

C.I. Ripamonti, E. Bandieri, F. Roila от имени Рабочей группы по созданию рекомендаций Европейского общества медицинской онкологии

Обезболивание в онкологической практике

Клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии

В данной публикации использованы уровни доказательств, рекомендуемые Американским обществом клинической онкологии (табл. 1).

Таблица 1. Доказательства результатов клинических испытаний	
Уровень	Характеристика
I	Доказательства получены благодаря метаанализу большого количества хорошо спланированных контролируемых исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных и ложноотрицательных результатов
II	Доказательства основаны на данных не менее одного хорошо спланированного экспериментального исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложноотрицательных результатов
III	Доказательства основаны на данных хорошо спланированных экспериментальных исследований. Нерандомизированные контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т. д.
IV	Доказательства основаны на данных хорошо спланированных неэкспериментальных исследований. Непрямые сравнительные, описательные корреляционные исследования и описания клинических случаев
V	Доказательства основаны на описании клинических случаев и примеров
Доказательства лечебных рекомендаций	
Класс	Характеристика
A	Доказательства I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровней доказательств
B	Доказательства II, III или IV уровней, в целом считающиеся устойчивыми
C	Доказательства II, III, IV уровней, в целом считающиеся неустойчивыми
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Эпидемиология боли

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2008 г. было выявлено 12 667 470 новых случаев онкологических заболеваний. С учетом этого можно прогнозировать, что в 2020 г. количество больных с впервые диагностированными злокачественными опухолями превысит 15 млн человек (H. Frankish, 2003). M. van den Beuken – van Everdingen и соавт. (2007) выполнили систематический обзор литературы (1966–2005), в котором оценивали распространенность болевого синдрома в зависимости от типа и стадии опухолевого процесса. Согласно данным этого обзора, удельный вес лиц, страдающих от боли, среди курабельных пациентов сопоставим с таковым среди инкурабельных. Так, распространенность болевого синдрома при запущенной, терминальной или метастатической, стадии опухоли составляет 64%, на фоне противоопухолевой терапии – 59%, после успешного лечения – 33%. Кроме того, как показали в систематическом обзоре литературы за 1994–2007 г. S. Deandrea и соавт. (2008), около половины больных онкологического профиля получают недостаточно эффективную анальгетическую терапию, причем на этот показатель значительно влияют дизайн и особенности клинического центра, в котором проводили исследование.

Результаты работ, недавно выполненных в Италии (M. Costantini et al., 2009), а также в 11 европейских странах и Израиле (H. Breivik et al., 2009), подтвердили, что болевой синдром отмечается на всех – ранних и метастатических – стадиях опухолевого процесса, а доля пациентов, у которых боль полностью контролировать не удается, достаточно велика и варьирует от 56,0 до 82,3%. G. Arolone и соавт. (2009) осуществили проспективное исследование, в котором, используя индекс контроля над болью (Pain Management Index – PMI), оценивали адекватность анальгетической терапии при онкологической патологии. Исследование проводилось в 110 центрах, специализирующихся на противоопухолевой и/или анальгетической терапии (онкологические/противоболевые/паллиативные центры или хосписы). Было включено 1802 стационарных и амбулаторных больных с верифицированным диагнозом солидной

опухолью на запущенной/метастатической стадии. Оказалось, что неадекватную анальгетическую терапию получали 25,3% пациентов (от 9,8 до 55,3%). Исследования прошлых лет свидетельствовали об относительно низкой распространенности болевого синдрома при гемобластазах: его регистрировали у 5% пациентов с лейкемией и у 38% больных лимфомой (K. Foley, 1985). Тем не менее, по современным данным, при лейкемии и лимфоме боль испытывает существенно большая часть пациентов, причем не только те, кому осталось жить лишь несколько месяцев (83%) (M. Costantini et al., 2009), но и те, у кого заболевание только диагностировано и кому проводят активную противоопухолевую терапию (M. Morselli et al., 2009). Таким образом, не вызывает сомнений, что от боли, обусловленной онкологической патологией, страдают миллионы больных.

Доказательные данные. У пациентов онкологического профиля оценка выраженности болевого синдрома и его терапия играют исключительно важную роль на всех стадиях заболевания. Несмотря на это, обезболивание у таких пациентов адекватным пока признать нельзя (согласованное мнение экспертов).

Оценка пациента с болевым синдромом

По данным литературы (I. Higginson, F. Murtagh, 2010; R. Portenoy, M. Koh, 2010), у большинства пациентов со злокачественной опухолью в запущенной стадии отмечаются два типа болевого синдрома, причины которого могут быть различны. В 69% случаев выраженность этой боли такова, что нарушает повседневную активность человека (F. Larue et al., 1995). В таблице 2 приведены рекомендации по методически корректной и полной оценке пациента с болевым синдромом. Первый шаг на пути к эффективному индивидуализированному обезболиванию состоит в тщательной и систематической самооценке боли, выполняемой с помощью специально разработанных валидизированных шкал. Наиболее часто используются визуально-аналоговая, вербальная оценочная и цифровая оценочная шкалы.

Таблица 2. Рекомендации по оценке пациента с болевым синдромом	
1. Оцени исходно и в динамике болевой синдром	
• Детализируй особенности боли – ее характер, локализацию, время возникновения, длительность, выраженность, провоцирующие и купирующие (облегчающие) факторы, изменения с течением времени	
• Выяви сопутствующие симптомы	
• Узнай, какие используются анальгетики, а также каковы их эффективность и переносимость	
2. Оцени исходно и в динамике клинический статус пациента	
• Выясни адекватность обследования – физического (полнота/специфичность), биохимического и/или рентгенологического (специфичность)	
• Установи, влияет ли боль на повседневную активность, трудоспособность, общение с другими людьми, сон, аппетит, половую жизнь и настроение	
• Узнай, как болезнь и ее лечение изменяют физические, психологические и социальные условия жизни	
• Выясни, кто ухаживает за пациентом. Оцени его психологический статус и социальное окружение; степень осознания своей болезни и качество жизни; наличие тревоги, депрессии, суицидальных мыслей; душевное спокойствие и духовные потребности	
• Выяви наличие и оцени тяжесть объективных и субъективных (соматического и/или психического генеза) симптомов, сопровождающих болевой синдром	
• Оцени функциональный статус	
• Выясни, есть ли наркофобия	
3. Оцени исходно и в динамике свою способность общаться с пациентом и его семьей	
• Находи время, чтобы общаться с пациентом и его семьей. Это позволит понять их нужды	

Доказательные данные. Выявление болевого синдрома, а также его динамика на фоне лечения требуют регулярной оценки. С этой целью можно использовать визуально-аналоговую, вербальную оценочную или цифровую оценочную шкалы (V, D).

Пожилые возраст, трудности, испытываемые при общении, а также когнитивные нарушения, свойственные последним дням жизни, – все это ограничивает

способность пациента к самооценке боли. В то же время не существует доказательств того, что перечисленные выше состояния делают боль менее тягостной. Если у пациента отмечается когнитивный дефицит, распознать болевой синдром (но не оценить его выраженность) можно, основываясь на наблюдении за поведенческими реакциями и внешними проявлениями дискомфорта. С этой целью оценивают мимику, телодвижения, отдельные слова и тембр голоса, изменения в межличностном общении и повседневной активности (S. Kaasalainen, 2007; D. Gordon et al., 2005; R. van Herk et al., 2007). В современной литературе приводится описание разнообразных шкал, однако ни одна из них не была валидизирована для нескольких разных языков (R. van Herk et al., 2007).

Доказательные данные. У пациентов с когнитивными нарушениями для распознавания болевого синдрома показано проводить наблюдение за поведенческими реакциями и внешними проявлениями дискомфорта (согласованное мнение экспертов).

Поскольку у пациентов онкологического профиля боль тесно связана с психологическим дистрессом, последний также нуждается в оценке. Так, психологический дистресс снижает порог восприятия боли, а плохо контролируемая боль вызывает выраженный психологический дистресс.

Доказательные данные. Оценке подлежат все, в т. ч. психологические, компоненты болевого синдрома (II, V).

Общие принципы обезбоживания

Пациент с любой стадией заболевания должен принимать участие в проведении анальгетической терапии. Его следует извещать о том, что до и во время диагностического вмешательства может возникнуть боль. Помимо этого, пациенту нужно объяснить, что боль бывает следствием злокачественного новообразования либо противоопухолевой терапии. Больных необходимо поощрять к тому, чтобы они делились с врачом и/или медицинской сестрой своими переживаниями, впечатлениями об эффективности лечения, а также рассказывали о любых побочных реакциях терапии. Пациент не должен думать, что опиаты показаны только умирающим (C. Reid et al., 2008). В противном случае высок риск наркофобии. Участие больного в проведении анальгетической терапии облегчает общение с ним, а кроме того, благотворно влияет на восприятие боли (R. de Wit et al., 1997).

Доказательные данные. Пациентов следует информировать о возможности развития болевого синдрома и методах борьбы с ним. Нужно всячески поощрять активное участие больных в проведении анальгетической терапии (II, V).

Чтобы предупредить возникновение боли, анальгетики необходимо вводить по часам. При этом учитывают период полувыведения, биодоступность и длительность действия назначаемых лекарственных средств.

Доказательные данные. При хроническом болевом синдроме анальгетики вводят систематически, через определенные промежутки времени. Назначение лекарств «по требованию» неприемлемо (V, D).

Нужно подобрать удобный режим дозирования медикаментов, причем если пациент находится дома, то он сам либо члены его семьи должны уметь этот режим корректировать. Данные требования легко выполнимы при пероральном приеме лекарства, поэтому такой путь введения считается наиболее предпочтительным (WHO, 1996; NCCN, 2009; G. Hanks et al., 2001).

Доказательные данные. У онкологических пациентов для купирования боли следует использовать пероральные анальгетики, которые должны рассматриваться как средства выбора (IV, C).

Требуется оценить и купировать так называемые прорывы боли (ПБ), под которыми понимают переходящее усиление стабильной и хорошо контролируемой

Продолжение на стр. 22.

C.I. Ripamonti, E. Bandieri, F. Roila от имени Рабочей группы по созданию рекомендаций Европейского общества медицинской онкологии

Обезболивание в онкологической практике

Клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии

Продолжение. Начало на стр. 21.

(«фоновой») боли (R. Portenoy, N. Hagen, 1990; S. Mercadante et al., 2002). ПБ возникают внезапно, длятся непродолжительное время и, как правило, имеют значительную интенсивность. Распространенность ПБ достаточно высока и колеблется от 20 до 80% (S. Mercadante et al., 2002; E. Bruera et al., 1992). Столь существенные отличия можно объяснить индивидуальными особенностями контингентов больных, которых включали в соответствующие исследования, а кроме того, отсутствием общепринятых диагностических критериев ПБ.

Доказательные данные. Контроль над ПБ достигается не повседневной анальгетической терапией, а ситуативным назначением обезболивающих препаратов в дозах, требуемых для купирования выраженного болевого синдрома (V, D).

Выбор конкретного медикамента, его дозы и пути введения нужно основывать на индивидуальных потребностях пациента, определяемых, главным образом, интенсивностью болевого синдрома (табл. 3). При этом в каждом случае врач должен соблюдать баланс между терапевтическим эффектом и риском побочного действия лекарства. Дозы анальгетика, необходимые для того, чтобы купировать боль, являются адекватным индикатором доз, в которых препарат нужно назначать для постоянной терапии (R. Portenoy, N. Hagen, 1990; S. Mercadante et al., 2002). В некоторых ситуациях может потребоваться парентеральное введение опиатов. К таким случаям относят невозможность перорального приема лекарства (из-за тяжелой рвоты, кишечной непроходимости, выраженной дисфагии, угнетения сознания); недостаточный анальгетический эффект пероральной формы препарата, что вызывает необходимость быстрого увеличения его дозы; развитие побочных эффектов, обусловленных пероральным приемом опиата.

Степень «анальгетической лестницы» ВОЗ	Счет по цифровой оценочной шкале	Анальгетики выбора
I (слабая боль)	<3	Парацетамол или НПВП
II (умеренная боль)	3-6	Слабые опиаты ± парацетамол или НПВП
III (выраженная боль)	>6	Сильные опиаты ± парацетамол или НПВП

Анальгетическая терапия

В 1986 г. экспертами ВОЗ для пациентов онкологического профиля был предложен принцип обезболивания, основанного на пошаговом трехступенчатом алгоритме («анальгетическая лестница»). Согласно этому алгоритму, последовательность назначения препаратов определяется интенсивностью болевого синдрома: от ненаркотического анальгетика до слабого, а затем сильнодействующего опиата (WHO, 1986). Даже спустя 10 лет после издания первой редакции «Программы анальгетической терапии в онкологии» ее основные принципы остались неизменными (WHO, 1996). В соответствии с рекомендациями ВОЗ у пациентов онкологического профиля краугольным камнем анальгезии являются опиаты. Данные средства классифицируют в зависимости от их способности купировать слабую, умеренную и выраженную боль. Интенсивность болевого синдрома можно оценивать с помощью цифровой шкалы так, как это показано в таблице 3. В то же время довольно часто интенсивность боли градируют несколько иначе, считая, что на слабую боль указывает счет ≤4, на умеренную – 5-6 и выраженную – ≥7 (R. Serlin et al., 1995). Опиаты можно комбинировать с ненаркотическими анальгетиками (например, с парацетамолом) либо НПВП и адьювантными средствами (D. Lussier, R. Portenoy, 2006; C. Ripamonti, E. Bandieri, 2009).

Доказательные данные. Начинать обезболивание следует с того препарата, который предусмотрен соответствующей ступенью «анальгетической лестницы» ВОЗ (II, V).

Боль должна быть купирована еще до того, как будет произведена ее окончательная оценка. У большинства пациентов онкологического профиля можно достичь вполне приемлемого обезболивания с помощью комплексного подхода, включающего специфическую противоопухолевую терапию, парентеральные анальгетики, а также прочие неинвазивные методы, например психологическое воздействие и реабилитацию.

Купирование слабой боли

Для купирования слабой боли широко используют ненаркотические анальгетики, в частности парацетамол или НПВП (табл. 4). По данным исследований, в которых у больных онкологического профиля изучалась эффективность однократного приема НПВП, эти средства по своему анальгетическому действию превосходят плацебо. В настоящее время нет доказательств того, что какой-либо НПВП обладает по своей эффективности либо безопасности преимуществами перед другими препаратами, относящимися к этой же группе (E. McNicol et al., 2009). В одном рандомизированном клиническом испытании (РКИ), которое включало небольшое количество онкологических пациентов, получавших сильнодействующие опиаты, было показано, что парацетамол уменьшает боль и улучшает самочувствие (M. Stockler et al., 2004); тем не менее подтвердить эти результаты в других исследованиях не удалось.

Доказательные данные. Парацетамол и НПВП являются лекарственными средствами, эффективно купирующими слабый болевой синдром (I, A).

Название лекарственного вещества	Наиболее часто используемые формы, содержание в них вещества	Начало действия, мин	Побочные эффекты	Максимальная суточная доза
Парацетамол	Таблетки и суппозитории по 500-1000 мг	15-30	Гепатотоксичность	4 × 1000 мг
Ацетилсалициловая кислота	Таблетки по 500-1000 мг	15-30	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции, антиагрегантный эффект	3 × 1000 мг
Ибупрофен	Таблетки по 200-400-600 мг; таблетки с замедленным высвобождением вещества по 800 мг; гели местного действия	15-30; 120+	Поражение желудочно-кишечного тракта и почек	4 × 600 мг; 3 × 800 мг (для таблеток с замедленным высвобождением вещества)
Кетопрофен	Таблетки по 25-75 мг; таблетки с замедленным высвобождением по 100-150-200 мг	30+	Поражение желудочно-кишечного тракта и почек	4 × 75 мг; 2 × 200 мг
Диклофенак	Таблетки по 25-50-75 мг; таблетки с замедленным высвобождением вещества по 100 мг	30-120	Поражение желудочно-кишечного тракта и почек	4 × 50 мг; 2 × 100 мг
Мефенамовая кислота	Капсулы по 250-500 мг	30+	Поражение желудочно-кишечного тракта и почек	4 × 500 мг
Напроксен	Таблетки по 250-375-500 мг	30+	Поражение желудочно-кишечного тракта и почек	4 × 500 мг; 2 × 500 мг

Парацетамол и НПВП относятся к числу широко используемых обезболивающих средств, которые у пациентов онкологического профиля можно применять на любой ступени «анальгетической лестницы» ВОЗ. Длительный прием НПВП либо селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 требует тщательного и непрерывного наблюдения (Joint Formulary Committee, 2007), поскольку данные препараты могут вызвать тяжелые побочные реакции, особенно желудочно-кишечные кровотечения, тромбоцитопатию и почечную недостаточность. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 повышают риск тромботических сердечно-сосудистых событий (European Medicines Agency), не защищая при этом от развития почечной недостаточности.

Доказательные данные. Парацетамол и/или НПВП, если их назначение не противопоказано, являются лекарственными средствами, которые обладают эффективностью, во всяком случае кратковременной, при болевом синдроме любой выраженности (I, A).

Купирование умеренной боли

Традиционно (WHO, 1996) пациенты, испытывающие боль умеренной интенсивности, получают комбинированный препарат, который содержит парацетамол, ацетилсалициловую кислоту или НПВП + слабодействующий опиат с быстрым высвобождением вещества (кодеин, дигидрокодеин, трамадол, пропоксифен) (табл. 5). Использование препаратов на II ступени «анальгетической лестницы» ВОЗ сталкивается с рядом проблем. Одна из них заключается в отсутствии убедительных доказательств того, что слабые опиаты действительно эффективны. Так, метаанализ, основанный на результатах нескольких РКИ (E. Eisenberg et al., 1994), не смог продемонстрировать каких-либо преимуществ комбинации ненаркотических анальгетиков и слабых опиатов перед монотерапией одними ненаркотическими анальгетиками. Более того, ни в одной работе до сих пор не удалось доказать, что средства II ступени более эффективны, чем препараты I ступени (Agency for Healthcare Research and Quality, 2001). Согласно данным неконтролируемых исследований, у большинства пациентов средства II ступени эффективны на протяжении лишь 30-40 дней. Последующий перевод больных на препараты III ступени вызван не столько побочными реакциями, сколько недостаточным обезболивающим действием средств II ступени (V. Ventafridda et al., 1987). Другая проблема вызвана «эффектом потолка», свойственным слабым опиатам. Сущность данного эффекта состоит в том, что при достижении определенной пороговой дозы ее дальнейшее

Название лекарственного вещества	Наиболее часто используемые формы, содержание в них вещества	Относительная эффективность*	Длительность действия, ч	Максимальная суточная доза	Стартовая доза
Дигидрокодеин	Таблетки с замедленным высвобождением по 60-90-120 мг	0,17	12	240 мг	60-120 мг
Кодеин	Таблетки по 15-30-60 мг		4-6	360 мг	15-60 мг
Трамадол	Капли по 100 мг в мл капсулы по 50 мг	0,1-0,2	2-4	400 мг	50-100 мг
	Таблетки с замедленным высвобождением вещества по 100-150-200 мг	0,1-0,2	12	400 мг	50-100 мг

Примечание: * эффект препарата сравнивался с таковым морфина для перорального приема.

увеличение приводит не к усилению анальгетического действия, а к появлению побочных реакций. Многие эксперты предлагают пропускать II ступень «анальгетической лестницы» ВОЗ и рекомендуют назначать низкие дозы морфина уже на ранних этапах лечения. Результаты нескольких весьма любопытных исследований, специально изучавших этот вопрос (F. Marinangeli et al., 2004; M. Maltoni et al., 2005; S. Mercadante et al., 2006), оказались неубедительными, что было следствием как малого объема и недостаточной репрезентативности выборки, так и относительно низкой мощности статистического анализа. Таким образом, существует необходимость в проведении РКИ, которое бы оценило целесообразность использования II ступени «анальгетической лестницы» ВОЗ.

Доказательные данные. Для купирования боли умеренной интенсивности показано назначение слабых опиатов (например, кодеина, трамадола или дигидрокодеина) в комбинации с ненаркотическими анальгетиками (III, С). Альтернативным подходом может служить прием сильнодействующих опиатов в сочетании с ненаркотическими анальгетиками (III, С).

Купирование выраженной боли

Сильнодействующие опиаты (табл. 6) являются основой анальгетической терапии у пациентов онкологического профиля с выраженным болевым синдромом. В некоторых странах адекватное обезболивание невозможно из-за того, что доступ к опиатам либо полностью отсутствует, либо сопряжен со значительными трудностями (N. Cherny et al., 2010). В Европе к числу наиболее распространенных сильнодействующих опиатов относятся морфин, метадон, оксикодон, гидроморфон, фентанил, алфентанил, бупренорфин, героин, леворфанол и оксиморфон (С. Ripamonti, E. Bandieri, 2009; С. Ripamonti, С. Vareggi, 2010). В последние годы в некоторых странах возросло использование оксикодона, а также накожных пластырей с фентанилом и бупренорфином (E. Bandier et al., 2009). В то же время в методологически безупречных сравнительных исследованиях не удалось выявить такой опиат, который бы имел более высокую эффективность либо характеризовался бы лучшей переносимостью, чем морфин.

Таблица 6. Сравнительная характеристика некоторых сильнодействующих опиатов, применяемых для купирования выраженной боли (III ступень «анальгетической лестницы» ВОЗ)

Название лекарственного вещества	Путь введения	Относительная эффективность ¹	Максимальная суточная доза	Стартовая доза
Морфина сульфат	Пероральный	1,0	Верхний предел отсутствует ²	20-40 мг
Морфин	Внутривенный	3,0	Верхний предел отсутствует ²	5-10 мг
Оксикодон	Пероральный	1,5-2,0	Верхний предел отсутствует ²	20 мг
Гидроморфон	Пероральный	7,5	Верхний предел отсутствует ²	8 мг
Накожный пластырь с фентанилом	Трансдермальный	+4,0 ³	Верхний предел отсутствует ²	12 мкг/ч ⁴
Бупренорфин	Пероральный	75,0	4 мг	0,4 мг
	Внутривенный	100,0	3 мг	0,3-0,6 мг
Накожный пластырь с бупренорфином	Трансдермальный	+4,03	140 мкг/ч	17,5-35,0 мкг/ч
Метадон	Пероральный	4,0-8,0-12,0 ⁵	Верхний предел отсутствует ²	10 мг
Никоморфин	Пероральный	1,0	20 мг	5 мг
	Внутривенный	3,0	20 мг	5 мг

Примечания.
¹ Эффект препарата сравнивался с таковым морфина для перорального приема. Оценка относительной эффективности, по данным разных работ, может быть неодинаковой, а кроме того, подвержена значительным индивидуальным колебаниям. Таким образом, перевод пациента с одного анальгетика на другой нужно проводить весьма осторожно, причем новый препарат следует назначать в несколько меньшей дозе.

² Максимальная доза определяется феноменом тахифилаксии.

³ Рассчитана с учетом изменения размерности «мг/сут» на «мкг/ч».

⁴ С этой формы препарата анальгетическую терапию, как правило, не начинают (доза 12 мкг/ч примерно соответствует 30 мг/сут морфина сульфата перорально).

⁵ Значения указаны для сопоставления с разными дозами морфина, а именно: 4 – <90 мг/сут; 8 – 90-300 мг/сут; 12 – >300 мг/сут.

Начиная с 1977 г. в хосписах и центрах паллиативного лечения многих стран мира при выраженном болевом синдроме в качестве средства выбора стали использовать пероральные формы морфина. Это объясняется высокой анальгетической эффективностью препарата, его хорошей переносимостью, удобством применения и невысокой стоимостью. Кроме того, морфин – единственный наркотический анальгетик, который включен ВОЗ в перечень лекарств, необходимых для лечения взрослых и детей, испытывающих боль (WHO, 2007).

Доказательные данные. У пациента онкологического профиля с выраженным болевым синдромом средством выбора являются пероральные формы морфина (IV, D).

Хотя наркотические анальгетики рекомендуют назначать, как правило, перорально, тем не менее при выраженном болевом синдроме, требующем неотложного купирования, опиаты можно вводить и парентерально (подкожно или внутривенно), в т. ч. в нарастающих дозах. Эквивалентная доза средства, вводимого парентерально, составляет одну треть от дозы того же препарата, который пациент принимает внутрь. Коэффициент относительной эффективности пероральной формы морфина (в сопоставлении с его парентеральной – подкожной или внутривенной – формой) зависит как от индивидуальных особенностей больного, так и от конкретных обстоятельств, потребовавших введения анальгетика (G. Hanks et al., 1987; R. Kaiko, 1988). При переводе пациента с пероральной на парентеральную форму морфина дозу препарата уменьшают в 3 раза, что позволяет сохранить анальгетический эффект на прежнем уровне. В последующем может возникнуть необходимость в увеличении либо, напротив, снижении дозы лекарства (E. Kalso, A. Vainio, 1990).

Доказательные данные. Морфин, введенный внутривенно (II, A) либо подкожно (IV, C), по своей анальгетической эффективности в 2-3 раза превосходит морфин, принятый в той же дозе перорально.

В проведении спинномозговой анестезии нуждается лишь небольшая доля (1-2%) больных онкологического профиля. К ним относятся лица, испытывающие боль, рефрактерную к стандартной терапии, либо те пациенты, у которых возникли дозозависимые побочные эффекты анальгетика (D. Zech et al., 1995). Результаты исследований J. Myers и соавт. (2010), T. Smith и соавт. (2002), E. Kalso и соавт. (1996), а также наличие в исследовании T. Smith и соавт. (2002) систематической ошибки (С. Ripamonti, С. Brunelli, 2003) дают основание утверждать, что место спинномозговой анестезии в обезболивании пациентов онкологического профиля пока не определено. Следовательно, для решения этого вопроса необходимо проведение хорошо спланированных и незаангажированных РКИ. Альтернативой морфину, принимаемому внутрь, могут служить гидроморфон и оксикодон, которые выпускают в виде пероральных форм с обычным и модифицированным высвобождением вещества.

Трансдермальные формы фентанила и бупренорфина лучше использовать для тех пациентов, которые нуждаются в постоянном приеме опиатов. Кроме того, эти препараты обычно показаны больным с нарушением глотания, плохой переносимостью морфина либо неудовлетворительным комплайенсом к проводимой терапии. Поскольку бупренорфин является лишь частичным агонистом опиоидных рецепторов, его применение не рассматривается в Практическом руководстве NCCN по лечению болевого синдрома у взрослых больных онкологического профиля (NCCN, 2009). Тем не менее данное средство востребовано при необходимости обезбоживания у пациентов со сниженной функцией почек либо больных, находящихся на программном гемодиализе (R. Boger, 2006; S. Mercadante, E. Arcuri, 2004). В этих случаях уменьшать дозу препарата не нужно, поскольку превращение бупренорфина в норбупренорфин (метаболит, активность которого в 40 раз превышает таковую исходного вещества) происходит преимущественно в печени. Вполне приемлемой альтернативой бупренорфину является метадон. Однако у разных лиц такие характеристики препарата, как период полувыведения из плазмы и длительность действия, могут значительно варьировать; соответственно, впервые назначить пациенту метадон может лишь тот врач, у которого есть необходимые теоретические познания и опыт применения этого лекарства на практике. Допустима стартовая комбинация

сильнодействующих опиатов с ненаркотическими анальгетиками (III ступень «анальгетической лестницы» ВОЗ).

Доказательные данные. У больных со сниженной функцией почек применение любого опиата нужно осуществлять с осторожностью, уменьшая его дозу и кратность введения (IV, С). Бупренорфин – наиболее безопасный наркотический анальгетик, являющийся препаратом выбора у пациентов с хронической болезнью почек IV-V стадии, т. е. у лиц с расчетной скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин (IV, С).

Замену одного опиата другим проводят для того, чтобы повысить эффективность купирования боли и/или улучшить переносимость терапии. Этот подход практикуется, несмотря на отсутствие необходимой доказательной базы (S. Mercadante, E. Bruera, 2006). Врач, который меняет препарат, должен знать эквивалентные дозы различных наркотических анальгетиков (С. Ripamonti, E. Bandieri, 2009).

Режим назначения и титрация дозы

Для достижения эффекта дозу опиата необходимо титровать как можно быстрее. Титрация представляет собой процесс, во время которого дозу опиата быстро доводят до такой, которая, обеспечивая адекватное купирование болевого синдрома, не вызывает при этом возникновения опасных либо плохо переносимых побочных эффектов. Форма морфина с обычным высвобождением вещества характеризуется коротким периодом полувыведения и показана как в фазу титрации, так и для купирования эпизодов ПБ. Пациентам, испытывающим выраженную боль, титрацию дозы проводят внутривенными формами препарата (табл. 7) (J. Harris et al., 2003).

У каждого больного распределять дозу препарата нужно таким образом, чтобы адекватная анальгезия поддерживалась на протяжении суток, а в случае внезапного обострения боли можно было бы ввести «прорывную» дозу лекарства. Следует учитывать, что «прорывная» доза, как правило, эквивалентна 10-15% суточной дозы опиата. Если в течение дня пациент нуждается более чем в 4 «прорывных» дозах, необходимо корректировать базисную терапию, которая осуществляется наркотическим анальгетиком с медленным высвобождением вещества. При введении «прорывных» доз отдают предпочтение лекарствам, действие которых наступает быстро, но длится непродолжительное время. По окончании периода титрации пациентам показаны опиаты с медленным высвобождением вещества.

Таблица 7. Титрация дозы внутривенно вводимого морфина у больных онкологического профиля с выраженным болевым синдромом (J. Harris et al., 2003)

Дизайн исследования и особенности обследованной популяции	Путь введения и стартовая доза морфина	Последующие дозы и пути введения морфина	Результаты
РКИ: 62 амбулаторных пациента, которым опиаты ранее не вводили. Выраженность боли ≥ 5 по цифровой оценочной шкале. Группы рандомизации: 1) в/в морфин (n=31); 2) п/о морфин с обычным высвобождением вещества (n=31)	В/в группа: 1,5 мг болюсно каждые 10 мин до купирования боли либо появления побочных эффектов. П/о группа: 5 мг (у лиц, не получающих опиаты) или 10 мг (у лиц, получающих слабые опиаты) каждые 4 ч. Доза «спасения» – та же, но препарат вводится через каждый час	В/в группа: пероральный морфин через каждые 4 ч в дозе, подобранной в процессе внутривенного введения лекарства (соотношение внутривенной и пероральной доз 1:1). Доза «спасения» – та же, но препарат вводится через каждый час. П/о группа: схема, аналогичная вышеприведенной	Доля пациентов, у которых удалось достичь удовлетворительного купирования боли: <ul style="list-style-type: none"> • через 1 ч: в/в группа – 84%, п/о группа – 25% (p<0,001); • через 12 ч: в/в группа – 97%, п/о группа – 76% (p<0,001); • через 24 ч: в обеих группах доля лиц сопоставима. Медиана дозы, необходимой для купирования боли: в/в группа – 4,5 мг (1,5-34,5 мг), п/о группа – 7,2 мг (2,5-15,0 мг). Средняя доза, назначаемая по достижении стабилизации во в/в группе, – 8,3 мг (2,5-30,0 мг). Клинически значимые побочные эффекты не зарегистрированы

Примечания: в/в – внутривенный; п/о – пероральный.

Продолжение на стр. 24.

C. I. Ripamonti, E. Bandieri, F. Roila от имени Рабочей группы по созданию рекомендаций Европейского общества медицинской онкологии

Обезболивание в онкологической практике

Клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии

Продолжение. Начало на стр. 21.

Доказательные данные. В клинической практике дозу опиата рекомендовано титровать с помощью перорального введения морфина (форма с обычным высвобождением вещества). Препарат вводят каждые 4 ч, а для купирования ПБ – каждый час (доза «спасения») (IV, C). При переводе больного на прием морфина в виде формы с медленным высвобождением вещества следует учитывать также количество препарата, которое потребовалось для терапии «спасения» (IV, C).

Коррекция побочных эффектов наркотических анальгетиков

У многих пациентов прием опиатов вызывает появление таких побочных эффектов, как запор, тошнота, рвота, задержка мочи, зуд и поражение центральной нервной системы (гиперсомния, когнитивные нарушения, расстройства сознания, галлюцинации, миоклонические судороги, а также – редко – опиатзависимые гипералгезия или аллодиния). Иногда уменьшения выраженности рефрактерных побочных эффектов достигают снижением дозы наркотического анальгетика. Это, в свою очередь, становится возможным при дополнительном назначении еще одного обезболивающего препарата или применении альтернативных методов, например проводниковой анестезии либо лучевой терапии. Другим подходом является длительное введение антиэметиков в случае тошноты, слабительных при запорах, нейролептиков при расстройствах сознания, психостимуляторов при гиперсомнии. Однако некоторые побочные реакции обусловлены накоплением токсических метаболитов. Следовательно, замена одного опиата другим и/или выбор иного пути введения лекарства могут способствовать тому, что в процессе титрации будет достигнута адекватная анальгетическая доза, а нежелательные эффекты не возникнут. Такой подход может предупредить поражение центральной нервной системы, в частности индуцированную опиатами гипералгезию/аллодинию (N. Cherny et al., 2001). Для купирования признаков случайной передозировки наркотических анальгетиков применяют короткодействующий антагонист опиатов налоксон, который вводят внутривенно.

Лучевая терапия

Лучевую терапию рассматривают как специфический и единственно эффективный метод анальгезии при болевом синдроме, обусловленном костными метастазами. Кроме того, лучевая терапия применяется у больных с опухолевым сдавлением нервов и метастазами в головной мозг. Согласно данным систематического обзора Н. McQuay и соавт. (2008), лучевая терапия длительностью 1 мес полностью купировала боль в костях у 27% пациентов, а у 42% уменьшила ее выраженность минимум на половину. Данный эффект не зависел от стадии процесса, которая регистрировалась на момент включения больного в исследование.

Оценка радиоизотопной терапии была осуществлена в систематическом обзоре М. Roche и соавт. (2006), которым удалось получить лишь слабые доказательства того, что кратко- или среднесрочное (1-6 мес) применение этого метода уменьшает выраженность боли (схемы приема анальгетиков не менялись). В нескольких РКИ, включавших небольшое количество пациентов, было показано, что радиоизотопы уменьшают выраженность болевого синдрома при раке молочной железы (R. Sciuto et al., 2001) и раке легкого (A. Leondi et al., 2004). В то же время у больных с гормонрезистентным раком предстательной железы были получены неоднозначные результаты (S. Nan et al., 2002).

Доказательные данные. Все пациенты, у которых болевой синдром, резистентный к медикаментозной терапии, вызван костными метастазами, должны быть осмотрены врачом-онкологом для решения вопроса о необходимости терапии внешним облучением либо радиоизотопами (II, B).

Бисфосфонаты и костная боль

Бисфосфонаты являются одним из средств стандартного лечения гипокальциемии, а также профилактики костных переломов при некоторых видах злокачественных опухолей. Существуют убедительные доказательства того, что бисфосфонаты обладают анальгетическим эффектом у пациентов с болевым синдромом, вызванным костными метастазами (R. Wog, P. Wiffen, 2004). Тем не менее бисфосфонаты не следует рассматривать как альтернативу общепринятым методам обезболивания. Назначение препаратов этой группы возможно лишь после профилактики стоматологических осложнений, которые могут развиться на фоне терапии этими средствами (C. Ripamonti et al., 2009; M. Dimopoulos et al., 2009). После внутривенного введения первых доз бисфосфоната возможно появление либо усиление болевого синдрома, поэтому в таких случаях необходим прием еще одного анальгетика (например, парацетамола) или увеличение дозы базисного препарата, используемого для обезболивания.

Доказательные данные. Бисфосфонаты назначают в комплексной терапии больных – как не испытывающих боль, так и страдающих от боли, обусловленной костными метастазами (II, B). До назначения бисфосфонатов необходимо провести меры по предупреждению стоматологических осложнений, которые могут возникнуть на фоне данной терапии (III, A).

Терапия резистентного и нейропатического болевого синдрома

Некоторые пациенты, у которых не удалось достичь адекватного купирования боли, отмечают улучшение от методов инвазивной анестезии либо нейрохирургических вмешательств. Получены многочисленные доказательства эффективного применения при резистентном болевом синдроме кетамин (антагонист N-метил-D-аспартата – NMDA), используемого в дозах, меньших, чем того требует проведение обычной анестезии. Нейропатическая боль – как обусловленная опухолевой инфильтрацией, так и вызванная паранеопластической либо лекарственной полинейропатией, – не всегда купируется введением одних лишь наркотических анальгетиков. Длительно персистирующий болевой синдром нейропатического генеза может привести к возникновению ряда психологических проблем, характеризующихся определенной спецификой. К настоящему времени известно лишь небольшое количество работ, изучавших эту проблему непосредственно у больных онкологического профиля. Информация, касающаяся патофизиологии нейропатической боли, в основном получена в исследованиях, которые проводились с участием пациентов без злокачественных опухолей, поскольку принято считать, что обе группы больных сопоставимы. Согласно данным систематических обзоров литературы (P. Tan et al., 2010; T. Saarto, P. Wiffen, 2007), и трициклические антидепрессанты, и противосудорожные средства могут эффективно купировать нейропатическую боль (P. Tan et al., 2010; P. Wiffen, H. McQuay et al., 2005; P. Wiffen, S. Collins et al., 2005) даже в том случае, если для этих препаратов показатель NNT (количество пациентов, которых нужно пролечить, чтобы достичь эффекта у одного больного) составляет от 3 до 5. Известно 2 систематических обзора литературы, в которых специально исследована эффективность противосудорожных средств в купировании нейропатической боли. Один из этих обзоров посвящен габапентину (P. Wiffen, H. McQuay et al., 2005), другой – нескольким различным препаратам (P. Wiffen, S. Collins et al., 2005).

У пациентов онкологического профиля, страдающих от нейропатической боли, возможно комбинированное применение ненаркотических/наркотических анальгетиков с трициклическими антидепрессантами/противосудорожными средствами (табл. 8). Эффективность и переносимость такой терапии требует периодического контроля. При

Таблица 8. Некоторые средства адъювантной терапии нейропатического болевого синдрома

Название лекарственного вещества	Наиболее часто используемые формы, содержание в них вещества	Фармакологическая группа	Седативный эффект	Допустимые колебания суточной дозы
Амитриптилин	Таблетки по 25-50 мг	Антидепрессант	+++	50-200 мг
Кломипрамин	Таблетки по 10-75 мг	Антидепрессант	+	50-200 мг
Нортриптилин	Таблетки по 10-25 мг	Антидепрессант	+	50-225 мг
Флуоксетин	Таблетки по 20 мг	Антидепрессант	+	20-80 мг
Дулоксетин	Таблетки по 30-60 мг	Антидепрессант	+	60-120 мг
Карбамазепин	Таблетки по 200-400 мг	Противосудорожное средство	+	400-1600 мг
Габапентин	Таблетки по 200-300-400-800 мг	Противосудорожное средство	++	900-3600 мг
Прегабалин	Таблетки по 25-50-75-100-150-200-300 мг	Противосудорожное средство	+	150-600 мг
Галоперидол	Капли, таблетки, ампулы	Нейролептик	+	3-20 мг
Хлорпромазин	Капли, таблетки, суппозитории, ампулы	Нейролептик	+	25-200 мг

Примечание. Обычно антидепрессанты и нейролептики, используемые как адъюванты к наркотическим анальгетикам, эффективны в минимальных суточных дозах. В то же время при тяжелой депрессии, а также в случае психозов могут потребоваться максимальные дозы этих препаратов.

компрессии нервных стволов следует назначать глюкокортикоиды. Доказано, что у взрослых больных внутривенное введение лидокаина и пероральный прием мексилетина купируют нейропатическую боль лучше, чем плацебо. Следовательно, данные препараты могут быть с успехом использованы у определенных категорий пациентов (V. Challapalli et al., 2005).

Доказательные данные. Для купирования нейропатического болевого синдрома необходимо назначать трициклические антидепрессанты либо противосудорожные средства. При этом нужно мониторировать возникновение побочных эффектов (I, A).

Рефрактерный болевой синдром у пациентов в агональном состоянии

Полученные в последнее время данные свидетельствуют о том, что от 53 до 70% онкологических больных в последние месяцы и дни жизни нуждаются в модификации терапии опиатами (E. Vruoga et al., 1990; N. Cherny et al., 1995). Иногда боль, которую незадолго до своей смерти испытывают пациенты, считается рефрактерной. На самом деле корректная констатация рефрактерности болевого синдрома возможна лишь в том случае, если стандартная анальгетическая терапия не обеспечивает адекватного обезболивания; сопровождается чрезмерно выраженными и крайне тягостными острыми либо хроническими побочными реакциями; вынуждает искать другие методы купирования боли. В этой ситуации единственно эффективным подходом может оказаться седативная терапия. Тем не менее до того, как назначить седативные средства, нужно проанализировать все возможные причины страдания. Этот анализ проводит консилиум, в котором, кроме лечащего врача, должны участвовать психиатр, психолог и лица, ухаживающие за пациентом по поручению религиозной общины. Как правило, больным вводят опиаты, нейролептики, бензодиазепиновые транквилизаторы, барбитураты и пропофол. Начинать лечение следует с титрации дозы препарата, доводя ее до такой, которая обеспечивает адекватное обезболивание. В последующем нужно убедиться, что эффективность анальгезии сохраняется на должном уровне.

Перевел с англ. Глеб Данин

