

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-104-108

Цитирование: Введенская Е. С. Современные достижения и проблемы в лечении хронического болевого синдрома с применением опиоидных анальгетиков в онкологии. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 104–108.

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА С ПРИМЕНЕНИЕМ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ В ОНКОЛОГИИ

Е. С. Введенская

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

Для корреспонденции: elenavveden@mail.ru

В статье анализируются некоторые современные достижения и проблемы в лечении хронического болевого синдрома (ХБС) с применением опиоидных анальгетиков (ОА) в онкологии. Указывается на важность применения ОА только как дополнения к рациональной патогенетически обоснованной терапии боли — в составе мультимодальной анальгезии. Говорится о возможности применения при умеренной боли наркотических анальгетиков в минимальных дозировках. Автор обращает внимание на ошибки врачей при использовании ТТС с фентанилом, подчеркивая, что значимые побочные эффекты могут появляться неожиданно даже при успешном его применении. Дается информация о появлении новых инновационных лекарственных средствах для купирования ХБС.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, опиоидные анальгетики, проблемы применения опиоидов.

ВВЕДЕНИЕ

По данным зарубежных авторов распространенность хронического болевого синдрома (ХБС) у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями (ЗНО) при генерализации процесса составляет не менее 66,4%, причем сильная боль беспокоит более трети (38,0%) пациентов. От хронической боли страдают не только пациенты с диссеминированным злокачественным процессом, на этапе генерализации, в терминальной стадии, но также в процессе противоопухолевого лечения (55,0%) и после его проведения (39,3%) [1].

Аналогичные выводы были получены в результате проведенного в России в 2018 г. первого эпидемиологического исследования, которое выявило, что ХБС по оценке врачей и по самооценке пациентов встречается соответственно у 71,0% и 74,5% онкологических больных 2 и 4 клинических групп. При этом не менее 32,0% опрошенных страдают от боли средней и сильной интенсивности [2].

В последние годы с развитием нового вида медицинской помощи — паллиативной медицинской помощи — большое внимание уделяется проблемам избавления пациентов онкологического профиля от боли, значительно упростились правила назначения и выписывания ОА, появились новые препараты. Кроме того, несмотря на наличие сегодня в арсенале врача разных анальгетиков (ненаркотических и наркотических), многие пациенты не получают эффек-

тивной обезболивающей терапии. Необходимость обезболивания порой возникает при первом обращении к врачу, в процессе обследования и установления диагноза. Пациент обращается к терапевту, онкологу, химиотерапевту, радиотерапевту. И на каждом этапе избавление от боли является одной из первостепенных задач врача. Лечащим же врачом пациента с диагнозом ЗНО, ответственным за весь процесс диагностики и лечения, является онколог. Онколог должен владеть искусством обезболивания, в том числе тонкостями использования опиоидных препаратов.

Интересно, что среднее время диагностического поиска при различных формах ЗНО может занимать до 5 месяцев. Так, данные ретроспективного анализ 458818 пациентов в США с онкологическим диагнозом показали, что минимальное время диагностического поиска составило 1,1 месяца, а максимальное — более 7 месяцев. Наибольшие сроки были отмечены при диагностике рака почки, желчного пузыря, лимфом, множественной миеломы [3].

Хорошо известны специалистам принципы назначения и использования ОА в клинической практике. Но основным, пожалуй, правилом лечения хронической боли в онкологии является следующее. ОА — не главные и не единственные лекарственные средства, которые помогают нам справиться с болью. Прежде чем начать терапию ХБС, необходимо определить характер боли (ноцицептивная, нейропатическая, смешанная, психогенная/дисфункциональная) и ее интенсивность, постараться найти причину и понять

механизмы ее развития. Для этого необходимо провести тщательное изучение клинического случая (опрос, осмотр пациента, сбор анамнеза, тщательно проанализировать результаты дополнительных методов исследования, лично посмотреть результаты визуализации, провести анализ состояния органов и систем), оценить эффективность предшествующей терапии ХБС и определить интенсивность боли с использованием шкал. Это непростой и трудоемкий процесс, но только это даст нам возможность правильно оценить имеющийся болевой синдром и подобрать ключ к эффективному обезболиванию [4].

Необходимо отметить, что в распоряжении врача имеется немалый арсенал ОА, как в инвазивных, так и в неинвазивных формах, который он должен использовать, исходя из клинических показаний и характеристик лекарственных средств. К сожалению, остается привычная практика, когда онкологи в своих рекомендациях назначают только ТТС с фентанилом и трамадол в инъекциях. Это неправильно [5].

Важно подчеркнуть, что выбор ОА, конечно в сочетании с патогенетически обоснованным лечением боли, определяется прогнозом в отношении жизни онкологического пациента, или длительностью применения данного ОА. Это значит, что при необходимости использования ОА терапию ХБС необходимо начинать с лекарственных средств с меньшим наркогенным потенциалом, с более слабых к более сильным ОА (следуя принципу ВОЗ «по восходящей»), повышая дозу постепенно и используя всегда наименьшую эффективную дозу препарата.

Почему это важно? Необходимо помнить о вероятности развития опиоидной толерантности и риске развития психологической зависимости у пациентов с благоприятным прогнозом в отношении жизни, что неизбежно развивается при длительном применении ОА, прежде всего морфина. Необходимо учитывать, что при вынужденном повышении дозы возрастает риск развития побочных эффектов/токсическое влияние на ЦНС, что приведет к отмене препарата, и лишит нас возможности адекватного обезбоживания. Кроме того, мы должны помнить, что различные ОА обладают разным действием на психику, и не всегда удастся перейти с одного ОА на другой при возникновении побочных явлений (с морфина на фентанил и другие).

Сегодня при ХБС умеренной интенсивности можно назначать ОА препараты третьей ступени лестницы обезбоживания ВОЗ/наркотические анальгетики в минимальных дозировках.

С учетом зарегистрированных в России ОА на второй ступени лестницы обезбоживания (купирование умеренной боли) можно использовать сильные ОА:

1. Тапентадол в таблетках пролонгированного действия. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды, составляет 50 мг 2 раза в сутки (максимально на второй ступени до 200 мг в сутки). Доза препарата 50 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Препарат

следует принимать дважды в сутки через каждые 12 часов, независимо от приема пищи.

2. Оксикодон + налоксон в таблетках продленного действия. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды, составляет 5 мг/2,5 мг 1–2 раза в сутки (при умеренной боли максимально до 20 мг/сут). Доза препарата 5 мг/2,5 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента.
3. Фентанил (трансдермальная система). Для терапии умеренной боли рекомендуется использовать пластырь в дозе 12,5 мкг/ч. Пластырь действует в течение 72 часов и является предпочтительным для пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной и печеночной недостаточности. Практика показывает, что имеющаяся сегодня ТТС действует преимущественно в течение 2 суток, поэтому можно производить замену пластыря каждые 48 часов, что не противоречит инструкции к применению препарата.
4. Морфин в таблетках или в капсулах продленного действия. Стандартная начальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды, составляет 10 мг 1–2 раза в сутки (при умеренной боли доза не должна превышать 30 мг/сут). Доза препарата 10 мг предназначена для подбора суточной дозы в начале лечения с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Препарат следует принимать по одной капсуле каждые 12 часов в одно и то же время до или после еды, не разжевывая, а проглатывая целиком с небольшим количеством жидкости (см. табл.).

Важным достижением в деле обезбоживания является сегодня появление и доступность для онкологических больных (как по федеральной, так и по региональной квоте в ряде регионов) Тапентадола — анальгетика центрального действия, представителя нового фармакологического класса препаратов с двойным механизмом действия — является агонистом μ -опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина [6–9]. Он оказывает анальгетическое действие непосредственно, без участия фармакологически активных метаболитов. Опиоидный механизм прерывает пре- и постсинаптическую передачу восходящих болевых сигналов в спинном мозге и активирует нисходящие тормозные пути. Второй механизм увеличивает концентрацию норадреналина в синаптической щели и, таким образом, усиливает подавление болевых импульсов в нисходящих путях. Препараты, обладающие данным механизмом действия, эффективны при состояниях хронической нейропатической боли.

В клинических исследованиях установлена не только высокая анальгетическая активность тапентадола у пациентов с умеренными и тяжелыми болевыми синдромами различной этиологии, но и низкая, по сравнению с чистыми опиоидами, частота развития нежелательных побочных эффектов, физической зависимости и толерантности [9]. Препарат назначается пациентам с различными формами хронического болевого синдрома при ЗНО, в т. ч. поджелудочной железы, желудка

и кишечника, вовлечением в патологический процесс плевры и мягких тканей, с костными болями. Стартовая доза обычно составляет 50 мг 2 раза в сутки, в дальнейшем часто повышается при нарастании боли до 300–500 мг в сутки. Препарат используется при неэффективности трамадола в суточной дозе 200–300 мг или при его плохой переносимости пациентом. При нежелательности назначения трамадола (тошнота, рвота, головокружение при приеме препарата, судорожный синдром в анамнезе, наличие запоров) или при наличии показаний (ХБС с нейропатическим компонентом) лечение начинается при умеренной боли сразу с минимальной дозы тапентадола.

Сегодня необходимо новое более осмысленное и осторожное отношение к ТТС с фентанилом — с вниманием к деталям. Почему нам сегодня необходимо поговорить о ТТС с фентанилом? Потому что, как показывает ежедневная практика, ТТС назначается часто без учета патогенеза болевого синдрома и особенностей клинической ситуации. Кроме того, совершаются часто опасные для жизни пациентов ошибки, приводящие к серьезным осложнениям, вплоть до летального исхода. Какие? ТТС назначается сразу в высоких дозах — с 75 и 100 мкг/час.

Нужно помнить, что фентанил — сильный наркотический анальгетик. В дозе 100 мкг/час выделяет достаточно большое количество препарата за сутки, а именно — 100 мкг × 24 часа = 2400 мкг в сут, или 2,4 мг, что равно = 12 ампулам фентанила (который используется для наркоза), и чего хватит на 2 небольшие операции [10]. Прямыми показаниями для назначения ТТС являются — ХБС у пациентов с расстройством функции глотания. Эффективность фентанила аналогична другим опиоидным анальгетикам, при его применении меньше риск развития запоров, тошноты. Это препарат выбора при почечной недостаточности. Но необходимо помнить, что ТТС — это неуправляемая анальгезия, так как при его применении поддерживается постоянная концентрация в крови!

Имеющиеся руководства часто рекомендуют с целью определения необходимой дозы ТТС вначале назначать сильные ОА короткого действия, но ряд исследований демонстрирует, что в таком сложном графике титрования и преобразования нет необходимости, лечение можно начинать непосредственно с препаратов длительного действия, таких как фентанил ТТС, если предшествующая обезболивающая терапия не дает должного облегчения.

Малоизвестным, но важным фактом является то, что при использовании ТТС клинически значимые побочные эффекты могут появляться неожиданно даже при успешном его применении. [10]. Поэтому терапию ТТС с фентанилом следует начинать только с минимальных доз (25 или 50 мкг/час), как правило после применения пероральных форм ОА с учетом индивидуальной чувствительности и возможности развития серотонинового синдрома, изменений температуры тела и окружающей среды. И конечно, необходим постоянный мониторинг за состоянием пациента, контакт с пациентом и его родственниками.

За последние годы претерпели изменения требования нормативных правовых актов федерального уровня в сфере оборота наркотических средств и психотропных веществ в сторону упрощения и, соответственно, облегчения работы с контролируруемыми препаратами.

Так, согласование назначения НС и ПВ с заведующим отделением или врачебной комиссией (ВК) в стационарных условиях, согласно приказу Минздрава России № 1094, требуется лишь в случаях назначения НС и ПВ, не входящих в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, по жизненным показаниям или при индивидуальной непереносимости. Согласование каждого случая назначения, в том числе первичного или при изменении дозировки препарата, не регламентировано федеральными нормативными актами [11]. Согласование назначения НС и ПВ в ВК в ам-

Таблица. Опиоидные анальгетики для терапии умеренной боли при оказании паллиативной медицинской помощи в России (2-я ступень лестницы обезболивания ВОЗ).

N	Препарат	Лекарственная форма	Разовая доза	Суточная доза
1	Трамадол	Капсулы, таблетки, раствор	50 или 100 мг	< = 400 мг
2	Трамадол + парацетамол	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	37,5 мг/325 мг	< = 300 мг трамадола и 2600 мг парацетамола (8 таблеток)
3	Пропионилфенилэтокси этилпиперидин	Таблетки зашечные	10 или 20 мг	< = 120 мг
4	Морфин	Таблетки продленного действия	10 мг	< = 30 мг
5	Морфин	Капсулы продленного действия	10 мг	< = 30 мг
6	Оксикодон + налоксон	Таблетки продленного действия	5 мг/2,5 мг; 10 мг/20 мг	< = 20 мг
7	Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система	12,5 мкг/ч — 1 пластырь на 3 суток	12,5 мкг/ч
8	Бупренорфин	Трансдермальная терапевтическая система	35 мкг/ч — 1 пластырь на 3–4 суток	35 мкг/ч
9	Тапентадол	Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой	50 мг, 100 мг	< = 200 мг

булаторных условиях требуется только при первичном назначении.

Давно отменено правило присутствия врача при введении/выдаче/аппликации НС и ПВ медицинской сестрой. Требование о необходимости присутствия врача при введении медицинской сестрой НС и ПВ ранее существовало в п. 7 приложения 5 приказа Минздрава России № 3302. Изменения, внесенные приказом Минздрава России № 1008н от 17.11.2010, признало приложение 5 данного приказа, а вместе с ним и это требование утратившим силу.

Сдача в конце рабочего дня и уничтожение использованных в стационаре ампул из-под НС заместителю руководителя по лечебной части или руководителю лечебно-профилактического учреждения отменено в связи с тем, что с 01.01.2021 приказ МЗ РФ № 330, единственный нормативный акт, которым была регламентирована сдача неиспользованных ампул, утратил силу в связи с изданием Постановления Правительства РФ № 8553 от 13.06.2020). В федеральной нормативной базе не существует требования сдачи в конце рабочего дня и уничтожения использованных в стационаре ТТС, содержащих НС и ПВ. Кроме того, существует положение о возможности назначения НС и ПВ с оформлением рецепта либо выдачи одновременно с выпиской из истории болезни в стационаре НС и ПВ на срок приема пациентом до 5 дней при наличии ХБС [11].

Министерство здравоохранения Российской Федерации в целях исполнения пункта 19 плана мероприятий («дорожной карты») «Повышение доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях», утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 1 июля 2016 г. N 1403-р, разработало методические рекомендации по организации оборота наркотических и психотропных лекарственных препаратов для медицинского применения в медицинских и аптечных организациях. В документе рассматриваются вопросы, связанные с назначением и выписыванием НС, оформлением рецептурных бланков и др. [12].

Использование ОА связано с риском развития целого ряда осложнений, среди которых тошнота, сонливость, угнетение высшей нервной деятельности, запоры, угнетение иммунитета [13]. Опиоидные препараты ассоциированы с высоким риском лекарственной зависимости, отмечаемым у пациентов с хронической болью [13]. Немаловажным направлением в совершенствовании качества обезболивания в онкологии является внедрение в практику новых препаратов, обладающих высокой эффективностью и меньшими побочными эффектами.

Так совсем недавно зарегистрирован Минздравом и стал применяться отечественный инновационный тетрапептидный препарат, высокоспецифичный агонист $\mu 1$ -опиоидных рецепторов тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид. Тафалгин является высокоспецифичным агонистом $\mu 1$ -опиоидных рецепторов и практически не взаимодействует с остальными опиоидными. Высокая специфичность тафалгина к $\mu 1$ -рецепторам обеспечивает отсутствие побочных эффектов, характерных для большин-

ства наркотических опиоидных обезболивающих препаратов. Данные, полученные в ходе первого в нашей стране клинического исследования нового селективного препарата тафалгин, тропного к опиоидным $\mu 1$ -рецепторам, демонстрируют его высокую эффективность и безопасность, а также указывают на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении [13].

ВЫВОДЫ

Благодаря целенаправленной поддержке Правительства в последние годы в России внесены существенные изменения в нормативно-правовую базу по назначению и выписыванию, учету, хранению, перевозке НС. Сегодня врач-онколог имеет возможность назначить ОА в различных формах и достаточных дозировках, которые применяются у пациентов не только с ХБС сильной интенсивности, но и в минимальных дозах при умеренной боли. Появляются новые инновационные препараты, которые лишены побочных действий ОА, но обладают не меньшим обезболивающим действием. Эффективность терапии ХБС зависит от знаний и опыта врача, его желания повышать свои знания и совершенствовать навыки, а также от наличия препаратов в стационарах и аптечных организациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. van den Beuken-van Everdingen, Marieke H.J. et al. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer : Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*, Volume 51, Issue 6, 1070–1090.
2. Новиков Г. А., Введенская Е. С., Зеленова О. В. и др. Результаты первого в России эпидемиологического исследования потребности онкологических пациентов в паллиативной медицинской помощи и оценка эффективности и безопасности методов диагностики патологических симптомов // *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2018 ; 4 : 24–29.
3. Jim Kling. Time to cancer diagnoses in U.S. averages 5 months. *MDedge Hematology and Oncology*. <https://www.mdedge.com/hematology-oncology/article/257891/breast-cancer/time-cancer-diagnoses-us-averages-5-months>.
4. Введенская Е.С. Современные тенденции лечения хронического болевого синдрома с применением опиоидных анальгетиков. *Лечащий Врач*. 2022 ; (1) : 46–52. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.1.009>.
5. Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (утв. Минздравом России). https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_440320/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/.
6. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician*. 2014 ; 17 : 329–343.

7. Mercadante, S. *The role of tapentadol as a strong opioid in cancer pain management : a systematic and critical review.* Curr Med Res Opin. 2017 Nov ; 33 (11) : 1965–1969.
8. Mugabure Bujedo, Borja. (2015). *Tapentadol for the Management of Neuropathic Pain from Oxaliplatin Chemotherapy : A Case Report.* American Journal of Internal Medicine. 2. 1–4. 10.11648 / j.ajim.s.2014020601.11.
9. Пчелинцев М.В. Оценка рисков злоупотребления опиоидами в условиях реальной клинической практики. Реальная клиническая практика : данные и доказательства. 2023 ; 3 (1) : 30–40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-29>.
10. Tawfik MO, Bryuzgin V, Kourteva G ; FEN-INT-20 Study Group. *Use of transdermal fentanyl without prior opioid stabilization in patients with cancer pain.* Curr Med Res Opin. 2004 Mar ; 20 (3) : 259–67.
11. Приказ Минздрава России от 24.11.2021 N 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов». <https://base.garant.ru/403137145/>.
12. Информационно-методические материалы «НАЗНАЧЕНИЕ И ОФОРМЛЕНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ И ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ПОДЛЕЖАЩИХ ПРЕДМЕТНО-КОЛИЧЕСТВЕННОМУ УЧЕТУ (с изменениями и дополнениями, внесенными в нормативные правовые акты, на 01.07.2022 г.)» https://medicin.cap.ru/doc/laws/2020/11/02/methodic-25-4-10-1-1221#sub_1000.
13. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева О.Ю., Сарманова Р.Р., Бражникова Ю.В. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2022 ; 11 (5) : 38–48.