

В. А. Семенченя, О. М. Конопацкова, Е. А. Валах

# **НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

**Методические рекомендации  
для врачей**

**Саратов  
2014**



В. А. Семенченя, О. М. Конопацкова, Е. А. Валах

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ  
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ  
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

**Методические рекомендации для врачей**

УДК 616-006.6-052-009.7-036.12-08 (075.9)

ББК 55.6+51.1 (2) 2я75

**В. А. Семенченя, О. М. Конопацкова, Е. А. Валах**

В методических рекомендациях рассмотрены вопросы диагностики и современной методологии лечения хронического болевого синдрома онкологического генеза. Приведена характеристика основных фармакологических средств, показаны преимущества и недостатки медикаментозной терапии хронического болевого синдрома, побочные эффекты, осложнения и способы профилактики этих осложнений.

Рекомендации предназначены для использования в работе врачей онкологов, терапевтов, хирургов и других специальностей, занимающихся лечением болевого синдрома.

**Рецензенты:**

доктор мед. наук, профессор А. С. Толстокоров (Саратовский медицинский университет им. В. И. Разумовского)

доктор мед. наук, профессор Е. П. Куликов (Рязанский медицинский университет им. И. П. Павлова)

© В. А. Семенченя, О. М. Конопацкова, Е. А. Валах, 2014

© Саратовский медицинский университет, 2014

© ГУЗ «Областной онкологический диспансер № 1», 2014

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Борьба с хроническим болевым синдромом — одна из приоритетных задач современного здравоохранения. Экспертный комитет ВОЗ по снятию раковой боли и активному поддерживающему уходу в 1990 г. заявил, что «Свобода от боли должна рассматриваться как право каждого ракового больного, а доступность болеутоляющих — как выражение уважения к этому праву» (рис. 1).

### Важные постулаты ВОЗ\* (Opioids and Palliative Care on the WHO EML(c), Geneva, 8 April 2013)

- Доступность морфина и двух альтернативных опиоидов — необходимое требование для адекватной терапии боли у детей и взрослых пациентов
- Паллиативная помощь — для широкого круга заболеваний, а не только при раке!

\* Willem Scholten. 19th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 2013

*Рисунок 1. Основные требования ВОЗ к обезболивающей терапии*

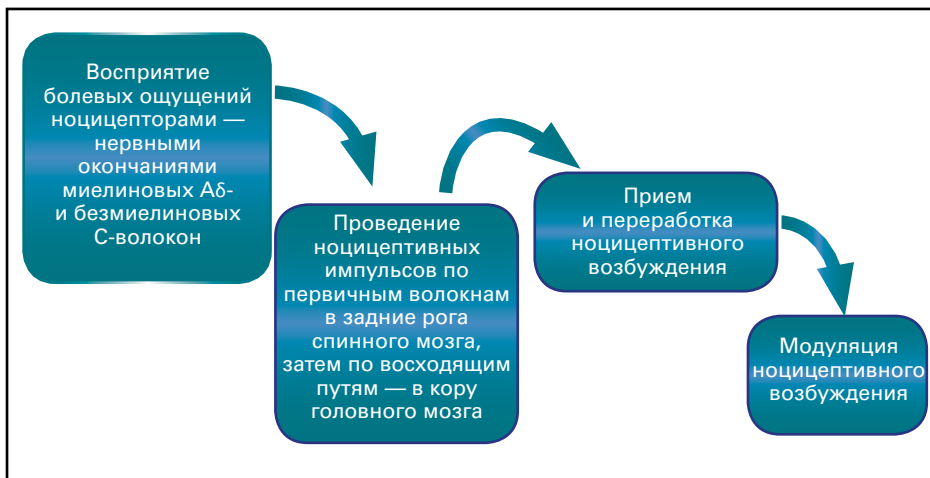
В ноябре 2011 года утвержден Федеральный закон Российской Федерации N323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором впервые отмечено, что паллиативная медицинская помощь — необходимая и неотъемлемая часть системы здравоохранения.

**Паллиативная помощь** — это комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчения других тяжелых проявлений заболевания, в целях улучшения качества и увеличения продолжительности жизни неизлечимо больных граждан (Ст. 36 ФЗ № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).

## ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

**Боль** — эволюционно выработанный типовой процесс, возникающий в результате действия на организм ноцицептивных (повреждающих) факторов или ослабления антиноцицептивной системы. Это физиологический феномен, необходимый для нормальной жизнедеятельности и информирующий нас о вредных воздействиях, представляющих потенциальную опасность для организма.

В настоящее время наиболее распространено определение боли, предложенное Международной ассоциацией по изучению боли (IASP, 1994): «Боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое терминами такого повреждения».



*Рисунок 2. Нейрофизиологические основы боли*

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 (20,2%), легкого (15,9%), толстой кишки (12,5%), молочной железы (10,8%), гениталий (6,6%). На начальной стадии рака боль встречается у 30–40% больных, в стадии распространения — у 60–70%, при генерализации опухолевого процесса боль зафиксирована у 90% больных.

У пациентов с диагнозом «рак» болевой синдром на 20–25% чаще, чем у больных, страдающих другими заболеваниями (рис. 3).

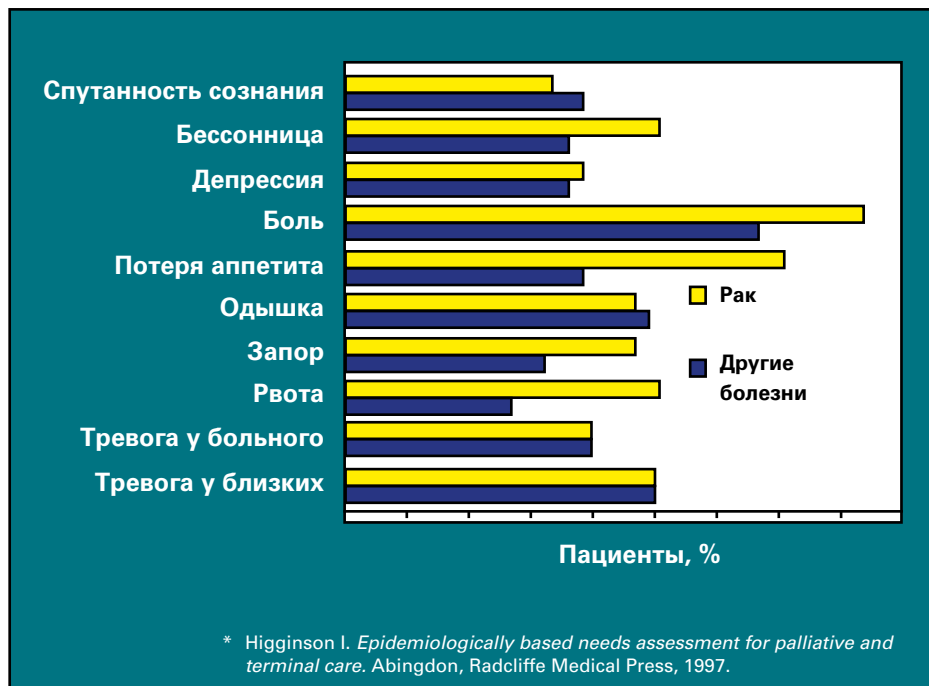


Рисунок 3. Распространенность патологических симптомов в течение финального года жизни

Важную роль в правильном выборе тактики лечения хронической боли онкологического генеза играет диагностика причин, патогенетического типа и интенсивности боли, а также контроль эффективности проводимых лечебных мероприятий на этапах курации пациента.

Диагностику следует проводить простыми неинвазивными методами, оценивая интенсивность боли, показатели качества жизни пациента и переносимость применяемых лекарственных средств.

**Анамнез хронической боли** играет определяющую роль в установлении диагноза: давность, интенсивность, локализация, тип, факторы, усиливающие или уменьшающие боль, применявшиеся ранее средства лечения боли и их эффективность. Дополнительное значение имеет клинический осмотр пациента: характер и распространенность злокачественного процесса; физический, неврологический и психический статус пациента.

**Оценка интенсивности боли** проводится наиболее просто и удобно для исследователя и пациента применением шкалы вербальных оценок: 0 — боли нет, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная и 4 — самая сильная боль. Эта шкала позволяет количественно оценить динамику болевого синдрома в процессе лечения.

**Оценка качества жизни** пациента может быть объективно проведена по шкале физической активности: 1 — нормальная физическая активность, 2 — незначительно снижена (больной способен самостоятельно посещать врача), 3 — умеренно снижена (постельный режим менее 50,0% дневного времени), 4 — значительно снижена (постельный режим более 50,0% дневного времени), 5 — минимальная (полный постельный режим).

**Оценка переносимости терапии** боли включает определение выраженности побочных эффектов средств и методов лечения: 0 — нет побочных эффектов, 1 — слабые, 2 — умеренно выражены и 3 — побочные эффекты выражены сильно. Чаще всего приходится оценивать побочные эффекты анальгетиков по их характеру, выраженности и частоте развития. Неопиоидные анальгетики и различные неспецифические противовоспалительные препараты (НСПВП) могут приводить к раздражению и эрозивным изменениям слизистой оболочки желудка, геморрагическим осложнениям, гранулоцитопении, аллергическим реакциям кожи. Для опиоидных анальгетиков это тошнота (рвота), седация (сонливость), слабость (адинамия), снижение аппетита, запоры, головокружение, сухость во рту, реже — дисфория, дезориентация, галлюцинации, кожный зуд, затрудненное мочеиспускание, при передозировке — глубокая общая центральная депрессия. Зрачки на фоне хронического приема опиатов сужены до точечных. Учет симптомов производится до и в процессе лечения.

**Оценка физического статуса пациента.** Показатели общего физического состояния пациента могут быть использованы в разном объеме в зависимости от условий (стационар или дом): масса тела в динамике, клинические показатели кровообращения (АД, ЧСС, ЭКГ), общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, рентгенологическое исследование и др.

Тест на опиоидную зависимость при длительной (свыше месяца) терапии опиоидными анальгетиками представляет большой научный интерес, но у онкологических больных обычно не применяется, поскольку может привести к развитию острого абстинентного синдрома и устранению анальгезии.



## ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Основой лечения является системная фармакотерапия.

### **Принципы медикаментозной терапии:**

- терапевтический режим лечения болевого синдрома должен быть индивидуальным для каждого больного, с внимательным отношением ко всем деталям лечебного процесса, а также с одновременным использованием психотерапевтических методов лечения;
- добиваться устранения или значительного облегчения боли;
- приоритет отдавать неинвазивным формам лекарственных средств;
- анальгетики применяют «по восходящей»;
- препараты должны даваться больным регулярно, строго по часам, а не по требованию, вводить очередную дозу препарата до прекращения действия предыдущей для предупреждения появления боли;
- необходимо проводить постоянное динамическое наблюдение за больными, чтобы убедиться в достижении обезболивающего эффекта;
- осмотр пациента должен проводиться 1 раз в 3–4 дня, для того чтобы убедиться в достижении желаемого анальгетического эффекта и/или для своевременного выявления побочных эффектов или токсического действия препарата;
- побочные эффекты анальгетиков следует предупреждать и в случаях их возникновения — адекватно лечить.

В соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ, лечение опиоидными анальгетиками проводится больным с умеренным или сильным хроническим болевым синдромом в соответствии с «Трехступенчатой лестницей обезболивания ВОЗ».

**1 ступень** = ненаркотический анальгетик + адьювантное средство

**2 ступень** = слабый опиоид + адьювантное средство

**3 ступень** = сильный опиоид + адьювантное средство

Логическая стратегия лечения боли при этом такова: применение комплекса препаратов на одной ступени проводится до тех пор, пока не исчерпан эффект более простых анальгетиков, затем переходят на следующую ступень.

### **Способы фармакотерапии хронической боли**

1. На первой ступени лечения хронической боли слабой интенсивности применяются ненаркотические анальгетики (неопиоиды). При лечении боли успешно используются нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, парацетамол, ибупрофен, напроксен, кетанол, индометацин, кеторол).

При необходимости добавляют адьювантные препараты. К адьювантным средствам относят препараты, обладающие собственными полезными эффектами (антидепрессанты, глюкокортикоиды, проти-

воспалительные средства), препараты, корректирующие побочные эффекты наркотических анальгетиков (например, нейролептики при тошноте и рвоте), усиливающие их анальгетическое действие, например, клонидин, антагонисты кальция. Адъювантные средства назначают по показаниям: в частности, трициклические антидепрессанты и антиконвульсанты показаны при нейропатической боли, дексаметазон — при повышенном внутричерепном давлении, боли в костях, прорастании или сдавлении нервов, компрессии спинного мозга, растяжении капсулы печени. Следует, однако, отметить, что эффективность адъювантных средств еще должна быть доказана.

2. На второй ступени лечения хронической боли у онкологических больных, когда боль усиливается, несмотря на повышение дозы препаратов первой ступени, используются слабые опиаты (кодеин, трамадол, трамал). Оптимальным анальгетиком 2-й ступени является синтетический опиоид — агонист опиоидных рецепторов — трамадола гидрохлорид (трамал). Разовая доза трамадола — 50–100 мг, максимальная суточная доза — 400–500 мг. Главные преимущества трамадола — отсутствие опасных побочных действий, присущих анальгетикам центрального действия, минимальная вероятность развития резистентности и лекарственной зависимости даже при длительном лечении. Анальгетический эффект трамадола развивается к 30 минуте и продолжается 5–6 часов. Наиболее частыми побочными проявлениями центрального действия трамадола являются преходящая сонливость, тошнота, сухость во рту. Однако их выраженность обычно не превышает степени «легкой» и не требует отмены препарата. Трамадол можно с успехом применять в течение нескольких недель или даже месяцев. Трамадол имеет двойное обезболивающее действие — частично он действует как опиоид, частично как блокатор пресинаптического обратного захвата моноаминов (подобно трициклическим антидепрессантам, поэтому вместе с ними трамадол не назначается), два механизма обезболивающего эффекта действуют синергически. Применяют также комбинированные препараты, представляющие собой комбинацию слабых опиоидов (кодеин, гидрокодон, оксикодон) с ненаркотическими анальгетиками (ацетилсалициловая кислота). Комбинированные препараты имеют потолочный эффект, привносимый их ненаркотическим компонентом. Прием препаратов осуществляют каждые 4–6 часов.
3. В тех случаях, когда применение ненаркотических анальгетиков, слабых опиатов не дает должного эффекта, и боль продолжает усиливаться, осуществляется переход к использованию препаратов третьей ступени, т. е. сильных опиатов. К их числу относятся просидол, норфин (но-пен, бупренорфин), морфин, MST-Continus, фендивия и т. д. (рис. 4).

МНН/Состав (русский, латынь)	Торговое наименование	Лекарственная форма
Дигидрокодеин (Dihydrocodeinum)	ДГК Континус	табл. пролонг.
Тримеперидин (Trimeperidinum)	Промедол	р-р д/и, табл.
Пропионилфенилэтоксипиперидин (Propionilphenyletoxaethylpiperidinum)	Просидол	табл. защечные
Состав: Кодеин + Морфин + Носкапин + Папаверина гидрохлорид + Тебаин (Codeinum + Morphinum + Noscapinum + Papaverini hydrochloridum + Tebainum)	Омнопон	р-р п/к
Морфин (Morphinum)	Морфин Морфина сульфат МСТ Континус	р-р д/и р-р п/к капс. пролонг.
Бупренорфин (Buprenorphinum)	Бупранал Транстек	р-р д/и ТТС
Фентанил (Phentanylum)	Дюрогезик Луналдин Фендивия Фентадол Фентанил	ТТС табл. сублингв. ТТС ТТС р-р в/в и в/м, р-р д/и

*Рисунок 4. Наркотические средства, разрешенные к обороту в Российской Федерации (список II)*

**Промедол (тримеперидин)** является опиоидным агонистом. Анальгетический потенциал промедола составляет около 1/3 от морфина, поэтому промедол не обладает достаточной продолжительностью и эффективностью при тяжелой хронической боли. Инъекции промедола эффективны не более 2–4 часов.

**Просидол** — отечественный синтетический опиоидный агонист, отличается хорошей переносимостью пациентами и редко вызывает серьезные побочные эффекты, которые аналогичны вызываемым трамалом. Суточная доза колеблется от 60 до 240 мг, продолжительность успешной терапии может достигать нескольких месяцев. Подбор оптимальной разовой дозы начинается путем последовательного защечного введения 1–2–3 (не более) таблеток с интервалом 30 мин. в случае недостаточной анальгезии после первой и второй доз (без проглатывания!). Недостатком просидола является его кратковременный эффект — в среднем 4 ч, а число приемов в сутки составляет 4–8 раз.

Промедол и просидол следует рассматривать как промежуточные анальгетики между 2-й и 3-й ступенями «обезболивающей лестницы».

**Бупренорфин** — отличается более высоким, чем у морфина, анальгетический потенциал (30:1) и более продолжительный анальгетический эффект (6–8 ч). Для бупренорфина характерен так называемый «потолочный» эффект: увеличение дозы свыше 3,6 мг/сут. не сопровождается усилением

аналгезии, что считается его основным недостатком при лечении хронического болевого синдрома. Целесообразно назначать бупренорфин в подъязычных таблетках 0,2 мг. Разовая доза подбирается титрованием (последовательный прием 1–2–3 табл. (не более)) с оценкой эффекта через каждые 30 мин. Максимальная суточная доза — 3,0 мг. Побочные эффекты менее выражены, чем у морфина. При хорошей эффективности и переносимости может применяться месяцами. Таблетки бупренорфина эффективны только при полном всасывании в ротовой полости (без проглатывания!). В случае установления начальной анальгетической разовой дозы не выше 0,6 мг можно продолжить терапию (суточная доза составит 1,8 мг). При неэффективной начальной разовой дозе 0,6 мг или достижении в процессе терапии бупренорфином суточной дозы 3 мг следует назначить вместо бупренорфина морфина сульфат или фентанил трансдермальный.

**Морфин** является классическим представителем опиоидных анальгетиков-агонистов мю-рецепторов. Морфин быстро всасывается как при приеме внутрь, так и при подкожном введении. Действие развивается через 10–15 мин. при подкожном введении и через 20–30 мин. после перорального введения. Действие однократной дозы продолжается 4–5 ч.

Морфин для лечения тяжелой хронической боли онкологического генеза целесообразно назначать в виде таблеток ретард морфина сульфата (МСТ-континус), прием которых осуществляется 2 раза в сутки (утром и перед сном), что удобно для пациентов. При назначении морфина после терапии другими опиоидами следует учитывать соотношение их анальгетических потенциалов. При неэффективности дозы трамала 400 мг/сут. суточная доза МСТ будет составлять не менее 40–60 мг; при дозе просидола 240 мг/сут. — до 80–90 мг/сут.

При длительной терапии дозу морфина приходится постепенно увеличивать в связи с развивающейся толерантностью к опиоиду, а также с усилением болевого синдрома по мере прогрессирования онкологического процесса. Толерантность проявляется обычно на 3-й неделе терапии укорочением периодов аналгезии или снижением ее эффективности. В этих случаях при удовлетворительной переносимости препарата его разовую дозу повышают на 10–30 мг/сут.

Побочные эффекты морфина (тошнота, рвота, запоры, сильная седация, дезориентация и др.) могут лимитировать назначение его в анальгетической дозе. В этих случаях по показаниям назначают соответствующие симптоматические средства (одновременно с началом терапии морфином назначают противорвотные (метоклопрамид), слабительные и др., позволяющие продолжить терапию).

По современным представлениям, при терапии интенсивной хронической боли онкологического генеза оптимальным следует считать назначение продленных лекарственных форм опиоидов сильной потенции — морфина

и фентанила, которые отвечают современным принципам противоболевой фармакотерапии.

Наиболее качественно выполнять вышеперечисленные принципы лечения боли позволяют трансдермальные терапевтические системы (ТТС) в виде пластырей, обеспечивающие непрерывное введение опиоидов через кожу в течение 72 ч, которые нашли широкое применение в мировой практике.

ТТС с фентанилом отличаются хорошим уровнем переносимости, вызывая в качестве побочных эффектов тошноту, запоры и сонливость, частота которых ниже, чем при использовании эквивалентных доз морфина сульфата. Риск развития психической зависимости при применении ТТС у пациентов с интенсивной хронической болью, в принципе, значительно меньше, по сравнению с применением парентерально вводимых опиоидов.

Роль трансдермального применения фентанила подтверждена в недавно опубликованных рекомендациях Европейской Ассоциации паллиативной помощи (ЕАРС):

- ТТС с фентанилом могут быть рассмотрены в качестве средств выбора среди сильных опиоидов, применяемых на III ступени обезболивания;
- отмечено превосходство препаратов для трансдермального применения в отношении снижения риска нежелательных реакций, таких как развития запора;
- большая безопасность и предпочтительность использования ТТС с фентанилом у пациентов, ранее не получавших сильные опиоиды (так называемые «опиоиднаивные» пациенты):
- ТТС с фентанилом являются эффективным неинвазивным способом доставки опиоидных анальгетиков для пациентов, неспособных проглотить препарат.

Высокая степень доказанности эквивалентности доз трансдермального фентанила энтеральному морфину. Так, считается установленным, что суточная доза фентанила, попадающая в организм, при выделении препарата со скоростью 25 мкг/час (то есть 6 мг за 24 часа) эквивалентна по анальгетической активности 60 мг перорального морфина.

С 1998 г. в России были зарегистрированы и в дальнейшем стали широко применяться ТТС — Дюрогезик с опиоидным анальгетиком фентанилом. Эти ТТС фентанила первого поколения содержали прозрачный гель с опиоидом, который проникал в кожу через специальную полупроницаемую мембрану, поэтому они назывались ТТС резервуарного типа. Главным недостатком ТТС резервуарного типа является риск протекания и неконтролируемого всасывания лекарственного вещества при протекании и/или повреждении мембраны. ТТС второго поколения Дюрогезик-матрикс появились в России с 2007 г. и выгодно отличались тем, что действующее вещество (фентанил) было внедрено в проницаемую мембрану с адгезивным (липким) слоем. Такой вариант ТТС не содержал жидкой субстанции и по-

зволял полностью исключить возможность неконтролируемой утечки опиоида при повреждении ТТС. С 2009 г. в России были зарегистрированы ТТС третьего поколения — Фендивия («Такеда-Никомед»), содержащие микрокапельную структуру лекарственного вещества в матриксе — оригинальная матрикс-контролирующая мембрана. Наличие дозирующей мембраны максимально оптимизирует скорость попадания препарата в кровоток и предполагает высокую степень утилизации фентанила из системы, что позволило несколько уменьшить площадь самого пластыря и существенно снизить (на 1/3) количество опиоида в нем. Новая форма ТТС поставляется в широком диапазоне доз: 12,5, 25, 50, 75 и 100 мкг/ч, что расширяет показания к его применению и позволяет оптимизировать терапию боли, более точно дозировать фентанил при сильной боли и даже применять его в дозе 12,5 мкг/ч для контроля умеренной боли, если в этом есть необходимость. Основным преимуществом ТТС является его универсальность и возможность использования практически у всех пациентов, что особенно важно для больных с опухолями головы и шеи, которые не могут принимать анальгетики через рот.

ТТС противопоказана при гиперчувствительности к фентанилу или к адгезивным веществам, входящим в состав системы. Не следует использовать при острых и послеоперационных болях. У пациентов с ХОБЛ, брадиаритмиями, заболеваниями печени и почек, опухолью мозга, лихорадкой, так же, как и у пациентов пожилого возраста, доза должна быть снижена.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАСТЫРЯ С ФЕНТАНИЛОМ

**Трансдермально.** Пластырь, содержащий фентанил, следует наносить на плоскую поверхность неповрежденной и необлученной кожи туловища или плеча. Для аппликации рекомендуется выбрать место с минимальным волосяным покровом (предпочтительно без волосяного покрова). Перед нанесением волосы на месте аппликации следует состричь (не сбривать!). Если перед нанесением пластыря место аппликации необходимо вымыть, то это следует сделать с помощью чистой воды. Не следует использовать мыло, лосьоны, масла, спирт или другие средства, т. к. они могут вызывать раздражение кожи или изменять ее свойства. Перед аппликацией кожа должна быть абсолютно сухой.

Так как трансдермальный пластырь защищен водонепроницаемой наружной защитной пленкой, его можно не снимать при кратковременном пребывании под душем.

Трансдермальный пластырь, содержащий фентанил, следует наносить сразу после извлечения из термосвариваемого пакета. После удаления защитной пленки трансдермальный пластырь необходимо плотно прижать ладонью на месте аппликации примерно на 30 с. Следует убедиться, что пластырь плотно прилегает к коже, особенно по краям. Может потребоваться дополнительная фиксация пластыря. Пластырь следует носить не-

прерывно в течение 72 ч, после чего его необходимо поменять на новый. Новый трансдермальный пластырь всегда следует накладывать на другой участок кожи, не захватывая место предыдущей аппликации. На то же место аппликации пластырь можно накладывать повторно не ранее чем через 7 дней. Трансдермальный пластырь не следует делить или разрезать.

## **ВЫБОР НАЧАЛЬНОЙ ДОЗИРОВКИ**

Уровень дозировки фентанила устанавливается в зависимости от уровня приема опиоидов в предшествующий период, а также с учетом возможного развития толерантности, сопутствующего медикаментозного лечения, общего состояния здоровья больного и тяжести заболевания.

Если характер реакции на опиоиды при данном болевом синдроме изучен не полностью, начальная дозировка не должна превышать 25 мкг/ч.

Необходимо избегать прямого воздействия на место аппликации внешних источников тепла (грелки, электроодеяла).

Побочные эффекты включают в себя тошноту, рвоту, запор, гипотонию, брадикардию, сонливость, головную боль, спутанность сознания, галлюцинации, эйфорию, зуд, усиленное потоотделение и задержку мочи. Эти реакции обычно купируются самостоятельно в течение 24 ч после удаления данного пластыря. У некоторых пациентов при переходе от ранее принимаемых наркотических анальгетиков к применению пластыря возможны симптомы, характерные для отмены опиоидов (тошнота, рвота, диарея, тревожное состояние, озноб).

Если анальгетический эффект не наступает в должной степени, нужно увеличить дозу фентанила путем наклеивания рядом с системой еще одного пластыря в дозе 25 мкг/час или поместить новый пластырь с большей дозировкой (после удаления ранее наклеенной системы).

## **ПЕРЕХОД С ПРИЕМА ДРУГИХ ОПИОИДОВ**

При переходе больного с перорального или парентерального приема опиоидов на лечение фентанилом первоначальная дозировка рассчитывается следующим образом:

1. Следует определить количество анальгетиков, потребовавшихся за последние 24 ч.
2. Полученную сумму следует перевести в соответствующую пероральную дозу морфина с использованием таблицы 1.
3. Соответствующую дозу фентанила следует определить с использованием таблицы 2.

**Таблица 1**  
**Дозировки ЛС, эквивалентные по эффективности анальгезии**

Название ЛС	Равноэффективная доза, мг	
	в/м*	п/о
Морфин	10	30 — при регулярном введении**; 60 — при однократном или интермиттирующем введении
Гидроморфон	1,5	7,5
Метадон	10	20
Оксикодон	10–15	20–30
Леворфанол	2	4
Оксиморфон	1	10 (ректально)
Диаморфин	5	60
Петидин	75	-
Кодеин	—	200
Бупренорфин	0,4	0,8 (сублингвально)
Кетобемидон	10	30

\* На основе результатов исследований, полученных после однократного введения ЛС, причем в/м введение каждого ЛС сравнивали с морфином, чтобы достичь эквивалентной эффективности. Пероральные дозы — это дозы, рекомендованные для перехода с парентерального способа введения на пероральный способ введения.

\*\* Соотношение эффективности морфина при внутримышечном/пероральном способе введения, равное 3:1, которое основано на результатах исследований, полученных при лечении пациентов с хроническими болями.

Все дозы, вводимые в/м и перорально (п/о), представленные в таблице, эквивалентны по обезболивающему действию 10 мг морфина, введенного в/м.

**Таблица 2**  
**Рекомендованная начальная доза препарата Фендивия в зависимости от суточной пероральной дозы морфина**

Пероральная суточная доза морфина, мг/сут.	Доза препарата Фендивия (трансдермальный пластырь), мкг/ч
< 135	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100
405–494	125
495–584	150
585–674	175
675–764	200
765–854	225
855–944	250
945–1034	275
1035–1124	300



Начальная оценка максимального обезболивающего эффекта препарата Фендивия™ может быть проведена не ранее чем через 24 ч после аппликации. Это ограничение связано с тем, что повышение концентрации фентанила в сыворотке в первые 24 ч после аппликации происходит постепенно. Поэтому при переходе с одного препарата на другой предыдущую анальгезирующую терапию следует отменять постепенно после аппликации начальной дозы препарата Фендивия™ до тех пор, пока его обезболивающее действие не стабилизируется.

### ***Подбор дозы и поддерживающая терапия***

Трансдермальный пластырь следует заменять новым через каждые 72 ч. Доза подбирается индивидуально до достижения необходимого уровня обезболивания. Если через 48–72 ч после аппликации начальной дозы происходит существенное снижение обезболивающего эффекта, то замена пластыря может потребоваться через 48 ч. Доза 12,5 мкг/ч обычно является достаточной для подбора дозы в нижнем диапазоне дозировок. Если обезболивание оказалось недостаточным к концу периода действия первой аппликации, то дозу можно увеличивать через 3 дня, до тех пор пока не будет получен нужный эффект.

Обычно за один раз доза увеличивается на 12,5 или 25 мкг/ч, однако необходимо учитывать состояние пациента и потребность в дополнительном обезболивании. Для достижения дозы более 100 мкг/ч можно одновременно использовать несколько пластырей. При возникновении «прорывающихся» болей пациентам периодически могут требоваться дополнительные дозы анальгетиков короткого действия. Если доза препарата Фендивия™ превышает 300 мкг/ч, следует рассмотреть возможность применения дополнительных или альтернативных методов обезболивания или альтернативных способов введения опиоидных анальгетиков.

При переходе с длительного лечения морфином на трансдермальное введение фентанила может возникать синдром отмены, несмотря на адекватное обезболивающее действие. При появлении синдрома отмены рекомендуется введение пациентам морфина короткого действия в низких дозах. Отмена опиоидной анальгезии всегда должна быть постепенной, для того чтобы предотвратить развитие «синдрома отмены» (таблица 3).

**Таблица 3.**

**Побочные эффекты и осложнения лечения опиоидными анальгетиками**

<b>Наименование побочных эффектов и осложнений</b>	<b>Методика устранения побочных эффектов</b>
Усиление развития побочного действия в какой-либо зоне	Использовать способ введения, который сводит к минимуму концентрацию лекарства в зоне возможного развития побочного действия.
Усиление различных побочных эффектов применения опиоидных анальгетиков	1. Изменить режим дозирования или способ введения того же препарата, так как пиковые уровни чаще вызывают побочные эффекты. 2. Заменить опиоид. 3. Добавить лекарственное средство, устраняющее побочные эффекты.
Толерантность. Первый признак — уменьшение продолжительности и качества анальгезии.	Необходимо комбинировать опиоидные анальгетики с неопиоидными или менять один опиоидный анальгетик на другой, используя половину эквивалентной дозы в качестве стартовой.
Физическая зависимость (Синдром отмены)	Необходимо постепенное снижение дозы опиоида: первые два дня давать 1/2 предыдущей суточной дозы в 4 приема и с интервалами в 6 часов, уменьшая дозу на 25,0% каждые последующие 2 дня до достижения общей суточной дозы, эквивалентной 30 мг перорального морфина. После двух дней приема в минимальной дозе анальгетик можно отменить.

Дозы опиоидов для лечения хронической боли у онкологических больных можно подобрать в соответствии с данными таблицы 4.

**Таблица 4.**

**Эквивалентные дозы опиоидов, применяемые для лечения хронической боли онкологического генеза**

<b>Препарат</b>	<b>Путь введения</b>	<b>Время действия, ч</b>	<b>Доза, мг/сут.</b>							
Трамадол	ПО, ВМ, Р	6	400–600	*	*	*	*	*	*	*
Трамадол, таблетки-ретард	ПО	12	400–600	*	*	*	*	*	*	*
Промедол	ВМ, ПК	2–4	120–160	*	*	*	*	*	*	*
Оmnopон	ПК, ВМ	4	60	61–100	101–160	*	*	*	*	*
Бупренорфин	СЛ, ВМ	6	1,6	1,7–2,6	2,7–3,6	*	*	*	*	*
Морфина гидрохлорид	ВМ, ПК	4–5	40	41–70	41–100	101–120	*	*	*	*
Морфина сульфат, таблетки-ретард	ПО, Р	12	< 120	121–210	211–300	301–360	361–420	421–480	481–540	541–600
ТТС «Фендивия»	ТД	72	25	50	75	100	125	150	175	200

\* Терапевтические возможности препарата исчерпаны. Целесообразно применить более сильнодействующий анальгетик.

## АДЬЮВАНТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Перечисленные ниже адьювантные лекарственные средства могут либо расширять диапазон действия анальгетиков, либо иметь самостоятельное анальгетическое действие.

**Трициклические антидепрессанты** (амитриптилин, имипрамин) часто используются для лечения нейропатической боли. Они имеют относительные противопоказания у пациентов с ИБС и риском желудочковых аритмий. Amitriptyline оказывает анальгетическое действие, но плохо переносится из-за выраженного холинолитического эффекта (сухость во рту, задержка мочи, запоры, галлюцинации). Часто отмечается седативный эффект и ортостатическая гипотензия, которые могут ограничивать его одновременное использование с наркотическими анальгетиками. Для исключения нарушений ритма необходим контроль ЭКГ, особенно у пациентов, получающих противоопухолевые препараты антрациклинового ряда. Назначение всей дозы amitriptyline на ночь нормализует сон и уменьшает побочные эффекты днем, но пациента нужно предостеречь относительно возможности ортостатической гипотензии в ночное время. Анальгетический эффект amitriptyline проявляется в низких дозах (25–150 мг/сут.). Рекомендуется начинать с 10–20 мг для пациентов с массой тела более 50 кг, и 0,3 мг/кг у пациентов с массой тела менее 40 кг. Доза медленно увеличивается до достижения желаемого эффекта (максимально 150 мг у взрослых и 3 мг/кг у детей).

**Антигистаминные препараты** (димедрол) помимо основного оказывают анальгезирующее, противорвотное и умеренно успокаивающее действие. Обычная доза 10–20 мг перорально или в/м каждые 4–6 ч (0,5–1 мг/кг для детей).

**Бензодиазепины** (сибазон, диазепам, реланиум) эффективны для лечения внезапной тревоги и мышечных судорог, сопутствующих острой боли. Они показаны некоторым онкологическим больным, имеющим противопоказания к приему антидепрессантов, а также для лечения терминальной одышки. За исключением боли, связанной с мышечными судорогами, эти средства не являются эффективными анальгетиками, а их успокаивающее действие и способность угнетения дыхания усиливаются при совместном применении с опиоидами. Поэтому у тревожных пациентов с болью подбор дозы опиоида должен предшествовать лечению бензодиазепинами.

Кофеин в разовой дозе около 65 мг достаточно успешно усиливает анальгетический эффект НПВС. Оптимальная суточная доза кофеина не установлена, но 65–200 мг/день обычно хорошо переносится большинством пациентов. Разовые дозы 1,0–1,5 мг/кг могут использоваться у детей с хронической онкологической болью.

**Кортикостероиды** оказывают специфическое и неспецифическое действие при лечении хронической онкологической боли. Они могут непосредственно лизировать некоторые опухоли (например, лимфому) и купировать

боль, уменьшая отек в области сдавления опухолью мягких тканей, нервов или спинного мозга. Кортикостероиды всегда назначаются в качестве экстренной терапии при компрессии опухолью спинного мозга (дексаметазон 16–96 мг/сут. или его эквивалент). Лечение кортикостероидами (дексаметазон 16 мг/сут. или его эквивалент) может быть эффективно при боли, вызванной поражением плечевого или пояснично-крестцового сплетений у онкологических больных при отсутствии эффекта от больших доз опиоидов. У онкологических больных в терминальной стадии болезни кортикостероиды могут повышать настроение и аппетит, уменьшая при этом связанную с опухолью боль; побочные эффекты не должны беспокоить врача в этой ситуации. Длительное использование стероидов вызывает увеличение массы тела, синдром Кушинга, проксимальную миопатию и психозы (редко), повышает риск кровотечения из ЖКТ, особенно при комбинации с НПВС. Синдром отмены кортикостероидов может усиливать боль.

**Антиконвульсанты** (карбамазепин, баклофен) могут снимать приступы острой тикоподобной боли при таких периферических неврологических синдромах, как тройничная, постгерпетическая, языкоглоточная невралгии и т. п., возникающих на фоне поражения нерва опухолью или противоопухолевого лечения.

Подобно трициклическим антидепрессантам, при диабетической невропатии и постгерпетической невралгии эффективен габапентин в дозе 2,4–3,6 г/сут.

**Агонисты  $\alpha 2$ -рецепторов** (клонидин, клофелин) используются при лечении опиоидрезистентной нейропатической боли 0,075–0,01 мг внутрь 2–3 раза в сутки. Больной должен быть предупрежден о необходимости приема достаточного количества жидкости (1,5–2 л в сутки) на фоне приема препарата во избежание артериальной гипотензии. Опасно бесконтрольное назначение клофелина ослабленным истощенным больным с гиповолемией. Не следует назначать клофелин пациентам с брадикардией ввиду ваготропных свойств этого препарата.

**Бисфосфонаты** (бондронат и др.) показаны для уменьшения риска патологических переломов при костных метастазах рака молочной и предстательной железы, легких и миеломной болезни.

## **ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ**

Экспертами ВОЗ для характеристики хронической боли, сопровождающей тяжелого онкологического больного, определен термин «тотальная боль». Этиологическими факторами этого состояния могут быть физические, психологические, социальные и духовные проблемы, которые в разные периоды времени могут превалировать или отступать в тень перед другими, придавая соответствующую окраску тотальной боли.

**Релаксационный метод лечения.** В зависимости от превалирующей в каждом конкретном случае патогенетической составляющей, разными авторами

ми рекомендуется применение самых разнообразных методов расслабления различной сложности, как в сочетании, так и в отдельности. Самым простым считается глубокое контролируемое дыхание. Прогрессивную мышечную релаксацию характеризует проходящее по всему телу постепенное и последовательное напряжение и расслабление всех 16 групп мышц. Последовательное расслабление групп мышц каждого участка тела с концентрацией внимания на ощущении теплоты и тяжести, но без предварительного напряжения, получило название аутогенной релаксации. Если пациент способен мысленно сконцентрировать внимание на топографии болевых ощущений с конкретным представлением их локализации, способен при этом сконцентрироваться на удобном положении, при котором болевые ощущения становятся менее интенсивными, то для этого пациента будет более приемлем метод мысленных образов. По мере углубленного освоения этого метода релаксации у пациента может развиться так называемый внутренний взгляд, состояние отрешенного наблюдения за своим внутренним состоянием, за экстраполяционными характеристиками болевого синдрома на работу внутренних органов с оценкой различных внутренних ощущений, которые при этом происходят. Возникает состояние, характеризующееся термином «медитация», то есть состояние, близкое к самогипнозу. Релаксационные методы лечения хронического болевого синдрома вначале проводятся под руководством квалифицированных специалистов, и только при достаточном освоении пациентом оптимального для его состояния метода релаксации лечение может продолжаться в амбулаторных и домашних условиях.

## **ИНФОРМАЦИЯ О НОВЫХ ТРЕБОВАНИЯХ ПО НАЗНАЧЕНИЮ И ВЫПИСЫВАНИЮ НАРКОТИЧЕСКИХ И ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В СООТВЕТСТВИИ С ПРИКАЗОМ МИНЗДРАВА РОССИИ ОТ 20 ДЕКАБРЯ 2012 Г. № 1175Н**

- предусмотрено увеличение до 2 раз количество выписываемых наркотических и психотропных лекарственных препаратов при оказании пациентам паллиативной медицинской помощи (п. 15);
- увеличен срок действия рецептов на лекарственные препараты, выписанные гражданам, достигшим пенсионного возраста, инвалидам первой группы и детям-инвалидам и для лечения хронических заболеваний (Раздел I, пп. 21 и 22);
- исключена норма по обязательному согласованию назначения наркотических средств и психотропных веществ с заведующим отделением (либо уполномоченным им лицом) при лечении пациента в стационарных условиях (Раздел II, пп. 25 и 26);
- предусмотрена норма возможности назначения либо выдачи одновременно с выпиской из истории болезни наркотических и психотропных лекарственных препаратов на срок приема пациентом до 5 дней, в отдельных случаях по решению руководителя медицинской

организации при выписывании пациента, имеющего соответствующие медицинские показания и направляемому для продолжения лечения в амбулаторных условиях (Раздел II, п. 29);

- предоставлено право выписки рецептов на комбинированные кодеинсодержащие лекарственные препараты больным с хроническими заболеваниями на курс до двух месяцев (Раздел III, п. 23);
- определено, что назначение наркотических и психотропных лекарственных препаратов производится пациентам с выраженным болевым синдромом любого генеза самостоятельно медицинским работником либо медицинским работником по решению врачебной комиссии (в случае принятия руководителем медицинской организации решения о необходимости согласования назначения с врачебной комиссией) (Раздел III, п. 32);
- увеличены нормы выписывания на 1 рецепт на омнопон, промедол, буторфанол, фентанил (Приложение 1).

## **ОСНОВНЫЕ НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ ДОКУМЕНТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗА ОБОРОТОМ НАРКОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ ПРЕКУРСОРОВ (ПО СОСТОЯНИЮ НА 01.01.2014 ГОДА)**

- Федеральный закон № 3 от 08.01.1998 «О наркотических средствах и психотропных веществах»;
- Федеральный закон № 99 от 04.05.2011 «О лицензировании отдельных видов деятельности»;
- постановление Правительства РФ № 681 от 30.06.1998 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации»;
- постановление Правительства РФ № 892 от 06.08.1998 «Об утверждении правил допуска лиц к работе с наркотическими средствами и психотропными веществами»;
- постановление Правительства РФ № 647 от 18.06.1999 «О порядке дальнейшего использования или уничтожения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, а также инструментов и оборудования, которые были конфискованы или изъяты из незаконного оборота либо дальнейшее использование которых признано нецелесообразным»;
- постановление Правительства РФ № 644 от 04.11.2006 «О порядке предоставления сведений о деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ и регистрации операций, связанных с оборотом наркотических средств и психотропных веществ и их прекурсоров»;
- постановление Правительства РФ № 449 от 12.06.2008 «О порядке перевозки наркотических средств и психотропных веществ на

территории РФ, а также оформления необходимых для этого документов»;

- постановление Правительства РФ № 1148 от 31.12.2009 «О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ»;
- постановление Правительства РФ № 398 от 03.06.2010 «О внесении изменений в перечень Наркотических средств и психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ»;
- постановление Правительства РФ № 419 от 09.06.2010 «О предоставлении сведений о деятельности, связанной с оборотом прекурсоров, наркотических средств и психотропных веществ, и регистрация операций связанных с их оборотом»;
- постановление Правительства РФ № 1023 от 08.12.2011 «О внесении изменений в некоторые акты правительства РФ в связи с совершенствованием контроля за оборотом прекурсоров и наркотических веществ»;
- постановление Правительства РФ № 1085 от 22.12.2011 «О лицензировании деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированием наркосодержащих растений»;
- постановление Правительства РФ № 78 от 04.02.2013 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации» (Список психотропных веществ, оборот которых в РФ ограничен, и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ (список III), перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, утв. постановлением Правительства РФ от 30.06.1998 № 681 дополнен некоторыми позициями, в том числе «Диазепам»);
- Постановление Правительства РФ № 249 от 29.03.2014 «О внесении изменений в Правила хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров»;
- приказ МЗ РФ № 330 от 12.11.1997 (с изм. от 09.05.2001, 16.05.2003) «О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических лекарственных средств»;
- приказ МЗ РФ № 127 от 28.03.2003 «Об утверждении Инструкции по уничтожению наркотических средств и психотропных веществ, входящих в списки II и III Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, дальнейшее использование которых в медицинской практике признано нецелесообразным»;
- приказ МЗ РФ № 110 от 12.02.2007 «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания»;

- приказ МЗ и СР РФ № 397н от 16.05.2011 «Об утверждении требований к условиям хранения наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в установленном порядке в РФ в качестве лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения, в аптечных, лечебно-профилактических учреждениях, научно-исследовательских учебных организациях и организациях оптовой торговли лекарственными средствами»;
- приказ МЗ РФ № 252н от 23 марта 2012 «Об утверждении Порядка возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации при организации оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи отдельных функций лечащего врача по непосредственному оказанию медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним и его лечения, в том числе по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты»;
- приказ МЗ РФ № 54н от 01.08.2012 «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления»;
- приказ МЗ РФ № 1175н от 20.12.2012 «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».



## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Боль и аналгезия: Справ. Практикующего врача / Машфорт М. Л. и соавт. — М.: Литтера, 2004.
2. Данилов А. Б. Нейропатическая боль. — М.: Нейромедиа, 2003.
3. Кукушкин М. Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов. / Боль, № 1, 2003, стр. 5–12.
4. Кукушкин М. Л. Психогенные болевые синдромы. / Боль, № 1 (2), 2004, стр. 2–6.
5. Исакова М. Е., Павлова З. В., Лактионов К. П. Лечение болевого синдрома у онкологических больных. — М.: Медицина, 1994.
6. Модников О. П., Новиков Г. А., Родионов В. В. Костные метастазы рака молочной железы. — М., 2001, стр. 77–78.
7. Новиков Г. А., Вайсман М. А., Рудой С. В., Прохоров Б. М. Практическое применение трансдермальной терапевтической системы фентанила для лечения хронической боли у онкологических больных. Учебное пособие. — М.: Клевер-принт, 2002, стр. 5–7.
8. Новиков Г. А. и соавт. Лечение хронической боли онкологического генеза. Учебное пособие. — М., 2007.
9. Осипова Н. А., Новиков Г. А., Прохоров Б. М. Хронический болевой синдром в онкологии. — М., 1998.
10. Государственный реестр лекарственных средств РФ, 2005.

## УЧЕБНОЕ ИЗДАНИЕ

**Владимир Александрович Семенченя** — кандидат медицинских наук, главный внештатный онколог министерства здравоохранения Саратовской области, главный врач ГУЗ «Областной онкологический диспансер № 1».

**Ольга Михайловна Конопацкова** — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО Саратовский медицинский университет им. В. И. Разумовского Росздрава.

**Елена Анатольевна Валах** — заместитель главного врача ГУЗ «Областной онкологический диспансер № 1».

### **Некоторые аспекты медикаментозного лечения хронической боли онкологического генеза.**

Методические рекомендации для врачей

*Издание второе дополненное*

Редактор Л. А. Алехнович

**Подписано в печать 14.04.2014 г.  
Бумага офсетная. Печать офсетная  
Тираж 300 экз.**



