

Глава 2

Лечение хронической боли

В соответствии с определением Международной ассоциации исследования боли, под болью понимается неприятное физическое и эмоциональное ощущение, которое возникает при реальном повреждении или угрозе повреждения ткани, а также описании такого повреждения. Концептуальная модель боли предполагает наличие единого процесса, включающего четыре основных взаимодополняющих уровня: ноцицепцию (импульсацию от реактивной зоны), собственно болевое ощущение (интеграцию ноцицептивных сигналов на уровне спинного мозга), страдание (переживание боли — негативное ощущение, генерированное в ЦНС и модулированное эмоциональными реакциями) и болевое поведение (моторно-мотивационный ответ организма, регулируемый всеми составляющими) (рис. 2.1).

2.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Основными причинами боли при раке являются рост и развитие опухолевого процесса, последствия специального противоопухолевого лечения (оперативного, лучевого, лекарственного) и сопутствующая патология. Наиболее часто болевой синдром развивается у больных раком желудка (20%), легкого (15%), толстой кишки (12%), молочной железы (10%), гениталий (6%). На начальных стадиях роста опухоли боль встречается у 30–40% больных, в стадии распространения — у 60–70%, при генерализации опухолевого процесса — до 90%.

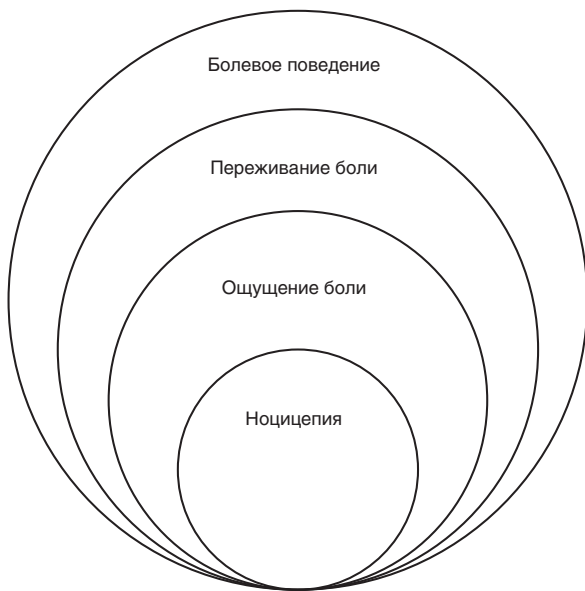


Рис. 2.1. Многофакторная концептуальная модель боли (по J.D. Loeser)

2.2. КЛАССИФИКАЦИЯ

«Боль» — это субъективное понятие, которое не подлежит обычной классификации. В практических целях боль классифицируют по следующим параметрам:

- предполагаемый ведущий патофизиологический механизм (ноцицептивная или неноцицептивная боль);
- фактор времени (острая или хроническая боль);
- интенсивность (слабая, умеренная или сильная боль);
- локализация;
- этиология.

Патофизиологическая классификация боли. Данная классификация основывается на предполагаемых патофизиологических механизмах боли. Выделяют два основных механизма боли: *ноцицептивный* (в результате повреждения структур, чувствительных к боли) и *неноцицептивный* (нейропатический и психогенный). Ноцицептивная боль подразделяется на соматическую и висцеральную (в зависимости от

того, где активируются ноцицепторы), а нейропатическая боль — на периферическую и центральную (в зависимости от того, какие отделы нервной системы ответственны за поддержание боли).

Классификация боли по факторам времени. Острая боль возникает одновременно с повреждением и стихает по ходу заживления. Хроническая боль условно определяется как болевые ощущения продолжительностью более трех месяцев. Следует отметить, что существенным критерием хронизации болевого синдрома являются не столько продолжительность боли, сколько когнитивно-поведенческие аспекты. *Прорывная боль* — острая боль, возникающая в конце интервала между введением анальгетиков из-за снижения их уровня в крови. *Эпизодическая (инцидентная) боль* — вариант прорывной боли, которая возникает во время действий, обычно усиливающих боль, или при внезапном обострении заболевания.

Классификация боли по интенсивности. Единственной достоверной мерой интенсивности боли является описание больного. В отличие от острой боли физиологические показатели хронической боли отсутствуют. Основной трудностью при оценки интенсивности боли является отсутствие объективного критерия «величины» боли, в связи с чем врачам для правильного заключения прежде всего приходится полагаться на свои знания и опыт. В дополнение к оценке жалоб пациента, внешних признаков и вегетативных проявлений существует несколько шкал, использование которых делает описание и оценку выраженности (тяжести) боли более объективными. При использовании вербальной ноцицептивной шкалы пациент оценивает боль по пяти позициям: нет боли, слабая боль, умеренная, сильная или мучительная. При использовании визуально-аналоговой шкалы пациент отмечает на линии относительную интенсивность боли (0 — отсутствие боли, 1–3 — слабая боль, 4–6 — умеренная боль, 7–10 — сильная боль).

Классификация боли по локализации. Топическая классификация боли основана только на топографии без учета патофизиологических и этиологических факторов. Категории боли определяются пораженной частью тела.

Классификация боли по этиологии. Причины болевого синдрома у онкологических больных можно условно разделить на четыре группы: боли, обусловленные собственно злокачественным новообразованием; боли, опосредованно связанные со злокачественным новообразованием; боли, связанные с противоопухолевым лечением; боли, обусловленные сопутствующими заболеваниями.

1. Боли, непосредственно (напрямую) обусловленные опухолью (60–80%):

А. Болевые синдромы вследствие поражения костей (мультифокальная или генерализованная костная боль; тазовые болевые синдромы).

Б. Боли вследствие поражения костей черепа (орбитальный синдром; параселлярный синдром; синдром средней черепной ямки; синдром югулярного отверстия; синдром свода черепа; синдром сфеноидального синуса; синдром кавернозного синуса; синдром затылочного отростка).

В. Боли вследствие поражения тел позвонков (атлantoаксиальный синдром; синдром C_7 – Th_1 ; синдром T_{12} – L_1 ; крестцовый синдром).

Г. Боли вследствие опухолевой инвазии нервов (мононеврит, полинейропатия, радикулопатия, лептоменингит, компрессия спинного мозга).

Д. Боли вследствие опухолевого поражения висцеральных оболочек.

Е. Боли вследствие опухолевой инвазии кровеносных и лимфатических сосудов.

Ж. Боли вследствие инфильтрации слизистых оболочек.

2. Боли, опосредованно связанные с опухолью (5–20%): паранеопластические синдромы, постгерпетическая невралгия, венозные тромбозы, пролежни, грибковая инфекция и т.д.

3. Боли, связанные с противоопухолевым лечением (до 25%): последствия хирургического лечения (повреждение нерва, рубцевание, отек), лучевой терапии (фиброз, нейропатия, мукозит), химиотерапии (воспаление, паравазация, мукозиты, нейропатия), противоболевой терапии (запоры).

4. Боли, связанные с сопутствующими заболеваниями (3–10%): артрит, мигрень, стенокардия и т.д.

Следует отметить, что у четверти онкологических пациентов выявляются несколько источников и типов боли.

2.3. ОБСЛЕДОВАНИЕ

Объем обследования онкологических больных с хроническим болевым синдромом зависит от данных анамнеза и выявленных симптомов. Таким образом, план обследования составляется индивидуально для каждого больного. В каждом конкретном случае характер

беседы должен соответствовать ситуации. При оценке больного следует учитывать, что у онкологических больных могут наблюдаться сложные симптомокомплексы, состоящие из различных патологических симптомов, связанных друг с другом (кластеры симптомов), например: боль, слабость и депрессия. Помимо собственно характеристик болевого синдрома, врачу необходимо оценить биологические особенности роста опухоли и их связь с болевым синдромом, результаты противоопухолевого лечения, функцию органов и систем, оказывающих влияние на активность больного и качество его жизни, психосоциальные факторы и психические аспекты, а также предшествующую противоболевую терапию и ее эффективность. Теоретической базой для оценки значимости болевого синдрома является представление о наличии трех обязательных составляющих «болевого поведения»: ограничения нормального функционирования, потребности в терапевтических вмешательствах и болевых эквивалентов (лексика, выражение лица, походка и т.д.). При оценке болевого синдрома следует выяснить локализацию и количество болевых зон, качественные характеристики и интенсивность болевых ощущений, наличие иррадиации; уточняются обстоятельства возникновения боли, ее продолжительность, факторы, усиливающие и ослабляющие болевые ощущения, успех или безуспешность различных видов лечения, реакция больного на это лечение и его результаты, влияние боли на жизнь пациента, а также надежды больного и задачи, которые он ставит перед врачом при лечении. Если больной затрудняется словесно указать локализацию боли, полезно использовать схемы болевых участков тела (рис. 2.2). На схемах изображена передняя, задняя и боковая

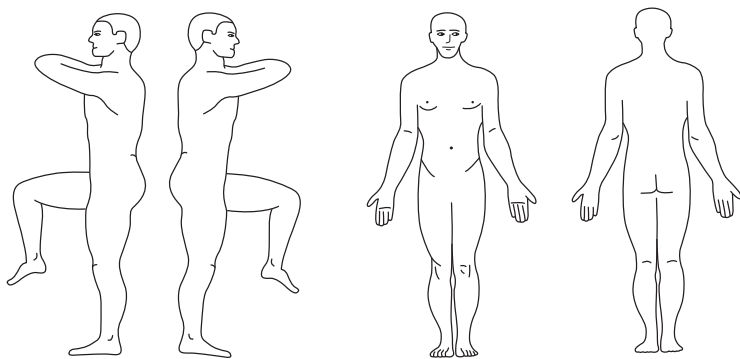


Рис. 2.2. Схема тела для уточнения локализации боли

поверхность тела, и пациент просто заштриховывает места боли. Для описания различных видов боли можно использовать разные цвета или виды штриховки. Такая методика к тому же позволяет уточнить, возникла ли боль в зоне иннервации или она соматическая.

Для оценки интенсивности болевого синдрома целесообразно использовать аналоговые шкалы или письменные опросники (МакГилловский болевой опросник, многофакторный тест повреждения и боли, краткий опросник боли и др.). У детей и лиц, не способных выразить свои ощущения, определенную помощь при оценке боли может оказать использование шкалы, основанной на выявлении опосредованных признаков боли, например выражении лица (рис. 2.3).

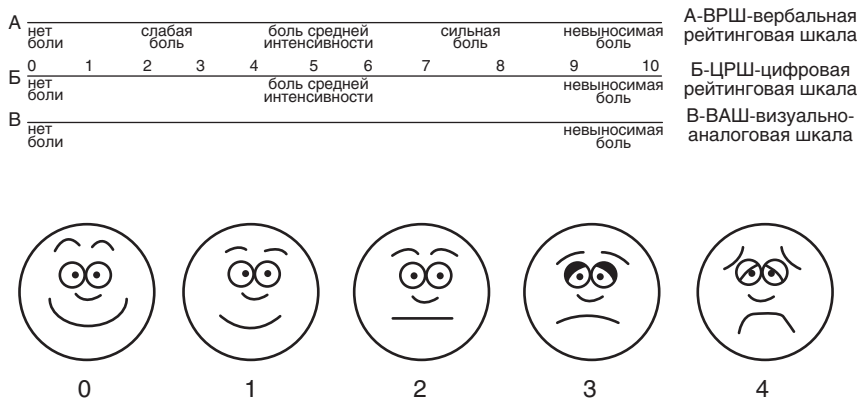


Рис. 2.3. Шкалы для оценки интенсивности боли

Для уточнения этиологии необходимо проанализировать имеющуюся медицинскую документацию для оценки локализации и распространенности опухолевого процесса, наличия осложнений, эффективности и побочных эффектов проводимой противоопухолевой терапии, а также выраженности сопутствующих заболеваний, потенциально сопровождающихся развитием болевого синдрома. Анализ жалоб позволяет уточнить патофизиологические механизмы болевого синдрома. Соматическая ноцицептивная боль описывается

как острая или тупая и часто ноющая. Она может усиливаться при движении и уменьшаться в покое. Боль четко локализована и соответствует вызвавшему ее поражению. Соматическая висцеральная боль описывается как диффузная, глубокая, сжимающая, схваткообразная. Она часто сочетается с вегетативными симптомами (тошнота, рвота, избыточное потоотделение). Характерными являются зоны иррадиации боли. Нейропатическая боль очень часто описывается с трудом из-за незнакомых для пациента ощущений («ползание мурашек», «чувство битого стекла» и т.д.). Для данного вида боли характерны жалобы на простреливающие, острые, пронзающие боли, чаще всего пациенты используют слова «жжение», «удар электрическим током» или «онемение». Неповреждающие раздражения могут восприниматься как болезненные (аллодиния). Считается, что боль носит психогенный характер, когда не удается выявить ни ноцицептивного, ни нейропатического механизмов боли, но имеются выраженные психологические симптомы, соответствующие критериям соматоформного болевого синдрома, депрессии или других психических заболеваний, для которых характерны жалобы на боль. На начальную часть беседы целесообразно пригласить супруга(гу) или других членов семьи, что помогает убедиться в реальности жалоб больного и уточнить некоторые вопросы анамнеза, а также дает некоторые представления о семейных взаимоотношениях и качестве ухода. Следует оценить влияние болевого синдрома на эмоциональный фон и психологический статус, а также на выполнение бытовых и социальных функций. Особое внимание необходимо уделить выявлению признаков депрессии или тревоги. При оценке предшествующей противоболевой терапии необходимо уточнить ее характер (в том числе нелекарственных и нетрадиционных методов лечения), дозы препаратов, схемы введения, продолжительность лечения, эффективность и побочные эффекты, а также наличие опиофобии. Оценка переносимости терапии боли включает определение выраженности побочных эффектов средств и методов лечения. Чаще всего приходится оценивать побочные эффекты по их характеру, выраженности и частоте развития. Выраженность побочных эффектов оценивается по шкале: 0 — нет побочных эффектов, 1 — слабо, 2 — умеренно, 3 — сильно выражены. Частота тех или иных побочных эффектов определяется в процентах, что позволяет сравнить разные методы по их переносимости пациентами. При оценке побочных эффектов медикаментов необходимо иметь в виду, что многие симптомы, сходные с побочным действием лекарств, имеют

место у больных с распространенными формами злокачественных новообразований до начала лечения анальгетиками и связаны с болезнью (плохой аппетит, тошнота, рвота, запоры и др.), что должно быть отмечено. Производится учет симптомов до и в процессе лечения. Проявлением побочного действия лекарств следует считать появление или усиление того или иного симптома с началом терапии.

Оценка качества жизни пациента может быть достаточно объективно проведена по шкале физической активности: 1 — нормальная физическая активность, 2 — незначительно снижена (больной способен самостоятельно посещать врача), 3 — умеренно снижена (постельный режим менее 50% дневного времени), 4 — значительно снижена (постельный режим более 50% дневного времени), 5 — минимальная (полный постельный режим). Для более детальной оценки качества жизни пациента применяется целый комплекс критериев, рекомендуемый Международной ассоциацией по изучению боли, который включает учет социальной активности, профессиональной деятельности, духовности, сексуальных функций, удовлетворенности лечением.

В идеале следует провести полное физическое обследование пациента. В ряде случаев из-за тяжести состояния или значительной выраженности болевого синдрома это бывает крайне затруднительно, поэтому в таких случаях приходится ограничиваться наблюдением за пациентом во время покоя и при переносимой активности с оценкой выражения лица, общей позы, сегментарных поз, диапазона движений, а также силы и чувствительности, пальпацией болезненных участков. При подозрении на иррадиирующие боли нужно исследовать соответствующие системы внутренних органов. Из гуманных соображений сложные и инвазивные инструментальные и лабораторные методы исследования у этого тяжелого контингента больных применяются только по специальным показаниям. Это объясняется тем, что главным для врача в этой ситуации должна быть не постановка развернутого диагноза, а «наилучшее решение» проблем именно этого конкретного пациента. Онкологическим больным с впервые возникшей головной болью или болью в спине показано проведение уточняющих визуализирующих исследований.

На основании диагностических данных устанавливается локализация, причина, тип, интенсивность хронической боли, сопутствующие осложнения и психический статус пациента, что дает возможность определить план дальнейшего лечения.

2.4. ЛЕЧЕНИЕ

Основы методологии лечения боли включают в себя несколько позиций: объяснение больному и членам его семьи причин страдания, изменение образа жизни больного, терапевтическое воздействие на ход болезни, повышение порога болевой чувствительности, воздействие на процессы проведения боли. Лечение острой боли у пациентов, получающих паллиативную помощь, не отличается от такового у пациентов других категорий. Для лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных применяются этиотропная противоопухолевая терапия (хирургическое лечение, лучевая терапия или химиотерапия) и симптоматическая противоболевая терапия. При опухолях, чувствительных к химиотерапии, с помощью последней может быть достигнуто частичное или даже полное купирование болевого синдрома (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Эффективность химиотерапии в облегчении болей при онкологических заболеваниях

Первичная опухоль	Источник и локализация боли	Степень устранения боли
Лейкозы	Периостальная инвазия	+++
Лимфомы	Компрессия спинного мозга	+++
	Парааортальная аденопатия	++++
	Сдавление верхней полой вены	++++
Опухоли головного мозга	Повышенное внутричерепное давление	+ (без кортикостероидов) +++ (в сочетании с кортикостероидами)
Опухоли головы и шеи	Опухолевая язва	++
	Инвазия нервов	++
Множественная миелома	Повышенное медуллярное давление	+++
Рак легкого	Синдром Пенкоуста	+
Рак молочной железы	Инфильтрация грудной стенки	+++
	Костные метастазы	++
	Опухолевая язва	+++
	Отек верхней конечности	+
Рак мочевого пузыря	Боли в малом тазу	+
Колоректальный рак	Боли в животе	+
Рак шейки матки	Перинеальные боли	+
Рак яичка	Парааортальная аденопатия	++

Лучевая терапия является методом выбора при лечении болевого синдрома вследствие первичного или вторичного (метастатического) поражения оболочек головного мозга, черепных нервов и спинного мозга. Наружная лучевая терапия является эффективным методом облегчения боли в костях у 85% больных, при этом полное исчезновение боли отмечают почти 50% пациентов. В случаях множественной локализации очагов боли используется лучевая терапия с расширенным полем облучения или облучением половины тела. Анальгезирующий эффект достигается у 75% пациентов, однако у 10% больных наблюдаются тяжелые побочные эффекты. Также для лечения болевого синдрома, вызванного поражением костей, используется прицельная радиоизотопная терапия препаратами стронция — 89 и самария — 153.

Основой симптоматического лечения хронической боли онкологического генеза у пациентов всех возрастных групп является системная фармакотерапия, которая оказывается эффективной более чем в 80% случаев. Лекарственные препараты, используемые для этих целей, делятся на три категории: неопиоидные анальгетики, опиоидные анальгетики и адъювантные препараты.

2.4.1. Принципы лекарственной терапии хронического болевого синдрома

Принципы фармакотерапии хронического болевого синдрома включают в себя следующие основные положения:

- подход к назначению лечения должен быть индивидуализированным;
- выбор препарата осуществляется в зависимости от патофизиологического типа боли и ее интенсивности;
- лечение осуществляется «по восходящей» в соответствии с «анальгетической лестницей» ВОЗ (рис. 3.4);
- преимущество отдается неинвазивным путям введения препаратов (пероральному или трансдермальному);
- препараты следует назначать «по часам», а не «по требованию»;
- препараты следует назначать в адекватных дозах;
- интервал между введением препарата должен определяться в соответствии с тяжестью боли и особенностями фармакокинетических свойств препарата и его лекарственной формы;
- необходимо предотвращать развитие побочных эффектов;
- следует обеспечить наблюдение за пациентом.

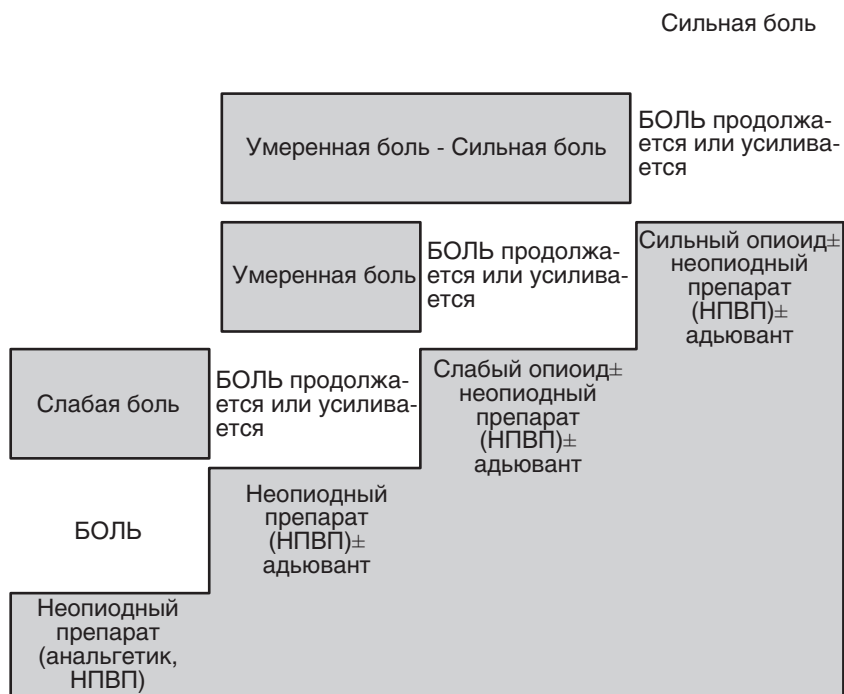


Рис. 2.4. «Анальгетическая лестница» ВОЗ

2.4.2. Лечение ноцицептивной боли

ЛЕЧЕНИЕ СЛАБОЙ БОЛИ

Препаратами выбора при лечении слабой боли являются НПВС и парацетамол (табл. 2.2).

Однократная терапевтическая доза приема НПВС по своей эффективности соответствует в/м введению 5–10 мг морфина. В настоящее время не существует убедительных доказательств того, что один препарат из группы НПВС обладает более высокой эффективностью по сравнению с другими. При выборе конкретного препарата следует учитывать продолжительность его действия, стоимость и побочные эффекты. Преимущество должно отдаваться неинвазивным способам

Таблица 2.2. Нестероидные противовоспалительные средства

Препарат	Средняя разовая терапевтическая доза, мг	Кратность приема в сутки
Неселективные ингибиторы ЦОГ		
Ибупрофен	600	3–4
Кетопрофен	75	3
Напроксен	500	2
Диклофенак натрия	75	2
Пироксикам	20	4
Частично селективные ингибиторы ЦОГ		
Лорноксикам	16	2
Мелоксикам	7,5	4
Селективные ингибиторы ЦОГ-2		
Целекоксиб	200	2

введения препаратов (пероральному или ректальному). Для оценки анальгетической эффективности НПВС адекватным считается недельный непрерывный курс лечения в терапевтической дозе. При усилении боли в течение суток после назначения препарата в полной терапевтической дозе следует рассмотреть вопрос о переходе на следующую ступень «анальгетической лестницы». Замена одного препарата на другой из одной группы нецелесообразна (обычно ротация НПВС производится из соображений переносимости и побочных эффектов). Также не рекомендуется прием комбинированных препаратов. Следует отметить, что НПВС обладают «потолочным эффектом», т.е. увеличение дозы препарата выше определенного значения не сопровождается дальнейшим усилением обезболивающего эффекта, при этом увеличивается риск развития побочных эффектов. В среднем продолжительность адекватного анальгетического действия НПВС сохраняется около двух недель, после чего приходится присоединять адъювантные препараты или назначать опиоидные анальгетики. Наиболее частыми побочными эффектами НПВС являются диспепсия, поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки вплоть до образования язв, кровотечения (вследствие угнетения агрегации тромбоцитов), нарушение функции почек (риск развития анальгетической нефропатии увеличивается при одновременном применении НПВС и парацетамола), а также неблагоприятное воздействие на ЦНС (седация, головокружение и головная боль) (табл. 2.3).

Таблица 2.3. Сравнительный профиль выраженности побочных эффектов НПВС

Препарат	Побочные эффекты со стороны ЖКТ		Нарушение функции тромбоцитов	Нефро-токсичность	Гепато-токсичность
	Диспепсия	Кровотечение			
Ибупрофен	++	+	+	++	+
Кетопрофен	+	+	+	++	++
Напроксен	+++	++	+	++	+
Диклофенак	++	++	+	++	++
Пироксикам	++	+	+	++	+
Лорноксикам	+	+	0	+	+
Мелоксикам	+	+	0	+	+

К факторам риска развития серьезных побочных эффектов, приводящим к тяжелым осложнениям со стороны желудочно-кишечного тракта, являются анамнестические указания на желудочно-кишечное кровотечение, возраст старше 75 лет, наличие язвенной болезни в анамнезе, клинические проявления ИБС. При наличии любого из этих состояний при назначении НПВС обязательно требуется профилактическое назначение гастропротекторов (омепразол 20 мг/сут, ранитидин 300 мг 2 раза в сутки или мизопростол 800 мг/сут). Следует обратить внимание на то, что блокаторы H_2 -рецепторов (ранитидин, фамотидин и т.д.) должны назначаться в двойной дозе, при этом они менее эффективны в профилактике развития НПВС-индуцированных язв желудка.

Кеторолак обладает выраженным анальгетическим эффектом, хотя значительно уступает другим НПВС по противовоспалительному действию. Применяется в разовой дозе 10–30 мг 3–4 раза в сутки. Вследствие риска развития серьезных побочных эффектов продолжительность лечения препаратом не должна превышать 5 дней, поэтому для лечения хронического болевого синдрома применение препарата ограничено.

Парацетамол (ацетаминофен) является препаратом выбора при слабовыраженном чистом болевом синдроме (без сопутствующего воспаления), а также у пациентов с наличием факторов риска развития серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Средняя терапевтическая суточная доза составляет 4 г. Препарат обладает гепатотоксичностью, поэтому его следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени.

Метамизол натрия также может применяться для лечения хронического болевого синдрома. Средняя терапевтическая доза препарата составляет 1000 мг 2–3 раза в сутки. Риск миелотоксичности возрастает при длительном употреблении препарата, чего обычно не наблюдается у пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи, вследствие ограниченной продолжительности жизни.

Флупиртин — ненаркотический анальгетик центрального действия, относящийся к классу селективных активаторов нейронов калиевых каналов (SNEPCO). Наибольшая эффективность препарата продемонстрирована при болях в спине, вызванных повышенным тонусом скелетной мускулатуры. Имеются данные об эффективности препарата при лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных в дозе 100 мг 4–6 раз в сутки. Препарат может применяться при непереносимости НПВС и наличии миофасциальных болей.

ЛЕЧЕНИЕ УМЕРЕННОЙ БОЛИ

Традиционно, в соответствии с «анальгетической лестницей» ВОЗ, для лечения умеренно выраженного болевого синдрома применяется комбинация НПВС со слабыми опиоидами: кодеином или трамадолом (табл. 2.4).

Таблица 2.4. Характеристика препаратов слабых опиоидов для перорального приема

Препарат	Форма выпуска	Продолжительность действия, ч	Начальная доза, мг	Максимальная суточная доза, мг
Дигидрокодеин	Таблетки с контролируемым пролонгированным высвобождением активного вещества 60, 90 и 120 мг	12	60–120	240
Трамадол	Капсулы 50 мг. Капли 100 мг/мл.	6	50–100	400
	Таблетки с контролируемым пролонгированным высвобождением активного вещества 100, 150, 200 мг	12	100	400

Слабые опиоиды характеризуются наличием верхнего предела («потолка») анальгетического эффекта. Продолжительность второй ступени «анальгетической лестницы» составляет у большинства пациентов 30–40 дней, после чего возникает потребность в назначении сильных опиоидов вследствие недостаточного анальгетического эффекта. Назначение комбинированных препаратов для безрецептурного отпу-

ска, содержащих кодеин, не рекомендуется из-за малой дозы кодеина. Следует отметить, что в последнее время широко дискутируется вообще целесообразность второй ступени лечения боли ввиду недостатка убедительных данных об анальгетической эффективности слабых опиоидов, их реальных преимуществах перед сильными опиоидами, наличия «потолочного» эффекта (в том числе за счет частого комбинированного применения с НПВС), а также вследствие фармакоэкономических соображений. Метаболизм кодеина осуществляется системой цитохрома P450, поэтому при его назначении следует учитывать лекарственное взаимодействие. Кроме того, у 10% пациентов с фенотипом CYP2D6*3, CYP2D6*5 и CYP2D6*6 отмечается замедление метаболизма кодеина (превращения его в морфин), поэтому у данной категории больных наблюдается заметное снижение анальгетического эффекта.

Трамадол — опиоидный анальгетик, относится к группе частичных агонистов опиоидных рецепторов. Блокирует обратный захват норадреналина и серотонина в нейрональных синапсах. Обладает низким потенциалом риска развития пристрастия и зависимости. Часто применяется вместе с парацетамолом. Обладает хорошей анальгезирующей активностью, дает быстрый и длительный эффект, наступающий через 15–30 мин и продолжающийся до 6 ч. Доступна пролонгированная форма — трамундин, действие таблеток до 12 ч. Максимальная суточная доза трамадола составляет 400 мг. Основное побочное действие — нарушения со стороны ЦНС в виде головокружения, заторможенности, головной боли, слабости, сонливости, спутанности сознания, диспноэ или парадоксальной стимуляции (нервозности, эйфории, тремора, галлюцинаций). При назначении вместе с нейрореплетиками возможны приступы судорог церебрального генеза. Передозировка проявляется миозом, рвотой, коллапсом, судорогами, апноэ.

ЛЕЧЕНИЕ СИЛЬНОЙ БОЛИ

Препаратами выбора при сильной боли являются сильные опиоиды, характеризующиеся отсутствием верхнего предела («потолка») анальгетического эффекта. В то же время при назначении опиоидов всегда существует баланс между анальгетическим и побочными эффектами. Под чувствительностью к опиоидам понимают анальгезию, которую можно достичь на фоне опиоидного анальгетика, когда доза титруется до максимальной, определяемой либо возникновением непереносимых побочных эффектов, либо приемлемым уров-

нем обезболивания. Увеличение дозы препаратов должно происходить постепенно. Если побочные реакции препятствуют увеличению дозы препарата, считается, что боль относительно нечувствительна к опиоидам. На чувствительность к опиоидам могут оказывать влияние некоторые факторы, включая тип боли (нейропатическая боль часто относительно нечувствительна), преходящий характер боли (эпизодическую боль трудно контролировать), толерантность к опиоидам или прогрессирование заболевания (могут потребоваться очень высокие дозы препаратов) и идиосинкразия к опиоидам (может ограничивать чувствительность). Выбор опиоидного анальгетика определяется целым рядом факторов: прежде всего его доступностью, фармакологическими свойствами, индивидуальными характеристиками пациента, способом введения и соотношением между анальгетическим и побочными эффектами. К сильнодействующим опиоидам, зарегистрированным в Российской Федерации, относятся промедол, просидол, бупренорфин, омнопон, оксидон, морфин и фентанил (табл. 2.5).

Таблица 2.5. Опиоидные анальгетики, зарегистрированные в Российской Федерации

МНН / Состав	Торговое наименование	Лекарственная форма
Дигидрокодеин <i>Dihydrocodeinum</i>	ДГК Континус	Таблетки пролонгированного действия
Пропионилфенилэтоксизтилпиперидин <i>Propionilphenyletoxyethylpiperidine</i>	Просидол	Таблетки защечные
Тримеперидин <i>Trimrperidine</i>	Промедол	Раствор для инъекций
Морфина гидрохлорид + носкапин + папаверина гидрохлорид + кодеин + тебаин	Омнопон	Раствор для инъекций
Морфин <i>Morphine</i>	Морфин Морфина сульфат МСТ Континус	Раствор для инъекций Капсулы пролонгированного действия Таблетки пролонгированного действия
Бупренорфин <i>Buprenorphine</i>	Бупранал Транстек	Раствор для инъекций Пластырь трансдермальный
Бупренорфин + налоксон	Бупраксон	Таблетки подъязычные
Фентанил <i>Fentanyl</i>	Фентанил Дюрогезик Фендивия Фентадол	Раствор для в/в и в/м введения ТТС* ТТС* ТТС*
Оксикодон + налоксон <i>Oxycodon + naloxon</i>	Таргин	Таблетки пролонгированного действия

* Трансдермальная терапевтическая система.

Опиоиды для перорального приема. Препаратом выбора для начала терапии сильными опиоидами является *морфин* для перорального приема. Начальная доза морфина короткой продолжительности действия обычно составляет 5–10 мг каждые 4 часа. В России зарегистрирована таблетированная лекарственная форма морфина сульфата с контролируемым пролонгированным высвобождением активного вещества (MST-continuus) в дозе 10, 30, 60 и 100 мг, с продолжительностью анальгетического эффекта до 12 ч. В качестве промежуточного этапа при переходе со второй на третью ступень «анальгетической лестницы» может быть назначен *просидол*. Это синтетический агонист опиоидных μ -рецепторов, анальгетическое действие которого хорошо проявляется при энтеральном введении, поскольку препарат всасывается через слизистую оболочку ротовой полости. Просидол также оказывает седативное, противокашлевое и спазмолитическое действие. Выпускается в буккальных таблетках по 0,02 г (высшая суточная доза 250 мг). Его достоинства заключаются в наличии буккальной таблетированной формы, минимальных побочных свойствах и хорошей переносимости пациентами. При лечении хронической боли просидол действует в течение 3–5 ч, поэтому число приемов может достигать 5–8 в сутки. Просидол внесен в список жизненно необходимых лекарственных препаратов.

Оксикодон — сильный синтетический опиоид, являющийся основой комбинированного препарата *Таргин*, содержащего дополнительно антагонист опиатных рецепторов налоксон. Оксикодон, имеющий высокий уровень энтеральной биодоступности, всасывается в кишечнике, проходит печеночный барьер и через системный кровоток проникает в структуры ЦНС. Налоксон в силу низкой системной биодоступности при энтеральном введении практически не попадает в системный кровоток, но эффективно блокирует периферические опиатные рецепторы кишечника, чем способствует значительному уменьшению выраженности запоров у пациентов. Таргин выпускается в энтеральных таблетках пролонгированного действия (12 ч), содержащих оксикодон и налоксон в соотношении 2:1 (5 мг/2,5 мг; 10 мг/5 мг; 20 мг/10 мг и 40 мг/20 мг). В дозе 2,5 мг/5 мг таргин используется в начале лечения для индивидуального подбора эффективной суточной дозы препарата. Максимальная суточная доза Таргина составляет 80 мг/40 мг. Препарат рекомендован Европейской ассоциацией паллиативной помощи в качестве анальгетика, который может использоваться со II ступени «анальгетической лестницы ВОЗ» в дозе

до 20 мг/10 мг в сутки и на III ступени в дозах до 80 мг/40 мг в сутки. В 2015 г. таргин был зарегистрирован в России и внесен в список жизненно необходимых лекарственных препаратов.

Трансдермальные формы опиоидов. У пациентов со стабильным болевым синдромом возможно применение трансдермальных лекарственных форм опиоидов. *Трансдермальная терапевтическая система* (ТТС) фентанила (Фендивия®) выпускается в пяти модификациях кожного пластыря различной силы действия, зависящей от площади ТТС. Системы площадью 4,2; 8,4; 16,8; 25,2 и 33,6 см² высвобождают в системный кровоток соответственно 12,5; 25; 50; 75 и 100 мкг фентанила в час, что составляет приблизительно 0,6; 1,2; 1,8 и 2,4 мг/сут. После аппликации ТТС концентрация фентанила в сыворотке постепенно увеличивается в течение первых 12–24 ч и остается относительно постоянной в течение оставшегося периода времени (общее время воздействия равно 72 ч). Равновесная концентрация препарата в сыворотке поддерживается с помощью последующих аппликаций ТТС того же размера. После удаления ТТС содержание фентанила в сыворотке постепенно уменьшается, при этом 50% снижения концентрации происходит в течение приблизительно 17 (от 13 до 22) ч, что объясняется продолжающейся абсорбцией фентанила из подкожного депо. Начальная доза подбирается исходя из предшествующего использования опиоидов, степени толерантности и общего состояния пациента. При переходе от других форм опиоидов к ТТС фентанила необходимо рассчитать суточную потребность в предшествующем опиоидном анальгетике и перевести это количество в эквивалентную анальгетическую дозу ТТС фентанила (табл. 2.6). Начальная оценка максимального обезболивающего эффекта производится не ранее чем через 24 ч после аппликации ТТС фентанила. Установленный промежуток времени обусловлен постепенным повышением концентрации фентанила в сыворотке крови. Исходя из этого, после аппликации начальной дозы ТТС фентанила предыдущая обезболивающая терапия должна отменяться постепенно. ТТС фентанила следует заменять каждые 72 ч. Доза подбирается индивидуально в зависимости от достижения необходимого обезболивающего эффекта. Во время периода титрования дозы фентанила необходимо в первые 12–16 ч после аппликации ТТС продолжать введение ранее использовавшегося опиоида короткой продолжительности действия через каждые 3–4 ч в дозе, составляющей 10–15% от прежней суточной потребности. Если после аппликации начальной дозы адекватное обезболивание не достигнуто, то через 3 дня доза

может быть увеличена. Далее дозу можно увеличивать через каждые три дня. Обычно за один раз доза увеличивается на 25 мкг/ч, однако необходимо учитывать состояние пациента и потребность в дополнительном обезболивании. Для достижения дозы более 100 мкг/ч могут одновременно использоваться несколько ТТС. Периодически при возникновении «прорывов» боли некоторым пациентам могут потребоваться дополнительные дозы опиоидных анальгетиков короткого действия. Основными показаниями к назначению ТТС фентанила являются: наличие проблем, связанных с возможностью перорального приема (тяжелая тошнота и рвота), высокий риск кишечной непроходимости, значительное нарушение абсорбции (наличие фистулы, резецированная или воспаленная тонкая кишка, тяжелая диарея и т.д.), умеренно выраженная хроническая почечная недостаточность (фентанил метаболизируется преимущественно в печени), а также уменьшение психологической нагрузки на пациента, связанной с приемом большого количества таблетированных препаратов.

Другим опиоидным анальгетиком, выпускающимся в трансдермальной лекарственной форме, является *бупренорфин* — полусинтетический дериват алкалоида тебаина, частичный μ -агонист. Существуют трансдермальные лекарственные формы бупренорфина, обеспечивающие высвобождение 35; 52,5 и 70 мкг активного вещества в час, что соответствует суточной дозе препарата 0,8; 1,2 и 1,6 мг (см. табл. 2.6). Клинически значимый уровень анальгезии достигается через 12 ч после аппликации, время полужизни активного вещества составляет 25–27 ч, а для достижения равновесной концентрации необходимо несколько суток. Будучи частичным агонистом, бупренорфин обладает верхним («потолочным») пределом анальгетического эффекта, поэтому переводить на него пациентов, получающих большие дозы морфина, не рекомендуется ввиду опасности развития синдрома отмены. Так же как и в случае применения ТТС фентанила, во время периода титрования дозы бупренорфина необходимо использовать пероральные опиоиды короткой продолжительности действия.

Опиоиды для парентерального введения. Парентеральное введение опиоидов оправдано в тех случаях, когда необходимо добиться быстрого анальгетического эффекта или пациент в силу ряда обстоятельств не может получать препараты перорально. В первом случае применяется болюсное введение короткодействующих препаратов подкожно, внутримышечно или внутривенно. Во втором случае предпочтительным видом парентерального введения опиоидов является

внутривенное или подкожное введение опиоидов в виде непрерывной инфузии. Хороший эффект наблюдается при использовании контролируемой пациентом анальгезии. Препаратом первого ряда для парентерального введения является морфин. Промедол и омнопон, а также буторфанол не рекомендуются для длительного лечения хронического болевого синдрома.

Таблица 2.6. Эквивалентные дозы лекарственных форм морфина, ТТС фентанила и бупренорфина

ТТС фентанила, мкг/ч	Трансдермальный бупренорфин, мкг/ч	Пероральный морфин, мг
12,5		30
25	35	60
	52,5	90
50	70	120
75		180
100		240

Титрование дозы опиоидов. Одним из основных принципов назначения опиоидов является применение «по часам». В то же время при составлении схемы лечения следует учитывать необходимость введения дополнительных к базовой дозе, так называемых «спасительных доз» препаратов короткого действия (перорально или парентерально), обычно составляющих от 5 до 15% от общей суточной дозы базовой терапии. При необходимости введения 4–6 «спасительных доз» следует увеличить дозу базовой опиоидной терапии не менее чем на 30–50% от предыдущей.

Ротация опиоидов. Под ротацией опиоидов понимают замену одного опиоида на другой с целью повышения соотношения польза/риск. Основным показанием к ротации является возникновение резистентных к лечению побочных эффектов (особенно это касается нарушения когнитивных способностей, галлюцинаций, миоклонуса и тошноты) при достижении адекватного уровня анальгезии. Другим показанием является возникновение резистентности к опиоиду, которая определяется не только отсутствием анальгетического эффекта, но также и побочных эффектов, несмотря на быстрое увеличение дозы препарата. Для сильных опиоидов не характерна абсолютная перекрестная толерантность, поэтому попытка ротации в этом случае оправдана. Ротация возможна между всеми чистыми агонистами

опиоидов. В настоящее время не существует каких-либо четко установленных рекомендаций по выбору опиоидов при ротации, обычно учитываются их фармакологические свойства и относительные противопоказания. Ротация производится с учетом эквивалентных доз (табл. 2.7).

Таблица 2.7. Эквивалентные дозы при ротации опиоидов

Препарат	Лекарственная форма	Доза, мг/сут							
Промедол	Ампулы	120–160							
Просидол	Таблетки буккальные, ампулы	120–160	161–250						
Омнопон	Ампулы	60	60–100	101–160					
Морфина гидрохлорид	Ампулы	40	40–70	71–100	101–120				
Морфина сульфат	Таблетки	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

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ОПИОИДНОЙ ТЕРАПИИ

При лечении хронической боли высокой интенсивности следует учитывать, что аналгезия — лишь одно из многочисленных свойств опиоидов. В эффективных аналгетических дозах морфин и его аналоги могут вызывать седацию, снижение физической активности, тошноту, рвоту, запоры, задержку мочи и другие нежелательные побочные явления, ухудшающие самочувствие и качество жизни больного (табл. 2.8).

Таблица 2.8. Побочные эффекты при лечении сильными опиоидами

Распространенные побочные эффекты	Редкие побочные эффекты
Запоры Тошнота Седация Угнетение сознания Галлюцинации Усиленное потоотделение Сухость во рту	Задержка мочеиспускания Кожный зуд Делирий Миоклонус Гиперальгезия Судороги Угнетение дыхания

Общие принципы борьбы с побочными эффектами включают.

1. Активную профилактику.
2. Изменение режима дозирования или способа введения.
3. Замену препарата (ротация опиоида).
4. Применение лекарственных средств, устраняющих побочные эффекты.
5. Использование способа введения, который сводит к минимуму концентрацию лекарства в зоне возможного развития побочного действия.

Запоры. Запоры являются наиболее частым постоянным побочным эффектом при длительном лечении опиоидными препаратами. Активная профилактика развития запоров предполагает перед назначением опиоидов рекомендовать увеличение потребления жидкости и содержания в рационе клетчатки. Лекарственная профилактика заключается в назначении препаратов сенны в сочетании с размягчителями стула (докузат натрия). Цель терапии заключается в достижении эффективной и безболезненной дефекации ежедневно или через день. При отсутствии эффекта от стимулирующих слабительных в максимальных терапевтических дозах рекомендуется добавить осмотические (лактолоза) и/или солевые (магnezия) слабительные. Возможно применение очистительных клизм. При резистентных запорах следует рассмотреть возможность замены опиоида (ТТС фентанила реже вызывает запоры). Данные о применении малых доз антагонистов опиоидных рецепторов (наллоксона) для лечения запоров весьма противоречивы, поэтому данный метод пока нельзя рекомендовать для широкого применения в клинической практике.

Тошнота. Тошнота развивается примерно у четверти больных, получающих терапию опиоидами. Как правило, профилактические меры перед началом терапии не требуются, обычно развитие тошноты и рвоты являются преходящим побочным эффектом. Выбор средства для лечения тошноты определяется индивидуально в зависимости от наличия относительных противопоказаний ввиду сопутствующих заболеваний или предполагаемого лекарственного взаимодействия. Для этой цели применяются антигистаминные препараты (дифенгидрамин, меклизин), антипсихотики (галоперидол, прометазин), метоклопрамид, антагонисты серотониновых рецепторов (гранисетрон, ондансетрон) и кортикостероиды. Препараты могут применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации.