

Болевой синдром

P. Bader (председатель), G.De Meerleer, D. Echte, V. Fonteyne,
K. Livadas, A. Paez Borda,
E.G. Papaioannou, J.H. Vrancken

Перевод: К.А. Ширанов
Научное редактирование: А.В. Зайцев



**European
Association
of Urology**

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	6
1.1.	Методология	6
1.2.	Литература	6
2.	ВВЕДЕНИЕ	7
2.1.	Определение боли	7
2.2.	Что такое страдание?	7
2.3.	Ноцицепция и иннервация	7
2.4.	Нейропатическая боль	7
2.5.	Иннервация мочеполовой системы	8
2.6.	Оценка и измерение интенсивности боли	8
2.6.1.	Оценка боли	8
2.6.2.	Оценка интенсивности боли и качества жизни	9
2.7.	Литература	9
3.	ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ (Общие данные)	11
3.1.	Классификация болей при злокачественных опухолях	11
3.1.1.	Литература	11
3.2.	Общие принципы лечения болевого синдрома при злокачественных опухолях	11
3.3.	Нефармакологические принципы терапии	12
3.3.1.	Оперативные вмешательства	12
3.3.1.1.	Литература	13
3.3.2.	Радионуклидные методы	13
3.3.2.1.	Клиническое основание	13
3.3.2.2.	Радиофармпрепараты: физические характеристики	13
3.3.2.3.	Показания и противопоказания	13
3.3.2.4.	Противопоказания	14
3.3.2.5.	Литература	14
3.3.3.	Лучевая терапия при костных метастазах	16
3.3.3.1.	Клиническое основание	16
3.3.3.2.	Механизм купирования болей при лучевой терапии	16
3.3.3.3.	Визуализация	16
3.3.3.4.	Режим лучевой терапии	16
3.3.3.5.	Компрессия спинного мозга	17
3.3.3.6.	Патологические переломы	18
3.3.3.7.	Побочные эффекты	18
3.3.3.8.	Литература	18
3.3.4.	Физиотерапия и психотерапия	21
3.3.4.1.	Физиотерапия	21
3.3.4.2.	Психотерапия	21
3.3.4.3.	Литература	21
3.4.	Фармакотерапия	22
3.4.1.	Антибиотики	22
3.4.1.1.	Литература	22
3.4.2.	Химиотерапия	22
3.4.2.1.	Литература	22
3.4.3.	Бисфосфонаты	22
3.4.3.1.	Механизм действия	22
3.4.3.2.	Основные и побочные эффекты	22
3.4.3.3.	Литература	23
3.4.4.	Терапия анальгетиками системного типа – «анальгетическая лестница»	23
3.4.4.1.	Неопиоидные анальгетики	24
3.4.4.2.	Опиатные анальгетики	24
3.4.4.3.	Литература	29
3.4.5.	Лечение нейропатических болей	31
3.4.5.1.	Антидепрессанты	31
3.4.5.2.	Противосудорожная терапия	32

	3.4.5.3.	Топические анальгетики	32
	3.4.5.4.	Антагонисты НМДА-рецепторов	33
	3.4.5.5.	Терапия другими препаратами	33
	3.4.5.6.	Методы инвазивной аналгезии	35
	3.4.5.7.	Литература	35
3.5.		Качество жизни	37
	3.5.1.	Литература	38
3.6.		Заключение	38
4.		ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	39
4.1.		Лечение болей у больных РПЖ	39
	4.1.1.	Клиническая картина	39
	4.1.2.	Боль, связанная с местными повреждениями	39
	4.1.2.1.	Инвазия в мягкие ткани или полые органы	39
	4.1.2.2.	Инфравезикальная обструкция	39
	4.1.2.3.	Обструкция мочеточников	39
	4.1.2.4.	Лимфатический отек	39
	4.1.2.5.	Кишечная непроходимость	39
	4.1.3.	Болевой синдром, связанный с метастазами	40
	4.1.3.1.	Метастазы в кости	40
	4.1.4.	Терапия анальгетиками системного типа – «анальгетическая лестница»	43
	4.1.5.	Компрессия спинного мозга	44
	4.1.6.	Поражение печени	44
	4.1.7.	Болевой синдром как следствие противоопухолевого лечения	44
	4.1.7.1.	Острая боль, связанная с гормонотерапией	44
	4.1.7.2.	Хроническая боль, связанная с гормонотерапией	44
	4.1.8.	Заключение	44
	4.1.9.	Краткие рекомендации (стадия М)	45
	4.1.10.	Литература	45
4.2.		Лечение болевого синдрома у больных с переходно-клеточным раком (ПКР)	48
	4.2.1.	Клиническая картина	48
	4.2.2.	Природа опухолеопосредованной боли	48
	4.2.2.1.	ПКР мочевого пузыря	48
	4.2.2.2.	ПКР ВМП	48
	4.2.3.	Боль, связанная с местными повреждениями	48
	4.2.3.1.	ПКР мочевого пузыря	48
	4.2.3.2.	ПКР ВМП	49
	4.2.4.	Болевой синдром, связанный с метастазами	49
	4.2.5.	Литература	49
4.3.		Лечение болевого синдрома у больных раком почки	50
	4.3.1.	Клиническая картина	50
	4.3.2.	Боль, связанная с местными повреждениями	50
	4.3.3.	Болевой синдром, связанный с метастазами	51
	4.3.4.	Литература	51
4.4.		Болевой синдром у больных со злокачественными опухолями надпочечника	52
	4.4.1.	Злокачественная феохромоцитомы	52
	4.4.2.	Лечение болевого синдрома	52
	4.4.2.1.	Адренкортикальный рак	53
	4.4.2.2.	Лечение болевого синдрома в зависимости от его природы	53
	4.4.3.	Литература	53
4.5.		Лечение болевого синдрома у больных раком полового члена	54
	4.5.1.	Клиническая картина	54
	4.5.2.	Боль, связанная с местными повреждениями	54
	4.5.3.	Лимфатический отек	54
	4.5.4.	Болевой синдром, связанный с метастазами	54
	4.5.5.	Заключение	54
	4.5.6.	Литература	54
4.6.		Болевой синдром у больных опухолями яичек	55
	4.6.1.	Клиническая картина	55
	4.6.2.	Боль, связанная с местными поражениями	55

4.6.3.	Болевой синдром, связанный с метастазами	55
4.6.4.	Литература	55
4.7.	Краткие рекомендации	55
5.	ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА	56
5.1.	Введение	56
5.2.	Важность эффективной терапии послеоперационной боли	56
5.2.1.	Цели эффективной терапии послеоперационной боли	57
5.3.	Методы терапии предоперационной и послеоперационной боли	57
5.3.1.	Предоперационная подготовка больного	57
5.3.2.	Оценка боли	58
5.3.3.	Упреждающая аналгезия	58
5.3.4.	Методы системной аналгезии	58
5.3.4.1.	Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	58
5.3.4.2.	Парацетамол	59
5.3.4.3.	Метамизол (dipyrone)	60
5.3.4.4.	Опиаты	60
5.3.4.5.	Контролируемая пациентом аналгезия (КПА)	60
5.3.4.6.	Эквивалентные дозы разных опиатов	61
5.3.5.	Методы регионарного обезболивания	61
5.3.5.1.	Местные анестетики	61
5.3.5.2.	Эпидуральная аналгезия	61
5.3.5.3.	Эпидуральная аналгезия, контролируемая пациентом (ЭАКП)	62
5.3.5.4.	Нейрональные блокаторы	62
5.3.5.5.	Инфильтрация раны	63
5.3.5.6.	Постоянные инстиляции в рану	63
5.3.6.	Мультимодальная аналгезия	63
5.3.7.	Особые группы больных	63
5.3.7.1.	Амбулаторные хирургические пациенты	63
5.3.7.2.	Пациенты пожилого и старческого возраста	63
5.3.7.3.	Пациенты с ожирением	63
5.3.7.4.	Другие группы	64
5.3.8.	Команды противоболевой терапии в послеоперационном периоде	64
5.4.	Специфическая анальгетическая терапия после различных урологических операций	64
5.4.1.	Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ДЛТ)	64
5.4.2.	Эндоскопические процедуры	65
5.4.2.1.	Трансуретральные операции	65
5.4.2.2.	Чрескожные эндоскопические процедуры	66
5.4.2.3.	Лапароскопические операции	66
5.4.3.	Открытая хирургия	67
5.4.3.1.	Небольшие операции на мошонке/половом члене и через паховый доступ	67
5.4.3.2.	Трансвагинальная хирургия	67
5.4.3.3.	Открытые операции через промежностный доступ	68
5.4.3.4.	Чрезбрюшинный доступ	68
5.4.3.5.	Надлонная и позадилоная внебрюшинная лапаротомия	69
5.4.3.6.	Ретроперитонеальный доступ – боковой разрез – торакоабдоминальный доступ	69
5.5.	Дозы и методы введения некоторых основных анальгетиков	70
5.5.1.	НПВС	70
5.5.2.	НПВС с антипиретическим эффектом	70
5.5.3.	Селективные ингибиторы ЦОГ-2	71
5.5.4.	Опиаты	71
5.6.	Периоперационное купирование боли у детей	71
5.6.1.	Периоперационные сложности	71
5.6.2.	Послеоперационная аналгезия	72
5.7.	Литература	73

6.	НЕТРАВМАТИЧЕСКАЯ ОСТРАЯ БОЛЬ В БОКУ	77
6.1.	Введение	77
6.2.	Первичный диагностический подход	77
6.2.1.	Симптомология	77
6.2.2.	Лабораторное исследование	78
6.2.3.	Дополнительные методы исследования	78
6.2.3.1.	Ультразвуковое исследование (УЗИ)	78
6.2.3.2.	Экскреторная урография (ЭУ)	78
6.2.3.3.	Спиральная КТ без в/в усиления	78
6.3.	Начальное неотложное лечение	79
6.3.1.	Системное обезболивание	79
6.3.2.	Местное обезболивание	81
6.3.3.	Поддерживающая терапия	81
6.3.4.	Декомпрессия ВМП	81
6.4.	Этиотропная терапия	81
6.4.1.	Уролитиаз	81
6.4.2.	Инфекционные заболевания	81
6.4.3.	Другие состояния	81
6.4.3.1.	Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС)	81
6.4.3.2.	Папиллярный некроз	82
6.4.3.3.	Инфаркт почки	82
6.4.3.4.	Тромбоз почечной вены	82
6.4.3.5.	Внутри- и околопочечное кровотечение	82
6.4.3.6.	Перекрут яичка	82
6.5.	Литература	82
7.	СОКРАЩЕНИЯ	84

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Методология

Рабочая группа экспертов, занимающаяся разработкой рекомендаций Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по терапии болевого синдрома, подготовила этот документ в помощь медицинским работникам по оценке терапии болевого синдрома у урологических больных, основываясь на данных доказательной медицины. Эти рекомендации включают общие советы по оценке интенсивности боли, с акцентом на стратегию лечения в зависимости от основных клинических состояний и проводимых болезненных процедур. Мы не преследовали цель полностью отразить все вопросы, касающиеся болевого синдрома.

В создании рекомендаций принимала участие группа экспертов, включающая 3 урологов, 2 лучевых терапевтов и 2 анестезиологов.

Рекомендации, представленные в настоящем документе, основаны на систематическом анализе литературы, доступной в Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials и списках литературы статей и обзоров. По возможности оценивались уровни доказательности и степень рекомендаций [1]. Степень рекомендаций определялась исходя из лежащих в ее основе доказательств и самими рекомендациями (табл. 1 и 2).

Подчеркиваем, что настоящие рекомендации содержат информацию по лечению конкретных больных в соответствии с принятыми стандартными подходами.

Информация по истории публикаций

Впервые рекомендации по лечению болевого синдрома были опубликованы в 2003 г., с частичным обновлением в 2007 г., с последующим полным обновлением в 2009 г. Нынешний пересмотр 2010 г. включает в себя 2 новых раздела: разд. 5.6. *Ведение боли в околооперационном периоде у детей* и разд. 6. *Нетравматическая боль в боку*. В 2011 г. были сокращены все разделы. Кроме этого, пересмотрены все ссылки в электронной форме. Весь текст можно просмотреть и скачать для персональных целей с общедоступной страницы в Интернете: <http://www.igoweb.org/professional-resources/guidelines/>.

Таблица 1. Уровни доказательности

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства получены на основе метаанализов рандомизированных исследований
1b	Доказательства получены на основе хотя бы одного рандомизированного исследования
2a	Доказательства получены на основе одного хорошо спланированного контролируемого нерандомизированного исследования
2b	Доказательства получены на основе хотя бы одного хорошо спланированного квазиэкспериментального исследования другого типа
3	Доказательства получены на основе хорошо спланированного не экспериментального исследования (например, сравнительные или корреляционные исследования и клинические случаи)
4	Доказательства основаны на сообщении и мнении комитета экспертов или клиническом опыте признанных специалистов

Модифицировано по Sackett и et al. [1].

Таблица 2. Степени рекомендаций

Степень	Основание рекомендаций
A	Основываются на качественных клинических исследованиях, имеющих непосредственное отношение к данной рекомендации и включающих хотя бы одно рандомизированное исследование
B	Основаны на качественных нерандомизированных клинических исследованиях
C	Даны несмотря на отсутствие клинических исследований хорошего качества, имеющих непосредственное отношение к предмету рекомендации

Модифицировано по Sackett и et al. [1].

1.2. Литература

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

2. ВВЕДЕНИЕ

2.1. Определение боли

Боль, наиболее частый симптом при различных заболеваниях, определяется Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) как «неприятное чувство и эмоциональное переживание, связанное как с явным или скрытым повреждением ткани, так и с состоянием, описываемым как повреждение» [1].

Сигнальная функция боли вызывает защитный ответ и призвана свести к минимуму повреждение тканей. В способности испытать боль кроется защитная функция. Если повреждение ткани неизбежно, в периферической и центральной нервной системе (ЦНС) возникает каскад изменений, ответственных за восприятие боли [2].

Острая боль обычно развивается в ответ на опознаваемое повреждающее событие с возбуждением ноцицептивной системы, имеет ограниченное временем течение, на протяжении которого лечение в случае необходимости нацелено на подавление основного патологического процесса.

Напротив, неадаптивная (патологическая) боль не дает биологического преимущества, потому что ее невозможно отделить от действия патогенного стимула или восстановления ткани и обычно она является постоянной или рецидивирующей. Боль может развиваться в ответ на повреждение нервной системы, и она известна как нейропатическая боль и боль как болезнь [3–5].

2.2. Что такое страдание?

Боль – сложный опыт, влекущий за собой физиологические, сенсорные, эмоциональные, познавательные и поведенческие реакции. Восприятие человеком интенсивности боли зависит от взаимодействия физических, психологических, культурных и духовных факторов [6]. Боль и страдание близки по своей сути, но все же они различаются.

Пациенты могут испытывать выраженную боль, не страдая (например, при родах), и страдание может включать физическую боль, но оно ни в коем случае не ограничено ею. Душевное страдание пациентов также возникает не только из-за физической боли, но и в результате присоединения к страданию действия таких факторов, как беспокойство, депрессия, кошмары, изменение в восприятии своего тела, нарушение профессиональной и социальной функций.

Различия между болью и страданием проявляются особенно ярко у пациентов при онкологических болях. Злокачественные опухоли – одно из тех заболеваний, которое пациенты боятся больше всего, так как ожидают, что умрут и что смерть будет сопровождаться болезненными муками [7, 8].

2.3. Ноцицепция и иннервация

Структура периферической нервной системы

Сенсорная информация от кожи передается к ЦНС (дорсальный рог спинного мозга) через 3 различных типа первичных чувствительных нейронов: с Аβ-, Аδ- и С-волоками.

Эти первичные афферентные нейроны ответственны за преобразование механической, химической и тепловой информации в электрические импульсы. Хотя все 3 класса могут передать не ноцицептивную информацию, в связи с физиологическими особенностями только С-волокна (тупая боль) и Аδ-волокна (острая боль) способны передавать болевую информацию от периферии до заднего рога спинного мозга. Таким образом, при нормальных обстоятельствах Аβ-волокна ответственны за передачу только неповреждающих механических стимулов, включая прикосновение, вибрацию и давление [9–12].

Болевая информация от внутренних органов достигает ЦНС по симпатическим и тазовым парасимпатическим узлам. Однако плотность висцеральных афферентных нервов ниже по сравнению с кожей, этим может объясняться «плохая» локализация патогенного воздействия во внутренних органах (благодаря чему висцеральная боль воспринимается диффузно) [13].

2.4. Нейропатическая боль

Определение нейропатической боли

IASP дает следующее определение нейропатической боли: это боль, инициированная или вызванная первичным повреждением или дисфункцией нервной системы [2]. Могут присутствовать и отрицательные, и положительные сенсорные признаки.

Положительные включают боль, парестезию, дизестезию, гипералгезию и аллодинию. Отрицательные признаки представлены сенсорными дефицитами (гипестезией и гипоалгезией), слабостью и изменениями рефлексов. Клинически пациенты могут жаловаться на спонтанную продолжающуюся боль (независимо от наличия болевого стимула) в виде жжения, с периодическим простреливанием или чувством, подобным электрическому шоку (стреляющая острая боль) и/или наличием болевой гиперчувствительности, вызванной в ответ на стимулы (боль, вызванная стимулом), такие как гипералгезия и аллодиния [14, 15].

Механизмы нейропатической боли

Изменения в функционировании, в химических процессах и структуре нейронов (пластичность нервной ткани) приводят к возникновению нарушений чувствительности и нейропатической боли.

Периферическая сенсбилизация действует на ноцицепторы, а центральная – на различные уровни, начиная от заднего рога спинного мозга и заканчивая головным мозгом. Кроме того, в механизмы передачи нейропатической боли вовлечено ненормальное взаимодействие симпатических и сенсорных путей [14, 18].

2.5. Иннервация мочеполовой системы

Имеются различия в характере ответа висцеральных афферентных волокон, идущих в мочевые пути, на раздражение [18–20].

Мочеточник

Единственное чувство, которое может возникнуть в мочеточнике, – это боль, тогда как в других органах, таких как мочевой пузырь, может возникнуть несколько ощущений – от умеренного наполнения до боли.

Мочевой пузырь

В мочевом пузыре было выделено 2 различные группы афферентных волокон, способных передавать импульсы при патологической стимуляции. Большинство висцеральных афферентных волокон от мочевого пузыря – немиелинизированные, хотя также представлена и популяция миелинизированных А-волокон [18]. Большинство висцеральных первичных афферентных импульсов от мочевого пузыря, мочеточника, репродуктивных органов и других органов малого таза способны переносить импульсы как от патологических, так и непатологических стимулов [18–20].

Мужские репродуктивные органы

Чувствительная иннервация яичек (модель собаки) показывает, что более чем 95 % волокон верхнего семенного нерва – немиелинизированные, при этом большинство из них имеют полимодальные свойства (т. е. отвечают на механические, химические и температурные стимулы) [21]. Миелинизированные и немиелинизированные афферентные волокна формируют гомогенные группы с полимодальными рецепторами в яичке и/или придатке яичка. Простагландины не возбуждают, но сенсбилизуют афферентные волокна к другим стимулам [22].

2.6. Оценка и измерение интенсивности боли

2.6.1. Оценка боли

Сотрудники клиники должны спрашивать о боли у больного, и жалобы пациента на боль следует подвергнуть тщательной оценке. Клиницисты должны оценить боль по балльным системам, которые удобны в использовании; следует фиксировать эффективность лечения болевого синдрома с регулярными интервалами после начала или изменения терапии.

Систематическая оценка боли включает следующие этапы.

- Оценка ее тяжести.
- Сбор детальной информации по истории боли, включая оценку ее интенсивности и характер.
- Оценка психологического состояния пациента, включая оценку настроения и способность к сопротивлению.
- Выполнение физикального осмотра, включая оценку неврологического статуса.
- Проведение соответствующих диагностических исследований с целью выявления причины боли, вплоть до определения уровня опухолевых маркеров.
- Выполнение радиологических исследований, радиоизотопного сканирования и т. д.
- Пересмотр терапии.

Первоначальная оценка боли должна включать описание боли с использованием критерия СКИТВ (PQRST):

- P** Смягчающие или провоцирующие факторы: «Что делает это менее интенсивным?»
Q Качество: «На что это похоже?»
R Иррадиация: «Это распространяется где-нибудь еще?»
S Тяжесть: «Насколько это тяжело?»
T Временные факторы: «Это ощущается все время или имеет преходящий характер?»

Боль у онкологических больных – сложное явление. Не все боли будут являться следствием опухолевого процесса, у таких больных часто имеется несколько источников боли, и каждая боль должна быть индивидуально оценена. Ключевой принцип – постоянная переоценка боли, эффективности и побочных эффектов обезболивающей терапии.

Боль у онкологических больных может быть вызвана и самой опухолью, возникать вследствие вторичных мышечных спазмов, быть следствием противоопухолевого лечения или не иметь никакого отношения к раку, например при артрите.

В общем боль при онкологических заболеваниях состоит из 2 диагностических типов: ноцицептивной и нейропатической боли.

Оценивая боль, полезно попытаться определить, относится ли боль к одному из этих типов или является сочетанием обоих. Ноцицептивная боль включает костную боль и боль в мягких тканях. Обычно она описывается как тупая, ноющая боль. Этот тип боли будет в значительной степени купироваться нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) и опиатами. Нейропатическая боль – боль, вызванная повреждением периферической или ЦНС. Как правило, она описывается как чувство жжения или по типу острой, стреляющей боли. Нейропатическая боль обычно не очень купируется НПВС или опиатами. В первую очередь следует применять адъювантные анальгетики, такие как антидепрессанты и противосудорожные препараты.

2.6.2. Оценка интенсивности боли и качества жизни

Существует несколько шкал для оценки болевого синдрома. Основным методом оценки боли является применение визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) (рис. 1) или многомерных шкал ВАШ (таких, как краткий опросник для оценки выраженности боли). Простота использования и анализа данных шкал привела к их широкому распространению. Тем не менее эффективность ВАШ для оценки хронической боли ограничена.

0 _____ 10

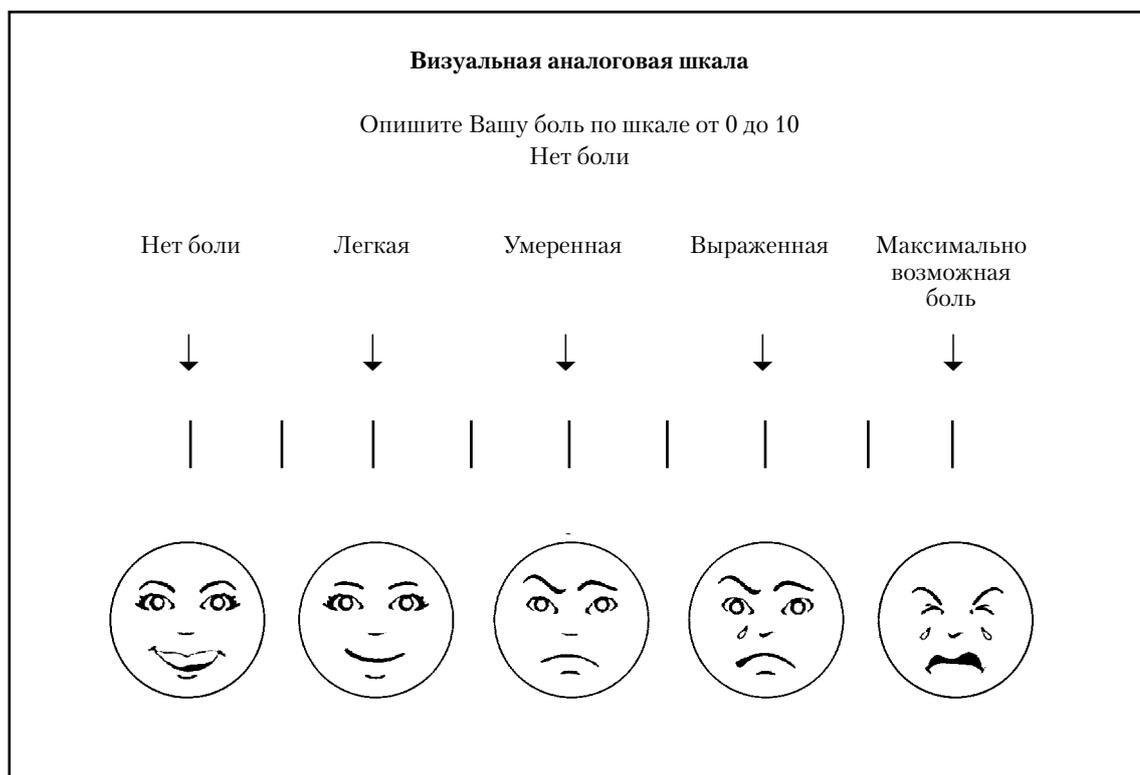


Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала

Для изучения влияния физических и нефизических влияний на самочувствие пациента метод должен включать большее число параметров, а не только интенсивность боли или другие симптомы. В настоящее время доступно несколько опросников по оценке качества жизни, включая Краткий опросник результатов лечения исследований в области здравоохранения 36 (SF 36) и Основной опросник по качеству жизни Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC QLQ-C30) [23–27].

2.7. Литература

1. Merskey H, Bogduk N (eds.). Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press, 1994.
2. Jacobson L, Mariano AJ. General considerations of chronic pain. In: Loeser JD, ed. Bonica's Management of Pain. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 241–54.

3. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004 Mar;140(6):441–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023710>
4. Scholtz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci* 2002 Nov;5 Suppl:1062–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12403987>
5. Wiertelak EP, Smith KP, Furness L, et al. Acute and conditioned hyperalgesic responses to illness. *Pain* 1994 Feb;56(2):227–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8008412>
6. Turk DC, Sist TC, Okifuji A, et al. Adaptation to metastatic cancer pain, regional/local cancer pain and non-cancer pain: role of psychological and behavioral factors. *Pain* 1998 Feb;74(2–3):247–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9520239>
7. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999 May;353(9165):1695–700.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10335806>
8. Cassel EJ. The nature of suffering. *N Eng J Med* 1982 Mar;306(11):639–45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7057823>
9. Belemonte C, Cervero F. *Neurobiology of Nociceptors*. Oxford: Oxford University Press, 1996.
10. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001 Sep;413(6852):203–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11557989>
11. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997 Jan;14(1):2–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9013357>
12. Romanelli P, Esposito V. The functional anatomy of neuropathic pain. *Neurosurg Clin N Am* 2004 Jul;15(3):257–68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15246335>
13. Westlund KN. Visceral nociception. *Curr Rev Pain* 2000;4(6):478–87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11060594>
14. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003 May;25(5 Suppl):4–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12694987>
15. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS et al. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004 Jul;110(1–2):461–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15275799>
16. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999 Jan;57(1):1–164.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9987804>
17. Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999 May;353(9164):1610–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334274>
18. Häbler HJ, Jänig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *J Physiol* 1990 Jun;425:545–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2213588>
19. Bahns E, Ernsberger U, Jänig W et al. Functional characteristics of lumbar visceral afferent fibres from the urinary bladder and the urethra in the cat. *Pflügers Arch* 1986 Nov;407(5):510–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3786110>
20. Bahns E, Halsband U, Jänig W. Responses of sacral visceral afferent fibres from the lower urinary tract, colon, and anus to mechanical stimulation. *Pflügers Arch* 1987 Oct;410(3):296–303.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3684516>
21. Kumazawa T. Sensory innervation of reproductive organs. *Prog Brain Res* 1986;67:115–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3823468>
22. Meyer RA, Campbell JN, Raja SN. Peripheral neural mechanisms of nociception In: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994, pp. 13–44.
23. Jensen MP. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. *J Pain* 2003 Feb;4(1):2–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14622723>
24. Rosier EM, Iadarola MJ, Coghil RC. Reproducibility of pain measurement and pain perception. *Pain* 2002 Jul;98(1–2):205–16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12098633>
25. Fosnocht DE, Chapman CR, Swanson ER et al. Correlation of change in visual analog scale with pain relief in the ED. *Am J Emerg Med* 2005 Jan;23(1):55–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15672339>
26. Graham B. Generic health instruments, visual analog scales, and the measurement of clinical phenomena. *J Rheumatol* 1999 May;26(5):1022–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332963>

27. Scott DL, Garrood T. Quality of life measures: use and abuse. *Ballieres Best Pract Research Clinical Rheumatol* 2000 Dec;14(4):663–87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11092795>

3. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ (Общие данные)

3.1. Классификация болей при злокачественных опухолях

Физические причины боли могут быть ноцицептивными или нейропатическими. У пациентов со злокачественными опухолями ноцицептивная боль обычно вызвана поражением кости, мягких тканей или висцеральной оболочки органов (например, толстой кишки, мочевого пузыря), а нейропатическая боль – сдавлением нерва или его инфильтрацией.

Опухоли мочеполовой системы часто метастазируют в кости (например, в позвоночник, кости таза, череп). Костные метастазы могут привести к патологическим переломам, гиперкальциемии и неврологической симптоматике, существенно ухудшая качество жизни. Выброс аллогенных веществ в ткани, микропереломы и растяжение надкостницы – основные механизмы возникновения боли [1].

Боль, вызванная костными метастазами, является ноцицептивной, но может приобретать нейропатический характер в случае распространения опухоли на нервы или сдавления нервов, нервного сплетения или спинного мозга. У 1/3 пациентов боль, связанная с опухолью, имеет нейропатический компонент [2]. Ноцицептивная боль носит четко локализованный характер. Первоначально она возникает при движениях, но в дальнейшем может наблюдаться в покое.

Нейропатическая боль часто носит характер постоянного чувства жжения. При нейропатической боли назначения опиата может быть недостаточным, поэтому необходимо применять анальгетики [3]. Лечение пациентов с выраженной нейропатической болью представляется сложной задачей. Часто наблюдаются психологические изменения, что требует специфических терапевтических вмешательств [4].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует пошаговую схему назначения анальгетиков при костном болевом синдроме у онкологических больных. Бисфосфонаты и кальцитонин целесообразны для стабилизации костного метаболизма. В некоторых случаях эффективно эпидуральное или интратекальное введение опиатов при болевом синдроме, вызванном метастатическими поражениями костей. У отдельных больных с нейропатической болью иногда может быть полезно разрушение нерва путем интратекального или эпидурального введения фенола [5].

3.1.1. Литература

1. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997 Jan;69(1–2):1–18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060007>
2. Grond S, Zech D, Diefenbach C et al. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation of 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996 Jan;64(1):107–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8867252>
3. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999 Dec;83(3):389–400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10568846>
4. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness. *J Pain Symptom Manage* 2001 Apr;21(4):338–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11312049>
5. Stevens RA, Stotz A. Neurolytic blocks for management of oncologic pain. *Cancer Res Ther Control* 1999;9:345–53.

3.2. Общие принципы лечения болевого синдрома при злокачественных опухолях

Ставятся 4 цели лечения:

- увеличение продолжительности жизни;
- оптимизированный комфорт;
- оптимизированная активность;
- обезболивание.

Боль приводит к развитию порочного круга, включающего бессонницу, тревогу, отчаяние, изоляцию, безысходность, безнадежность, депрессию и усиление боли.

Для выбора метода лечения боли используется следующая классификация общих принципов лечения.

- 1 Индивидуализация лечения для каждого пациента
- 2 Устранение причин возникновения боли предпочтительнее симптоматической терапии
- 3 Местная терапия предпочтительнее системной терапии
- 4 Системная терапия с постепенным усилением противоболевой активности («лестница» ВОЗ)
- 5 Соответствие с рекомендациями по паллиативной терапии
- 6 Сочетание с психологическим консультированием и физиотерапией с самого начала лечения

Фундаментальный принцип – индивидуализация лечения. Повторные исследования и оценка характеристик болевого синдрома позволяют выбирать и назначать препараты индивидуально, что обеспечивает и поддерживает благоприятный баланс между их болеутоляющим действием и возможными побочными эффектами.

Следующие пункты в классификации, особенно пункты 2–4, требуют продолжения оценки соотношения польза/риск между терапевтическим результатом и переносимостью лечения и готовностью принимать осложнения.

Чем более агрессивная терапия, тем с большим трудом достигаются решения. Этот принцип особенно значим в паллиативной медицине, в которой ситуации с перспективами исцеления ограничены временем, а меры нужно принимать безотлагательно.

Если местная терапия не выполнима или плохо переносится пациентом, то наиболее приемлема симптоматическая терапия, хотя местная терапия предпочтительнее системной.

В простых случаях такие мероприятия, как дренирование и стентирование, могут снизить потребность в болеутоляющих средствах. Примеры: установка желудочного зонда, мочеточникового стента, чрескожная нефростомия или катетеризация мочевого пузыря. У пациентов с признаками кишечной непроходимости, вызванной канцероматозом брюшины, формирование противоестественного заднего прохода приводит к немедленному прекращению болевого синдрома.

Показания к выполнению таких процедур напрямую зависят от тяжести состояния и операции, особенно если она выполняется с паллиативной целью, хотя такие случаи иногда требуют проведения инвазивных процедур не только для уменьшения боли в терминальной фазе заболевания, но также и для улучшения общего качества жизни, даже при том, что операции могут оказывать негативное воздействие на состояние пациента. Примером служит эвисцерация с целью предотвращения формирования клоаки при раке шейки матки или имплантация протеза бедра по поводу патологических переломов, при метастазах рака мочевого пузыря или рака почки. Когда эскалация дозы опиатов, назначаемых системно, не приводит к удовлетворительному результату, может быть рассмотрена следующая последовательная стратегия (уровень доказательности 4):

- Замена на другой опиат.
- Внесение изменений в соответствующую первичную терапию или применение других неинвазивных анальгетических методов.
- Применение психологических, реабилитационных и нейростимулирующих методов (например, чрескожная электрическая стимуляция нерва).
- Использование агрессивных болеутоляющих методов после взвешенного анализа вероятности достижения и продолжительности противоболевого эффекта, непосредственных рисков и болезненности процедур (эпидуральные инфузии).
- Использование процедур по разрушению нерва (химический или хирургический нейролизис, блокада солнечного сплетения).
- Некоторым пациентам с распространенными опухолями, у которых достижение комфорта является наиважнейшей целью, может проводиться глубокая седация.

Важность физиотерапии и психологического консультирования не может быть переоценена.

3.3. Нефармакологические принципы терапии

3.3.1. Оперативные вмешательства

Оперативные вмешательства могут играть роль в облегчении симптомов, вызванных определенными проблемами, такими как обструкция полостных органов, нестабильность костей и компрессия нервных структур или дренирование симптоматического асцита [1–3].

Необходимо взвешивать потенциальную выгоду и вероятность осложнений хирургических методов, ожидаемые продолжительность госпитализации и сроки выздоровления, а также предполагаемую продолжительность эффекта. Радикальные операции по прекращению местно-распространенного процесса без признаков метастазов могут носить паллиативный характер и потенциально увеличить продолжительность жизни некоторых пациентов [4] (уровень доказательности 2b).

3.3.1.1. Литература

1. Williams MR. The place of surgery in terminal care. In: Saunders C (ed) The management of terminal disease. London: Edward Arnold, 1984; pp. 148–53.
2. Boraas M. Palliative surgery. Semin Oncol 1985 Dec;12(4):368–74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2417321>
3. Sundaresan N, DiGiacinto GV. Antitumor and antinociceptive approaches to control cancer pain. Med ClinNorth Am 1987 Mar;71(2):329–48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2881035>
4. Temple WJ, Ketcham AS. Sacral resection for control of pelvic tumours. Am J Surg 1992 Apr;163(4):370–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1373043>

3.3.2. Радионуклидные методы

3.3.2.1. Клиническое основание

Костные метастазы – самый частый источник боли во время развития опухолевого заболевания [1].

Приблизительно у 30% пациентов с костными метастазами боль требует приема анальгетиков и приводит к снижению качества жизни пациентов, порождает беспокойство, изоляцию, обездвиженность, депрессию и бессонницу.

При одиночных очагах применение лучевой терапии может привести к стабилизации кости и снижению интенсивности боли (уровень доказательности 1b; степень рекомендации А). Приблизительно у 80–90% больных можно достичь длительного облегчения, но у многих в дальнейшем разовьются множественные болезненные метастазы [1].

3.3.2.2. Радиофармпрепараты: физические характеристики

Стронций-89 хлорид (^{89}Sr) испускает бета-частицы с максимальной энергией 1,46 МэВ, с низкой энергией 0,58 МэВ, средний диапазон в мягких тканях 2,4 мм и с 0,01% обогащенным гамма-излучением с фотопиком 0,91 МэВ. Физическое время полужизни – 50,5 дня [2, 3].

- Самарий-153 лексидроном (^{153}Sm) испускают бета-частицы с максимальной энергией 0,81 МэВ, с низкой энергией 0,23 МэВ, средним диапазоном в мягких тканях 0,6 мм и с 28% 0,103 МэВ обогащенным гамма-излучением с фотопиком 0,103 МэВ. Физическое время полужизни – 1,9 дня [4].
- Рений-186 этидронат (^{186}Re) испускает бета-частицы с максимальной энергией 1,07 МэВ, с низкой энергией 0,58 МэВ, средним диапазоном в мягких тканях 1,1 мм и 9% обогащенным гамма-излучением с фотопиком 0,137 МэВ. Физическое время полужизни – 3,7 дня [5].
- Радионуклидная терапия подразумевает в/в введение ^{89}Sr хлорида или ^{153}Sm лексидронома (^{153}Sm этилендиаминтетраметилефосфоната – EDTMP).

Наиболее важные радиофармпрепараты – это ^{89}Sr или ^{153}Sm и в меньшей степени ^{186}Re .

Между ними нет четких различий в ответе на терапию [2], но в связи с разницей в периоде полураспада этих изотопов существуют различия в скорости наступления, продолжительности ответа и токсичности препарата.

При применении ^{153}Sm и ^{186}Re эффект наступает быстрее, но длительность его короче [6, 7]. Следует отметить, что ^{186}Re больше не применяется во многих европейских странах.

3.3.2.3. Показания и противопоказания

^{89}Sr и ^{153}Sm применяются при болях в костях вследствие их поражения метастазами с вовлечением более чем 1 участка, характеризующегося остеобластическими изменениями при сканировании костей [1, 8–15] (уровень доказательности 2, степень рекомендации В), но без компрессии спинного мозга.

^{89}Sr и ^{153}Sm не нашлось места в лечении таких состояний, как острая и хроническая компрессия спинного мозга, патологические переломы [1, 8, 11] (уровень доказательности 2, степень рекомендации В).

Примерно 60–80% пациентам с остеобластическими метастазами дает эффект терапия ^{89}Sr и ^{153}Sm [1] (уровень доказательности 2). Выбор между этими 2 препаратами зависит исключительно от практических соображений. Для ^{89}Sr и/или ^{153}Sm предполагается медленное (^{89}Sr) или болюсное (^{153}Sm) введение через в/в катетер. Рекомендуются дозы: 148 МБк (^{89}Sr) [16] и 37 МБк/кг (^{153}Sm) [1, 16] (уровень доказательности 2).

У 10% пациентов развивается временное усиление болей в костях (вспышка боли) [3, 6, 7, 17] обычно спустя 2–4 дня после введения ^{153}Sm и спустя 1–2 нед после введения ^{89}Sr (острый побочный эффект) [1, 4, 8, 11, 12, 15, 18]. Вспышка боли – это предвестник хорошего клинического ответа (уровень доказательности 2) [3, 6, 7, 17], и иногда требуется временное усиление обезболивающей терапии. Боль редко уменьшается в течение первой недели, обезболивающий эффект может появиться позднее чем через месяц после введения препарата.

В связи с этим необходимо продолжать прием анальгетиков до момента уменьшения болевого синдрома в костях (степень рекомендации В).

Отсроченные побочные эффекты включают временную миелосупрессию (тромбоциты, лейкоциты). Восстановление происходит спустя 4–6 нед в зависимости от резервов костного мозга. Не отмечено никакого существенного влияния на уровень гемоглобина.

Пациент может представлять опасность радиоактивного облучения в течение 2–4 дней после введения ^{153}Sm и спустя 7–10 дней после введения ^{89}Sr [4, 8, 11, 13–15, 18, 19, 20–23] (уровень доказательности 2). Необходимо предоставить информацию по защите от радиоактивного излучения (степень рекомендации В).

Если боль купируется после начальной терапии, введение ^{153}Sm можно повторить с интервалом 8–12 нед в случае сохраняющихся или рецидивирующих болей [1, 2, 23] (уровень доказательности 2, степень рекомендации В).

Уровень ответа на 2-е и последующие введения радиофармпрепарата может быть ниже, чем при первом применении [1, 8, 12, 23] (уровень доказательности 2).

3.3.2.4. Противопоказания

Абсолютные противопоказания

- Во время 4-недельного курса миелотоксической химиотерапии (всеми препаратами, кроме цисплатина) или в течение 12-недельного курса дистанционного облучения половины тела. Интервал между этими видами лечения и метаболической радиотерапией необходим, чтобы избежать тяжелых гематологических осложнений. Однако радиотерапия может быть безопасной в сочетании с локальной наружной лучевой терапией (уровень доказательности 3, степень рекомендаций С).
- Для ^{153}Sm – известная гиперчувствительность к EDTMP или подобным фосфонатсодержащим веществам [1].
- Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин [1, 2].
- Беременность, период лактации [2].

Относительные противопоказания

- Не рекомендуются для женщин детородного возраста (отрицательный тест на беременность и контрацепция обязательны).
- Острая или хроническая почечная недостаточность (СКФ 30–60 мл/мин): назначаемую дозу необходимо рассчитывать исходя из уровня клубочковой фильтрации (если СКФ > 60 мл/мин, стандартную дозу уменьшают на 25 %; при СКФ 30–60 мл/мин уменьшают на 50 %) (уровень доказательности 4). СКФ необходимо определять при уровне креатинина > 2 мг/дл.
- При одиночном очаге поражения: следует выполнять локальную наружную лучевую терапию [16, 24] (уровень доказательности 1b).

Предостережения

Помните о следующих предостережениях:

- риск перелома;
- компрессия нервов или спинного мозга, которая требует экстренного лечения: дистанционного облучения, или хирургии, или их комбинации;
- недержание мочи: специальные рекомендации включают катетеризацию до введения радионуклида. Катетер следует сохранять в течение 4 дней (^{89}Sr), 3 дней (^{186}Re) и 24 ч (^{153}Sm) [2] (степень рекомендации А);
- компрометированные резервы костного мозга;
- число лейкоцитов < 2500/мкл (уровень доказательности 4) (предпочтительно > 3500/мкл согласно рекомендациям Европейской ассоциации ядерной медицины) [2];
- число тромбоцитов < 80 000/мкл (уровень доказательности 4) (предпочтительно > 100 000/мкл согласно рекомендациям Европейской ассоциации ядерной медицины) [2];
- уровень гемоглобина < 90 г/л [2].

3.3.2.5. Литература

1. Ackery D, Yardley J. Radionuclide-targeted therapy for the management of metastatic bone pain. *Semin Oncol* 1993 Jun;20(3)(Suppl 2):27–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7684862>
2. Bodei L, Lam M, Chiesa C et al. EANM procedure guidelines for treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Oct;35(10):1934–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649080>

3. Taylor AR Jr. Strontium-89 for the palliation of bone pain due to metastatic disease. *J Nucl Med* 1994Dec;35(12):2054.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527458>
4. Farhanghi M, Holmes RA, Volkert WA et al. Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. *J Nucl Med* 1992 Aug;33(8):1451–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1378887>
5. De Klerk JM, Zonnenberg BA, Blijham GH et al. Treatment of metastatic bone pain using the bone seeking radiopharmaceutical Re-186-HEDP. *Anticancer Res* 1997 May;17:1773–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179233>
6. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review; *Lancet Oncol* 2005 Jun;6(6):392–400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925817>
7. Lewington VJ. Bone-seeking radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 2005 Jan;46 Suppl 1:38S–47S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15653650>
8. Ahonen A, Joensuu H, Hiltunen J et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases. *J Nucl Biol Med* 1994Dec;38(4 Suppl1):123–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7543288>
9. Collins C, Eary JF, Donaldson G et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *J Nucl Med* 1993 Nov;34(11):1839–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229221>
10. Crawford ED, Kozlowski JM, Debruyne FM et al. The use of strontium 89 for palliation of pain from bone metastases associated with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 1994 Oct;44(4):481–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7524233>
11. Giammarile F, Mognetti T, Resche I. Bone pain palliation with strontium-89 in cancer patients with bone metastases. *Q J Nucl Med* 2001 Mar;45(1):78–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11456379>
12. Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S. Radionuclides for metastatic bone pain palliation: a need for a re-evaluation in the new millennium. *J Nucl Med* 2000 Apr;41(4):688–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768570>
13. Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 1991 Sep;64(765):816–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1717094>
14. Lee CK, Aeppli DM, Unger J et al. Strontium-89 chloride (Metastron) for palliative treatment of bony metastases. The University of Minnesota experience. *Am J Clin Oncol* 1996 Apr;19(2):102–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8610630>
15. Lewington VJ. Targeted radionuclide therapy for bone metastases. *Eur J Nucl Med* 1993 Jan;20(1):66–74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678397>
16. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Apr;25(5):805–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8478230>
17. Resche I, Chatal JF, Pecking A et al. A dose-controlled study of ¹⁵³Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997 Sep;33:1583–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9389919>
18. McEwan AJ, Porter AT, Venner PM et al. An evaluation of the safety and efficacy of treatment with strontium-89 in patients who have previously received wide field radiotherapy. *Antibody Immunoconjug Radiopharm* 1990;3(2):91–8.
19. Eary JF, Collins C, Stabin M et al. Samarium-153-EDTMP biodistribution and dosimetry estimation. *J Nucl Med* 1993 Jul;34(7):1031–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7686217>
20. McEwan AJ, Amyotte GA, McGowan DG et al. A retrospective analysis of the cost effectiveness of treatment with Metastron (⁸⁹Sr-Chloride) in patients with prostate cancer metastatic to bone. *Nucl Med Commun* 1994 Jul;15(7):499–504.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7970425>
21. Nightengale B, Brune M, Blizzard SP et al. Strontium chloride Sr 89 for treating pain from metastatic bone disease. *Am J Health Syst Pharm* 1995 Oct;52(20):2189–95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8564588>

22. Pons F, Herranz R, Garcia A et al. Strontium-89 for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1997 Oct;24(10):1210–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9323260>
23. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL et al. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer* 2007 Feb;109(3):637–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167764>
24. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994 Apr;31(1):33–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7518932>

3.3.3. Лучевая терапия при костных метастазах

3.3.3.1. Клиническое основание

При болях, обусловленных метастатическим поражением костей, нередко применяется лучевая терапия, она значительно повышает эффективность лечения у большинства пациентов [1–5] (уровень доказательности 1а).

Исследования показывают, что полное исчезновение болей наблюдается у 20–50 % больных, частичное – у 50–80 % (уровень доказательности 1А). Положительный эффект наступает в сроках от нескольких дней до 4 нед. Возможность повторного облучения рассматривается не ранее чем через 4–6 нед после первого курса лучевой терапии [6] (уровень доказательности 2В). Продолжительность положительного эффекта может достигать 3–6 мес [3, 4, 7] (уровень доказательности 1А).

3.3.3.2. Механизм купирования болей при лучевой терапии

Уменьшение в размерах опухоли и предотвращение выделения химических медиаторов боли – основные механизмы, определяющие уменьшение болей после лучевой терапии (уровень доказательности 3). Маловероятно, что уменьшение опухоли будет определять «раннее» снижение интенсивности болей, которое гипотетически обусловлено ранней реакцией и наличием очень чувствительных клеток вместе с молекулами, которые они продуцируют. Очевидными кандидатами являются воспалительные клетки, которые представлены в микроокружении костных метастазов: уменьшение их количества в результате действия ионизирующей радиации приводит к ингибированию выделения химических медиаторов боли и, возможно, определяет быстрый обезболивающий эффект у некоторых больных [8–10] (уровень доказательности 3).

3.3.3.3. Визуализация

Выявление костных метастазов обычно проводится с помощью остеосцинтиграфии технецием-99m, которая не имеет достаточной диагностической специфичности [11] (уровень доказательности 3), но проведение дополнительной однофотонной эмиссионной КТ (СПЕКТ), как сообщается, улучшает ее диагностическую точность [12–14] (уровень доказательности 2В). Области с накоплением радиофармпрепарата необходимо исследовать детальнее. На обзорных снимках частота ложноотрицательных результатов составляет 10–17 % (уровень доказательности 3). Чтобы выявить изменения на обзорных рентгенограммах, необходимо по крайней мере 50 % эрозии кости в метастатическом очаге [15] (уровень доказательности 3). Комбинация остеосцинтиграфии и обзорных рентгенограмм обладает 64 % специфичностью и 63 % чувствительностью [16] (уровень доказательности 3).

Из-за сложной анатомии позвоночника КТ – более предпочтительный метод, чем стандартная рентгенография, для оценки локализации повреждений и анализа степени разрушения кости и снижения ее плотности [17]. В сочетании с миелографией можно получить подробную информацию об анатомии костной системы и данные о компрессии нервных структур [18, 19] (уровень доказательности 3). Однако КТ-миелография – это инвазивная и длительная процедура, так что, если подозревается компрессия спинного мозга, «золотым стандартом» в диагностике и выборе лечения считается МРТ [20–24] (уровень доказательности 2В), чувствительность метода 93 % [25] (уровень доказательности 3) и специфичность 96 % [25] (уровень доказательности 3).

3.3.3.4. Режим лучевой терапии

В целях уменьшения боли при метастазах в кости однофракционная лучевая терапия столь же эффективна, как и мультифракционная [4–5] (уровень доказательности 1а). Однако частота повторного лечения и переломов выше при однофракционном режиме [4–5] (уровень доказательности 1а).

Однофракционная лучевая терапия – метод выбора для купирования боли в кости, так как она не создает выраженного дискомфорта для больного [4, 5] (уровень доказательности 1а). Кроме этого, метод характеризуется низкой лучевой нагрузкой и низкой стоимостью и позволяет оказать помощь большему числу пациентов из-за короткой продолжительности [26] (уровень доказательности 3). Рекомендуемая доза – 8 Гр (уровень доказательности 1а) [4–6, 26–28, 30]. Более низкие дозы могут снизить уровень боли у значительного числа больных (уровень доказательности 1б). Однако в исследованиях показано, что до-

зы 4 Гр менее эффективны, чем 8 Гр [31–32] (уровень доказательности 1b). Доза 6 Гр приводит к результатам, полученным при 8 Гр, но это требует дополнительного подтверждения [32] (уровень доказательности 1b). Возможность применения более низких доз нужно иметь в виду, если необходимо повторное лечение или если есть сомнение в переносимости лучевой терапии [31, 32] (уровень доказательности 2b).

В случаях одиночных метастазов (< 5 метастазов) с целью увеличения продолжительности жизни возможно проведение агрессивной терапии, такой как радиохирurgia или лучевая терапия большими дозами [33–35] (уровень доказательности 3).

3.3.3.5. Компрессия спинного мозга

Метастатическая эпидуральная компрессия спинного мозга – распространенное, серьезное осложнение опухолевого процесса, которое наблюдается у 5–10 % больных [36]. Наиболее общим симптомом является боль в пояснице – в 83–95 % случаев; слабость присутствует у 35–75 % больных [37].

Состояние неврологической функции на начало терапии определяет функциональный результат. Задержка с лечением, операцией или дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) служит самой частой причиной безуспешного результата [24, 38] (уровень доказательности 3).

Кортикостероиды уменьшают отек и могут оказывать онколитический эффект при определенных опухолях, например при лимфомах, раке молочной железы, лейкозе. Однако и степень эффективности назначения кортикостероидов, и оптимальная их дозировка не ясны. Кортикостероиды в большой дозе создают существенный риск осложнений. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) проводилось сравнение эффективности лучевой терапии с дексаметазоном и без него у пациентов с метастатической компрессией спинного мозга. Данное исследование показало значительно лучший функциональный результат в группе больных, в которой дексаметазон применялся в сочетании с лучевой терапией [39] (уровень доказательности 1b).

Лучевая терапия рекомендуется в качестве первичной терапии у больных, которые не имеют показаний к хирургическому лечению, обозначенные ниже. Для пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания рекомендуется проведение короткого курса лучевой терапии (например, 1 × 8 Гр [40] или 2 × 8 Гр [41]) (уровень доказательности 3).

Не проводились исследования по сравнению различных доз лучевой терапии у больных с благоприятным прогнозом, таким образом, не существует данных по оптимальной дозе облучения у этих пациентов.

Однако у таких больных предпочтительнее применение мультифракционированных режимов (10 × 3 Гр), поскольку они предполагают подведение более высокой дозы и, таким образом, более существенное уменьшение размера опухоли [42, 43] (уровень доказательности 2a).

До середины 1980-х годов декомпрессивная ламинэктомия рассматривалась как единственный вариант оперативного лечения больных с компрессией спинного мозга. Однако рядом исследований показано, что **декомпрессивная ламинэктомия** не дает улучшения по сравнению со стандартной лучевой терапией в отношении поддержания и восстановления неврологических функций и купирования болевого синдрома [44] (уровень доказательности 2b). Кроме того, выполнение ламинэктомии связано с рядом осложнений, одним из которых является раневая инфекция, а также с появлением или усугублением предшествующей нестабильности позвоночника [44, 45] (уровень доказательности 2b).

Несколько проведенных неконтролируемых хирургических исследований [46–48] и 1 метаанализ [49–51] показали, что **прямая декомпрессивная хирургия** демонстрирует более высокую эффективность по сравнению с только лучевой терапией по таким показателям, как восстановление функции сфинктеров, а также облегчение болей (уровень доказательности 1a). Тем не менее решение о выполнении операции должно приниматься также с учетом риска развития сопутствующих осложнений и вероятности летального исхода. Важно проводить тщательный отбор пациентов для данного вмешательства; критерии отбора представлены в таблице 3 [42, 43, 52] (уровень доказательности 3).

Таблица 3. Критерии отбора пациентов для первичной терапии при компрессии спинного мозга

Абсолютные критерии	Операция	Лучевая терапия
Операбельность	Операбельные пациенты	Неоперабельные пациенты
Длительность параплегии	< 48 ч	> 48 ч
Ожидаемая продолжительность жизни	> 3 мес	< 3 мес
Чувствительность к лучевой терапии		Высокочувствительна

Относительные критерии		
Диагноз первичной опухоли	Неизвестен	Известен
Компрессия фрагментом кости	Присутствует	Отсутствует
Число уровней компрессии	1 уровень	> 1 уровня

Рандомизированное проспективное исследование продемонстрировало, что пациенты, у которых применялась комбинация **оперативного лечения и лучевой терапии**, дольше сохраняли подвижность. Те же пациенты, у которых до начала лечения отмечалось нарушение двигательных функций, имели более высокие шансы на их восстановление по сравнению с теми, которым проводилась только лучевая терапия [52] (уровень доказательности 1b).

3.3.3.6. Патологические переломы

У пациентов с угрозой патологических переломов следует рассматривать возможность выполнения профилактических ортопедических операций. В нескольких публикациях авторы рекомендуют проводить лучевую терапию после выполнения ортопедических (профилактических) вмешательств по поводу костных метастазов [53] (уровень доказательности 3). Некоторые авторы также утверждают, что, если для фиксации использовался костный цемент, проведение лучевой терапии после операции не показано [53–55] (уровень доказательности 3).

3.3.3.7. Побочные эффекты

Побочные эффекты зависят от суммарной дозы облучения, величины фракций и локализации метастазов [56] (уровень доказательности 3). Побочные эффекты являются в основном преходящими, купируются в течение нескольких дней [56] и включают в себя:

- усиление боли (в течение 24 ч вследствие отека);
- симптомы, возникновение которых обусловлено зоной облучения и локализацией метастазов:
 - тошнота (особенно при больших полях облучения),
 - диарея,
 - раздражение горла и эзофагит.

3.3.3.8. Литература

1. Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23(1):217–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1374063>
2. Maher E. The use of palliative radiotherapy in the management of breast cancer. Eur J Cancer 1992; 28(2–3):706–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1375488>
3. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. Cochrane Database Sys Rev 2000;(2):CD001793.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796822>
4. Wu JS, Wong R, Johnston M et al. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Mar;55(3):594–605.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12573746>
5. Sze WM, Shelley M, Held I et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy a systematic review of randomised trials. Clin Oncol 2003 Sep;15(6): 345–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14524489>
6. Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y et al. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. Clin Oncol 2006 Dec;18(10):747–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17168210>
7. The Bone Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. The Bone Trial Working Party. Radiother Oncol 1999 Aug;52(2):111–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577696>
8. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. Pain 1997 Jan;69(1–2):1–18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060007>
9. Vakaet LA, Boterberg T. Pain control by ionizing radiation of bone metastasis. Int J Dev Biol 2004;48(5–6):599–606.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15349834>

10. Price P, Hoskin PJ, Easton D et al. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986 Aug;6(4):247–55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3775071>
11. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E et al. The detection of bone metastases in patients with high risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006 Feb;47(2):287–97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455635>
12. Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in skeletal disease. *Semin Nucl Med* 2001 Jan;31(1):50–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11200205>
13. Gates GF. Bone SPECT imaging of the painful back. *Clin Nucl Med*. 1996 Jul;21(7):560–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8818471>
14. Ryan PJ, Evans PA, Gibson T et al. Chronic low back pain: Comparison of bone SPECT with radiography and CT. *Radiology* 1992 Mar;182(3):849–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1531544>
15. Bach F, Larsen BH, Rohde K et al. Metastatic spinal cord compression, occurrence, symptoms, clinical presentation and prognosis in 398 patients with spinal cord compression. *Acta Neurochir* 1990;107(1–2):37–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2096606>
16. Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol* 2007 Aug;25(22):3281–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664475>
17. Rodallec MH, Feydy A, Larousserie F et al. Diagnostic imaging of solitary tumors of the spine: what to do and say. *Radiographics* 2008 Jul–Aug; 28(4):1019–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635627>
18. Helweg-Larsen S, Wagner A, Kjaer L et al. Comparison of myelography combined with postmyelographic spinal CT and MRI in suspected metastatic disease of the spinal canal. *J Neurooncol* 1992 Jul;13(3):231–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1517800>
19. Hagenau C, Grosh W, Currie M, Wiley RG. Comparison of spinal magnetic resonance imaging and myelography in cancer patients. *J Clin Oncol* 1987 Oct;5(10):1663–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3655863>
20. Ghanem N, Uhl M, Brink I et al. Diagnostic value of MRI in comparison to scintigraphy, PET, MS-CT and PET-CT for the detection of metastases of bone. *Eur J Radiol* 2005 Jul;55(1):41–55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950100>
21. Gabriel K, Schiff D. Metastatic spinal cord compression by solid tumors. *Semin Neurol* 2004 Dec;24: 375–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15637649>
22. Baur A, Stähler A, Arbogast et al. Acute osteoporotic and neoplastic vertebral compression fractures: fluid sign at MR imaging. *Radiology* 2002 ec;225(3):730–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12461253>
23. Jung HS, Jee WH, McCauley TR et al. Discrimination of metastatic from acute osteoporotic compression fractures with MR imaging. *Radiographics* 2003 Jan–Feb;23(1):179–87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12533652>
24. Loblaw DA, Perry J, Chambers A et al. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2005 Mar;23(9):2028–37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774794>
25. Li KC, Poon PY. Sensitivity and specificity of MRI in detecting malignant spinal cord benign compression-fractures of vertebrae. *Magn Reson Imaging* 1988 Sep–Oct;6(5):547–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3067022>
26. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone metastasis study. *Radiother Oncol* 1999 Aug; 52(2):101–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577695>
27. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC et al. Tran-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG96.05). *Radiother Oncol*, 2005 Apr;75(1):54–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878101>
28. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW et al. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005 Jun;97(11):798–804.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928300>

29. Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y et al. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. *Clin Oncol* 2006 Dec;18(10):747–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17168210>
30. Jeremic B. Single fraction external beam radiation therapy in the treatment of localized metastatic bone pain. *Areview. J Pain Symptom Manag* 2001 Dec;22(6):1048–58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738168>
31. Hoskin PJ, Price P, Easton D et al. A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiat Oncol* 1992 Feb;23(2):74–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1372126>
32. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Aug;42(1):161–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747834>
33. Singh D, Yi WS, Brasacchio RA et al. Is there a favourable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(2):3–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14697414>
34. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995 Jan;13(1):8–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799047>
35. Downey RJ, Ng KK. The management of non-small-cell lung cancer with oligometastases. *Chest Surg ClinNorth Am* 2001 Feb;11(1):121–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253594>
36. Klimo PJ, Schmidt MH. Surgical management of spinal metastases. *Oncologist* 2004 Apr;9(2):188–96.
<http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/content/full/9/2/188>
37. Helweg-Larsen S, Sorenson PS. Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: a study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. *Eur J Cancer* 1994;30A(3):396–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8204366>
38. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T et al. Evaluation of functional outcome and local control after radiotherapy for metastatic spinal cord compression in patients with prostate cancer. *J Urol* 2006 Feb;175:552–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406994>
39. Sorensen PS, Helweg-Larsen S, Mouridsen H et al. Effect of high-dose dexamethasone in carcinoma metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomized trial. *Eur J Cancer* 1994;30A(1):22–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8142159>
40. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005 May;23(15):3366–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908648>
41. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005 May;23(15):3358–65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738534>
42. George R, Jeba J, Ramkumar G et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Oct;8(4):CD006716.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843728>
43. Rades D, Lange M, Veninga T et al. Preliminary results of spinal cord compression recurrence evaluation (score-1) study comparing short-course versus long-course radiotherapy for local control of malignant epidural spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Jan;73(1):228–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539406>
44. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980 Dec;53(6):741–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7441333>
45. Findlay GF. Adverse effects of the management of spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984 Aug;47(8):761–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6470717>
46. Fournay DR, Abi-Said D, Lang FF et al. Use of pedicle screw fixation management of malignant spinal disease: experience in 100 consecutive procedures. *J Neurosurg* 2001 Jan;94(1Suppl):25–37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147865>
47. North RB, LaRocca VR, Schwartz et al. Surgical management of spinal metastases: analysis of prognostic factors during a 10-year experience. *J Neurosurg* 2005 May;2(5):564–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15945430>
48. Wang JC, Boland P, Mitra N et al. Single-stage posterolateral transpedicular approach for resection of epidural metastatic spine tumors involving the vertebral body with circumferential reconstruction:

- results in 140 patients. *J Neurosurg* 2004 Oct;1(3):287–98.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15478367>
49. Klimo P, Thompson CJ, Kestle JRW et al. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 2005 Jan;7(1):64–76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701283>
 50. Witham TF, Khavkin YA, Gallia GL et al. Surgery insight: current management of epidural spinal cord compression from metastatic spine disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2006 Feb;2(2):87–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16932530>
 51. Cole JS, Patchell RA. Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet Neurol* 2008 May;7(5):459–66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420159>
 52. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005 Aug;366(9486):643–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112300>
 53. Townsed PW, Smalley SR, Cozad SC et al. Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Jan;31(1):43–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7995767>
 54. Haentjens P, de Neve W, Opdecam P. Prosthesis for the treatment of metastatic bone disease of the hip: effects of radiotherapy. *Bull Cancer* 1995 Oct;82(11):961–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535023>
 55. Dijkstra S, Stapert J, Boxma H et al. Treatment of pathological fractures of the humeral shaft due to bone metastases: a comparison of intramedullary locking nail and plate osteosynthesis with adjunctive bone cement. *Eur J Surg Oncol* 1996 Dec;22(6):621–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9005151>
 56. Saarto T, Janes R, Tnehunen M et al. Palliative radiotherapy in the treatment for skeletal metastases. *Eur J Pain* 2002;6(5):323–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160506>

3.3.4. Физиотерапия и психотерапия

3.3.4.1. Физиотерапия

У онкологического больного с хронической болью для оптимизации функции органов и систем или для усиления анальгезии могут применяться физические методы лечения, такие как электростимуляция, действие высоких или низких температур (криотерапия).

Лечение лимфатического отека с помощью обертывания, компрессионных чулков или пневматических насосов может улучшить функцию конечностей, облегчить боль и чувство тяжести. Использование ортопедических устройств позволяет им мобилизовать и поддерживать болезненные или ослабленные конечности, а вспомогательные устройства способны принести большую пользу пациентам с болью, которая усиливается в связи с избытком массы тела или ограниченной способностью к передвижению после операции (уровень доказательности 4).

3.3.4.2. Психотерапия

Ощущение боли и страдание, которое она вызывает, возникают из-за сочетания физических, эмоциональных, духовных и социальных конструктивных элементов. Психологическая оценка и поддержка – неотъемлемая и успешная часть терапии болевого синдрома у онкологических больных [1, 2]. Методы лечения включают следующее.

- Познавательные-поведенческие вмешательства помогают пациентам приобрести новые навыки преодоления стресса и трансформации мышления, чувств и поведения, вызванные болью.
- Методы релаксации помогают уменьшить напряжение мышц и эмоциональное возбуждение, увеличить толерантность к боли [3].
- Другие подходы уменьшают предчувствие страха, которое может приводить к развитию дистресса, или уменьшают страдание, связанное с болью.

3.3.4.3. Литература

1. Fishman B. The treatment of suffering in patients with cancer pain: cognitive behavioral approaches. In: Foley KM, Bonica JJ, Ventafridda V (eds). *Second International Congress on Cancer Pain. Advances in pain research and therapy*, vol 16. NY: Raven Press, 1990, USA, pp. 301–16.
2. Turk D, Meichenbaum D, Genest M. *Pain and behavioral medicine: A Cognitive-Behavioral Perspective*. NY: Guilford Press, 1983, USA.
3. Linton SL, Melin L. Applied relaxation in the management of cancer pain. *Behav Psychother* 1983;11:337–50.

3.4. Фармакотерапия

Успех обезболивающей терапии при злокачественных опухолях зависит от способности клинициста оценить состояние проблемы, идентифицировать и оценить болевые синдромы, сформулировать план относительно длительного всестороннего лечения. Для этого требуется знание всего набора терапевтических методов, которые корректируются в зависимости от изменяющихся потребностей пациента. Купирование боли должно быть частью более широкого плана лечения, при этом одновременно проводятся противоопухолевые мероприятия, паллиативное лечение (физическое и психологическое) и методы функциональной реабилитации.

3.4.1. Антибиотики

Антибиотики могут иметь анальгетический эффект, когда причина боли – инфекция (например, пиелонефроз, абсцесс, остит лобковой кости). В некоторых случаях инфекция может протекать скрыто, и ее наличие подтверждается только регрессом симптомов на фоне эмпирической антибактериальной терапии [1] (уровень доказательности 2b).

3.4.1.1. Литература

1. Coyle N, Portenoy RK. Infection as a cause of rapidly increasing pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1991 May;6(4):266–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2030303>

3.4.2. Химиотерапия

Вероятность успешного анальгетического эффекта обычно связана с ответом опухоли на лечение.

Существуют убедительные клинические данные, подтверждающие, что уменьшение размеров опухоли приводит к уменьшению болевого синдрома, хотя опубликован ряд сообщений об анальгетическом эффекте химиотерапии даже при отсутствии изменения опухоли в размерах [1] (уровень доказательности 1a).

3.4.2.1. Литература

1. Patt YZ, Peters RE, Chuang VP et al. Palliation of pelvic recurrence of colorectal cancer with intraarterial 5-fluorouracil and mitomycin. *Cancer* 1985; Nov; 56(9):2175–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2996749>

3.4.3. Бисфосфонаты

Бисфосфонаты – аналоги пирофосфатов.

3.4.3.1. Механизм действия

- Ингибирование резорбции кости начинается спустя 24–48 ч после введения препарата. Клетки мишени – остеокласты. Существует 3 различных механизма ингибирования резорбции кости, соответствующие 3 поколениям бисфосфонатов.

Выделяют 4 различных эффекта действия на остеокласты:

- уменьшение активности остеокластов;
- ингибирование адгезии остеокластов;
- уменьшение числа остеокластов;
- индукция апоптоза остеокластов.
- Ингибирование кристаллизации и минерализации: клинически незначимо.
- Стимуляция остеобластического образования костной ткани и продукции ингибитора резорбции остеокластов.
- Антиангиогенный эффект и действие на опухолевые клетки.

3.4.3.2. Основные и побочные эффекты

Основные эффекты:

- уменьшение риска осложнений со стороны костной системы (например, при гормонорефрактерном раке предстательной железы с метастазами в кости [1]) (уровень доказательности 1b, степень рекомендации A);
- анальгетический эффект – у 60–85 % пациентов [1–3] (уровень доказательности 1b, степень рекомендации A).

Основные побочные эффекты:

- гриппоподобный синдром (20–40 %), боли в костях, лихорадка, слабость, артралгии и миалгии (все < 10 %);

- гипокальциемия (внимание: при быстрой инфузии препарата у пожилых пациентов с дефицитом витамина D);
- острая почечная недостаточность (быстрая инфузия); следует всегда проверять функцию почек (СКФ);
- остеонекроз костей челюсти (только после в/в терапии);
- гастроинтестинальные симптомы могут развиваться после перорального приема препаратов (2–10%).

Некоторые примечания (для всех – степень рекомендации В):

- Диагностировать и лечить дегидратацию перед введением бисфосфонатов.
- В случае почечной недостаточности при использовании золедроната следует уменьшить дозу [4] (уровень доказательности 2).
- Следует избегать одновременного назначения аминогликозидов [5].
- Проведение клинического осмотра полости рта и костей нижней и верхней челюсти; следует избегать зубных операций и операций в полости рта во время в/в терапии бисфосфонатами [6–10] (уровень доказательности 2).

3.4.3.3. Литература

1. Saad H, Higano C, Sartor O et al. The role of bisphosphonates in the treatment of prostate cancer: recommendations from an expert panel. *Clin Genitourin Cancer* 2006 Mar;4(4):257–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16729908>
2. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann U. The use of bisphosphonates for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001 Jan;165(1):136–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125382>
3. Weinfurt K, Anstrom K, Castel L et al. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Ann Oncol* 2006 Jun;17(6):986–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16533874>
4. Chang J, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003 Oct;349(17):1676–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14573746>
5. Rogers M, Gordon S, Benford H. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000 Jun;88(12):2961–78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898340>
6. Picket F. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a literature review and clinical practice guidelines. *J Dent Hyg* 2006 Summer;80(3):10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953991>
7. Ruggiero S, Mehrota B, Rosenberg T, Engroff S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004 May;62(5):527–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15122554>
8. Schwartz H. Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. *J Oral Maxillofac Surg* 2004 Jun;62(6):763–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181903>
9. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 Oct;61(10):1238–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14586868>
10. Van den Wyngaert T, Huizing M, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006 Aug;17(8):1197–204. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873439>

3.4.4. Терапия анальгетиками системного типа – «анальгетическая лестница»

Анальгетическая медикаментозная терапия – основа терапии онкологической боли [1–3]. Хотя эффективно параллельное применение других методов, особенно у некоторых больных, назначение анальгетических препаратов необходимо практически во всех случаях. Традиционно все анальгетические препараты делятся на 3 группы:

- неопиоидные,
- опиоидные,
- адъювантные анальгетики.

Подчеркивая необходимость тщательной оценки интенсивности боли, ВОЗ предложила 3-шаговый подход при выборе обезболивания у онкологических больных [1–3]. Этот подход известен как «анальгетическая лестница» [4, 5].

Ступень 1. Неопиоидные анальгетики + адьювантные анальгетики

Пациентам с болью от слабой до умеренной степени выраженности следует назначать неопиоидные анальгетики

Ступень 2. Неопиоидные анальгетики + слабые опиаты

Пациентам с болью от умеренной до тяжелой степени выраженности, а также тем, у которых нельзя добиться адекватного обезболивания при применении неопиоидных анальгетиков, необходимо назначать слабые опиаты (кодеин или трамадол), обычно применяется комбинация неопиоидных анальгетиков (например, аспирин или парацетамола) и опиатов (кодеин, трамадол или пропоксифен).

Ступень 3. Неопиоидные анальгетики + сильные опиаты

Пациентам с тяжелой степенью болевого синдрома или когда невозможно достигнуть адекватного обезболивания при применении схем обезболивания ступени 2, необходимо назначать сильные опиаты (морфин, фентанил, оксикодон, метадон, бупренорфин или гидроморфин).

3.4.4.1. Неопиоидные анальгетики

- Неопиоидные анальгетики – аспирин, парацетамол и НПВС.
- Могут быть эффективными при боли слабой или умеренной степени выраженности (ступень 1 «анальгетической лестницы»).
- Могут комбинироваться с опиатами.
- Имеют «эффект потолка» анальгетической эффективности.
- Не вызывают привыкания и физической зависимости.
- Ингибируют фермент циклооксигеназу (ЦОГ) и блокируют синтез простагландинов.
- При применении парацетамола задействованы также и центральные механизмы [6].
- Потенциальные побочные эффекты [7]:
наиболее частые – геморрагический диатез вследствие ингибирования агрегации тромбоцитов, гастродуоденопатия (включая образование пептической язвы); менее частые – спутанность сознания, ускорение развития сердечной недостаточности, усиление гипертензии. Особенно осторожно следует назначать пожилым пациентам с нарушением свертываемости крови, нарушениями почечной функции, совместно с кортикостероидами и больным с предрасположенностью к развитию пептических язв.
- Неацетилированные салицилаты (холина магния трисалицилат и салсалат) предпочтительно применять у больных с предрасположенностью к кровоточивости; эти препараты обладают более низким воздействием на агрегацию тромбоцитов и не ассоциированы с увеличением времени кровотечения при использовании стандартных доз препарата.
- Редко парацетамол приводит к осложнениям со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но не оказывает влияния на функцию тромбоцитов. Возможно развитие гепатотоксичности, однако у пациентов с хроническим алкоголизмом и патологией печени может развиваться тяжелая гепатотоксичность при использовании стандартных доз препарата [8].

3.4.4.2. Опиатные анальгетики

Боль при онкологических заболеваниях умеренной или тяжелой интенсивности нужно купировать системным применением опиатных анальгетиков [9].

Классификация

Классификация основана на взаимодействии препаратов с тем или иным видом рецепторов.

- Агонисты: в большинстве своем используются для купирования болевого синдрома, без «эффекта потолка».
- Агонисты-антагонисты (пентазоцин, налбуфин и буторфанол): при аналгезии имеется «эффект потолка».

В соответствии с соглашением относительная активность каждого из часто применяемых опиатов рассчитывается в сравнении с 10 мг парентерально введенного морфина. Информация по эквивалентной анальгетической дозе представлена в соответствующих руководствах по выбору дозы препарата, это необходимо при замене препарата или изменении пути его введения [10].

Всем онкологическим больным с болевым синдромом умеренной или тяжелой степени выраженности необходимо пытаться назначать опиаты системного действия [10–13]. Пациенты с выраженным болевым синдромом сразу должны получать лечение сильными опиатами. Пациенты со средней степенью болевого синдрома должны получать терапию комбинацией парацетамола и кодеина, трамадола или пропоксифена, дозы которых можно увеличивать до момента достижения максимальной дозы неопиоидного коанальгетика (например, для парацетамола – 40 000 мг).

Факторы, влияющие на выбор препарата:

- интенсивность боли,

- возраст больного,
- ответ на предыдущее назначение опиатов,
- сопутствующая патология,
- влияние основной болезни, характеристик опиатов и принимаемых лекарственных препаратов.

Пути введения

Опиаты следует назначать по возможности через менее инвазивные и более безопасные пути, которые обеспечат адекватное обезбоживание. При опросе пациентов с диссеминированными опухолями выяснилось, что более чем половине из них понадобилось введение препаратов 2 путями и более до наступления летального исхода заболевания, а у четверти – 3 и более.

Неинвазивные пути введения

- Пероральный путь наиболее предпочтительный в рутинной практике. Применение альтернативных путей необходимо у ослабленных больных, которые не способны глотать, имеют дисфункцию ЖКТ, требуют очень быстрого наступления обезболивающего эффекта, и тем, кто не способен переносить такой путь введения.
- Ректальные свечи, содержащие оксикодон, гидроморфон, оксикодон в комбинации с морфином, доступны для применения. Кроме этого, таблетки морфина также можно вводить ректально. Эффективность опиатов, вводимых ректально, приближается к таковой при пероральном пути введения [14].
- Трансдермальный путь: продемонстрирована эффективность фентанила и бупренорфина для купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде и у онкологических больных [15].

Трансдермальная терапевтическая система с фентанилом рассчитана на 72 ч, но некоторым больным необходимы 48-часовые схемы введения препарата. В биодоступности фентанила при трансдермальном введении существует некоторая индивидуальная изменчивость, которая в сочетании с большим различием в фармакокинетике у пациентов определяет необходимость титрования дозы в большинстве случаев [16]. Эффективность трансдермального введения фентанила эквивалентна морфину [16]. Частота побочных эффектов, таких как седация и запоры, ниже, чем у морфина [17, 18] (уровень доказательности 1b).

Трансдермальные пластыри доступны в дозировках 12, 25, 50, 75 и 100 мкг/ч. Можно использовать одновременно несколько пластырей для достижения более высокой дозы. В настоящее время ограниченное использование трансдермальных систем введения связано с их высокой стоимостью и потребностью в альтернативном опиате короткого действия для преодоления «боли прорыва».

Недавно стал доступен бупренорфин с трансдермальным путем введения. Высокая аффинность частичных агонистов μ -опиатных рецепторов применяется в клинике для купирования острой и хронической боли [19]. Его анальгетический эффект сопоставим с другими опиатами, и у него нет значимого потолка анальгетического эффекта на всем протяжении терапевтических доз [20]. В отличие от полных агонистов μ -опиатных рецепторов физиологические и субъективные эффекты бупренорфина, включая угнетение дыхания и эйфорию, достигают плато. Этот потолок может ограничить потенциальное злоупотребление и привести к более широкой границе безопасности [21].

- Сублингвальная абсорбция любых опиатов потенциально имеет клинические преимущества, но биодоступность становится очень низкой у тех препаратов, которые не являются высоколипофильными, поэтому вероятность достижения адекватного обезболивания снижается [22]. Бупренорфин для сублингвального применения, являющийся относительно липофильным частичным агонистом, может обеспечить адекватное обезбоживание при болях низкой и средней интенсивности. Однако этот путь ограничен в связи с небольшим числом форм препаратов для такого введения, низкой абсорбцией большинства препаратов; кроме того, этим путем невозможно доставить большие дозы лекарств и предотвратить глотание препарата. Форма фентанила для сублингвального применения часто включена в сахарную основу, что довольно удобно для быстрого купирования «боли прорыва» [23, 24]. Эта система доставки фентанила более эффективна с точки зрения снятия боли, чем пероральный прием морфина (уровень доказательности 2).

Рекомендация	СР
Пероральное трансмукозальное применение фентанила следует назначать для купирования острой «боли прорыва». Стартовая доза – 400 мкг; или 200 мкг у пожилых и пациентов с наличием в анамнезе чувствительности к опиатам или сопутствующей патологией легких	В

Инвазивные пути введения

Для пациентов, которым показаны препараты системного действия, парентеральный путь введения рассматривается при невозможности использования перорального. Повторные парентеральные болюсные инъекции, которые вводятся в/в, внутримышечно (в/м) или подкожно (п/к), могут быть эффективны

у некоторых больных, однако часто могут возникать значимые токсические эффекты (токсичность при пиковой концентрации и/или «боли прорыва» в интервалах между введениями). Повторяющиеся в/м инъекции – обычная практика, но они болезненны и не дают никакого фармакокинетического преимущества, поэтому их использование не рекомендуется [25].

- Внутривенное струйное введение характеризуется самым быстрым наступлением эффекта, однако продолжительность действия минимальна. Время наступления максимального анальгетического эффекта коррелирует с растворимостью опиата в липидах и находится в диапазоне от 2–5 мин для метадона до 10–15 мин для морфина [26]. Использование данного пути введения возможно при 2 условиях:
 - введение парентеральных опиатов, обычно скоротечное, проводится больным, у которых уже есть венозный доступ, или тем, которые не могут принимать препараты перорально;
 - при тяжелой степени болевого синдрома. Длительность интервалов между повторными в/в введениями определяется временем наступления максимального эффекта, введение нужно повторять, пока не будет достигнуто адекватное обезболивание.
- Непрерывные парентеральные инфузии используются в основном при нарушении у больного акта глотания, абсорбции опиатов или непереносимости перорального пути введения, но также у больных, которым требуется назначение высоких доз опиатов, что невозможно обеспечить пероральным путем введения [27].

Длительные инфузии можно проводить в/в или п/к. У амбулаторных больных возможно применение длительных инфузий опиатов п/к с использованием иглы «бабочки» 27-го размера. Игла «бабочка», введенная под кожу, может быть оставлена на срок до 1 нед.

По данным последнего исследования, биодоступность морфина при таком пути введения составила 78 % [28]; клинический опыт показывает, что требуемая дозировка препарата такая же, как и при в/в инфузиях.

Доступен большой диапазон помп для введения болюсов – «спасительных доз» (поддерживающие дозы назначаются по необходимости для купирования «прорыва боли» на фоне регулярной схемы приема) в дополнение к основной схеме непрерывной инфузии.

Опиаты, подходящие для непрерывного п/к введения, должны быть растворимыми, хорошо абсорбироваться и не вызывать раздражение. Наибольший опыт применения описан в отношении гидроморфина, оксикодона и морфина [29]. Метадон обладает несколько раздражающим действием, поэтому его применение не так предпочтительно [30]. Для поддержания комфорта в зоне введения не следует превышать скорость инфузии более 5 мл/ч.

Подключичная область и область передней грудной клетки наиболее предпочтительны, так как обеспечивают большую свободу действий пациенту, но можно также использовать и другие области. Инфузия в 1 зоне обычно может проводиться в течение 5–7 дней.

Изменение пути введения

Изменение пути введения с перорального на парентеральный должно осуществляться с учетом относительной активности, чтобы избежать последующей передозировки или назначения недостаточной дозы препарата. При вычислении эквивалентной анальгетической дозы в/в и п/к пути введения обладают одинаковой активностью.

Переход с парентерального на пероральный путь введения опиатов проводят медленно и пошагово, например постепенно уменьшают парентеральную и увеличивают таблетированную дозу в течение 2–3 дней (уровень доказательности 3).

Дозирование

«Круглосуточный» режим дозирования

У пациентов с часто возникающей или непрерывной болью обычно эффективно плановое «круглосуточное» дозирование, которое обеспечивает непрерывное обезболивание, предотвращая рецидивирование болевого синдрома. Этот метод необходимо применять только у пациентов, которые ранее не получали опиаты. Пациентам следует предоставить спасительную дозу. Эта комбинация предполагает постепенное, безопасное и рациональное увеличение дозы, которое применимо при всех путях введения опиатов.

Формы лекарственных средств с контролируемым высвобождением препарата

Эти формы лекарственных средств для перорального приема могут уменьшить неудобство «круглосуточного» введения наркотиков с короткой продолжительностью действия. Многочисленные исследования продемонстрировали безопасность и эффективность этой формы введения препарата у онкологических больных с болевым синдромом [31, 32].

Дозирование «по необходимости» (prn)

Эта стратегия имеет преимущества, если необходимо быстрое увеличение дозы или при начальном приеме опиатов с длительным периодом полувыведения, таких как метадон или леворфанон. Дозирование «по необходимости» может также применяться у пациентов, которым требуется быстрое уменьшение дозы анальгетиков или у которых боль носит интермиттирующий характер, т. е. при наличии периодов без боли.

Контролируемая пациентом аналгезия (КПА)

Это техника парентерального введения препаратов, при которой пациент сам управляет устройством введения лекарства и проводит болюсное введение болеутоляющего препарата «по требованию» согласно указаниям врача. Длительная КПА у онкологических больных обычно достигается с помощью устройства для амбулаторного использования.

В большинстве случаев КПА добавляется к основной инфузии и действует, по существу, как спасительная доза.

Побочные эффекты и их лечение

Переносимость

Существуют большие различия в требуемой дозе опиатов (морфина 400–2000 мг/сут, в/м) [33]. Возникновение истинного привыкания к анальгетикам может поставить под угрозу эффективность терапии, оно может быть заподозрено, если пациент сообщает о необходимости увеличения дозы опиата в отсутствие других факторов, которые бы объяснили усиление болевого синдрома (например, прогрессирование болезни). Обширный клинический опыт показывает, что большинство пациентов, которые требуют увеличения дозы в связи с усилением боли, имели доказанные признаки прогрессирования болезни [34]. Это наводит на мысль о том, что истинное фармакологическое привыкание к анальгетику не является частой клинической проблемой и имеет 2 важных следствия:

- беспокойство о привыкании не должно препятствовать раннему назначению опиатов в ходе болезни;
- усиление боли у пациента, получающего постоянную дозу опиатов, не должно быть объяснено привыканием, но необходимо подтвердить прогрессирование болезни или, что бывает реже, усиление психологических расстройств.

Неблагоприятные взаимодействия препаратов

При комбинации нескольких препаратов можно получить как кумулятивный эффект терапии, так и тяжелые осложнения. Седативный эффект опиатов может усиливаться, если добавить другие препараты с центральным механизмом действия, такие как транквилизаторы, нейролептики и антидепрессанты. Аналогично запор, вызванный опиатами, усиливается при сочетании с антихолинергическими средствами.

Угнетение дыхания

Это самое серьезное осложнение терапии опиатами, которые могут угнетать все фазы дыхательной деятельности (частота, минутный объем и периодический обмен). Клинически значимое угнетение дыхания всегда сопровождается другими признаками угнетения ЦНС, включая седацию и затуманенность сознания. При повторном назначении опиатов быстро развивается толерантность к опиатному угнетению дыхания, таким образом, эти препараты могут использоваться в терапии хронической боли у онкологических больных без значительного риска угнетения дыхания. При развитии супрессии дыхания на фоне хронической терапии опиатами для ее устранения обычно применяют специфический антагонист опиатных рецепторов – налоксон.

Седативный эффект

Толерантность к этому побочному действию обычно развивается за период от нескольких дней до нескольких недель. Пациенты должны быть предупреждены об этом потенциальном осложнении для уменьшения беспокойства и ограничения активности, например вождения, которое может быть опасно при развитии седативного эффекта. Ряд пациентов отмечают наличие проблем при развитии седативного эффекта, в частности при одновременном использовании других седативных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, таких как деменция, метаболическая энцефалопатия или метастазы в головной мозг.

Нарушение сознания и делирий

Нарушение сознания – эффект, которого очень боятся при назначении опиатов, и обычно наблюдается умеренное нарушение когнитивной функции [35]. Однако подобно седативному эффекту энцефалопатия, вызванная действием опиатов, у большинства пациентов носит транзиторный характер, длясь в среднем 1 нед.

Хотя также может развиваться и постоянное нарушение сознания, вызванное опиатами, это состояние обычно возникает вследствие комбинированного эффекта опиатов с другими факторами, включая электролитные нарушения, опухолевое поражение ЦНС, сепсис, полиорганную недостаточность и гипоксию [36].

Рекомендуется постепенное назначение нейролептических препаратов. Обычно рекомендуется галоперидол в низких дозах (0,5–1 мг перорально или 0,25–0,5 мг в/в или в/м) ввиду его эффективности, низкой частоты антихолинергических эффектов и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Запор

Это наиболее распространенное побочное действие длительной терапии опиатами [37–39], и следует профилактически назначать слабительные средства. Не существует контролируемых исследований по сравнению эффективности различных слабительных при запорах, вызванных опиатами. Часто используется комбинированная терапия, особенно сочетание смягчающего агента (докузат) и слабительных средств (например, сенна, бисокодил или фенолфталеин). Дозы должны быть при необходимости увеличены, с добавлением осмотического слабительного (например, сульфата магнезии). Альтернативой является хроническая терапия лактулозой, предпочитаемая некоторыми больными. Ряду пациентов назначают интермиттирующий лаваж толстой кишки с использованием пероральной подготовки кишечника.

Тошнота и рвота

Опиаты могут приводить к развитию тошноты и рвоты посредством центральных и периферических механизмов. Эти препараты стимулируют хеморецепторы триггерной зоны продолговатого мозга, повышают вестибулярную чувствительность и воздействуют на ЖКТ (увеличение тонуса антрального отдела желудка, уменьшение перистальтики желудка и замедление эвакуации желудочного содержимого). У амбулаторных больных частота возникновения тошноты и рвоты составила 10–40 и 15–40% соответственно [40], и эти осложнения чаще всего развиваются в начале лечения. Метоклопрамид – оптимальный препарат для начальной терапии. Тошнота проходит обычно в течение нескольких недель. Рутинное профилактическое назначение противорвотных препаратов не требуется. Применение антагонистов серотониновых рецепторов при тошноте, вызванной опиатами, возможно, окажется малоэффективным, так как данные препараты не могут купировать тошноту и головокружение, вызванную апоморфином, которые, по-видимому, являются подходящей моделью эффектов опиатов в эксперименте. Чтобы это подтвердить, необходимо проведение клинических испытаний.

Наркомания и зависимость

Вероятность развития нарушения сознания и физической зависимости увеличивает страх перед назначением опиатов и способствует отказу от лечения болевого синдрома [41]. Онкологические пациенты с хронической болью имеют так называемую терапевтическую зависимость от болеутоляющего медикаментозного лечения. Эта зависимость может быть, а может и не быть связана с развитием физической зависимости, но редко связана с наркоманией. Медицинское применение опиатов редко ассоциируется с развитием наркомании [42]. Нет данных о проведении проспективных исследований группы онкологических больных с хронической болью, но обширный клинический опыт подтверждает, что в этой популяции людей имеется низкий риск развития наркомании (уровень доказательности 3). Сотрудникам здравоохранения, пациентам и членам их семей необходимо часто, настойчиво повторять, что риск развития наркомании мал.

Вспомогательные анальгетики

Это препарат, который имеет другое первичное показание, т. е. некупирование болевого синдрома, но в некоторых условиях обладает анальгетическим эффектом. Эти препараты могут быть назначены совместно с анальгетиками на любой из 3 ступеней «анальгетической лестницы» для усиления эффекта у больных, у которых невозможно достигнуть адекватного баланса между анальгетическим действием и побочными эффектами. Вспомогательные анальгетики, применяемые в купировании болевого синдрома у онкологических больных, могут быть классифицированы, основываясь на показаниях к их обычному использованию. Выделяют следующие 3 группы.

- Кортикостероиды. Широко применяются в качестве вспомогательных анальгетиков [43,44], показан их анальгетический эффект, отмечены значительное улучшение качества жизни на фоне их приема [45] и благоприятное их воздействие в отношении аппетита, настроения, уменьшение недомогания у онкологических больных [46]. Механизм обезболивания, вероятно, обусловлен противоотечным, противовоспалительным действием и прямым влиянием на электрическую активность в поврежденных нервах (снижение нейропатической боли). Пациенты с диссеминированными опухолями, испытывающие боль или другие симптомы, могут выиграть от назначения относительно небольших доз кортикостероидов (например, дексаметазон 1–2 мг 2 раза в день) (уровень доказательности 2a).

- Бензодиазепины. У этих препаратов отмечается анальгетический эффект [47], но при их назначении необходимо соотносить возможную пользу и осложнения, включая седацию и спутанность сознания. Бензодиазепины назначаются только при наличии таких показаний, как беспокойство или бессонница (уровень доказательности 2b).

3.4.4.3. Литература

1. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative Care. Report of a WHO expert committee. World Health Organization Technical Report Series, 804. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1990. <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=10&codcch=804>
2. Foley KM. The treatment of cancer pain. *N Eng J Med* 1985 Jul;313(2):84–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2582259>
3. World Health Organization. Cancer pain relief. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1986.
4. Schug SA, Zech D, Dorr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain-Symptom Manage* 1990 Feb;5(1):27–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2324558>
5. Grond S, Zech D, Schug SA et al. Validation of the World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991 Oct;6(7):411–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1940485>
6. Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate and substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992 Aug;257(5274):1276–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1381521>
7. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs – differences and similarities. *N Eng J Med* 1991 Jun;324(24):1716–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2034249>
8. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ et al. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. A therapeutic misadventure. *Ann Intern Med* 1986 March;104(3):399–404. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3511825>
9. Hanks GW, Conno F, Cherny N et al; Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001 Mar;84(5):587–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237376>
10. Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H et al. Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled, single-dose studies. *Neurology* 1994 May;44(5):857–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7514771>
11. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ et al. Morphine responsiveness of chronic pain: double blind randomised crossover study with patient controlled analgesia. *Lancet* 1992 Jun;339(8806):1367–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1350803>
12. McQuay HJ, Jadad AR, Carroll D et al. Opioid sensitivity of chronic pain: a patient-controlled analgesia method. *Anaesthesia* 1992 Sep;47(9):757–67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1415972>
13. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005 Jun;293(24):3043–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972567>
14. Hanning CD. The rectal absorption of opioids. In: Benedetti C, Chapman C R, Giron G, eds. Opioid-analgesia. *Advances in pain research and therapy*, vol 14. NY: Raven Press, 1990, pp. 259–269.
15. Calis KA, Kohler DR, Corso DM. Transdermally administered fentanyl for pain management. *Clinical-Pharm* 1992 Jan;11(1):22–36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1730176>
16. Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993 Jan;78(1):36–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8424569>
17. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004 Sep;20(9):1419–28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383190>
18. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1997 May;13(5):254–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9185430>

19. Koppert W, Ihmsen H, Kurber N et al. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and anti-hyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005 Nov;118 (1–2):15–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16154698>
20. Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain. *Expert Rev Neurother* 2005 May;5(3):315–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15938664>
21. Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage* 2005 Mar;29(3):297–326.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781180>
22. Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988 Sep;44(3):335–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2458208>
23. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001 Mar; 91(1–2):123–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240084>
24. Fine PG, Marcus M, DeBoer AJ et al. An open label study of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 1991 May;45(2):149–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1876422>
25. American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer-pain. A concise guide to medical practice, 3rd edn. Skokie, IL: American Pain Society, 1992.
26. Chapman CR, Hill HF, Saeger L et al. Profiles of opioid analgesia in humans after intravenous bolus administration: alfentanil, fentanyl and morphine compared on experimental pain. *Pain* 1990 Oct;43(1):47–55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1980537>
27. Storey P, Hill HH Jr, St Louis RH et al. Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms. *J Pain Symptom Manage* 1990 Feb;5(1):33–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969887>
28. Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parsons N et al. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet* 1991 Feb;337(8739):465–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1704089>
29. Moulin DE, Johnson NG, Murray-Parsons N et al. Subcutaneous narcotic infusions for cancer pain: treatment outcome and guidelines for use. *CMAJ* 1992 Mar;146(6):891–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1371946>
30. Bruera E, Fainsinger R, Moore M et al. Local toxicity with subcutaneous methadone. Experience of two centers. *Pain* 1991 May;45(2):141–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1876420>
31. Kaiko RF. Clinical protocol and role of controlled release morphine the surgical patient. In: Stanley TH, Ashburn MA, Fine PG, eds. *Anesthesiology in pain management*. Dordrecht, The Netherlands: KluwerAcademic, 1991, pp. 193–212.
32. Walsh TD, MacDonald N, Bruera E et al. A controlled study of sustained-release morphine sulfate tablets in chronic pain from advanced cancer. *Am J Clin Oncol* 1992 Jun;15(3):268–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1590284>
33. Coyle N, Adelhardt J, Foley KM et al. Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during last four weeks of life. *J Pain Symptom Manage* 1990 Apr;5(2):83–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2348092>
34. Foley KM. Clinical tolerance to opioids. In: Basbaum AI, Bessom JM, eds. *Towards a new pharmacotherapy of pain*. Chichester, UK: Dahlem Konferenzen, John Wiley, 1991, pp. 181–204.
35. Bruera E, Macmillan K, Hanson J et al. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 1989 Oct;39(1):13–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2812850>
36. Breitbart W, Holland JC. Psychiatric complications of cancer. *Curr Ther in Hematol Oncol* 1988;3:268–75.
37. Inturrisi CE. Management of cancer pain. *Pharmacology and principles of management*. *Cancer* 1989 Jun;63(11 Suppl):2308–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2566371>
38. Walsh TD. Prevention of opioid side effects. *J Pain Symptom Manage* 1990 Dec;5(6):362–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1980127>
39. Sykes NP. Oral naloxone in opioid-associated constipation. *Lancet* 1991 Jun;337(8755):1475.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1675336>
40. Campora E, Merlini L, Pace M et al. The incidence of narcotic induced emesis. *J Pain Symptom Manage* 1991 Oct;6(7):428–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1940487>

41. Schuster CR. Does treatment of cancer pain with narcotics produce junkies? In: Hill CS, Fields WS, eds. Drug treatment of cancer pain in a drug oriented society. Advances in pain research and therapy, vol 11. NY: Raven Press, 1989; pp. 1–3.
42. Chapman CR, Hill HF. Prolonged morphine self-administration and addiction liability. Evaluation of two theories in a bone marrow transplant unit. Cancer 1989 Apr;63(8):1636–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2466551>
43. Walsh TD. Adjuvant analgesic therapy in cancer pain. In: Foley KM, Bonica JJ, Ventafridda V (eds). The Second International Conference on Cancer Pain. Advances in pain research and therapy, vol 16. New York, NY: Raven Press, 1990, pp. 155–168.
44. Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients. A placebo controlled multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. Eur J Cancer Clin Oncol 1989 Dec;25(12):1817–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2698804>
45. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. J Clin Oncol 1989 May;7(5):590–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2709088>
46. Wilcox JC, Corr J, Shaw J et al. Prednisolone as appetite stimulant in patients with cancer. Br Med J (Clin Res Ed) 1984 Jan;288(6410):27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6418303>
47. Fernandez F, Adams F, Holmes VF. Analgesic effect of alprazolam in patients with chronic, organic pain of malignant origin. J Clin Psychopharmacol 1987 Jun;7(3):167–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3597802>

3.4.5. Лечение нейропатических болей

Для уменьшения нейропатических болей доступно множество вариантов терапии, включая опиаты, которые дают пациентам более значительное снижение боли, чем антидепрессанты [1, 2]. Однако потенциальные осложнения применения опиатов показывают, что этот выбор не всегда является оптимальным вариантом [3]. Наряду с опиатами эффективными вариантами лечения нейропатических болей считаются антидепрессанты, антиконвульсанты, локальная терапия (апликации лидокаина, капсаицин), антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (НМДА), баклофен, местные анестетики и клонидин [4, 5].

3.4.5.1. Антидепрессанты

Есть убедительные доказательства эффективности антидепрессантов при лечении нейропатической боли [5], и их первичный механизм действия – взаимодействие с путями, проводящими импульсы через спинной мозг от серотонинергических и норадренергических структур в ствол мозга и в средний мозг. Трициклические антидепрессанты (ТАД), такие как amitриптилин, нортриптилин (метаболит amitриптилина), имизин и дезипрамин (метаболит имизина), часто являются препаратами выбора в лечении нейропатической боли (уровень доказательности 1a) [6, 7].

Механизм действия заключается преимущественно в блокировании обратного захвата норадреналина и серотонина (неселективное действие) совместно с блокированием ионных мембранных каналов (снижение нейронального притока Ca^{2+} или Na^{+}) и взаимодействием с аденозином и рецепторами НМДА. Однако терапия этими анальгетиками имеет побочные эффекты, которые могут перевешивать основной результат. ТАД должны применяться осторожно у больных с наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, глаукомы и острой задержки мочи. Кроме того, терапия в комбинации с ингибиторами моноаминоксидаз может привести к развитию серотонинового синдрома.

Дулоксетин усиливает действие как серотонина, так и норадреналина в снижении активности модуляторных путей. Он имеет низкую аффинность к транспортеру дофамина и незначительную аффинность к некоторым нейрорецепторам, включая мускариновые, гистаминовые, глутаматные и рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Дулоксетин показал выраженный анальгетический эффект с благоприятным профилем токсичности в лечении боли при диабетической нейропатии [7] (уровень доказательности 1b).

Другой класс антидепрессантов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (сертралин, пароксетин, флуоксетин и циталопран), имеют более благоприятный профиль токсичности, чем ТАД, но данные литературы об их эффективности в отношении купирования нейропатической боли противоречивы (2-я линия фармакологической терапии).

Рекомендации	СР
Амитриптилин и нортриптилин – препараты 1-й линии для купирования нейропатической боли; нортриптилин имеет меньший профиль токсичности	А
ТАД должны применяться с осторожностью у больных с патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, глаукомой и задержкой мочи	
Дулоксетин – препарат 1-й линии для купирования нейропатической боли, связанной с диабетической полиневропатией	А
Дулоксетин может применяться в качестве анальгетика и при других нейропатических болевых синдромах	GCP

GGP – надлежущая клиническая практика.

3.4.5.2. Противосудорожная терапия

Объяснение применения противосудорожных средств в терапии нейропатической боли лежит в их способности снижать повышенную возбудимость нейронов, что является одним из ключевых моментов в патогенезе нейропатического болевого синдрома [8]. Различные антиконвульсанты демонстрируют способность к уменьшению интенсивности боли путем блокады мембранных ионных каналов нейронов (сокращение нейронального притока Ca^{2+} или Na^{+}), действия на медиаторы (повышение ГАМК, ингибирование секреции глутамата) и/или нейромодулирование систем (ингибирование НМДА-рецепторов) [9, 10]. Карбамазепин и фенитоин первоначально использовались в терапии невралгии тройничного нерва. Хотя оба препарата уменьшают интенсивность нейропатической боли, их побочные эффекты и сложный фармакокинетический профиль ограничивают их применение. Несмотря на появление новых антиконвульсантов с более благоприятным профилем токсичности, карбамазепин остается препаратом выбора в терапии невралгии тройничного нерва [11] (уровень доказательности 1a). Однако окскарбазепин (10-кетоаналог карбамазепина), новый антиконвульсант со схожим с карбамазепином механизмом действия, но с лучшим профилем токсичности, может заменить последний в терапии невралгии тройничного нерва [12].

Габапентин и прегабалин (уровень доказательности 1a) являются препаратами 1-й линии терапии при нейропатическом болевом синдроме (снижение элементов центральной сенсibilизации), особенно при постгерпетической невралгии и диабетической мононейропатии [13–15]. Было показано, что комбинация габапентина с опиатами обладает синергитическим эффектом в терапии при нейропатической боли [16, 17]. Для габапентина характерны благоприятный профиль безопасности, минимальное взаимодействие с другими препаратами и отсутствие влияния на ферменты печени. Однако почечная недостаточность приводит к повышению концентрации габапентина и удлинению периода полувыведения препарата, что требует коррекции дозы. Прегабалин (3-изобутил-ГАМК), структурный аналог габапентина, показал более высокую анальгетическую активность в купировании нейропатической боли при распаде опухолей по сравнению с габапентином [18]. Недавние исследования подтверждают эффективность прегабалина в купировании периферической (включая постгерпетическую невралгию и диабетическую полиневропатию) и центральной нейропатической боли [19].

Рекомендация	СР
Габапентин и прегабалин – препараты 1-й линии терапии нейропатической боли, особенно если имеются противопоказания к применению ТАД	А

3.4.5.3. Топические анальгетики

Нейропатический болевой синдром обычно ассоциирован с контактной аллодинией и гипералгезией, снижающих качество жизни пациентов. Как и терапия антиконвульсантами и антидепрессантами, топическая аппликация анальгетиков может быть эффективной при купировании болевого синдрома и аллодинии, что поддерживает теорию, согласно которой периферические механизмы имеют ключевое значение в иницировании и поддержании нейропатической боли.

Топическая терапия нейропатической боли включает применение пластырей с 5% раствором лидокаина и капсаицином. Пластырь с 5% раствором лидокаина – локальным периферическим анальгетиком – эффективен в терапии постгерпетической невралгии и при других периферических нейропатиях [20, 21] (1-я линия терапии; уровень доказательности 1b). Один раз в день до 3 пластырей накладывают на болезненный участок кожи, покрывая как можно большую зону поражения.

Капсаицин вызывает боль в результате выброса субстанции P из ноцицептивного окончания и дает ощущение стреляющей боли. Впоследствии наступает анальгетический эффект, так как длитель-

ное действие капсаицина снижает сенсбилизацию ноцицептивных окончаний и повышает болевой порог. Капсаицин (3-я линия фармакологической терапии) уменьшает интенсивность боли при различных состояниях, связанных с нейропатическим болевым синдромом (включая постгерпетическую невралгию, диабетическую нейропатию и болезненную полиневропатию), и это достигается при концентрации 0,075 % [22] (уровень доказательности 3).

Рекомендации	СР
5 % топический раствор лидокаина следует применять в качестве дополнительного метода у больных, страдающих постгерпетической невралгией	А
Трансдермальный капсаицин может применяться в качестве дополнительного препарата у больных с нейропатической болью	С

3.4.5.4. Антагонисты НМДА-рецепторов

В пределах спинного рога все ионотропные глутаматные рецепторы (НМДА, α -амино-3-гидроксил-5-метил-4-изоксазолпропионат [АМРА], каинат) и метаботропные глутаматные рецепторы вовлечены в генез нейропатической боли [23]. Однако возбуждающее действие аминокислот (глутамата) на НМДА-рецептор считают основным механизмом в развитии «взвинчивания» (wind up) и повышенной возбудимости нейронов (усиление и продление сенсорной передачи импульсов), что в конечном счете приводит к аллодинии и первичной или вторичной гипералгезии.

Субанестезирующее действие кетамина и его активного энантиомера S (+)-кетамин, которые могут вводиться парентерально, нейроаксиально, интраназально, трансдермально или перорально, приводит к облегчению послеоперационной боли и боли при различных нейропатических синдромах, включая боль центрального генеза [24] (уровень доказательности 2b). Вместе с тем введение кетамина может привести к нежелательным изменениям в настроении, восприятии и интеллектуальной работе, а также вызвать психомиметические побочные эффекты (включая визуальные и слуховые галлюцинации, диссоциации и кошмары), ограничивающие его полноценное и широкое использование в лечении нейропатической боли [25].

Поэтому его необходимо относить к препаратам 3-й линии терапии, когда другие стандартные методы анальгетической терапии исчерпаны [26, 27].

Рекомендация	СР
Кетамин – эффективный анальгетик в терапии нейропатической боли. Однако его применение может привести к тяжелым побочным эффектам, поэтому его следует применять в специализированных клиниках по лечению боли как препарат резерва (3-я линия терапии)	А

3.4.5.5. Терапия другими препаратами

Баклофен, мышечный релаксант, обладает анальгетическим свойством благодаря агонистическому действию на тормозные ГАМК-рецепторы. Баклофен эффективен только у пациентов с невралгией тройничного нерва [28]. Однако у этого анальгетика отмечаются и антиспастические свойства, которые также могут давать обезболивающий эффект в результате уменьшения мышечных спазмов, часто сопровождающих острую нейропатическую боль. Баклофен может считаться препаратом 2-й линии в терапии невралгии тройничного нерва или препаратом 3-й линии при нейропатическом болевом синдроме (уровень доказательности 3).

Клонидин-агонист 2-адренорецептора доступен в форме пластыря для трансдермального введения и применяется в терапии нейропатической боли. При местном применении, вероятно, усиливает секрецию эндогенных энцефалиноподобных субстанций, но при его использовании в терапии нейропатической боли отдают предпочтение интратекальному или эпидуральному введению в комбинации с опиатом и/или местными анестетиками. Такой путь введения улучшает контроль над болью вследствие возможного супрааддитивного эффекта в терапии нейропатического болевого синдрома [30] (уровень доказательности 2b).

Обобщенные данные по лечению нейропатических болей

Препараты 1-й линии терапии:

- нортриптилин, прегабалин, габапентин;
- дулоксетин (1-я линия терапии только при диабетической полиневропатии).

Препараты 2-й линии терапии:

- опиаты/трамадол (1-я линия терапии только у онкологических больных с нейропатической болью);

Препараты 3-й линии терапии:

- баклофен;

- трансдермальный капсаицин 0,075 %;
- кетамин (анестетик).

3.4.5.6. Методы инвазивной анальгезии

Исследования дают основание полагать, что 10–30% онкологических пациентов с болью испытывают удовлетворение при использовании системной фармакотерапии только при токсических дозах препарата [31, 32]. Применение методов анестезии и нейрохирургических методов обезболивания могут уменьшить потребность в назначении системных опиатов.

Катетеризация периферического нерва при лечении болевого синдрома у онкологических больных

Инфильтрация или компрессия опухолью периферических нервов или сплетений может приводить к тяжелым нейропатическим болям, резистентным к фармакологической терапии. В лечении таких больных можно применить методы инвазивной анальгезии [33, 34].

Рекомендация	СР
Применение методов обратимой регионарной анестезии может быть рассмотрено как компонент лечения нейропатической боли	GCP

Нейролитические блокады для контроля болевого синдрома у онкологических больных

В лечении висцеральной боли при опухолях применяют в основном НПВС и опиаты, но для оптимизации паллиативного лечения опухолей внутренних органов можно использовать также нейролитические блокады. Описаны различные виды нейролитических блокад [35, 36].

Проведение блокады солнечного сплетения показано при лечении вторичного болевого синдрома при локализации опухоли в забрюшинном пространстве или верхнем отделе брюшной полости (дистальная часть желудка, поджелудочная железа, печень, желчный пузырь) [37] (уровень доказательности 1b). Блокада верхнего гипогастриального сплетения показала эффективность в лечении тазовой боли при опухолях (прямая кишка, свод влагалища, мочевого пузыря, простата, яички, семенные пузырьки, матка и яичники) в случаях невозможности купирования болевого синдрома фармакологическими методами (уровень доказательности 3) [38–0].

Нейроаксиальное введение опиатов

Доставка низких доз опиата к участкам возбуждения в спинном мозге может уменьшить супраспинальные побочные эффекты. По сравнению с нейроаблативными методами лечения спинальное применение опиатов имеет свое преимущество: сохраняется чувствительность, сила и симпатическая функция [41, 42].

Противопоказания включают геморрагический диатез, тяжелую лейкопению и сепсис. Следует еще до установки постоянного катетера провести временную терапию спинальными опиатами, чтобы оценить потенциальную выгоду такого лечения. Добавление к эпидуральным/интратекальным опиатам низких концентраций местного анестетика, такого как 0,125–0,25% бупивакаин, усиливает анальгетический эффект, при этом не вызывая повышения токсичности [43, 44]. Развитие потенциальных осложнений при выполнении таких процедур требует привлечения хорошо обученного специалиста и длительного мониторинга (уровень доказательности 2).

Рекомендация	СР
Применение непрерывного интратекального или эпидурального введения морфина можно рассматривать у пациентов с неадекватным обезболиванием, несмотря на последовательную эскалацию доз сильных опиатов, или при развитии побочных эффектов (тошнота, рвота, запор, сонливость, седация), ограничивающих дальнейшее увеличение дозы	B

Химическая ризотомия

Химическая ризотомия, произведенная инстилляцией нейролитического раствора в эпидуральное или интратекальное пространство, может быть эффективным методом контроля над болью у пациентов с рефрактерными локализованными болевыми синдромами [45, 46]. Данная техника обычно применяется при болях, вызванных инфильтрацией опухолью соматических и нервных структур в грудной клетке.

К другим показаниям относятся рефрактерная боль в верхней и нижней конечностях, малом тазу или промежности (блокада нижней части туловища).

По причине значительного риска снижения активности в результате слабости, несостоятельности сфинктеров и потери глубокой чувствительности химическую ризотомию люмбосакральных нервных корешков лучше всего оставить для пациентов с ограниченной функциональной активностью и предполагаемыми мочевыми нарушениями. Побочные эффекты могут быть связаны с техникой инъек-

ции (спинальная головная боль, механическое повреждение нерва, инфекция и арахноидит) или с разрушением неноцицептивных нервных волокон (уровень доказательности 4).

Рекомендация	СР
Блокада нижней части туловища может быть рассмотрена у больных с хронической болью в промежности (мочевой пузырь, прямая кишка) при недостаточном ответе на более консервативные виды терапии. Эта техника также может быть использована у пациентов с потерей функции сфинктерного аппарата (прямой кишки и/или мочевого пузыря)	С

Хордотомия

Хордотомию переднебокового спиноталамического тракта выполняют для достижения потери болевой и температурной чувствительности на контралатеральной стороне. Данная процедура наиболее эффективна у больных с односторонней тяжелой болью, распространяющейся в таз и верхнюю конечность.

Наиболее предпочтительно выполнение чрескожной техники процедуры. Существенное облегчение боли достигается более чем у 90 % больных сразу после хордотомии [48]. У 50 % пациентов болевой синдром возвращается через 1 год. Повторные хордотомии иногда могут быть эффективными.

Неврологические осложнения хордотомии включают парез, атаксию и дисфункцию мочевого пузыря [49] (уровень доказательности 3).

3.4.5.7. Литература

- Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D et al. A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin Ther* 2004 Jul;26(7):951–79.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15336464>
- Ballantine JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003 Nov;349(20):1943–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14614170>
- Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003 Mar;348(13):1223–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660386>
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007 Dec;132(3):237–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920770>
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003 Nov;60(11):1524–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14623723>
- Kakuyama M, Fukuda K. The role of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Pain Rev* 2000;7:119–28.
- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005 Jun;96(6):399–409.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15910402>
- Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002;6(Suppl.A):61–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888243>
- Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004 Jul;10(7):685–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229516>
- Vinik A. Clinical review: use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Aug;90(8):4936–45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899953>
- Collins SL, Moore RA, McQuay HJ et al. Antidepressants and Anticonvulsants for Diabetic Neuropathy and Postherpetic Neuralgia: A Quantitative Systematic Review. *J. Pain Symptom Manage* 2000 Dec;20(6):449–58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11131263>
- Guay DR. Oxcarbazepine, topiramate, levetiracetam, and zonisamide: potential use in neuropathic pain. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003 Sep;1(1):18–37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15555463>
- Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic Disord* 2004 Jun;6(2):57–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15246950>
- Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000 Jun;101(6):359–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10877151>

15. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR et al. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 2008 May;136(1-2):150-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17703885>
16. Gilron I, Bailey JM, Tu D et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Eng J Med* 2005 Mar;352(13):1324-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800228>
17. Bennett MI, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med* 2004 Jan;18(1);5-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14982201>
18. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005;65(1); 111-8; discussion 119-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610058>
19. Ryvlin P. Defining success in clinical trials – profiling pregabalin, the newest AED. *Eur J Neurol* 2005 Nov;12 Suppl 4;12-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16144536>
20. Meier T, Wasner G, Faust M et al. Efficacy of lidocaine patch 5 % in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003 Nov;106(1-2);151-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581122>
21. Galer BS, Jensen MP, Ma T et al. The lidocaine patch 5 % effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain* 2002 Sep-Oct;18(5):297-301.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218500>
22. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000 Oct;55(7):915-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061244>
23. Fisher K,Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the NMDA receptor for chronic pain management: pre-clinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. *J Pain Symptom Manage* 2000 Nov;20(5);358-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068158>
24. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR et al. Iontophoretic administration of S(+)-ketamine in patients with intractable central pain: a placebo-controlled trial. *Pain* 2005 Nov;118(1-2);224-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16202531>
25. Fisher K, Hagen NA. Analgesic effect of oral ketamine in chronic neuropathic pain of spinal origin: a case report. *J Pain Symptom Manage* 1999 Jul;18(1);61-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10439575>
26. Enarson MC, Hayes H, Woodroffe MA. Clinical experiences with oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 1999 May;17(5);384-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10355218>
27. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain: an evidence-based review. *Anesth Analg* 2003 Dec;97(6):1730-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633551>
28. Fromm GH, Terrence CF, Chatta AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double blind-study and long term follow up. *Ann Neurol* 1984 Mar;15(3);240-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6372646>
29. Chabal C, Jacobson L, Mariano A et al. The use of oral mexiletine for the treatment of peripheral nerve injury. *Anesthesiology* 1992 Apr;76(4);513-17.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312797>
30. Eisenach JC, de Kock M, Klimscha W. Alpha 2 adrenergic agonists for regional anesthesia: a clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996 Sep;85(3);655-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8853097>
31. Schug SA, Zech D, Dorr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain-Symptom Manage* 1990 Feb;5(1):27-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2324558>
32. Grond S, Zech D, Schug SA et al. Validation of the World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991 Oct;6(7):411-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1940485>
33. Vranken JH, Zuurmond WW, de Lange JJ. Continuous brachial plexus lock as treatment for the Pan-coast's syndrome. *Clin J Pain* 2000 Dec;16(4);327-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11153789>

34. Bride (eds). *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 3rd ed. 1998, Philadelphia: Lippincott-Raven, pp. 373–394.
35. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: meta-analysis. *Anesth Analg* 1995 Feb;80(2):290–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818115>
36. Plancarte R, de Leon-Casasola O, El-Helaly M et al. Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. *Reg Anesth* 1997 Nov-Dec;22(6):562–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425974>
37. Kawamata M, Ishitani K, Ishikawa K et al. Comparison between celiac plexus block and morphine treatment on quality of life in patients with pancreatic cancer pain. *Pain* 1996 Mar;64(3):597–602.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8783327>
38. De Leon Casasola OA, Kent E, Lema MJ. Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. *Pain* 1993 Aug;54(2):145–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8233527>
39. Lillemoie KD, Cameron JL, Kaufman HS et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993 May;217(5):447–55; discussion 456–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683868>
40. Suleyman Ozyalcin N, Talu GK, Camlica H et al. Efficacy of coeliac plexus and splanchnic nerve blocks in body and tail located pancreatic cancer pain. *Eur J Pain* 2004 Dec;8(6):539–45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531222>
41. Smith TJ, Staats PS, Deer T et al. Implantable Drug Delivery Systems Study Group. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol* 2002 Oct;20(19):4040–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351602>
42. Ballantyne JC, Carwood CM. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan;(1):CD005178.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15654707>
43. Deer TR, Caraway DL, Kim CK et al. Clinical experience with intrathecal bupivacaine in combination with opioid for the treatment of chronic pain related to failed back surgery syndrome and metastatic cancer pain of the spine. *Spine J* 2002 Jul-Aug;2(4):274–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14589479>
44. Van Dongen RTM, Crul BJP, von Egmond J. Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients. *Clin J Pain* 1999 Sep;15(3):166–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10524468>
45. Candido K, Stevens RA. Intrathecal neurolytic blocks for the relief of cancer pain. *Best Pract Res Clin-Anaesthesiol* 2003 Sep;17(3):407–28.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529011>
46. Slatkin NE, Rhiner M. Phenol saddle blocks for intractable pain at end of life: report of 19 cases and literature review. *Am J Hosp Palliat Care* 2003 Jan-Feb;20(1):62–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12568439>
47. Rodriguez-Bigas M, Petrelli NJ, Herrera L et al. Intrathecal phenol rhizotomy for management of pain in recurrent unresectable carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1991 Jul;173(1):41–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1866669>
48. Crul BJ, Blok LM, van Egmond J et al. The present role of percutaneous cervical cordotomy for the treatment of cancer pain. *J Headache Pain* 2005 Feb;6(1):24–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362188>
49. Sanders M, Zuurmond W. Safety of unilateral and bilateral percutaneous cervical cordotomy in 80 terminally ill cancer patients. *J Clin Oncol* 1995 Jun;13(6):1509–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7751899>

3.5. Качество жизни

- Тревога. Тревога – частый симптом у пациентов при приближении летального исхода заболевания. В настоящее время недостаточно данных о роли препаратов в терапии тревоги, связанной с терминальной стадией болезни, и поэтому невозможно сделать какие-либо выводы об эффективности медикаментозного лечения [1].
- Слабость, обусловленная опухолью. Представляет собой существенную проблему. Она может развиваться и из-за побочных эффектов терапии или непосредственно из-за болезни. Слабость может оказать значительное влияние на функциональные способности человека. Причины слабости полностью не выяснены, и, следовательно, ее очень трудно лечить.

В ходе исследований применения эритропоэтина и дабропоэтина (для пациентов с анемией во время химиотерапии) и психостимуляторов (амфетамин) получены достоверные данные о снижении слабости, связанной с опухолью на клинически значимом уровне. Нет данных, говорящих в пользу использования пароксетина или прогестина для лечения этого состояния. Метилфенидат – это очевидный «кандидат», для изучения эффективности которого необходимо крупно масштабное исследование с участием больных данной группы [2].

- Сексуальная дисфункция. Число людей, живущих с опухолью или излеченных от онкологического заболевания, растет, что увеличивает понимание важности поддержания качества их жизни, включая сексуальную функцию. Сексуальная дисфункция – потенциальное отдаленное осложнение терапии рака. Существует ряд доказательств того, что после лечения рака предстательной железы (РПЖ) трансуретральное введение апростадил и вакуумные устройства снижают сексуальную дисфункцию, хотя также наблюдались и отрицательные эффекты этого лечения. В устранении сексуальной дисфункции, возникшей вследствие терапии РПЖ, применение влагалищных лубрикантов так же эффективно, как и использование ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) [3].
- Селен. Селен необходим для здоровья человека. Он защищает клетки от повреждения и, возможно, способен облегчить такие побочные эффекты противоопухолевой терапии, как тошнота, диарея или лимфостаз у онкологических больных, хотя к настоящему времени нет достаточного количества данных в подтверждение этого [4].

3.5.1. Литература

1. Jackson KC, Lipman AG. Drug therapy for anxiety in palliative care. Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD004596.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974072>
2. Minton O, Stone P, Richardson A et al. Drug therapy for the management of cancer related fatigue. Cochrane Database Syst Rev 2008 Jan 23;(1):CD006704
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254112>
3. Pes CL, Candy B, Jones L et al. Interventions for sexual dysfunction following treatments for cancer. Cochrane Database Syst Rev 2007 Oct 17;(4):CD005540
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943864>
4. Ennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev 2006 Jul 19;3:CD005037
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856073>

3.6. Заключение

Цель анальгетической терапии больных раком состоит в том, чтобы оптимизировать обезболивание, минимизируя побочные эффекты. В настоящее время методы позволяют обеспечить адекватное обезболивание у большинства пациентов. Многие будут нуждаться в продолжении анальгетической терапии и требовать частых изменений в тактике лечения по мере прогрессирования болезни.

Пациенты с рефрактерным болевым синдромом должны иметь доступ к специалистам для получения противоболевой терапии или паллиативной помощи, при этом должен быть обеспечен интегрированный мультидисциплинарный подход в лечении.

4. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

4.1. Лечение болей у больных РПЖ

4.1.1. Клиническая картина

Болевой синдром на ранних и на поздних стадиях РПЖ может быть вызван непосредственно опухолью (77%), связан с лечением РПЖ (19%) или быть не связанным ни с одной из этих причин (3%) [1].

Терапия боли должна сосредоточиться на «симптоматическом» пациенте с местно-распространенным раком или с наличием метастазов.

Частота встречаемости хронической боли у пациентов с РПЖ составляет приблизительно 30–50%, но в терминальной стадии заболевания это число приближается к 90% [3]. Боль напрямую может быть связана с поражением костей и ростом опухоли в 3 основных направлениях: кости, нервы или внутренние полые органы.

4.1.2. Боль, связанная с местными повреждениями

4.1.2.1. Инвазия в мягкие ткани или полые органы

Боль, вызванная прорастанием во внутренние полые органы, лечится хирургически или минимально агрессивными вмешательствами (например, катетеризация, стентирование, нефростомия).

4.1.2.2. Инфравезикальная обструкция

Непрерывный рост РПЖ может привести к инфравезикальной обструкции. Могут наблюдаться симптомы со стороны нижних отделов мочевых путей (СНМП), особенно странгурия и неспособность к опорожнению мочевого пузыря. Острый болевой синдром требует срочного обезболивания.

Лучшим методом является наложение эпицистостомы и лечение опухоли в соответствии со стадией [3]. Если после 3 мес терапии обструкция мочевых путей сохраняется и нет возможности провести радикальное вмешательство, вариантом лечения является трансуретральная резекция (ТУР).

4.1.2.3. Обструкция мочеточников

Обструкция мочеточников наиболее часто обусловлена компрессией их опухолью или распространением ее в пределах малого таза [4–7]. Реже обструкция может иметь более проксимальную локализацию и обусловлена наличием метастазов в забрюшинном пространстве. В большинстве случаев изначально обструкция носит асимметричный характер.

Без лечения прогрессирующая обструкция мочеточников приводит к двустороннему гидронефрозу и последующей почечной недостаточности.

Нефростомия – хороший метод для ликвидации симптоматического гидронефроза и для дренирования только 1 почки (лучше функционирующей, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) которой менее дилатирована) у «бессимптомных» пациентов. Нефростомия превосходит по эффективности стентирование мочеточников двойным J-стентом, так как их дальнейшая рутинная эндоскопическая замена будет все более сложна по причине непрерывного развития РПЖ, кроме того, нефростомический дренаж можно заменить, не прибегая к анестезии.

4.1.2.4. Лимфатический отек

У пациентов с огромным объемом простаты и/или метастазами в тазовые лимфатические узлы часто развивается лимфатический отек нижних конечностей. Физиотерапевтические методы, ношение эластических чулок, а также устройства с пневматическим механизмом компрессии позволяют улучшить функцию нижних конечностей и уменьшить боль и чувство тяжести.

4.1.2.5. Кишечная непроходимость

Локальная обструкция прямой кишки – частое явление при распространенной форме РПЖ, она может привести к болям в животе, вызванным механической кишечной непроходимостью. В некоторых случаях вовлечение в процесс брюшины также может приводить к развитию непроходимости. При развитии механической кишечной непроходимости необходимо проведение оперативного вмешательства и/или стентирования прямой кишки. Паралитическая кишечная непроходимость развивается в результате распространения опухоли на нервные сплетения или носит вторичный характер как побочный эффект приема анальгетиков. При запорах, вызванных опиатами, для улучшения перистальтики и уменьшения болей необходимо назначение слабительных средств.

4.1.3. Болевой синдром, связанный с метастазами

4.1.3.1. Метастазы в кости

- Метастазы в кости – самая частая причина хронической боли у больных РПЖ [8, 9], возникающей в результате:
 - активации эндостальных или периостальных ноцицепторов (механическое растяжение или секреция химических медиаторов);
 - распространение опухоли на смежные мягкие ткани или нервы;
 - других сложных механизмов [9].
- Распространенное метастатическое поражение костей часто вызывает мультифокальную боль.
- Более чем у 25 % пациентов с метастазами в костях боли нет [10].
- Пациенты при множественном поражении костей метастазами отмечают боли только в определенных местах.
- Факторы, под действием которых безболезненное поражение переходит в болезненное, неизвестны.

Выбор терапии зависит от локализации, гистологии, стадии опухоли, данных физикального осмотра и эмоционального состояния пациента. Хотя методы лечения постоянно совершенствуются, наиболее часто применяемые методы повреждают нормальные ткани и вызывают в последующем осложнения. В каждом случае нужно рассматривать как эффективность, так и тяжесть побочных эффектов терапии и необходимо начинать терапию с методов, которые дают меньшее число осложнений. К вариантам лечения относятся:

- гормональная терапия,
- лучевая терапия,
- ортопедическая хирургия,
- радиоизотопная терапия,
- бисфосфонаты,
- кальцитонин,
- химиотерапия,
- системное болеутоляющее медикаментозное лечение («анальгетическая лестница»).

Другие методы контроля боли, такие как блокада нервных стволов, используются редко.

Гормонотерапия

Huggins и Hodges [11] первыми отметили эффект экзогенных эстрогенов при РПЖ.

Гормональные изменения могут приводить к сложным эндокринным эффектам, таким как ингибирование лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и пролактина, также происходят изменения в секреции эндогенных стероидов [12]. В клинической практике применяют множество аддитивных и аблативных гормональных манипуляций, включая использование эстрогенов, антиандрогенов (ципротерон, флутамид), комплекса эстрогена-мустина (эстрамустин), прогестеронов, аминоклутемида, аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), орхидэктомии, адrenaлэктомии и гипофизэктомии. Кортикостероиды назначаются также с паллиативной целью при болях, особенно при метастазах в костях.

Побочные эффекты

Гормонотерапия по сравнению с химиотерапией, как правило, переносится лучше. Может наблюдаться временное усиление болевого синдрома на старте гормонотерапии (вспышки боли), что является предиктором последующего ответа на лечение [13].

Побочные эффекты:

- Аналоги ГнРГ и орхидэктомия:
 - потеря волосяного покрова,
 - атрофия яичек,
 - гинекомастия,
 - снижение либидо,
 - импотенция,
 - рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при длительном применении,
 - психологические расстройства.
- Антиандрогены:
 - гинекомастия (чаще при применении в режиме монотерапии, чем в комбинации с аналогами ГнРГ),
 - печеночная недостаточность,
 - сексуальная дисфункция (реже, чем при применении аналогов ЛГРГ).

- Ципротерона ацетат:
 - меньше осложнений, чем при эстрогенах,
 - ниже частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, чем при применении эстрогенов.
- Эстрогены:
 - потеря волосяного покрова,
 - атрофия яичек,
 - гинекомастия,
 - снижение либидо,
 - импотенция,
 - при длительном применении повышение смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в сравнении с аналогами ЛГРГ.
- Адреналэктомия:
 - большая хирургическая операция.
- Гипофизэктомия:
 - небольшая операция, но со значительной смертностью,
 - в течение всей последующей жизни требуется заместительная гормональная терапия.

Эффективность

В ходе ряда исследований снижение интенсивности боли достигалось у 35% [14] и 70% пациентов [15]. Эти различия в эффективности могут быть связаны с отбором больных и проблемами в измерении интенсивности боли.

Хорошо дифференцированная аденокарцинома простаты, вероятнее всего, даст лучший ответ на гормональную терапию, чем плохо дифференцированные опухоли. Схемы лечения, которые включают заместительную терапию кортикостероидами или которые имеют дополнительные кортикостероидные эффекты, по-видимому, дают более высокий объективный ответ. Кортикостероиды также используются для снижения уровня боли, особенно при метастазах в костях.

Проблемы

До настоящего времени у большинства пациентов аденокарцинома простаты выявляется на ранних стадиях, им выполняют радикальную простатэктомию (РПЭ) или проводят лучевую терапию. В случаях прогрессии опухоли и появления симптомов показана гормональная терапия, в результате которой болезнь может протекать бессимптомно в течение многих лет. Боль, связанная с прогрессией гормонорезистентной опухоли, требует альтернативных методов лечения.

Лучевая терапия

- Роль лучевой терапии в контроле над болью при костных метастазах неоспорима.
- Методы лучевой терапии широко варьируются – от высокой разовой дозы в однофракционном режиме облучения до гораздо меньших (в 20 раз) разовых доз при длительности терапии более 4 нед.
- Разовые дозы и продолжительность терапии: биологический эффект радиации зависит не только от суммарной дозы, но также и от числа фракций и длительности терапии.
- Паллиативные дозы меньше, чем максимально переносимые дозы.
- Следует учитывать, что при оценке радиологических доказательств наличия метастазов можно значительно недооценить истинную степень распространения болезни.

При лечении метастатического РПЖ лучевая терапия приводит к уменьшению болевого синдрома и улучшению качества жизни. Лучевая терапия показала эффективность при облучении болезненных зон, она может также эффективно снижать риск появления симптомов заболевания у большинства больных при использовании в адьювантном режиме [16]. На этот эффект, вероятно, не влияют ни разовая доза, ни гистология опухоли. Доля больных, у которых достигается обезболивание после лучевой терапии, составляет 80% [17] (см. также разд. 3.3.3).

Ортопедическая хирургия

При разрушении метастазами более чем 50% толщины длинной трубчатой кости помимо лучевой терапии необходимо рассматривать профилактическую фиксацию. Внутренняя фиксация должна сопровождаться последующей лучевой терапией, потому что есть реальная опасность продолженного роста опухоли и нарушения структуры кости [18, 19]. Нельзя отказываться от проведения лучевой терапии из-за возможного прекращения заживления кости и ее роста. Есть достоверные доказательства того, что паллиативные дозы лучевой терапии приводят к рекальцификации [20].

Радиоизотопы

При распространенном метастатическом поражении костей скелета РПЖ хороший эффект дает применение радиоизотопов, накапливающихся в костях (см. также разд. 3.3.2). Часто используемые радионуклиды – хлорид стронция-89 (^{89}Sr) и samarium- ^{153}Sm -EDTMP. Дополнительное введение ^{89}Sr (1 инъекция 10,8 мКи [399,6 МБк]) при дистанционном облучении в адьювантном режиме уменьшает риск прогрессирования болезни, необходимость в дальнейшей лучевой и анальгетической терапии [16] и улучшает качество жизни.

Имеются данные, указывающие на то, что радиоизотопная терапия может приводить к полному купированию боли через 1–6 мес без увеличения количества анальгетических препаратов, хотя возможно развитие осложнений, особенно лейкоцитопении и тромбоцитопении [21].

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты – рутинная поддерживающая терапия у больных с метастатическим поражением костей; в метаанализе 8 рандомизированных исследований было показано некоторое уменьшение болевого синдрома, вызванного метастазами при применении этих препаратов [22]. Бисфосфонаты действуют путем ингибирования активности остеокластов. Недавно проведенные исследования не показали достоверного различия между группами пациентов, получавших бисфосфонаты, и контрольными группами в отношении летальности от РПЖ, прогрессирования болезни, радиологического ответа и динамики уровня простатспецифического антигена (ПСА), но их назначение должно обсуждаться при боли в костях, рефрактерной к терапии, и для предотвращения осложнений со стороны скелета у пациентов с метастатическим РПЖ [22].

Золедроновая кислота эффективна при лечении осложнений метастатического поражения костей. Ее эффективность и безопасность были установлены в 3 пилотных исследованиях, включивших в себя более 3 000 больных [23]. Хотя метастазы при рентгенологическом обследовании выявляются в виде остеобластических очагов, большинство из них характеризуется избыточным объемом и активностью остеокластов. Патологическая активация остеокластов ассоциируется с повышенным риском скелетных осложнений. Золедроновая кислота, мощный ингибитор активности, дифференцирования и выживания остеокластов, приводит к уменьшению риска скелетных осложнений у мужчин с гормонорезистентным РПЖ и костными метастазами. Другие бисфосфонаты, включая памидронат и клодронат, вероятно, менее эффективны [24].

Введение золедроновой кислоты в течение 1 года пациентам с андрогенозависимым РПЖ и костными метастазами, которые получали антиандрогенную терапию, было безопасным и предотвращало потерю костной массы, что было подтверждено значимым увеличением минеральной плотности костей и поддержанием супрессии биохимических маркеров резорбции кости [25]. При приеме золедроновой кислоты (4 мг внутривенно в течение не менее 15 мин каждые 3–4 нед) снизилась частота осложнений со стороны костной системы, отсроченных от момента первого костного события, и интенсивность боли [23]. Данные ВАШ положительно коррелировали с уменьшением уровня щелочной фосфатазы и С-телопептида ($p < 0,05$) сыворотки крови [26]. Необходимо проведение исследований, которые позволят определить оптимальное время, схему и длительность терапии у мужчин с метастазами в костях, так же как и другую потенциальную роль бисфосфонатов, включая предотвращение метастатического поражения костей (см. также разд. 3.4.3).

Кальцитонин

Доступных в настоящее время данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать использование кальцитонина для контроля над болью при метастатическом поражении костей [27].

Химиотерапия

Приблизительно у 80 % мужчин с метастатическим РПЖ первичная андрогенная блокада приводит к симптоматическому улучшению и сокращению уровня ПСА. Опухоль в конечном итоге становится невосприимчивой к гормональной терапии. У этой группы больных возможно проведение системной химиотерапии. Недавние данные показали улучшение общей выживаемости, снижение выраженности симптомов заболевания и улучшение качества жизни [28], особенно при приеме доцетаксела. Клинические исследования по применению химиотерапии в режиме монотерапии при распространенном РПЖ показали низкие результаты, но более поздние исследования дают основание предполагать, что комбинированная химиотерапия может быть более эффективной. Рандомизированное исследование эффективности митоксантрона с низкой дозой преднизолона показало, что данная схема улучшает качество жизни по сравнению с монотерапией преднизолоном. Другие исследования подтвердили симптоматический эффект этого режима, но ни одно не показало, что этот подход улучшает выживаемость.

О снижении уровня ПСА и интенсивности болевого синдрома также сообщалось и при использовании других комбинаций химиопрепаратов (табл. 4). Необходимо подбирать лечение индивидуально, поскольку побочные эффекты были частыми и ни один из режимов не показал улучшения выживаемости.

Таблица 4. Ответ ПСА на химиотерапию определенными режимами

Химиопрепарат	Плюс	Уровень ответа, %
Кетоконазол	+ доксорубицин	55
Винбластин	+ эстрамустин	54–61
Эстрамустин	+ эпопозид	39–58
Митоксантрон	+ преднизолон	33
Паклитаксел	+ эстрамустин	53

В 2005 г. 2 рандомизированных исследования показали, что режимы на основе доцетаксела имели очень хороший симптоматический эффект, значительно лучше, чем режимы с митоксантроном (табл. 5) [25, 26]. Кроме того, впервые в группе применения режима с доцетакселом показано достоверное улучшение выживаемости (18,9 мес против 16,5 мес).

Таблица 5. Сравнение режимов с доцетакселом и схем с митоксантроном

Химиопрепарат	Плюс	Частота	Объективный ответ [29], %	
			Боль	Качество жизни
Доцетаксел	+ преднизолон	Каждые 3 нед	35	22
Доцетаксел	+ преднизолон	Еженедельно	31	23
Митоксантрон	+ преднизолон	Каждые 3 нед	22	13

Хотя большинство этих режимов ассоциировано с побочными эффектами, такими как слабость, умеренная миелосупрессия и раздражение ЖКТ, они вполне хорошо переносятся большинством пациентов [30]. Режимы с доцетакселом – в настоящее время стандарт терапии пациентов с распространенным андрогеннезависимым РПЖ. При поражении мягких тканей наблюдается ответ в большей степени, чем при костных метастазах.

Контроль над болью при применении химиотерапии может быть эффективным, хотя этот вариант лечения намного дороже по сравнению с введением опиатов, а преимущество в выживаемости незначительное.

4.1.4. Терапия анальгетиками системного типа – «анальгетическая лестница»

Если лечение, описанное выше, не дает достаточного уменьшения боли, показано назначение системных анальгетиков (см. разд. 3.4). В большинстве случаев рекомендуется схема выбора препаратов, предложенная ВОЗ – «анальгетическая лестница».

Краткосрочные исследования показали, что монотерапия НПВС также эффективна в купировании боли, частота побочных эффектов не выше, чем при применении плацебо, кроме этого, приблизительно в 50 % исследований выявлено, что повышение дозы НПВС способствует росту эффективности, без увеличения частоты побочных эффектов.

Не было продемонстрировано значимого клинического различия при сравнении комбинации опиатов с НПВС и какого-либо режима монотерапии [31]. Применение таблетированных форм трамадола и дигидрокодеина в терапии хронической боли у больных с метастазами РПЖ в костях находится на 2-й ступени «анальгетической лестницы» ВОЗ, применение трамадола обеспечило чуть более лучший контроль над болью и вызвало небольшое число побочных эффектов, особенно запора [32]. Терапия запора в паллиативной медицине основывается на экспериментальных данных, и сохраняется неуверенность в выборе «лучшей» его терапии и профилактики в этой группе больных [33].

Пероральная форма морфина – эффективный анальгетик при онкологических болях, имеется достаточно доказательств того, что он сравним с другими опиатами. Морфин – «золотой стандарт» контроля над болевым синдромом умеренной или тяжелой интенсивности у онкологических больных. В настоящее время доступны альтернативные препараты, такие как гидроморфин, но не показано каких-либо клинически значимых различий в эффективности между ним и другими сильными опиатами, такими как морфин [34]. У пациентов с неадекватным обезболиванием и непереносимостью побочных эффектов, связанных с приемом опиатов, для симптоматической терапии можно назначить альтернативный опиат, хотя данные в поддержку практики переключения на другой опиат единичны [35].

Боль прорыва – частая и подрывающая силы организма проблема у пациентов с опухолями. Имеющиеся данные позволяют предположить, что оральная трансмукозальная форма применения цитрата фентанила эффективна для борьбы с болью прорыва [36] и уменьшает ее быстрее, чем морфин [37].

4.1.5. Компрессия спинного мозга

Компрессия спинного мозга может произойти вследствие разрушения тела позвонка или при экстрадуральном сдавлении опухолью в пределах спинномозгового канала. Продромальная боль наблюдается у 96 % больных, у пациентов с РПЖ – меньше чем у 10 % [38].

Грудной отдел позвоночника – наиболее частая зона компрессии (70 %), в 18 % случаев возможны многоуровневые зоны экстрадуральной компрессии [39]. Определено, что основным методом лечения – хирургия (передняя декомпрессия со стабилизацией позвоночника), также может быть рассмотрено проведение лучевой терапии. Иногда болевые ощущения в спине проходят, несмотря на усиление двигательного дефицита, что происходит из-за нарастающего сенсорного компонента параплегии. Кортикостероиды (обычно дексаметазон, 16 мг ежедневно) рассматривается только как временная терапия для снятия отека спинного мозга. Существуют доказательства эффективности декомпрессивной хирургии у хронических больных с неблагоприятными прогностическими факторами для проведения лучевой терапии и у нехронических больных с 1 зоной компрессии, длительностью параплегии < 48 ч, опухолью, не чувствительной к лучевой терапии, и ожидаемой продолжительностью жизни более 3 мес. Высокие дозы кортикостероидов создают существенный риск тяжелых осложнений [40].

4.1.6. Поражение печени

Вторичное поражение печени метастазами опухоли – частая причина выраженной подреберной боли, иррадиирующей в спину или правое плечо. Механизм может быть связан с растяжением нервных окончаний в капсуле печени, раздражением диафрагмы или с кровоизлиянием в опухоль при ее некрозе. Боль в печени обычно может контролироваться стандартным титрованием дозы соответствующих анальгетиков или применением их комбинации с кортикостероидами.

Лучевая терапия, направленная на всю печень, также может быть эффективным вариантом лечения у отобранных больных с рефрактерным болевым синдромом. Она обладает меньшим числом осложнений, чем альтернативная интраартериальная химиотерапия или эмболизация печеночной артерии. Терапия с облучением всей печени улучшает контроль над болью в животе у более чем половины больных, обладая при этом невыраженной токсичностью [41]. Суммарная доза не должна превышать 30 Гр, распределенных на 15 ежедневных фракций, или ее эквивалента во избежание развития постлучевого гепатита.

4.1.7. Болевой синдром как следствие противоопухолевого лечения

4.1.7.1. Острая боль, связанная с гормонотерапией

Синдром вспышки при применении рилизинг-фактора ЛГ у пациентов с РПЖ

Начало терапии ГнРГ при РПЖ приводит к развитию транзиторного синдрома вспышки боли у 5–5 % больных [42, 43], что, по-видимому, вызвано первоначальным усилением секреции ЛГ с последующим ее подавлением [43, 44]. Синдром обычно характеризуется усилением болей в костях или задержкой мочи.

Также сообщалось о случаях компрессии спинного мозга и внезапной смерти [42]. Вспышка обычно наблюдается в течение первой недели после начала терапии и длится в течение 1–3 нед. Совместное назначение агонистов ГнРГ с антиандрогенами с самого начала терапии может предотвратить данное осложнение [45].

4.1.7.2. Хроническая боль, связанная с гормонотерапией

Гинекомастия

Хроническая гинекомастия и болезненность молочной железы – общие осложнения при лечении антиандрогенами при РПЖ, ее выраженность варьирует в зависимости от препарата. Синдром чаще наблюдается при терапии диэтилstilбестролом [46], реже при терапии флутамидом и ципротероном [47–49] и не характерен для пациентов, получающих агонисты ГнРГ [49].

У пожилых пациентов гинекомастию необходимо дифференцировать с первичным раком молочной железы или метастазами в молочную железу [50].

4.1.8. Заключение

Лучевая, химио- и гормональная терапия – возможные методы купирования боли при опухолях. Побочные эффекты при несоответствующем использовании противораковой терапии могут приводить к отказу от лечения, и во всех случаях недостатки лечения должны сравниваться с паллиативным эффектом. Для многих пациентов выбор наилучшего метода обезболивания осуществляется при междисциплинарном сотрудничестве.

Хирургия, лучевая, химио- и гормонотерапия – наиболее часто используемые методы контроля над болью. Рациональное применение этих видов терапии зависит не только от знаний биологии опухоли, но также и от механизмов действия специфических онкологических методик. Понять терапевтическую цель необходимо до начала лечения.

Радикальное лечение должно проводиться только курабельным больным, если болезнь потенциально излечима, однако цель лечения должна быть симптоматической или паллиативной, если опу-

холь имеет распространенный характер или выявлены отдаленные метастазы [29]. Необходимо подчеркнуть важность раннего вмешательства, также крайне важный фактор – просвещение пациентов: больные должны знать о ранних симптомах и признаках метастатической болезни, которые не всегда связаны с болью.

4.1.9. Краткие рекомендации (стадия М) [51–56]

Противораковое лечение		
Рекомендация	УД	СР
Гормональная терапия (орхидэктомия, аналоги ГнРГ, эквиваленты диэтилstilбестрола)	1a	A
Полная андрогеновая блокада: профилактика синдрома вспышки, 2-я линия	2b	B
Экспериментальная интермиттирующая супрессия андрогенов	3	B
Монотерапия антиандрогенами – вариант лечения	2	B
Первая линия терапии позволяет контролировать болезнь в течение 12–18 мес, 2-я линия – индивидуально	1b	A
Поддерживающая терапия		
Низкие дозы кортикостероидов	1b	A
Химиотерапия		
Митоксантрон + преднизолон	1b	B
Эстрамустин + винбластин, или этопозид, или паклитаксел	2b	B
Доцетаксел	1b	A
КОНТРОЛЬ БОЛЕВОГО СИНДРОМА		
Рекомендация	УД	СР
Оценка боли (локализация, тип, тяжесть, общее расстройство)		B
Боль, связанная с болезненностью или нестабильностью костных метастазов (единичные очаги)		
Наружная лучевая терапия	1b	A
Боль, связанная с болезненными костными метастазами (широко распространенными)		
Радиоизотопы (⁸⁹ Sr или ¹⁵³ Sm-EDTMP)	2	B
Боль, связанная с болезненными метастазами (множество участков)		
Бисфосфонаты	1b	A
Системная терапия болевого синдрома		
«Анальгетическая лестница» ВОЗ –1-я ступень: НПВС или парацетамол	1a	A
Назначение опиатов		
Титрация дозы	2	B
Купирование «боли прорыва»	1b	A
Трициклические антидепрессанты и/или антиконвульсанты при нейропатической боли	1a	A

4.1.10. Литература

1. Foley KM. Pain syndromes in patients with cancer. In: Bonica JJ, Ventafridda V (eds). *Advances in Pain Research and Therapy* 2. New York, Raven Press, 1979, pp. 59–75.
2. Twycross RG, Lack SA. *Symptom control in far advanced cancer: Pain relief*. London: Pitman, 1983, p. 6.
3. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S et al. members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. *Guidelines on Prostate Cancer*. In: EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Annual Congress 2010. ISBN 978-90-79754-70-0.
<http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf>
4. Fair WR. *Urologic emergencies*. In: De Vita VT, Hellman S, Rosengerg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 3rd ed. PA: Lippincott, 1989, pp. 2016–2028.

5. Greenfield A, Resnick MI. Genitourinary emergencies. *Semin Oncol* 1989 Dec;16(6):516–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2688111>
6. Talner LB. Specific causes of obstruction. In: Pollack HM (ed.). *Clinical Urography*, vol. 2. PA:Saunders, 1990, pp. 1629–1751.
7. Cherny NI, Portenoy RK. Cancer Pain: Principles of Assessment and Syndromes. In: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.
8. Banning A, Sjuggren P, Henriksen H. Pain causes in 200 patients referred to a multidisciplinary cancer-pain clinic. *Pain* 1991 Apr;45(1):45–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1861877>
9. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991 Mar;9(3):509–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1705581>
10. Wagner G. Frequency of pain in patients with cancer. *Recent Results Cancer Res* 1984;89:64–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6364273>
11. Huggins C, Hodges VC. Studies on prostatic cancer. *Cancer Research* 1941;1:293–7.
12. Powles TJ, Smith IE, Coombes RC. Endocrine therapy. In: Halnan KE (ed.). *Treatment of Cancer*, London: Chapman & Hall, 1983, pp. 103–117.
13. Stoll BA. Hormonal therapy-pain relief and recalcification. In: Stoll BA, Parbhoo S (eds). *Bone Metastasis: Monitoring and Treatment*. NY: Raven Press, 1983, pp. 321–342.
14. Stoll BA. Breast and prostatic cancer: Methods and results of endocrine therapy. In: Stoll BA (ed.). *Hormonal management of endocrine-related cancer*. London: Lloyd-Luke, 1981, pp. 77–91, 148–57.
15. Pannuti F, Martoni A, Rossi AP et al. The role of endocrine therapy for relief of pain due to advanced cancer. In: Bonica JJ, Ventafridda V (eds). *Advances in Pain Research and Therapy 2*. NY: Raven Press, 1979, pp. 145–165.
16. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Apr;25(5):805–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8478230>
17. Bates TD. Radiotherapy, chemotherapy and hormone therapy in the relief of cancer pain. In: Swerdlow M, Charlton JE (eds). *Relief of Intractable Pain*, 1989, Elsevier, Amsterdam, pp. 329–47.
18. [No authors listed] Pathological fractures due to bone metastases. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Sep;283(6294):748.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6791732>
19. Galasko CS. The management of skeletal metastases. *J R Coll Surg Edinb* 1980 May;25(3):144–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6452521>
20. Ford HT, Yarnold JR. Radiation therapy – pain relief and recalcification. In: Stoll BA, Parbhoo S, eds. *Bone Metastasis: Monitoring and Treatment*. NY: Raven Press, 1983, pp. 343–54.
21. Roquï i Figuls M, Martinez-Zapata MJ, Alonso-Coello P et al. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, issue 4, art. no.: CD003347. DOI: 10.1002/14651858.CD003347.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583970>
22. Wong RKS, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, issue 2, art. no.: CD002068. DOI:10.1002/14651858.CD002068.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12076438>
23. Smith MR. Zoledronic acid to prevent skeletal complications in cancer: corroborating the evidence. *Cancer Treat Rev*. 2005;31(Suppl.3):19–25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16229955>
25. Michaelson MD, Smith MR. Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases. *J Clin Oncol* 2005 Nov;23(32):8219–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278476>
26. Polascik TJ, Given RW, Metzger C et al. Open-label trial evaluating the safety and efficacy of zoledronic acid in preventing bone loss in patients with hormone-sensitive prostate cancer and bone metastases. *Urology* 2005 Nov;66(5):1054–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286123>
26. Fulfaro F, Leto G, Badalamenti G et al. The use of zoledronic acid in patients with bone metastases from prostate carcinoma: effect on analgesic response and bone metabolism biomarkers. *J Chemother* 2005 Oct;17(5):555–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16323446>
27. Martinez-Zapata MJ, Roquï M, Alonso-Coello P et al. Calcitonin for metastatic bone pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Jul, issue 3: CD003223.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856000>

28. Shelley M, Harrison C, Coles B et al. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, 2008.
29. Cherny NI, Portenoy RK. Cancer pain: principles of assessment and syndromes. In: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.
30. Olson KB, Pienta KJ. Pain management in patients with advanced prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 1999 Nov;13(11):1537–49; discussion 1549–50 passim.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10581602>
31. McNicol ED, Strassels S, Goudas L et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Jan, issue 2, art. no.: CD005180.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15654708>
32. Oliva P, Carbonell R, Giron JA et al. Extended-release oral opiates: tramadol versus dihydrocodeine in chronic tumor pain associated to prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials* (2008).
33. Miles CL, Fellowes D, Goodman ML et al. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Oct, issue 4, art. no.: CD003448.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054172>
34. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, issue 1, art. no.: CD003447.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869661>
35. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, issue 3, art. no.: CD004847.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266542>
36. Zeppetella G, Ribeiro MDC. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Jan, issue 1, art. no.: CD004311.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437482>
37. Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007 Oct, issue 4, art. no.: CD003868.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943804>
38. Hoy AM, Lucas CF. Radiotherapy, chemotherapy and hormone therapy: treatment for pain. In: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.
39. Kramer JA. Spinal cord compression in malignancy. *Palliat Med* 1992;6:202–11.
40. George R, Jeba J, Ramkumar G et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 Oct, issue 4, art. no.: CD006716.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843728>
41. Borgelt BB, Gelber R, Brady LW et al. The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981 May;7(5):587–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6168623>
42. Thompson IM, Zeidman EJ, Rodriguez FR. Sudden death due to disease flare with luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990 Dec;144(6):1479–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2122011>
43. Chrisp P, Sorkin EM, Leuporelin. A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. *Drugs and Aging* 1991 Nov-Dec;1(6):487–509.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1794035>
44. Goldspiel BR, Kohler DR. Goserelin acetate implant: a depot luteinizing hormone-releasing hormone-analog for advanced prostate cancer. *DICP* 1991 Jul-Aug;25(7–8):796–804.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1835221>
45. Crawford ED, Nabors W. Hormone therapy of advanced prostate cancer: where we stand today. *Oncology (Williston Park)* 1991 Jan;5(1):21–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1828686>
46. Eberlein TJ. Gynecomastia. In: Harris J R, Hellman S, Henderson I C, Kinne D, eds. *Breast diseases*, 2nd ed. PA: Lippincott, 1991, pp. 46–50.
47. Delaere KP, van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1991 Oct;18(5Suppl.6):13–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1948117>
48. Goldenberg SL, Bruchovsky N. Use of cyproterone acetate in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1991 Feb;18(1):111–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1825143>
49. Neumann F, Kalmus J. Cyproterone acetate in the treatment of sexual disorders: pharmacological base and clinical experience. *Exp Clin Endocrinol* 1991;98(2):71–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1838080>

50. RamamurthyL, CooperRA. Metastatic carcinoma to the male breast. Br J Radiol 1991 Mar;64(759):277–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2021802>
51. National Committee on Cancer Care Workgroup on Prostate Cancer. Treatment of metastatic prostate cancer (M1). In: Ministry of Health (Singapore): Prostate Cancer 2000, National Guideline Clearinghouse (withdrawn).
52. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of pain in patients with cancer. A national clinical guideline 2000.
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/44/index.html>
53. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria (tm) for bone metastases. In: American College of Radiology: ACR Appropriateness Criteria (tm) for metastatic bone disease, 1996 (revised 2003), National Guideline Clearinghouse.
http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=5911&nbr=003897&string=ACR+AND+appropriateness+AND+criteria
54. Cancer Care Ontario (CCO). Use of strontium-89 in patients with endocrine-refractory carcinoma of the prostate metastatic to bone, 1997 (updated online 2001), National Guideline Clearinghouse.
<http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc3-6f.pdf>
55. Schröder FH. Hormonal therapy of prostate cancer. In: Walsh P, Retik AB, Darracott Vaughan E, WeinAJ, eds. Campell's Urology, 8th ed. 2002, Elsevier Science, vol. 4, pp. 3182–208.
56. Eisenberger MA. Chemotherapy for hormone-resistant prostate cancer In: Walsh P, Retik AB, Darracott Vaughan E, Wein AJ (eds). Campell's Urology, 8th ed. 2002, Elsevier Science, vol. 4, pp.3209–26.

4.2. Лечение болевого синдрома у больных с переходно-клеточным раком (ПКР)

4.2.1. Клиническая картина

По всем миру рак уротелия занимает 4-е место по заболеваемости среди мужчин и 9-е среди женщин [1]. ПКР – самый распространенный среди опухолей мочевого пузыря и верхних мочевых путей (ВМП). Он развивается намного чаще в мочевом пузыре, чем в ВМП путях (чашечки, лоханки, мочеточники).

Характер болевого синдрома при ПКР не отличается от других гистотипов уротелиальных опухолей.

При раке мочевого пузыря боль может выявляться вначале как острая боль вместе с ирритативными симптомами или позднее при распространенной болезни в процессе инвазии соседних тканей или при метастатическом поражении органов.

ПКР собирающей системы почек составляет 5–10 % всех опухолей почки и 5 % всех случаев ПКР мочевого тракта [2]. ПКР мочеточника составляет только 3 % всех случаев ПКР [3]. При ПКР ВМП боль является начальным симптомом болезни приблизительно у 30 % больных.

4.2.2. Природа опухолеопосредованной боли

4.2.2.1. ПКР мочевого пузыря

Основные причины боли, вызванной опухолью при ПКР мочевого пузыря:

- обструкция ВМП вследствие роста опухоли мочевого пузыря близко к устью мочеточника;
- инвазия в окружающие ткани при местно-распространенной опухоли (стенки таза, нервные корешки, другие органы, такие как толстая кишка, прямая кишка);
- костные метастазы;
- метастазы в мягкие ткани (редко болезненные).

4.2.2.2. ПКР ВМП

Основные причины боли, вызванной опухолью при ПКР ВМП:

- обструкция ВМП (соответствующие симптомы наблюдаются приблизительно у 30 % больных);
- острая обструкция, вызванная сгустком крови;
- инвазия в окружающие ткани при местно-распространенной опухоли (задняя брюшная стенка, спинномозговые корешки, мышцы спины, другие органы, такие как толстая кишка, селезенка, печень);
- костные метастазы;
- метастазы в мягкие ткани (редко болезненные).

4.2.3. Боль, связанная с местными повреждениями

4.2.3.1. ПКР мочевого пузыря

Обструкция устья мочеточника инфильтрирующей опухолью может привести к гидронефрозу и соответственно к боли в поясничной области, причина которой в данном случае – расширение мочеточника (висцеральная боль). ТУР мочевого пузыря нередко довольно эффективная процедура для устранения

обструкции мочеточника. Методами лечения гидронефроза являются установка временного или постоянного мочеточникового стента или нефростомы.

При местно-распространенном процессе инфильтрация рядом расположенных мягких тканей и органов может привести к развитию острой боли в результате прорастания тазовых нервов (нейропатическая боль), иногда ассоциированной с иррадирующей парестезией в нижнюю конечность или моторными нарушениями. Если опухоль распространяется на смежные органы – тонкую кишку, прямую кишку – может развиваться кишечная непроходимость наряду с висцеральной болью вследствие растяжения полого органа. Рост опухоли мочевого пузыря может приводить к полной обструкции шейки мочевого пузыря и появлению боли в гипогастральной области и надлобковой области вследствие растяжения мочевого пузыря. Обструкция лимфатических сосудов увеличенными лимфатическими узлами способна вызвать развитие лимфатического отека нижних конечностей и появление боли вследствие растяжения мышечной фасции (соматическая боль).

При инфильтративном росте и местно-распространенной опухоли мочевого пузыря выполнение радикальной или циторедуктивной цистэктомии с использованием того или иного метода деривации мочи оказывает положительное влияние на болевой синдром в результате удаления опухоли, поражающей окружающие ткани. Иногда приходится выполнять расширенные операции, включая по показаниям удаление вовлеченной в опухолевый процесс кишки. В случае развития признаков механической кишечной непроходимости может понадобиться паллиативная операция [4].

Химиотерапия оказывает некоторый положительный эффект у 40–75% больных с распространенным заболеванием (см. Рекомендации по лечению рака мочевого пузыря). Она уменьшает интенсивность болевого синдрома, а также объем самой опухоли [5–9] (уровень доказательности 1a).

Лучевая терапия также может оказывать обезболивающее действие при тазовой боли у больных с местным распространением опухолевого процесса. Лучевая терапия в суммарной дозе 40–45 Гр может уменьшить локальную болезненность, однако при этом она может привести к появлению ирритативных симптомов со стороны мочевого пузыря и к развитию проктита [10] (уровень доказательности 2b).

4.2.3.2. ПКР ВМП

При местно-распространенных первичных опухолях обычно проводят оперативное лечение. Иногда необходимо выполнять расширенные операции, включая резекцию вовлеченной в процесс кишки, селезенки или мышц брюшной стенки. В отношении эффективности химиотерапии при ПКР ВМП действительно те же самые положения, что и при ПКР мочевого пузыря.

4.2.4. Болевой синдром, связанный с метастазами

При местно-распространенном ПКР мочевого пузыря или ВМП довольно часто находят гематогенные метастазы в костях. В доступной литературе не представлено данных, касающихся специфического действия химиотерапии на метастазы в кости. Лучевая терапия может оказать паллиативный эффект при костных метастазах: при суммарной дозе в 30–35 Гр за 10 фракций даже если боль не проходит, то быстро снижается ее интенсивность у 80–90% больных [10] (уровень доказательности 2b).

Облучение половины тела также применяется в лечении множественных метастазов в костях [10]. Не представлены исследования по эффективности терапии радиоизотопами при костных метастазах ПКР.

Для стабилизации при патологических переломах применяется ортопедическая хирургия [4].

Нейрохирургические операции выполняются при явлениях компрессии спинного мозга.

4.2.5. Литература

1. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer Statistics, 1995. CA Cancer J Clin 1995 Jan-Feb;45(1):8–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7528632>
2. Fraley EE. Cancer of the renal pelvis. In: Skinner DG, De Kernion JB, eds. Genitourinary Cancer. PA:W.B. Saunders, 1978, p. 134.
3. Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP. Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tracturothelial tumors. Cancer 1988 Nov;62(9):2016–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3167813>
4. Mount BM, Scott JF. Palliative care of the patients with terminal cancer. In: Skinner DG, Lieskovsky G (eds). Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer, 1988, W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 842–863.
5. Ricci S, Galli L, Chioni A et al. Gemcitabine plus epirubicin in patients with advanced urothelial carcinoma who are not eligible for platinum-based regimens. Cancer 2002 Oct;95(7):1444–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12237912>
6. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. Cancer 1989 Dec;64(12): 2448–58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2819654>

7. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: acooperative group study. *J Clin Oncol* 1992 Jul;10(7):1066–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607913>
8. Logothetis C, Dexeus FH, Finn L et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990 Jun;8(6):1050–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2189954>
9. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomised, multinational, multicenter, Phase III study. *J Clin Oncol* 2000 Sep;18(17):3068–77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001674>
10. Friedland J. Local and systemic radiation for palliation of metastatic disease. *Urol Clin North Am* 1999 May;26(2):391–402.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1036156>

4.3. Лечение болевого синдрома у больных раком почки

4.3.1. Клиническая картина

Почечно-клеточный рак обычно диагностируется случайно. Боль не появляется, пока опухоль не распространяется на подлежащие ткани или не вызывает нарушения оттока мочи вследствие кровоизлияния и образования сгустков. Около 20–30% больных на момент выявления болезни имеют отдаленные метастазы, а у 30% пациентов с локализованным раком почки метастазы развиваются в процессе наблюдения. Рак почки метастазирует главным образом в легкие, кости, головной мозг, печень и в ипсилатеральный или контралатеральный надпочечник. Двухлетняя выживаемость таких больных составляет 20%. В целом 50–60% пациентов может потребоваться паллиативное лечение метастатического рака, в основном по поводу болевого синдрома.

Основные причины болевого синдрома при опухоли почки:

- инвазия в окружающие ткани при местно-распространенных опухолях (задняя брюшная стенка, спинномозговые корешки, мышцы спины, другие органы, такие как толстая кишка, селезенка, печень);
- обструкция (гемотампонада) ВМП из-за кровоизлияния и последующего образования сгустков крови;
- костные метастазы;
- метастазы в мягкие ткани (редко болезненные).

4.3.2. Боль, связанная с местными повреждениями

Пациенты с инвазией опухоли в окружающие ткани (задняя брюшная стенка, спинномозговые корешки, мышцы спины, другие органы, такие как толстая кишка, селезенка, печень) при местно-распространенных опухолях при отсутствии метастазов обычно испытывают боль. Хирургическое лечение – единственный эффективный метод лечения этого типа опухоли. Иногда приходится выполнять расширенные операции, которые включают резекцию вовлеченной в опухолевый процесс кишки, селезенки или мышц брюшной стенки. Адювантная иммунотерапия или лучевая терапия не показали достаточной эффективности в уменьшении риска развития рецидива болезни.

Даже в случаях метастатической болезни для коррекции осложнений, таких как кровотечение, боль или паранеопластические синдромы (GCP), показано выполнение паллиативной нефрэктомии. И хотя частота таких осложнений снижается после нефрэктомии, в литературе не представлены данные о сравнении ее эффективности с другими паллиативными методами, такими как эмболизация сосудов опухоли.

Нет никакого преимущества в выживаемости от проведения предоперационной (30 Гр) или послеоперационной лучевой терапии, и ее роль в замедлении локальной прогрессии заболевания находится под вопросом [1]. Лучевая терапия мягких тканей не показала своей эффективности в отношении болевого синдрома.

При метастатической болезни, по данным исследования 30947, проведенного Группой по изучению опухолей мочеполовой системы (EORTC), отмечено существенное увеличение выживаемости при выполнении паллиативной нефрэктомии в сочетании с иммунотерапией по сравнению только с иммунотерапией (интерферон альфа) (медиана продолжительности жизни 17 мес против 7 мес) [2] (уровень доказательности 2b). Не существует никакого специфического эффекта иммунотерапии в отношении обезболивания.

У больных с отсутствием метастазов выполнение радикальной нефрэктомии эффективно предотвращает обструкцию ВМП, обусловленную кровотечением и последующим формированием сгустков крови (GCP). Если пациент физически здоров и может выдержать операцию, необходимо ее выполнить, так как это улучшает качество жизни (например, выполнение паллиативной нефрэктомии при наличии метастазов (GCP)).

В литературе нет данных об эффективности альтернативных методов лечения, таких как эмболизация сосудов опухоли почки, в отношении снижения риска кровотечения или с целью обезболивания. Согласно рекомендациям ВОЗ, если пациенту не показано выполнение большой операции, назначается анальгетическая терапия и/или паллиативное дренирование ВМП.

4.3.3. Болевой синдром, связанный с метастазами

У пациентов с костными метастазами продолжительность жизни значительно выше (30 мес) по сравнению с больными с висцеральными метастазами (11,6 мес) [3].

При единичных костных метастазах, которые могут быть полностью резецированы, показано оперативное вмешательство, что позволяет устранить выраженный некупируемый болевой синдром и угрозу перелома или свершившийся перелом.

При метастазах в костях с широким вовлечением мягких тканей, что и определяет выраженный болевой синдром, иногда с целью улучшения качества жизни необходимо рассмотреть возможность выполнения ампутации ноги. Выполнение операции при костных метастазах существенно уменьшает боль у 89–91 % пациентов [4–6] (уровень доказательности 2b/3). Кроме того, операция предотвращает риск патологического перелома, компрессии спинного мозга и существенно влияет на продолжительность жизни.

Предоперационная эмболизация костных метастазов или эмболизация без последующей операции обеспечивает хороший обезболивающий эффект при гиперваскуляризированных метастазах в костях [7, 8] (уровень доказательности 3).

Высокие дозы лучевой терапии с паллиативной целью при болезненных костных метастазах оказались эффективными у 50–75 % всех больных почечно-клеточным раком [9–11] (уровень доказательности 3) и у 67 % пациентов с костными метастазами вообще [12] (уровень доказательности 2b). Не было отмечено влияния на выживаемость.

Небольшие исследования по радиоизотопной терапии при костных метастазах рака почки, например ⁸⁹Sr, подтверждают хороший обезболивающий эффект [13] (уровень доказательности 3).

Костные метастазы плохо реагируют на иммунотерапию, и в отношении последней нет доказанных данных по купированию боли. Гормональная терапия и химиотерапия еще менее эффективны и не могут занять место в лечении болевого синдрома.

Нет никакого преимущества в выживаемости при проведении предоперационной (30 Гр) или послеоперационной лучевой терапии, и ее роль в замедлении локальной прогрессии находится под вопросом [1]; не доказана эффективность лучевой терапии мягких тканей в купировании болевого синдрома.

При назначении иммунотерапии можно достигнуть полного ответа только у 15–27 % пациентов [14]. Иммунотерапия в комбинации с химиотерапией (интерлейкин-2 + интерферон альфа + 5-фторурацил) – наиболее эффективный метод, при котором удается получить частичный ответ опухоли у 46 % больных, а полный ответ – у 15 %, хотя эти показатели в основном касаются метастазов в лимфатические узлы и легкие [15].

Боль при поражении метастазами мягких тканей, вероятно, имеет такой же ответ на лечение, как и первичная опухоль, но все же нет данных по применению иммунотерапии с целью обезболивания. Гормональная терапия не показала преимущества в выживаемости больных или в лечении боли.

4.3.4. Литература

1. Van de Werf-Messing B. Proceedings: carcinoma of the kidney. *Cancer* 1973 Nov;32(5):1056–61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4757899>
2. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfabased immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001 Sep;358(9286):966–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583750>
3. Bohnenkamp B, Romberg W, Sonnentag W et al. (Prognosis of metastatic renal cell carcinoma related to the pattern of metastasis [author's transl.]). *J Cancer Res Clin Oncol* 1980 Jan;96(1):105–14. [Article in German.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7358767>
4. Smith EM, Kursh ED, Makley J et al. Treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *J Urol* 1992 Sep;148(3):784–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1512825>
5. Kollender Y, Bickels J, Price WM et al. Metastatic renal cell carcinoma of bone: indications and technique of surgical intervention. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1505–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025692>
6. Jackson RJ, Loh SC, Gokaslan ZL. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg* 2001 Jan;94(suppl.1):18–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147860>

7. Gorich J, Solymosi L, Hasan I et al. [Embolization of bone metastases]. Radiologe 1995 Jan;35(1):55–9. [article in German.]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7534427>
8. Layalle I, Flandroy P, Trotteur G et al. Arterial embolization of bone metastases: is it worth while? J Belge Radiol 1998 Oct;81(5):223–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9880954>
9. Halperin EC, Harisiadis L. The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. Cancer 1983 Feb;51(4):614–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6185207>
10. Onufrey V, Mohiuddin M. Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985 Nov;11(11):2007–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2414257>
11. Forman JD. The role of radiation therapy in the management of carcinoma of the kidney. Sem Urol 1989 Aug;7(3):195–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2481333>
12. Chow E, Wong R, Hruby G et al. Prospective patient-based assessment of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases. Radiother Oncol 2001 Oct; 61(1):77–82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578732>
13. Kloiber R, Molnar CP, Barnes M. Sr-89 therapy for metastatic bone disease: scintigraphic and radiographic follow-up. Radiology 1987 Jun;163(3):719–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3575721>
14. Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. J Urol 1999 Feb;161(2):381–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915408>
15. Kankuri M, Pelliniemi TT, Pyrhonen S et al. Feasibility of prolonged use of interferon-alpha in metastatic kidney carcinoma: a phase II study. Cancer 2001 Aug;92(4): 761–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11550145>

4.4. Болевой синдром у больных со злокачественными опухолями надпочечника

Злокачественная опухоль надпочечника – заболевание редкое, имеющее неблагоприятный прогноз.

Функционально неактивные очаги в надпочечнике размерами более 5 см следует удалять хирургическим путем по причине высокой вероятности их злокачественного характера.

4.4.1. Злокачественная феохромоцитома

Феохромоцитома развивается из хроматоцитов, которые являются преобладающими клетками в мозговом слое надпочечников, а также могут обнаруживаться в параганглиях по ходу аорты и реже в ганглиях симпатической нервной системы [2]. После постановки правильного диагноза и лечения заболевание является курабельным, если нет отдаленных метастазов.

КТ и МРТ – наиболее чувствительные методы обследования, чувствительность достигает 94–100%. Данные ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG)-сканирования положительны приблизительно в 87% случаев [3].

Химиотерапия циклофосфамидом, винкристином и дакарбазином при наличии метастазов показала незначительный эффект [4] (уровень доказательности 2b), но терапевтические дозы ¹³¹I-MIBG (33 ГБк = 900 мКи) могут оказать некоторый положительный эффект [5, 6] (уровень доказательности 2b).

Уровень ответа на гормонотерапию составляет 50%. Нет никаких данных, подтверждающих облегчение боли при использовании ¹³¹I-MIBG при метастатической феохромоцитоме, но следует ожидать объективный ответ такой же, как и при гормонотерапии.

Злокачественные феохромоцитомы считаются резистентными к лучевой терапии, хотя есть случаи, при которых лучевая терапия вызывала частичную ремиссию [7] (уровень доказательности 3). Не найдено сообщений об эффективности проведения лучевой терапии для уменьшения болевого синдрома при метастатическом поражении костей или мягких тканей.

4.4.2. Лечение болевого синдрома

- При метастатическом поражении костей или мягких тканей лучше всего рассматривать применение терапевтических доз ¹³¹I-MIBG, если феохромоцитома накапливает данный радионуклид [8] (уровень доказательности 2b). Нет данных литературы, доказывающих эффективность использования химио- или лучевой терапии с обезболивающей целью при метастатической феохромоцитоме.
- Симптоматическая терапия болевого синдрома проводится согласно рекомендациям, представленным в разд. 3.4.

4.4.2.1. Адrenокортикальный рак

Рак коры надпочечников – крайне злокачественная опухоль, способная к местному распространению и гематогенному метастазированию, и 5-летняя общая выживаемость составляет 25–43% при всех вариантах терапии. У пациентов с отдаленными метастазами медиана продолжительности жизни составляет только 4 мес [9]. При аутопсии трупов показаны следующие варианты метастазирования: легкие (60%), печень (50%), лимфатические узлы (48%), кости (24%) и плевра/сердце (10%) [10]. Эти опухоли часто прорастают непосредственно в смежные структуры, особенно в почку.

Химиотерапия имеет низкую эффективность. Самый эффективный препарат – митотан, адrenomитический препарат. Объективный ответ составляет 25–35% [9, 11] (уровень доказательности 2a).

Остается доказать, что проведение химиотерапии увеличивает выживаемость.

Лучевая терапия не показала эффективности, если не считать проведение ее с паллиативной целью и для снижения интенсивности боли [12] (уровень доказательности 2b).

4.4.2.2. Лечение болевого синдрома в зависимости от его природы

- Симптомы со стороны брюшной полости – первые симптомы болезни. Необходимо выполнение хирургического удаления первичной опухоли с попытками удаления единым блоком, даже если понадобится резекция смежных структур, так же как и регионарных лимфатических узлов.
- Для лечения метастатического поражения костей или мягких тканей, проявляющегося клинически, возможно применение лучевой терапии [8, 12]. Нет данных относительно эффективности химио- или лучевой терапии в облегчении боли при метастатическом адrenокортикальном раке.
- Симптоматическая терапия болевого синдрома проводится согласно рекомендациям, представленным в разд. 3.4.

4.4.3. Литература

1. Cerfolio RJ, Vaughan EDJ, Brennan TGJ et al. Accuracy of computed tomography in predicting adrenal tumor size. *Surg Gynecol Obstet* 1993 Apr;176(4):307–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8460403>
2. Goldfien A. Pheochromocytoma – diagnosis and management. *Clin Endocr Metab* 1991;10:606.
3. Lucon AM, Pereira MA, Mendonza BB et al. Pheochromocytoma: Study of 50 cases. *J Urol* 1997 Apr;157(4):1208–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9120903>
4. Schlumberger M, Gicquel C, Lumbroso J et al. Malignant pheochromocytoma: clinical, biological, histologic and therapeutic data in a series of 20 patients with distant metastases. *J Endocrinol Invest* 1992 Oct;15(9):631–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1479146>
5. Mornex R, Badet C, Peyrin L. Malignant pheochromocytoma: a series of 14 cases observed between 1966 and 1990. *J Endocrinol Invest* 1992 Oct;15(9):643–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1479147>
6. Proye C, Vix M, Goropoulos A et al. High incidence of malignant pheochromocytoma in a surgical unit: 26 cases out of 100 patients operated from 1971 to 1991. *J Endocrinol Invest* 1992 Oct;15(9):651–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1479148>
7. Yu L, Fleckman AM, Chadha M et al. Radiation therapy of metastatic pheochromocytoma: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1996 Aug;19(4):389–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677912>
8. Kopf D, Goretzki PE, Lehnert H. Clinical management of malignant adrenal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127(3):143–55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11260859>
9. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993 Dec;72(11):3145–55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8242539>
10. Didolkar MS, Berscher RA, Elias EG et al. Natural history of adrenal cortical carcinoma: a clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer* 1981 May;47(9):2153–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7226109>
11. Bukowski RM, Wolfe M, Levine HS et al. Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993 Jan;11(1):161–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8418229>
12. Percarpio B, Knowlton AH. Radiation therapy of adrenal cortical carcinoma. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1976 Aug;15(4):288–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/624904>

4.5. Лечение болевого синдрома у больных раком полового члена

4.5.1. Клиническая картина

В Европе рак полового члена – относительно редкая болезнь; заболеваемость < 2 на 100 тыс. мужчин ежегодно, что составляет ≤ 1 % всех раковых заболеваний у мужчин. Это болезнь пожилых мужчин, заболеваемость увеличивается, начиная с 60 лет, и достигает пика среди мужчин в возрасте 80 лет. Очаг на половом члене сам по себе мешает пациентам обратиться за помощью для диагностики рака, который в большинстве случаев развивается на головке (48 %) и крайней плоти (21 %). Пациенты с раком полового члена, вероятно, тянут с медицинским обследованием (смущение, вина, страх, невежество и пренебрежение). Интенсивность боли не увеличивается пропорционально увеличению наружного компонента опухоли и обычно не входит в список жалоб [1].

До настоящего времени не пришли к согласию по терапевтической тактике при метастатической болезни, и есть лишь ряд контролируемых исследований, показавших статистическую значимость обращения внимания и на саму опухоль, и на боль, связанную с опухолью. Большинство принципов в терапии боли при РПЖ также имеют силу и в этих случаях, но необходимо учитывать следующие аспекты.

Боль может развиваться и в ранних, и в поздних стадиях рака полового члена. На ранних стадиях острая боль может указывать на нарушение мочеиспускания (инфравезикальная обструкция) (см. разд. 4). В поздних стадиях болезни боль обычно связана с метастазами или вовлечением в опухолевый процесс лимфатических узлов, особенно паховых. Метастазы в последних – частое осложнение при раке полового члена, наиболее часто поражаются паховые и тазовые лимфатические узлы. Важную роль играет развитие метастазов в первых из них. Вовлечение лимфатических узлов наблюдается у 50 % больных. Расширенная лимфаденэктомия является лечебной опцией приблизительно у 50 % таких пациентов, но наиболее часто наблюдается хронический лимфатический отек мошонки и нижних конечностей, выступающий калечащим фактором.

Боль может развиваться:

- вследствие местного сдавления тканей массой опухоли или инфильтрации полых органов,
- лимфатического отека мошонки и нижних конечностей.

4.5.2. Боль, связанная с местными повреждениями

Инвазия в мягкие ткани и полые органы

Лечение нарушения оттока мочи из мочевого пузыря и мочеточников аналогично тому, которое представлено в разд. 4.1.2.2.

4.5.3. Лимфатический отек

У пациентов с огромной паховой опухолью или после лимфатической диссекции, когда остается травмированная ткань паховой области, очень часто развивается лимфатический отек нижних конечностей.

Чаще он встречается в случаях поражения и паховых, и подвздошных лимфатических узлов. Лечение отека включает физиотерапевтические методы (бинтование, чулки, оказывающие давление, или пневматические устройства с функцией насоса), которые могут улучшить функцию и уменьшить боль и чувство тяжести. Ортопедические устройства иммобилизируют и поддерживают болезненные или ослабленные конечности, а вспомогательные устройства могут быть полезны пациентам с болевым синдромом, который обусловлен повышенным весом или сниженной способностью к передвижению.

4.5.4. Болевой синдром, связанный с метастазами

Противоопухолевое лечение для облегчения боли

Терапия болевого синдрома начинается с противоопухолевого лечения: обычно операция (частичная/полная пенэктомия), лучевая терапия (не так эффективна; с паллиативной целью) и химиотерапия. Если данное лечение было неэффективно или не выполнимо, следующий шаг терапии требует назначения системного анальгетического лечения («лестница» ВОЗ). Опыт комбинирования химиотерапии с операцией или лучевой терапии очень ограничен в связи с относительной редкостью данной патологии [1].

4.5.5. Заключение

Нет заключительных или универсальных рекомендаций по терапии болевого синдрома, связанного с лечением метастатического рака полового члена, поэтому для терапии больных раком полового члена следует применять рекомендации для лечения других опухолей. Необходимо уделить внимание руководству по лечению метастазов (см. также Рекомендации по лечению больных раком полового члена).

4.5.6. Литература

1. Lynch DF J, Pettaway CA. Tumours of the penis. In: Walsh P, Retik AB, Darracott Vaughan E, Wein AJ (eds). Campbell's Urology, 8th ed. 2002, Elsevier Science, vol. 4, pp. 2945–2982.

4.6. Болевой синдром у больных опухолями яичек

4.6.1. Клиническая картина

Рак яичка обычно наблюдается у мужчин в 3-й или 4-й декаде жизни; как правило, выявляется при появлении образования в мошонке. Приблизительно 20% пациентов отмечают боли в мошонке и паховой области, которые исчезают после орхидэктомии. Только 11% больных предъявляют жалобы на боли в спине во время диагностирования болезни [1]. Первичная распространенная опухоль с болью вследствие костных метастазов – очень редкое явление, встречается не более чем в 3% случаев при первом обращении. У таких больных следует проводить индукционную химиотерапию и назначать адьювантные анальгетики.

4.6.2. Боль, связанная с местными поражениями

Орхидэктомия – эффективное лечение при болях, вызванных опухолью яичка.

4.6.3. Болевой синдром, связанный с метастазами

- Боли в спине или в боку вследствие поражения забрюшинных лимфатических узлов постепенно исчезают, так как химиотерапия приводит к уменьшению объема опухоли (уровень доказательности 2b) (см. Рекомендации по лечению больных раком яичка). Желательно временное назначение анальгетиков (см. разд. 3.4.4. этих Рекомендаций).
- Метастазы в забрюшинные лимфатические узлы могут также вызвать обструкцию мочеточника, что приводит к клинически проявляющемуся гидронефрозу с болью в спине или в боку, возможно, с сопутствующей лихорадкой. Терапия выбора – немедленное разрешение гидронефроза путем стентирования мочеточника или чрескожной нефростомии.
- Боли в костях из-за костных метастазов – очень редкое явление, и их развитие возможно главным образом у больных с первично распространенной опухолью и рецидивом болезни после химиотерапии [2, 3]. Возможное лечение – химиотерапия или 2-я линия химиотерапии (см. Рекомендации по лечению больных раком яичка). Нет данных литературы о роли лучевой терапии в случаях рецидива болезни или ограничений для дальнейшей химиотерапии.
- При лечении болевого синдрома и неврологических симптомов на фоне компрессии спинного мозга метастазами в позвонки может потребоваться выполнение неотложной операции [4] (уровень доказательности 3).

4.6.4. Литература

1. Hernes EH, Harstad K, Fossa SD. Changing incidence and delay of testicular cancer in southern Norway (1981–992). *Eur Urol* 1996;30(3):349–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931969>
2. Hitchens RN, Philip PA, Wignall B et al. Bone disease in testicular and extragonadal germ cell tumours. *Br J Cancer* 1988 Dec; 58(6):793–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3224081>
3. Merrick MV. Bone scintigraphy in testicular tumours. *Br J Urol* 1987;60(2):167–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3664206>
4. Arnold PM, Morgan CJ, Morantz RA et al. Metastatic testicular cancer presenting as spinal cord compression: report of two cases. *Surg Neurol* 2000 Jul; 54(1):27–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11024504>

4.7. Краткие рекомендации

Таблица 6. Эффективность методов лечения болевого синдрома (мнение экспертов)

Природа болевого синдрома/ Терапевтические подходы	Рак почки	ПКР	РПЖ	Рак полового члена	Адрено- кортикаль- ный рак	Опухоль яичка
Метастазы в кости						
Хирургия	+++	?	+	?	?	+
Лучевая терапия	++	++	+++	?	+	?
Радиоизотопы	+	?	+++	?	++	–
Химиотерапия	–	?	+	?	–	+++
Иммунотерапия	–	–	–	?	?	?
Гормонотерапия	–	–	++	–	–	–

Анальгетики	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Инфильтрация мягких тканей						
Хирургия	+++	+++	–	?	?	+
Лучевая терапия	–	+	++	?	+	?
Радиоизотопы	+	++	+	?	++	+++
Химиотерапия	+	–	–	?	?	?
Иммунотерапия	–	–	++	–	–	–
Гормонотерапия	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Анальгетики	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Компрессия или инфильтрация нервных структур						
Хирургия	+++	+++	++	?	?	++
Лучевая терапия	+	+	++	?	+	?
Химиотерапия	+	++	+	?	?	+++
Иммунотерапия	+	–	–	?	?	?
Гормонотерапия	–	–	++	–	–	–
Анальгетики	+++	+++	+++	+++	+++	+++

ПКР – переходно-клеточный рак; ? – нет четких данных по контролю над болью; «–» – нет контроля над болью; + – низкий контроль над болью; ++ – средний контроль над болью; +++ – хороший контроль над болью.

5. ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

5.1. Введение

Боль в послеоперационном периоде – ожидаемый, неизбежный симптом у оперированного больного, связанный с хирургическим повреждением тканей, наличием дренажей и катетеров, послеоперационных осложнений или комбинации вышеупомянутого [1, 2].

Приблизительно 70% хирургических больных испытывают в определенной степени (умеренная, выраженная или чрезвычайная) послеоперационную боль [3, 4] (уровень доказательности 1a). Она обычно недооценивается и недостаточно лечится [1, 3], что приводит к увеличению заболеваемости и смертности в основном в связи с дыхательными или тромбоэмболическими осложнениями, увеличению срока госпитализации, снижению качества жизни и развитию хронического болевого синдрома [1, 3, 5–7] (уровень доказательности 1a).

5.2. Важность эффективной терапии послеоперационной боли

Физиологические последствия послеоперационной боли отражены в табл. 7. Все они замедляют или ослабляют послеоперационное восстановление и увеличивают экономическую стоимость хирургического лечения (более длинного периода госпитализации) [13, 14] (уровень доказательности 3). Неадекватный контроль над послеоперационной болью может также привести к развитию после операции хронической боли [15, 16] (уровень доказательности 2b).

Таблица 7. Физиологические последствия послеоперационной боли

Состояние	Последствие	Литература	УД
Стрессорный ответ на операцию	<ul style="list-style-type: none"> Травма тканей приводит к выбросу медиаторов воспаления и стрессорных гормонов Активация стрессорного ответа приводит: <ul style="list-style-type: none"> к задержке воды и натрия, усилению метаболизма 	[8]	2

Респираторные осложнения	<ul style="list-style-type: none"> • Поверхностное дыхание • Подавление кашлевого рефлекса • Ателектаз доли легкого • Задержка бронхиального секрета • Инфекции 	[9]	2b
Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы	<ul style="list-style-type: none"> • Гипертензия • Тахикардия • Увеличение нагрузки на миокард: <ul style="list-style-type: none"> – ишемия миокарда, – стенокардия, – инфаркт 	[10]	2b
Тромбоэмболические осложнения	<ul style="list-style-type: none"> • Ограничение подвижности, связанное с неадекватным обезболиванием, может лежать в основе тромбоэмболических событий 	[11]	2a
Осложнения со стороны ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> • Гастростаз • Паралитический илеус • Особенно после открытых урологических операций 	[12]	2b
Осложнения со стороны опорно-двигательного аппарата	<ul style="list-style-type: none"> • Длительное нахождение в кровати: <ul style="list-style-type: none"> – снижение подвижности, – атрофия мышц 	[13]	3
Психологические проблемы	<ul style="list-style-type: none"> • Боль в периоперационном периоде может спровоцировать страх и тревогу, которые способны привести к гневу, негодованию, враждебному отношению к медицинскому персоналу • Бессонница 	[13, 14]	3

5.2.1. Цели эффективной терапии послеоперационной боли

Цели эффективной терапии послеоперационной боли:

- улучшить комфорт и удовлетворение пациента;
- облегчить выздоровление и восстановление функциональной активности;
- уменьшить риск осложнений;
- обеспечить быструю выписку из больницы [1–3] (уровень доказательности 1a).

Рекомендация	СР
Следует проводить адекватную терапию болевого синдрома в послеоперационном периоде, чтобы избежать развития возможных осложнений и синдрома хронической боли	В

5.3. Методы терапии предоперационной и послеоперационной боли

5.3.1. Предоперационная подготовка больного

- Оценка состояния больного.
- Корректировка или продолжение приема препаратов во избежание развития синдрома отмены.
- Премедикация как часть мультимодальной анальгезии.
- Поведенческо-когнитивное воздействие на больного и его семью для снятия тревоги и страха перед болью в послеоперационном периоде и снижения количества требуемых анальгетиков, что приводит к лучшему контролю над болью [1] (уровень доказательности 1a).

Рекомендация	СР
Предоперационная оценка и подготовка больного позволяют более эффективно контролировать боль	А

5.3.2. Оценка боли

Тщательная оценка боли хирургом или группой по противоболевой терапии до и после лечения может привести к более эффективному контролю над болевым синдромом и уменьшению заболеваемости и смертности [1, 4] (уровень доказательности 2a).

В postanesteziологическом отделении следует провести оценку боли, назначить анальгетическую терапию и вновь провести оценку боли, первоначально каждые 15 мин, а затем каждые 1–2 ч. После перевода в палату хирургического отделения оценка боли должна проводиться каждые 4–8 ч до и после лечения [17, 18].

Для измерения послеоперационной боли описаны различные шкалы, но их главное неудобство в том, что все они субъективны, что делает их результаты трудно оцениваемыми, особенно у пациентов со сложностями в коммуникации [18].

Рекомендация	СР
Адекватная оценка боли в послеоперационном периоде позволяет осуществить более эффективный ее контроль и снизить риск послеоперационных осложнений	В

5.3.3. Упреждающая аналгезия

Упреждающая, или превентивная, аналгезия определяется как введение обезболивающих препаратов перед хирургическим разрезом для предотвращения возникновения сенсibilизации ЦНС из-за разреза или воспалительного повреждения с целью достижения оптимального контроля над болью в послеоперационном периоде [19]. Результаты клинических исследований эффективности превентивной аналгезии противоречивы [19, 20] (уровень доказательности 2b).

5.3.4. Методы системной аналгезии

5.3.4.1. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Эти препараты действуют, блокируя циклооксигеназу (ЦОГ) и последующее образование простагландинов (табл. 8). Главные преимущества НПВС в том, что они не вызывают дыхательную супрессию или седацию и, вероятно, уменьшают потребность в опиатах [21]. Однако их анальгетический эффект недостаточно силен для контроля над выраженной послеоперационной болью [22].

Таблица 8. НПВС: препараты, дозы и пути введения

Препарат	Суточная доза	Путь введения
Традиционные НПВС (неселективные ингибиторы ЦОГ)		
Кеторолак	10–30 мг 4 раза в день	Пероральный или в/в
Ибупрофен	400 мг 2 раза в день	Пероральный
Кетопрофен	50 мг 3 раза в день	Пероральный или в/в
Диклофенак	75 мг 2 раза в день	Пероральный или в/в
	50 мг 1 раз в день	Пероральный или в/в
	100 мг 2 раза в день	Ректально
Селективные ингибиторы ЦОГ-2		
Мелоксикам	15 мг 1 раз в день	Пероральный
Лорноксикам	4–8 мг 1 раз в день	Пероральный или в/в
Целекоксиб	200 мг	Пероральный
Парекоксиб	40 мг	Только в/в

Внутривенное введение НПВС необходимо начинать за 30–60 мин до предполагаемого окончания операции, а перорально эти препараты следует назначать как можно раньше. Внутримышечное введение анальгетических препаратов с целью контроля над послеоперационной болью стараются избегать из-за вариабельности концентраций препарата в крови [23].

Основные побочные эффекты [22]:

- раздражение желудка, образование язвы, кровотечение;
- поражение почек;

- бронхоспазм, обострение астмы;
- дисфункция тромбоцитов, ингибирование тромбоксана A2;
- периоперационное кровотечение;
- ингибирование заживления костной ткани и остеогенеза.

Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 связано с меньшим числом осложнений со стороны ЖКТ и лучшей репарацией костной ткани. Также они обладают минимальным воздействием на тромбоциты по сравнению с неселективными ингибиторами ЦОГ [24]. Однако для долгосрочного использования ингибиторов ЦОГ-2 противопоказанием служит наличие у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний. Применение ингибиторов ЦОГ-2 одобрено только для краткосрочной терапии боли в послеоперационном периоде.

Рекомендации	СР
НПВС не оказывают достаточного анальгетического эффекта при монотерапии после больших операций	В
НПВС часто эффективны после небольших и средних операций	В
НПВС часто снижают потребность в опиатах	В
Избегайте длительного применения ингибиторов ЦОГ у больных с атеросклеротическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы	В

5.3.4.2. Парацетамол

Парацетамол (acetaminophen) является относительно безопасным и эффективным антипиретическим анальгетическим препаратом для купирования послеоперационной боли умеренной интенсивности.

В случаях выраженной послеоперационной боли возможно назначение парацетамола в сочетании с опиатами, что, по-видимому, снижает потребность в опиатах [26] (уровень доказательности 2). Механизм действия препарата до конца неясен, хотя он может вызывать центральное ингибирование продукции ЦОГ [27].

Дозировка и пути введения

- По 1 г 4 раза в сутки (перорально, в/в или ректально). Доза должна быть уменьшена до 1 г по 3 раза ежедневно у пациентов с нарушением функции печени.
- Внутривенное введение парацетамола следует начать за 30 мин до окончания операции, а пероральный прием препарата начать как можно раньше.

Побочные эффекты

Существенных побочных эффектов при приеме парацетамола не наблюдается у больных, получающих его по поводу острой послеоперационной боли. Необходимо соблюдать осторожность при назначении парацетамола больным с хроническим алкоголизмом или печеночной недостаточностью. Доза > 6 г/сут может вызвать почечную недостаточность.

Комбинации парацетамола с опиатами

Парацетамол в комбинации с опиатами (табл. 9) обеспечивает адекватный контроль над послеоперационной болью слабой и умеренной интенсивности без побочных эффектов со стороны сильных опиатов.

Комбинация парацетамол/опиаты назначается 4 раза в сутки.

Таблица 9. Комбинации парацетамола с опиатами, дозы и пути введения

Парацетамол	Опиаты	Количество приемов (введений) в день	Путь введения
Парацетамол, 1 г	Кодеин, 60 мг	4	Пероральный или ректально
Парацетамол, 600–650 мг	Кодеин, 60 мг	4	Пероральный или ректально
Парацетамол, 500 мг	Кодеин, 30 мг	4	Пероральный или ректально

Парацетамол, 300 мг	Кодеин, 30 мг	4	Пероральный или ректально
Парацетамол, 650 мг	Декстропропоксифен, 65 мг	4	Пероральный
Парацетамол, 600–650 мг	Трамадол, 75–100 мг	4	Пероральный
Парацетамол, 325 мг	Оксикодон, 5 мг	4	Пероральный

Рекомендации	СР
Парацетамол может быть очень полезен в контроле над послеоперационной болью, так как уменьшает потребность в опиатах	В
Парацетамол может купировать послеоперационную боль слабой интенсивности в режиме монотерапии без значимых побочных эффектов	В

5.3.4.3. Метамизол (*dipyrone*)

Метамизол – эффективный антипиретический и анальгетический препарат, применяемый при послеоперационных болях слабой и умеренной интенсивности и при почечной колике. Его использование запрещено в США и некоторых европейских странах из-за единичных случаев нейтропении и агранулоцитоза. Многие полагают, что это эффективный анальгетик и антипиретик для купирования боли умеренной интенсивности. Его длительного применения лучше всего избегать [28, 29] (уровень доказательности 2b).

Дозировка и путь введения

Доза составляет 500–1000 мг 4 раза в день (перорально, в/в, ректально).

Побочные эффекты

Кроме единичных спорадических случаев нейтропении и агранулоцитоза, метамизол может вызывать такие незначительные реакции, как тошнота, легкая гипотензия, и аллергические реакции. Аллергические реакции и такое редкое осложнение, как агранулоцитоз, были описаны только после струйного в/в введения препарата, и поэтому метамизол должен вводиться капельно (1 г в 100 мл физраствора).

5.3.4.4. Опиаты

Опиаты – 1-я линия терапии при послеоперационной боли выраженной интенсивности (табл. 10). Правильное титрование дозы может минимизировать побочные эффекты [30].

Таблица 10. Опиаты: препараты, дозы и пути введения

Препарат	Доза в сутки	Путь введения
Сильные опиаты		
Морфин*	5–10 мг 6–8 раз	Пероральный
Морфин*	10–15 мг 6–12 раз	п/к или в/м
Петидин (меперидин)	50–100 мг 6–8 раз	в/в, п/к или в/м
Оксикодон	5–10 мг 4–6 раз	Пероральный, в/в или п/к
Слабые опиаты		
Трамадол	50–100 мг 4–6 раз	Пероральный, в/в или в/м
Кодеин	30–60 мг (комбинирование с парацетамолом) 4 раза	Пероральный или ректально

*Самый простой вариант подсчета суточной дозы морфина у взрослых (20–75 лет: 100 – возраст больного = суточная доза морфина в мг).

5.3.4.5. Контролируемая пациентом аналгезия (КПА)

Системное введение опиатов может быть в режиме «по необходимости» или «круглосуточного» дозирования. Самый эффективный способ – КПА [31, 32] (уровень доказательности 1a) (табл. 11).

Таблица 11. Обычные схемы дозирования КПА

Препарат (концентрация)	Объем болюса	Интервал блока, мин	Продолжительные инфузии
Морфин (1 мг/мл)	0,5–2,5 мг	5–10	0,01–0,03 мкг/кг/ч
Фентанил (0,01 мг/мл)	10–20 мкг	5–10	0,5–0,1 мкг/кг/ч
Петидин (10 мг/мл)	5–25 мг	5–10	–

Рекомендация	СР
Внутривенная КПА обеспечивает наилучшую и максимальную послеоперационную аналгезию, повышая удовлетворенность больного и снижая риск респираторных осложнений	А

Побочные эффекты опиатов:

- супрессия дыхания, одышка,
- седация,
- тошнота, рвота,
- зуд,
- запор,
- гипотония.

5.3.4.6. Эквивалентные дозы разных опиатов

Наиболее общие парентеральные и пероральные эквивалентные анальгетические дозы опиатов представлены в табл. 12.

Таблица 12. Общие парентеральные и пероральные эквивалентные анальгетические дозы опиатов*

Препарат	Парентерально (мг)	Перорально (мг)
Морфин	10	30
Фентанил	0,1	–
Петидин	75	300
Оксикодон	15	20-30
Декстропропиксифен	–	50
Трамадол	37,5	150
Кодеин	130	200

*Дозы всех обозначенных опиатов эквивалентны 10 мг парентерального введения морфина. Доза для интратекального введения составляет 1/100, а для эпидурального введения – 1/10 дозы, применяющейся при системной терапии

5.3.5. Методы регионарного обезболивания

5.3.5.1. Местные анестетики

Наиболее распространенные местные анестетики:

- бупивакаин,
- L-бупивакаин,
- ропивакаин,
- бупивакаин, как полагают, обладает кардиотоксическим эффектом при использовании в больших дозах. L-бупивакаин и ропивакаин, предположительно, более безопасны, однако степень блокады моторной активности у них не столь выражена, как при применении бупивакаина. Ропивакаин обладает наибольшей продолжительностью действия.

5.3.5.2. Эпидуральная аналгезия

Эпидуральное обезбоживание обеспечивает превосходный контроль над послеоперационной болью в течение длительного времени после перенесенного оперативного вмешательства, снижая риск послеоперационных осложнений и потребность в опиатах [1, 2] (уровень доказательности 1а) (табл. 13).

Таблица 13. Обычные схемы эпидурального назначения обезболивающих препаратов*

Препарат	Однократная доза	Длительная инфузия
Морфин	1–5 мг	0,1–1 мг/ч
Фентанил	50–100 мкг	25–100 мкг/ч
Суфентанил	10–50 мкг	10–20 мкг/ч
Петидин	10–30 мг	10–60 мг/ч
Бупивакаин 0,125% или ропивакаин 0,2% + фентанил, 2 мкг/мл	10–15 мл	2–6 мл/ч

*Доза L-бупивакаина эквивалентна дозе бупивакаина.

5.3.5.3. Эпидуральная аналгезия, контролируемая пациентом (ЭАКП)

ЭАКП получила большое распространение в связи с тем, что она позволяет индивидуализировать требования к обезболиванию, уменьшить использование наркотиков, обеспечить большую удовлетворенность пациента. Кроме этого, ЭАКП, как полагают, обеспечивает лучшее обезбоживание, чем внутривенная КПА [35, 36] (уровень доказательности 1a) (табл. 14).

Таблица 14. Обычные режимы ЭАКП

Препарат	Потребность в дозе	Интервал блока, мин	Длительная инфузия
Морфин	100–200 мкг	10–15	300–6000 мкг/ч
Фентанил	10–15 мкг	6	80–120 мкг/ч
Петидин	30 мг	30	–
Бупивакаин 0,125% + фентанил	2 мл	10	4 мл/ч
Ропивакаин 0,2% + фентанил	2 мл	20	5 мл/ч

Рекомендация	СР
Эпидуральная аналгезия, в особенности ЭАКП, обеспечивает наилучший контроль над болью в послеоперационном периоде, уменьшает риск осложнений и повышает удовлетворение больного. Это наиболее предпочтительный метод обезбоживания [2]	А

5.3.5.4. Нейрональные блокаторы

Блокады местными анестетиками (интермиттирующие или длительные) могут быть использованы после урологических хирургических операций в качестве дополнительного метода обезбоживания [37] (уровень доказательности 2a) (табл. 15).

Таблица 15. Примеры блокады нервных стволов

Процедура	Препарат/доза
Инфильтрация подвздошно-гипогастрального или подвздошно-пахового нерва после герниопластики	10–20 мл бупивакаина или ропивакаина 0,25–0,5%
Инфильтрация межреберного нерва	5–10 мл бупивакаина или ропивакаина 0,25–0,5%
Продолжительные интраплевральные инфузии	10 мл/ч бупивакаина или ропивакаина 0,1–0,2%

5.3.5.5. Инфильтрация раны

Инфильтрация раны во время операции местными анестетиками (обычно 10–20 мл ропивакаина или бупивакаина 0,25–0,5%) может обеспечить некоторое послеоперационное обезболивание и уменьшить потребность в системных анальгетиках [38] (уровень доказательности 2b).

5.3.5.6. Постоянные инстилляци в рану

Непрерывное послеоперационное введение в рану местных анестетиков через катетер с множественными отверстиями, установленный во время операции хирургом, как показано, обеспечивает удовлетворительное обезболивание при болевом синдроме умеренной и выраженной интенсивности, уменьшая потребность в системных анальгетиках [39–41] (уровень доказательности 2b).

5.3.6. Мультиmodalная аналгезия

Мультиmodalная («сбалансированная») аналгезия предполагает, что комбинирование различных препаратов и путей введения анальгетиков улучшает эффективность обезболивания в послеоперационном периоде и уменьшает максимальные дозы используемых препаратов и риск развития побочных эффектов [42] (уровень доказательности 2b).

Мультиmodalное обезболивание, как полагают, более эффективно при различных путях введения препаратов по сравнению с ситуацией, когда различные лекарства поступают в организм через единственный путь [1] (уровень доказательности 2b).

Рекомендация	СР
Мультиmodalную аналгезию следует применять при любой возможности, так как это помогает увеличить эффективность обезболивания и при этом минимизирует побочные эффекты	В

5.3.7. Особые группы больных

5.3.7.1. Амбулаторные хирургические пациенты

План мультиmodalной аналгезии подразумевает использование комбинации НПВС или парацетамола с местными анестетиками, применяющимися с целью блокады периферических нервов, инфильтрации ткани или операционной раны, благодаря этому можно избежать использования опиатов, которое увеличивает срок пребывания больного в стационаре [45] (уровень доказательности 2b).

Рекомендации	СР
У амбулаторных больных для контроля болевого синдрома в послеоперационном периоде следует использовать комбинацию НПВС или парацетамола с местными анестетиками	В
По возможности избегайте назначения опиатов	В

5.3.7.2. Пациенты пожилого и старческого возраста

Восприятие боли у пожилых больных, по-видимому, снижено, и потребность в аналгезии также с возрастом снижается [46, 47]. Пациенты пожилого и старческого возраста могут также страдать эмоциональными и когнитивными расстройствами, такими как депрессия и слабоумие, которые могут влиять на эффективность противоболевой терапии [48].

Послеоперационный делирий среди пожилых пациентов – довольно частое осложнение, а причины, вызывающие его, мультифакторны. Это может быть связано с введением петидина [49].

Мультиmodalная аналгезия в послеоперационном периоде может быть методом выбора у пожилых больных, так как требуемые дозы противоболевых препаратов ниже обычных. Однако необходимо быть бдительным в отношении развития побочных реакций, так как имеется тенденция к повышению их встречаемости у больных пожилого и старческого возраста [50] (уровень доказательности 2b).

Эпидуральное обезболивание уменьшает риск развития послеоперационного делирия и респираторных осложнений у пожилых больных [51] (уровень доказательности 2b).

Рекомендация	СР
Мультиmodalная и эпидуральная аналгезия – наиболее предпочтительный вариант контроля над болевым синдромом в послеоперационном периоде у пожилых больных, так как эти методы ассоциированы с меньшим числом осложнений	В

5.3.7.3. Пациенты с ожирением

Тучные пациенты, по-видимому, относятся к группе повышенного риска развития послеоперационных осложнений, например со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой системы, а также тромбозоэмболических событий, раневых инфекций [52, 53]. Поскольку введение опиатов пациентам с ожирением связано

с риском внезапной остановки дыхания, комбинация НПВС или парацетамола с местными анестетиками в виде эпидуральной анестезии может быть наиболее безопасным вариантом обезболивания [54, 55] (уровень доказательности 2b).

При абсолютных показаниях возможно назначение опиатов, которые должны использоваться с осторожностью и тщательным титрованием дозы с целью предотвращения угнетения дыхательного центра [55]. Для улучшения насыщения тканей кислородом следует применять оксигенотерапию в послеоперационном периоде [56].

Рекомендации	СР
У полных пациентов следует избегать назначения в послеоперационном периоде опиатов, если они абсолютно не показаны	В
Предпочтительно использование комбинации эпидуральной анальгезии с НПВС или парацетамолом	В

5.3.7.4. Другие группы

Больные в критическом состоянии и пациенты с когнитивными нарушениями составляют особенно трудный контингент при подборе противоболевой терапии. Регионарная или мультимодальная анальгезия может быть более эффективной у таких больных из-за уменьшения доз вводимых препаратов, а методы, требующие определенных поведенческих вмешательств и управления пациентом, неприемлемы [1] (уровень доказательности 3).

Рекомендация	СР
Нет достаточно данных, свидетельствующих о необходимости специфического контроля над болью в послеоперационном периоде у тяжелобольных и больных с когнитивными нарушениями	В

5.3.8. Команды противоболевой терапии в послеоперационном периоде

Важность эффективного послеоперационного контроля над болью привела к образованию команд по борьбе с острой болью в послеоперационном периоде, которые состоят из персонала по уходу, фармацевтов, персонала под руководством анестезиолога. Показано, что такая деятельность улучшает эффективность обезболивания, уменьшает частоту осложнений, связанных с приемом анальгетических препаратов, повышают удовлетворение больного обезболиванием и уменьшают стоимость лечения и уровень заболеваемости [57] (уровень доказательности 2b). Улучшение контроля над болью может привести к более короткому сроку госпитализации и меньшему количеству незапланированных повторных госпитализаций после амбулаторных вмешательств [60] (уровень доказательности 3).

5.4. Специфическая анальгетическая терапия после различных урологических операций

5.4.1. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ДЛТ)

Это минимально инвазивный вариант лечения, в течение и после которого 33–59% пациентов не нуждаются в обезболивании [61–63] (уровень доказательности 2b). Так как боль в послеоперационном периоде редко бывает сильной, достаточно назначения пероральных препаратов.

План обезбоживания

- Предоперационная оценка: см. разд. 5.3.2.
- Во время операции: накоплен опыт в отношении применения алфентанила (0,5–1,0 мг/70 кг в/в), который вводится во время ДЛТ. НПВС или мидозалам, применяемые за 30–45 мин до манипуляции, снижают потребность в опиатах во время процедуры (уровень доказательности 2b). При премедикации диклофенаком (100 мг ректально) только 18% пациентов нуждались в петидине во время ДЛТ [64]. После премедикации мидозаламом (5 мг, перорально), у 70% пациентов боль была полностью купирована во время процедуры, а при добавлении бупренорфина число таких больных возросло до 87% [65]. После премедикации мидозаламом (2 мг в/в, за 5 мин до манипуляции) назначение диклофенака или трамадола оказалось более безопасным и эффективным, так как они обладают меньшим числом побочных эффектов, чем фентанил [66] (уровень доказательности 1b). Другим эффективным режимом анальгезии во время операции является назначение фентанила (1 мкг/кг в/в [67]), или суфентанила, или ремифентанила. Эти препараты обычно назначаются анестезиологом из-за риска развития угнетения дыхания, которое встречается значительно реже после процедуры при назначении ремифентанила вместо суфентанила (20% против 53%) [68, 69] (уровень доказательности 1b).
- После операции: НПВС, метамизол, парацетамол, кодеин и комбинированные препараты парацетамола или трамадола могут быть назначены «по необходимости» или на непрерывной основе

(табл. 16). Если боль носит более серьезный характер или персистирует, необходимо провести обследование для исключения гидронефроза или гематомы.

Таблица 16. Назначение анальгетиков после ДЛТ

Препарат	Доза, мг	Путь введения	Частота (макс.)
Диклофенак	50	Пероральный	3 раза в день
Диклофенак	100	Ректально	Каждые 16 ч
Метамизол	500–1000	Пероральный	4 раза в день
Парацетамол	500–1000	Пероральный	4 раза в день
Трамадол	50–100	Пероральный	4 раза в день

Рекомендации	СР
Анальгетики следует давать по необходимости во время и после ДЛТ, так как не все пациенты нуждаются в обезболивании	В
Премедикация НПВС или мидозоломом часто уменьшает потребность в опиатах в процессе процедуры	В
Во время ДЛТ можно применять в/в опиаты в комбинации с седативными препаратами	С
После ДЛТ предпочтительны анальгетики со спазмолитическим действием	С

5.4.2. Эндоскопические процедуры

5.4.2.1. Трансуретральные операции

Эти операции обычно выполняются под спинальной анестезией (эпидуральным или субарахноидальным блоком), при этом больные находятся в сознании или в легкой седации, и обычно обезболивание обеспечивается в течение 4–6 ч после операции.

Боль обычно вызвана наличием уретрального катетера или двойного J-стента в мочеточнике после уретероскопии, она имитирует синдром иррадирующего мочевого пузыря.

Препараты с антимускариновым эффектом, как показано, потенцируют эффект опиатов [70] (уровень доказательности 1b).

План аналгезии

- Предоперационная оценка (см. разд. 5.3.2.).
- Во время операции: спинальная (интратекальная или эпидуральная) анестезия обеспечит адекватное обезболивание во время операции и первые 4–6 ч после операции.
- После операции: по истечении 4–6 ч показано назначение пероральных анальгетиков умеренной интенсивности действия, таких как НПВС или парацетамол ± кодеин или более сильных опиатов, также перорально. В случае чувства дискомфорта в мочевом пузыре вследствие установки мочевого катетера эффективно назначение метамизола (перорально или в/в), петидина (в/в) или пиритрамида (в/в).

Назначение препаратов с антимускариновым действием, таких как оксибутинин (5 мг, перорально, 3 раза в день), может быть эффективно и способно уменьшить потребность в опиатах [70] (уровень доказательности 1b) (табл. 17).

Таблица 17. Назначение анальгетиков после трансуретральных процедур

Препарат	Доза, мг	Путь введения	Частота (макс.)
Диклофенак	50	Пероральный	3 раза в день
Диклофенак	100	Ректально	Каждые 16 ч
Метамизол	500–1000	Пероральный или в/в	4 раза в день
Парацетамол	500–1000	Пероральный или в/в	4 раза в день
Трамадол	50-100	Пероральный в/м, п/к или в/в	4 раза в день

Пиритрамид	15	в/в или п/к	4 раза в день
Петидин	25–100	Пероральный в/м, п/к или в/в	4–6 раз в день
Морфин	10	в/м	8 раз в день

Рекомендации	СР
В послеоперационном периоде предпочтительно назначать анальгетики со спазмолитическим действием или слабые опиаты	С
Антимускариновые препараты могут помочь в снижении дискомфорта, связанного с нахождением уретрального катетера	В
Антимускариновые препараты могут снизить потребность в опиатах	В

5.4.2.2. Чрескожные эндоскопические процедуры

План обезболивания почти такой же, как и при трансуретральных вмешательствах.

Кожу можно инфильтрировать местными анестетиками, например 10 мл 0,5% раствора бупивакаина.

Проведение общей анестезии требуется при выполнении процедуры в условиях неудобного лежачего положения больного («скрученное» положение) и при большой продолжительности операции.

5.4.2.3. Лапароскопические операции

Эти операции выполняются под общей анестезией, в связи с чем невозможно применять пероральные формы анальгетиков в течение 4–6 ч после операции, поэтому необходимо использовать в/в обезболивание.

После этого можно назначать пероральные или системные анальгетики в зависимости от работы кишечника.

Специфическое осложнение лапароскопической холецистэктомии – развитие боли в плече в результате раздражения диафрагмы пневмоперитонеумом. Эта проблема, по-видимому, зависит от величины внутрибрюшного давления во время вмешательства, поскольку уменьшение давления углекислого газа приводит к снижению выраженности боли в плече после операции [71–73] (уровень доказательности 1b). Аналогичная ситуация характерна для некоторых урологических лапароскопических операций, проводимых чрезбрюшинным доступом.

План обезболивания

- Предоперационная оценка (см. разд. 5.3.2).
- Во время операции: опиаты в/в ± НПВС или метамизол назначаются анестезиологом. Инфильтрация местными анестетиками в места введения троакаров снижает интенсивность болевого синдрома после лапароскопии [74].
- После операции: очень эффективно непосредственно после операции в/в введение системных опиатов «по необходимости» (также в/м или п/к).

Применение НПВС (например, парацетамол и/или метамизол) и инфильтрация местными анестетиками (мультимодальная концепция терапии) могут привести к уменьшению потребности в опиатах [74, 75] (табл. 18).

Таблица 18. Список препаратов, применяемых после лапароскопических операций

Препарат	Доза, мг	Путь введения	Частота (макс.)
Метамизол	500–1000	Пероральный или в/в	4 раза в день
Парацетамол	500–1000	Пероральный или в/в	4 раза в день
Трамадол	50–100	Пероральный, в/м, п/к или в/в	4 раза в день
Пиритрамид	15	в/в или п/к	4 раза в день
Морфин	10	Интермиттирующее в/м	8 раз в день

Морфин	1 мг болюс	в/в	КПА, закрытый интервал 5 мин
Диклофенак	50	Пероральный	3 раза в день
Диклофенак	100	Ректально	Каждые 16 ч

Рекомендации	СР
Низкое внутрибрюшное давление и хорошая десуфляция в конце процедуры снижают интенсивность послеоперационной боли	А
Применения НПВС часто бывает достаточно для послеоперационного контроля над болью	В
НПВС снижают потребность в опиатах	В

5.4.3. Открытая хирургия

5.4.3.1. Небольшие операции на мошонке/половом члене и через паховый доступ

Эти 2 типа хирургических операций относительно небольшие, и почти все пациенты в состоянии после операции перорально принимать обезболивающие препараты (табл. 19). Операция часто выполняется как амбулаторная процедура под местной анестезией или при помощи блокады подвздошно-пахового или подвздошно-гипогастрального нерва.

Таблица 19. Выбор анальгетиков после небольших операций на мошонке/половом члене и в паховой области

Препарат	Доза, мг	Путь введения	Частота (макс.)
Диклофенак	50	Пероральный	3 раза в день
Диклофенак	100	Ректально	Каждые 16 ч
Парацетамол	1000	Пероральный	4 раза в день
Метамизол	500–1000	Пероральный	4 раза в день
Трамадол	50–100	Пероральный	4 раза в день

Рекомендации	СР
Для контроля над болью в послеоперационном периоде следует использовать мультимодальную анальгезию в комбинации с НПВС или парацетамолом + местные анестетики	В
По возможности следует избегать назначения опиатов амбулаторным больным	С

5.4.3.2. Трансвагинальная хирургия

При данных типах операций применяется местная, общая или регионарная анестезия. Препараты, которые можно применять в послеоперационном периоде, представлены в табл. 20.

Таблица 20. Выбор анальгетиков после трансвагинальных урологических операций

Препарат	Доза, мг	Путь введения	Частота (макс.)
Диклофенак	50	Пероральный	3 раза в день
Диклофенак	100	Ректально	Каждые 16 ч
Парацетамол	1000	Пероральный	4 раза в день
Метамизол	500–1000	Пероральный или в/в	4 раза в день
Трамадол	50–100	Пероральный	4 раза в день
Пиритрамид	15	В/в или п/к	4 раза в день
Петидин	25–100	Пероральный в/м, п/к или в/в	4–6 раз в день
Морфин	10	В/м	8 раз в день

Рекомендации	СР
Применение НПВС достаточно эффективно при небольших или средних операциях	В
НПВС снижают потребность в опиатах	В

5.4.3.3. Открытые операции через промежностный доступ

План обезболивания

- Предоперационная оценка (см. разд. 5.3.2).
- Во время операции: обычно используется общая анестезия, особенно при промежностной РПЭ, так как больной находится в неудобном модифицированном литотомическом положении. Иногда устанавливается интратекальный (эпидуральный) катетер для интрапослеоперационного контроля за болью.
- После операции обычно используется непрерывное эпидуральное введение комбинации опиатов и местного обезболивающего средства или КПА (табл. 21). В случае необходимости в системных опиатах желательно использовать их в комбинации с НПВС, чтобы уменьшить их дозу и побочные эффекты. Когда пациент будет в состоянии принимать пероральные формы анальгетиков, можно назначить метамизол перорально или парацетамол ± кодеин.

Таблица 21. Выбор анальгетиков после обширных операций через промежностный доступ

Препарат	Доза, мг	Путь введения	Частота (макс.)
Бупивакаин 0,25% + фентанил 2 мкг/мл	5–15 мл/ч	Длительные эпидуральные инфузии	Не применимо
Морфин	1 мг	В/в	Струйно, КПА, закрытый интервал 5 мин
Метамизол	500–1000	Пероральный или в/в	4 раза в день
Парацетамол	500–1000	Пероральный или в/в	4 раза в день
Трамадол	50–100	Пероральный	4 раза в день
Пиритрамид	15 мг	В/в или п/к	4 раза в день
Диклофенак	50	Пероральный	3 раза в день
Диклофенак	100	Ректально	Каждые 16 ч

5.4.3.4. Чрезбрюшинный доступ

План обезболивания

- Предоперационная оценка (см. разд. 5.3.2).
- Во время операции: могут применяться общая анестезия и методы регионарного обезболивания, иногда может быть установлен интраплевральный катетер.
- После операции: непрерывное эпидуральное введение комбинации опиатов и местных анестетиков (табл. 22). Как только пациент будет в состоянии принимать пероральные формы анальгетиков (зависит от состояния перистальтики), метамизол, парацетамол ± кодеин или трамадол. Мульти-modalный подход (комбинация НПВС с опиатами, стратегия кратчайшего пути, минимальный срок установки страховых дренажей и уретрального катетера) целесообразен для сокращения потребности в обезболивании [76].

В табл. 22 показаны анальгетики, которые можно назначать после чрезбрюшинных операций.

Таблица 22. Список анальгетиков, применяющихся после чрезбрюшинных доступов

Препарат	Доза, мг	Путь введения	Частота (макс.)
Бупивакаин 0,25% + фентанил 2 мкг/мл	5–15 мл/ч	Длительные эпидуральные инфузии	Не применимо
Морфин	1 мг	В/в	Струйно, КПА, закрытый интервал 5 мин
Метамизол	500–1000	Пероральный или в/в	4 раза в день
Парацетамол	500–1000	Пероральный или в/в	4 раза в день

Трамадол	50–100	Пероральный, в/м, п/к или в/в	4 раза в день
Пиритрамид	15 мг	В/в или п/к	4 раза в день
Диклофенак	50	Пероральный	3 раза в день
Диклофенак	100	Ректально	Каждые 16 ч

Рекомендации	СР
Наиболее эффективный метод для системного введения опиатов – КПА (см. разд. 5.3.4.5), которая повышает удовлетворенность обезболиванием и снижает риск респираторных осложнений	А
Эпидуральное обезбоживание, особенно ЭАКП, обеспечивает превосходный эффект в послеоперационном периоде, уменьшая частоту осложнений и улучшая удовлетворение обезболиванием больного. Это более предпочтительный метод анальгезии по сравнению с системным обезбоживанием (см. разд. 5.3.5.2 и 5.3.5.3)	А

5.4.3.5. Надлонная и позадилонная внебрюшинная лапаротомия

После операции обычно можно применять пероральные анальгетики раньше, чем после чрезбрюшинных операций. Можно использовать пероральные формы опиатов, метамизол и/или парацетамол ± НПВС.

План обезбоживания

- Предоперационная оценка (см. разд. 5.3.2).
- Во время операции: общая анестезия и методы регионарного обезбоживания.
- После операции: непрерывное эпидуральное введение комбинации опиатов и местных анестетиков (табл. 23). Как только пациент будет в состоянии принимать анальгетики перорально, можно назначать метамизол, парацетамол ± кодеин ± НПВС.

В табл. 23 перечисляются препараты, применяемые после данных типов операций.

Таблица 23. Анальгетики, применяемые после надлонной/позадилонной внебрюшинной лапаротомии

Препарат	Доза, мг	Путь введения	Частота (макс.)
Бупивакаин 0,25% + фентанил 2 мкг/мл	5–15 мл/ч	Длительные эпидуральные инфузии	Не применимо
Морфин	1 мг	В/в	Струйно, КПА, закрытый интервал 5 мин
Метамизол	500–1000	Пероральный или в/в	4 раза в день
Парацетамол	500–1000	Пероральный или в/в	4 раза в день
Трамадол	50–100	Пероральный	4 раза в день
Пиритрамид	15 мг	В/в или п/к	4 раза в день
Диклофенак	50	Пероральный	3 раза в день
Диклофенак	100	Ректально	Каждые 16 ч

5.4.3.6. Ретроперитонеальный доступ – боковой разрез – торакоабдоминальный доступ

План обезбоживания

- Предоперационная оценка (см. разд. 5.3.2).
- Интраоперационно: общая анестезия и методы регионарного обезбоживания; иногда устанавливается внутривенный катетер.
- После операции: непрерывное эпидуральное введение комбинации опиатов и местных анестетиков дает достоверно лучшие показатели контроля над болевым синдромом по сравнению с в/в обезбоживанием [77, 78] (табл. 24).

Если эпидуральное обезболивание провести невозможно или пациент от него отказывается, рекомендуется КПА. Как только пациент будет в состоянии принимать пероральные формы анальгетиков (зависит от моторной функции кишечника), можно добавить парацетамол ± кодеин или метамизол (для уменьшения потребности в опиатах) или назначить их в монорежиме.

Таблица 24. Препараты, применяемые после операций с боковым ретроперитонеальным доступом

Препарат	Доза, мг	Путь введения	Частота (макс.)
Бупивакаин 0,25% + фентанил 2 мкг/мл	5–15 мл/ч	Длительные эпидуральные инфузии	Не применимо
Морфин	1 мг	в/в	Струйно, КПА, закрытый интервал 5 мин
Метамизол	500–1000	Пероральный или в/в	4 раза в день
Парацетамол	500–1000	Пероральный или в/в	4 раза в день
Трамадол	50–100	Пероральный	4 раза в день
Пиритрамид	15 мг	В/в или п/к	4 раза в день
Диклофенак	50	Пероральный	3 раза в день
Диклофенак	100	Ректально	Каждые 16 ч

Рекомендация	СР
Эпидуральное обезболивание, особенно ЭАКП, обеспечивает эффективное обезболивание в послеоперационном периоде, уменьшая частоту осложнений и улучшая удовлетворение больного обезболиванием. Это более предпочтительный метод анальгезии по сравнению с системным обезболиванием (см. разд. 5.3.5.2 и 5.3.5.3)	А

5.5. Дозы и методы введения некоторых основных анальгетиков

5.5.1. НПВС

Таблица 25. Дозы и пути введения НПВС

Препарат	Путь введения	Разовая доза, мг	Максимальная суточная доза, мг
Диклофенак	Пероральный	50–75	150
Диклофенак	Ректально	100	150
Ибупрофен	Пероральный	200–800	2 400

5.5.2. НПВС с антипиретическим эффектом

Таблица 26. Дозы и пути введения антипиретиков

Препарат	Путь введения	Разовая доза, мг	Максимальная суточная доза, мг
Парацетамол	Пероральный	500–1000	4000 (50 мг/кг)
Парацетамол	В/в	1000	4000 (50 мг/кг)
Метамизол	Пероральный	500–1000	4000
Метамизол	В/в	1000–2500	5000

5.5.3. Селективные ингибиторы ЦОГ-2

Таблица 27. Дозы и пути введения селективных ингибиторов ЦОГ-2

Препарат	Путь введения	Разовая доза, мг	Максимальная суточная доза, мг
Целекоксиб	Пероральный	100–200	400

5.5.4. Опиаты

Таблица 28. Дозы и пути введения опиатов

Препарат	Путь введения	Доза, мг	Частота (макс.)
Трамадол	Пероральный	50	400–600
Трамадол	В/в	50–100	400–600
Дигидрокодеин	Пероральный	60–120	240
Пиритрамид	В/в	7,5–22,5	90
Пиритрамид	В/в	1–2	300
Пиритрамид	П/к и в/м	15–30	120
Петидин	Пероральный	25–150	500
Петидин	Ректально	100	500
Петидин	П/к и в/м	25–150	500
Петидин	В/в	25–100	500
Морфин*	Пероральный	Начинать с 10 мг	Нет максимальной дозы
Морфин*	Ректально	Начинать с 10 мг	Нет максимальной дозы
Морфин*	П/к и в/м	Начинать с 5 мг	Нет максимальной дозы
Морфин*	В/в	Начинать с 2 мг	Нет максимальной дозы
Морфин*	В/в (ПКА)	0,5–2,5 мг болюс 10–15 мин блокада	Нет максимальной дозы

*Сильные опиаты в действительности не ограничены максимальной дозой (исключение ренорфин). Дозу необходимо титровать в зависимости от степени обезболивания и индивидуальной переносимости препарата, в частности, угнетения дыхания (см. разд. 5.3.4.4).

5.6. Периоперационное купирование боли у детей

5.6.1. Периоперационные сложности

Главными дооперационными проблемами у детей являются страх операции, нервозность, связанная с отделением от родителей, боль, вызванная вмешательствами, например венозным доступом. Вопреки всеобщему мнению присутствие родителей во время проведения анестезии не снижает нервозность детей [79] (уровень доказательности 1a). Дооперационное пероральное применение морфина сульфата в дозировке 0,1 мг/кг может помочь предотвратить плач ребенка и, таким образом, снизить потребление кислорода и вазоконстрикцию сосудов легких (табл. 29). Применение крема EMLA (лидокаин 2,5%, прилокаин 2,5%) перед венозным доступом помогает снизить боль [80] (уровень доказательности 1a). Атропин в дозировке 0,01–0,02 мг/кг, в/в, в/м, перорально или ректально предотвращает развитие рефлекторной брадикардии во время проведения анестезии.

Таблица 29. Лекарственные препараты, используемые для премедикации у детей

Препарат	Дозировка	Путь введения	Класс лекарственного вещества
Кетамин	6 мг/кг	Пероральный, интраназальный, в/м	Антагонист НМДА
Мидазолам	0,5 мг/кг	Пероральный, интраназальный, ректальный	Бензодиазепины
Дексмедетомидин	4 нг/кг	Пероральный, интраназальный	Агонисты альфа2-адренорецепторов

Клонидин	4 нг/кг	Пероральный	Агонисты альфа2-адренорецепторов
Пентобарбитал	4–6 мг/кг	в/м	Барбитураты
Хлорала гидрат	50–100 мг/кг	Пероральный	Барбитураты
Метогекситал	25–30 мг/кг	Ректальный	Барбитураты

Рекомендация	СР
Локальное применение EMLA значительно снижает боль у детей при венозном доступе	А

5.6.2. Послеоперационная аналгезия

Послеоперационно применяют парацетамол, НПВС, опиоиды и их комбинации в соответствии с тяжестью хирургического вмешательства (табл. 30).

Таблица 30. Дозы анальгетиков, которые применяют у детей для купирования послеоперационной боли

Препарат	Дозировка	Путь введения	Тяжесть хирургического вмешательства
Парацетамол	10–15 мг/кг каждые 4 ч 20–30 мг/кг каждые 6 ч	Пероральный Ректальный	Умеренная Умеренная
Ибупрофен	10–15 мг/кг каждые 6 ч	Пероральный, в/в, ректальный	Умеренная, средняя
Напроксен	6–8 мг/кг каждые 8–12 ч	Пероральный, в/в, ректальный	Умеренная, средняя
Кодеин	0,5–1 мг/кг каждые 3–4 ч	Пероральный	Умеренная, средняя
Морфин	0,1 мг/кг каждые 2–4 ч, инфузия: 0,03 мг/кг/ч 0,3 мг/кг каждые 3–4 ч	В/в, п/к Пероральный	Средняя, значительная
Оксикодон	0,1–0,2 мг/кг каждые 3–4 ч	Пероральный	Средняя
Гидроморфин	0,04–0,08 мг/кг каждые 3–4 ч	Пероральный	Средняя
Трамадол	1 мг/кг каждые 4–6 ч	В/в	Средняя, значительная
Петидин	2–3 мг/кг каждые 3–4 ч	В/в	Средняя, значительная

Применение в послеоперационном периоде ингибиторов ЦОГ-2 у детей остается спорным. КПА может безопасно применяться у детей старше 6 лет. Аналгезия, контролируемая медсестрой, эффективна у новорожденных и детей, у которых невозможен КПА [81]. Также успешно применяются методы локорегионарной анестезии, такие как инфильтрация раны, нервный блок, каудальная и эпидуральная аналгезия [82, 83]. Наиболее часто применяемые лекарственные препараты – бупивакаин и ропивакаин (табл. 31). Большой объем препарата с низкой концентрацией, как полагают, более эффективен, чем меньший объем, но с высокой концентрацией [84] (уровень доказательности 1а). Добавление опиоидов, кетамин или клонидина повышает продолжительность анальгетического эффекта и снижает потребность в препаратах облегчающего действия, что обеспечивает более эффективное купирование болевого синдрома, чем применение только местных анестетиков в каудальной аналгезии [85–87].

Таблица 31. Дозировки препаратов при эпидуральной анестезии

Лекарственный препарат	Струйное введение детям в возрасте от 0 до 12 мес	Струйное введение детям в возрасте после 1 года	Капельное введение детям в возрасте от 0 до 12 мес	Капельное введение детям в возрасте после 1 года
Бупивакаин	2 мг/кг	2,5 мг/кг	0,2 мг/кг/ч	0,4 мг/кг/ч
Ропивакаин	2,5 мг/кг	3,5 мг/кг	0,3 мг/кг/ч	0,6 мг/кг/ч

5.7. Литература

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an update report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2004 Jun;100(6):1573–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166580>
2. Rosenquist RW, Rosenberg J; United States Veterans Administration. Postoperative pain guidelines. *Reg Anesth Pain Med* 2003 Jul-Aug;28(4):279–88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12945020>
3. Neugebauer EA, Wilkinson RC, Kehlet H, et al. PROSPECT Working Group. PROSPECT: a practical method for formulating evidence-based expert recommendations for the management of postoperative pain. *Surg Endosc* 2007 Jul;21(7):1047–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17294309>
4. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS et al. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003 Aug;97(2):534–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873949>
5. Pavlin DJ, Chen C, Penaloza DA et al. Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002 Sep;95(3):627–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12198050>
6. Wu CL, Naqibuddin M, Rowlingson AJ et al. The effect of pain on health-related quality of life in the immediate postoperative period. *Anesth Analg* 2003 Oct;97(4):1078–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14500161>
7. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000 Oct;93(4):1123–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020770>
8. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000 Jul;85(1):109–17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10927999>
9. Sydow FW. The influence of anesthesia and postoperative analgesic management of lung function. *Acta Chir Scand Suppl* 1989;550:159–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2652967>
10. Warltier DC, Pagel PS, Kersten JR. Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 2000 Jan;92(1):253–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638923>
11. Rosenfeld BA. Benefits of regional anesthesia on thromboembolic complications following surgery. *Reg Anesth* 1996 Nov-Dec;21(6 Suppl):9–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956414>
12. Livingston EH, Passaro EP Jr. Postoperative ileus. *Dig Dis Sci* 1990 Jan;35(1):121–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2403907>
13. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ* 2001 Feb;332:473–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11222424>
14. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001 Jul;87(1):62–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11460814>
15. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000 Oct;93(4):1123–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020770>
16. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001 Jul;87(1):88–98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11460816>
17. Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In *Handbook of Pain Assessment*. Turk DC and Melzack R, eds. NY: Guilford Press, 1992, pp. 135–151.
18. Herr K. Pain assessment in cognitively impaired older adults. *Am J Nurs* 2002 Dec;102(12):65–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12473932>
19. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000 Oct;93(4):1138–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020772>
20. Kissin I. Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996 May;84(5):1015–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8623993>
21. White PF. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002 Mar;94(3):577–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867379>
22. Souter AJ, Fredman B, White PF. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anesth Analg* 1994 Dec;79(6):1178–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7978444>

23. Brose WG, Cohen SE. Oxyhemoglobin saturation following cesarean section in patients receiving epidural morphine, PCA, or IM meperidine analgesia. *Anesthesiology* 1989 Jun;70(6):948–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2729636>
24. Fitzgerald GA. Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations. *Am J Cardiol* 2002 Mar;89(6A):26D–32D.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11909558>
25. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005 Mar;352(11):1092–102.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713943>
26. Schug SA, Sidebotham DA, Mc Guinnety M et al. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg* 1998 Aug;87(2):368–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9706932>
27. Bannwarth B, Demotes-Mainard F, Schaeffer T et al. Central analgesic effects of aspirin-like drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9(1):1–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768482>
28. Maj S, Centkowski P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Med Sci Monit* 2004 Sep;10(9):PI93–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15328493>
29. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002 Jul;58(4):265–74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12136373>
30. McQuay H, Moore A, Justins D. Treating acute pain in hospital. *BMJ* 1997 May;314(7093):1531–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9183203>
31. Walder B, Schafer M, Henzi I et al. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 Aug;45(7):795–804.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11472277>
32. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC et al. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth* 1993 May-Jun;5(3):182–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8318237>
33. Lehmann LJ, DeSio JM, Radvany T et al. Transdermal fentanyl in postoperative pain. *Reg Anesth* 1997 Jan-Feb;22(1):24–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9010943>
34. Rawal N, Langford RM. Current practices for postoperative pain management in Europe and the potential role of the fentanyl HCl iontophoretic transdermal system. *Eur J Anaesth* 2007 Apr;24(4):299–308.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17156510>
35. Yardeni IZ, Shavit Y, Bessler H et al. Comparison of postoperative pain management techniques on endocrine response to surgery: a randomised controlled trial. *Int J Surg* 2007 Aug;5(4):239–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660130>
36. Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G et al. Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 2000 Feb;92(2):433–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10691230>
37. Liu SS, Salinas FV. Continuous plexus and peripheral nerve blocks for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2003 Jan;96(1):263–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12505964>
38. Mulroy MF, Burgess FW, Emanuelsson BM. Ropivacaine 0,25% and 0,5%, but not 0.125% provide effective wound infiltration analgesia after outpatient hernia repair, but with sustained plasma drug-levels. *Reg Anesth Pain Med* 1999 Mar-Apr;24(2):136–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10204899>
39. Bianconi M, Ferraro L, Ricci R et al. The pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after spine fusion surgery. *Anesth Analg* 2004 Jan;98(1):166–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693613>
40. Gupta S, Maheshwari R, Dulara SC. Wound instillation with 0,25% bupivacaine as continuous infusion following hysterectomy. *Middle East J Anesthesiol* 2005 Oct;18(3):595–610.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16381265>
41. Bianconi M, Ferraro L, Traina GC et al. Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after joint replacement surgery. *Br J Anaesth* 2003 Dec;91(6):830–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633754>

42. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002 Jun;183(6):630–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095591>
43. Beauregard L, Pomp A, Choiniere M. Severity and impact of pain after day-surgery. *Can J Anesth* 1998 Apr;45(4):304–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9597202>
44. Rawal N, Hylander J, Nydahl PA et al. Survey of postoperative analgesia following ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 Sep;41(8):1017–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9311400>
45. Crews JC. Multimodal pain management strategies for office-based and ambulatory procedures. *JAMA* 2002 Aug;288(5):629–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12150675>
46. Gibson SJ, Helme RD. Age-related differences in pain perception and report. *Clin Geriatr Med* 2001 Aug;17(3):433–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11459714>
47. Gloth FM 3rd. Geriatric pain. Factors that limit pain relief and increase complications. *Geriatrics* 2000 Oct;55(10):46–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054950>
48. Pickering G, Jourdan D, Eschaliere A et al. Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception. *Gerontology* 2002 Mar-Apr;48(2):112–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867935>
49. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994 Nov;272(19):1518–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966844>
50. Gloth FM 3rd. Principles of perioperative pain management in older adults. *Clin Geriatr Med* 2001 Aug;17(3):553–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11459721>
51. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE et al. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg* 1998 Apr;86(4):781–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9539601>
52. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2000 Jul;85(1):91–108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10927998>
53. Choban PS, Flancabaum L. The impact of obesity on surgical outcomes: a review. *J Am Coll Surg* 1997 Dec;185(6):593–603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9404886>
54. Choi YK, Broolin RE, Wagner BK et al. Efficacy and safety of patient-controlled analgesia for morbidly obese patients following gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2000 Apr;10(2):154–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10782177>
55. Cullen DJ. Obstructive sleep apnea and postoperative analgesia: a potentially dangerous combination. *J Clin Anesth* 2001 Mar;13(2):83–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331164>
56. Rosenberg J, Pedersen MH, Gebuhr P et al. Effect of oxygen therapy on late postoperative episodic and constant hypoxemia. *Br J Anaesth* 1992 Jan;68(1):18–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1739560>
57. Rawal N. 10 years of acute pain services: achievements and challenges. *Reg Anesth Pain Med* 1999 Jan-Feb;24(1):68–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9952098>
58. Stamer UM, Mpasios N, Stuber F et al. A survey of acute pain services in Germany and a discussion of international survey data. *Reg Anesth Pain Med* 2002 Mar-Apr;27(2):125–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11915057>
59. Miaskowski C, Crews J, Ready LB et al. Anesthesia-based pain services improve the quality of postoperative pain management. *Pain* 1999 Mar;80(1–2):23–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10204714>
60. Fancourt-Smith PF, Hornstein J, Jenkins LC. Hospital admissions from the Surgical Day Case Centre of Vancouver General Hospital 1977–1987. *Can J Anesth* 1990 Sep;37(6):699–704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2208546>
61. Kraebber DM, SA Torres. Extracorporeal shock wave lithotripsy: review of the first 100 cases at the Kidney Stone Center of Southeast Georgia. *South Med J* 1988 Jan;81(1):48–51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336800>
62. Liston TG, Montgomery BS, Bultitude MI et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy with the Storz Modulith SL20: the first 500 patients. *Br J Urol* 1992 May;69(5):465–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1623372>

63. Voce S, Dal Pozzo C, Arnone S et al. 'In situ' echo-guided extracorporeal shock wave lithotripsy of ureteral stones. Methods and results with Dornier MPL 9000. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27(4):469–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8159919>
64. Tauzin-Fin P, Saumtally S, Houdek MC et al. [Analgesia by sublingual buprenorphine in extracorporeal kidney lithotripsy]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12(3):260–4. [article in French]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8250363>
65. Dawson, C, Vale JA, Corry DA et al. Choosing the correct pain relief for extracorporeal lithotripsy. *Br J Urol* 1994 Sep;74(3):302–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7953259>
66. Ozcan S, Yilmaz E, Buyukkocak U et al. Comparison of three analgesics for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(4):281–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12201921>
67. Irwin MG, Campbell RC, Lun TS et al. Patient maintained alfentanil target-controlled infusion for analgesia during extracorporeal shock wave lithotripsy. *Can J Anesth* 1996 Sep;43(9):919–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874909>
68. Beloeil H, Corsia G, Coriat P et al. Remifentanil compared with sufentanil during extra-corporeal shock wave lithotripsy with spontaneous ventilation: a double-blind, randomized study. *Br J Anaesth* 2002 Oct;89(4):567–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393357>
69. Medina HJ, Galvin EM, Dirx M et al. Remifentanil as a single drug for extracorporeal shock wave lithotripsy: a comparison of infusion doses in terms of analgesic potency and side effects. *Anesth Analg* 2005 Aug;101(2):365–70, table of contents.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16037145>
70. Tauzin-Fin P, Sesay M, Svartz L et al. Sublingual oxybutynin reduces postoperative pain related to indwelling bladder catheter after radical retropubic prostatectomy. *Br J Anaesth* 2007 Oct;99(4):572–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17681969>
71. Lindgren L, Koivusalo AM, Kellokumpu I. Conventional pneumoperitoneum compared with abdominal wall lift for laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1995 Nov;75(5):567–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7577282>
72. Sarli L, Costi R, Sansebastiano G et al. Prospective randomized trial of low-pressure pneumoperitoneum for reduction of shoulder-tip pain following laparoscopy. *Br J Surg* 2000 Sep;87(9):1161–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971421>
73. Barczynski M, Herman RM. A prospective randomized trial on comparison of low-pressure (LP) and standard-pressure (SP) pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003 Apr;17(4):533–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12582754>
74. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology* 2006 Apr;104(4):835–46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16571981>
75. Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2002 Jul;16(7):1121–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12015619>
76. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002 Jun;183(6):630–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095591>
77. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003 Nov;290(18):2455–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14612482>
78. Wu CL, Cohen SR, Richman JM et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2005 Nov;103(5):1079–88; quiz 1109–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249683>
79. Chundamala J, Wright JG, Kemp SM. An evidence-based review of parental presence during anesthesia induction and parent/child anxiety. *Can J Anaesth* 2009 Jan;56(1):57–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19247779>
80. Müller C, A lignocaine-prilocaine cream reduces venipuncture pain. *Ups J Med Sci* 1985;90(3):293–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3913095>
81. Monitto CL, Greenberg RS, Kost-Byerly S et al. The safety and efficacy of parent-/nurse-controlled analgesia in patients less than six years of age. *Anesth Analg* 2000 Sep;91(3):573–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960379>

82. Matsota P, Papageorgiou-Brousta M, Kostopanagiotou G. Wound infiltration with levobupivacaine: an alternative method of postoperative pain relief after inguinal hernia repair in children. *Eur J Pediatr Surg* 2007 Aug;17(4):270–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17806025>
83. Merguerian PA, Sutters KA, Tang E et al. Efficacy of continuous epidural analgesia versus single dose caudal analgesia in children after intravesical ureteroneocystostomy. *J Urol* 2004 Oct;172(4 Pt 2):1621–5; discussion 1625.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371775>
84. Hong JY, Han SW, Kim WO et al. A comparison of high volume/low concentration and low volume/high concentration ropivacaine in caudal analgesia for pediatric orchiopey. *Anesth Analg* 2009 Oct;109(4):1073–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762734>
85. Akbas M, Titiz TA, Ertugrul F et al. Comparison of the effect of ketamine added to bupivacaine and ropivacaine, on stress hormone levels and the duration of caudal analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 Nov;49(10):1520–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16223400>
86. Tripi PA, Palmer JS, Thomas S et al. Clonidine increases duration of bupivacaine caudal analgesia for ureteroneocystostomy: a double-blind prospective trial. *J Urol* 2005 Sep;174(3):1081-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094063>
87. Castillo-Zamora C, Castillo-Peralta LA, Nava-Ocampo AA. Dose minimization study of single-dose epidural morphine in patients undergoing hip surgery under regional anesthesia with bupivacaine. *Paediatr Anaesth* 2005 Jan;15(1):29–36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15649160>

6. НЕТРАВМАТИЧЕСКАЯ ОСТРАЯ БОЛЬ В БОКУ

6.1. Введение

Острая боль в боку – очень распространенная и сложная медицинская проблема. Конкременты мочеточника – наиболее частая причина нетравматической боли. Однако до 50 % случаев почечной колики вызваны не уролитолизом [1–3] (табл. 32).

Таблица 32. Основные урологические и неврологические причины боли в боку

Урологические причины	Неврологические причины
<ul style="list-style-type: none"> • Конкременты почек и мочеточников • Инфекция мочевых путей (пиелонефрит, пионефроз, абсцесс почки) • Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента • Патология сосудов почки (инфаркт почки, тромбоз почечной вены) • Папиллярный некроз • Внутри- и околопочечное кровоотечение • Перекрут яичка 	<ul style="list-style-type: none"> • Аневризма аорты • Патология желчного пузыря • Патология ЖКТ • Болезни поджелудочной железы • Гинекологическая патология • Патология скелетно-мышечной системы

6.2. Первичный диагностический подход

6.2.1. Симптомология

Данные анамнеза, включая температуру тела, и физикального исследования могут быть очень полезными при дифференциальной диагностике острой боли в боку [4].

- Почечная колика проявляется болью короткой продолжительности (< 12 ч), тошнотой, рвотой, болезненностью в поясничной области и гематурией (эритроциты > 10 000/мм³) [4].
- Из-за схожести симптомов и признаков необходимо сразу же дифференцировать острый необструктивный пиелонефрит и осложненное течение почечной колики.
 - Сопутствующая гипертермия (> 38 °С) является показанием для дополнительных методов исследования [5].
 - Рентгенологическую оценку ВМП необходимо проводить каждому пациенту с болями в боку и гипертермией для исключения обструкции мочевых путей независимо от сопутствующих симптомов, продолжительности заболевания и макро- или микроскопического исследования мочи.

- Это исследование также необходимо пациентам с острой болью в боку и единственной почкой (уровень доказательности 4).
- При острой боли в боку у пациентов с повышенным риском тромбоэмболии необходимо выявить (при наличии) инфаркт почки [6].
- При тщательном обследовании живота можно обнаружить аневризму брюшного отдела аорты, неправильная диагностика которой проводится у 30 % пациентов.
- Тромбоз почечной вены может манифестировать симптомами острой боли в боку, протеинурией, гематурией, гипотензией и почечной недостаточностью.
- Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента может привести к острой боли в боку или животе после приема большого количества жидкости, особенно у детей.
- Папиллярный некроз часто встречается при системных заболеваниях, таких как сахарный диабет или анальгетическая нефропатия: пассаж отторгнувшегося сосочка вниз по мочеточнику может вызвать боль в боку или гематурию.
- Всегда необходимо исключать перекрут яичка у детей с острой болью в животе/боку.
- Перекрут придатка яичка также может привести к боли в животе, иррадиирующей в бок.
- Спонтанное кровотечение или в самой почке, или в забрюшинное пространство может быть вызвано опухолью почки (включая ангиомиолипому), нарушением свертывающей или противосвертывающей систем крови; острая боль в боку – иногда первое проявление кровотечения.

Рекомендация	СР
Пациентам с фебрильным симптомом (≥ 38 °С) с острой болью в боку и/или с единственной почкой необходимо срочное визуализационное исследование	В

6.2.2. Лабораторное исследование

Всем пациентам с острой болью в боку необходимо провести анализ мочи (эритроциты, лейкоциты, бактерии или нитриты в моче), общий анализ крови и измерение креатинина сыворотки. В дополнение пациентам с фебрильным симптомом и с болью в боку необходимо исследование уровня С-реактивного протеина (СрП) и посев мочи на стерильность. Следует подозревать пиелонефрит ± обструктивную уропатию при лейкоцитозе свыше 15 000/мм³.

6.2.3. Дополнительные методы исследования

6.2.3.1. Ультразвуковое исследование (УЗИ)

УЗИ часто применяется при ведении пациентов с острой болью в боку. При обнаружении расширения лоханки и/или мочеточника в сочетании с визуализацией конкремента и отсутствием выброса мочи из мочеточника чувствительность в определении его расширения может достигать 96 % [7, 10, 11] (уровень доказательности 2a). Наряду с обзорным снимком брюшной полости УЗИ является приемлемым методом диагностики, если недоступна КТ [7, 12–16] (уровень доказательности 1b). Недостатки УЗИ: невозможность дифференцировать расширение от истинной обструкции и необходимость высокой квалификации персонала [12]. Чувствительность варьирует в пределах от 58 до 96 % у необученных специалистов в неотложном кабинете [15]. Тем не менее имеются убедительные доказательства того, что медицинский персонал, прошедший только базовую подготовку, может достаточно эффективно выявлять больных с потенциально жизнеугрожающими состояниями, такими как аневризма брюшной аорты, наличие свободной жидкости в брюшной полости, камни желчного пузыря и обструктивная уропатия [15]. По понятным причинам УЗИ – исследование выбора во время беременности.

6.2.3.2. Экскреторная урография (ЭУ)

ЭУ позволяет получить достоверную информацию по анатомии собирательной системы (расширение мочеточника и почечной лоханки) в 80–90 % случаев и выявить конкременты мочеточника в 40–60 % случаев. Прямое выявление конкрементов мочеточника достигается в 40–60 % случаев, в то время как непрямые признаки (например, расширение мочеточника и лоханки) делают возможным их выявление в 80–90 % случаев. Недостатки метода заключаются в том, что интерпретация при его применении может быть затруднена плохим качеством из-за несоответствующей подготовки кишечника, токсичности контрастного вещества, аллергических и анафилактических реакций, а также значительным воздействием излучения. В экстренных случаях следует избегать применения ЭУ из-за риска форникального разрыва.

6.2.3.3. Спиральная КТ без в/в усиления

КТ без в/в усиления имеет высокую чувствительность и специфичность при оценке острой боли в боку [7, 8] (уровень доказательности 1a).

Спиральная КТ (СКТ) без в/в усиления эффективней, так как позволяет определить конкременты мочеточника и с чувствительностью, и со специфичностью около 94–100 % независимо от размера конкремента, его локализации или химического состава, а также выявляет неврологические причины боли в боку приблизительно у трети всех пациентов, имеющих острую боль в боку. В дополнение ее выполнение не требует применения контрастного агента, и она позволяет сэкономить время [8, 9]. Необходимо проводить СКТ без в/в усиления или экскреторную урографию у пациентов, которым первично выполнялись другие методы визуализации, при сохраняющемся фебрилитете после 72 ч лечения для исключения осложняющих факторов (почечный, перинефральный или простатический абсцесс) [8, 9].

В таблице 33 показаны сравнительные результаты КТ без в/в усиления, УЗИ и ЭУ при оценке острой боли в боку и подозрении на уретеролитиаз [17–19].

На рисунке 2 представлена схема подхода к диагностике у пациентов при острой боли в боку, не связанной с травмой.

Рекомендации	СР
СКТ без в/в усиления – метод визуализации с наибольшей чувствительностью и специфичностью при оценке пациентов с острой болью в боку, не связанной с травмой	А
УЗИ может служить альтернативой СКТ без в/в усиления при начальном подходе к пациентам с острой болью в боку, не связанной с травмой	А

Таблица 33. Сравнительные результаты УЗИ и СКТ без в/в усиления и ЭК при оценке острой боли в боку и подозрении на конкремент мочеточника

Метод визуализации	Выполнение	Литература
КТ без в/в усиления	Чувствительность 100 %, специфичность 96 %, точность 98 %	[17]
Обзорная урография + УЗИ против КТ без в/в усиления	КТ без в/в усиления: чувствительность и специфичность 100 % УЗИ: чувствительность 100 %, специфичность 90 %	[18]
КТ с низкой дозой облучения без в/в усиления по сравнению с обзорной урографией	КТ с низкой дозой облучения: чувствительность 97 %, специфичность 96 % Имеет преимущество перед ЭУ	[19]

6.3. Начальное неотложное лечение

6.3.1. Системное обезбоживание

Купирование болевого синдрома – обычно самое неотложное лечебное мероприятие [20, 21]:

- Внутривенное введение НПВС в большинстве случаев очень эффективно, например струйное введение диклофенака натрия в дозе 75 мг (уровень доказательности 1а) [21]: при купировании почечной колики медленное в/в введение кеторолака в дозе 30 мг 4 раза в сутки эквивалентно диклофенаку [22].
- Тестирование показало, что однократное введение дипирона менее эффективно по сравнению с диклофенаком в дозе 75 мг [23] (уровень доказательности 1а), но медленная в/в инфузия дипирона в дозе 1 или 2 г также эффективна, как и применение диклофенака [24].
- При неэффективности диклофенака [25] (уровень доказательности: 1 b) или наличии противопоказаний к применению НПВС [24] (уровень доказательности 1 b) альтернативой служит в/в введение папаверина гидрохлорида в дозе 120 мг.
- Крупные исследования показали, что и НПВС, и опиаты – эффективные обезболивающие, но рвота чаще встречается после применения опиатов (особенно пентидин) [21].
- Вероятно, что комбинация в/в введения морфина + кеторолака эффективнее, чем каждого из этих препаратов в отдельности, и связана со снижением потребности в обезболивающих [26].
- Холинолитики часто применяются при почечной колике.

Нет доказательств того, что гиосцина бутилбромид снижает необходимую дозу опиатов при купировании боли [26] (уровень доказательности 1b).

Острая боль в боку

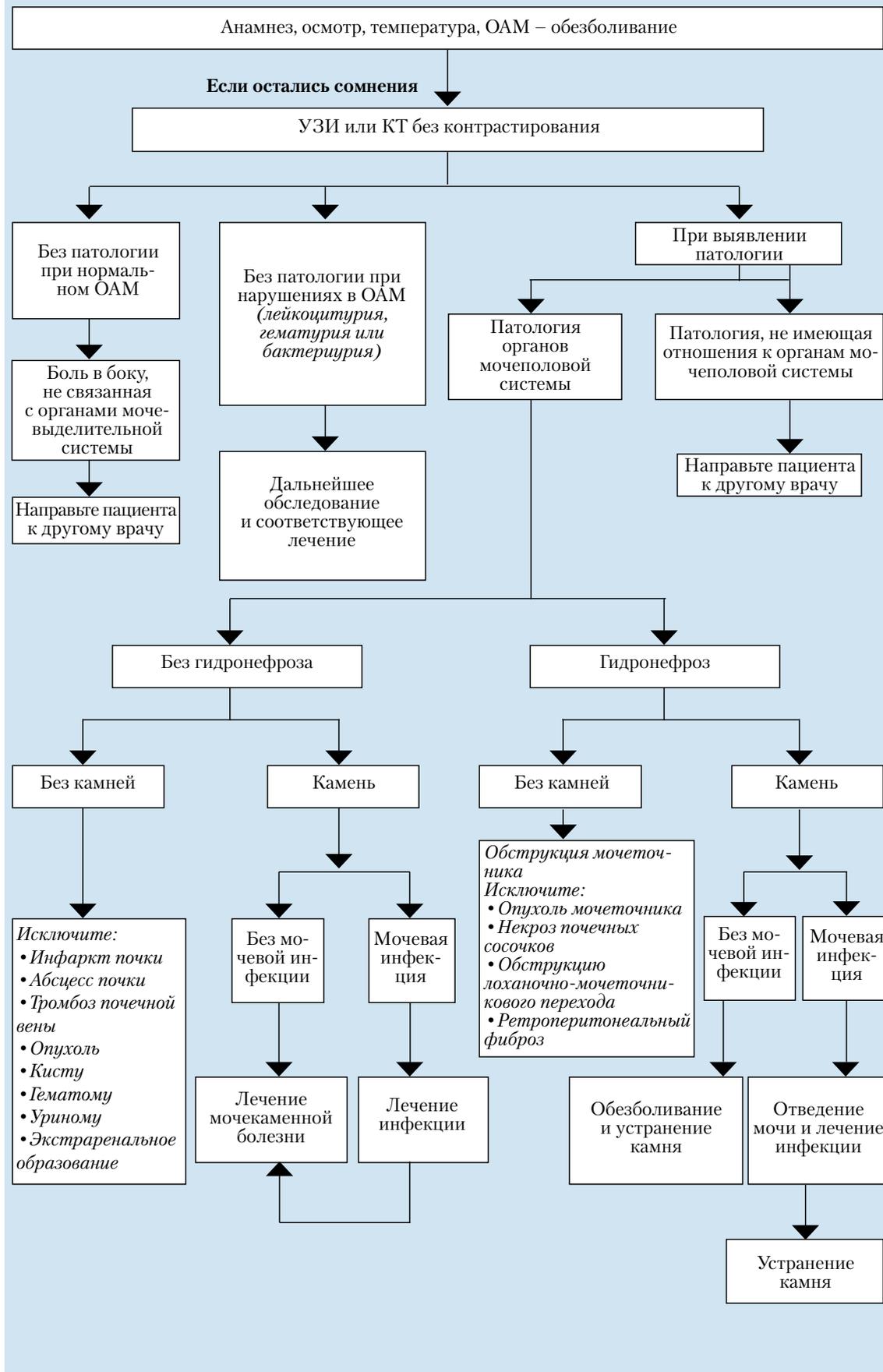


Рис. 2. Подход к диагностике при острой боли в боку и отсутствии травмы в анамнезе

Причина боли должна быть без промедления выяснена у пациентов с фебрилитетом и у пациентов с единственной почкой.

Рекомендация	СР
У пациентов с острой болью в боку препаратами 1-го выбора являются НПВС, такие как диклофенак (в/в струйно в дозе 75 мг), и дипиرون (1–2 г, в/в медленно) Нет достаточно данных, свидетельствующих о необходимости специфического контроля над болью в послеоперационном периоде у тяжелобольных и больных с когнитивными нарушениями	А

6.3.2. Местное обезболивание

Были опробованы различные манипуляции в месте проекции боли при почечной колике. По-видимому, местное согревание живота и нижнего отдела спины снижает боль у пациентов с почечной коликой [27] (уровень доказательности 1a). Инъекция лидокаина в триггерные точки может обеспечить эффективное купирование боли у половины пациентов с почечной коликой [28]. Она значительно превосходит по эффективности в/в введение бутилскополамина бромид + сульпиридин [28] (уровень доказательности 1a). Нет сравнительных исследований по применению НПВС.

6.3.3. Поддерживающая терапия

У пациентов с острой болью в боку часто развивается дегидратация средней/тяжелой степени. Лихорадка, рвота и анорексия вызывают большой дискомфорт, их лечение необходимо начинать с самого начала.

По возможности нужно вводить в/в большое количество жидкости (60 мл/ч физиологического раствора и 60 мл/ч 5% раствора глюкозы), но поддержание в/в введения жидкости (20 мл/ч физиологического раствора) может быть также эффективно, как и форсированная гидратация в отношении болевого восприятия и в необходимости применения обезболивающих [29]. Нет четких доказательств по использованию диуретиков при лечении острой почечной колики [30]. Хлорид метоклопрамида в дозе 0,5 мг/кг в день за 3 приема может быть эффективным в контроле за тошнотой и рвотой независимо от этиологии (инфекция, обструкция, онкология).

6.3.4. Декомпрессия ВМП

Если купирование болевого синдрома не достигается применением медикаментозной терапии и имеются признаки развития инфекции или нарушения почечной функции, необходимо выполнить дренирование ВМП. Основные показания к стентированию для срочной ликвидации обструкции [30]:

- Инфекция в мочевых путях на фоне их обструкции.
- Уросепсис.
- Некупируемый болевой синдром/рвота.
- Обструкция единственной или трансплантированной почки.
- Двусторонние обтурирующие конкременты.
- Обструкция мочеточника конкрементом во время беременности.

6.4. Этиотропная терапия

6.4.1. Уролитиаз

Общие положения для лечения уролитиаза разработаны в Клинических рекомендациях ЕАУ по уролитиазу [32].

6.4.2. Инфекционные заболевания

При инфекционных неосложненных состояниях (острый пиелонефрит у практически здорового пациента) необходимо применение подходящих антибиотиков и обезболивающих в соответствии с Клиническими рекомендациями ЕАУ по урологическим инфекциям [32]. Терапией 1-й линии при легких формах должны быть пероральные фторхинолоны (дважды в день в течение 7 дней) в тех зонах, где имеется низкая встречаемость штаммов *E. coli*, резистентной к данной группе препаратов.

В зонах с повышенной резистентностью *E. coli*, а также при беременности, лактации и в подростковом возрасте рекомендуются пероральные цефалоспорины 2-го и 3-го поколений.

Боль обычно купируется пероральными формами НПВС (диклофенак, 75 мг 3 раза в день, или дипиرون, по 500 мг 3 раза в день), за исключением беременных и кормящих женщин.

6.4.3. Другие состояния

6.4.3.1. Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС)

Обструкция ЛМС может вызвать боль в боку или животе интермиттирующего характера. Симптомы могут усиливаться при повышенном диурезе (после потребления кофеина или алкоголя). Резекционная или нерезекционная пиелопластика служит стандартом лечения.

Установка мочеточникового стента поможет снять боль при выраженной симптоматике перед тем, как приступить к окончательному хирургическому лечению. Результаты прекрасные, разрешение обструкции возникает в 90–95% случаев, включая у новорожденных [34].

6.4.3.2. Папиллярный некроз

Папиллярный некроз часто проявляется безболезненной макрогематурией, но может осложняться обструкцией мочеточника. Помимо симптоматической терапии необходимо устранение причины, вызвавшей папиллярный некроз, например интерстициального нефрита, острого пиелонефрита, сахарного диабета, анальгетической нефропатии или серповидно-клеточной анемии. Обструкция мочеточника отторгшимся сосочком может успешно разрешаться уретероскопией или временной установкой стента [35].

6.4.3.3. Инфаркт почки

Нет специфического лечения острого инфаркта почки, но при наличии сопутствующей патологии (фибрилляция предсердий, тромб левого желудочка или состояние гиперкоагуляции) могут потребоваться антикоагулянты в сочетании с гепарином с последующим переводом на варфарин для профилактики последующих эпизодов тромбозов.

6.4.3.4. Тромбоз почечной вены

Тромбоз почечной вены часто клинически не проявляется, но иногда сопровождается острой болью в боку. Системная антикоагуляция с гепарином для профилактики последующего роста тромба или других тромботических эпизодов [37] является стандартным лечением, при этом сообщалось об успешном применении фибринолитиков у отобранных пациентов без клинических противопоказаний [38]. Тромбэктомию или нефрэктомия применяют в случаях, рефрактерных к медикаментозному лечению.

6.4.3.5. Внутри- и околопочечное кровотечение

Острое спонтанное внутри- и околопочечное кровотечение часто проявляется острой болью в боку. Спонтанное почечное кровотечение, или синдром Вандрелиха, – редкая и жизнеугрожающая причина острой боли в боку. Нефрэктомия – обычно единственный вариант лечения [39, 40].

6.4.3.6. Перекрут яичка

Перекрут яичка может привести к боли в боку и нижних отделах живота, его следует незамедлительно устранять оперативным путем.

6.5. Литература

1. Chen MY, Zagoria RJ, Saunders HS, et al. Trends in the use of unenhanced helical CT for acute urinary colic. *AJR Am J Roentgenol* 1999 Dec;173(6):1447–50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10584780>
2. Dalrymple NC, Verga M, Anderson KR et al. The value of unenhanced helical computerized tomography in the management of acute flank pain. *J Urol* 1998 Mar;159(3):735–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474137>
3. Levine JA, Neitlich J, Verga M et al. Ureteral calculi in patients with flank pain: correlation of plain radiography with unenhanced helical CT. *Radiology* 1997 Jul;204(1):27–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9205218>
4. Eskelinen M, Ikonen J, Lipponen P. Usefulness of history-taking, physical examination and diagnostic scoring in acute renal colic. *Eur Urol* 1998 Dec;34(6):467–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9831787>
5. Pearle M. Management of the acute stone event. AUA Update Series 2008. Vol 27. Lesson 30. American Urological Association, Education and Research Inc, Linthicum, MD.
6. Roche-Nagle G, Rubin BB. Considerations in the diagnosis and therapy for acute loin pain. *Am J Emerg Med* 2009 Feb;27(2):254.e3–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371555>
7. Catalano O, Nunziata A, Altei F et al. Suspected ureteral colic: primary helical CT versus selective helical CT after unenhanced radiography and sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2002 Feb;178(2):379–87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11804898>
8. Worster A, Preyra I, Weaver B et al. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002 Sep;40(3):280–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12192351>
9. Katz DS, Scheer M, Lumerman JH et al. Alternative or additional diagnoses on unenhanced helical computed tomography for suspected renal colic: experience with 1000 consecutive examinations.

- Urology 2000 Jul;56(1):53–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869622>
10. Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol* 2002 Apr;41(4):351–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074804>
 11. Wang LJ, Ng CJ, Chen JC et al. Diagnosis of acute flank pain caused by ureteral stones: value of combined direct and indirect signs on IVU and unenhanced helical CT. *Eur Radiol* 2004 Sep;14(9):1634–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15060838>
 12. ACR Appropriateness Criteria. Acute onset flank pain, suspicion of stone disease. American College of Radiology–Medical Specialty Society, 1995 (revised 2007). NGC:005991
 13. Noble VE, Brown DF. Renal ultrasound. *Emerg Med Clin North Am* 2004 Aug;22(3):641–59.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15301843>
 14. Gaspari R, Horst K. Emergency ultrasound and urinalysis in the evaluation of flank pain. *Acad Emerg Med* 2005 Dec;12(12):1180–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282510>
 15. Kartal M, Eray O, Erdogru T et al. Prospective validation of a current algorithm including bedside US performed by emergency physicians for patients with acute flank pain suspected for renal colic. *Emerg Med J* 2006 May;23(5):341–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627832>
 16. Pfister SA, Deckart A, Laschke S et al. Unenhanced helical computed tomography vs intravenous urography in patients with acute flank pain: accuracy and economic impact in a randomized prospective trial. *Eur Radiol* 2003 Nov;13(11):2513–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12898174>
 17. Boulay I, Holtz P, Foley WD et al. Ureteral calculi: diagnostic efficacy of helical CT and implications for treatment of patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999. Jun;172(6):1485–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10350277>
 18. Ripollis T, Agramunt M, Errando J et al. Suspected ureteral colic: plain film and sonography vs unenhanced helical CT. A prospective study in 66 patients. *Eur Radiol* 2004 Jan;14(1):129–36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12819916> 80 update march 2009.
 19. Liu W, Esler SJ, Kenny BJ et al. Low-dose nonenhanced helical CT of renal colic: assessment of ureteric stone detection and measurement of effective dose equivalent. *Radiology* 2000 Apr;215(1):51–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10751467>
 20. Tiselius H-G, Alken P, Buck C et al. Guidelines on urolithiasis. Chapter 5. Treatment of patients with renal colic. In: *EAU Guidelines*. Edition presented at the 24th EAU Congress, Stockholm, 2009, pp. 21–2.
<http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online/>
 21. Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr;18(2):CD004137.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846699>
 22. Cohen E, Hafner R, Rotenberg Z et al. Comparison of ketorolac and diclofenac in the treatment of renal colic. *Eur J Clin Pharmacol* 1998. Aug;54(6):455–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9776434>
 23. Edwards JE, Meseguer F, Faura C et al. Single dose dipyron for acute renal colic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(4):CD003867.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519613>
 24. Collaborative Group of the Spanish Society of Clinical Pharmacology and Garcia-Alonso F. Comparative study of the efficacy of dipyron, diclofenac sodium and pethidine in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40(6):543–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1884733>
 25. Snir N, Moskovitz B, Nativ O et al. Papaverine hydrochloride for the treatment of renal colic: an old drug revisited. A prospective, randomized study. *J Urol* 2008 Aug;179(4):1411–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289563>
 26. Yencilek F, Aktas C, Goktas C et al. Role of papaverine hydrochloride administration in patients with intractable renal colic: randomized prospective trial. *Urology* 2008 Nov;72(5):987–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789511>
 27. Kober A, Dobrovits M, Djavan B et al. Local active warming: an effective treatment for pain, anxiety and nausea caused by renal colic. *J Urol* 2003 Sep;170(3):741–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913687>
 28. Iguchi M, Katoh Y, Koike H et al. Randomized trial of trigger point injection for renal colic. *Int J Urol* 2002 Sep;9(9):475–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12410926>

29. Springhart WP, Marguet CG, Sur RL et al. Forced versus minimal intravenous hydration in the management of acute renal colic: a randomized trial. *J Endourol* 2006 Oct;20(10):713–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17094744>
30. Worster A, Richards C. Fluids and diuretics for acute ureteric colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jul;20(3);CD004926.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16034958>
31. Tiselius H-G, Alken P, Buck C et al. Guidelines on urolithiasis. Chapter 16. Internal stenting—when and why. In: *EAU Guidelines*. Edition presented at the 24th EAU Congress, Stockholm, 2009, pp. 93–5.
<http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online/>
32. Tiselius H-G, Alken P, Buck C et al. Guidelines on urolithiasis. Chapters 5-19. In: *EAU Guidelines*. Edition presented at the 24th EAU Congress, Stockholm, 2009, pp. 21–115.
<http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online/>
33. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE et al. Guidelines on urological Infections. Chapter 2. Uncomplicated urinary tract infections in adults. In: *EAU Guidelines*. Edition presented at the 24th EAU Congress, Stockholm, 2009, pp. 11–29.
<http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online/>
34. Sutherland RW, Chung SK, Roth DR et al. Pediatric pyeloplasty: outcome analysis based on patient age and surgical technique. *Urology* 1997 Dec;50(6):963–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9426731>
35. Vijayaraghavan SB, Kandasamy SV, Mylsamy A et al. Sonographic features of necrosed renal papillae causing hydronephrosis. *J Ultrasound Med* 2003 Sep;22(9):951-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14510267>
36. Leong FT, Freeman LJ. Acute renal infarction. *J R Soc Med* 2005 Mar;98:121–2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738558>
37. Markowitz G, Brignol F, Burns E et al. Renal vein thrombosis treated with thrombolytic therapy: case report and brief review. *Am J Kidney Dis* 1995 May;25(5):801–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7747736>
38. Kim HS, Fine DM, Atta MG. Catheter-directed thrombectomy and thrombolysis for acute renal vein-thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2006 May;17(5):815–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687747>
39. Albi G, del Campo L, Tagarro D. Wunderlich's syndrome: causes, diagnosis and radiological management. *Clin Radiol* 2002 Sep;57(9):840–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12384111>
40. Quintero Rodríguez R, Arrabal Martín M, Camacho Martínez E et al. [Conservative treatment of Wunderlich syndrome in a functional monorenal patient]. *Actas Urol Esp* 1993 May;17(5):325–8. [Article in Spanish]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8342432>

7. СОКРАЩЕНИЯ

Неполный список общепринятых сокращений

ВАШ – визуальная аналоговая шкала
 в/в – внутривенный
 в/м – внутримышечный
 ВМП – верхние мочевые пути
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ВРШ – вербальная рейтинговая шкала
 ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
 ДЛТ – экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (дистанционная литотрипсия)
 ЕАУ – Европейская ассоциация урологов
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 КПА – контролируемая пациентом аналгезия
 КТ – компьютерная томография
 НМДА – N-метил-D-аспартат
 НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
 ОАМ – общий анализ мочи
 п/к – подкожный
 ПКР – переходно-клеточный рак

ПСА – простатспецифический антиген
РПЖ – рак предстательной железы
РПЭ – радикальная простатэктомия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СР – степень рекомендации
ТАД – ридиклические антидепрессанты
ТУР – трансуретральная резекция
УД – уровень доказательности
ЦНС – центральная нервная система
ЦОГ – циклооксигеназа
ЭАКП – эпидуральная анестезия, контролируемая пациентом
ЭУ – экскреторная урография

АМРА – α -амино-3-гидроксил-5-метил-4-изоксазол-пропионат
EDTMP – этилендиаминтетраметилфосфонат
EMLA – эутектическая смесь местных анестетиков
ЕОРТС – Европейская организация по исследованию и лечению рака
GCP – надлежащая клиническая практика
IASP – Международная ассоциация по исследованию боли
 ^{131}J -MIBG – ^{131}J -метайодбензилгуанидин
MRI – магнитно-резонансное изображение
NRS – числовая рейтинговая шкала
PACU – отделение ухода после анестезии
RLND – диссекция ретроперитонеальных лимфатических узлов
 ^{153}Sm – самарий-153
 ^{89}Sr – стронций-89
SPECT – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по терапии болевого синдрома предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ — некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.