

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**О.А. Обухова, Ш.Р. Кашия**

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва  
e-mail: obukhova0404@yandex.ru

**Цель исследования.** Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о роли наркотических анальгетиков в терапии хронического болевого синдрома онкологических больных.

**Материалы и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованные за последние 10 лет.

**Результаты.** Описаны возможные механизмы купирования болевого синдрома у онкологических больных, в том числе и путем использования наркотических анальгетиков.

**Заключение.** Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении. Особенно важно совершенствование принципов обезболивания с преимущественным использованием неинвазивных форм наркотических анальгетиков, способных принести облегчение больному и спокойствие его семье.

**Ключевые слова:** хронический болевой синдром, Фендивия, онкология.

## THE USE OF NARCOTIC ANALGESICS IN THE THERAPY OF CHRONIC PAIN SYNDROME IN CANCER PATIENTS

**O.A. Obukhova, Sh.R. Kashiya**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Objective of the study:** to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the role of narcotic analgesics in the therapy of chronic pain syndrome in cancer patients.

**Materials and Methods:** The review covers the data obtained from both international and domestic publications found in Pubmed on the subject which have been published over the past 10 years.

**Results:** The article describes potential mechanisms of pain syndrome relief and management in cancer patients and specifically using narcotic analgesics.

**Conclusion:** It is necessary to carry out further research in this regard. It is of particular importance to improve the principles of pain management with predominant use of non-invasive forms of narcotic analgesics, that can bring relief to a patient and some «peace and comfort» to his/her family.

**Key words:** chronic pain syndrome, Fendivia, oncology.

К сожалению, на сегодняшний день боль остается главной проблемой онкологических больных. Страх перед потенциальным страданием, неизбежно наступающим больного в конце жизни, невероятно высок и, к несчастью, обоснован. Большинство онкологических больных в последние месяцы жизни испытывают боль, не получая достаточного облегчения.

Болевые ощущения присутствуют постоянно, постепенно усиливаясь и приводя больного и его семью в состояние стресса.

Понятие боли можно определить как физическое и эмоциональное страдание, мучительное и неприятное ощущение, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого

повреждения [20]. Боль является как сенсорным, так и эмоциональным переживанием. Восприятие интенсивности боли зависит от взаимодействия между ноцицептивными и неноцицептивными импульсами. В результате разрушительного воздействия опухоли происходит деструкция мембран клетки и, как следствие, запускается каскад гистохимических реакций, в результате которых происходит выброс тканевых аллогенов, в число которых входят простагландин  $E_2$  ( $ПГЕ_2$ ), гистамин, серотонин и т.д. Свою активность проявляют и плазменные аллогены: брадикинин и каллидин. Эти активные вещества значительно повышают чувствительность болевых рецепторов и активизируют синтез болевых импульсов. Физиологическая реакция на повреждение выглядит так: болевой импульс по нервным волокнам (афферентам) достигает задних рогов спинного мозга и далее по спиналаламическому тракту поступает в вышележащие отделы ЦНС, где боль анализируется и осознается тяжесть травмы, сгенерировавшей болевой импульс, и уровень ее опасности для человека. Такая боль носит название ноцицептивной.

Стоит отметить, что у онкологического больного болевые рецепторы генерируют импульс как при взаимодействии с тканевыми и плазменными активными веществами, так и при воздействии специфических опухолевых факторов: свободных радикалов, цитокинов, простагландинов. Это приводит к трансформации биоэлектрической активности ноцицепторов и значительному увеличению болевых импульсов. Такая боль не имеет физиологической целесообразности или сигнальной роли, вызывая неправильную расшифровку болевых и неболевых ощущений, и характеризуется различными нарушениями ЦНС.

Помимо ноцицептивной боли онкологический больной часто испытывает и нейропатическую боль, обусловленную повреждением нервной системы на различных ее уровнях, от рецепторов до нейронов коры головного мозга. Эти болевые ощущения, как правило, весьма разнородные и могут быть обусловлены, помимо поражения центральной и периферической нервной системы, осложнениями опухолевого повреждения (патологические

переломы, лимфостаз), противоопухолевого лечения, а также метаболическими нарушениями. Нейропатическая боль характеризуется мозаичной неврологической симптоматикой и тяжело контролируется наркотическими анальгетиками.

Еще один вид боли, возникающий у онкологических больных, — психогенная боль, появляющаяся в ответ на эмоциональные страдания, вызванные болезнью, как-то: депрессия, стресс, страх, истерия и т.д. Все это может привести к нарушениям в симпато-адреналовой системе, провоцируя нарушения в функционировании висцеральных органов и систем [4, 7].

У онкологического больного боль может быть острой, хронической, эпизодической и, по данным европейских авторов, является основной жалобой у 64% больных с распространенными формами рака и находящихся в терминальной стадии болезни; у 59% больных, получающих противоопухолевое лечение, и у 33% больных, получивших радикальную противоопухолевую терапию [30]. Недавние исследования, проведенные в Европе, показали, что боль присутствует практически на всех этапах развития болезни, а ее неадекватное лечение составляет от 56 до 82,3% [13, 16, 17]. Эта статистика верна и для онкогематологических больных, у которых болевой синдром также присутствует и во время постановки диагноза, и при проведении противоопухолевой терапии (67,3%), и в последние месяцы жизни (83%) [11].

В России ситуация не лучше. По статистике, в 2014 г. количество пациентов со злокачественными новообразованиями, состоящими на учете в онкологических учреждениях страны, составляло 3291 тыс. человек. Число больных с впервые выявленным диагнозом злокачественного новообразования составило в том же 2014 году 567 тыс. человек, при этом у 112,7 тыс. (около 20%) была диагностирована IV стадия заболевания. Логично, что большинство из них нуждается в обезболивающих препаратах в момент обращения к врачу или будут нуждаться в этих препаратах в скором времени [3].

Основная терапия хронического болевого синдрома в онкологии — лекарственная. ВОЗ рекомендует придерживаться следующих

принципов. Во-первых, начинать терапию «через рот», исключая все инъекционные формы анальгетиков и применяя их неинвазивные разновидности. Во-вторых, вводить анальгетик регулярно, «по часам», в соответствии с периодом эффективного действия лекарства, не дожидаясь возникновения сильных болевых приступов (так называемых «прорывов боли»). В-третьих, назначать препараты «по восходящей», в соответствии с рекомендациями ВОЗ. В-четвертых, соблюдать индивидуальный подход и, в-пятых, относиться со вниманием к деталям, подбирая обезболивающую терапию индивидуально.

Еще один важный принцип обезболивания — так называемая трехступенчатая схема назначения анальгетиков (рис 1.) При слабой боли — препараты неопиоидного ряда первой ступени: парацетамол и НПВС. При нарастании болевого синдрома и очевидной неэффективности этих лекарств начинают терапию слабыми наркотическими анальгетиками (трамадол, кодеин), оставляя неопиоидную схему (вторая ступень). В дальнейшем, при неработающей второй ступени, применяются сильнодействующие опиоиды (морфин, фентанил, бупренорфин) с возможным использованием ненаркотических анальгетиков и адъювантных препаратов (глюкокортикоиды, антидепрессан-

ты, противосудорожные, бифосфонаты и т.д.). Такая схема помогает подавить болевой синдром у 70–90% больных [34].

Однако за последние десятилетия в целях предотвращения нецелевого использования медицинских психотропных и наркотических препаратов был значительно ужесточен контроль за применением этих веществ. На сегодняшний день имеется множество нормативных документов и инструкций, устанавливающих порядок назначения и хранения психотропных и наркотических препаратов в медицинских учреждениях России. С одной стороны, это позволило практически полностью устранить незаконный сбыт наркотических препаратов, с другой стороны, существенно затруднило назначение и применение наркотических препаратов в медицинских целях. Более того, в лечебных учреждениях практикуется административное ограничение использования опиоидных анальгетиков.

При этом в мире для адекватного подавления хронической боли применяются 59 различных наркотических препаратов в неинвазивных формах (без учета комбинированных препаратов, например, кодеин + парацетамол). Для снятия болевого синдрома имеется, например, 5 форм препарата цитрата фентанила: назальный спрей, защечные и подъязычные



**3 Ступень — сильная боль**

- Сильные опиоиды
- ± Неопиоидные анальгетики
- ± Адъювантные препараты



**2 Ступень — умеренная боль**

- Слабые опиоиды
- ± Неопиоидные анальгетики
- ± Адъювантные препараты



**1 Ступень — слабая боль**

- ± Неопиоидные анальгетики
- ± Адъювантные препараты

Рис 1.

таблетки для рассасывания, леденцы таблетки. Выпускаются таблетки пролонгированного действия (12–24 часа), пластыри, рассчитанные на 3–4 дня, ректальные свечи, растворы для приема внутрь и т.д.

В России в медицинских целях используются 4 неинвазивные лекарственные формы (морфина сульфат в таблетках пролонгированного действия, рассчитанного на 12 часов, трансдермальные терапевтические системы с фентанилом — пластырь на 72 часа, а также трамадол в капсулах и таблетках). В нашей стране также зарегистрирован препарат просидол, сопоставимый по силе воздействия с промедолом. Просидол выпускается в таблетках и раньше использовался достаточно широко, но в настоящее время его применение ограничено условиями стационара [1].

Исходя из отечественных реалий, препаратом выбора при назначении наркотических анальгетиков является трамадол в таблетированной форме. Трамадол представляет собой синтетический анальгетик, обладающий центральным и периферическим действием (способствует открытию ионных каналов калия и кальция, вызывает гиперполяризацию мембран и тормозит проведение болевых импульсов). Он также усиливает действие седативных лекарственных средств. Трамадол обладает низким аффинитетом в отношении  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -опиоидных рецепторов и большим аффинитетом к  $\mu$ -рецепторам, активируя их на пре- и постсинаптических мембранах афферентных волокон ноцицептивной системы и желудочно-кишечного тракта, замедляет разрушение катехоламинов, стабилизируя их концентрацию в ЦНС. Агонизм трамадола к опиоидным рецепторам в 10 раз слабее, чем у кодеина, и в 6000 раз слабее, чем у морфина, при этом степень обезболивающего действия всего в 5–10 раз меньше, чем у морфина.

Причина этого заключается в химическом строении молекулы препарата. Трамадол — это рацемическая смесь двух фармакологически активных молекул, право- и левовращающего энантиомеров, каждый из которых проявляет отличное от другого рецепторное сродство. Правовращающий энантиомер трамадола является селективным агонистом  $\mu$ -опиатных рецепторов, а также избирательно тормозит обратный захват серотонина. Левовращающий

энантиомер трамадола тормозит обратный нейрональный захват норадреналина. Суммирующий эффект фармакологического воздействия и обеспечивает эффективность препарата при обезболивании [5].

На каком-то этапе оказания паллиативной помощи пероральный прием препаратов становится невозможен. Чаще всего это связано с прогрессированием болезни, например, при перитонеальном метастазировании — общей проблеме распространенных солидных опухолей у онкологических больных с поражением гастроинтестинального тракта, мочеполовой системы, мезотелиомы брюшины и т.д. В конечном счете осложнения неконтролируемого опухолевого роста в брюшной полости приводят к развитию асцита, кишечной непроходимости, растяжению кишечника, возникновению болевого синдрома с преимущественной локализацией в брюшной полости, потере массы тела и истощению. Паллиативное лечение пациентов на последних стадиях болезни становится симптоматическим и носит минимальный инвазивный характер. Как правило, речь идет о назогастральной интубации, наложении нефростом, стентировании кишки, установке постоянного абдоминального катетера. Эти меры позволяют несколько облегчить состояние больной при лечении распространенного рака мочеполовой сферы у женщин.

Следует отметить, что обструктивная кишечная непроходимость развивается приблизительно у 3% больных с распространенным раком, среди которых наиболее часто встречаются рак яичников (5–42%) и рак прямой кишки (10–28%) [12, 27]. Опухоль матки или агрессивный рак эндометрия (papillaryserous, mucinous, andcarcinosarcoma) также метастазируют в кишку и вызывают ее обструкцию, которая приводит к окклюзии просвета кишечника, нарушению пассажа пищи и перистальтики. При раке яичников обструкция кишки наиболее часто связана с наличием канцероматоза, предшествовавшей паллиативной резекции (> 2 см резидуальной опухоли), а также III или IV стадией заболевания [24]. Кроме того, кишечная непроходимость в 5–24% случаев может быть обусловлена спаечной болезнью, возникшей в результате предыдущих операций, интраперитонеальной химиотерапии и последствий облучения [15, 26, 29].

Клинические проявления кишечной непроходимости известны: тошнота, рвота, выраженный метеоризм, которые, как правило, присутствуют в 68–100% случаев [32]. Около 92% пациенток испытывают боль различной интенсивности, а 72–86% пациенток жалуются на спазмы, обусловленные перистальтическими волнами и увеличением растяжения проксимального отдела кишки.

При распространенном раке яичников, когда агрессивное хирургическое вмешательство невозможно, используются консервативные терапевтические мероприятия: внутривенные инфузии, парентеральное питание, интестинальная декомпрессия при помощи назогастральных или назоюнональных зондов и, конечно, эффективное обезболивание. Обнаружено, что потребность в наркотических анальгетиках наиболее высока у больных раком цервикального канала и зависит от возраста больной (чем старше, тем меньше наркотических анальгетиков нужно для достижения обезболивающего эффекта) [33].

Все это и является комплексной паллиативной помощью, в которой так нуждаются больные в последние месяцы жизни. В этот период прием пероральных препаратов становится затруднительным и для обезболивания применяются другие формы — либо инъекционные, либо трансдермальные. Согласно рекомендациям ВОЗ, наркотические анальгетики должны вводиться только неинъекционным способом, однако на практике чаще всего на втором этапе больной получает инъекционную форму трамадола в монорегиме, действие которого не превышает 6 часов. При использовании его в высоких дозах отмечаются усиление депрессии, пареза кишечника, чаще возникают головная боль, тошнота и головокружение. Зачастую на этом этапе обезболивающего эффекта трамадола становится недостаточно и тогда приходится переходить на использование сильных наркотических анальгетиков: морфина и фентанила.

На сегодняшний день доступна таблетированная пролонгированная форма морфина с продолжительностью действия разовой дозы около 12 часов, однако при проведении паллиативного лечения использование пероральной формы морфина весьма затруднительно.

В том случае, когда пероральный прием затруднен или невозможен, в России до сих пор назначается инъекционный трамадол, а при его неэффективности — инъекционный промедол. Промедол (тримеперидина гидрохлорид) является агонистом  $\mu$ -рецепторов. Отличительными особенностями промедола являются его меньший по сравнению с морфином обезболивающий эффект (в 2–4 раза), более выраженное атропиноподобное действие, а воздействие на ЦНС сравнимо с морфином. Его биодоступность при пероральном приеме очень низкая, при этом промедол в меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхательный центр, в меньшей степени активизирует рвотный центр и центр *n. vagus*. Действие оказывает кратковременное (около 4 часов), в связи с чем идеален для купирования острых болей сильной и средней интенсивности в послеоперационном периоде, при инфарктах миокарда, при травмах и т.д.

В терапии хронической боли назначение промедола неправомерно. Дело в том, что очень быстро, в течение 2–3 недель, эффективность его значительно падает, практически в 2 раза, в результате чего одной инъекции хватает на два-три часа вместо расчетных 4–8. К нему возникает привыкание, это влечет за собой увеличение дозы и, как следствие, усиление нейротоксического влияния метаболитов промедола на ЦНС (вплоть до развития токсической энцефалопатии), период полувыведения которых составляет 15–20 часов. Кроме того, высокие дозы промедола в сочетании с высокими дозами НПВП и анальгина могут спровоцировать или усугубить развитие или уже имеющуюся почечную недостаточность [6].

Представляется, что в подобной ситуации идеальным становится использование трансдермальных терапевтических систем (ТТС) с фентанилом. Эта лекарственная форма стала доступна еще в начале 1990 г. прошлого века и быстро завоевала популярность. Фентанил — синтетический анальгетик, который выпускается в виде фентанила цитрата и имеет высокий анальгетический потенциал, превышающий таковой у морфина приблизительно в 75–100 раз. Он относится к сильнодействующим наркотическим анальгетикам, является полным агонистом  $\mu$ -рецепторов, проявляя низкую аффинность к другим опиатным рецепторам. После

внутривенного введения максимальный эффект наступает в течение 1–3 минут, при внутримышечном введении — через 3–15 минут и продолжается до часа. Метаболизируется в печени, почках, надпочечниках и в слизистой кишечника. В коже не биотрансформируется, выводится преимущественно с мочой [9, 14]. Имея низкую молекулярную массу, он хорошо проникает через кожу и пригоден для трансдермальной терапии, основным преимуществом которой является отсутствие эффекта первого прохождения через печень, где происходит активный метаболизм препаратов, поступивших пероральным путем. Это качество позволяет значительно повысить биодоступность препарата, не используя инъекционный путь введения. Помимо этого период полувыведения фентанила, поступившего через кожу, составляет около 17 часов уже после удаления пластыря благодаря депо препарата в коже.

Имеется множество работ, доказывающих эффективность и безопасность трансдермальных систем фентанила в сравнении с пероральным приемом опиатов. Так, *S. Ahmedzai et al.* еще в 1997 г. опубликовали данные сравнительного анализа использования ТТС с фентанилом и перорального морфина пролонгированного действия при хроническом болевом синдроме у онкологических больных. Было показано, что при сравнении этих форм обезболивания эффективность была одинаковой. Фентанил реже вызывал запор и дневную сонливость, но чаще приводил к нарушению сна и уменьшению его продолжительности. Достоверных различий в качестве жизни и физической активности отмечено не было, а пациенты предпочитали фентаниловые пластыри пероральному приему опиатов [10].

В обзоре литературе, опубликованном в 2008 г., *D. Tassinari et al.* оценивали нежелательные эффекты использования трансдермально вводимых опиатов при лечении умеренно выраженного и выраженного болевого синдрома при злокачественных новообразованиях в сравнении с таблетированной формой морфина пролонгированного действия. Были проанализированы рандомизированные исследования третьей фазы, сообщавшие о 425 больных. Анализируя безопасность трансдермальных форм фентанила и бупренорфина и пролонгированной формы

таблетированного морфина, исследователи констатировали, что при использовании ТТС частота запоров была достоверно меньше. Пациенты чаще предпочитали трансдермальные опиаты. По другим показателям (диспепсия, сонливость, гиповентиляция, изменение в схеме обезболивания) статистически значимых результатов получено не было [28].

Существуют два основных вида пластыря — резервуарный и матриксный. И в одном, и в другом случае активное вещество попадает в кожные покровы благодаря пассивной диффузии. Исторически первым был разработан резервуарный пластырь, который используется и до сих пор. Такая ТТС состоит из резервуара, содержащего раствор или суспензию лекарства, мембраны, которая регулирует скорость поступления активного вещества, адгезивного и высвобождающего слоев. Главная опасность использования такого пластыря — повреждение резервуара с высоким риском развития передозировки фентанила. Так, в 2012 г. *J.L. d'Orazio & J.A. Fischel* сообщили о клиническом наблюдении, в котором в результате повреждения резервуара с фентанилом у четырех больных развилась депрессия дыхания, потребовавшая применения налоксона [18].

Пластыри второго поколения представляют собой матриксные системы, в которых активное вещество находится в полурасстворенном виде внутри адгезивного слоя, что позволяет достичь максимально равномерного распределения лекарства внутри адгезива без риска протекания. В пластырях третьего поколения («Фендивия», *Takeda*) фентанил содержится в виде микрокапель, распределенных в силиконовой матриксной формуле. Этим обеспечиваются высокая степень доступности и утилизации лекарственного вещества и тщательный контроль скорости введения, что, в свою очередь, позволяет использовать для обезболивания пластыри с меньшей концентрацией фентанила (по сравнению с другими ТТС примерно на треть), избегая передозировки препарата, добиваясь медленного и постепенного повышения количества вводимого лекарства и экономия бюджетные средства. Высвобождающая мембрана из сополимера этилена и винилацетата обеспечивает поддержание заданной концентрации

на протяжении всего периода действия ТТС в течение трех суток. Эти пластыри более компактны и имеют более широкий диапазон дозировок по сравнению с аналогами. В зависимости от размера пластыря пациент получает за сутки от 300 до 2400 мкг. При этом уровень фентанила в плазме находится в диапазоне от 0,3 до 1,5 нг/мл. Терапевтическая концентрация достигается через 12–24 часа после установки пластыря, а максимальная — через 33,5–38 часов [8].

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании *H.G. Kress et al.*, в которое было включено 220 онкологических больных с хроническим болевым синдромом, было показано, что новый пластырь с меньшим содержанием лекарственного вещества (меньше на 35–50%) демонстрирует фармакокинетическую биоэквивалентность в сравнении с имеющимися на рынке матричными ТТС второго поколения. При сравнении его со стандартными формами опиоидов (пероральный прием или трансдермальный фентанил в форме резервуара или матричной модели) было обнаружено, что в обеих группах наблюдались сопоставимые результаты побочных явлений: запор, тошнота, сонливость в дневное время, нарушение сна. При этом эффективность оказалась эквивалентной: верхняя граница 95% доверительного интервала средней разницы площади под кривой интенсивности боли между пластырем с фентанилом и стандартной терапией опиоидами составила менее 10% для обеих популяций (популяция в соответствии с назначенным лечением и популяция по протоколу). Таким образом, новый пластырь с фентанилом на основе матричной технологии с меньшим содержанием лекарственного вещества продемонстрировал не меньшую эффективность и безопасность в сравнении со стандартными формами опиоидов для приема внутрь и другими трансдермальными системами [23].

В другой работе *H.G. Kress et al.* показали, что при сравнении эквивалентных дозировок ТТС второго и третьего поколения степень обезболивания и безопасность препаратов не различалась, их биоэквивалентность была сравнима, однако при использовании ТТС последнего поколения начало обезболивающего действия наступало быстрее. Кроме того, через 72 часа

использования ТТС утилизация фентанила из пластыря третьего поколения была эффективнее, чем у второго образца. Это достигалось за счет большего резидуального объема. Фармакокинетические параметры пластыря третьего поколения имели менее выраженные колебания, позволяя добиться постоянного и надежного обезболивающего эффекта [22].

Биоэквивалентность новой ТТС стандартной опиоидной терапии (трансдермальные резервуарные системы или матричные системы второго поколения или таблетированные формы наркотиков) показана во многих работах. В 2011 г. была опубликована работа, в которой *Ch. Kanamori et al.* на фоне использования ТТС нового поколения определяли концентрацию фентанила в плазме онкогинекологических больных в течение 3 суток. Они обнаружили, что уровень фентанила в плазме пациенток был стабильным. Приступов острой боли отмечено не было, поэтому дополнительного назначения опиоидов не производилось [21]. В других сообщениях отмечается более ровное обезболивающее действие при использовании пластыря нового поколения при очевидной его эффективности и безопасности [2, 19, 25, 31].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что трансдермальные системы с фентанилом нового образца эффективны, безопасны и не уступают по своим свойствам таблетированным формам наркотических анальгетиков и системам старого образца. Однако в России их применение крайне ограничено. Так, по данным *Г.Р. Абузаровой и соавт.*, в 2008 г. 74% всего объема таблетированной формы морфина пролонгированного действия и 56% всех ТТС с фентанилом назначались в пределах г. Москвы. Это позволило обеспечить онкологических больных столицы современными неинвазивными формами наркотических анальгетиков на 68% (практически по стандарту ВОЗ, согласно которому неинвазивное обезболивание наркотическими препаратами должно быть у 70–90% больных с хроническим болевым синдромом). При этом частота использования неинвазивных форм опиоидов в регионах страны в том же 2008 г. составила всего 4%. Эта тенденция сохраняется и по сей день. В нашей стране для купирования хронического болевого синдрома по-прежнему

широко используются инъекционные формы неприспособленных опиоидов — промедол (тримеперидин) и омнопон, а иногда лечебная схема стартует с инъекций морфина, что в корне неправильно и никак не согласуется с рекомендациями ВОЗ по обезболиванию [1].

В заключение хотелось бы сказать, что клиницист просто обязан пытаться купировать

боль у пациента, вызванную даже неизлечимой болезнью. Точное соблюдение рекомендаций ВОЗ сообразно «трехступенчатой лестницы» и принципов обезболивания с преимущественным использованием неинвазивных форм наркотических анальгетиков способно принести облегчение больному и обеспечить спокойствие его семье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С., Нигматуллина З.Ш., Кузнецов С.В. Доступность наркотических анальгетиков для терапии болевого синдрома в онкологии // Российский журнал боли. — 2013. — № 3. — С. 48–54.
2. Гиль Н.А., Кривихина М.И., Ткачук Л.Г., соавт. Применение трансдермальной терапевтической системы фентанила в лечении хронической боли онкологического генеза в условиях поликлиники // Паллиативная помощь. — 2012. — № 2. — С. 27–29.
3. Дианов М.А., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., соавт. Здравоохранение в России. — 2015. — Стат. сб. / Росстат. — М., 2015. — 174 с.
4. Исакова М.Е., Брюзгин В.В. Боль у онкологических больных // Онкогинекология. — 2012. — № 1. — С. 76–78.
5. Кириенко П.А. Применение трамадола гидрохлорида в широкой клинической практике (обзор литературы) // РМЖ (Хирургия). — 2004. № 12 (8). — С. 512–19.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. Т.1. — 11-е изд. стер. — М.: Медицина. — 1988. — 624 с.
7. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Прохоров Б.М. Хронический болевой синдром. В кн: Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2008. — 1072 с. (С. 571–80).
8. Пчелинцев М., Абузарова Г. Трансдермальные терапевтические системы с фентанилом при хронической боли // Врач. — 2011. — № 6. — С. 39–42.
9. Allan L., Hays H., Jensen N. et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic noncancer pain // BMJ. — 2001. № 12; 322(7295):1154–8.
10. Ahmedzai S., Brooks D. Transdermal Fentanyl versus Sustained-Release Oral Morphine in Cancer Pain: Preference, Efficacy, and Quality of Life. J Pain and Symptom Management. — 1997. — № 13 (5). — С. 254–61.
11. Bandieri E., Sichert D., Luppi M. et al. Is pain in haematological malignancies under-recognised? The results from Italian ECAD-O survey // Leukemia Res. — 2010. — № 34. — С. 334–35.
12. Baines M.J. The pathophysiology and management of malignant intestinal obstruction. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford, U.K.: Oxford University Press. — 1998. — С. 526–534.
13. Brevik H., Cherny N., Collett F. et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. Ann Oncol. — 2009. — 20:1420–33.
14. Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC // Lancet Oncol. — 2012. — № 13 (2). — С. 58–68.
15. Clarke-Pearson D.L., Chin N., DeLong E.R. et al. Surgical management of intestinal obstruction in ovarian cancer // GynecolOncol. — 1987. — № 26. — С. 11–18.
16. Costantini M., Ripamonti C., Beccaro M. et al. Prevalence, distress, management and relief of pain during the last three months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey // Ann Oncol. — 2009. — № 20. — С. 729–35.
17. Deandrea S., Montanari M., Moja L., Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature // Annals of Oncology. — 2008. — № 19 (12). 1985–91.
18. D'Orazio J.L., Fischel J.A. Recurrent respiratory depression associated with fentanyl transdermal patch gel reservoir ingestion. J EmergMed. 2012. 42 (5):543–8.
19. Hair P.I., Keating G.M., McKeage K. Transdermal matrix fentanyl membrane patch (matrifen): in severe cancer-related chronic pain. Drugs. — 2008. — 68(14):2001–9.
20. International Association for the Study of Pain (IASP). Subcommittee on taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptors of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Pain 1986; 3 (suppl): S1–S225.

21. *Kanamori Ch., Kanamori T., Tanaka Y., Kanzaki H.* Three-cycle fentanyl patch system contributes to stable control of plasma fentanyl concentration in gynecologic cancer pain patients. *Taiwanese J Obstetrics & Gynecology* 50;2011:79–84.
22. *Kress H.G., Boss Y., Delvin T., Lahu G.* et al. Transdermal fentanyl matrix patches Matrifen and DurogesicDTrans are bioequivalent. *Eur J Pharm Biopharm* 2010; 75(2):225–31.
23. *Kress H.G., van der Laage D., Hoerauf K.H., Nolte T.* et al. A Randomized, Open, Parallel Group, Multicenter Trial to Investigate Analgesic Efficacy and Safety of a New Transdermal Fentanyl Patch Compared to Standard Opioid Treatment in Cancer Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. — 2008; 3(36):268–79.
24. *Lund B., Lundvall F., Hansen H.H.* Intestinal obstruction in patients with advanced carcinoma of the ovaries treated with combination chemotherapy. *SugGynecolObstet*. — 1989; 169:213–18.
25. *Radbruch L., Sabatowski R., Loick G.* et al. Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliate Med*. — 2000; 14(2):111–9.
26. *Solomon H.J., Atkinson K.H., Coppleson J.V.* et al. Bowel complications in the management of ovarian cancer. *Aust-NZJObstetGynecol*. — 1983;23:65–68.
27. Storey P.S. Obstruction of the GI tract. *Am J Hospice Palliat Care*. — 1991; 8:5–10.
28. *Tassinari D., Sartori S., Tamburini E.* et al. Adverse Effects of Transdermal Opiates Treating Moderate-Severe Cancer Pain in Comparison to Long-Acting Morphine: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature. *J Palliative Med*. — 2008; 11(3):492–501.
29. *Tunca J.C., Buchler D.A., Mack E.A.* et al. The management of ovarian-cancer caused bowel obstruction // *Gynecol Oncol*. — 1981. — № 12. — С. 186–192.
30. *Van den Beuken-van Everdingen M.H.J., De Rijke J.M., Kessels A.G.* et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. — 2007; 18:1437–49.
31. *Van Seventer R., Smit J.M., Schipper R.M.* et al. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin*. — 2003. — 19(6):457–69.
32. *Ventafridda V., Ripamonti C., Caraceni A.* et al. The management of inoperable gastrointestinal obstruction in terminal cancer patients. *Tumori*. — 1990. — 76:389–392.
33. *Utsumi F., Kajiyama H., Sakata J.* et al. Opioid needs of terminally ill patients with gynecologic malignancies. *Int J Clin Oncol*. — 2015. — 20(2):405–10.
34. World Health Organization. *Cancer pain relief. With a guide to opioid availability*. 2nd ed. Geneva: WHO. — 1996. — 70 p.