

## АЛГОРИТМ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Г. Абузарова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
М. Пчелинцев<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук,  
Э. Галлингер<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, Москва,  
<sup>2</sup>СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

E-mail: abuzarova\_mnioi@bk.ru

Появление в нашей стране новых форм неинвазивных анальгетиков позволило значительно улучшить качество обезболивания у онкологических больных. Однако применению этих лекарственных средств препятствует недостаточная информированность врачей о патогенезе разных видов болевых синдромов и необходимости дифференцированного подхода к фармакотерапии боли.

**Ключевые слова:** онкологическая боль, фармакотерапия, опиоиды, антиконвульсанты.

Рекомендации ВОЗ (1986) уже около четверти века являются во всем цивилизованном мире основным руководством при лечении боли у онкологических больных. Рекомендации базируются на 5 главных принципах, которые до сих пор не утратили актуальности:

- первый принцип — необходимо использовать только неинвазивные формы анальгетиков — таблетки, капсулы, свечи или трансдермальные терапевтические системы (ТТС);
- второй — «**по часам**»: анальгетики принимают «по часам», с опережением развития боли;
- третий — «**по восходящей**»: поэтапное назначение анальгетиков от неопиоидных (парацетамол и несте-

роидные противовоспалительные препараты — НПВП) при слабой боли, мягких опиоидов при умеренной боли и сильнодействующих опиоидов при тяжелом болевом синдроме;

- четвертый — **индивидуальный подбор анальгетика** — предполагает необходимость подбора наиболее эффективного анальгетика в нужной дозе с наименьшими побочными эффектами для каждого конкретного пациента;
- пятый — «**с вниманием к деталям**»: назначение ко-анальгетиков и адъювантных средств по мере возникновения необходимости в них, наблюдение за болеутоляющей терапией [8].

Для рационального лечения болевых синдромов у онкологических больных, согласно принципу ВОЗ «по восходящей», принято выделять 3 ступени фармакотерапии (трехступенчатая лестница ВОЗ). При слабой боли (1-я ступень) применяют неопиоидные анальгетики, при усилении боли их дополняют мягкими опиоидными анальгетиками (2-я ступень), при неэффективности этой комбинации назначают сильнодействующие опиоидные анальгетики в комплексе с адъювантной терапией (3-я ступень).

За прошедшие годы не раз предпринимались попытки пересмотра этой стратегии, предлагались 4- и 5-ступенчатые схемы. Напротив, некоторые исследователи доказывали, что лучшее качество жизни больных достигается при 2-ступенчатой схеме, когда вместо малоэффективных мягких опиоидов сразу назначают сильные препараты 3-й ступени в небольших дозах. Вероятно, весь этот опыт заслуживает внимания специалистов по терапии боли, но в ежедневной практике врачей первичного звена —

### Опросник DN4 [9]

		Да	Нет
<i>Вопрос 1: соответствует ли боль, которую испытывает пациент, 1 или нескольким из следующих определений?</i>			
1	Ощущение жжения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Болезненное ощущение холода	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Ощущение, как от ударов током	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Вопрос 2: сопровождается боль 1 или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?</i>			
4	Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Покалыванием	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Онемением	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Зудом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Осмотр пациента</i>			
<i>Вопрос 3: локализована ли боль в той же области, в которой осмотр выявляет один или оба следующих симптома?</i>			
8	Пониженная чувствительность к прикосновению	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Пониженная чувствительность к покалыванию	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Вопрос 4: можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации,</i>			
10	Проведя в этой области кисточкой	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Таблица 1

### Зарегистрированные в России опиоидные анальгетики для терапии хронической боли\*

Препарат	Лекарственная форма
Трамадол	Таблетки пролонгированного действия 100, 200 мг, капсулы 50 мг
Просидол	Таблетки буккальные 20 мг
Морфин	Таблетки пролонгированного действия 10, 30, 60, 100 мг
Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система 12,5; 25; 50 и 75 мкг/ч
Бупренорфин	Трансдермальная терапевтическая система 35; 52,5 и 70 мкг/ч

\*По данным ФГУ «Московский эндокринный завод» и ФГУ ГосЗМП 2010 г., Государственного реестра лекарственных средств [1].

онкологов, терапевтов и семейных врачей, занимающихся лечением боли у тяжелых онкологических больных в амбулаторных условиях, наиболее простой и безопасной остается 3-ступенчатая схема ВОЗ. Именно она позволяет врачам, у которых нет специальных знаний в области анестезиологии, проводить обезболивание сильнодействующими препаратами на дому, постепенно повышая дозы и меняя анальгетики по мере ослабления их эффективности.

Кроме основных анальгетиков, внесенных в эссенциальный лист, ВОЗ рекомендует применять другие опиоидные анальгетики

того же класса, имеющиеся в наличии в отдельных странах. В России перечень опиоидных анальгетиков не столь велик, как в некоторых экономически развитых странах, но он имеет свои особенности. Из 12 основных опиоидных анальгетиков, используемых в нашей стране, более половины (7) предназначены для терапии острой боли при urgentных состояниях (травмы, ожоги, острые состояния в клинике внутренних болезней), послеоперационной боли, а также для анестезии во время операций. Это инъекционные формы фентанила, морфина, омнопона, промедола, буторфанолола, налбуфина, трамадола [1]. Согласно принципам ВОЗ, эти препараты не должны применяться при длительной терапии хронических болевых синдромов (ХБС). Другая часть опиоидных анальгетиков представлена в неинвазивных формах, специально созданных для терапии ХБС, и именно эти 5 препаратов являются основой фармакотерапии ХБС у онкологических больных (табл. 1).

Наш обширный клинический опыт применения этих препаратов на протяжении 15 лет у более чем 3,5 тыс. онкологических больных позволил выявить некоторые закономерности, которые после статистической обработки мы обобщили в виде алгоритма, созданного на стыке клинических представлений о боли в неврологии, анестезиологии, онкологии и клинической фармакологии.

Основой алгоритма диагностики и дифференцированной терапии хронической боли у онкологических больных является выделение 2 этиопатогенетических типов боли: нейропатической и ноцицептивной, при каждой из которых требуется специальная терапия, поскольку лечение нейропатической боли обычными неопиоидными анальгетиками нецелесообразно из-за неэффективности и зачастую неадекватно даже при использовании опиоидных препаратов [2, 5]. Ноцицептивная боль подразделяется в зависимости от интенсивности на слабую, умеренную и сильную (в том числе – нестерпимую).

Для выявления нейропатической боли используется опросник из 10 вопросов и тестов, предназначенный специально для врачей, не являющихся специалистами-неврологами (DN4) [2]. Диагноз нейропатической боли ставят при получении 4 и более положительных ответов, свидетельствующих о наличии специфических жалоб и признаков расстройства сенсорной сферы.

В качестве препаратов 1-й линии в терапии нейропатической боли используются специальные средства. Согласно последним рекомендациям Европейского неврологического сообщества (EFNS, 2009), доказана эффективность при болевых формах полиневропатии трициклических антидепрессантов amitриптилина, антиконвульсантов прегабалина, габапентина, а также селективных антидепрессантов (венлафаксина и дулоксетина) [3]. Первые 3 препарата этого перечня рекомендуют применять в качестве коанальгетиков при терапии нейрогенной боли Европейское общество медицинской онкологии (ESMO, 2010) [7].

Таблица 2

**Основные параметры и характеристики оценки интенсивности боли**

ШВО, баллы	ВАШ, %	Ночной сон	Анамнез боли	Интенсивности боли
0	0	Не нарушен	Нет	Боль отсутствует
1	До 25	Не нарушен	Неопиоидные анальгетики, эффективные не более 4–6 ч	Слабая
2	25–55	Нарушен	Неопиоидные анальгетики эффективны <4–6 ч	Умеренная
3	55–80	Нарушен	Трамадол – мало эффективен/не эффективен	Сильная
4	90–100	Нарушен	Трамадол не эффективен	Нестерпимая

Таблица 3

**Основные анальгетики, применяемые в России для лечения ХБС различной интенсивности**

Интенсивность боли	Основной препарат	Препарат дотации
Слабая	Неопиоидный анальгетик (парацетамол, НПВП, метамизол натрия)	Неопиоидные анальгетики (парацетамол, НПВП, метамизол натрия)
Умеренная	Трамадол – 100–400 мг/сут (трамал, залдиар)	Неопиоидный анальгетик
	ТТС бупренорфина в дозе 35–52,5 мкг/ч (транстек)	Неопиоидный анальгетик или трамадол
	Просидол – 40–240 мг/сут	Неопиоидный анальгетик или трамадол
Сильная и нестерпимая	ТТС бупренорфина >70 мкг/ч (транстек)	Неопиоидный анальгетик или трамадол
	Морфин – МСТ континус*	Неопиоидный анальгетик, или трамадол, или просидол
	ТТС фентанила (дюрогезик, фендивия)	Неопиоидный анальгетик, или трамадол, или просидол

\*МСТ континус – морфина сульфат, таблетки пролонгированного действия.

Выраженные побочные эффекты amitriптилина ограничивают его применение у ослабленных онкологических больных и исключают достижение анальгетической дозы 100–150 мг/сут. Применение селективных антидепрессантов также ограничено часто возникающими тошнотой и рвотой, особенно у больных, получающих химиотерапию. Кроме того, оба типа антидепрессантов не рекомендуется сочетать с трамадолом из-за риска возникновения серотонинового синдрома [6]. Карбамазепин (финлепсин) при длительном использовании нефротоксичен и гепатотоксичен, способен вызывать агранулоцитоз. Антиконвульсанты последнего поколения (габапентин – нейронтин и прегабалин – лирика) лучше переносятся, поскольку не подвергаются метаболизму в печени и выводятся в неизменном виде с мочой [2]. С учетом вышеперечисленного перечень препаратов 1-й линии в фармакотерапии нейропатического болевого синдрома у онкологических больных сужается до этих 2 наиболее безопасных антиконвульсантов.

Таким образом, после установления диагноза нейропатической боли, выявления (по возможности) ее причины, оценки эффективности предшествующей терапии и физического статуса пациента подбирают дозу антиконвульсанта (прегабалина или габапентина) в соответствии с индивидуальными особенностями больного. Как уже упоминалось, у 70% онкологических больных с генерализованными опухолями боль имеет полиэтиологичную структуру: кроме нейропатического выявляется и ноцицептивный компонент; оба компонента взаимосвязаны [4, 5]. Таким больным наряду с антиконвульсантом может быть назначен анальгетик, соответствующий интенсивности боли.

Вторым диагностическим критерием является оценка интенсивности боли по специальным шкалам: Шкале вербальной оценки (ШВО) и визуальной аналоговой шкале (ВАШ), что позволяет индивидуализировать степень восприятия боли пациентом. Дополнительные факторы – анамнез боли (предшествующая терапия и ее эффективность) и продолжительность ночного сна. Как уже говорилось, ноцицептивную боль подразделяют на слабую, умеренную и сильную.

Интенсивность болевого синдрома по ШВО оценивают в баллах совместно врач и пациент или врач со слов пациента (табл. 2).

ВАШ дает пациенту возможность на 10-сантиметровой линии отметить свое восприятие боли, что позволяет затем количественно выразить оценку в интервале от 0 до 100%.

Проанализировав данные ВАШ и ШВО, полученные при обследовании пациентов с разной интенсивностью боли, мы пришли к заключению, что ноцицептивная боль слабой интенсивности характеризуется показателями ВАШ до 25–35% и по ШВО в 1 балл. Основными препаратами для ее терапии являются неопиоидные анальгетики, эффективные в течение 6–8 ч после приема разовой дозы (см. табл. 2).

Ноцицептивная боль умеренной интенсивности характеризуется показателями по ВАШ от 25 до 55% и по ШВО в 2 балла, непродолжительным эффектом неопиоидных анальгетиков (<4–6 ч), нарушениями ночного сна из-за приступов боли (см. табл. 2).

Сильный ноцицептивный болевой синдром характеризуется показателями по ВАШ в 55–80% и по ШВО в 3–4 балла, действие неопиоидных анальгетиков непродолжи-

тельно (<4 ч), трамадол малоэффективен (снижает интенсивность боли до 2 баллов по ШВО), ночной сон нарушен приступами боли (см. табл. 2). Нестерпимый болевой синдром возникает при прорывах боли, острых приступах ХБС, когда пациент корчится от боли, стонет, принимает вынужденное положение. Оценка боли по ВАШ максимально высокая – 90–100%, по ШВО – 4 балла. Требуется терапия инъекционными формами анальгетиков, блокады местными анестетиками и пр.

Каждому выявленному подтипу ХБС соответствует перечень анальгетиков, эффективных в этом коридоре интенсивности боли (табл. 3). При этом важные условия – соблюдение правил приема препаратов без превышения их суточных доз или допустимой продолжительности терапии и своевременный перевод больного на более сильные анальгетики. При этом в пределах допустимых суточных доз возможны комбинации с препаратами дотации, которые являются коанальгетиками.

В 2010–2011 гг. все представленные неинвазивные опиоидные анальгетики (пока кроме ТТС бупренорфина) и наиболее безопасный из антиконвульсантов препарат – прегабалин (лирика) – внесены в качестве анальгетических средств в «Стандарты оказания онкологической помощи населению РФ». Таким образом, создается законодательная база для их широкого применения в повседневной практике. В этих условиях разработанный нами алгоритм станет руководством для каждого онколога, участкового терапевта или врача паллиативной помощи при работе с таким тяжелым контингентом пациентов, как онкологические больные с ХБС.

## Литература

1. Государственный Реестр лекарственных средств. ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». – МЗ РФ, 2004. – Т. 2. – 1473 с.
2. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. – М.: Боргес, 2007. – 192 с.
3. Attal N., Cruccaa G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision // EFNS European J. Neurology. – 2010; 17 (8): 1010–1018.
4. Beaulieu P., Lussier D., Porreca F. et al. Pharmacology of Pain. – IASP Press. Seattle, 2010. – 622 p.
5. Cancer Pain. Assessment and management: [edited by Bruera E.D., Potenoy R.K.]. 2-nd edition. – Cambridge University Press, 2010. – 643 p.
6. Dworkin R., O'Connor A., Backonja M. et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations // Pain. – 2007; 132: 237–251.
7. Jost L., Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO clinical recommendations // Ann. Oncol. – 2009; 20 (4): 170–173.
8. World Health Organization. Cancer pain management. WHO Technical Report Series. – Geneva, WHO, 1986. – 74 p.
9. Bouhassira D. et al. // Pain. – 2005; 114: 29–36.

## ALGORITHM FOR PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC PAIN SYNDROME IN A CANCER CLINIC

**G. Abuzarova**, Candidate of Medical Sciences<sup>1</sup>; **M. Pchelintsev**, Candidate of Medical Sciences<sup>2</sup>; **E. Gallinger**, Candidate of Medical Sciences<sup>1</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

*The emergence of new formulations of noninvasive analgesics in our country could considerably improve the quality of analgesia in cancer patients. However, the use of these drugs is prevented by physicians' poor awareness of the pathogenesis of different types of pain syndromes and of the need for a differential approach to the pharmacotherapy of pain.*

**Key words** cancer pain, pharmacotherapy, opioids, anticonvulsants.