**. ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Хроническая боль (ХБ) значительно отличается от острой боли по многообразным проявлениям, обусловленным постоянством и силой чувства боли, а также часто возникающей резистентностью к различным лечебным воздействиям. ХБ занимает одно из ведущих мест в онкологии среди тяжелых патологических синдромов и встречается примерно у 70-90% больных в стадии генерализации онкологического процесса. В связи с этим в программе ВОЗ по борьбе против рака большое внимание уделяется медицинским, социальным и гуманным аспектам помощи этим больным. Однако, несмотря на важность этой проблемы, до настоящего времени не нашли оптимального решения многие вопросы, что обусловлено рядом медицинских, социальных и финансовых проблем. "Эпидемия боли" - так характеризовала ВОЗ ситуацию во многих странах мира.

Что такое боль? Международная ассоциация по изучению боли IASP дает наиболее полное определение хронического болевого синдрома, отражающее его природу и механизмы развития: "Боль - это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, которые связаны с реальным или возможным повреждением ткани или описываемое, исходя из такого повреждения. Боль всегда субъективна. Каждый человек познает применимость этого слова через переживания, связанные с получением какого-либо повреждения в ранние годы его жизни", т.е. боль - это соматопсихический феномен.

Ввиду того, что боль имеет многоуровневую природу, часто необходимо рассуждать о ней, пользуясь концепцией тотальной боли. Эта концепция указывает на то, что страдание имеет физический, психологический, социальный и духовный аспекты, с которыми нельзя не считаться в процессе лечения ХБ.

Физические факторы страдания: симптомы болезни, ограничивающие повседневную жизнь больного; побочные эффекты лечения; другие симптомы.

*Психологические факторы*: гнев; разочарование; столкновение с бюрократией/отчаяние; сокрытие диагноза от больного/чувство изоляции; отгороженность врачей от общения с больным/чувство беспомощности; неадекватное лечение/гнев и потеря доверия со стороны больного; страх больницы/тревожность; страх боли/тревожность; перестают навещать друзья/больной чувствует себя брошенным и никому не нужным.

*Социальные факторы*: потеря статуса/заниженная самооценка; потеря доходов от труда/чувство своей бесполезности и волнения о финансовых проблемах; тревога о финансовом положении семьи; чувство, что ты ничего не можешь; потеря уверенности/понижение самооценки; бессонница и хроническая усталость.

*Духовные факторы*: духовные метания; страх смерти и страх перед процессом умирания; чувство вины ("меня обвиняют"); потеря уверенности в будущем - потеря надежды; философские проблемы (страх неизвестности) и др.

**Патофизиологические основы боли**

Постоянное ощущение пациентом боли проявляется в особых вегетативных, аффективных и поведенческих ответах по мере нарастания боли. У пациентов развивается так называемое болевое поведение, для характеристики которого Международная ассоциация по изучению боли рекомендует использовать ряд критериев: речевые (стоны, восклицания), выражение лица (гримасы), двигательная активность (крайне замедленное движение), положение тела (вынужденное из-за боли), жалобы, поза (прихрамывание, щажение или поддерживание болезненной области тела, частая смена позы, напряженная поза), поведенческие реакции для устранения боли (обращение к врачу, прием лекарств, снижение двигательной активности, остановка для отдыха при ходьбе), ограничение функциональной активности.

Развивается страх перед будущим, реактивная депрессия, бессонница, состояние безнадежности, беспомощности и отчаяния. Больные становятся подавленными, а иногда агрессивными и неконтактными.

Сочетание прогрессирующей физической усталости и слабости, неэффективность лечебных мероприятий, прогрессирование онкологического процесса, снижение физической активности приводят к глубоким поведенческим изменениям, возможности суицидальных попыток и агрессивных реакций по отношению к медицинскому персоналу и родственникам.

ХБ формирует центральный доминантный очаг в коре головного мозга, активизирующий соответствующие нейрогуморальные механизмы, что усугубляет тяжесть ее проявлений.

Нейрофизиологические основы боли заключаются в сложном взаимодействии ноцицептивной и антиноцицептивной систем.

В зависимости от патогенеза боль можно разделить на ноцицептивную (соматогенная), нейропатическую (нейрогенная) и психогенную. Данная классификация весьма условна из-за тесного сочетания патогенетических механизмов при ХБ онкологического генеза, которая весьма разнообразна по причинам и клиническим проявлениям, а главное - не имеет каких-либо специфических черт, кроме постоянства и прогрессирующего характера. Это определяет необходимость ранней диагностики и своевременного начала эффективного комплексного лечения ХБ и ее проявлений.

**Диагностика хронической боли**

Диагностику ХБ следует осуществлять на применении простых неинвазивных методов оценки боли, качества жизни пациента и переносимости применяемых средств лечения болей - оптимальный комплекс диагностических критериев:

1. Анамнез и клинический осмотр пациента с ХБ - характер и распространненость онкологического процесса; физический, неврологический и психический статус пациента; анамнез ХБ (давность, интенсивность, локализация, тип, факторы, усиливающие или уменьшающие боль; применявшиеся ранее средства лечения боли и их эффективность).

2. Оценка интенсивности ХБ наиболее проста и удобна для исследователя и пациента по 5-балльной шкале вербальных (словесных) оценок (ШВО), где 0 - боли нет; 1 - слабая; 2 - умеренная; 3 - сильная; 4 - самая сильная боль.

Нередко применяют визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) интенсивности боли от 0 до 100%, которую предлагают пациенту, и он сам отмечает на ней степень своих болевых ощущений. Эти шкалы позволяют количественно оценить динамику ХБ в процессе лечения.

3. Оценка качества жизни может быть объективно проведена по разработанной в Московском научно-исследовательском онкологическом институте (МНИОИ) им. П.А.Герцена шкале физической активности: 1 - нормальная физическая активность; 2 - незначительно снижена, больной способен самостоятельно посещать врача; 3 - умеренно снижена (постельный режим менее 50% дневного времени); 4 - значительно снижена (более 50%); 5 - минимальная (постельный режим). Для более детальной оценки применяется комплекс критериев, рекомендуемый Международной ассоциацией по изучению боли, включающий учет социальной активности, профессиональной деятельности, духовности, сексуальных функций, удовлетворенность лечением.

4. Оценка переносимости терапии боли или побочные эффекты средств и методов лечения.

Чаще всего приходится оценивать побочные эффекты анальгетиков по их характеру, выраженности и частоте развития. Для опиоидных анальгетиков - это чаще всего 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 (сон, брадипное до апное, брадикардия). Зрачки на фоне хронического приема опиатов сужены до точечных. Неопиоидные анальгетики и различные неспецифические противовоспалительные препараты (НСПВП) могут приводить к раздражению и эрозивным изменениям слизистой оболочки желудка, геморрагическим осложнениям, гранулоцитопении, аллергическим реакциям кожи.

Выраженность побочных эффектов анальгетиков оценивается по шкале: 0 - нет побочных эффектов; 1 - слабо; 2 - умеренно; 3 - сильно выражены. При оценке побочных эффектов медикаментов необходимо иметь в виду, что многие симптомы, сходные с побочными действиями лекарств, имеют место у инкурабельных больных до начала лечения анальгетиками и связаны с болезнью (плохой аппетит, тошнота, рвота, запоры и др.), что должно быть отмечено. Проявлением побочного действия лекарства следует считать появление или усиление того или иного симптома с началом терапии.

**Лечение хронической боли**

Эффективная терапия ХБ представляется сложной задачей, требующей применения многокомпонентного комплексного подхода.

Основой лечения ХБ является системная фармакотерапия.

Лекарственные препараты, используемые для этих целей, делятся на три категории: неопиоидные анальгетики, опиоидные анальгетики и адъювантные препараты.

В традиционном варианте, рекомендованном комитетом экспертов ВОЗ в 1986 г., для лечения ХБ нарастающей интенсивности, применяют анальгетики по трехступенчатой схеме - "анальгетическая лестница" ВОЗ. Метод трехступенчатой схемы обезболивания ВОЗ заключается в последовательном применении анальгетиков возрастающей силы действия в сочетании с адъювантными средствами по мере увеличения интенсивности боли. Схема ВОЗ основана на использовании "Образцового перечня лекарственных средств". При слабой боли (1 ступень) рекомендуется назначать неопиоидный анальгетик (парацетамол и/или НПВП). При нарастании боли до умеренной на 2-й ступени переходят к слабым опиоидам - кодеин или трамадол, при сильной ХБ на 3-й ступени - к сильнодействующему опиоиду (морфин).

За последние годы созданы и нашли широкое применение многие новые опиоидные и неопиоидные препараты с лучшими свойствами, в том числе созданные для пролонгирования анальгетического действия и оптимизации неинвазивных способов введения анальгетиков в организм больного.

Для получения положительного результата с первых дней фармакотерапии необходимо строго соблюдать три принципа:

- дозу анальгетика подбирать индивидуально в зависимости от интенсивности и характера ХБ, добиваясь устранения или значительного облегчения боли;

- назначать анальгетики строго "по часам", вводя очередную дозу препарата до прекращения действия предыдущей;

- анальгетики применять "по восходящей", т.е. от максимальной дозы слабо действующего опиоида к минимальной дозе сильнодействующего.

На всех ступенях обезболивания анальгетики могут сочетаться с адъювантными средствами: кортикостероидами, антидепрессантами, транквилизаторами и др.

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. Трамадол не является опиоидосберегающим препаратом. Он значительно снижает обезболивающее действие опиоидных анальгетиков, поэтому трамадол вместе с ними не назначается!

На 3-й ступени обезболивания используются сильнодействующие опиоиды. К ним относятся промедол, просидол, бупренорфин, морфин и фентанил.

*Промедол* (тримепередин) является опиоидным агонистом. Выпускается в таблетках по 0,025 (высшая суточная доза 200 мг) и ампулах по 1 мл 1% и 2% раствора (высшая суточная доза 160 мг). Анальгетический потенциал промедола составляет около 1/3 от морфина, поэтому промедол не обладает достаточной продолжительностью и эффективностью при тяжелой ХБ. Инъекции промедола эффективны не более 2-4 часов.

*Просидол* - отечественный синтетический опиоидный агонист, хорошо всасывается через слизистую оболочку ротовой полости. Выпускается в буккальных таблетках по 0,01 и 0,02 г (высшая суточная доза 250 мг). 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 аналгезии после первой и второй доз (без проглатывания!). При неэффективности 3-х таблеток следует перейти на анальгетик большей мощности. 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* - полусинтетический дериват алкалоида тебаина, частичный мю-агонист и частичный каппа-антагонист. Бупренорфин отличают более высокий, 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 ХБ. 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.

Бупренорфин может быть также назначен в виде трансдермального пластыря Транстек в дозах, аналогичных вышеуказанным для сублингвальных таблеток. Для пластыря, высвобождающего 35 мкг/ч бупренорфина, доза опиоида за 24 ч. составит 0,8 мг, для пластыря 52,5 мкг/ч. - 1,2 мг, для пластыря 70 мкг/ч. - 1,6 мг. Максимальная трансдермальная доза не должна превышать 2 пластыря по 70 мкг/ч., т.е. 3,2 мг/сут. При переходе на терапию транстеком после поддерживающей опиоидной или неопиоидной терапии его начальную дозу назначают в соответствии с инструкцией к препарату. В связи с постепенным развитием анальгетического эффекта апплицированного пластыря транстек пациентам рекомендуют при необходимости дополнительный прием прежнего анальгетика до завершения подбора эффективной анальгетической дозы транстека. Максимальная доза транстека не должна превышать 140 мкг/ч, т.е. 2 апплицированных пластыря на период 3 суток. При этом исключается прием других опиоидов. При неэффективности этой дозы следует сразу заменить бупренорфин одним из опиоидов 4-й ступени - морфином или фентанилом в виде трансдермальной терапевтической системы (ТТС) Дюрогезик.

*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 ХБ целесообразно назначать в виде таблеток ретард морфина сульфата (МСТ-континус), в дозах 10, 30, 60, 100 мг, 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. Так, эквивалентная бупренорфину доза морфина должна быть примерно в 30 раз выше, т.е. при суточной дозе бупренорфина 2,4-3,0 мг ориентировочная доза МСТ составит 75-90 мг в сутки (в 2 приема утром и перед сном). Морфин может быть назначен и после анальгетиков 2-й ступени (например, при отсутствии или непереносимости бупренорфина). 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 ХБ 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, либо (при очень сильных побочных эффектах) переходят на альтернативный мощный опиоид - ТТС фентанила (Дюрогезик).

Морфин не вызывает клинически значимого подавления дыхания у онкологических больных, страдающих от болей. Это объясняется тем, что боль является физиологическим антагонистом центральных тормозящих эффектов морфина. В отличие от послеоперационной боли, при раковой боли больные уже некоторое время получали слабые опиоиды, у них уже есть опиоидный опыт, а также производится постепенное поднятие дозы (титрация) и тем самым меньше вероятность, что им дадут избыточную дозу. При нормальных обстоятельствах морфин несколько угнетает дыхание, однако это менее выражено при длительном его применении. Более того, опиоиды (кодеин, морфин) иногда бывают наиболее эффективными препаратами при лечении кашля и одышки у больных, нуждающихся в оказании паллиативной помощи. Их эффект обусловлен угнетающим действием на дыхательный центр с умеренной депрессией дыхания, подавлением кашлевого рефлекса, уменьшением секреции и кровохарканья, без какого-либо существенного снижения показателя вентиляции.

*Трансдермальная терапевтическая система* (ТТС) фентанила (Дюрогезик) - наиболее мощный опиоидный анальгетик, впервые созданный в виде системы для трансдермального введения в разном диапазоне доз: 25, 50, 75 и 100 мкг/ч. В настоящее время широко применяется как альтернативный опиоид при лечении ХБ высокой интенсивности. ТТС Дюрогезик представляет фактически универсальную лекарственную форму (пластырь с депо фентанила, наклеиваемый на кожу с минимальным волосяным покровом) и может применяться у любых пациентов, в том числе неспособных принимать таблетки через рот. Анальгетический эффект Дюрогезика мощнее и длительнее, чем оральных форм морфина продленного действия. Длительность аналгезии при аппликации на кожу пластыря с фентанилом составляет 72 ч., т.е. смена пластыря происходит 1 раз в 3 дня. Пациенты с тяжелой ХБ оценивают Дюрогезик как наиболее эффективный и удобный вариант противоболевой терапии. Дюрогезик может вызывать те же побочные эффекты, которые присущи морфину. Наиболее опасным из них является депрессия дыхания. При появлении у пациента затрудненного дыхания пластырь следует удалить, и после нормализации дыхания использовать пластырь с дозой фентанила на одну ступень ниже.

Таким образом, наиболее рациональный перечень опиоидных анальгетиков для лечения ХБ включает следующие препараты в неинвазивных, по возможности ретардных формах: трамал - таблетки ретард (капсулы, свечи, инъекции), просидол - таблетки защечные, бупренорфин - таблетки подъязычные, морфина сульфат - таблетки ретард (МСТ и др.), ТТС фентанила Дюрогезик.

Лечение современными лекарственными формами неинвазивных анальгетиков имеет существенные преимущества: высокую эффективность, удобные лекарственные формы, хорошую переносимость, отсутствие опасных побочных эффектов, сохранение социальной и физической активности больных, представляют собой менее опасные, с точки зрения их немедицинского использования, лекарственные средства.

На всех этапах обезболивания необходимо назначение адьювантной терапии.

Группы адъювантов:

1. Глюкокортикоиды (преимущественно дексаметазон);

2. Антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин);

3. Противосудорожные (карбамазепин, клоназепам, финлепсин, габапентин);

4. Нейролептики (тизерцин, аминазин, галоперидол);

5. Транквилизаторы (диазепам, феназепам, реланиум и др.);

6. Антигистаминные (димедрол, супрастин, тавегил);

7. Седативные (валериана, корвалол, пустырник);

8. Бифосфонаты (бондронат, зомета, бонефос, аредия и др.);

9. Диуретики.

Специального лечения требует нейропатическая боль, не поддающаяся устранению классическими опиоидными и неопиоидными анальгетиками. Средства лечения нейропатической боли можно разделить на традиционные, рекомендуемые ВОЗ (1986, 1996): антидепрессанты, антиконвульсанты, препараты, родственные местным анестетикам; и специальные патогенетические средства последнего поколения разного механизма действия: агонисты тормозного медиатора ЦНС - гамма-аминомаслянной кислоты (ГАМК), антагонисты возбуждающих аминокислот (ВАК), антагонисты ионов кальция (Ca++), агонисты адренергических альфа2-рецепторов. Антинейропатическое действие могут проявлять антагонисты кальция (нимодипин, верапамил) и агонисты адренергических альфа2-рецепторов (клофелин), назначаемые в обычных терапевтических дозах, а также препараты, обладающие свойствами антагонистов рецепторов ВАК: ламотриджин в диапазоне доз от 25 до 200 мг/сут. через рот, тизанидин (сирдалуд) - 12-36 мг/сут.

Лечение боли мощными опиоидами 3-й ступени продолжается столько, сколько требуется для облегчения его страдания.

В случае назначения анальгетика, недостаточного для устранения ХБ, последняя сохраняется и начинает быстро нарастать за счет суммации болевых стимулов и перевозбуждения проводящих боль нервных структур - в результате формируется трудно купируемая боль, т.н. "прорыв боли".

В случае первичного обращения онкологического больного с запущенной тяжелой ХБ рекомендуется сразу назначать один из препаратов 3-й ступени, подобрав оптимальную для больного разовую и суточную дозу.

Морфин и другие опиоиды существуют для того, чтобы их назначали, а не для того, чтобы их придерживали. Их применение диктуется лечебной необходимостью, а не краткостью прогноза.

Время, образование и развенчивание мифов об этих важных лекарствах, в конце концов, привели повсеместно к истинности данных утверждений.

Таким образом, в настоящее время в России созданы предпосылки для адекватной терапии хронической боли.

Лечебно-профилактическим и аптечным учреждениям РФ предписывается осуществлять терапию хронической боли и лекарственное обеспечение этой терапии в строгом соответствии с действующими нормативными и законодательными актами. Для исполнения обязательны не только разделы приказов, посвященные контролю оборота наркотических, сильнодействующих и других групп препаратов ПКУ, но и разделы приказов, предписывающие адекватное обеспечение пациентов этими группами лекарственных средств. Следует особо подчеркнуть обязанность врачей назначать и выписывать рецепты на сильные опиоиды пациентам с тяжелой ХБ, не купируемой неопиоидными анальгетиками. При этом необходимо помнить о возможном привлечении к административной и даже уголовной ответственности (при обращении пациента или его родственников в суд) в случае неоказания пациенту адекватной противоболевой помощи и отказе в назначении необходимых лекарственных средств (ФЗ N 2288 "Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан" от 24.12.1993 г. в редакции ФЗ от 02.02.2006 г.; раздел VI, статья 30, пункт 5, согласно которому каждый пациент имеет право "... на облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными способами и средствами").

Перечень основных законодательных и нормативных актов, касающихся правил медицинского применения наркотических, сильнодействующих и психотропных средств.

**Постановления Правительства РФ**

1). "Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации" от 30 июня 1998 г. N 681;

2). "Об утверждении Положения о выдаче лицензий на использование объектов и помещений, где осуществляется деятельность, связанная с оборотом наркотических средств и психотропных веществ" от 30 мая 1998 г. N 541;

3). "Об утверждении правил допуска лиц к работе с наркотическими средствами и психотропными веществами" от 6 августа 1998 г. N 892.

**Приказы Министерства здравоохранения и**

**социального развития РФ**

1). "О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических лекарственных средств" от 12 ноября 1997 г. N 330 (с дополнениями);

2). "О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания" от 12 февраля 2007 г. N 110.