

На правах рукописи

Пшонкин Алексей Вадимович

**Оптимизация обезболивания детей и подростков с онкологическими
заболеваниями при оказании паллиативной медицинской помощи**

14.01.08 – педиатрия

14.01.12 - онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Александр Григорьевич Румянцев – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Галина Анатольевна Новичкова – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Абузарова Гузель Рафаиловна – доктор медицинских наук

Казюкова Тамара Васильевна - доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в «__» часов

на заседании диссертационного совета Д 208.050.02 при ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ по адресу:

117997, Москва, ул. Саморы-Машела, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (117997, Москва, ул. Саморы-Машела, д. 1 и на сайте www.fnkc.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Качанов Денис Юрьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В практике любого врача детского онколога встречаются пациенты, у которых в силу биологических особенностей злокачественного процесса, эффективные методы лечения отсутствуют или не дают желаемого результата (излечения). Ведение подобных пациентов является областью острого интереса в мире [Roeland E.J. 2017; Gans D. et al., 2012; Groh G. et al., 2013], т.к. оказание паллиативной помощи является крайне важным, этически и медицински необходимым компонентом, обеспечивающим достойную жизнь пациентам, у которых исчерпаны возможности воздействия на опухоль, а ее несдерживаемое прогрессирование без адекватного контроля симптомов может доставлять выраженные страдания умирающему пациенту на протяжении последних дней, недель и месяцев его жизни [Rosenberg AR et al., 2016; Weaver M.S. et al., 2015; Jennifer M. et al., 2016]. К сожалению, в РФ развитие детской паллиативной службы находится лишь в начале становления.

Основной и самой сложной проблемой, определяющей качество жизни не только пациента с онкологическим заболеванием, но и его семьи, в настоящее время является персистирующий болевой синдром, возникающий на фоне прогрессирования злокачественного заболевания [Collins J. et al., 2006; Taylor E. Et al., 2008; Kopf A. 2010]. По данным мировой литературы он встречается у 80% детей, страдающих неизлечимыми заболеваниями [Wolfe J. et al., 2000; Jalmesell L. et al., 2006; Heath J. A. et al., 2010], оставаясь при этом не до конца решенным вопросом во всем мире. Проблема недооценки диагностики и лечения боли у инкурабельных детей это не проблема конкретной страны или региона, а проблема всего медицинского сообщества в целом [WHO 2012; Srouji R. et al., 2010]. В РФ эта проблема еще более остра, так как до настоящего времени не хватает квалифицированных кадров, подготовленных для работы с неизлечимыми детьми, требующих анальгетической терапии, не разработаны методические рекомендации по ведению тягостных симптомов в паллиативной педиатрии при онкологических заболеваниях, не оценена потребность в наркотических анальгетиках у данной категории детей, проводятся единичные клинические исследования по изучению различных форм опиоидных анальгетиков при оказании паллиативной помощи детям (ППД), их безопасности и эффективности. Проблема обезболивания паллиативных пациентов остается нерешенной как во взрослой практике [Абузарова Г.Р. 2015], так и в педиатрии [Кумирова Э.В. 2015].

Необходимость оценки потребности в обезболивающей терапии у инкурабельных детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО), разработка алгоритмов, учитывающих особенности страны, ведение онкогематологических пациентов в паллиативной педиатрии, оценка эффективности и безопасности опиоидных анальгетиков особенно важны в настоящее время, когда закладывается база для формирования паллиативной помощи детям в РФ.

Цель исследования

Оценить потребность в проведении и оптимизировать анальгезирующую терапию персистирующего болевого синдрома у паллиативных онкологических пациентов детского и подросткового возраста на территории РФ.

Задачи исследования

1. Выявить встречаемость хронического болевого синдрома у инкурабельных детей и подростков со ЗНО, определить выраженность и распространенность

различных типов болевых синдромов (ноцицептивный, нейропатический, смешанный) в этой популяции.

2. Определить эффективность анальгетической терапии у инкурабельных детей и подростков со ЗНО.
3. Определить потребность в коррекции в первоначальной анальгетической терапии у инкурабельных детей и подростков со ЗНО
4. Оценить безопасность и переносимость сильных опиоидных анальгетиков у инкурабельных детей и подростков со ЗНО.
5. Оптимизировать алгоритм диагностики и лекарственной терапии хронического болевого синдрома у инкурабельных детей и подростков с ЗНО.

Положения, выносимые на защиту

1. Оптимальный контроль болевого синдрома у паллиативных больных детского и подросткового возраста может быть достигнут только при проведении терапии с учетом патогенетических механизмов его развития.
2. Тактика ведения болевого синдрома зависит от типа злокачественного новообразования: при опухолях ЦНС потребность в обезболивании минимальна, а при экстракраниальных солидных опухолях требуется максимально интенсивное обезболивание.
3. Использование сильных опиоидных анальгетиков у детей и подростков с инкурабельными злокачественными заболеваниями в рамках модифицированного алгоритма ассоциировано с минимальным количеством тяжелых нежелательных явлений.
4. Регионарная анестезия является эффективным и безопасным подходом для обезболивания при неэффективности фармакологических методов анальгезии.
5. Использование разработанного алгоритма диагностики и выбора лекарственной терапии хронического болевого синдрома у детей и подростков с инкурабельными злокачественными новообразованиями и глубокой нейтропенией позволяет избежать тяжелых инфекционных осложнений, требующих госпитализации, и при этом обеспечить эффективный контроль над болью.

Новизна исследования

Впервые в России определена структура онкологических заболеваний, приводящих к инкурабельности в детской и подростковой популяции, описана и изучена нозологическая структура ЗНО, приводящих к развитию болевого синдрома на этапе паллиативного лечения.

Впервые проведен анализ структуры болевого синдрома у детей и подростков со злокачественными новообразованиями, нуждающихся в оказании паллиативной медицинской помощи (ПМП) в зависимости от нозологической формы злокачественного заболевания, возрастно-половых характеристик.

Впервые в РФ обоснована необходимость учета патогенетических механизмов формирования болевого синдрома для определения тактики анальгетической терапии при оказании ПМП детям с онкологическими заболеваниями.

Впервые в РФ разработана стратегия обезболивания детей с онкологическими заболеваниями при оказании паллиативной медицинской помощи, включающая применение регионарной анестезии.

Научно-практическая значимость

На основании оценки особенностей болевого синдрома в зависимости от типа опухоли и механизмов его развития, оптимизирована тактика лечения хронической боли у детей и подростков с инкурабельными онкологическими заболеваниями.

Организована региональная выездная паллиативная служба помощи детям и подросткам с инкурабельными злокачественными заболеваниями при поддержке благотворительного фонда «Подари Жизнь» на базе ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные результаты внедрены в практику отделения стационара кратковременного лечения ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России и выездной региональной паллиативной службы на базе ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Основные положения диссертации включены в учебный процесс сертификационного цикла врачей онкологов и гематологов ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Апробация работы

Результаты представлены и обсуждены на конференциях, съездах и конгрессах: Первый образовательный паллиативный медицинский форум в Южном Федеральном округе, Краснодар (апрель 2016 г.), Первый образовательный паллиативный медицинский форум в Северо-Кавказском Федеральном округе, Ставрополь (октябрь 2016 г.), Первый образовательный паллиативный медицинский форум в Дальневосточном федеральном округе, Хабаровск (ноябрь 2016 г.), Межрегиональная Научно-Практическая конференция РНМОТ, Курск (2017 г.), IV Съезд терапевтов Приволжского Федерального округа, Нижний Новгород (апрель 2017 г.), Второй образовательный паллиативный медицинский форум в Уральском Федеральном округе, Челябинск (май 2017 г.), VII Межрегиональное совещание НОДГО, Москва (май 2017 г.), Второй образовательный паллиативный медицинский форум в Северо-Кавказском Федеральном округе, Нальчик (июнь 2017 г.), Второй образовательный паллиативный медицинский форум в Сибирском Федеральном округе, Кемерово (сентябрь 2017 г.), V съезд терапевтов Южного Федерального округа, Ростов-на-Дону (октябрь 2017 г.), XIX Всероссийская Конференция «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий», Москва (октябрь 2017 г.), III Ежегодная Образовательная Конференция «Роль медицинской сестры в паллиативной помощи», Москва (ноябрь 2017 г.), III Ежегодная Конференция с международным участием «Развитие паллиативной помощи взрослым и детям», Москва (ноябрь 2017 г.), Третий образовательный паллиативный медицинский форум в Сибирском Федеральном округе, Иркутск (март 2018 г.), Второй образовательный паллиативный медицинский форум в Северо-Западном Федеральном округе, Великий Новгород (март 2018 г.), Третий образовательный паллиативный медицинский форум в Приволжском Федеральном округе, Саранск (апрель 2018 г.), IX Межрегиональное совещание НОДГО «Перспективы детской гематологии-онкологии: мультидисциплинарный подход», Санкт-Петербург (апрель 2018 г.), Третий образовательный паллиативный медицинский форум в Центральном Федеральном округе, Воронеж (май 2018 г.), Третий образовательный паллиативный медицинский форум в Южном Федеральном округе, Астрахань (июнь 2018 г.), Третий образовательный паллиативный медицинский форум в Северо-Кавказском Федеральном округе, Владикавказ (сентябрь 2018 г.), Третий образовательный паллиативный медицинский форум в Уральском Федеральном округе, Тюмень (октябрь 2018 г.), XX Юбилейная Всероссийская Конференция «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий», Москва (октябрь 2018 г.), IV Конференция с международным участием «Развитие паллиативной помощи взрослым и детям», Москва (октябрь 2018 г.), VII Съезд детских онкологов России с международным участием «Достижения и перспективы детской онкологии», Москва (октябрь 2018 г.),

Конференция "Детская паллиативная помощь и права ребенка в странах Восточной Европы и Средней Азии", г. Минск (ноябрь 2018 г.), Междисциплинарная конференция НМИЦ ДГОИ (ноябрь 2018 г.)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 3 в рекомендуемых ВАК РФ рецензируемых научных журналах.

Участие автора в получении результатов исследования

Совместно с научными руководителями определены цель, задачи и методы исследования, лично автором разработана база данных для хранения и статистической обработки информации, проведен анализ литературных данных, определен план исследования, в соответствии с которым осуществлялся клинический осмотр пациентов, их динамическое наблюдение, оценка эффективности анальгезии, проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автор лично принимал участие в ведении больных, вошедших в данное исследование.

Заключение этического комитета

Протокол настоящего исследования одобрен Независимым этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. В случаях, когда имело место использование лекарственного препарата не по показаниям, процедуру назначения лекарственных препаратов проводили в соответствии с частью 5 Статьи 37 ФЗ № 323 от 21 ноября 2011г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных материалов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя использованной литературы. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 10 рисунками. Библиография представлена 177 источниками литературы, в том числе отечественных ссылок — 31, иностранных — 146

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Характеристика пациентов

В данное ретроспективно-проспективное исследование включены 400 пациентов в возрасте от 0 мес. до 20 лет с инкурабельными онкологическими заболеваниями, которые наблюдались в рамках организованной НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России совместно с благотворительным фондом «Подари Жизнь» паллиативной программы с июня 2014 года по декабрь 2017 года.

Программа предусматривала, что при появлении в любом регионе РФ инкурабельного онкологического пациента лечащий врач, непосредственно курирующий пациента (детский онколог, участковый педиатр) имел возможность обратиться за консультативной помощью к врачам-специалистам, участвующим в ней.

Для признания пациента инкурабельным онкологическим больным в рамках программы необходимо было соблюдение следующих условий :

1. Наличие ЗНО, подтвержденного гистологически или, при невозможности гистологического подтверждения диагноза, методами визуализации (МРТ, МСКТ).

2. Наличие в медицинской документации решения консилиума о признании пациента инкурабельным, т.е. не имеющим перспектив проведения противоопухолевой

терапии, способной привести к излечению или существенному продлению жизни.

В исследование были включены дети и подростки, проживающие в 77 субъектах РФ, количество включенных пациентов от региона к региону отличалось от 1 до 19 (медиана 4) пациентов. В таблице 1 представлены регионы, в которых количество включенных пациентов было больше 10. Из включенных в исследование пациентов 277 детей и подростков проживало в городах и 123 чел. – в селах.

Таблица 1. Место жительства, включенных в исследование пациентов

Субъект РФ	Количество пациентов
Владимирская область	13 (3,25%)
Волгоградская область	11 (2,75%)
Краснодарский край	19 (4,75%)
Республика Башкортостан	16 (4%)
Республика Дагестан	10 (2,5%)
Ростовская область	17 (4,25%)
Самарская область	13 (3,25%)
Саратовская область	14 (3,5%)
Ставропольский край	11 (2,75%)
Тульская область	10 (2,5%)
Другие регионы	266 (66,5%)
Итого	400 (100%)

После обращения пациент регистрировался в базе данных и ему оказывалась необходимая консультативная помощь. В случае развития болевого синдрома осуществлялась обязательная очная консультация пациента сотрудником паллиативной программы. В зависимости от места нахождения ребенка первичная консультация осуществлялась на дому или в стационаре по месту жительства ребенка в течение 24 часов после получения обращения. При первичной очной консультации присутствовал, в случае консультации на дому, врач-педиатр, а при консультации в стационаре лечащий врач, которые потом обеспечивали выполнение полученных рекомендаций. При консультации проводился физикальный осмотр ребенка, оценка медицинской документации, оценка выраженности болевого синдрома по специальным шкалам адаптированным к возрасту рекомендованным ВОЗ [WHO 2012] (таблица 2). Так как все применяемые шкалы унифицированы по оценке боли от 0 до 10 баллов вне зависимости от возраста для дальнейшего анализа интенсивность боли классифицировалась в пределах трех групп - слабая (0 – 3 баллов), умеренная (3 – 6 баллов) и сильная (7 и более баллов).

Таблица 2. Шкалы оценки интенсивности болевого синдрома у детей и подростков.

Возраст больного	Шкала оценки боли
Дети до 1 года	шкала оценки боли у новорожденных и детей до 1 года (Neonatal Infant Pain Scale, NIPS)
Дети от 1 года до 3-х лет	Шкала оценки лица, движений ног, активности, плача, спокойствия (FLACC scale)
Дети от 3-х до 7 лет	Рейтинговая шкала оценки боли по изображению лица Вонг-Бейкер
Дети старше 7 лет	Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)

Для определения основных патогенетических подтипов боли в рамках исследования использовались критерии, представленные в таблице 3.

Таблица 3. Типы болевого синдрома и их ее купирование

Тип боли	Описание боли	Основные причины возникновения	Препараты, используемые для купирования
Ноцицептивная боль			
Соматическая	Постоянная Ноющая Четко локализована	Метастазы в кости и первичные опухоли костей и мягких тканей	Опиоидные анальгетики +/- НПВС
Висцеральная	Постоянная или спазмообразная боль Нечеткая локализация Иррадиирует в типичные зоны типичные	Объемные образования забрюшинного пространства, брюшной полости, Кишечная непроходимость	Опиоидные анальгетики +/- НПВС
Нейропатическая боль			
Постоянная	Жжение/покалывание Сжимающая боль, Зуд/онемение Аллодиния Гиперестезия	Нарушения структуры и функции нервов Сдавление нервов	Габапентин Трициклические антидепрессанты Кортикостероиды
Приступообразная	«Проколы» «Электрический разряд» «Прострелы»	Нарушения структуры и функции нервов Сдавление нервов	Габапентин Баклофен Карбамазепин Кортикостероиды

Так же при первичной консультации осуществлялся опрос опекунов (анкетирование, см. раздел Анкетирование родителей), оценивалась возможность оказания полного объема ПМП амбулаторно при нахождении на дому или необходимость госпитализации, давались инструкции по оценке болевого синдрома для последующей коррекции анальгетической терапии. При необходимости назначались дополнительные обследования. Результаты осмотра и рекомендации фиксировались в медицинской документации (амбулаторная карта или медицинская карта стационарного больного, в зависимости от места первичной консультации пациента). По результатам консультации в тот же день инициировался процесс получения необходимых для осуществления ПМП анальгетических препаратов (алгоритм выбора инициальной обезболивающей терапии и ее дальнейшей коррекции представлен далее в разделе Алгоритм анальгетической терапии для пациентов с ЗНО). По получению необходимых препаратов, под контролем врача по месту жительства, осуществлялось введение назначенных анальгетических препаратов. Оценка эффекта проводилась через сутки, в случае нахождения пациента в стационаре - медицинским работником, если на дому - родителями по шкалам оценки боли, представленным выше.

После первичной оценки эффективности обезболивания проводилось репортирование о достигнутом эффекте сотрудникам паллиативной программы (по телефону) на 24 и 72 час. В случае адекватного эффекта назначенной анальгетической терапии (интенсивность боли 0 баллов), она продолжалась с периодическим контролем до смерти ребенка или повторного появления болевого синдрома (в зависимости от того, что наступит раньше). Если адекватный контроль боли не достигался или отмечался возврат болевого синдрома после ранее достигнутого полного эффекта проводилась повторная

консультация: по телефону при наличии по месту жительства медицинского работника, способного провести адекватную оценку состояния пациента и коррекцию анальгетической терапии в соответствии с полученными рекомендациями, либо очно во всех остальных случаях. Модификация анальгетической терапии проводилась по вышеописанному принципу (с учетом оценки интенсивности, типа болевого синдрома, коррекция анальгетической терапии по алгоритму) до достижения адекватного контроля боли (интенсивность боли – 0).

Всего за время исследования было оказано 1647 очных консультаций. В большинстве случаев для подбора анальгетической терапии на протяжении наблюдения за больными было достаточно 2 консультаций (min 1, max 10).

В настоящем исследовании проводилась оценка побочных эффектов анальгетической терапии и, при необходимости, коррекция обезболивающей терапии или назначение сопроводительных препаратов для купирования побочных эффектов (см. раздел Методы оценки безопасности опиоидных анальгетиков и коррекции побочных эффектов).

Методы оценки безопасности опиоидных анальгетиков и коррекции побочных эффектов

Для оценки степени тяжести нежелательных явлений (НЯ) при использовании сильных опиоидных анальгетиков мы использовали градацию от 1 до 5 по международной системе СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events), разработанной в Национальном институте рака США. По этим критериям нами оценивалась такие НЯ, как тошнота, рвота, запор, кожный зуд, задержка мочи, дыхательная недостаточность.

Опиоид-индуцированную гипералгезию и опиоид-индуцированную нейротоксичность оценивали без градации по степени тяжести, а по факту наличия клинических проявлений, представленных в табл. 4.

В настоящем исследовании мы использовали следующие определения:

- Опиоид-индуцированная гипералгезия – состояние ноцицептивной сенситизации вызванная воздействием опиоидов [Silverman S. et al., 2011];
- Опиоид-индуцированная нейротоксичность – широкий спектр симптомов от легкой дисфории до галлюцинаций на фоне терапии опиоидами [Mercadante S. et al., 2001].
-

Таблица 4. Клинические проявления опиоид индуцированной гипералгезии и опиоид-индуцированной нейротоксичности.

Нежелательное явление	Симптомы
Опиоид-индуцированная гипералгезия	Аллодиния Миоклонус, особенно в покое Делирий, спутанность сознания Увеличение дозы опиоида приводит к усилению боли
Опиоид-индуцированная нейротоксичность	Дисфория Галлюцинации

В случае тяжелой токсичности, не купируемой стандартной терапией, осуществлялся перевод больных на альтернативные методы обезболивания, определяемые индивидуально.

Алгоритм анальгетической терапии для пациентов со ЗНО

В исследовании использовался модифицированный алгоритм ВОЗ по ведению персистирующего болевого синдрома у детей и подростков [WHO 2012]. (рис.1).

Особенностью модифицированного алгоритма является учет абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) пациента при назначении НПВС. В связи с тем, что при нейтропении менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ назначение НПВС может привести к нивелированию повышения температуры тела, обусловленного инфекционным процессом и его более позднему распознаванию, у пациентов АЧН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при развитии слабого болевого синдрома НПВС не применялись, а первой ступенью обезболивания являлись опиоиды, у пациентов с же с умеренным и сильным болевым синдромом НПВС не добавлялись к терапии при наличии нейтропении.

В модифицированном алгоритме также были учтены рекомендации ВОЗ от 2012 года об исключении из обезболивания слабых опиоидов таких, как трамадол, в связи с отсутствием данных об их безопасности у детей.

В нашем исследовании применение трамадола лимитировалось возрастом пациента (трамадол не зарегистрирован в РФ для использования у пациентов младше 1 года). У амбулаторных пациентов (в связи с организационными различиями при выписке и получении трамадола и морфина гидрохлорида) трамадол вынужденно назначался при ноцицептивной боли > 3 баллов на короткий промежуток времени до получения морфина гидрохлорида законным представителем пациента по оформленному рецепту. Время, необходимое для получения морфина гидрохлорида по рецепту, занимало от 1 до 14 дней (медиана 5 дней).

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПЕРСИСТИРУЮЩЕМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ У ИНКУРАБЕЛЬНЫХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЗНО при нейтропении (АЧН<0,5 тыс/мкл) в ОАК

1

**ОПРЕДЕЛИТЬ
ТИП БОЛИ**

Ноцицептивная – тупая, давящая, пульсирующая, распирающая.
 Локализация соматическая или висцеральная

Нейропатическая - жгучая, обжигающая, стреляющая
 Общая схема лечения нейропатической боли:
 1 -я линия: габапентиноиды / трициклические антидепрессанты /
 карбамазепин.

В случае неэффективности – консультация врача-анестезиолога

2

**Оценить силу
ноцицептивной
боли**

до 1 года - шкала **NIPS**
 от 1 до 3 лет - шкала **FLACC**
 с 3-х до 7 лет - шкала **Вонг-Бейкер**
 старше 7 лет - шкала **ВАШ**

3

**АЧН в ОАК <0,5
тыс/мкл в
отсутствие
лихорадки**

Исключить из обезболивания НПВС

4

ОБЩИЙ ПРИНЦИП ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

АЧН > 0,5 тыс/мкл

СЛАБАЯ БОЛЬ (1-3 БАЛЛА)	УМЕРЕННАЯ БОЛЬ (3 - 6 БАЛЛОВ)	СИЛЬНАЯ БОЛЬ (> 7 БАЛЛОВ)
НПВС ± адьюванты	Морфина гидрохлорид* ± НПВС ± адьюванты	Морфина гидрохлорид ± НПВС ± адьюванты
Контроль в течение 1 часа	Контроль через 30 - 40 мин.	Контроль через 30 - 40 мин.

АЧН <0,5 тыс/мкл

СЛАБАЯ БОЛЬ (1 -3 БАЛЛА)	УМЕРЕННАЯ БОЛЬ (3 - 6 БАЛЛОВ)	СИЛЬНАЯ БОЛЬ (> 7 БАЛЛОВ)
Морфина гидрохлорид ± адьюванты	Морфина гидрохлорид* ± адьюванты	Морфина гидрохлорид ± адьюванты
Контроль через 30 - 40 мин.	Контроль через 30 - 40 мин.	Контроль через 30 - 40 мин.

•При умеренной боли в качестве анальгетика у детей старше 1 года может быть применен слабый опиоид трамадол на усмотрение лечащего врача, трамадол может быть лишь временным препаратом, который дается пациенту на время, затрачиваемое в амбулаторных условиях на необходимые организационные процедуры по получению сильного опиоидного анальгетика согласно рецепту. С особой осторожностью данный препарат должен назначаться пациентам младше 12 лет с ожирением и/или хроническими заболеваниями легких

Доза Морфина гидрохлорида в качестве базового обезболивающего препарата должна быть подобрана не более чем за 3-ое суток

При подборе необходимой дозы парентерального морфина гидрохлорида должен быть рассмотрен вопрос о переходе на морфин пролонгированного действия в таблетках или капсулах (морфина сульфат*) или на Трансдермальную Терапевтическую Систему с фентанилом*:

- Переход с морфина гидрохлорида на морфина сульфат пролонгированного действия в таблетках: суточная доза, вводимая п/к, умножается на 3, полученная суточная доза дается за 2 приема. Например, если пациент получает 40 мг морфина гидрохлорида в сутки подкожно, то суточная доза морфина сульфата составит $40 \text{ мг} \times 3 = 120 \text{ мг}$ ($60 \text{ мг} \times 2 \text{ р/д}$) р.о. Таблетки нельзя ломать!.
- При подборе необходимой дозы парентерального морфина гидрохлорида возможен переход на Трансдермальную Терапевтическую систему с фентанилом – доза пластыря соответствует 1/3 суточной дозы перорального морфина. Трансдермальная система наклеивается на 72 часа, пластырь резать нельзя. В первые 18 часов после наклеивания 1-й трансдермальной системы продолжается плановое обезболивание морфином гидрохлорида. При неэффективности стартовой дозы трансдермального фентанила, возможно увеличить дозу в зависимости от анальгетического эффекта.

Когда пациент переведен на базовое обезболивание морфином пролонгированного действия или ТТС с фентанилом, на прорывные боли остается морфина гидрохлорид в ампулах.

**Морфина сульфат в таблетках разрешен с возраста ребенка старше 1 года, в капсулах при весе ребенка больше 20 кг*

Трансдермальная терапевтическая система с фентанилом разрешена с 2-х летнего возраста

Рисунок 1. Модифицированный алгоритм анальгетической терапии у онкологических пациентов.

В рамках предложенного нами алгоритма врачом определялся тип болевого синдрома у инкурабельного пациента, основываясь на описании боли самим ребенком или его родителем - ноцицептивный (жалобы ребенка на постоянную, ноющую боль), нейропатический (резко возникающую, стреляющую или обжигающую боль) и/или фантомный (аналог нейропатической боли, когда пациент ощущает боль в ампутированной конечности). Следующим шагом после определения типа болевого синдрома врачом оценивалась интенсивность болевого синдрома с использованием шкал оценки боли, описанных выше. Оценке интенсивности боли подлежала только ноцицептивная боль, так как нейропатическая боль всегда расценивалась как боль высокой интенсивности, причиняющая страдания ребенку [WHO 2012].

Только после определения типа боли и оценки ее интенсивности назначалась анальгетическая терапия с обязательным учетом показателей гемограммы на момент ее назначения.

В случае нормальных показателей гемограммы:

- При слабом ноцицептивном болевом синдроме назначались НПВС.
- При умеренном ноцицептивном болевом синдроме назначались слабые опиоиды (трамадол) с последующим плановым переходом на сильные опиоидные анальгетики по факту их получения для данного пациента (см. вышеприведенный алгоритм).
- При сильном ноцицептивном болевом синдроме в исследовании назначались сильные опиоидные анальгетики, первым из которых у детей и подростков был сильный опиоид короткого действия – морфина гидрохлорид.

При наличии нейропатической боли как самостоятельного типа боли или в комбинации с ноцицептивным болевым синдромом проводилось назначение препаратов адъювантов, к которым относятся трициклические антидепрессанты, габапентиноиды, глюкокортикостероиды (в случае локализации опухолевого процесса в головном мозге).

и/или сдавлении спинномозгового канала опухолью). Адьюванты назначались в качестве монотерапии (в случае изолированного нейропатического болевого синдрома) или в комбинации с базовым анальгетиком (при комбинированном болевом синдроме).

Назначение препаратов для купирования нейропатической боли (адьювантов) не зависело от количества нейтрофилов в крови.

После назначения анальгетической терапии, согласно алгоритму, лечащий врач оценивал эффективность проводимого обезболивания. Оценка эффективности проводилась через 5-15 минут после внутривенного введения анальгетика или через 40 минут после перорального применения обезболивающего препарата.

Назначенное обезболивание считается эффективным, если интенсивность боли снижалась до 0 баллов после применения анальгетика.

Если боль сохранялась после первичного назначения анальгетиков, то у пациентов со слабой или умеренной болью увеличивалась доза НПВС или слабых опиоидов до максимальной возрастной дозы, повторяя введение выбранного анальгетика. При неэффективности НПВС или слабых опиоидов в максимальной возрастной дозировке в качестве следующей ступени обезболивания осуществлялось назначение сильных опиоидов.

В случае инициального сильного болевого синдрома и неэффективности стартовой дозы анальгетика (сильного опиоида) через 15 минут проводилась ее эскалация, предусматривающая введение дополнительной дозы равной 50% от стартовой. При возможности (доступность препарата по месту жительства пациента), после подбора дозы морфина гидрохлорида осуществлялся перевод пациента на пролонгированные формы сильных опиоидов (морфина сульфат или ТТС с фентанилом). При использовании пролонгированных форм подразумевалась возможность коррекции терапии с назначением морфина гидрохлорида при прорывных болях (комбинированная терапия с использованием двух форм сильных опиоидов).

У больных со смешанным типом боли (наличие нейропатического компонента) к терапии добавлялся соответствующий адьювантный препарат.

Подобранная доза и кратность введения использовалась до утери контроля над болью, появления непереносимой токсичности или смерти пациента (в зависимости от того, что наступало раньше).

В случае утери раннее достигнутого контроля над болью (повторное появление болевого синдрома на фоне ранее эффективной анальгетической терапии) проводилась смена анальгетического препарата на более сильный: в случае, если стартовым анальгетиком был НПВС, то добавлялся трамадол, с последующим переходом на сильный опиоидный анальгетик по факту появления его доступности; если стартовым анальгетиком был слабый опиоид - назначался сильный опиоидный анальгетик – морфина гидрохлорид, в случае если возврат боли наблюдался у пациента, уже получающего сильный опиоидный анальгетик, проводилась эскалация его дозы.

При этом при каждом рецидиве болевого синдрома проводилась переоценка его типа – при появлении нейропатического компонента к терапии добавлялся соответствующий адьювантный препарат.

В случае, если на максимально переносимом уровне сильных опиоидов +/- адьювантные препараты не достигался адекватный контроль болевого синдрома или дальнейшей эскалации дозы препятствовали непереносимые побочные эффекты, решение по дальнейшей анальгетической терапии принималось индивидуально вне описанного алгоритма. Для лечения подобных пациентов предусматривалось использование инвазивных методов обезболивания таких, как интраспинальное введение сильных опиоидов с помощью подкожных порт-систем, нейролитические методы (абляция). В ряде случаев при неэффективности других методов обезболивания дополнительно к анальгезирующей терапии добавлялась глубокая седация с подавлением сознания и переводом на ИВЛ (для коррекции возникающей вследствие использования седативных

препаратов дыхательной недостаточности). В качестве препаратов для глубокой седации использовались тиопентал натрия, пропофол.

Статистическая обработка данных

Для сбора и организации данных, в дальнейшем подвергнутых статистическому анализу, была создана исследовательская база в программе Microsoft Access. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения XLSTAT, Addinsoft, 2017. Показатели приведены в виде средней (М) ± стандартная ошибка среднего или медианы (Me) [1-й квартиль, 3-й квартиль]. Достоверность различий между группами оценивалась методом кси-кварат с поправкой Йетса. Различия считались статически значимыми при значении $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение **Нозологическая структура злокачественных опухолей, приводящих к потребности оказания паллиативного лечения**

Возрастно-половой состав пациентов, требовавших паллиативного лечения и включенных в исследование в соответствии с вышеуказанными критериями (n=400) представлен в таблице 5. В исследовании преобладали дети 4-10 лет (31% всех пациентов) и 14-18 лет (23% всех пациентов), соотношение по полу составило 1,4:1 (235 мальчиков и 165 девочек).

Таблица 5. Возрастно-половой состав больных, включенных в исследование

Возраст	Количество	Пол (мальчики/девочки)
До 1 года	10 (2,5%)	4/6
С 1 г до 4-х лет	76 (19%)	44/32
С 4-х лет до 10 лет	124 (31%)	69/55
С 10 до 14 лет	54 (13,5%)	32/22
С 14 до 18 лет	91 (23%)	60/31
Старше 18 лет	45 (11%)	26/19
Всего пациентов	400 (100%)	235/165

В нозологической структуре заболеваний, приведших к инкурабельности преобладали пациенты с экстракраниальными солидными новообразованиями - 189 (47%), пациентов с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) было 117 (29,5%), больных с гемобластозами - 94 (23,5%).

Среди экстракраниальных солидных новообразований преобладали остеосаркомы 46 (24,5%), нейробластомы - 36 (17,5%) и опухоли семейства саркомы Юинга – 29 пациентов (15,3%).

Среди опухолей ЦНС (117 пациентов) преобладающими диагнозами были астроцитомы и эпендимомы по 22 (по 19%) пациента, опухоли ствола головного мозга 23 (20%) пациента, медуллобластома 17 (15%) пациентов.

В группе гемобластозов преобладали больные острым лимфобластным лейкозом - 47 (50%) пациентов, острым миелобластным лейкозом – 31 (33%) пациента, неходжкинскими лимфомами – 12 (13%) пациентов.

Эффективность и безопасность анальгетической терапии **Частота развития болевого синдрома и потребность в анальгетической терапии**

Из всех больных, включенных в исследование (n=400), хронический болевой синдром был диагностирован как минимум на одном из этапов наблюдения у 284 (71%) детей. Исходно болевой синдром при включении в исследование имелся лишь у 40 пациентов (10% от всех включенных в исследование и 14,4% от больных с болевым синдромом), у остальных 244 больных (85,6% от больных с болевым синдромом) он развился уже в процессе наблюдения в рамках паллиативной программы.

Развитие болевого синдрома и, соответственно, потребность в анальгетической терапии, встречались с неодинаковой частотой среди пациентов разных нозологических групп. Наиболее часто болевой синдром наблюдался у больных с экстракраниальными солидными опухолями - (табл. 6).

Таблица 6. Потребность в анальгетической терапии в зависимости от нозологической группы.

Нозологическая группа	Всего пациентов /пациенты требовавшие обезболивания	Потребность в обезболивании (%)
Экстракраниальные солидные новообразования	189/178	94,1
Гемобластозы	94/67	71,2
Опухоли ЦНС	117/39	33,3
ИТОГО	400/284	71

У 116 (29%) пациентов, включенных в исследование, на всем протяжении наблюдения болевой синдром не возник. Больше всего больных, не требовавших анальгетической терапии на протяжении всего этапа паллиативного лечения, страдали опухолями ЦНС- 78 из 116 (67,2%), при этом потребности в обезболивании не возникло лишь у 27 пациентов (23,2%) с гемобластозами и у 11 (9,5%) пациентов с экстракраниальными солидными новообразованиями.

На момент развития болевого синдрома его интенсивность была неодинакова: боль расценивалась как слабая у 99 (35%) пациентов, умеренная боль была у 156 (55%) пациентов, а у 29 (10%) пациентов боль была сильная. Большинство больных, имевших интенсивный болевой синдром при первичном визите были представлены больными с опухолями костей – 20 из 29 (69%) пациентов с сильной болью.

При инициальном обезболивании наиболее часто назначались слабые опиоидные анальгетики (трамадол) в связи с развитием умеренного болевого синдрома (таб. 7).

Таблица 7 Применяемые анальгетики при инициальном обезболивании ребенка в зависимости от основного заболевания

Нозологическая группа	Пациенты, получающие обезбоживание	Применяемые анальгетики (% от кол-ва пациентов в группе)		
		НПВС в монотерапии	Слабые опиоиды	Сильные опиоиды
Гемобластозы	67	31 (46,3%)	33 (49,3%)	3 (4,4%)
Опухоли ЦНС	39	20 (51,3%)	18 (46,2%)	1 (2,5%)
Экстракраниальные солидные новообразования	178	48 (27%)	105 (59%)	25 (14%)
Всего	284	99 (35%)	156 (55%)	29 (10%)

Эффективность анальгетической терапии и потребность в ее модификации

Эффективность назначенной анальгетической терапии оценивалась с применением шкал оценки боли через 24 и 72 часа после первичного визита.

Всем 99 пациентам с инициально слабой болью анальгетическая терапия с полным купированием болевого синдрома была подобрана на 24 час после назначения анальгетиков. В случае наличия у пациента нейропатического компонента боли, согласно алгоритму, применялись адъюванты, эффективность которых отдельно описана ниже. В качестве анальгетической терапии получали НПВС (ибупрофен или парацетамол) 60 (60,6%) пациентов из этой группы, в связи с АЧН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ получали слабый опиоидный анальгетик трамадол в возрастных стартовых дозировках 1 мг/кг/сут 4 раза в сутки 39 (39,4%) пациентов.

В группе пациентов с умеренной болью назначался трамадол. На 24 час из 156 у 110 (70,5%) пациентов боль была купирована, а у 46 (29,5%) пациентов потребовалась коррекция дозы анальгетика – увеличение дозы до 6-8 мг/кг/сутки и добавление к слабому опиоиду НПВС у 18 (39%) и адъювантов у 28 (41%) из 46 пациентов. Все пациенты с умеренной болью были адекватно обезболены не позже 72 часов от момента начала подбора терапии. При возможности, пациенты с умеренной болью в плановом порядке переводились с трамадола на морфина гидрохлорид по мере его доступности для пациента.

В группе пациентов с инициально сильной болью стартовым анальгетиком был сильный опиоид - морфина гидрохлорид в возрастных дозировках, 23 (79%) из 29 пациентов с сильной болью были обезболены на 24 час назначения анальгетика, 6 (21%) пациентам потребовалась эскалация дозы морфина гидрохлорида. В случае наличия у пациента нейропатического компонента боли, согласно алгоритму, применялись адъюванты, эффективность которых отдельно описана ниже. К 72 часу все пациенты с инициально сильным болевым синдромом были обезболены.

Таким образом, благодаря использованию модифицированного алгоритма у всех пациентов (вне зависимости от пола, возраста, нозологической группы, места жительства и места проведения терапии) удалось добиться полного обезбоживания в пределах 24-72 часов от начала подбора терапии.

Необходимо отметить, что инициально подобранная анальгезия у подавляющего большинства больных потребовала коррекции при дальнейшем прогрессировании онкологического заболевания. Коррекция инициальной обезболивающей терапии не потребовалась только у 21 (7%) из 284 больных с болевым синдромом. Большая часть

больных не потребовавших модификации инициально назначенной анальгетической терапии страдали опухолями ЦНС – 13 из 21 (62%) .

Итоговое базовое обезболивание (обезболивание, применявшееся на момент смерти ребенка, после всех проведенных коррекций) в зависимости от основного заболевания представлено в таблице 8. У 227 детей и подростков (80%) на момент ухода из жизни в качестве анальгетика применялись сильные опиоиды, у 36 (12%) больных в качестве обезболивающего препарата применялся трамадол, у 21 пациента (8%) проводилась анальгетическая терапия с использованием монотерапии НПВС.

Таблица 8. Применяемые в последние дни жизни ребенка анальгетики в зависимости от основного заболевания

Нозологическая группа	Пациенты, получающие обезболивание	Применяемые анальгетики (% от кол-ва пациентов в группе)		
		НПВС	Слабые опиоиды	Сильные опиоиды
Гемобластозы	67	5 (7,5%)	6 (9%)	56 (83,5%)
Опухоли ЦНС	39	10 (25,6%)	12 (30,8%)	17 (43,6%)
Экстракраниальные солидные новообразования	178	6 (3,4%)	18 (10,1%)	154 (86,5%)
Всего	284	21 (7,4%)	36 (12,6%)	227 (80%)

Таким образом, во всех группах пациентов при прогрессировании основного заболевания требовалась эскалация анальгетической терапии. Если при первичном обезболивании количество пациентов, нуждающихся по интенсивности болевого синдрома в назначении сильных опиоидных анальгетиков было невелико – 29 пациентов (10%), то в конце жизни сильные опиоидные анальгетики получало уже 227 пациентов (80%) ($p<0,001$).

Подобная картина – статистически значимое ($p<0,01$) нарастание потребности в использовании сильных опиоидов наблюдалась вне зависимости от нозологической группы, однако среди больных, страдающих опухолями ЦНС, достаточно большой процент больных так и не потребовал назначения сильных опиоидов, в то время как при экстракраниальных солидных опухолях и гемобластозах больных, нуждающихся в сильных опиоидах на момент обезболивания в конце жизни, было подавляющее большинство (рисунки 2,3,4 и 5)

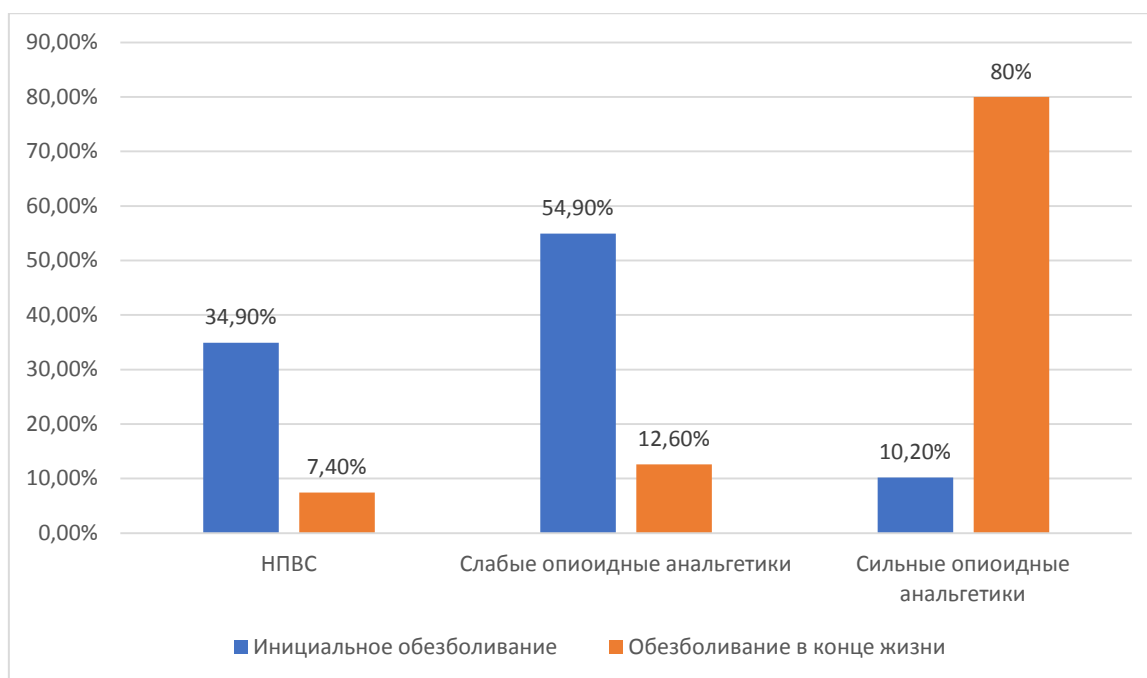


Рисунок 2. Сравнение инициального обезболивания и анальгетической терапии в конце жизни (все пациенты)

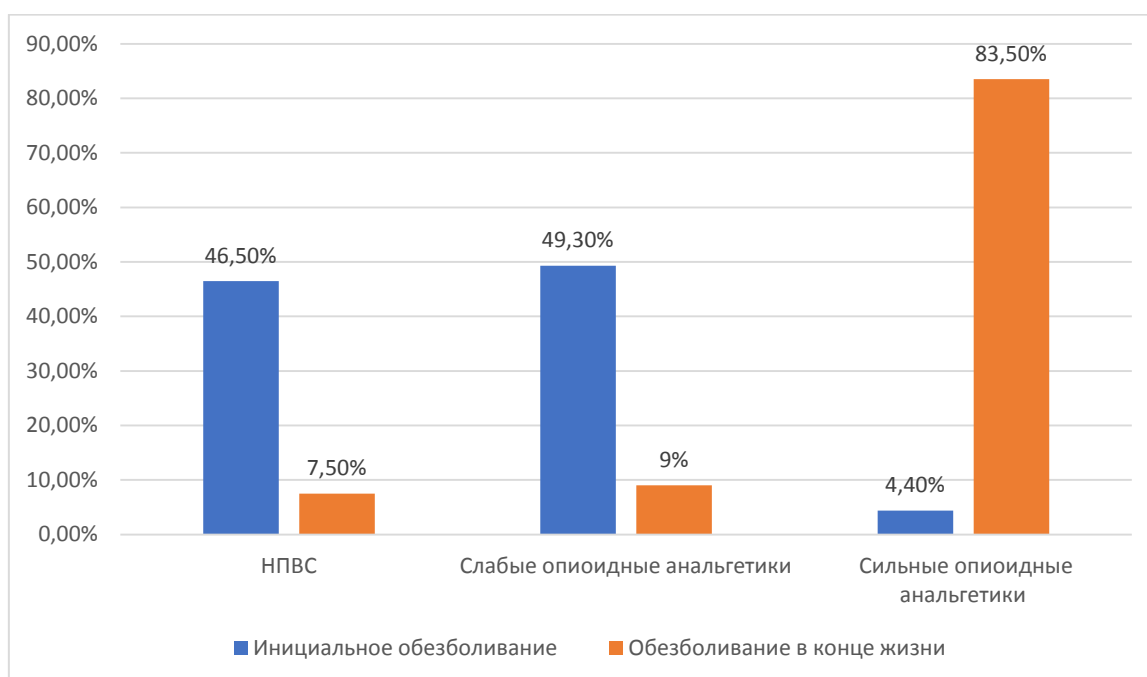


Рисунок 3. Сравнение инициального обезболивания и анальгетической терапии в конце жизни (больные гемобластозами)

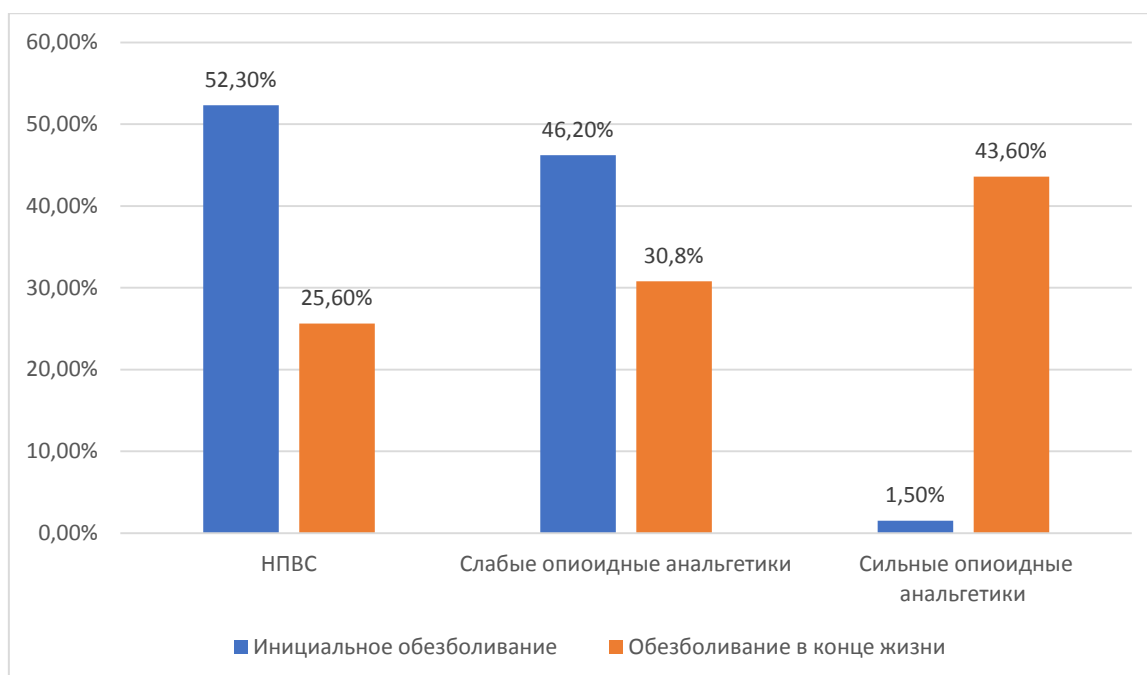


Рисунок 4. Сравнение инициального обезбоживания и анальгетической терапии в конце жизни (больные с опухолями ЦНС)

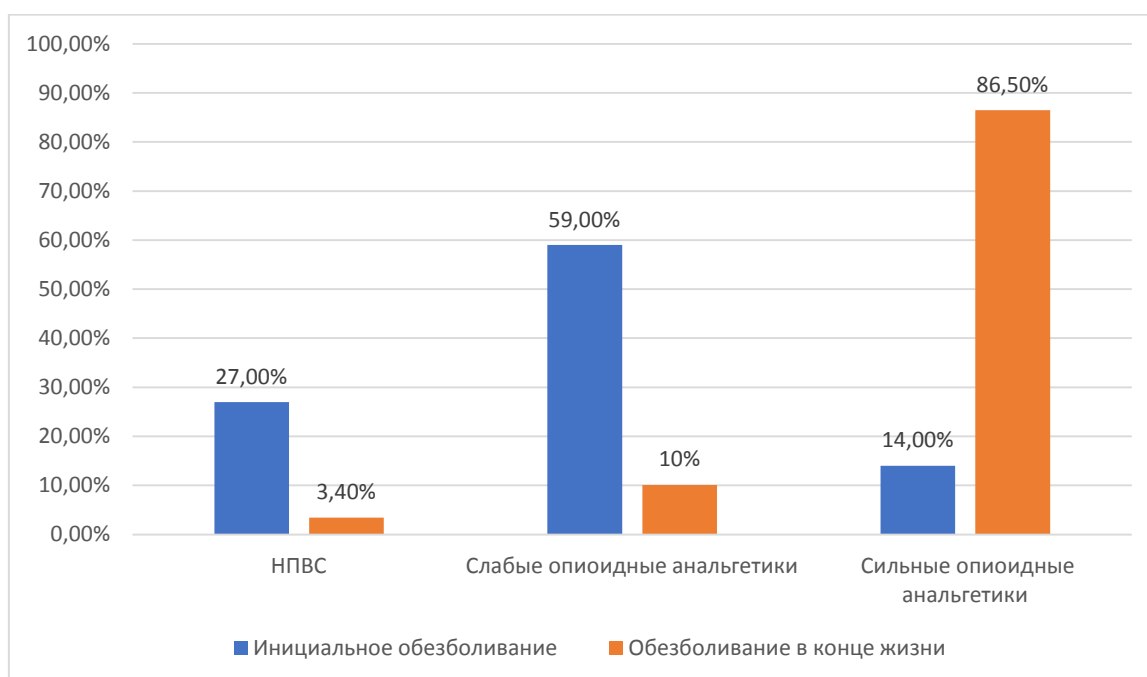


Рисунок 5. Сравнение инициального обезбоживания и анальгетической терапии в конце жизни (больные с экстракраниальными солидными опухолями в исследовании)

По результатам анализа клинических данных группы пациентов, страдающих болевым синдромом, можно сделать вывод, что наибольшая частота встречаемости болевого синдрома была у пациентов с экстракраниальными солидными новообразованиями, наименьшая частота встречаемости была у пациентов с опухолями ЦНС ($p < 0,001$). При сравнении частоты встречаемости боли у пациентов с опухолями ЦНС и у пациентов с гемобластозами, так же оказалось, что болевой синдром встречался реже у пациентов с опухолями ЦНС, чем у больных с гемобластозами ($p < 0,001$).

Так же была отмечена явная тенденция в нарастании использования сильных опиоидных анальгетиков вне зависимости от возрастной группы к которой относился пациент (для каждой из возрастных групп $p < 0,05$)

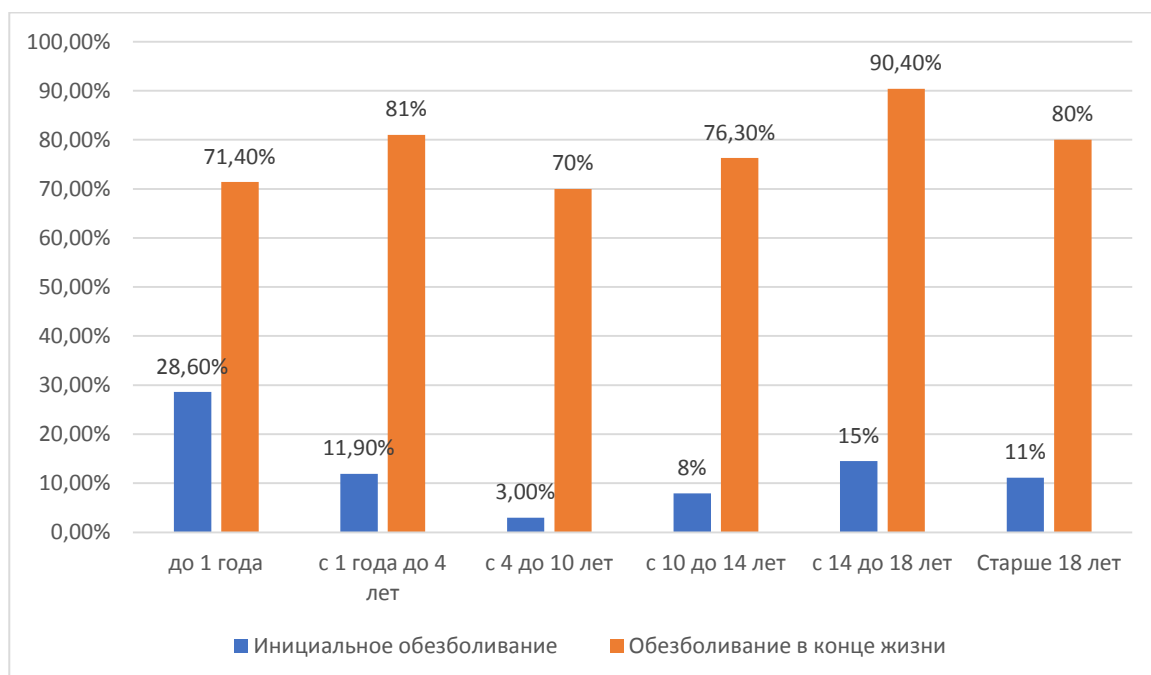


Рис. 6. Динамика в потребности использования сильных опиоидов в различных возрастных группах

Частота встречаемости и эффективность терапии различных патогенетических типов болевого синдрома

Инициальный тип болевого синдрома в зависимости от характера основного заболевания представлен в таблице 24. У 175 (61,6%) из 284 пациентов боль носила смешанный характер – нейропатический и ноцицептивный, в связи с чем им назначалась, в дополнение к базовому обезболиванию, адъювантная терапия.

Смешанный характер боли и, соответственно, потребность в адъювантных препаратах при инициальном обезболивании имелись у 135 (71,4%) из 189 пациентов с экстракраниальными солидными новообразованиями, в то время как в остальных нозологических группах в обезболивании адъювантными препаратами нуждались меньше половины пациентов - 28 (41,8%) из 67 пациентов в группе гемобластозов, 12 (30,7%) из 39 больных в группе опухолей ЦНС. В качестве препаратов, купирующих нейропатическую боль (адъювантная терапия), у 170 (97%) из 175 пациентов использовались препараты из группы габапентиноидов, у остальных пациентов применялся карбамазепин, amitриптилин.

Необходимо отметить тот факт, что смешанный тип боли был преобладающим как при инициальном обезболивании так и при обезболивании в конце жизни, однако при прогрессировании основного заболевания частота его встречаемости значительно выросла за счет сокращения доли больных с чистым ноцицептивным характером боли. Если при инициальном обезболивании ноцицептивный вариант боли был отмечен у 108 пациентов (38%), то в последние дни жизни таких больных осталось 37 пациентов (13%), все остальные пациенты на данном этапе имели смешанный тип боли ($p < 0,001$). Чисто нейропатическая боль имела лишь у одного пациента на этапе инициального обезбоживания.

Подобная тенденция - увеличение доли больных с нейропатическим компонентом боли наблюдалась у пациентов, страдающих экстракраниальными солидными опухолями

и гемобластомами, но не опухолями ЦНС. Среди больных с экстракраниальными солидными опухолями при инициальном обезболивании смешанный характер наблюдался у 135 из 178 (75,8%), к моменту окончания жизни уже у 176 из 178 (98,3%) пациентов ($p<0,001$). При гемобластомах доля больных со смешанным характером боли выросла вдвое с 9,9% до 18,7% - различия статистически значимы ($p<0,001$). У пациентов с опухолями ЦНС достоверных различий между инициальными типами боли и типом боли в конце жизни мы не получили ($p=0.163$) – инициальная ноцицептивная и смешанная боль была у 27 и 12 пациентов соответственно, а в конце жизни - у 21 и 18 (таб. 9 и 10, рис.7).

Таблица 9. Число больных с различным типом болевого синдрома в зависимости от характера основного заболевания при инициальном обезболивании

Диагноз	Ноцицептивная боль (% от общего количества больных с болевым синдромом, n=284)	Нейропатическая боль (% от общего количества больных с болевым синдромом, n=284)	Смешанная боль (% от общего количества больных с болевым синдромом, n=284)
Гемобластозы (n=67)	39 (13,7%)	-	28 (9,9%)
Опухоли ЦНС (n=39)	27 (9,5%)	-	12 (4,2%)
Экстракраниальные солидные новообразования (n)	42 (14,8%)	1 (0,4%)	135 (47,5%)
Всего	108 (38%)	1 (0,4%)	175 (61,6%)

Таблица 10. Число больных с различным типом болевого синдрома в зависимости от характера основного заболевания в конце жизни

Диагноз	Ноцицептивная боль (% от общего количества больных с болевым синдромом, n=284)	Нейропатическая боль (% от общего количества больных с болевым синдромом, n=284)	Смешанная боль (% от общего количества больных с болевым синдромом, n=284)
Гемобластозы (n)	14 (4,9%)	0	53 (18,7%)
Опухоли ЦНС (n)	21 (7,4%)	0	18 (6,3%)
Экстракраниальные солидные новообразования (n)	2 (0,7%)	0	176 (62%)
Всего	37 (13%)	0	247 (87%)

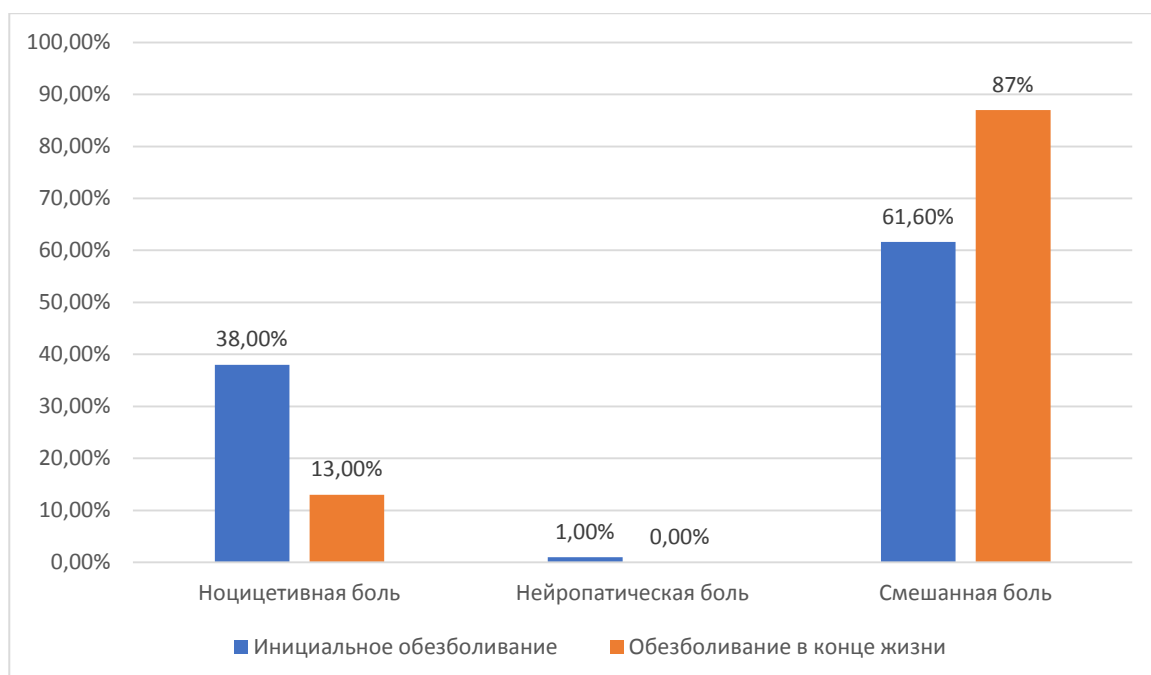


Рис. 7 Динамика встречаемости типов болевого синдрома в исследовании

Общая эффективность обезболивания на финальном этапе жизни

При анализе эффективности проводимого обезболивания в рамках исследования из 284 пациента с болевым синдром адекватное обезболивание в рамках приведенного выше алгоритма было подобрано для 281 (98,9%) пациента. Как и на инициальном этапе предложенный алгоритм позволил добиться обезболивания практически у всех пациентов вне зависимости от пола, возраста, нозологии, места жительства и места проведения терапии. Лишь у троих пациентов полного купирования боли с использованием алгоритма достигнуть не удалось. Интенсивность болевого синдрома в конце жизни у этих пациентов оценивалась на 4-5 балла, несмотря на применение всего имеющегося арсенала стандартной терапии - комбинации сильных опиоидов с НПВС, адъювантов. В связи с этим для обеспечения комфорта в последние дни жизни у данных пациентов использовалась седация с переводом на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Обезболивание пациентов с ЗНО с фебрильной нейтропенией

В рамках исследования у всех пациентов применялся модифицированный алгоритм ведения хронического болевого синдрома - у пациентов с АЧН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в отсутствие лихорадки при появлении болевого синдрома первой линией аналгетической терапии были опиоиды. При инициальном обезболивании 39 (13,7%) из 284 пациентов имели АЧН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Большая часть пациентов в исследовании с АЧН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ были с гемобластозами - 28 пациентов (71%), из них с ОЛЛ 20 (70%) пациентов, 7 (25%) больных с ОМЛ и 1 (5%) пациент с МДС. Среди солидных ЗНО пациентов с АЧН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ было 11 (29%) пациентов, из них 9 (79,8%) человек с нейробластомами и 2 (20,2%) ребенка с саркомами Юинга.

Все пациенты с АЧН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ столкнулись с фебрильной лихорадкой в процессе наблюдения. При появлении фебрильной лихорадки данные пациенты получали антибиотики широкого спектра действия с антисинегнойной активностью в амбулаторных условиях. Первичная фебрильная лихорадка ни у кого из данной группы пациентов не привела к необходимости госпитализации. Первичный эпизод лихорадки был купирован антибактериальной терапией у 31 (80%) пациента амбулаторно. У оставшихся 8 (20%) пациентов сохранялась фебрильная лихорадка, данный фебрилитет был расценен как

специфическая температура на фоне прогрессирования основного заболевания, и к терапии были добавлены глюкокортикостероиды. При анализе частоты госпитализаций в этой группе из 39 пациентов в стационарном лечении нуждалось лишь 5 (12,8%) пациентов, потребовавших эскалации противомикробной терапии, которую нельзя было обеспечить на дому.

Безопасность применения сильных опиоидных анальгетиков

Мы провели исследование частоты и степени выраженности нежелательных явлений (НЯ) в группе пациентов, страдавших выраженным болевым синдромом и получавших в связи с этим сильные опиоидные анальгетики. Результаты анализа профиля безопасности сильных опиоидных анальгетиков, используемых в паллиативной помощи детям и подросткам с онкологическими заболеваниями, представлены в таблице 26.

Сильные опиоидные анальгетики (морфина гидрохлорид, морфина сульфат, трансдермальная терапевтическая система с фентанилом) для купирования болевого синдрома получали 227 детей и подростков в возрасте 0-20 лет (медиана возраста 12 лет). У 59 (26%) пациентов развились НЯ, по мнению врача связанные с назначением сильных опиоидных анальгетиков. Однако эти НЯ в подавляющем большинстве случаев были легкой степени выраженности и не требовали прекращения терапии опиоидными анальгетиками. Лишь у одного пациента тяжесть побочных эффектов была более 2 степени выраженности – рвота 4 степени, потребовавший перевода на инвазивные методы анальгезии. Кроме того еще у 1 пациента было отмечено развитие опиоид индуцированной гипералгезии и нейротоксичности, так же потребовавших перевода на инвазивные методы анальгезии.

Наиболее распространенными НЯ, наблюдаемыми на фоне назначения сильных опиоидов, были угнетение моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде запора, тошнота, рвота и задержка мочи. Необходимо отметить, что практически у всех больных тошнота и рвота купировалась назначением антагонистов 5HT₃-серотониновых рецепторов в возрастной дозировке. Кожный зуд купировался назначением препаратов, относящихся к группе анксиолитиков. При развитии задержки мочи всем детям устанавливались мочевые катетеры, а обезболивание сильными опиоидами не отменялось. Ни у одного из пациентов, получавших сильные опиоиды, мы не встретили угнетения дыхания в виде острой дыхательной недостаточности. Результаты анализа степени тяжести НЯ применения сильных опиоидных анальгетиков в исследуемой группе пациентов представлены в таблице 11.

Таблица 11. Побочные эффекты сильных опиоидных анальгетиков, наблюдаемых в настоящем исследовании

Нежелательное явление	Количество пациентов с НЯ	% от общего числа больных, получавших терапию сильными опиоидами (n=227)
Тошнота	13	5,7%
Рвота	4	1,8%
Кожная токсичность (зуд)	10	4,4%
Дыхательная недостаточность	0	0%
Запор	25	11%
Задержка мочи	6	2,66%
Опиоид-индуцированная гипералгезия и опиоид-индуцированная нейротоксичность	1	0,44%
Всего пациентов с побочными эффектами	59	26%

Таким образом, тяжесть НЯ применения сильных опиоидных анальгетиков у 57 пациентов (96,6%) при правильном медицинском сопровождении не являлась клинически значимой на фоне течения основного incurable онкологического заболевания и не требовала их отмены.

Применение инвазивных методов анальгезии

Нами был проведен анализ необходимости назначения инвазивных методов обезболивания, к которым относятся различные методы регионарной анестезии (нейроаксиальные методы, эпидуральная инфузия анальгетиков, интратекальное введение анальгетиков, нейролитическая терапия и др.). Кроме того, к инвазивным методам обезболивания относится так же и вышеописанная паллиативная седация с переводом пациента на ИВЛ.

Трем пациентам проводились инвазивные методы обезболивания (табл. 12). У 2 (0,7%) из 227 пациентов в связи с развившимися НЯ пришлось отменять сильный опиоидный анальгетик и переходить к инвазивным методам обезболивания для купирования выраженного болевого синдрома. У 1 пациента из-за локализации опухолевого процесса (массивное опухолевое поражение брюшной полости с инвазией поджелудочной железы, печени и селезенки со значительным изменением нормальной топографии органов брюшной полости) был крайне высокий прогнозируемый риск развития осложнений при назначении сильных опиоидов в стандартных дозах (морфина гидрохлорид подкожно или внутривенно), невозможность из-за кахексии применять ТТС с фентанилом.

Таблица 12. Инвазивные методы обезболивания, применяемые в исследовании

Пациенты	Причина использования	Вид регионарной анестезии
Пациентка Л.А. 17 лет с рабдомиосаркомой кисти	Рвота 4 степени по шкале СТСАЕ	Абляция плечевого сплетения
Пациент З.С. 16 лет с десмопластической опухолью	Высокий риск осложнений опиоидов из-за локализации опухоли	Установка имплантируемой порт-системы для введения морфина гидрохлорида в эпидуральное пространство
Пациент А.С. 18 лет с массивным метастатическим поражением позвоночника	Опиоид индуцированная гипералгезия, опиоид-индуцированная нейротоксичность	Установка имплантируемой порт-системы для введения морфина гидрохлорида в эпидуральное пространство

Анализ трех случаев использования инвазивных методов обезболивания позволил сделать заключение, что данные методы применимы в педиатрической практике для купирования выраженного болевого синдрома и должны быть использованы у incurable пациентов при неэффективности и/или непереносимости консервативных методов обезболивания с использованием сильных опиоидных анальгетиков.

Из 284 пациентов у 281 (98,9%) была подобрана анальгетическая терапия с полным купированием болевого синдрома, у 3 пациентов из 281 обезболивание было обеспечено вне алгоритма с применением инвазивных методик анальгезии. Три пациента в последние дни жизни были переведены на ИВЛ с целью седации в связи с недостаточной эффективностью проводимой консервативной анальгетической терапии, включающую назначение сильных опиоидов в комбинации с НПВС и адъювантной терапией, необходимой для купирования нейропатического компонента болевого синдрома.

Таким образом, не по протоколу анальгетической терапии, используемого в исследовании, велось 6 пациентов, 3 из которых была обеспечена седативная терапия с переводом на ИВЛ в связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии по протоколу и 3 пациентам применялись инвазивные методы обезболивания в связи с развившимися НЯ при применении сильных опиоидов (в 2-х случаях) и возможными тяжелыми осложнениями при применении стандартных методов анальгезии (1 случай).

Выводы

1. Болевой синдром развивается у 71% инкурабельных детей и подростков со ЗНО в РФ, наиболее часто у пациентов с экстракраниальными солидными новообразованиями - 94% и гемобластомами - 71,2%, значительно реже у пациентов с опухолями ЦНС – 33,3% ($p<0,001$). Наиболее частыми заболеваниями, сопровождающимися развитием болевого синдрома являются саркома Юинга (29 (100%) из 29 пациентов), нейробластома (33 (100%) пациента из 33), остеосаркома (45 (98%) из 46 пациентов).
2. В процессе прогрессирования заболевания у большинства больных происходит увеличение интенсивности болевого синдрома, что требует постоянной коррекции обезболивающей терапии для адекватного контроля боли: при инициальной оценке сильная боль наблюдается лишь у 10,2% больных, умеренная у 54,9%, а в терминальном периоде сильную боль имеют 80% больных, умеренную - 12,6% ($p<0,001$).
3. У больных с инкурабельными ЗНО преобладает смешанный (ноцицептивно-нейропатический) тип болевого синдрома, требующий добавления адъювантных препаратов к базовой обезболивающей терапии, при этом в процессе прогрессирования заболевания происходит значимое увеличение частоты этого типа боли с 61,6% инициально, до 87% в терминальном периоде ($p<0,001$); ноцицептивный тип боли встречается значительно реже - у 38% пациентов при инициальной оценке и у 13% в терминальном периоде, чистый нейропатический вариант встречается крайне редко – менее 1% случаев.
4. В связи с изменением интенсивности и типа болевого синдрома по мере прогрессирования заболевания коррекция обезболивающей терапии, заключающаяся в использовании сильных опиоидных анальгетиков и адъювантных препаратов, требуется у 93% больных. Потребность в использовании сильных опиоидов нарастает с 10% инициально до 80 % в терминальном периоде ($p<0,001$).
5. При использовании модифицированного алгоритма обезболивания и, при необходимости инвазивного обезболивания, полного контроля боли в течение 24-72 после ее возникновения удается добиться у 100% больных при инициальном обращении и у 98,9% в конце жизни больного. При использовании алгоритма полный контроль достигается вне зависимости от пола, возраста, нозологической группы и места проведения терапии (в стационаре или на дому).
6. Инвазивные методы обезболивания могут быть успешно использованы при непереносимости опиоидных анальгетиков в стартовых дозировках или низкой эффективности консервативного обезболивания в максимально переносимых дозах, однако при использовании модифицированного алгоритма потребность в инвазивных методах анальгезии составляет лишь 2,1%.
7. Сильные опиоидные анальгетики, разрешенные к применению в детском и подростковом возрасте в Российской Федерации, обладают хорошей переносимостью при использовании в соответствии с модифицированным алгоритмом - только у 0,9% больных развиваются осложнения, требующие их отмены, жизнеугрожающих осложнений отмечено не было, у 57 (25,1%) больных отмечаются нежелательные явления легкой степени выраженности.

8. Оптимизированный алгоритм обезболивания, предусматривающий отказ от использования НПВС у больных с абсолютным числом нейтрофилов менее 0,5 тыс/мкл, позволяем своевременно выявлять случаи фебрильной нейтропении и за счет этого избегать тяжелых инфекций и потребность в госпитализации. При этом эффективность обезболивания по модифицированному алгоритму в этой группе больных составляет 100%.

Практические рекомендации

1. В ведении болевого синдрома подавляющему большинству пациентов необходимы адьювантные анальгетики, поскольку смешанный тип боли был наиболее частым (87% пациентов), а ноцицептивный тип боли встречается реже (13% больных), что важно учитывать при планировании лекарственного обеспечения пациентов с персистирующей болью, а так же при разработке обучающих программ для врачей, оказывающих паллиативную медицинскую помощь детям со злокачественными новообразованиями.
2. Необходим постоянный контроль со стороны лечащего врача за эффективностью проводимой анальгетической терапии, так как при прогрессировании основного заболевания изменяется как интенсивность болевого синдрома так и тип боли, в связи с чем требуется коррекция проводимой анальгетической терапии.
3. С целью снижения частоты септических осложнений у детей и подростков с ЗНО при назначении обезболивания с применением НПВС необходимо учитывать абсолютное число нейтрофилов и наличие лихорадки для снижения частоты госпитализаций по поводу септических осложнений.
4. При некупируемом болевом синдроме целесообразно использовать инвазивные методы анальгезии у инкурабельных детей и подростков с ЗНО с персистирующим болевым синдромом.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работ, из них 3 – в журналах, рекомендуемых в перечне ВАК.

1. Чистякова Е.К., Кинчикова А.И., Пшонкин А.В., Алейникова М.А., Серкова И.В., Зенюкова О.В.. Опыт благотворительного фонда «Подари жизнь» в организации паллиативной помощи детям и молодым взрослым с онкологическими заболеваниями в субъектах Российской Федерации, Вестник РОСЗДРАВНАДЗОРА, 2015; том (4): 43-47
2. Пшонкин А.В., Особенности хронического болевого синдрома в паллиативной педиатрии. Российский Журнал Детской Гематологии и Онкологии, 2016; том (3): 38-45
3. Пшонкин А.В., Серкова И.В., Мякова Н.В., Новичкова Г.А.. Хронический болевой синдром у онкологических паллиативных пациентов детского возраста в России. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского, 2019; 98(1): 115-121.
4. Пшонкин А.В., Серкова И.В., Жуков Н.В., Щукин В.В., Полевиченко Е.В., Спиридонова Е.А. Переносимость и безопасность сильных опиоидных анальгетиков у детей и подростков с инкурабельными онкологическими заболеваниями (Собственные результаты) Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2019;9(2)

Список сокращений и условных обозначений

АТРО – атипичная тератоид-рабдоидная опухоль
АЧН – абсолютное число нейтрофилов
ВАШ визуально-аналоговая шкала
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ЖКТ желудочно-кишечный тракт
ЗНО – злокачественные новообразования
ИВЛ искусственная вентиляция легких
МДС – миелодиспластический синдром
МРТ магнитно-резонансная томография
МСКТ мультиспиральная компьютерная томография
ОАК – общий анализ крови
ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
НЯ - нежелательные явления
ПМП паллиативная медицинская помощь
ПНЭО примитивная нейроэктодермальная опухоль
ППД – паллиативная помощь детям
ЦНС – центральная нервная система
AAP American Academy of Pediatrics CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events
DN4 Douleur Neuropathique 4 questions
EAPC European Association for Palliative Care
FLACC scale - Face, Legs, Activity, Cry, Consolability scale
IOM Institute of Medicine
INRG International Neuroblastoma Risk Group
ICPCN International Children's Palliative Care Network
NIPS Neonatal Infant Pain Scale
RCPCH Royal College of Paediatrics and Child Health
WHO - World Health Organization.