



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по лечению болевого синдрома у онкологических больных

L. Jost¹ & F. Roila²

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Department of Oncology, Kantonsspital, Bruderholz, Switzerland;

²Department of Medical Oncology, S. Maria della Misericordia Hospital, Perugia, Italy

Распространенность болевого синдрома

- Болевой синдром, вызванный чаще всего опухолевым ростом, встречается более чем у 80% больных с запущенным метастатическим процессом. Он значительно снижает качество жизни и является важным клиническим признаком прогрессирования опухоли. Болевой синдром, связанный с опухолевыми процессами, может быть острым и хроническим, поэтому эти две формы должны рассматриваться по отдельности. Около 20% болей у онкологических больных могут быть связаны с проводимым хирургическим лечением, лучевой терапией или химиотерапией.

Оценка и лечение

- Необходимо обследовать на наличие болевого синдрома всех больных при каждом их посещении. Наилучшая оценка выраженности болевого синдрома достигается расспросом больного и может быть дополнена визуально-аналоговыми шкалами (ВАШ), номерными оценочными шкалами (НОШ) и/или вербальными оценочными шкалами (ВОШ).
- Объем диагностических процедур должен соответствовать общему состоянию больного и задачам лечения. При этом боль должна быть купирована уже к моменту обследования. У большинства больных удовлетворительный обезболивающий эффект достигается путем применения основного противоопухолевого лечения, системного обезболивания и других неинвазивных методов, таких как психологические и реабилитационные воздействия.
- Пошаговая эскалация обезболивающей терапии должна соответствовать «ступенчатой» схеме обезболивания, описанной ВОЗ.

Лечение боли слабой интенсивности (1 уровень обезболивающих препаратов по критериям ВОЗ)

- Лечение боли слабой интенсивности (НОШ: 1-4) проводится с использованием неопиоидных анальгетиков, таких как парацетамол или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Длительное применение НПВС требует профилактики поражения слизистой желудка (таблица №1). Использование потенциально нефротоксичных НПВС и использование НПВС у больных с высоким риском кровотечений требует осторожности и бдительности.

Лечение боли средней интенсивности (2 уровень обезболивающих препаратов по критериям ВОЗ)

- Как правило, больные с болью средней интенсивности (НОШ: 5-7) получают лечение комбинацией препаратов, включающей парацетамол или аспирин, а также кодеин, дигидрокодеин, трамадол или пропоксифен, или сильные опиоиды в низких дозах, например, морфин или оксикодон (таблица №2). Дозы этих комбинированных средств можно повышать до максимальной переносимой дозы НПВС (например, 4000 мг парацетамола).

- В последние годы появилось достаточно новых лекарственных форм опиоидов, которые упрощают их прием больными с умеренным болевым синдромом. К ним относятся формы с контролируемым дозированием кодеина, дигидрокодеина, оксикодона, морфина и трамала в дозах, подобранных для купирования боли средней интенсивности. Также применяются пластыри с бупренорфином и с фентанилом в низкой дозе.

Лечение выраженной боли (3 уровень обезболивающих препаратов по критериям ВОЗ)

- При выраженной боли (НОШ: 8-10) наиболее часто используется морфин. Желательно использование морфина перорально. При парентеральном его применении эквивалентная доза составляет 1/3 от таковой при пероральном приеме. Гидроморфон или оксикодон, как в обычной форме, так и в форме с пролонгированным высвобождением, являются эффективными заменами морфину при пероральном применении. Фентанил или бупренорфин при трансдермальном применении является средством выбора для больных, которые нуждаются в стабильной дозе опиоидов. Они особенно хороши у больных, не способных глотать, больных с плохой переносимостью морфина и больных, плохо соблюдающих режимы лечения. Прежние опасения относительно меньшей активности бупренорфина по сравнению с пероральным морфином, наличия предельно допустимой дозировки и частичного антагонистического эффекта по сравнению с фентанилом не нашли подтверждения в последних публикациях.
- Альтернативным препаратом является метадон, но он более сложен в использовании из-за выраженных межличностных различий в периоде полувыведения из плазмы и длительности действия. Метадон может применяться только специалистами с большим опытом его использования.
- Сильные опиоиды можно комбинировать с препаратами 1 уровня. Больные с выраженным болевым синдромом, которые нуждаются в быстром облегчении болей, требуют парентерального использования опиоидов, которые обычно назначаются подкожно или внутривенно. Внутримышечные инъекции болезненны и не имеют преимуществ с точки зрения фармакокинетики.

Время применения и подбор дозы

- Необходимые для реализации эффекта дозы опиоидов нужно подобрать как можно быстрее. Все больные должны получать препарат строго по часам и в достаточной для предотвращения периодических болевых обострений дозе. Данная доза обычно равна минимум 10-15% от общей дневной дозы. Если необходимо более четырех таких доз, то лечение нужно сводить к применению препаратов с низкой скоростью высвобождения.

Лечение побочных эффектов опиоидов

- У многих больных развиваются такие побочные эффекты, как запоры, тошнота, рвота и центральная нейротоксичность (сонливость, когнитивные нарушения, спутанность сознания, галлюцинации, судороги и редкая опиоидная гиперальгезия/аллодиния).
- В некоторых случаях снижение дозы опиоидов может привести к уменьшению стойких побочных эффектов, что может достигаться применением дополнительных препаратов, усиливающих эффекты обезболивающих средств (ко-анальгетиков, co-analgesics), или альтернативных подходов, таких как нервная блокада или лучевая терапия.
- Другой вариант выхода включает длительное применение антиэметиков при тошноте, слабительных средств при запорах, основных транквилизаторов при

спутанности сознания и психостимуляторов при сонливости. Поскольку некоторые побочные эффекты могут быть вызваны накоплением токсических метаболитов, переключение на другой опиоид и/или другой путь введения может дать адекватный обезболивающий эффект без осложнений. Это особенно актуально для осложнений со стороны ЦНС, таких как опиоидная гипералгезия/аллодиния и судороги. Этот подход требует хороших знаний эквивалентных доз различных опиоидов (таблица №3).

- Для купирования симптомов передозировки опиоидами используется налоксон, который является опиоидным антагонистом короткого действия для внутривенного введения.

Лучевая терапия

- Лучевая терапия обладает специфическим действием и значительной эффективностью при болевом синдроме, вызванным костными, церебральными метастазами или сдавлением нервных структур опухолью. Этот метод является основным при лечении корешковых болей.

Таблица №1. Некоторые неопиоидные анальгетики (1 уровень по критериям ВОЗ)

Вещество	Широко используемые лекарственные формы и дозы	Время до достижения эффекта (минуты)	Побочные действия	Максимальная суточная доза
Парацетамол	Таблетки, свечи 500-1000 мг	15-30	Гепатотоксичность	4-6x1000 мг
Ацетилсалициловая кислота	Таблетки 500-1000 мг	15-30	Желудочно-кишечная токсичность, аллергия, тромбоцитарные нарушения	3x1000 мг
Ибупрофен	Таблетки 200-400-600 мг Таблетки 800 мг длительного действия, наружные гели	15-30≈120	Желудочно-кишечная и почечная токсичность	4x600 мг, 3x800 мг длительного действия
Кетопрофен	Таблетки 25-50-75 мг	≈30	Желудочно-кишечная и почечная токсичность	4x75 мг
Диклофенак	Таблетки 25/50/75 мг; 100 мг длительного действия		Желудочно-кишечная и почечная токсичность	
Мефенамовая кислота	Капсулы 250-500 мг	≈30	Желудочно-кишечная и почечная токсичность	4x500 мг
Напроксен	Таблетки 250-375-500 мг	≈30	Желудочно-кишечная и почечная токсичность	2x500 мг

Хирургические и другие вмешательства

- Хирургическое лечение обладает целенаправленным воздействием и значительной эффективностью при болевом синдроме, вызванным либо угрозой перелома, либо уже случившимся переломом. Хирургические вмешательства или другие инвазивные методы часто необходимы для лечения болевого синдрома, вызванного обструкцией полых органов.

Лечение резистентной и нейрогенной боли

- При неэффективности других методов обезболивания используются инвазивные методы обезболивания или нейрохирургические вмешательства, которые в ряде случаев позволяют достичь эффекта при неконтролируемом болевом синдроме в конце жизни больного.
- При неконтролируемом болевом синдроме может также использоваться кетамин, антагонист NMDA-рецепторов, применяемый в субанестетических дозах.
- Нейрогенная боль, вызванная опухолевой инфильтрацией или связанная с паранеопластическими процессами и вызванной лечением полинейропатией, часто плохо отвечает на лечение опиоидами.
- Длительная и нейрогенная боль может вызвать психологические проблемы, требующие соответствующего внимания.
- Неопиоидные и опиоидные анальгетики могут сочетаться с антидепрессантами или нейрореплетиками, а также с противосудорожными препаратами в случае нейрогенной боли (таблица №4).
- При компрессии нервов могут применяться стероиды. Имеются доказательства эффективности бисфосфонатов при рефрактерных костных болях, но не в качестве терапии первой линии при болях в костях.

Таблица №2. Сравнение некоторых слабых опиоидов (2 уровень по критериям ВОЗ)

Вещество	Широко используемые лекарственные формы и дозы	Относительная эффективность по отношению к пероральному приему морфина	Длительность эффекта (часы)	Макс. суточная доза	Начальная доза без предварительного лечения
Дигидрокодеин	Таблетки с пролонгированным высвобождением 60-90-120 мг	0,17	12	240 мг	60-120 мг
Трамадол	Капли 100 мг/мл, капсулы 50 мг	0,1-0,2	2-4	400 мг	50-100 мг
	Таблетки с пролонгированным высвобождением 100-150-200 мг	0,1-0,2	12	400 мг	50-100 мг

Рефрактерная боль в конце жизни

- По разным причинам перед смертью боль может становиться «рефрактерной». Решая, что боль становится рефрактерной, клиницист должен осознавать, что дальнейшее применение стандартных подходов (1) не приводит к адекватному обезболиванию, (2) связано с чрезмерными и непереносимыми острыми и хроническими страданиями или (3) вряд ли обеспечит обезбоживание на необходимый период времени. В такой ситуации седация зачастую является единственным методом, способным обеспечить адекватное обезбоживание. Правомерность седации в этих обстоятельствах состоит в том, что цель оправдывает средства.

- Наиболее часто используются опиоиды, нейролептики, бензодиазепины, барбитураты и пропופол. Вне зависимости от используемого препарата (или препаратов) его назначение в первую очередь требует определения дозы, обеспечивающей адекватное обезболивание, с последующим продолжением терапии для закрепления эффекта.

Таблица №3. Сравнение некоторых сильных опиоидов (3 уровень по критериям ВОЗ: могут сочетаться с препаратами 1 уровня).

Вещество	Относительная эффективность по отношению к пероральному приему морфина	Макс. суточная доза	Начальная доза без предварительного лечения
Морфина сульфат перорально	1	а	20-40 мг
Морфин парентерально	3	а	5-10 мг
оксикодон перорально	2	а	20 мг
Фентанил внутривенно	7,5	а	8 мг
Фентанил трансдермально	~4 ^б	а	12 мкг/час ^в
Бупренорфин перорально	75	4 мг	0,4 мг
Бупренорфин внутривенно	100	3 мг	0,3-0,6 мг
Бупренорфин трансдермально	~1,7 ^б	140 мкг/час	17,5-35 мкг/час
Метадон перорально	4-8-12 ^г	а	10 мг
Никоморфин перорально	1	20 мг	5 мг
Никоморфин внутривенно	3	20 мг	5 мг

^а Нет верхнего предела: максимальная доза определяется развитием тахифилаксии

^б Рассчитана с переводом из мг/сутки в мкг/час

^в Обычно не используется в качестве первого назначаемого опиоида (доза 12 мкг/час соответствует пероральному приему 30-60 мг морфина сульфата в день)

^г Коэффициент 4 при суточных дозах морфина <90 мг, 8 при дозах 90-300 мг и 12 при >300 мг.

Таблица №4. Некоторые коанальгетики

Вещество	Широко используемые формы и дозы	Действие	Седативный эффект	Интервал суточных доз
Амитриптилин	Таблетки 25-50 мг	Антидепрессивное	+++	50-200 мг
Кломипрамин	Таблетки 10-75 мг	Антидепрессивное	(+)	50-200 мг
Нортриптилин	Таблетки 10-25 мг	Антидепрессивное	+	50-225 мг
Флуоксетин	Таблетки 20 мг	Антидепрессивное	+	20-80 мг
Галоперидол	Капли, таблетки, ампулы	Нейролептическое	+	3-20 мг
Хлорпромазин	Капли, таблетки, свечи, ампулы	Нейролептическое	++	25-200 мг
Карбамазепин	Таблетки 200-400 мг	Противосудорожное	+	400-1600 мг
Габапентин	Таблетки 200-300-400-800 мг	Противосудорожное	+	900-3600 мг
Прегабалин	Таблетки 25-50-75-100-150-200-300 мг	Противосудорожное	+	150-600 мг

ЛИТЕРАТУРА

1. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R et al. The Steering Committee of the EAPC Research Network. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 239–255.
2. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94: 832–839.
3. Fallon M, Hanks G, Cherny N. Principles of control of cancer pain. *BMJ* 2006; 332: 1022–1024.
4. Cherny NI. How to deal with difficult pain problems. *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl 2): ii79–87.
5. Wool MS, Mor V. A multidimensional model for understanding cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23: 727–734.
6. Quigley C. The role of opioids in cancer pain. *BMJ* 2005; 331: 825–829.
7. Cherny NI. The pharmacologic management of cancer pain. *Oncology* 2004; 18: 1499–1515 discussion 1516, 1520–1, 1522, 1524.
8. Luger NM, Mach DB, Sevcik MA, Mantyh PW. Bone cancer pain: from model to mechanism to therapy. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29 (5 Suppl): S32–S46.
9. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine. An evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542–2554.
10. Hanks GW, De Conno F, Ripamonti C et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: clinical recommendations. Expert Working group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. *Br J Cancer* 2001; 84: 587–593.
11. Portenoy RK, Conn M. Cancer pain syndromes. In Bruera E, Portenoy RK (eds): *Cancer pain: Assessment and Management*. Cambridge: Cambridge University Press 2003; 89–110.
12. Mercadante S, Ferrera P, Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15: 441–444.
13. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104: 570–587.
14. Cherny NI. Sedation for the care of patients with advanced cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 492–500.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: декабрь 2004 г.

Обновленная версия: май 2008 г.

Перевод с английского: И. А. Покатаев