы терапии прорывной боли**

Прорывная боль — это транзиторное усиление боли, возникающее на фоне относительно стабильной и адекватно контролируемой опиоидом основной боли. Скорость развития эпизода прорывной боли колеблется от 30 секунд до 10 минут. Средняя продолжительность эпизода — около 30 минут.

**Для терапии прорывной боли используются опиоиды с быстрым наступлением и короткой продолжительностью эффекта**, например, *пероральный морфин в таблетках или растворах*. Доза морфина для купирования прорывной раковой боли обычно эквивалентна 10–15% суточной дозы опиоида.

*Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин* может использоваться для терапии прорывов боли в дозе от 10 до 20–40 мг в таблетках защечно или под язык. За рубежом для купирования прорывной боли также применяются трансмукозальные формы фентанила с немедленным высвобождением вещества (интраназальный спрей, сублингвальные таблетки, «леденцы» и т. д.). Они отличаются наибольшей скоростью развития эффекта среди всех неинвазивных форм опиоидов.

В РФ зарегистрирован *спрей назальный дозированный фентанила* в 3 дозировках: 50 мкг, 100 мкг и 200 мкг/доза. Однако до настоящего времени препарат недоступен для применения на практике. Если в течение суток пациенту требуется более 4 доз опиоида для купирования прорывов боли, необходимо скорректировать суточную дозу основного опиоида продленного действия, а также рассмотреть вопрос о целесообразности назначения адъювантных средств.

# **Адъювантные средства в терапии хронического болевого синдрома**

**К адъювантным средствам относятся антиконвульсанты, антидепрессанты, спазмолитики, анксиолитики, антигистаминные средства, глюкокортикостероиды, местные анестетики** и др.

Включение адъювантных средств в схему терапии ХБС позволяет усилить эффект основного анальгетика и ограничить эскалацию его дозы, что в итоге способствует уменьшению нежелательных явлений и повышению качества жизни пациента. Адъювантные средства из класса антиконвульсантов, антидепрессантов и местных анестетиков незаменимы в терапии нейропатического компонента ХБС.

Наиболее часто используются следующие препараты:

* габапентин 300–3600 мг/сут.;
* прегабалин 150–600 мг/сут.;
* карбамазепин 400–600 мг/сут.;
* амитриптилин 25–75 мг/сут.;
* венлафаксин 70–225 мг/сут.;
* дулоксетин 60–120 мг/сут.;
* лидокаин в форме пластыря по 1–3 шт. на 12 часов с последующим 12-часовым перерывом при локальных невропатиях с преобладанием болевых расстройств кожной чувствительности (аллодиния, гипералгезия).

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

# **Нежелательные явления неопиоидных анальгетиков – принципы профилактики и терапии**

При назначении ненаркотических анальгетиков следует помнить о противопоказаниях и ограничениях к их применению. Специфические побочные эффекты, дозы ненаркотических анальгетиков разных групп, их возможное взаимодействие между собой необходимо учитывать у онкологических больных, особенно у ослабленных и пожилых пациентов после проведения курсов химио-и лучевой терапии.

Суточная доза парацетамола у пациентов с хроническими и декомпенсированными заболеваниями печени, хроническим алкоголизмом, кахексией и дегидратацией не должна превышать 3,0 г. Пациентам с множественным метастатическим поражением печени и явлениями печеночной недостаточности следует избегать назначения парацетамола.

Метамизол противопоказан пациентам с лейкопенией в виду риска гематотоксического действия.

Максимальная суточная доза кеторолака у пациентов старше 65 лет или с нарушенной функцией почек не должна превышать 60 мг. Курсовой прием метамизола и кеторолака следует ограничивать 5 днями.

Все НПВП противопоказаны пациентам с эрозивно-язвенными заболеваниями ЖКТ в стадии обострения, выраженной печеночной или почечной недостаточностью, «аспириновой триадой», заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA, ИБС, неконтролируемая АГ, заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания) вследствие риска тромбообразования, инфаркта миокарда и тромбоэмболических осложнений.

Селективные ингибиторы ЦОГ -2 (коксибы) могут быть предпочтительнее традиционным НПВП у пациентов высокого риска по развитию осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, т. е. при наличии в анамнезе язвы, кровотечения или перфорации ЖКТ, а также при приеме любых антиагрегантов и/или антикоагулянтов.

Дополнительным методом профилактики НПВП-гастропатий, целесообразным в т. ч. при назначении коксибов пациентам высокого риска, является прием ингибиторов протонной помпы.

# **Нежелательные явления опиоидных анальгетиков – принципы профилактики и терапии**

К наиболее частым нежелательным явлениям опиоидных анальгетиков относятся тошнота и рвота, запоры, седация. Тошноту и рвоту можно купировать метоклопрамидом или препаратами нейролептиков. Терапия запоров предполагает применение слабительных осмотического (лактулоза, макрогол) или стимулирующего (бисакодил, препараты сенны, натрия пикосульфат и пр.) типов действия.

Седативный эффект опиоидов корригируется уменьшением дозировки препарата, если это возможно, или заменой опиоида. Наиболее опасной нежелательной реакцией является угнетение дыхания, возникающее при передозировке опиоида и устраняемое внутривенным введением налоксона. Необходимо учитывать короткую продолжительность действия налоксона и необходимость повторного введения препарата через 40–60 мин при возобновлении симптомов респираторной депрессии.

При применении трамадола возможно развитие дополнительных неопиоидных побочных эффектов. Они обусловлены серотониномиметическим стимулирующим действием на ЦНС. Может отмечаться эйфоризирующий эффект, ажитация, лабильность психики, галлюцинации, нарушения сна, судороги и пр.

Потенциально жизнеугрожающим состоянием является серотониновый синдром. Риск его развития повышается при одновременном приеме трамадола с другими серотонинергическими препаратами: антидепрессантами (селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминоаксидазы, миртазапином), противомигренозными агонистами 5-HT1-серотониновых рецепторов (триптанами), антиэметиками блокаторами 5-HT3-серотониновых рецепторов (сетронами). Серотониновый синдром развивается обычно в течение нескольких часов или дней от начала совместного приема трамадола с вышеуказанными препаратами. Специфическим антидотом является ципрогептадин.

Следует подчеркнуть, что до настоящего времени не имеется доказательств меньшего риска развития психической зависимости от «слабых» опиоидов в сравнении с «сильными» в эквианальгетических дозах. Инъекционные опиоиды в силу кратковременности эффекта требуют частого применения, болезненны, характеризуются более быстрым развитием толерантности и лекарственной зависимости, нарушают сон и дневную активность пациента, сопряжены с риском вторичной инфекции у ослабленных больных, требуют участия медицинского персонала. По этой причине инъекционные формы опиоидов для терапии ХБС должны применяться лишь в исключительных случаях при невозможности использования неинвазивных лекарственных форм.

# **Заключение**

Исследования последних лет определили основные механизмы ноцицепции и антиноцицептивной защиты, что явилось основанием для расширения возможностей фармакологической коррекции боли. Выявлены механизмы формирования хронического болевого синдрома и стратегия его лечения. Эффективное болеутоление возможно только с учетом причины, характера боли, ее интенсивности и продолжительности.

Для объективизации контроля эффективности болеутоления целесообразно использовать визуально-аналоговые шкалы и специальные опросники.

Лечение хронического болевого синдрома отличается от купирования острой боли. Оно должно носить комплексный характер и осуществляться с активным вовлечением самого пациента с учетом его уровня образования и культуры.

Таким образом, лечение хронического болевого синдрома при распространенном онкологическом процессе имеет важное значение. Применение системной фармакотерапии должно проводиться с учетом интенсивности и ведущего патогенетического механизма болевых проявлений, оцениваемых клинически.

Имеющийся в современной клинической практике арсенал анальгетиков различных классов и адъювантных средств может позволить проведение адекватной и эффективной терапии хронической боли.

# **Список литературы**

1. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических пациентов. / Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э., Алексеева Г.С., Костин А.А., Старинский В.В., Алексеев Б.Я., Александрова Л.М. // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ "ФМИЦ им. П.А. Герцена" Минздрава России. - 2015. - илл. - 48 с.
2. Портал российского общества клинической онкологии – <https://rosoncoweb.ru/>
3. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. / Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. // Российский журнал боли. - 2018; - 41с.
4. Обезболивание в паллиативной помощи. Практическое руководство для врача. / Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В. // - 2-е изд., испр. и доп. - М.: Благотворительный фонд помощи хосписам "Вера", 2019. - 60 с., илл.
5. Алгоритмы выбора методов диагностики и лечения хронической боли у онкологических пациентов. Паллиативная медицина и реабилитация. / Новиков Г.А., Вайсман М.А., Рудой С.В. и др. // - 2019; 4:5-13.
6. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. - 140 P. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain. 2020; - 82