

Для коментарів чи іншого зворотного зв'язку заповніть форму:
[форма зворотного зв'язку щодо цієї версії настанови](#)

Версія цього документу для друку: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00338&format=pdf>

Настанови на засадах доказової медицини.
Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd.

Настанова 00338. Фармакологічне лікування онкологічного болю

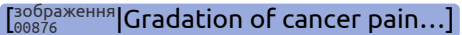
Коментар експерта. В Україні наявні медико-технологічні документи за темою Хронічний больовий синдром <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/haluzevi-standarty-ta-klinichni-nastanovy/item/30-khronichnyi-bolovy-syndrom>

Автор: Eija Kalso

Редактор оригінального тексту: Hanna Pelttari

Дата останнього оновлення: 2017-05-04

Основні положення

- Терапія, яка ефективна проти самого раку, антинеопластичні агенти, променева терапія та хірургічні втручання — часто зменшує і больовий синдром. Якщо цього лікування недостатньо окремо або його не можна застосовувати, біль лікується за допомогою лікарських засобів або регіональної анестезії. Обов'язковою частиною контролю больового синдрому є психологічна допомога.
- На малюнку представлено поетапний підхід до методів комплексного лікування больового синдрому у випадку раку 
 1. Лікування починають з НППЗ або парацетамолу, якщо вони не протипоказані.
 2. У разі посилення больових відчуттів додають опіоїди (потребує лікування побічних ефектів у вигляді закрепів).
 3. Біль, спричинений ураженням нервів, лікують трициклічними антидепресантами і/або габапентиноїдами (габапентин і прегабалін).

Основні принципи

- Принципами ведення больового синдрому є
 - ефективність
 - доцільність
 - безперервне полегшення болю стабільною дозою за допомогою препарату зі сповільненим вивільненням
 - лікування больових піків швидкодіючими ліками
 - мінімізація побічної дії, змінюючи опіоїд або шлях введення, або використовуючи відповідні препарати
 - регулярне спостереження за терапією:
 - чи вживає пацієнт виписані йому ліки?
 - якщо ні, чому (непорозуміння, побічні ефекти?)
 - чи зменшується біль після вживання виписаної дози?
 - оцінка болю.

НППЗ

- Ефективність різних НППЗ у контролі больового синдрому в онкохворих не порівнювалась. У діапазоні рекомендованих доз відмічається чітка залежність від дози у різних НППЗ (кращий ефект знеболення у випадку вищої дози).
- До побічних дій, на які варто зважати, відносяться гіперсенсibiliзація та вплив на слизову оболонку шлунка, на функції тромбоцитів, нирок та серця.
 - Під час лікування цитостатичними препаратами (наприклад, метотрексат) безпечним є лише парацетамол.
 - Подразнення слизової оболонки шлунка може бути зменшене за допомогою сукральфату, антагоністів H₂, інгібіторів протонної помпи (омепразол, лансопразол і пантопразол) та аналогів простагландину E₁ (мізопропростол).
 - Селективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби) чинять менш шкідливий вплив на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту та не перешкоджають агрегації тромбоцитів, що характерно для традиційних НППЗ. Що стосується функції нирок, дана група препаратів не має ніяких переваг перед іншими НППЗ. Коксиби не рекомендовані пацієнтам з підвищеним ризиком виникнення інфаркту міокарда

[Настанова 00338] Безпечне застосування не...]. Що стосується знеболення, селективні інгібітори ЦОГ-2 не дають ніякої додаткової користі.

- Різні НППЗ не повинні вводиться одночасно. Якщо одного препарату недостатньо, можлива комбінація з опіоїдами.
- НППЗ можна продовжувати застосовувати разом з опіоїдами у випадку позитивного ефекту першого введення. Оскільки ці препарати з різними механізмом дії краще діють в комбінації. НППЗ, зокрема, ефективно знімають больовий синдром у разі метастатичного ураження хребта.

Наркотичні анальгетики

- Вирішальним у виборі препарату є інтенсивність болю. Опіоїди можна класифікувати за трьома групами на основі їх ефективності та ефекту “стелі”:
 1. Слабкі опіоїди
 - Кодеїн (тільки в комбінації) і трамадол. Обидва препарати є проліками, яким потрібен функціонуючий фермент CYP2D6, щоб діяти як опіоїди.
 2. Опіоїди середньої сили
 - Бупренорфін
 3. Сильні опіоїди (в алфавітному порядку)
 - Фентаніл (трансдермальний пластир)
 - Гідроморфон
- Коментар експерта.* Лікарський засіб гідроморфон станом на 29.05.2019 в Україні не зареєстрований
- Метадон
 - Морфін
 - Оксикодон
- Індивідуальні відмінності у несприятливих ефектах і ефективності можуть бути значними. Якщо доза опіоїда, яка була призначена, не ефективна, потрібно змінити його на інший. Морфін — сильний опіоїд першої лінії для перорального застосування.
- В наявності є депо-таблетки, що містять або 10 мг оксикодону і 5 мг налоксона, або 20 мг оксикодону і 10 мг налоксона (налоксон є антагоністом опіоїдів, який метаболізується в печінці, але запобігає закрепам, викликаними оксикодоном). У разі використання цих

препаратів максимальна доза оксикодону становить 40 мг. Якщо пацієнтові потрібно більше оксикодону, його слід вводити у вигляді таблеток-депо, які вводяться одночасно з комбінованим препаратом.

Коментар експерта. Лікарський засіб у формі депо-таблетки що містить оксикодон та налоксон станом на 29.05.2019 в Україні не зареєстрований

- Опіоїди дуже рідко викликають психологічну залежність у пацієнтів з онкологічними захворюваннями.
- Через нейроадаптацію (фізіологічну залежність) різка відміна препарату призводить до появи симптомів (це не психологічна залежність). Тому *опіоїди не можна відмінити раптово*.
- Якщо біль є чутливим до опіоїдів (полегшується опіоїдами), цей ефект не обов'язково зникне, навіть якщо пацієнт буде використовувати препарат впродовж декількох років. Такий ефект може зникнути, і в цьому випадку потрібно збільшити дозу. Заміна одного опіоїду на інший може покращити ефект. Дозування опіоїдів не варто підвищувати без врахування причин збільшення інтенсивності болю. Високі дози опіоїдів можуть підвищувати чутливість (гіпералгезія). Інші побічні дії частіше виявляються з підвищенням дози.
- Потреба в опіоїдах може зрости у разі прогресування захворювання та збільшенні інтенсивності болю, внаслідок дії інших препаратів або у випадку розвитку толерантності.
 - Наприклад, препарати, що індукують печінковий метаболізм, такі як рифампіцин і карбамазепін, зменшують ефект оксикодону та метадону, а також препарати, що інгібують дію CYP2D6, такі як пароксетин, роблять кодеїн і трамадол неефективними як анальгетики.

Стійке полегшення болю та лікування пікового болю

- Морфін, оксикодон та гідроморфон доступні у таблетках зі сповільненим вивільненням для застосування двічі на день. Ефект препаратів починається через 1–2 години.

Коментар експерта. Лікарський засіб морфін у формі таблеток зі сповільненим вивільненням станом на 29.05.2019 в Україні не зареєстрований

- Проривний біль вимагає швидкого полегшення, якого досягають за допомогою розчинів морфіну або оксикодону, або завдяки таблеткам зі звичайним вивільненням оксикодону. Додаткова доза для лікування проривного болю становить одну шосту звичайної денної дози відповідного препарату. Найшвидшого знеболення можна досягти завдяки назальному спрею фентанілу.

Коментар експерта. Лікарський засіб фентаніл у формі назального спрею станом на 29.05.2019 в Україні не зареєстрований

Уникайте внутрішньом'язових ін'єкцій!

- Пероральне застосування опіоїдів є простішим та більш гуманним способом, ніж внутрішньом'язове введення; у пацієнтів на останніх стадіях захворювання залишається дуже мало м'язової тканини, ін'єкції є дуже болючими і потребують повторного введення кожні 2–4 години. Пацієнти у важкому стані зіштовхуються з проблемою набору невеликої кількості препарату в шприц для самостійного введення ін'єкції.
- У достатній дозі пероральне застосування розчинів опіоїдів є настільки ж ефективним, як і внутрішньом'язове їх введення.

Підшкірні інфузії

- Якщо пацієнт не може прийняти таблетку через обструкцію ШКТ або сильну блювоту, постійного зменшення болю можна досягти завдяки підшкірним інфузіям. Обидва морфін (1/3 денної дози для перорального застосування) і оксикодон (1/2 денної дози для перорального застосування) можна використовувати для підшкірного введення.
 - Як альтернативу підшкірній інфузії можна підшкірно встановити дитячу канюлю Viggo[®], і вводити препарат болюсно. Ця техніка використовується в домашньому стаціонарі, і помічник з догляду може сам вводити препарат таким чином.
- Протиблювотні препарати можна вводити одночасно з опіоїдами (галоперидол 2–5 мг/день)
- Трансдермальний фентаніл, що вводять через пластир, є альтернативою підшкірній інфузії. Пластир змінюють кожні 72 години (табл. [табл. T1]).

Таблиця Т1. Доза трансдермального фентанілу

Пероральні дози морфіну (мг/добу)*	Доза трансдермального фентанілу (мкг/год)
< 135	25
135–224	50
225–314	75
315–404	100

* Доза оксикодону становить в середньому 2/3 від дози морфіну.

Проблемні болі

- Опіоїди не завжди забезпечують адекватне знеболення. Усунення болю, який виникає внаслідок ураження нерва або перелому, може становити певні труднощі.
- Пацієнти з онкологічними захворюваннями можуть мати чисто нейропатичний біль, наприклад, полінейропатія внаслідок дії антинеопластичних агентів. Лікування цього виду болі таке ж, як і звичайної нейропатії: антидепресанти (амітриптилін або нортриптилін 25–75 мг/24 год, дулоксетин 30–60 мг/24 год, венлафаксин 150–300 мг/24 год) або протиепілептичні препарати (габапентин 900–3200 мг/24 год або прегабалін 150–600 мг/24 год).

Коментар експерта. Лікарський засіб нортриптилін станом на 29.05.2019 в Україні не зареєстрований

- Пухлина може стискати або інфільтрувати нервову тканину. Контроль болю у цьому випадку часто потребує значних доз опіоїдів або проведення місцевої анестезії (необхідна консультація анестезіолога).
- У випадку сильних болів можна розглянути варіант введення ліків спінально (місцеві анестетики, опіоїди, альфа-2-адренергічні агоністи, такі як клонідин, антагоністи NMDA-рецепторів, такі як кетамін), замороження чутливих нервів та нейрохірургічні процедури.
- У разі лікування онкохворих також важливо пам'ятати про психологічні фактори. Кожен пацієнт з онкологічним захворюванням повинен мати доступ до психологічної підтримки.

Приклади опіоїдів для перорального застосування

Кодеїн у комбінованих препаратах

- Пероральне введення
- Ібупрофен 200 мг + кодеїн 30 мг
- Парацетамол 500 мг + кодеїн 30 мг
- Близько 10% кавказців є "повільними метаболізаторами", які не метаболізують кодеїн до морфіну, і препарат не має ніякого ефекту. Результат такий самий, як і у випадку використання препаратів, які блокують ізофермент CYP2D6, що опосередковує перетворення кодеїну в морфін.
- Ультракороткі метаболізатори ефективно перетворюють кодеїн на морфін, що в певних ситуаціях може навіть призвести до депресії дихання.

Трамадол

- Пероральне, внутрішньовенне або ректальне введення
- Слабкий опіоїдний ефект трамадолу передається в основному метаболітами. Блокування ізоферменту CYP 2D6 запобігає утворенню "метаболітів опіоїду".
- Трамадол інгібує зворотнє захоплення серотоніну та норадреналіну.
- Найчастішою побічною дією є нудота.
- Використовується і випадку лікування нейропатичного болю середньої інтенсивності

Бупренорфін

- Сублінгвальне або трансдермальне введення
- Максимальна добова доза — близько 4,2 мг.
- Бупренорфін є частковим опіоїдним агоністом. У високих дозах його знеболювальна дія може зменшуватись, як у інших опіоїдів.
- Запаморочення та нудота є найчастішими побічними ефектами.

- Побічних дій можна уникнути у разі введення препарату трансдермально (у достатній дозі, мембрана залишається ефективною впродовж 7 днів). У разі сильних болів цього результату недостатньо.

Сильні опіюїди

- Сильні опіюїди не мають визначених максимальних доз, але великі дози можуть призвести, наприклад, до сенсibiliзації системи болю. Якщо біль полегшується опіюїдами, очікується більше полегшення у випадку підвищення дози. Тому для сильних опіюїдів даються лише початкові дози. Початкова доза визначається інтенсивністю болю та станом пацієнта. Люди похилого віку, як правило, більш чутливі, ніж молоді пацієнти. Якщо збільшення дози не забезпечує кращого знеболення, слід розглянути інші варіанти.

Фентаніл

- Трансдермальне або трансмукозальне введення
- Фентаніл — це дуже сильний опіюїд. Лікування трансдермальними пластирами підходить тільки для тих пацієнтів, у яких біль добре піддається контролю. Фентаніл не підходить, коли дозу спочатку потрібно титрувати або коли інтенсивність болю сильно змінюється впродовж дня.
- Полегшення болю починається через 12 годин після розміщення першого пластира. Коли пацієнт переходить з таблеток морфіну зі сповільненим вивільненням або оксикодону на пластрині з фентанілом, остання таблетка приймається в момент розміщення першого пластира.
- Пластри з фентанілом призначають пацієнтам, які не можуть приймати ліки перорально.
- Фентаніл взагалі не вивільняє гістамін. Він викликає менше закрепів, ніж морфін.
- Фентаніл погано всмоктується через шкіру пацієнта з кахексією.
- Для вибору пластира, див. табл. [табл. T1].
- Пластрині змінюється кожні 72 год.
- Якщо пацієнт потребує більше, ніж 3 або 4 пластри з дозою 100 мкг/год на добу, потрібно підібрати інший препарат або змінити спосіб введення.

- До препаратів фентанілу швидкої дії для лікування проривного болю належать назальні спреї (найшвидша дія), букальна розчинна плівка або таблетки і сублінгвальні таблетки.

Коментар експерта. Лікарський засіб фентаніл у формі букальної розчинної плівки, таблеток, та сублінгвальних таблеток станом на 29.05.2019 в Україні не зареєстрований

Гідроморфон

- Пероральне, внутрішньовенне або підшкірне введення
- Біодоступність у разі перорального введення така ж незначна, як і в морфіну
- Не забезпечує ніяких переваг у порівнянні з морфіном або оксикодоном.

Метадон

- Пероральне застосування
- Перорально введений метадон має хорошу біодоступність. Він може бути більш ефективним, ніж інші опіоїди у разі ведення невропатичного болю.
- Фармакокінетика метадону складна: його введення дозволене лише досвідченому персоналу. Надмірна взаємодія з іншими фармацевтичними препаратами.

Морфін

- Пероральний, внутрішньовенний, підшкірний, спінальний або топічний шляхи введення.
- Морфін — базовий опіоїд. У випадку перорального застосування його біодоступність є слабкою та мінливою. Парентеральна доза зазвичай становить близько 30% від пероральної. У разі ниркової недостатності дозу слід зменшити. Морфін є потужним тригером вивільнення гістаміну.

Оксикодон

- Пероральне, внутрішньовенне або підшкірне введення

Коментар експерта. Лікарський засіб оксикодон станом на

29.05.2019 зареєстрований в Україні лише у лікарській формі таблеток

- Біодоступність оксикодону у випадку перорального застосування хороша. Парентеральна доза зазвичай становить приблизно 1/2–2/3 пероральної дози. Побічні ефекти такі ж, як у морфіну. Деякі пацієнти відзначають менше проявів нудоти та кошмарів в порівнянні з морфіном.
- Оксикодон також доступний у поєднанні з налоксоном.

Коментар експерта. Комбінований лікарський засіб, що містить оксикодон та налоксон станом на 29.05.2019 в Україні не зареєстрований

Еквіпотенціальні добові дози для перорального застосування на початковій фазі

- Морфін 60 мг
- Оксикодон 40 мг
- Гідроморфін 8 мг
- Метадон 10–15 мг
- Фентаніл 25 мкг/год (трансдермальний пластир)
- Ці дози приблизні. Титрування проводиться індивідуально. Коли пацієнт змінює один сильний опіоїд на інший після його застосування навіть впродовж тижня, співвідношення доз можуть неочікувано змінюватися.

Найбільш поширені побічні ефекти опіоїдів

- Сedaція (зазвичай полегшується після початкової фази)
- Нудота (зазвичай швидко полегшується)
 - Ведення: галоперидол 0,5–1 мг × 3. Якщо нудота є тяжкою та/або персистує, спробуйте змінити опіоїд та, у складних випадках, спосіб введення
- Закреп (неминучий і стійкий)
 - Ведення: проносні, наприклад, пікосульфат натрію (підвищує рухливість кишечника) і лактулоза (робить фекалії м'якшими, збільшуючи вміст рідини через осмос). Якщо ці заходи не забезпечують достатньої ефективності, можна призначити

метилналтрексон (опіоїдний антагоніст, який не перетинає гематоенцефалічний бар'єр) 8–12 мг підшкірно кожні 2 дні. В одному препараті оксикодон об'єднали з опіоїдним антагоністом налоксоном, який діє лише на стінки кишечника (метаболізується в першу чергу печінкою).

Коментар експерта. Лікарський засіб метилналтрексон станом на 29.05.2019 в Україні не зареєстрований

- Свербіж (як правило, прямий ефект; морфін вивільняє гістамін, і викликає свербіж)
- Пітливість (особливо у разі використання фентанілу)
- Порушення акомодатції (важко читати!)
- Кошмари (вночі і впродовж денного сну)
 - Ведення: замінити опіоїд або призначити галоперидол
- М'язові судоми (особливо за високих доз морфіну)
 - Ведення: замінити опіоїд, спробувати бензодіазепіни
- Депресія дихання, як правило, не є проблемою, якщо доза ґрунтується на інтенсивності болю, який сам по собі підвищує частоту дихання. Якщо біль раптово полегшується, наприклад, застосування регіональної анестезії, може виникнути респіраторна депресія.
 - Ведення: кисень. Закликайте пацієнта дихати. У надзвичайних ситуаціях вводять налоксон внутрішньовенно, наприклад 0,4 мг.

Пов'язані ресурси

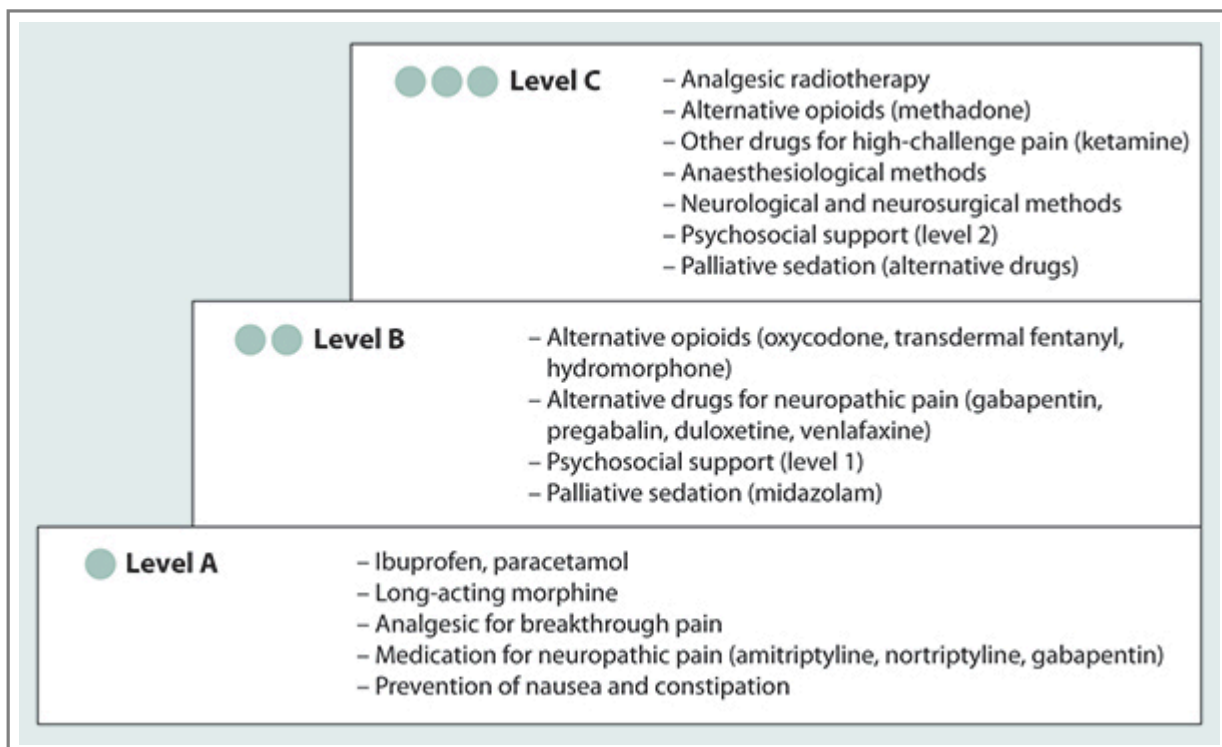
- Кокранівські огляди [\[пов'язані 00365 |Pharmacological treatmen...\]](#)
- Інші огляди доказових даних [\[пов'язані 00365 |Pharmacological treatmen...\]](#)
- Література [\[пов'язані 00365 |Pharmacological treatmen...\]](#)

Настанови

- [Настанова 00883](#). Безпечне застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Зображення

- [Зображення 00876](#). Gradation of cancer pain management.



Автори та власники авторських прав: Eija Kalso Duodecim Medical Publications Ltd

Авторські права на оригінальні тексти належать Duodecim Medical Publications, Ltd.

Авторські права на додані коментарі експертів належать МОЗ України.

Published by arrangement with Duodecim Medical Publications Ltd., an imprint of Duodecim Medical Publications Ltd., Kaivokatu 10A, 00100 Helsinki, Finland.

Ідентифікатор: ebm00338 Ключ сортування: 016.010 Тип: EBM Guidelines

Дата оновлення англomовного оригіналу: 2017-05-04

Автор(и): Eija Kalso Автор(и) попередніх версій статті: Eero Vuorinen Редактор(и): Hanna Pelttari
 Лінгвіст(и)-консультант(и) англomовної версії: Kristian Lampe Видавець: Duodecim Medical Publications Ltd
 Власник авторських прав: Duodecim Medical Publications Ltd

Навігаційні категорії
 EBM Guidelines Pharmacology Neoplastic diseases

Ключові слова індексу

mesh: Oxycodone mesh: Haloperidol mesh: Morphine mesh: Methadone mesh: Analgesics mesh: weak opioid
 mesh: Amitriptyline mesh: Carbamazepine mesh: Neuralgia mesh: Buprenorphine mesh: Palliative Care
 mesh: Methotrexate mesh: equianalgesic dose mesh: Nausea mesh: Dyspepsia mesh: Acetaminophen
 mesh: subcutaneous infusion mesh: Naloxone mesh: Drug Tolerance mesh: neuroadaptation mesh: Codeine
 mesh: break-through pain mesh: Fentanyl mesh: Pruritus mesh: fentanyl patch mesh: neuropathic pain
 mesh: Ibuprofen mesh: respiratory depression mesh: nightmare mesh: Analgesics, Opioid mesh: equivalent dose
 mesh: Morphine Derivatives mesh: pain mesh: cancer pain mesh: cyclooxygenase 2 inhibitors mesh: Terminal Care
 mesh: Constipation mesh: fentanyl, transdermal mesh: Tramadol mesh: strong opioid mesh: Anti-Inflammatory Agents
 icpc-2: A01 icpc-2: A50 icpc-2: A79 speciality: Neoplastic diseases speciality: Pharmacology