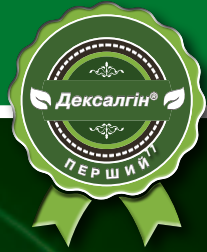


Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА ^{3, 4, 5} та ЕФЕКТИВНА ^{1, 6, 7, 8, 9, 10} знеболювальна дія



Інформація про рецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я¹, для медичних і фармацевтичних працівників. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A E17.

ДЕКСАЛГІН®. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Падивлена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкріті плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкріта плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Найчастіше не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з іншою спільною всмоктування лікарського засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 03.03.2023 № 428, РП. № UA/9258/01/01. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістис енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді П'єне, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. Склад: 1 мл розчину для ін'єкції/інфузії містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула розчин містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкції/інфузії. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неадекватне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах та болю у попереку. **Протипоказання.** Падивлена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Тяжке порушення функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 6-8 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ** призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анагетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігаються найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ДЕКЗАЛГІН® ІН'ЄКТ від 18.10.2022 № 1808, РП. № UA/3764/01/01. **Виробник.** АльфаСма С.П.А. вул. Енріко Фермі, 1-65020 Аланно (Некара), Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. Склад: декскетопрофену трометамол; 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Падивлена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у скляній воді та добре перемішати для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. **ДЕКСАЛГІН® САШЕ** призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігаються найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® саше від 03.03.2023 № 428, РП. № UA/9258/02/01. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 03.03.2023 № 428, РП. № UA/9258/01/01. ² Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2022 № 1808, РП. № UA/3764/01/01. ³ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and celecoxib in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁴ Barbanjo MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinetics 2001; 40:245-262. ⁵ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁶ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortsch Med Orig 2001; 118:147-151. ⁷ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁸ Ay, MÖ et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Mepredine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013; May 9; 1-8. ⁹ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nöbel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ¹⁰ Дексалгін® та Дексалгін® ІН'ЄКТ є першими лікарськими засобами в Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр. відповідно та мають дозу речовини «декскетопрофен» (База даних «Pharmprote» © ТОВ «Проєкма Рісерч», 2009-2023. © Year 2003-2022, MOTA market). Націантам особливих чотв літнього віку, при порушеннях функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функції нирок легкого ступеня тяжкості дозу препарату слід підбирати індивідуально. Обов'язково уважно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 03.03.2023 № 428, ДЕКЗАЛГІН® ІН'ЄКТ від 18.10.2022 № 1808, Дексалгін® саше від 03.03.2023 № 428, а саше з повним переліком побічних ефектів, спосібності застосування, способом застосування та дозами. ДЕКЗАЛГІН® не передбачений для тривалої терапії лікування уражень, поки є симптоми. ДЕКЗАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анагетиків, якщо це можливо. ДЕКЗАЛГІН® САШЕ призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.

О.М. Нестеренко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Донецького національного медичного університету, Р.О. Ткаченко, д. мед. н., професор, завідувач курсу акушерської реанімації кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Від клінічних рекомендацій до клінічної практики: сучасні можливості знеболення в онкохірургії, паліативній медицині та амбулаторних умовах

За матеріалами конференції

Протягом життя 25-50% людей у світі страждають на больовий синдром. Біль є однією з основних причин втрати працездатності та низької якості життя. У рамках науково-практичної конференції «AURA: щорічна школа медицини болю та знеболення», що відбулась у жовтні, спікери представили сучасні рекомендації й настанови в галузі лікування больового синдрому та особливості їх застосування у клінічній практиці.

Ключові слова: біль, рак, паліативна медицина, опіоїди, нестероїдні протизапальні препарати, декскетопрофен, мультимодальна аналгезія.



Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Донецького національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олексій Миколайович Нестеренко представив надзвичайно актуальну для сьогодення доповідь

«Сучасні можливості знеболення в онкохірургії та паліативній медицині», де широко висвітлив сучасні тенденції в лікуванні болю у пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), онкологічні захворювання є однією з головних причин смерті в усьому світі. Так, у 2020 року від них померло майже 10 млн людей, а найбільш розповсюдженими видами раку (з точки зору кількості нових випадків) були наступні:

- рак грудної залози (2,26 млн випадків);
- рак легень (2,21 млн випадків);
- рак товстої та прямої кишки (1,93 млн випадків);
- рак передміхурової залози (1,41 млн випадків);
- рак шкіри (1,20 млн випадків);

- рак шлунка (1,09 млн випадків).

У 2020 році найбільш часто смерть констатували від наступних видів раку: рак легень (1,80 млн); рак товстої та прямої кишки (935 тис.); рак печінки (830 тис.); рак шлунка (769 тис.); рак грудної залози (685 тис.).

Таким чином, існує необхідність в удосконаленні методів протиракової та паліативної допомоги при прогнозованому збільшенні строків лікування онкологічних хворих та зростанні серед них числа таких, які будуть довше жити з активним онкологічним захворюванням, а отже, у все більшій кількості пацієнтів виникатиме потреба в адекватному знеболенні. Так, згідно з даними Н. Breivik et al. (2009), скарги на біль пред'являють від 50 до 90% онкологічних хворих.

Сучасний погляд на застосування опіоїдів в онкологічній практиці

Використання опіоїдів у пацієнтів онкологічного профілю на сьогодні викликає суперечки. Адже епідеміологічні дослідження показали, що ризик рецидиву та метастазування раку збільшується, якщо хірургічне видалення пухлини виконується під загальною анестезією із системним введенням опіоїдів. Було виявлено, що виживаність

пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями знижується при використанні загальної анестезії на основі опіоїдів. Криза опіоїдів як знеболювальних препаратів в онкології полягає в ризику прогресування раку при їх використанні в онкологічних пацієнтів (Triplot S. et al., 2021).

Питання впливу опіоїдів на імунну систему й канцерогенез є важливим моментом фармакотерапії гострого та хронічного болю. Спікер зауважив, що ця тема менш актуальна для онкологічних хворих на етапі паліативної медицини, коли різноспрямована медична діяльність, у тому числі фармакологічне лікування, зосереджена на забезпеченні якості життя. З іншого боку, вивчення впливу опіоїдів на розвиток і прогресування злоякісних новоутворень – нове та актуальне питання. Знання про імуносупресивні ефекти та канцерогенез, пов'язані з використанням опіоїдів, дозволяють припустити, що існують багатофакторні, складні механізми, які лежать у їх основі. Слід зауважити, що сучасні публікації вказують на необхідність обмеження використання опіоїдів для лікування гострого та хронічного болю (Kosciuczuk U. et al., 2020).

Сьогодні відбулася зміна парадигми менеджменту онкологічного болю. Старий підхід покладав в основу анестезії застосування опіоїдів, натомість як новий підхід базується на використанні регіонарної анестезії, ацетамінофену, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (Thota R.S. et al., 2019).

Анестезіологічний менеджмент в онкохірургії має запобігати періопераційній гіпералгезії та хронізації гострого післяопераційного болю, а також періопераційному імунному дистресу (імуносупресії), який призводить у післяопераційному періоді не тільки до розвитку гнійно-септичних ускладнень, а й до метастазування із прогресуванням онкологічного захворювання.

Професор О.М. Нестеренко навів періопераційні фактори, які впливають на прогресування раку (Zajaczkowska R. et al., 2018):

- трансфузія крові та препаратів крові, особливо тих, які зберігалися протягом тривалого часу;
- гіпотермія, яка призводить до викиду глюкокортикоїдів та порушення клітинної й гуморальної ланок імунної відповіді;
- стрес та біль, які пацієнти часто відчувають у періопераційному періоді, з викидами гормонів стресу, що впливає на клітинний імунітет, включаючи порушення активності НК-клітин;

- анестезіологічний менеджмент: вид анестезії (загальна або регіонарна), вибір певних анестетиків (особливо опіоїдів).

T.K. Oh et al. (2017) провели ретроспективне дослідження впливу післяопераційного використання високих доз опіоїдів на ризик рецидиву в пацієнтів, хворих на плоскоклітинний рак стравоходу (n=258). Дослідники встановили, що високі дози опіоїдів для післяопераційного знеболення виявилися значущим фактором, який підвищував ризик рецидиву (відношення ризиків [BP] – 2,162; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,583-2,954; p<0,0001). Разом із тим, за результатами цього дослідження, післяопераційне використання опіоїдів не впливало на загальну виживаність (BP-1,274; 95% ДІ 0,922-1,761; p=0,1422).

Ще одним негативним ефектом нераціонального використання опіоїдів є гіпералгезія. Це стан ноцицептивної сенсibiliзації, який характеризується парадоксальною реакцією, коли пацієнт, який отримує опіоїди для лікування болю, стає більш чутливим до певних больових подразників. Тип болю, який відчуває пацієнт, може бути таким же, як і основний біль, або відрізнятись від вихідного основного болю. Це явище може виникати при використанні дуже малих доз опіоїдів (на початку лікування), але найчастіше спостерігається при прийомі саме знеболювальних доз (Varzas-Schaffer G. et al., 2020).

Також розрізняють гіпералгезію, яка пов'язана з відміною прийому опіоїдів – це відчуття дифузного болю в суглобах та болю в тілі, що виникають при проведенні детоксикації після вживання опіоїдів або внаслідок пропуску запланованої дози (так звана «ломка»); цей період обмежений у часі, і біль може бути відкоригований НПЗП, клонідином, контрольованим зниженням дози опіоїдів (за бажанням) або строгим графіком їх дозування (Varzas-Schaffer G. et al., 2020).

Запобігти розвитку післяопераційної опіоїдної гіпералгезії дозволяють такі заходи, як використання епідуральної анестезії (навіть обмеженої тільки періопераційним періодом), зниження загальної (системної) запальної відповіді на хірургічну травму, застосування периферичної локо-регіонарної анестезії.

Мультимодальна аналгезія як сучасна стратегія знеболення онкологічних пацієнтів

Мультимодальна аналгезія – це застосування лікарських засобів і технік, які мають різні

механізми дії на периферичну й/або центральну нервову систему (можливе також поєднання з нефармакологічними техніками знеболення) задля забезпечення синергічного, адитивного ефекту та досягнення більш високої якості знеболення порівняно із застосуванням кожного препарату або техніки окремо (Chou R. et al., 2016).

Спікер навів стратегію обмеження використання опіоїдів в онкологічній практиці, в основі якої лежать принципи мультимодальної анальгезії (Thota R.S. et al., 2019):

- техніки регіональної анестезії (фасціальна блокада та центральна нейроаксіальна блокада);
- техніки місцевої інфільтраційної анестезії (ліпосомальний бупівакаїн);
- ацетамінофен, НПЗП;
- опіоїди виключно як анальгетики порятунку при нестерпному онкологічному болю;
- ад'юванти (габапептин, прегабалін, α_2 -агоністи, магнію сульфат, лідокаїн, дексаметазон);
- нефармакологічні техніки.

НПЗП як важлива складова знеболення в онкохірургії

За рекомендаціями Європейського товариства невідкладної медицини (EUSEM, 2020) неселективні НПЗП та коксиби однаково ефективні в лікуванні гострого болю. Комбіноване використання ацетамінофену (парацетамолу) та НПЗП забезпечує краще знеболення, ніж кожен препарат окремо. Парацетамол є ефективним ненаркотичним анальгетиком для лікування гострого болю з мінімальними побічними ефектами протягом тривалого часу застосування у вірно підбраній дозі. Таким чином, НПЗП та парацетамол є важливими компонентами мультимодальної анальгезії. Спікер зауважив, що передопераційне застосування НПЗП дозволяє знизити інтенсивність ноцицептивного потоку і ступінь периферичної й центральної сенситизації ноцицептивних структур, зменшити наслідки операційної травми та післяопераційний больовий синдром. Окрім того, НПЗП зменшують рівень медіаторів запалення саме в місці операційної травми, де блокують синтез простагландинів, і, таким чином, запобігають розвитку компенсаторної відповіді на операційну травму.

Крім того, цікавими є результати дослідження X. Zhao et al. (2017), які провели

метааналіз 16 досліджень за участю 202 780 пацієнтів, хворих на рак простати, грудної залози, легень та колоректальний рак, із метою виявити зв'язок між використанням НПЗП та метастазуванням у лімфатичні вузли й віддаленим метастазуванням. Було виявлено, що використання НПЗП до і після встановлення онкологічного діагнозу асоціювалося зі значним зниженням ризику віддалених метастазів, у тому числі в пацієнтів, хворих на рак простати та рак грудної залози.

Кетопрофен – один із найпотужніших лікарських засобів групи НПЗП, являє собою суміш двох стереоізомерів. Проте тільки правообертальний ізомер – декскетопрофен – має потужний знеболювальний і протизапальний ефект. Він інгібує циклооксигеназу (ЦОГ) у 2 рази активніше, ніж кетопрофен, та у 100 разів активніше, ніж лівообертальний ізомер кетопрофену.

Декскетопрофен (Дексалгін®) має здатність селективно блокувати NMDA-рецептори (іонотропні рецептори глутамату, що селективно зв'язують N-метил-D-аспартат), які беруть участь у модуляції больового імпульсу. Крім того, він інгібує утворення кінуренової кислоти, антагоніста NMDA, і чинить пряму та швидку дію на трансмісію болю. Ці два механізми дії декскетопрофену дозволяють використовувати препарат для проведення преанальгезії, тому його можна вважати повноцінною складовою мультимодальної анестезії. Для цього Дексалгін® слід вводити внутрішньовенно як компонент премедикації за 30-40 хв або втрутітьшом'язово за 40-60 хв до операції в дозі 50 мг (2 мл). Саме попереджувальне використання НПЗП дозволяє значною мірою усунути ефекти, пов'язані з активацією NMDA-рецепторів.

Вибір анестезії: як запобігти імносупресії та рецидиву раку

Професор О.М. Нестеренко зазначив, що доступні на сьогодні доклінічні дослідження вказують на те, що імносупресія, яка спричинена анестезією, може сприяти рецидиву певних видів раку. Леткі анестетики, морфін або синтетичні опіоїди чинять різноманітні ефекти на ракові клітини, що залежать від дози, тривалості та термінів їх використання. Водночас локо-регіонарна анестезія та анестезія пропофолом здатні зменшувати хірургічний

стрес, періопераційну імуносупресію та ангіогенез порівняно із загальною анестезією лєткими анестетиками та опіоїдами. Утім причинно-наслідковий зв'язок між анестетиками, імунною функцією, виживаністю та пролонгацією онкологічного захворювання ще належить з'ясувати в ході триваючих проспективних рандомізованих клінічних досліджень, які мають дати більш суттєву інформацію про вплив анестезії на рецидив раку після операції (Kim R., 2018).

Завдяки широкій терапевтичній дії, потужним протизапальним властивостям і мінімальному негативному впливу на систему вродженого імунітету лідокаїн може стати ідеальним препаратом в онкології, що дозволить істотно вплинути на результат лікування пацієнтів. Окрім уже доведених сприятливих ефектів періопераційного внутрішньовенного введення лідокаїну, наприклад для лікування післяопераційного болю та запалення у пацієнтів із раком грудної залози, відзначено також його антиметастатичний ефект. Тому необхідні подальші клінічні дослідження, які б оцінили ефекти введення лідокаїну в періопераційному періоді в онкохірургії (Chamaraux-Tran T.N. et al., 2017).

Однак, як зазначають I. Foo et al. (2021), внутрішньовенне введення лідокаїну може бути фатальним при неналежному його застосуванні. Співвідношення ризику та користі при внутрішньовенному введенні лідокаїну залежить від типу хірургічного втручання і від наявних факторів ризику у пацієнта, таких як супутні захворювання, хронічний больовий синдром. Автори стверджують, що внутрішньовенний лідокаїн слід розглядати як препарат «високого ризику». Рекомендовано введення лідокаїну в початковій дозі не більше 1,5 мг/кг, розрахованій виходячи з ідеальної маси тіла пацієнта, зі швидкістю інфузії протягом 10 хвилин. Після цього рекомендовано введення в дозі не більше 1,5 мг/кг/год протягом не більше 24 год за умови перегляду і повторної оцінки ефективності дозування.

Спікер наголосив, що внутрішньовенне введення лідокаїну не слід проводити одночасно з іншими техніками місцевої анестезії в період їх виконання. Крім того, його слід розпочинати не раніше ніж через 4 год від виконання будь-якої блокади нерва, як і починати виконання блокади нерва лише через 4 год після припинення внутрішньовенного введення лідокаїну.

Сучасні можливості знеболення в паліативній медицині

У рейтингу за індексом якості смерті Україна посідає 69-те місце у світі з 80 держав (The 2015 Quality of Death Index, The Economist Intelligence Unit, 2015). На сьогодні в українській медичній статистиці відсутній системний підхід, котрий би надавав на основі детального, сфокусованого й структурованого аналізу інформацію щодо смертності, захворюваності, поширеності термінальних стадій онкологічних та інших захворювань, які потребують паліативної допомоги. Таким чином, із достатньо високим ступенем достовірності неможливо сказати, скільки людей в Україні закінчують своє життя в муках або живуть із хронічним больовим синдромом, як, де і скільки з них мають постійний доступ до ефективного знеболення.

Паліативна допомога – це комплекс заходів, спрямованих на поліпшення якості життя пацієнтів із діагнозом, який загрожує їхньому життю, шляхом запобігання та полегшення їхніх страждань (Генеральна асамблея ООН, 2010). Паліативна допомога є визнаним компонентом права на найвищий досяжний стандарт здоров'я, який гарантується статтею 12 Міжнародного пакту про економічні, соціальні та культурні права, а також статтею 24 Конвенції ООН із прав дитини.

Пацієнти із загрозованими для життя захворюваннями потребують лікування, націленого на одужання, але вони також потребують паліативної допомоги, спрямованої на знеболення та підвищення якості життя. Близько 80% пацієнтів на пізніх стадіях раку мають скарги на біль від помірнього до сильного, так само як і пацієнти з іншими загрозованими для життя невиліковними захворюваннями. Досягнення сучасної медицини, нові знання про формування та лікування больових синдромів дозволяють успішно усувати фізичний біль у більшості випадків. У випадках тривалого сильного болю розвивається хронічний больовий синдром, характерний для багатьох хронічних захворювань та практично для всіх поширених видів злоякісних пухлин у III-IV клінічній стадії.

Типи хронічного болю

Хронічний біль, зокрема при прогресуючому раку (III-IV стадії), може бути постійним або нападаподібним, залежно від локалізації

патологічного джерела, його поширеності або попереднього лікування.

За інтенсивністю біль поділяють на слабкий, середній, сильний і дуже сильний, який кваліфікують також як «нестерпний» біль. З урахуванням рекомендацій Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP) виділяють різні патогенетично зумовлені типи болю, залежно від джерела його походження. Кожен тип болю спричинений різним ступенем ушкодження м'язких тканин, кісток і внутрішніх органів як злоякісною пухлиною, так і метастазами:

- ноцицептивний біль
 - а) соматичний (ураження кісток; м'язких тканин; м'язовий спазм);
 - б) вісцеральний (канцероматоз серозних оболонок; гідроторакс; асцит; перерозтягнення стінок порожнистих органів або капсули паренхіматозних органів);
- нейропатичний біль (внаслідок подразнення або ушкодження неврологічних структур);
- каузалгія (біль, посилений симпатичною іннервацією – змішане порушення периферичної іннервації у первинних ноцицептивних та постгангліонарних симпатичних волокнах внаслідок росту пухлини).

Патопсихологічні наслідки персистування хронічного болю

Нейрофізіологічні реакції та патобіохімічні зміни при хронічному болю призводять до розвитку патопсихологічних змін у головному мозку, що формує стійкий хронічний больовий синдром, який у термінальний період життя значно відрізняється від гострого болю багатьма проявами, зумовленими стійкістю та силою болю, що відчуває пацієнт. До таких проявів відносять суттєві зміни психіки, зокрема виникнення стійкого до медикаментів та інших терапевтичних дій больового синдрому.

Біль, що завдає фізичних страждань пацієнту, часто деформує його психіку. Нестерпний фізичний біль та психологічні переживання призводять до відчаю, до відчуття безсилля перед обставинами, самотності та непотрібності суспільству, залежності від лікарів і найближчого оточення. Патопсихологічні зміни при тривалому інтенсивному больовому синдромі можуть призводити

до суїциду. Патопсихологічні наслідки персистування хронічного болю потребують особливої уваги з боку медичного персоналу, а в разі їх діагностування у пацієнта – залучення до лікування фахівців із психічного здоров'я.

Комплекс діагностичних критеріїв для оцінки хронічного больового синдрому

- Збір анамнезу хронічного больового синдрому:
 - тривалість, інтенсивність, тип проявів, локалізація;
 - фактори, які посилюють або послаблюють інтенсивність хронічного больового синдрому;
 - лікувальні засоби, які були використані раніше, та їхня ефективність.
- Клінічний огляд пацієнта, дані якого дають інформацію про характер і поширеність онкологічного процесу або інших причин болю; оцінка фізичного, неврологічного та психічного статусу пацієнта.
- Оцінка інтенсивності больового синдрому (як на початку лікування, так і в процесі лікування болю з метою оцінки ефективності знеболення):
 - 5-бальна шкала вербальних оцінок інтенсивності хронічного болю: 0 – болю немає, 1 бал – слабкий, 2 бали – помірний, 3 бали – сильний, 4 бали – надсильний біль;
 - візуально-аналогова шкала інтенсивності болю від 0 до 100% у вигляді лінії довжиною 10 см, на якій пацієнт сам відмічає силу болю.

Загальні клінічні підходи до лікування хронічного больового синдрому

- Системна фармакотерапія: переважно неінвазивне (ентеральне та трансдермальне), а також парентеральне введення анальгетиків.
- Локальна фармакотерапія: епідуральне, інтратекральне, інтравентрикулярне введення анальгетиків.
- Блокада нервів, нейролізис, кріоаналгезія.
- Електростимуляційна аналгезія: черезшкірна, спінальна, церебральна.
- Деструктивна нейрохірургія: термокоагуляція ганглію Гассера, висока черезшкірна хордотомія, відкрита хордотомія.
- Психотерапія.

- Допоміжні методи (корсети, протези, про-типролежневі пристрої та ін.).

Медикаментозне лікування, спрямоване на контроль хронічного болю, засноване на концептуальному уявленні про те, що, виходячи з можливостей сучасної клінічної медицини, зокрема фармакотерапії високоефективними анальгетиками, біль може бути купіруваний у 80-90% хворих (у тому числі у пацієнтів із IV стадією онкологічного захворювання). Медикаментозна знеболювальна терапія полягає в застосуванні таких класів лікарських засобів, як НПЗП, наркотичні анальгетики та ад'ювантні препарати.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ та Міжнародної асоціації паліативної та хоспісної допомоги (IARNС) (2008), існують три основні рівні знеболення при хронічному больовому синдромі в онкологічних пацієнтів:

I рівень – за наявності слабкого болю призначають ненаркотичні анальгетики та НПЗП, за необхідності – із використанням ад'ювантних препаратів, дія яких спрямована на потенціювання дії анальгетиків та контроль інших симптомів захворювання, зокрема шляхом використання седативних препаратів;

II рівень – за наявності помірного болю при неефективності монотерапії ненаркотичними анальгетиками додатково до препаратів I рівня призначають слабкі наркотичні анальгетики, а також вищезгадані ад'ювантні препарати;

III рівень – за наявності сильного, нестерпного болю та неефективності терапії препаратами I-II рівнів призначають препарати потужних опіоїдних анальгетиків із групи морфіну, не виключаючи при цьому застосування ненаркотичних анальгетиків та ад'ювантних препаратів.

Отже, застосування принципів мультимодальної аналгезії посідає важливе місце в сучасному лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Адже цей підхід передбачає використання препаратів, що мають диференційований вплив на різні ланки процесу ноцицепції. Завдання мультимодальної аналгезії – досягти адекватного знеболення за рахунок синергічного ефекту різних анальгетиків, що дозволяє призначити їх у мінімальних дозах при зниженні частоти побічних ефектів.



Доповідь «Мультимодальна аналгезія в амбулаторній практиці» представив завідувач курсу акушерської реанімації кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Руслан Опанасович Ткаченко.

Біль є однією з найчастіших причин візиту до лікаря загальної практики (Green L.A. et al., 2003). Серед дорослого населення близько 90% осіб відчувають біль принаймні один раз на місяць, 42% мають щоденний біль, а 22% усіх пацієнтів первинної медичної допомоги живуть із хронічним болем. На больовий синдром протягом життя страждають 25-50% людей, він є основною причиною втрати працездатності та низької якості життя (Fornasari D., 2014).

Дані літератури вказують, що лікарі загальної практики мають низьку задоволеність лікуванням пацієнтів із хронічним болем, і лише 34% лікарів первинної ланки почувуються комфортно під час ведення таких пацієнтів (O'Rourke J.E. et al., 2007). Окрім того, 82% лікарів вважають, що вони не мають належної підготовки в медичному університеті (або інституті післядипломної освіти) для лікування пацієнтів із хронічним болем (Upshur C.S. et al., 2006). Найбільш поширеними типами болю у пацієнтів, які звертаються до лікаря загальної практики, є біль у спині, головний біль, біль у суглобах, кінцівках, грудях, животі (Gurege O. et al., 1998).

Крім того, існує проблема недооцінювання медичним персоналом інтенсивності болю в пацієнта: у той час як 95% медичних працівників вважали, що аналгезія адекватна, лише 41% пацієнтів дійсно відчували полегшення болю.

Неадекватний контроль больового синдрому призводить до сенситизації центральних і периферичних нервових структур, змінюючи рецептори та їхні іонні канали, а також впливаючи на симпатичну нервову систему. При цьому різко підвищується ризик розвитку хронічного больового синдрому.

Певні групи анальгетиків діють на різні шляхи передачі больового імпульсу. Так, НПЗП чинять вплив на рівні периферичних структур, парацетамол – на рівні спіноталамічного шляху та головного мозку, опіоїди – на рівні спінального ганглію та головного мозку, а препарати для

загальної анестезії – тільки на рівні головного мозку. Таким чином, застосування комбінації різних анальгетиків дозволяє заблокувати больовий сигнал на різних рівнях, тим самим збільшуючи ефективність анальгезії. Це базовий принцип мультимодальної анальгезії, яка передбачає одночасне використання двох і більше анальгетиків із різними механізмами дії, що дозволяє досягти адекватної анестезії з мінімальною кількістю побічних ефектів (Kehlet H. et al., 1993).

Фармакологія лікування болю

Парацетамол

Парацетамол є одним із найбільш часто призначуваних анальгетиків через його високу ефективність і відносно незначні побічні ефекти. Цей препарат має як жарознижувальні, так і знеболювальні властивості, але не володіє протизапальною дією. Парацетамол працює шляхом модуляції центральних шляхів болю, включаючи антагонізм NMDA-рецепторів та інгібування гіпоталамічних простагландинів.

Спінкер зазначає, що стандартна доза парацетамолу в 1 г, призначена пацієнтам із масою тіла понад 50 кг (у дозі 20 мг/кг) кожні 4-6 год, у 46% із них забезпечує зменшення інтенсивності болю принаймні на 50%.

Слід зауважити, що в пацієнтів із печінковою або нирковою недостатністю, швидкою втраченою масою тіла та гіпоальбумінемією (оскільки активна вільна фракція препарату є більшою) дози парацетамолу мають бути зменшені. Парацетамол діє синергічно із НПЗП і, як було показано, зменшує загальну кількість морфіну, якої потребують пацієнти, особливо при призначенні в комбінації з іншими анальгетиками.

НПЗП

НПЗП є високоефективними в лікуванні гострого й хронічного болю та мають значний опіоїд-зберігаючий ефект (30-50%) (Frampton S., Quinlan J., 2009). Вони діють шляхом пригнічення ферментів ЦОГ-1 і ЦОГ-2, зменшуючи вироблення медіаторів запалення: простагліну, простагландину та тромбоксану, які вивільняються у відповідь на uszkodження клітин, і є ключем до периферичної й центральної передачі та модуляції болю.

Професор Р.О. Ткаченко зауважив, що слід враховувати співвідношення ризику та користі від застосування НПЗП у кожного пацієнта, особливо у пацієнтів віком >65 років, а також в осіб

із серйозними супутніми захворюваннями, зокрема серцево-судинними, захворюваннями печінки та нирок. Крім того, усі пацієнти, які приймають НПЗП довше двох тижнів або у високих дозах, потребують захисту слизової оболонки шлунка.

Враховуючи можливий розвиток побічних ефектів на шлунково-кишковий тракт, науковці продовжують пошук «безпечних» НПЗП. Утім дослідження високоселективних НПЗП показали, що ризик розвитку інфаркту міокарда при їх застосуванні становить 13-15:10000, у той час як ризик гастроінтестинальних ускладнень від традиційних НПЗП – 7-10:10000.

З огляду на це останні надії досягти балансу між безпекою та ефективністю покладені на стереоселективні НПЗП. Один із таких препаратів – декскетопрофен (Дексалгін®) є активним S(+)-енантіомером кетопрофену та відносно збалансованим подвійним інгібітором ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (Mauleón D. et al., 1996; Barbanoj M.I. et al., 2001). Створення препарату у вигляді триметамолової солі дозволило збільшити розчинність, зменшити час до досягнення максимальної концентрації у плазмі крові та забезпечити швидкий початок дії, скоротивши час його перебування у шлунку з метою зниження впливу вільної кислоти на слизову оболонку (Rodriguez M.I. et al., 2008).

На думку професора Р.О. Ткаченка, оптимальним режимом застосування препарату Дексалгін® є старт із парентерального введення протягом 1-2 днів із подальшим переходом на таблетовану форму препарату.

Крім системного застосування НПЗП, ефективним у лікуванні м'язово-скелетного болю є також їх застосування у вигляді місцевих форм, зокрема у формі гелю. На сьогодні більшість настанов рекомендують використовувати місцеві НПЗП (окремо або в поєднанні з іншими засобами) в алгоритмах лікування болю, пов'язаного із захворюваннями опорно-рухового апарату (McMahon S.V. et al., 2021).

Результати дослідження С.М. Vincent et al. (1999) показали, що дифузія кетопрофену з гелевої форми через шкіру була значно вищою, ніж у всіх інших досліджуваних НПЗП. Кетопрофен дифундував значно швидше та інтенсивніше, ніж інші НПЗП. Зокрема, було показано, що кетопрофен у формі гелю (Фастум® гель) проникав через шкіру на 281%, або у 3,8 раза, ефективніше, ніж диклофенак натрію.

Результати метааналізу 26 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень (n=2853) продемонстрували, що місцеві НПЗП були ефективними та безпечними в лікуванні гострого болю. Непрямі порівняння окремих місцевих НПЗП показали, що кетопрофен був значно ефективнішим, ніж усі інші місцеві НПЗП, натомість як індометацин майже не відрізнявся від плацебо. Місцеві та системні побічні явища, а також відміна через побічну дію були рідкісними та не відрізнялися між місцевими НПЗП і плацебо (Mason L. et al., 2004).

Трамадол

Вважається, що трамадол, аналог кодеїну, діє як на опіоїдні μ -рецептори, так і шляхом інгібування зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну. Така його мультирецепторна дія значно збільшує профіль побічних ефектів. На жаль, близько 7% загальної популяції не мають ферменту, необхідного для перетворення трамадолу на його активний метаболіт, і тому не отримують жодної знеболювальної користі (Vellucci et al., 2014).

Спікер зазначив, що трамадол знижує судомний поріг, тому його слід з обережністю застосовувати у пацієнтів з епілепсією, наркотичною та алкогольною залежністю. Хоча й існує дозозалежне підвищення ефективності трамадолу, навіть у дозі 150 мг він виявився менш ефективним, ніж 400 мг ібупрофену (Оксфордська таблиця болю, 2003). При такій дозі трамадолу побічні ефекти, наприклад запаморочення, млявість, нудота та блювання, є майже типовими.

Ад'юванти

Антидепресанти і протисудомні препарати все частіше використовують як частину мультимодального підходу для коротко- та довгострокового лікування болю через їх опіоїд-зберігаючий ефект.

Амітриптилін виявився ефективним у лікуванні хронічного та нейропатичного болю. Крім того, він також показав ефективність у профілактиці мігрени, діабетичної нейропатії, атипичного лицьового болю та фіброміалгії. Амітриптилін зменшує біль щонайменше на 50% протягом 3-6 тижнів після початку прийому порівняно з плацебо. У порівнянні з новими антидепресантами, такими як пароксетин і флуоксетин, амітриптилін більш ефективний у зменшенні інтенсивності болю, але асоціюється з більшою кількістю холінергічних побічних ефектів, зокрема сухістю

в роті, запамороченням, головним болем, порушенням настрою та збільшенням ваги. Спікер зауважив, що трициклічні антидепресанти проти-показані пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, зокрема аритміями, оскільки можуть спричиняти ортостатичну гіпотензію та синусову тахікардію. Амітриптилін у поєднанні з трамадолом підвищує ризик виникнення судом.

Габапентин використовується для лікування нейропатичного болю, синдрому неспокійних ніг, діабетичної нейропатії та постгерпетичної невралгії. Препарат гірше переноситься, ніж прегабалін, із точки зору таких побічних ефектів, як запаморочення, сексуальна дисфункція, збільшення ваги та сонливість. Однак, оскільки вартість габапентину вдсятеро нижча від вартості прегабаліну, його, як правило, слід призначати першочергово (HSCIC, 2015).

Початкова доза 100 мг 3 рази на день може бути збільшена до 3600 мг на день за хорошої переносимості. Пацієнтам зазвичай призначають більшу дозу ввечері, щоб поліпшити сон.

Прегабалін показаний для лікування нейропатичного болю, фіброміалгії, генералізованого тривожного розладу. Дозозалежні побічні ефекти, такі як запаморочення та сонливість, виникають у 15-45% пацієнтів при дозах, що перевищують 600 мг на добу. Приблизно 18-28% пацієнтів припиняють прийом препаратів через побічні ефекти (Шотландська міжвузівська мережа з розробки методичних настанов — SIGN, 2013). Пацієнтам із нирковою недостатністю дозу слід зменшити, оскільки, як і габапентин, прегабалін виводиться у незміненому вигляді й може накопичуватися в організмі, що призводить до його токсичної дії. Зазвичай лікування починають зі 150 мг на день у 2-3 прийоми, збільшуючи дозу до загальної — 600 мг на день, із повільним титруванням протягом кількох тижнів залежно від переносимості пацієнтом (Joint Formulary Committee, 2016).

Мультимодальний підхід забезпечує оптимальне полегшення болю за мінімізації побічних реакцій. Збільшення дози препарату не завжди означає полегшення болю, але підвищує ризик виникнення небажаних ефектів. Необхідною умовою ефективного лікування болю є індивідуальний план, адаптований до фізіології та потреб пацієнта. Навчання хворих дає можливість успішного подолання больового синдрому в домашніх умовах, зменшує побічні ефекти, а також недоцільні подальші призначення.

Підготувала **Марія Пригода**