

АО «Медицинский университет Астана»

УДК: 616.3-006.6-08-039.75

МПК: А61К31/485

Айтбаева Алия Армановна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ
КУПИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У
ПАЦИЕНТОВ С IV СТАДИЕЙ РАКА.**

6М110100 - «Медицина»

Диссертация на присуждение академической
степени магистра медицины

Научный руководитель: д.м.н., профессор Макишев А.К.

Официальный оппонент: д.м.н., Ельчибаев Б.М.

Астана 2018

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
Определения	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	6
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ	7
ВВЕДЕНИЕ	9
Актуальность темы	9
Цель исследования	11
Задачи исследования	11
Предмет исследования	12
Объект исследования	12
Научная новизна.....	12
Практическая значимость	13
Положения выносимые на защиту	13
Объем и структура диссертации.....	13
1. ПРОБЛЕМА КУПИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ РАКА И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ БОРЬБЫ С БОЛЬЮ И ИХ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Понятие боли. Виды онкологической боли	14
1.2 Эпидемиология хронического болевого синдрома у онкологических больных.....	15
1.3 Основные проблемы купирования хронического болевого синдрома у пациентов с генерализованными формами рака различной локализации	16
1.4 Современные методы купирования и контроля хронического болевого синдрома пролонгированными анальгетиками.	21
1.5 Качество жизни инкурабельных больных с хроническим болевым синдромом	22
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	24
2.1 Клиническая характеристика больных с генерализованными формами рака с хроническим болевым синдромом	24
2.2 Оценка показателей анализа крови	33

2.3 Действие на АД, ЧСС, ЧД.....	33
2.4 Оценка качества жизни	33
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	35
3.1 Общая характеристика побочных эффектов после применения препаратов	35
3.2 Результаты проведенной терапии ХБС	37
3.2 Результаты токсического действия препаратов на показатели АЛАТ, АСАТ, мочевина, креатинин.	41
3.3 Показатели АД до и во время лечения	46
3.4 Динамика показателей при применении препаратов и влияние на качество жизни.	48
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	52
ВЫВОДЫ.....	56
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	57
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	60

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В данной диссертационной работе сделаны ссылки на государственные программы и приказы:

1. Государственная программа развития здравоохранения «Денсаулык» на 2016-2020годы, Астана 2016г.
2. ОСНОВНЫЕ НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ ДОКУМЕНТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗА ОБОРОТОМ НАРКОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ ПРЕКУРСОРОВ

Приказ МЗСР РК от 26 января 2015 года № 32. Зарегистрирован в МЮ РК 6 марта 2015 года № 10404

Об утверждении Правил использования в медицинских целях наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, подлежащих контролю в Республике Казахстан.

Определения

В данной диссертации используются термин с определением его значения:

Трансдермальная терапевтическая система— дозированная мягкая лекарственная форма для наружного применения в форме пластырей или плёнок, замедленно высвобождающая лекарственное средство.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ХБС	-	хронический болевой синдром
ТТС	-	трансдермальная терапевтическая система
КЖ	-	качество жизни
ЧСС	-	частота сердечных сокращений
ЧДД	-	частота дыхательных движений
АД	-	Артериальное давление
SF 36	-	неспецифический опросник качества жизни
НПВС	-	нестероидные противовоспалительные
IASP	-	Международная ассоциация по изучению боли
ЗНО	-	злокачественные новообразования
ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
ЕАПП	-	Европейская Ассоциация паллиативной помощи
ESMO	-	Европейское общество медицинской онкологии
Valid	-	Допустимые
Missing	-	Выбывшие
Mean	-	арифметическое среднее измеренных значений
Median	-	Медиана
Mode	-	Мода
Standard deviation	-	стандартное отклонение
Variance	-	Дисперсия
Range	-	Размах
Minimum	-	Минимум
Maximum	-	максимум.
Q1; Q3	-	интерквартильные значения

- ШВО - Шкала вербальной оценки боли
- ВАШ - Визуально-аналоговая шкала

СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1 - Типы болевых синдромов.....	19
Таблица 2 - Оценка хронического болевого синдрома	20
Таблица 3 - Распределение больных по возрасту.....	28
Таблица 4 - Характеристика анкеты SF 36	35
Таблица 5 - Доза препаратов	38
Таблица 6 - Длительность анальгезии при применении фентанилового пластыря (в часах).....	38
Таблица 7 - Длительность анальгезии при применении тримеперидина(в часах).....	38
Таблица 8 - Основные показатели крови до и после лечения ХБС фентаниловым пластырем ($p < 0,05$ для критерия Вилкоксона)	42
Таблица 9 - Основные показатели крови до и после лечения ХБС тримеперидином ($p < 0,05$ для критерия Вилкоксона).....	45
Таблица 10 - Показатели качества жизни у больных до лечения и после выписки тримеперидином	50
Таблица 11 - Показатели качества жизни у больных до лечения и после выписки ТТС на основе фентанила.....	52
Рисунок 1 - Дизайн исследования	27
Рисунок 2- Распределение больных по полу	29
Рисунок 3- Распределение больных по локализации процесса	29
Рисунок 4 - Распределение больных по типам боли	30
Рисунок 5- Распределение больных по локализации боли	32
Рисунок 6 - Лицевая шкала боли	33
Рисунок 7 - Визуально-аналоговая шкала.....	34
Рисунок 8 - Трехступенчатая модель обезболивания.....	37
Рисунок 9 - Длительность анальгезии	39
Рисунок 10 - Осложнения после применения (тримеперидина).....	40
Рисунок 11 - Осложнения после применения фентанилового пластыря	41
Рисунок 12 - Динамика роста показателей до и после лечения фентанила	43
Рисунок 13 - Показатели креатинина при применении фентанила	44

Рисунок 14 - Показатели общего белка, гемоглобина при применении фентанила	44
Рисунок 15 - Динамика роста показателей до и после лечения.....	46
тримеперидином.....	46
Рисунок 16 - Показатели креатинина при применении тримеперидина	46
Рисунок 17 - Показатели общего белка, гемоглобина при применении фентанила	46
Рисунок 18 - Систолическое артериальное давление.....	47
Рисунок 19 - Диастолическое артериальное давление	48
Рисунок 20 - ЧСС до лечения и после лечения.....	48
Рисунок 21 - ЧД до лечения и после лечения.	48
Рисунок 22 - Показатели качества жизни у больных до лечения и после выписки тримеперидин.....	51
Рисунок 23 - Показатели качества жизни у больных до лечения и после выписки ТТС на основе фентанила	53

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

За последние несколько десятилетий наблюдается тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями. Зачастую опухолевый процесс на этапе диагностики имеет распространенный характер, что ограничивает возможность назначения специфического, этиопатогенетического и радикального метода лечения. У этой группы больных основной терапией является борьба с болью. Впервые Bonica J.J., в 1955 г начал исследовать патофизиологические и этиопатогенетические аспекты возникновения боли. Также рассматривал хронический болевой синдром отдельно от острой боли [1]

ХБС у онкологических больных с генерализацией процесса, является актуальной не решенной проблемой не только в Казахстане но и во всем мире. По данным исследования проведенными Европейской ассоциацией онкологов 30-90% онкологических больных испытывают боль различной интенсивности, и больные с генерализованными формами заболевания у которых боль является ведущим проявлением основной патологии. И это в свою очередь значительно снижает качество жизни онкологических больных [2]. При изучении работ занимавшихся проблемами боли у онкологических больных мы сталкиваемся с длительной болью изнуряющей больного месяцами и формирующей хронический болевой синдром [3]. Значительную роль в формировании ХБС играет локализация первичного очага, распространенность процесса, наличие метастазов которые являются дополнительным источником боли[4].

Начиная с 1986г ВОЗ начала уделять особое внимание проблеме ХБС у онкологических больных, по изучению механизма возникновения и активной борьбе с болью. Согласно исследованию проведенным в 1993 г Брюзгиным В.В.был проведен анализ 11937 амбулаторных карт из них у 4811 была IV клиническая группа у 40% больных болевой синдром был ведущим симптомом. Что позволило по данным исследования установить необходимость и важность статистического учета и выявления ХБС. А также несмотря на имеющийся большой арсенал анальгетиков, необходимость разработки оптимальных схем лечения для каждого больного индивидуально[4,36].

Так как в Казахстане не ведется статистический учет онкологических больных с хроническим болевым синдромом (ХБС). Это в свою очередь ведет к трудностям проведения детального эпидемиологического исследования, которая может дать достоверный статистический подсчет больных с ХБС. По данным исследований ВОЗ в области изучения онкологической боли на начало заболевания, ХБС отмечается у 50% больных с ЗНО, а в терминальной стадии у

90% больных с генерализованной формой рака боль является основным проявлением заболевания[4].

Исследователи ВОЗ рекомендуют модель обезболивания по возрастающей силе анальгетиков, которая базируется на индивидуально подобранном для больного препарате, пути введения препарата, режима введения и дозы. Важно придерживаться схемы назначения анальгетика «по часам» а не когда больной жалуется на появившуюся боль т.е. «по потребности».

Неотемлимой частью успешной терапии ХБС является отказ от плацебо. Соблюдая данные принципы, достигается наибольший противоболевой эффект с наименьшей затратой суммарной дозы препарата. Также является оправданным применение адъювантных средств и НПВС при терапии ХБС и их сочетание с анальгетиками с помощью которых удается достичь купирование и контроль над болью.[5].

В исследовании которое проводилось в МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» в 2012г показало хорошие результаты купирования ХБС в условиях поликлиники, в кабинетах боли. Последовательное применение анальгетиков по силе обезболивания по возрастающей, на первых этапах противоболевой терапии, необходимо назначать препараты ненаркотического ряда. Только при их неэффективности следует переходить к слабым опиатам, а затем к сильнодействующим наркотическим препаратам. Также немаловажным является совместное применение адъювантных средств. Использование данных принципов назначения препаратов, при терапии ХБС дает оправданное их применение, также позволяет добиться снижение дозы суточного потребления наркотических анальгетиков и с заменой их на опиаты пролонгированного действия в малых дозах [6].

Поданным HadleyG., DerryS, MooreR.A., WiffenP.J., 2013 г., в последние годы общими рекомендациями являются уход от использования тримепиридина (промедола) при лечении ХБС онкологического генеза так как развивается за несколько применений невосприимчивость к препарату и следовательно быстро снижается эффективность самого препарата. Зарубежные исследователи рекомендуют применять тримеперидин в первые сутки после оперативного вмешательства при острой боли. При формировании ХБС является оправданным назначение опиатных анальгетиков пролонгированного действия[7,37].

Не так давно в мировой клинической практике для контроля выраженного хронического болевого синдрома онкологического генеза, начал

внедряется опиатный анальгетик на основе фентанила в виде трансдермальной терапевтической системы.

Учитывая распространенность хронического болевого синдрома у инкурабельных больных, у данной категории больных является актуальным индивидуальный подход в лечение, а также улучшение результатов противоболевой терапии с применением пролонгированного опиоида на основе фентанила с меньшим токсическим воздействием на организм и улучшением показателей качества жизни[5,38].

Цель исследования

Улучшение результатов противоболевой терапии при хроническом болевом синдроме у больных с распространенными формами рака.

Задачи исследования

1. Выявить различные типы боли и их встречаемость. Оценить по тяжести хронический болевой синдром.
2. Провести оценку эффективности, длительности анальгезии токсического действия на почечно-печеночную систему, и оценить качество жизни больных и проведенной комплексной терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных: опиоидами в инъекционной форме (тримеперидин) и в виде трансдермальной терапевтической системе (фентанил).
3. Сделать сравнение полученных результатов в группах получающих комплексное лечение хронического болевого синдрома с различными видами боли.
4. Основываясь на полученных результатах оптимизировать терапию хронического болевого синдрома у онкологических больных злокачественными новообразованиями при 4 стадии.

Объект и предмет исследования

Предмет исследования:

Улучшение результатов купирования хронического болевого синдрома и контроля над ним и улучшение качества жизни больных с генерализованными формами рака.

Объект исследования:

- Больные с диагнозом рак с генерализованными формами, различной локализации (IV стадия).

- Истории болезни, амбулаторные карты больных с генерализованными формами с хроническим болевым синдромом.

Методы исследования:

- информационно- аналитический; количественный и качественный методы статистического анализа;
- шкала вербальной оценки боли.
- визуально-аналоговая шкала
- Биохимические показатели анализа крови (Алат, Асат, общий белок, мочевины, креатинин)
- Показатели АД (до лечения и после лечения)
- Показатели ЧД, ЧСС
- Наличие констипации
- анкетирование больных и определение качества жизни по опроснику SF 36

Научная новизна

На основе нашего теоретического и практического опыта исследованы типы боли и их клиническая характеристика. Индивидуальный подход в определении интенсивности ХБС, подбор оптимального препарата с наибольшей анальгезией с наименьшей суточной затратой препарата и лечение каждого больного, исследована сравнительная оценка токсического действия тримеперидина и фентанилового пластыря на печень и почки, воздействие на артериальное давление динамику изменения во время применения препаратов. Развитие побочных действий после применения препаратов. Изменение показателей качества жизни при применении препаратов по систематизированному и индивидуальному подходу в лечении хронического болевого синдрома.

Практическая значимость

Индивидуальный подход в лечении хронического болевого синдрома сравнительная оценка результатов применения пролонгированного пластыря на основе фентанила, подбор оптимального препарата по длительности анальгезии, эффективность его по ВАШ, показало менее токсичное действие на печень и почки, а также меньшее воздействие на снижение АД при

применении и увеличение показателей качества жизни на такие показатели как физическое и эмоциональное функционирование.

Положения выносимые на защиту

Комплексное обследование больных с хроническим болевым синдромом позволяет оптимизировать применение фентанилового пластыря у инкурабельных больных с меньшим токсическим воздействием на почки и печени с меньшим развитием побочных эффектов и показатели снижение АД и улучшению качества жизни.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 62 страницах печатного компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований и заключения, списка использованной литературы. В работе рисунков 23 и таблиц 11.

1. ПРОБЛЕМА КУПИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ РАКА И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ БОРЬБЫ С БОЛЬЮ И ИХ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Понятие боли. Виды онкологической боли

(IASP) Международная ассоциация по изучению боли, определяет боль как: «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующим или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения»

Лиманский Ю.П., (1986г) в своей статье характеризует что непосредственно сама боль является симптомом большинства заболеваний, и определяется как сложный психофизиологический процесс. Болевой синдром образуется при участии гуморальных, моторных, гемодинамических аспектов. Немаловажным является во всем этом процессе формирование эмоции. В последние годы ХБС рассматривается как самостоятельная болезнь, которая требует этиопатогенетического лечения. ХБС в популяции распространяется от 2 до 40-90%. Проблема лечения хронической боли онкологического генеза, остается до конца не решенной проблемой.

При изучении природы возникновения онкологической боли исследователями Przewlovski R., Przewlovski B., 2001г было доказано что задействован тот же патофизиологический механизм, как при типичном формировании воспаления и повреждения ткани. Общим в этом является раздражающее действия на специфических болевых рецепторов – ноцицепторов, которые расположены в различных органах и тканях организма больного. Выделяющей особенностью в развитии онкологической боли является специфическое воздействие 6 опухолевых факторов[5,39].

По данным исследователей общества онкологов Турции, было проведено рандомизированное контролируемое исследование в 2009г в котором производилось у больных полноценно определение типов боли и их клиническая характеристика. В исследовании участвовали 138 больных. Целью исследования было детальное изучение типов боли их характеристика и действие опиоидных анальгетиков на различные типы боли[7].

Когда в результате инвазии опухоли и воздействии происходит активизация ноцицепторов на месте локализации опухоли возникает ноцицептивная соматическая боль т. е. в коже, в мышцах и мягких тканях, подкожной клетчатке, в костях и пр. Эта боль характеризуется точной локализацией, во времени может быть проходящей или постоянной, и

описывается как: острая, давящая или тупая, пульсирующая, сверлящая, дергающая, грызущая, распирающая и прочее[5,40].

Появление ноцицептивной висцеральной боли характеризуется повреждением органов, которые иннервируются симпатической нервной системой. При опухолевом поражении поджелудочной железы, стенок желудка и кишечника, растяжении капсулы печени и пр. Боль плохо локализована, не имеет четких границ, имеет разлитой характер (сжимающая, тупая с приступами обострения, схваткообразная, изнуряющая и тянущая пр.).

При прямом повреждении нервной системы и соматосенсорной системы патологическим процессом в частности опухолью возникает нейропатическая боль. Наблюдается у 15– 40% онкологических больных на разных этапах лечения.

По данным исследователей общества онкологов Турции, было проведено рандомизированное контролируемое исследование, при характеристике прорывная боль меняется в течении суток по интенсивности. Также больные которые принимают пролонгированные опиоиды, у них в течении суток возникают приступы острой боли, боль может продолжаться от нескольких минут до нескольких часов, характеризуясь различной интенсивностью[7].

Приступы прорывной боли делятся на 3 вида:

- возникающая ситуационно которая сопровождается ходьбой, кашлем, смехом, опорожнением кишечника.
- спонтанная боль, возникающая неожиданно без причинно.
- боль возникает после окончания действия анальгетика или при толерантности к опиоиду[7,41].

1.2 Эпидемиология хронического болевого синдрома у онкологических больных

По данным ВОЗ на 2000 г в мире злокачественными новообразованиями заболело 10 миллионов больных, а умерло около 8 миллионов больных. В 2015 г число заболевших стало 20 миллионов человек умерших 13 млн. Ежедневно ЗНО заболевает более 27000 тысячи людей. Статистика заболеваемости раком на 100 000 населения в различных странах - Дания-326 человек, Ирландия-317 человек, Австралия-314 человек, Бельгия-307 человек. По статистике, заболевание раком в большинстве случаев поражает взрослое население но в последнее время имеет тенденция к омоложению.

Популяция заболеваемости среди мужчин и женщин различна в зависимости от формы патологии. Заболеваемость среди мужчин наибольшей отмечается в странах Европы, среди женщин в Восточной Африке.

По географии онкологических заболеваний в развитых странах процент заболеваемости выше чем в развивающихся странах. В развивающихся странах нет четкой регистрации умерших и полноценного ведения документации.

По статистике смертей от рака в мире в зависимости от формы патологии в общей популяции рака занимает. Рак легкого 27%, рак печени 13%,рак желудка 12%,рак молочных желез 9%,рак поджелудочной железы 6%.

В Казахстане по статистике 2017 г на диспансерном учете в онкологических организациях состоят 161 тысяча 113 онкологических больных за 2012г -143 тысяч 516 человек,2015г- 158тысяч 119 человек. За период 2011-2016г отмечается рост показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями обусловлен мероприятиями направленными на ранее выявление и диспансеризацию. На 2016г(на 100 000 тысяч населения) 208 человек. По данным Национального института рака США, в 2012г Казахстан занимает 16-ю позицию по заболеваемости. Заболеваемость раком приходится на лиц обоих полов на возраст 55-60 лет среди женщин чаще болеют раком молочной железы и раком шейки матки, среди мужчин раком легкого, желудка, предстательной железы[9].

1.3 Основные проблемы купирования хронического болевого синдрома у пациентов с генерализованными формами рака различной локализации

При изучении работ итальянских исследователей R. Coleman, J. J. Body, M. Aapro, P. Hadji, J. Herrstedt 2015г, которые занимались изучением этиопатогенеза боли, отмечают что хроническая боль не исполняет свою основную защитную функцию и не несет никакой биологической целесообразности, которая ведёт к нарушению в работе системы, к нетипичному восприятию болевых импульсов и сопровождается рядом нарушениями функций ЦНС[10,42]. По данным результатов исследования, клиника хронической боли зависит от локализации очага поражения, ранее испытанного характера боли, его психики его индивидуального порога болевой чувствительности, также конституции больного. Купирование и контроль ХБС является одной из основных задач симптоматической терапии и в целом паллиативной помощи, несмотря на прогрессирование смертности от основного заболевания [10,3,43]. Предупреждение и облегчение страданий благодаря раннему выявлению, тщательной оценке и купированию болевого синдрома и

других симптомов [11,4]. Одной из приоритетных задач паллиативной помощи является оказание полноценной обезболивающей терапии инкурабельным больным. Рассматривая с позиции активной паллиативной помощи и терапии онкологической боли эксперты комитета ВОЗ заявляют: « Боль и свобода от боли является правом, Свобода от боли должна рассматриваться как право каждого онкологического больного, а доступность болеутоляющих средств как выражение уважения к этому праву»(1990) [12,9,44]. Несмотря на актуальность проблемы, по данным проведенных исследований в этой области каждый третий онкологический больной не получает адекватного обезболивания даже в экономически развитых странах [9,7]. Так как наиболее важно не только продлить жизнь этих пациентов, но и сохранить удовлетворительное ее качество.

Во время проведения анализа работ исследовавших проблему ХБС, зарубежные исследователи отмечают что в настоящее время эффективная терапия боли основана на применении в практике рациональной фармакотерапии анальгетиков как неопиоидного так и опиоидного ряда согласно ведущего патогенетического механизма ХБС, а также учета силе их болеутоляющего эффекта соответствующего интенсивности боли. Абузарова Г.Р. с рабочей группой при исследовании механизма возникновения ХБС детально описала клинические проявления боли которые наблюдались среди больных участвовавших в исследовании и возникшие проблемы при классификации боли [13,6].

Хронический болевой синдром образует постоянная боль которая присутствует длительно, тем самым нарушая слаженную и скоординированную работу периферической и центральной нервной системы. Во время длительного воздействия на нейрональные рецепторы и волокна, что приводит к активации всего механизма и к повышенной стимуляции центральной нервной системы (спинного и головного мозга) болевыми раздражителями[14,45].

При неконтролируемом росте опухолевых клеток происходит формирование висцерального типа боли, образование которого наблюдается при механическом воздействии с помощью сдавливания окружающей здоровой ткани, тем самым прорастая и сдавливая периферические и центральные волокна нервной системы и далее формируя другой тип боли -нейропатической боли. В формировании боли образованной наличием костного метастаза, происходит прямое опухолевое механическое воздействие на костную ткань. Происходит воздействие на афферентные сенсорные нейроны которые располагаются в костном мозге и иннервируют его, также нарушается баланс взаимодействия остеокластов и остеобластов. После чего костная ткань подвержена остеолизу и патологическим переломам, механической

деформации периоста, которая приводит к дополнительному источнику боли в организме больного[15,46].

По данным зарубежных исследователей наличие болевого синдрома у онкологических больных в 90% связано с присутствием опухоли и ее лечением, и в 10% случаях боль сопровождается наличием сопутствующего заболевания. В 70% случаях боль присутствует при поражении костей, когда опухоль прорастает или сдавливает нервные структуры, также боль возникает при обструкции протоков, сосудов и поражения слизистых органов, в 20% наличия боли приходится на диагностические и лечебные мероприятия такие как (взятие биопсия, послеоперационная боль, боль после проведенной лучевой терапии или химиотерапии). И только 10% связано с паранеопластическим синдромом, спазмами гладкомышечных органов и запорами[16,47].

Таблица 1 - Типы болевых синдромов

1. Патофизиология болевых синдромов. Типы болевых синдромов рекомендованная Международной ассоциацией по изучению боли (1998г).

Диагностика, а также последующая тактика терапии боли взаимосвязана с патофизиологической классификацией онкологической боли.

Патофизиологическая классификация онкологической боли. Типы боли	Характеристики	Пример	Лечение
Ноцицептивная соматическая	Локализованная, имеет четкие границы; постоянная или приступообразная, ноющая, пульсирующая, грызущая	Боль при ЗНО мягких тканей, метастатическом поражении костей, вращении опухолей	Противоопухолевая терапия, миорелаксанты, спазмолитики, НПВП, центральные анальгетики, блокады нервов
Ноцицептивная висцеральная	Плохо локализованная, не имеет четких границ, разлитая; постоянная, ноющая, давящая, схваткообразная, спастическая; часто сопровождается тошнотой	Боль при опухолях поджелудочной железы, желудка, при гепатомегалии, при асците	Противоопухолевая терапия, антиконвульсанты, антидепрессанты, центральные анальгетики, блокады нервов, нейролептики
Нейропатическая	Внезапная, стреляющая, подобная электрическому разряду, жгучая, колющая, с ощущением жара и/или онемения	Компрессия корешков, нервных сплетений или их ветвей	

Таблица - 2 Оценка хронического болевого синдрома .

Шкала рекомендованная ВОЗ (1986г).

Интенсивность болевого синдрома	ВАШ	Проявление боли, симптомы
Боли нет	0	Жалоб нет
1 ступень слабая боль	до 40%	Больной спокойно сообщает о своей боли, которая хорошо купируется на 4–6 часов парацетамолом, анальгином или средними дозами НПВП, ночной сон не нарушен из-за боли
2 ступень умеренная боль	40–70%	Парацетамол, анальгин или средние дозы НПВП малозффективны (не более 1–3 часов), ночной сон нарушен приступами боли
3 ступень сильная боль	более 70%	Трамадол в комбинации с парацетамолом или анальгином или НПВП – малозффективен, боль вызывает страдание у пациента при воспоминании о ней, нарушает его ночной сон
3 ступень нестерпимая боль	100%	Больной на момент осмотра мечется, стонет, страдает от сильнейшей боли, принимает вынужденное положение НЕОБХОДИМА НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

1.4 Современные методы купирования и контроля хронического болевого синдрома пролонгированными анальгетиками.

В настоящее время к современным методам купирования ХБС относят эффективная терапия боли основана на применении в практике рациональной фармакотерапии анальгетиков как неопиоидного так и опиоидного ряда согласно ведущего патогенетического механизма ХБС, а также учета силе их болеутоляющего эффекта соответствующего интенсивности боли[17,18,48].

Наиболее соответствующе придерживаться таких принципов лечения боли трансдермальные терапевтические системы в виде пластырей, обеспечивающие непрерывное введение опиоидов через кожу в течение 72 ч, которые нашли широкое применение в мировой практике. ТТС с фентанилом отличаются хорошим уровнем переносимости, вызывая в качестве побочных эффектов тошноту, запоры и сонливость, частота[18,49] которых ниже, чем при использовании эквивалентных доз морфина сульфата[19]. Риск развития психической зависимости при применении ТТС у пациентов с интенсивной хронической болью, в принципе, значительно меньше, по сравнению с применением парентерально вводимых опиоидов. Роль трансдермального применения фентанила подтверждена в недавно опубликованных рекомендациях Европейской Ассоциации паллиативной помощи (ЕАРС) (2001г)[20,21]: ТТС с фентанилом могут быть рассмотрены в качестве средств выбора среди сильных опиоидов, применяемых на III ступени обезболивания, отмечено превосходство препаратов для трансдермального применения в отношении снижения риска нежелательных реакций, таких как развития запора; безопасность и предпочтительность использования ТТС с фентанилом у пациентов, ранее не получавших сильные опиоиды (так называемые «опиоиднаивные» пациенты): ТТС с фентанилом являются эффективным неинвазивным способом доставки опиоидных анальгетиков для пациентов, неспособных проглотить препарат. Высокая степень доказанности эквивалентности доз трансдермального фентанила энтеральному морфину. Так, считается установленным, что суточная доза фентанила, попадающая в организм, при выделении препарата со скоростью 25 мкг/час (то есть 6 мг за 24 часа) эквивалентна по анальгетической активности 60 мг перорального морфина. Основным преимуществом ТТС является его универсальность и возможность использования практически у всех пациентов, что особенно важно для больных с опухолями головы и шеи, которые не могут принимать анальгетики через рот, ТТС противопоказана при гиперчувствительности к фентанилу или к адгезивным веществам, входящим в состав системы. Не

следует использовать при острых и послеоперационных болях. У пациентов с ХОБЛ, брадиаритмиями, заболеваниями печени и почек, опухолью мозга, лихорадкой, также, как и у пациентов пожилого возраста, доза должна быть снижена. Руководствуясь рекомендациями доказательной медицины рациональная фармакотерапия пролонгированными опиоидами при ХБС и уход от использования тримеперидина – обладает уровнем доказательности соответствующей – уровню В[22,23,50].

1.5 Качество жизни инкурабельных больных с хроническим болевым синдромом

На сегодня ставят высокие требования как к результативной терапии так и к применению рациональной фармакотерапий с высоким уровнем доказательной базы применяемых методов. Улучшение результатов противоболевой терапии тем самым повышая качество жизни больных на этапе симптоматической терапии, индикаторами КЖ больных является успешная терапия боли субъективная удовлетворенность больного проводимой терапией. Не так давно в зарубежной литературе стали применять понятие качество жизни которое характеризует баланс между физическим и психическим, эмоционально-социального функционирования больного и удовлетворенность больного[24,25,51].

Понятие о качестве жизни впервые встречается в статье опубликованном в журнале Index Medicus в начале 80 г XX века. Далее этот термин стал актуален во многих отраслях медицины так же стал актуален и в онкологии. Проводилось множество исследований направленных на оценку качества жизни. Исследования проводились в Европе, США, Австралии в которых участвовали около 30 стран. На съезде National Cancer Instituteи American Society of clinical oncology в 1999 году было отмечено, качество жизни отражается как мера необходимая для повышения результатов проводимой терапии направленной против роста опухоли и является второй поставленной задачей после выживаемости[25,52].

Полноценное заключение о состоянии здоровья больного можно сказать не только построенное на мнении врача но и субъективном восприятии самого больного. КЖ характеризующегося на динамическом наблюдении, изменяющегося в течении некоторого времени посредством опросников, следовательно исследование должно проводится в определенное время так как КЖ зависит от течения самого заболевания и проводимой терапии. Оценка КЖ является многоступенчатым процессом в который входит постановка целей,

разработка дизайна исследования, набор больных их диагностика, обработка набранного материала изучение и интерпретация набранного материала [26].

Инструментом в оценке КЖ являются разработанные опросники. Их разработкой занимаются в Европе и США. Имеются общие и специальные опросники КЖ. Опросник SF 36 является неспецифическим по оценке КЖ отражает общее благополучие и удовлетворенность жизнедеятельности на которое влияет здоровье. Опросник состоит из 36 вопросов объединенных в 8 шкал отражающих физическое функционирование, телесную боль, ролевую деятельность, эмоциональное и психическое здоровье. Из которых формируется психологический и физический компонент здоровья [27,28].

В последние годы общими рекомендациями являются обязательное заполнение опросников КЖ при поступлении в стационар и при выписке, для полноценной оценке проведенного лечения и удовлетворенности больного лечением. В Казахстане в онкологической службе такие методы оценки КЖ не применяются. Благодаря реализации государственных программ в области здравоохранения будут широко внедряться такие методы оценки КЖ. Принятая программа «Денсаулық» на 2016-2020г предусматривает такие цели для реализации[29,51].

Учитывая распространенность хронического болевого синдрома у онкологических больных с генерализованными формами, оценка качества жизни является актуальной не только из за основного прогрессирующего состояния но и проводимой основной противоболевой терапии опиоидами которые в свою очередь сами ухудшают КЖ за счет побочных эффектов при применении. Так как отсутствует полноценные протокола, индивидуальный подход в лечения ХБС и оценка КЖ проводимого лечения у таких больных остается не решенной проблемой практического здравоохранения что в свою очередь определяет клиническую значимость данного исследования[30,31,52].

Отсутствие клинических исследований в Казахстане проведенных в области противоболевой терапии в онкологии у инкурабельных больных в сравнительной оценке рациональной фармакотерапии применяемых различных опиодов в практической медицине а также по оценке КЖ таких больных является актуальной, тем самым порождая необходимость в проведении данного исследования.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика больных с генерализованными формами рака с хроническим болевым синдромом

С 2016-2018 год на кафедре онкологии АО «Медицинский университет Астана»(Заведующий кафедрой онкологии д.м.н., профессор Макишев А.К.) на базе Городского онкологического центра г.Астана, было проведено проспективное исследование по изучению ХБС и методах его купирования, у больных с генерализованной формой рака различной локализации.

Было получено разрешение этического комитета. Дизайн исследования отвечает этическим требованиям. Имеется протокол исследования. Перед началом исследования с каждым больным, проведена беседа о цели исследования и структуре проведения исследования, получено письменное соглашение.

Набор больных произведен с диагностированным ХБС с генерализацией процесса у IV клинической группы. Которые ранее не получали лечение опиоидами и «опиат новички». В исследовании участвовали 60 больных.

Больные участвующие в исследовании:

Больные с генерализацией процесса с различными формами рака (IV клиническая группа). Ранее не получавшие лечение опиоидами. Наблюдение за больными проводилось за период терапии за 10 дней от начала терапии после назначения опиоидов.

30 больных - основная группа получала фентаниловый пластырь.

30 больных- контрольная группа получала тримеперидин.

В указанные сроки было произведено динамическое исследование двух групп больных с ХБС. Дизайн исследования проспективное, когортное исследование на рисунке 1.

За время проведения исследования проводилась консервативная терапия ХБС наркотическими анальгетиками короткого действия в инъекционной форме (тримеперидин) и наркотическими анальгетиками пролонгированного действия в виде трансдермальной терапевтической системы на основе фентанила. Конечными результатами проведенной терапии ХБС было: контроль над болью и сравнительный анализ методов купирования боли и увеличение длительности анальгезии, и сравнительная оценка токсического

действия препаратов на почечно-печеночную систему, сравнительная оценка действия препаратов на АД, улучшение качества жизни больных.

Данное исследование соответствует стандартам рекомендованных ВОЗ,ЕАПП,ESMOи других международных организации.

По таблице участвующих в исследовании было 28 мужчин и 32 женщин. Возраст больных варьировал от 28 до 85 лет.

Рисунок 1 - Дизайн исследования

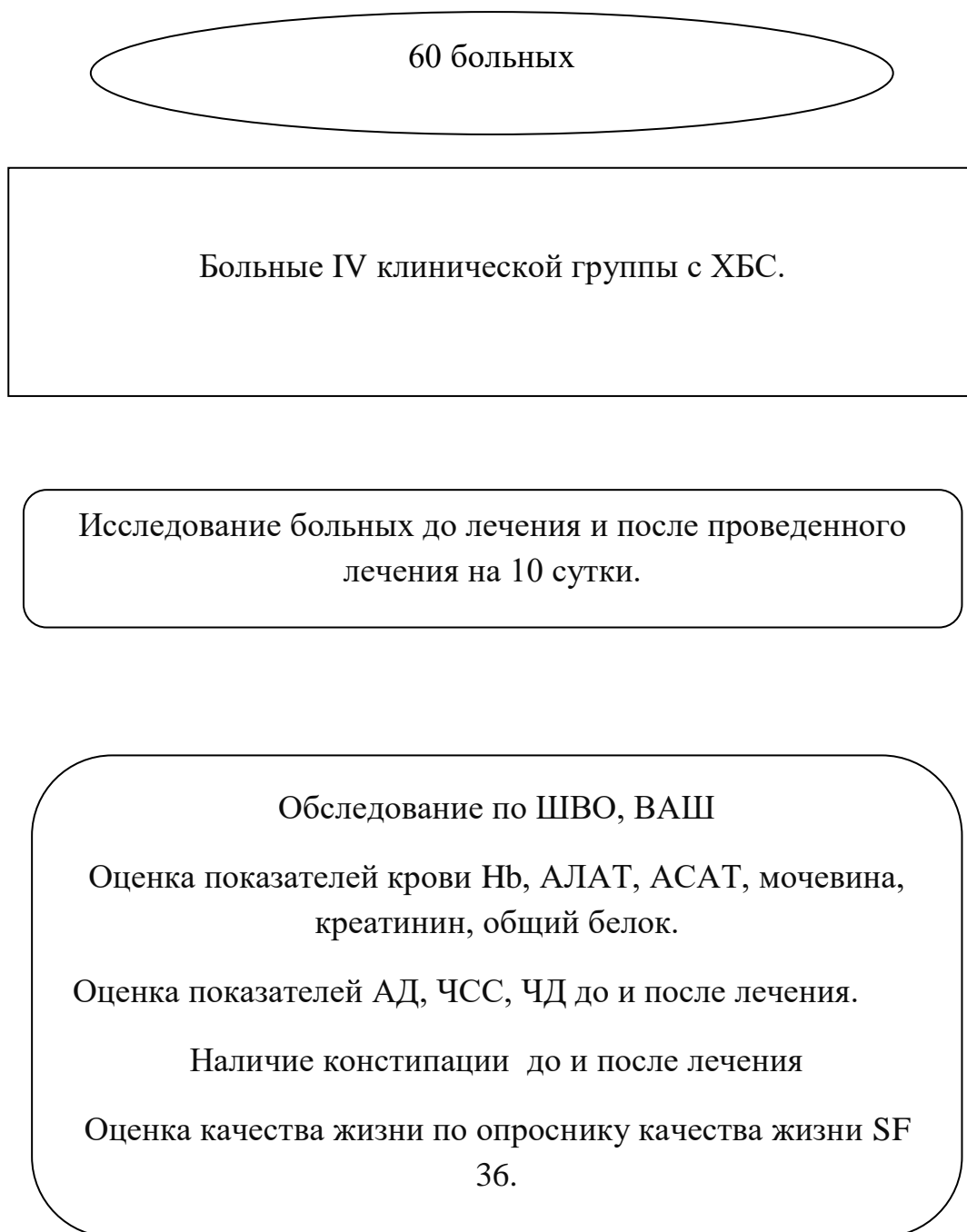


Таблица 3 -Распределение больных по возрасту

Mean		62.9
Median		62
Mode		62,5
Std. Deviation		2,215
Variance		4,791
Range		35
Minimum		28
Maximum		85

Mean- арифметическое среднее измеренных значений

Median – медиана

Mode- мода

Std. Deviation- стандартное отклонение

Variance- дисперсия

Range-размах

Minimum-минимум

Maximum-максимум

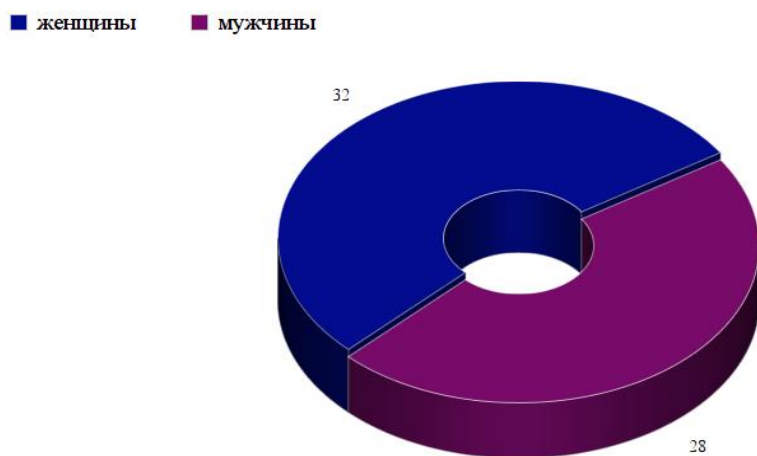


Рисунок 2– Распределение больных по полу



Рисунок 3-Распределение больных по локализации процесс

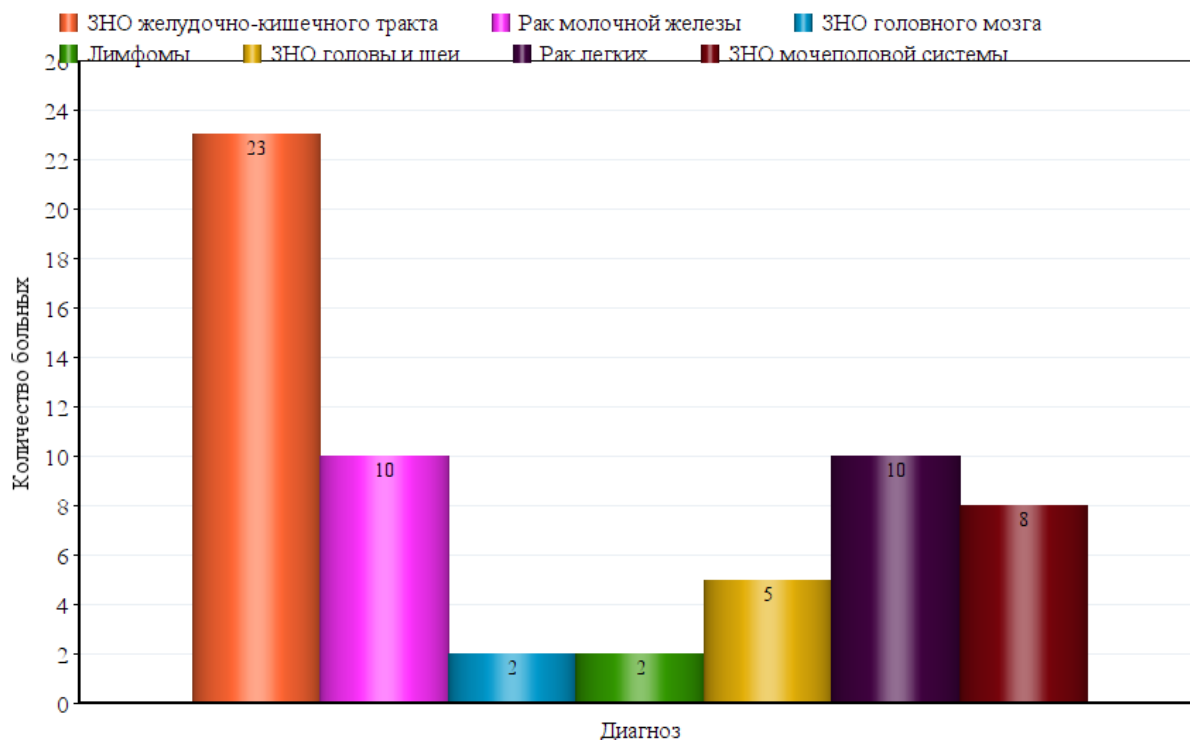


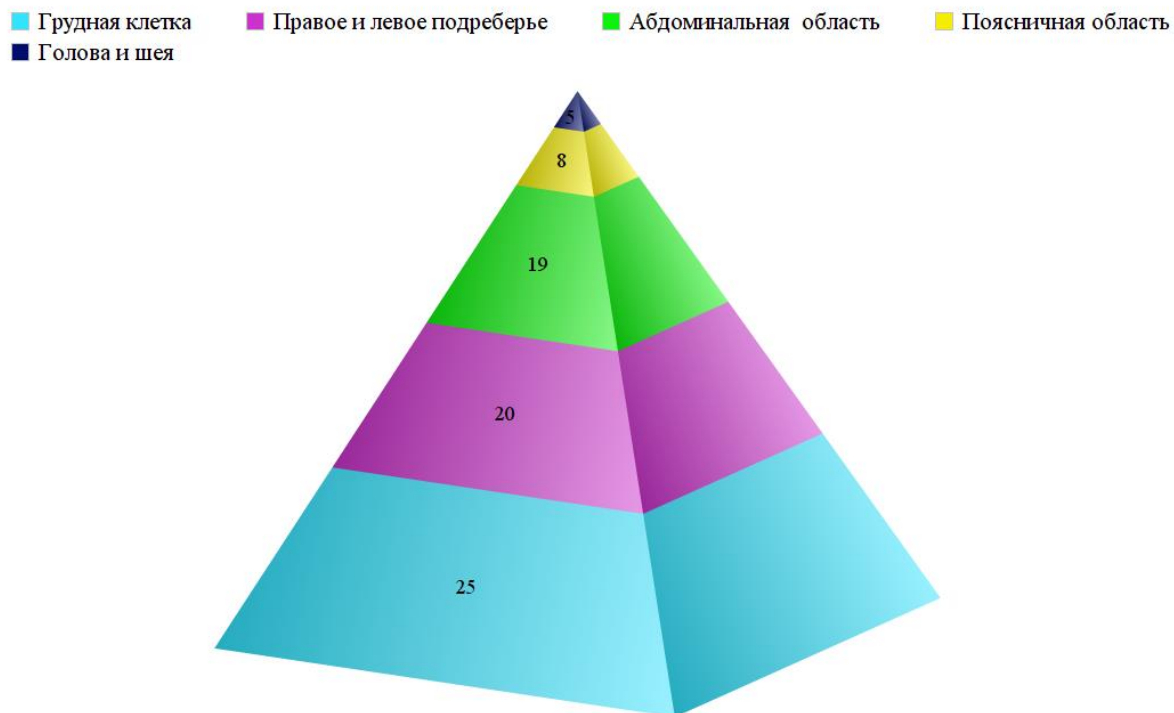
Рисунок 4 - Распределение больных по типам боли

56 (93,3%) больных- с ноцицептивной висцеральной и соматической болью.

4 (6,7%) больных- с нейропатической болью

При участии больных в исследовании были определены виды боли по патофизиологической характеристике рекомендованной Институтом боли, субъективным клиническим проявлением боли соответствующей характеристике, описанием самого больного характера, интенсивности, продолжительности боли, так как любое восприятие боли субъективно не существует метода для объективного ее определения.

Рисунок5-Распределение больных по локализации боли



При обследовании больных распределение больных по локализации проводилось по клиническим проявлениям, субъективному восприятию, также по рекомендациям IASP[53].

Интенсивность болевого синдрома определялась по данным ШВО (1986)

5 балльная субъективная Шкала Вербальных Оценок (ШВО)

0 баллов –нет боли

1 балл- слабая боль

2балла-умеренная боль

3балла-сильная боль

4балла-сильная (нестерпимая)

Вербальная шкала оценки боли помогает оценить интенсивность выраженности боли через словесный путь. Особенностью этого метода является, то что словесные характеристики описания боли могут быть в произвольной форме как удобно больному описать. Это поощряет больного для полноценного описания боли и более объективного понимания характера боли врачом[32,54].

Лицевая шкала боли

Лицевая шкала боли разработана в начале 90 х годов также является наиболее адаптированной в применении простота и легкость в использовании делают возможным ее широкой применение в клинической практике[32,55].



Рисунок 6 – Лицевая шкала боли

Визуально аналоговая шкала (ВАШ)

ВАШ является субъективным методом оценки боли, больного просят отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку соответствующую интенсивности его ощущения боли. Левая граница соответствует что боли у больного нет и далее по возрастающей, правая самая сильная или нестерпимая боль. С обратной стороны соответствует линейке имеются сантиметровые деления по которым медперсонал или врач отмечает полученный результат и заносит в лист наблюдения. Этот метод является очень удобным и простым[56].

2.2 Оценка показателей анализа крови

В исследовании были выделены следующие показатели биохимического анализа крови: гемоглобин, общий белок, АЛАТ, АСАТ, мочевины, креатинин.

В период лечения у всех больных (60 человек) были взяты анализы крови и отправлены в одну лабораторию Онкологического диспансера г.Астаны для большей достоверности.

При повышении уровня печеночных показателей при применении препаратов, следовали алгоритму ведения таких больных, по рекомендациям протокола использования опиоидов «Правил назначения и использования наркотических и психотропных лекарственных препаратов в медицинских организациях» 2015г, рекомендованной Московской научно-исследовательской рабочей группой по паллиативной помощи онкологическим больным по 111 ступени в которой даются точные рекомендации по терапии наркотическими анальгетиками их токсическим эффектом на системы организма больного [33,57].

2.3 Действие на АД, ЧСС, ЧД

Для определения воздействия препаратов на показатели АД, применялось измерение АД до лечения и за весь период терапии по стандартной методике рекомендованной РМОАГ 2017 г. Измерялось ЧДД до начала лечения и во время лечения. ЧСС так же измерялось до лечения и во время лечения по стандартной методике рекомендованной ASCO[58].

2.4 Оценка качества жизни

Одной из основных поставленных задач было определение качества жизни инкурабельных больных, проводилось комплексное исследование больных в соответствии с клиническими протоколами диагностики, ведения и лечения больных. Оценка качества жизни производилась с помощью опросников рекомендованной Европейской ассоциацией паллиативной помощи.

В данной диссертационной работе были использованы данные взятые с опросников адаптированных и переведенных на русский язык SF 36. Русскоязычная версия анкеты была взята с официального сайта ЕАПП. Детальная характеристика анкеты представлена в таблице далее. Опросники были заполнены больными собственноручно до начала лечения и во время лечения также при выписке из стационара, с рекомендациями для дальнейшего использования опросников в домашних условиях.

Подсчет анализ данных производился путем статистической обработки с помощью программы SPSS STATISTICS, версия 24.0. Для описательной статистики применялся метод непараметрического анализа, для вычисления средних значений, средних квадратичных отклонении. Применялся так же непараметрический метод который сравнивал две зависимые группы по одному признаку критерии для зависимых выборок и критерии Вилкоксона.

Таблица 4 - Характеристика анкеты SF 36

Характеристики	SF 36 анкета оценки качества жизни
Категория больных	Больные с хроническим болевым синдромом
Количество вопросов	11
Формат	В формате вопросов
Распределение вопросов в опроснике	По порядку
Шкалы	Вид физической активности Эмоциональное состояние Ролевое функционирование Социальное функционирование Общее здоровье

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Общая характеристика побочных эффектов после применения препаратов

В данном исследовании изучены побочные эффекты применения тримеперидина и фентанилового пластыря, показатели длительности анальгезии при сравнительном применении препаратов. Также были отмечены осложнения у больных после применения препаратов, такие как:

Дыхательная недостаточность;

Головокружение;

Тошнота;

Констипация;

Гематомы в местах инъекции;

Токсическое воздействие на почечно-печеночную систему;

Показатели АД

При исследовании больных в сравниваемых группах у которых наблюдалось наличие осложнений после применения препаратов к общему числу больных и осложнениям рассчитывалось в процентах (%).

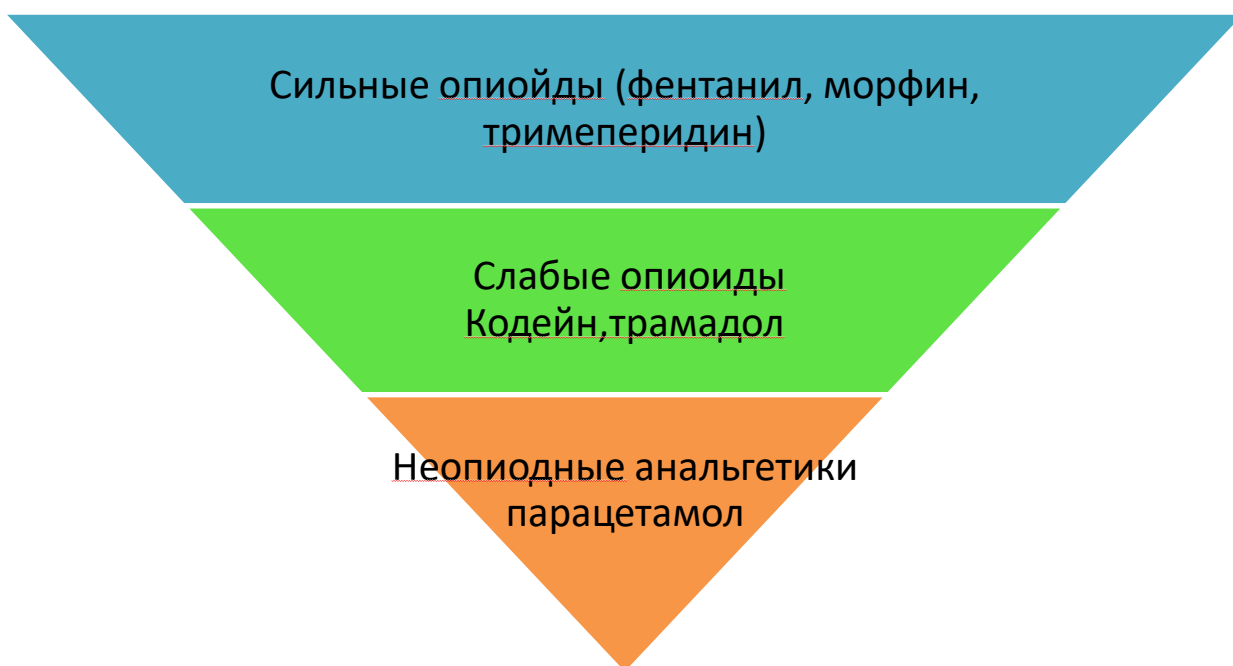
В основной группе (30)

В контрольной группе (30)

В основной группе самое большое число осложнений наблюдалось головокружение (29), тошнота (29), дыхательная недостаточность (1), констипация (1). В контрольной группе головокружение (19), тошнота (2), констипация (24), дыхательная недостаточность (22), гематомы в местах инъекции (28). Полученные данные обработаны программой SPSS и применен конструктор диаграмм

Перед назначением индивидуальной противоболевой терапии в основной и контрольной группе производится оценка болевого синдрома – определение тяжести ХБС, определение типа боли. По рекомендациям ЕАПП назначение противоболевой терапии у incurable больных с ХБС руководствуется следующей схемой.

Рисунок 7 - Трехступенчатая модель обезболивания



Статистика

		доза тримеперидин	доза фентанил
N	Допустимо	30	30
	Пропущенные	1	1
Среднее значение		40,0000	35,8333
Стандартная ошибка среднего значения		,00000	2,59402
Медиана		40,0000	25,0000
Мода		40,00	25,00
Стандартная отклонения		,00000	14,20802
Дисперсия		,000	201,868
Минимум		40,00	25,00
Максимум		40,00	75,00

Таблица 5 - Доза препаратов

3.2 Результаты проведенной терапии ХБС

Назначение препаратов больным проводилась после оценки боли по ВАШ и далее во время лечения оценивалась каждый день. При применении тримеперидина после окончания действия препарата назначались НПВС у 27 больных. При фентаниловом пластыре у 4 больных потребовался дополнительный прием НПВС.

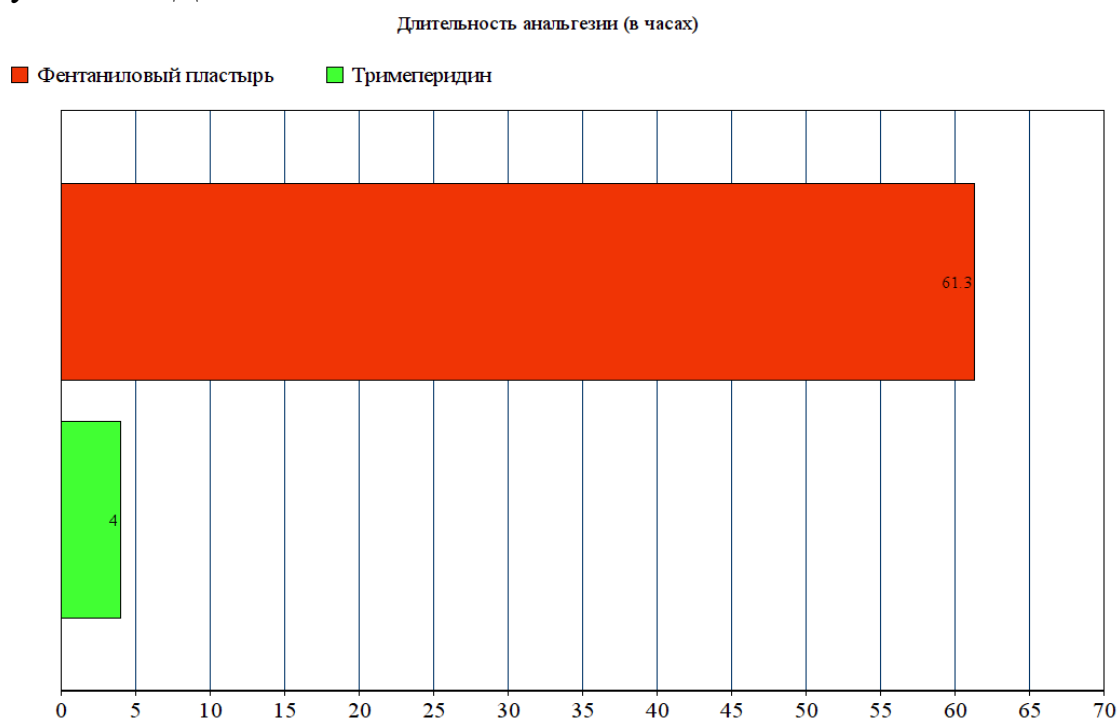
Таблица 6 - Длительность анальгезии при применении фентанилового пластыря (в часах)

Mean	61,3
Median	61
Mode	61
Std. Deviation	2,352
Variance	4,81
Range	34
Minimum	28
Maximum	72

Таблица 7 - Длительность анальгезии при применении тримеперидина(в часах)

Mean	4
Median	4
Mode	4
Std. Deviation	0,352
Variance	0,81
Range	1
Minimum	3
Maximum	5

Рисунок 8 - Длительность анальгезии



Используя описательную статистику программы SPSSSTATISTICS 24, мы определили такие данные которые представлены в таблице 6,7 средняя продолжительность действия фентанилового пластыря составила 61 часов, тримеперидина 4 часа. Суточная доза фентанила, попадающая в организм, при выделении препарата со скоростью 25 мкг/час (то есть 6 мг за 24 часа) эквивалентна по анальгетической активности тримеперидина 27.4 мг сутки.

Рисунок 9 - Осложнения после применения (Тримеперидина)



Рисунок 10 – Осложнения после применения Фентанилового пластыря



3.2 Результаты токсического действия препаратов на показатели АЛАТ, АСАТ, мочевина ,креатинин.

Первым этапом назначения лечения было подбор дозировки, в основной группе больных с висцеральной и соматической болью назначался фентаниловый пластырь. Пластырь в дозировке 25 мг на 3 суток при ВАШ боль соответствующая 7 баллам, 9 и выше балл назначался по 50 мг суточная доза составила 6 мг. В среднем препарат действовал 61 ч было дополнительно назначено НПВС в суточной дозе 75 мг. При нейропатической боли также фентаниловый пластырь назначался в суточной дозе 50 мг и НПВС 75 мг, дополнительным приемом было назначение адъювантного средства Прегабалин в суточной дозе 75 мг. Назначение Прегабалина при нейропатической боли является оправданным согласно международным рекомендациям по терапии нейропатической боли.

Таблица 8 -Основные показатели крови до и после лечения ХБС фентаниловым пластырем ($p < 0,05$ для критерия Вилкоксона)

Показатели крови	До лечения		После лечения		p
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	
Гемоглобин	115	100; 119	104	89; 115	0,001
АЛТ	0,84	075;0,89	1,02	0,99;1,10	0,001
АСТ	1,15	1,03; 1,20;	2,53	2,0; 3,0	0,001
Общий белок	56,1	50,3; 57,1	48,25	46,4; 52,2	0,001
Мочевина	2,12	1,75;2,35	4,64	3,88;4,75	0,001
Креатинин	66,1	58,5;69,5	20,21	19,5;35,8	0,001

Где, Me-медиана, Q1;Q3 –интерквартильные значения.

Рисунок 11 - Динамика роста показателей до и после лечения Фентанила

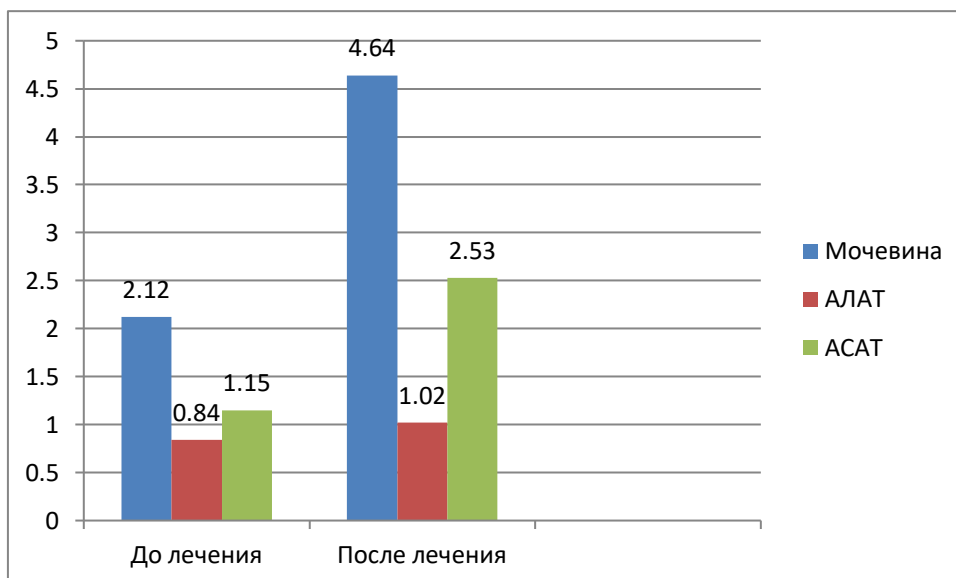


Рисунок 12 - Показатели креатинина при применении Фентанила

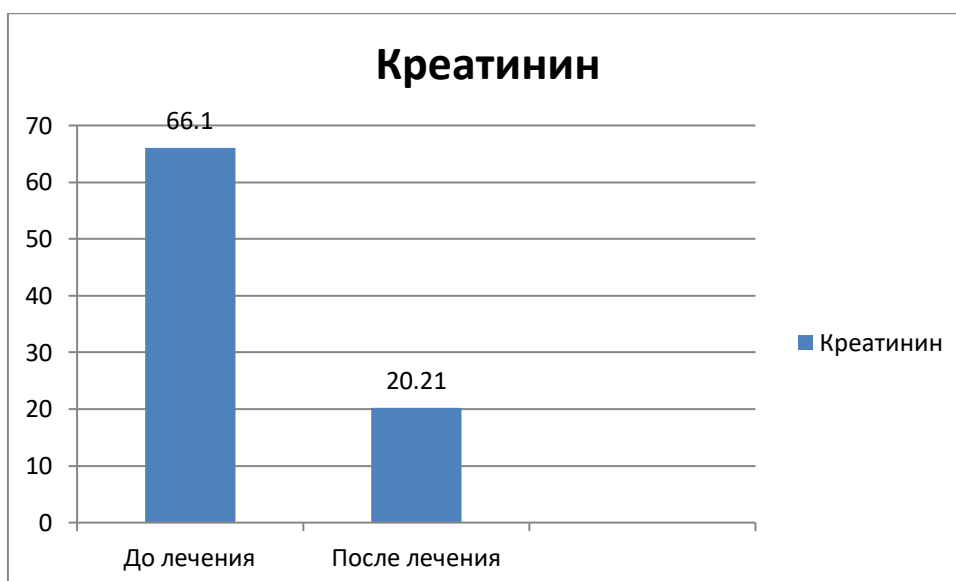
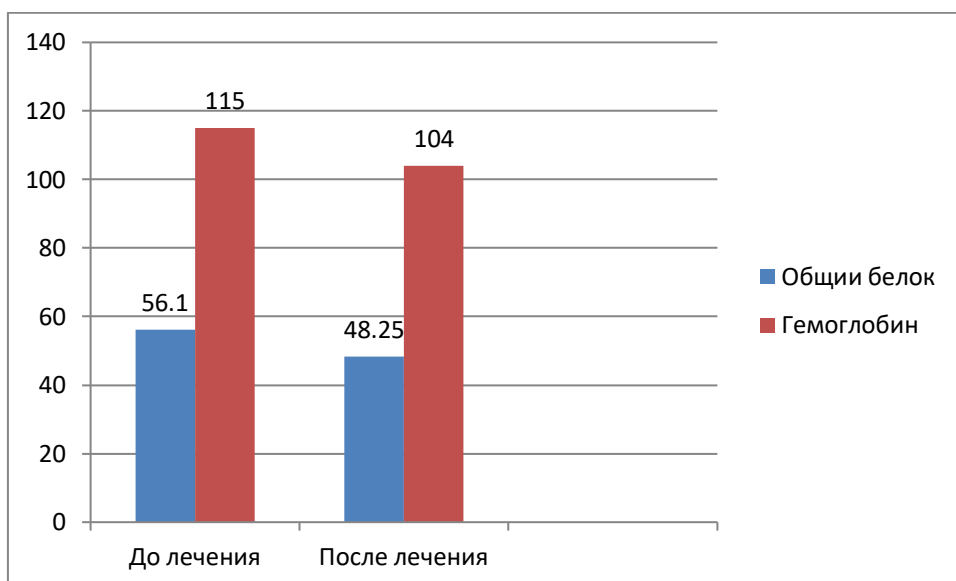


Рисунок 13 - Показатели общего белка, гемоглобина при применении Фентанила



Первым этапом назначения лечения было подбор дозировки, в контрольной группе больных с висцеральной и соматической болью назначался тримеперидин суточная доза составила 40 мг , 20 мг утром в/в инъекция и вечером 20 мг. В среднем препарат действовал 4 ч было дополнительно назначено НПВС в суточной дозе 75 мг. При нейропатической боли такжетримеперидин назначался в суточной дозе 40 мг и НПВС 75 мг, дополнительным приемом было назначение адьювантного средства Прегабалин в суточной дозе 75 мг.

Показатели крови	До лечения		После лечения		p
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	
Гемоглобин	105	100; 119	85	89; 112	0,001
АЛТ	0,42	075;0,89	2,25	1,55;2,85	0,001
АСТ	1,5	1,25; 1,65;	3,56	3,0; 4,2	0,001
Общий белок	45,5	40,3; 50,1	49,15	46,4; 51,5	0,001
Мочевина	2,12	1,75;2,35	8,64	5,88;10,75	0,001
Креатинин	66,1	58,5;69,5	95,5	75,5;100,8	0,001

Таблица 9 - Основные показатели крови до и после лечения ХБС тримеперидином ($p < 0,05$ для критерия Вилкоксона)

Где, Me-медиана, Q1;Q3 –интерквартильные значения.

Рисунок 14 - Динамика роста показателей до и после лечения Тримеперидином

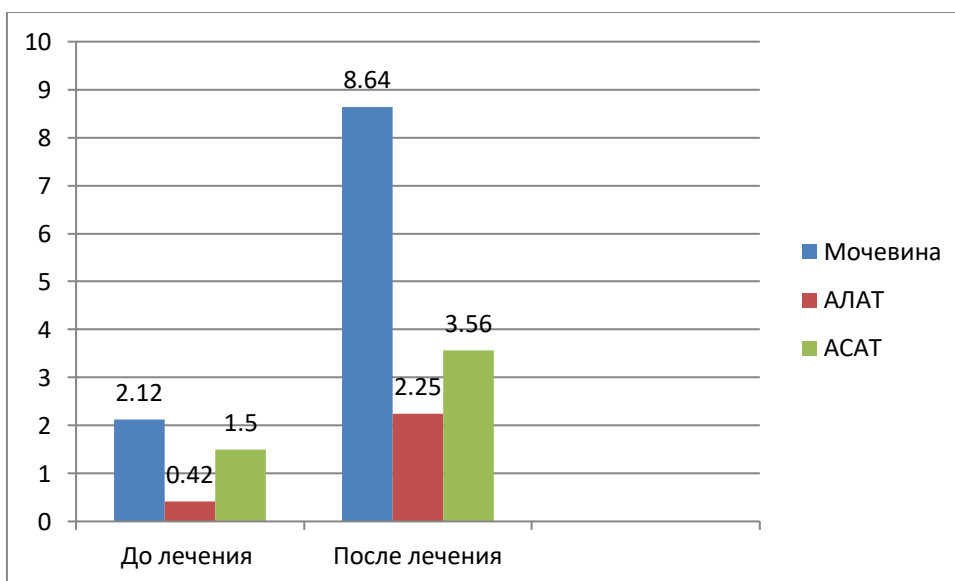


Рисунок 15 - Показатели креатинина при применении Тримеперидина

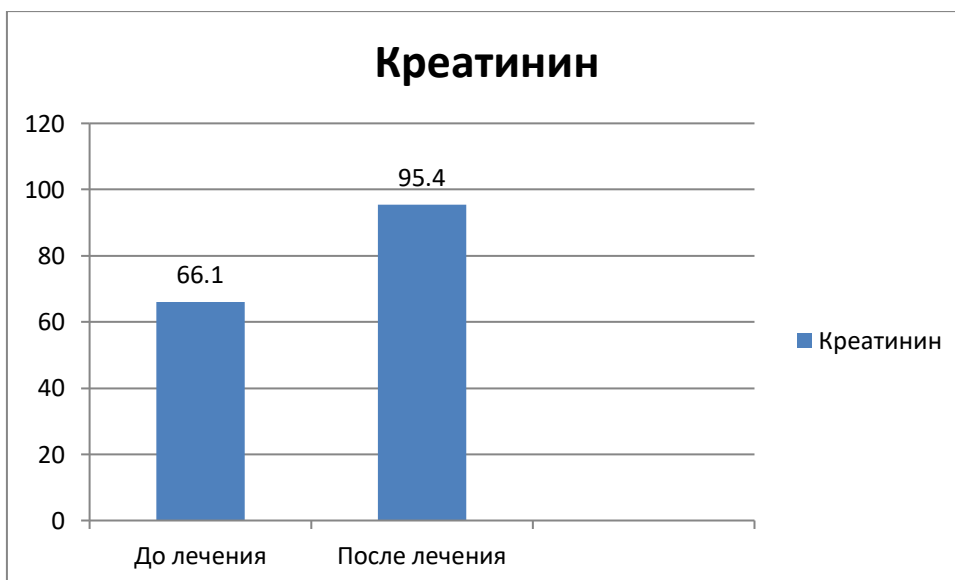
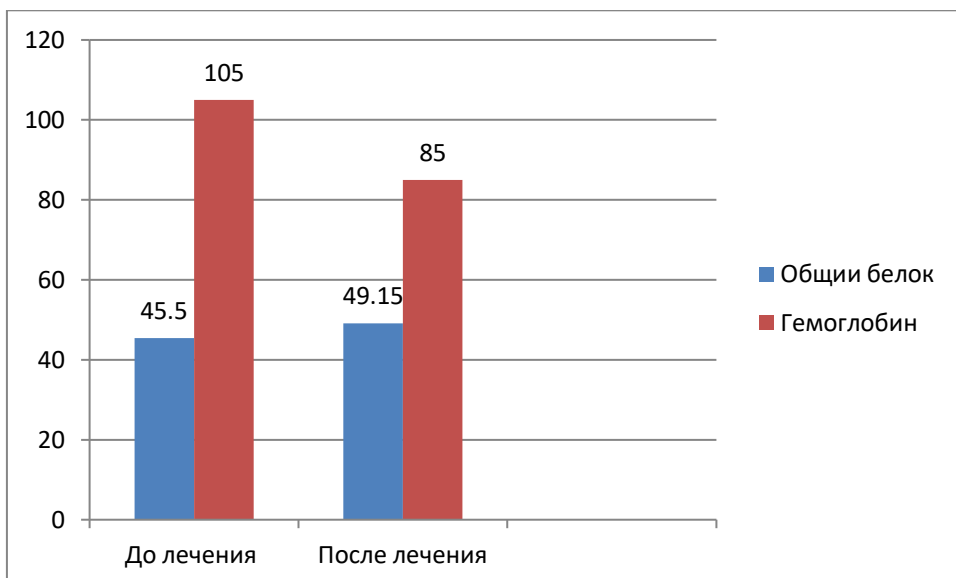


Рисунок 16 - Показатели общего белка, гемоглобина при применении Фентанила



3.3 Показатели АД до и во время лечения

Рисунок 17 - Систолическое артериальное давление

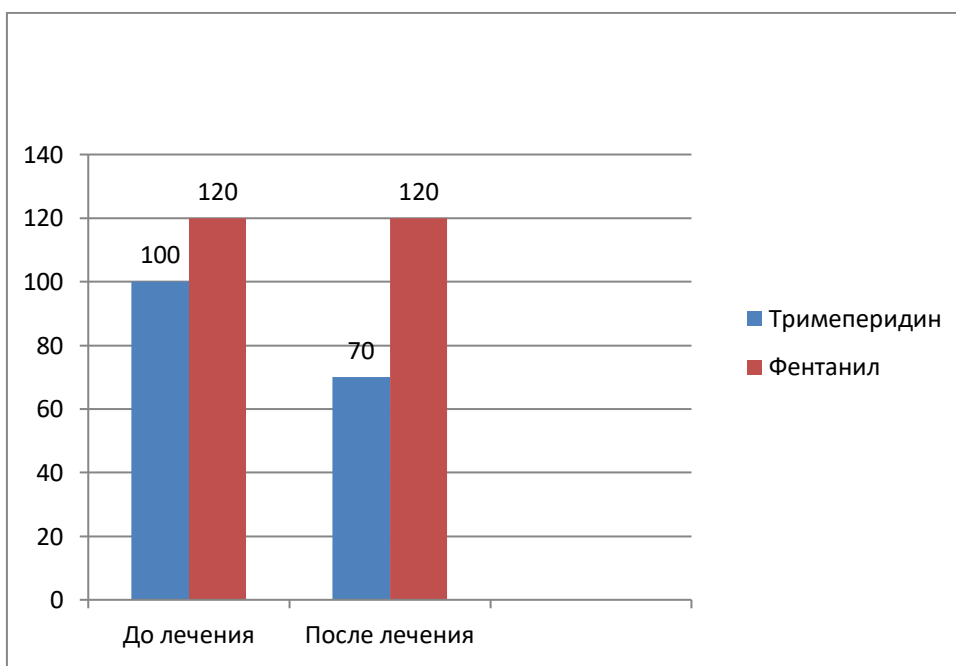


Рисунок 18 - Диастолическое артериальное давление

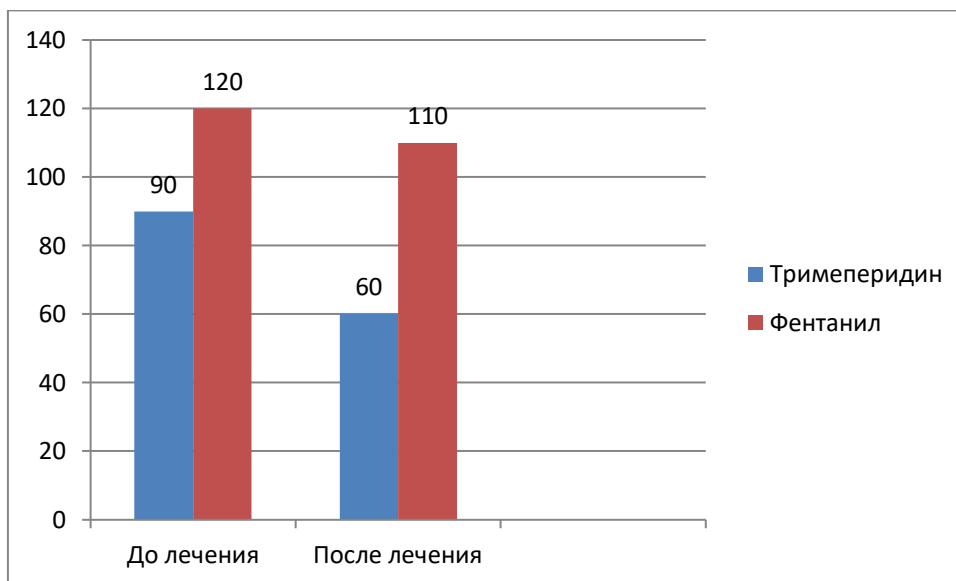


Рисунок 19 - ЧСС до лечения и после лечения.

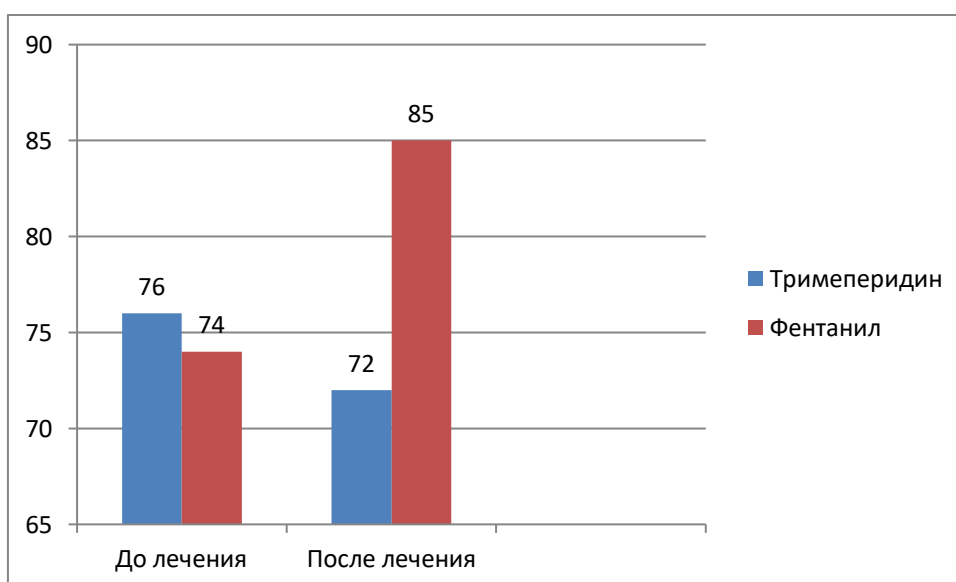
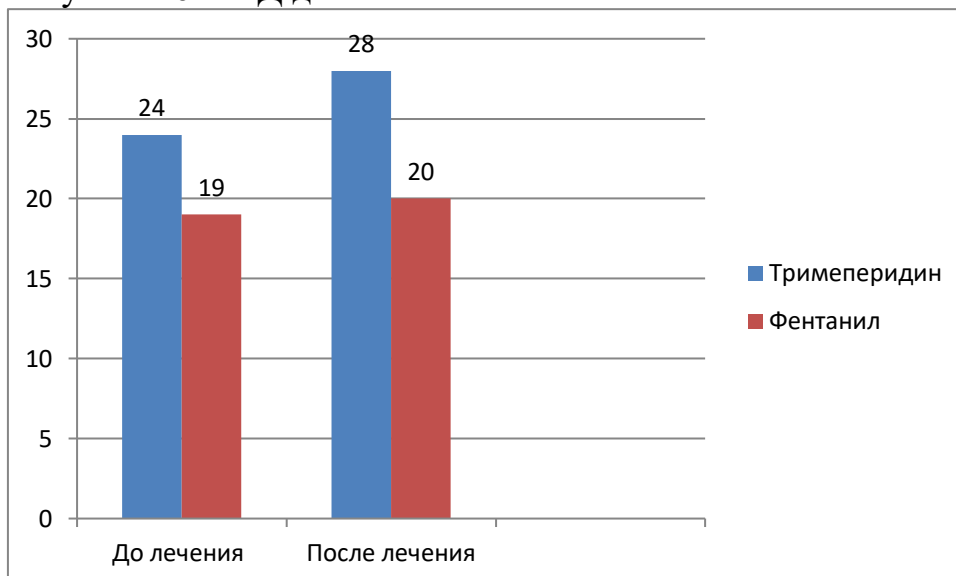


Рисунок 20 - ЧД до лечения и после лечения.



3.4 Динамика показателей при применении препаратов и влияние на качество жизни.

По принципам Европейской Ассоциации Паллиативной помощи исследование у инкурабельных больных качества жизни дает возможность понять тот сложный механизм нарушения в организме возникший после применения специальных методов лечения основного заболевания. На этапе симптоматической терапии инкурабельным больным главенствующей является задача рациональной фармакотерапии опиоидами и контроль боли, борьба с осложнениями возникшими после специального лечения основного заболевания тем самым улучшая качество жизни[34,59]. В последние годы это проблема является наиболее актуальной у инкурабельных больных в онкологии. Врач стремится в течении всего периода лечения и после лечения повысить качество жизни больных[35,60].

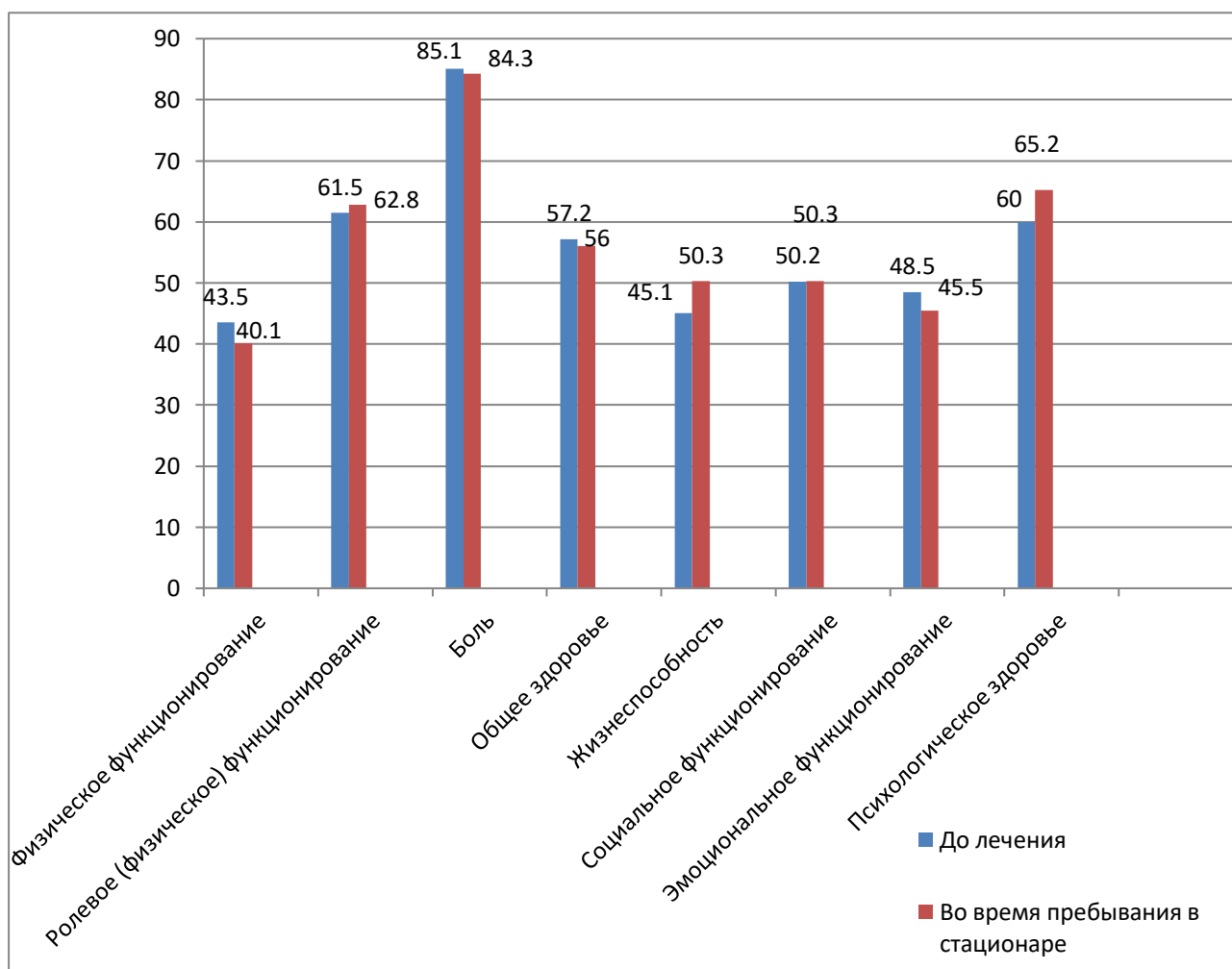
Мониторинг показателей качества жизни у инкурабельных больных проводился до лечения и после выписки со стационара при применении тримеперидина составило:

До лечения $43,5 \pm 1,08$, после выписки со стационара $40,1 \pm 1,15$, ролевое функционирование до лечения $61,5 \pm 3,01$, после выписки со стационара $62,8 \pm 5,75$, боль до лечения $85,1 \pm 3,10$, после выписки со стационара $84,3 \pm 3,15$, общее здоровье до лечения $57,2 \pm 2,45$, после выписки со стационара $56 \pm 1,01$, жизнеспособность до лечения $45,1 \pm 2,20$, после выписки со стационара $48,3 \pm 2,13$, социальное функционирование до лечения $50,2 \pm 3,80$, после выписки со стационара $50,3 \pm 3,89$, эмоциональное функционирование до лечения $48,5 \pm 4,17$ после выписки со стационара $45,5 \pm 5,50$, психологическое здоровье до лечения $48,5 \pm 4,17$ после выписки со стационара $45,5 \pm 5,50$.

Таблица 10 - Показатели качества жизни у больных до лечения и после выписки тримеперидином ($p < 0,05$ для критерия Вилкоксона)

Показатели	До лечения (баллы)	После выписки (баллы)
Физическое функционирование	43,5 ± 1,08	40,1 ± 1,15
Ролевое (физическое) функционирование	61,5 ± 3,01	62,8 ± 5,75
Боль	85,1 ± 3,10	84,3 ± 3,15
Общее здоровье	57,2 ± 2,45	56 ± 1,01
Жизнеспособность	45,1 ± 2,20	48,3 ± 2,13
Социальное функционирование	50,2 ± 3,80	50,3 ± 3,89
Эмоциональное функционирование	48,5 ± 4,17	45,5 ± 5,50
Психологическое здоровье	60,0 ± 1,80	65,2 ± 2,30

Рисунок 21 - Показатели качества жизни у больных до лечения и после выписки тримеперидин



Мониторинг показателей качества жизни у инкурабельных больных проводился до лечения и после выписки со стационара при применения ТТС на основе фентанила составило:

До лечения $61,3 \pm 1,01$, после выписки со стационара $70,1 \pm 2,84$, ролевое функционирование до лечения $62,5 \pm 4,01$, после выписки со стационара $68,5 \pm 2,75$, боль до лечения $89,5 \pm 4,10$, после выписки со стационара $62,5 \pm 2,40$, общее здоровье до лечения $60,1 \pm 3,03$, после выписки со стационара $68,2 \pm 1,01$, жизнеспособность до лечения $55,5 \pm 2,10$, после выписки со стационара $60,1 \pm 1,13$, социальное функционирование до лечения $48,5 \pm 2,08$, после выписки со стационара $60,2 \pm 2,05$, эмоциональное функционирование до лечения $60,5 \pm 2,20$, после выписки со стационара $75,3 \pm 4,05$, психологическое здоровье до лечения $71,3 \pm 1,80$, после выписки со стационара $75,2 \pm 6,30$. При изучении качества жизни мы видим при применении фентанилового пластыря улучшение всех параметров.

За весь период пребывания больного в стационаре кроме назначения симптоматического и противоболевой терапии, больным проводилась психологическая поддержка в виде бесед что показало положительный эффект в психологическом состоянии больного и хороший настрой для продолжения лечения.

Проведенная нами сравнительная терапия при хроническом болевом синдроме с определением типа боли, способствовало улучшению качества жизни больных в основной группе где применяли трансдермальный пластырь на основе фентанила.

Таблица 11 - Показатели качества жизни у больных до лечения и после выписки ТТС на основе фентанила ($p < 0,05$ для критерия Вилкоксона)

Показатели	До лечения (баллы)	После выписки (баллы)
Физическое функционирование	$61,3 \pm 1,01$	$70,1 \pm 2,84$
Ролевое (физическое) функционирование	$62,5 \pm 4,01$	$68,5 \pm 2,75$
Боль	$89,5 \pm 4,10$	$62,5 \pm 2,40$
Общее здоровье	$60,1 \pm 3,03$	$68,2 \pm 1,01$
Жизнеспособность	$55,5 \pm 2,10$	$60,1 \pm 1,13$
Социальное функционирование	$48,5 \pm 2,08$	$60,2 \pm 2,05$
Эмоциональное функционирование	$60,5 \pm 2,20$	$75,3 \pm 4,05$
Психологическое здоровье	$71,3 \pm 1,80$	$75,2 \pm 6,30$

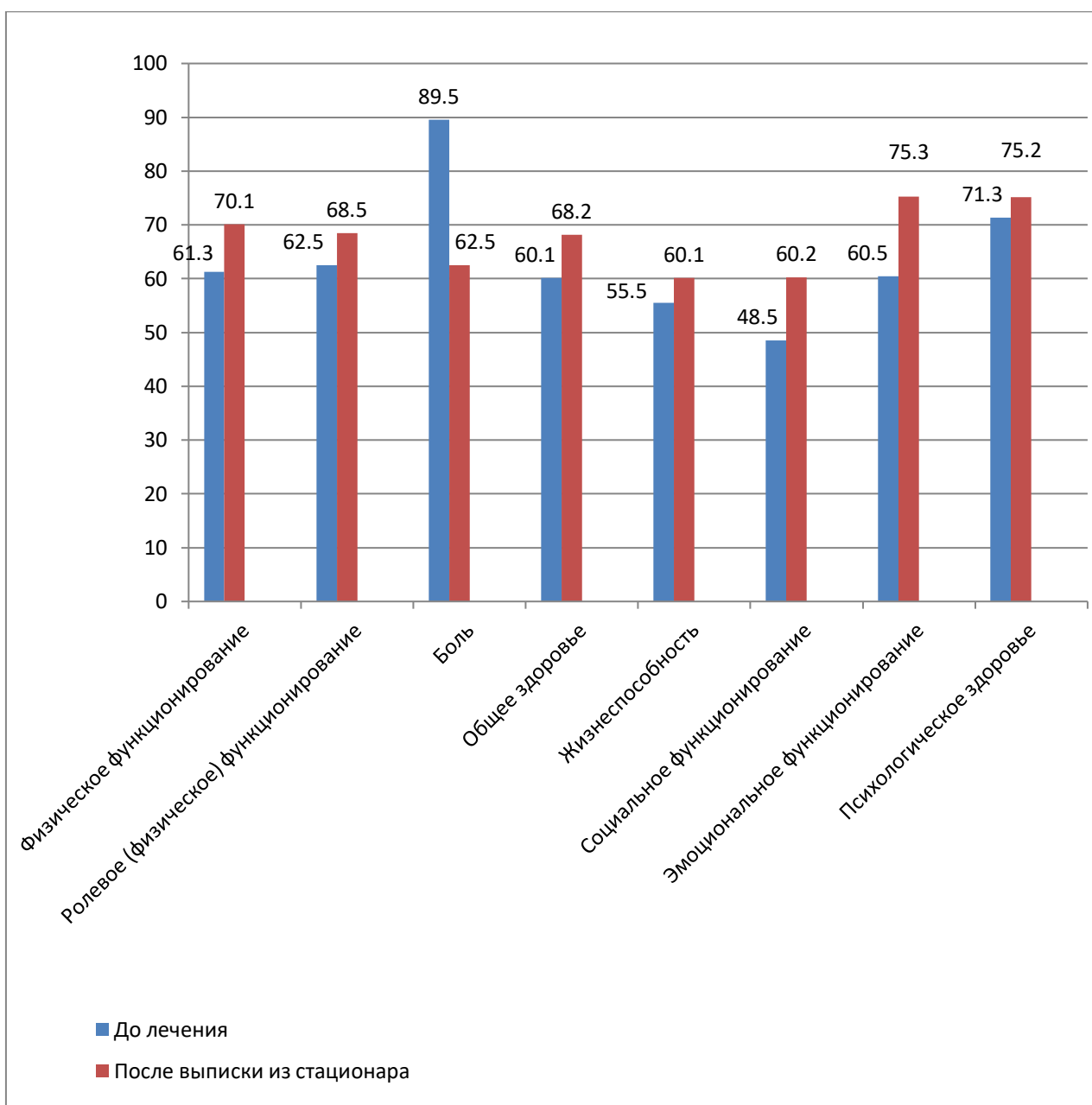


Рисунок 22 - Показатели качества жизни у больных до лечения и после выписки ТТС на основе фентанила

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние несколько десятилетий наблюдается тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями. Зачастую опухолевый процесс на этапе диагностики имеет распространенный характер, что ограничивает возможность назначения специфического, этиопатогенетического и радикального метода лечения. У этой группы больных основной терапией является борьба с болью. Впервые Vonica J.J., в 1955 г начал исследовать патофизиологические и этиопатогенетические аспекты возникновения боли. Также рассматривал хронический болевой синдром отдельно от острой боли [1]

ХБС у онкологических больных с генерализацией процесса, является актуальной не решенной проблемой не только в Казахстане но и во всем мире. По данным исследования проведенными Европейской ассоциацией онкологов 30-90% онкологических больных испытывают боль различной интенсивности, и больные с генерализованными формами заболевания у которых боль является ведущим проявлением основной патологии. И это в свою очередь значительно снижает качество жизни онкологических больных [2]. При изучении работ занимавшихся проблемами боли у онкологических больных мы сталкиваемся с длительной болью изнуряющей больного месяцами и формирующей хронический болевой синдром [3]. Значительную роль в формировании ХБС играет локализация первичного очага, распространенность процесса, наличие метастазов которые являются дополнительным источником боли.

Из этого следует что несмотря на достигнутые успехи в терапии хронического болевого синдрома и применение широкого спектра лекарственных средств. Остается актуальной проблема лечение хронического болевого синдрома рациональное использование опиоидных анальгетиков и их токсическое воздействие на организм, так же улучшение качества жизни больных которые нуждаются в постоянной противоболевой терапии.

В решении нами указанных проблем были сформулированы задачи нашего исследования:

1. Выявить различные типы боли и их встречаемость. Оценить по тяжести хронический болевой синдром.
2. Провести оценку эффективности, длительности анальгезии токсического действия на почечно-печеночную систему, показатели АД и оценить качество жизни больных и проведенной комплексной терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных: опиоидами в инъекционной форме

(тримеперидин) и в виде трансдермальной терапевтической системе (фентанил).

3. Сделать сравнение полученные результатов в группах получающих комплексное лечение хронического болевого синдрома с различными видами боли.

4. Основываясь на полученных результатах оптимизировать терапию хронического болевого синдрома у онкологических больных злокачественными новообразованиями при 4 стадии.

Материалы и методы исследования: Набор больных произведен с диагностированным ХБС с генерализацией процесса у IV клинической группы. Которые ранее не получали лечение опиоидами или «опиат новички». В исследовании участвовали 60 больных. В исследовании были выделены следующие показатели биохимического анализа крови: гемоглобин, общий белок, АЛАТ, АСАТ, мочевины, креатинин. Измерение АД, ЧСС, ЧДД до лечения, во время и после лечения. Наличие констипации задержки мочи, приема НПВС. Опрос больных по опросникам качества жизни SF36.

Предметом исследования больные: Истории болезни, амбулаторные карты, данные результатов анализов. По таблице участвующих в исследовании было 28 мужчин и 32 женщин. Возраст больных варьировал от 28 до 85 лет. Больные с генерализацией процесса с различными формами рака (IV клиническая группа). Ранее получавшие лечение опиоидами и не получавшие лечение опиоидами. Наблюдение за больными проводилось за период терапии за 10 дней от начала терапии после назначения опиоидов.

30 больных - основная группа получала фентаниловый пластырь.

30 больных- контрольная группа получала тримеперидин.

В данной диссертационной работе было выявлено что успешной терапией ХБС является, определение ведущего патогенетического механизма возникновения боли, определения типа боли, индивидуальная рациональная комплексная фармакотерапия пролонгированными опиоидами с меньшим токсическим воздействием на почечно-печеночную систему.

Интерес в диагностике и лечении вызывает

- отсутствие алгоритма в выявлении и лечении ХБС , полноценного описания типов боли с применением в их определении новых всемирно принятых рекомендации ВОЗ;

-отсутствие применения опросников определения качества жизни у инкурабельных больных;

За период проведения исследования проводилось комплексное лечение ХБС. Результативностью проведенного комплексного лечения является: оценка эффективности препарата по ВАШ, уменьшение боли, с наименьшей суточной затратой препарата и увеличение длительности анальгезии, меньшее токсическое воздействия препарата на почечно-печеночную систему, уменьшение кратности приема и суточной дозы, дополнительного применения НПВС, уменьшение развития констипации, улучшение результатов качества жизни больных.

У всех больных определялся тип боли при поступлении в стационар так как любое восприятие боли субъективно не существует метода для объективного ее определения по патофизиологической характеристике и клиническим проявлением, интенсивность болевого синдрома ВАШ, определялись показатели АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, общего белка. Токсическое действие препаратов оценивалось по биохимическим показателям. Анализы были взяты у больных с исходно нормальными показателями АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина и общего белка и в динамике оценивалось в течении всего периода лечения через каждые 2 дня и после выписки.

Определение интенсивности боли проводилось по ВАШ и за весь период лечения, у всех больных 60 больных выявлена боль соответствующая сильной что в свою очередь требует назначения сильных опиоидов.

Первым этапом назначения лечения было подбор дозировки, в основной группе больных с висцеральной и соматической болью назначался фентаниловый пластырь. Пластырь в дозировке 25 мг на 3 суток при ВАШ боль соответствующая 7 баллам, 9 и выше балл назначался по 50 мг суточная доза составила 6 мг. В среднем препарат действовал 61 ч было дополнительно назначено НПВС в суточной дозе 75 мг. При нейропатической боли также фентаниловый пластырь назначался в суточной дозе 50 мг и НПВС 75 мг, дополнительным приемом было назначение адьювантного средства Прегабалин в суточной дозе 150 мг. Назначение Прегабалина при нейропатической боли является оправданным согласно международным рекомендациям по терапии нейропатической боли.

Первым этапом назначения лечения было подбор дозировки, в контрольной группе больных с висцеральной и соматической болью назначался тримеперидин суточная доза составила 40 мг, 20 мг утром в/в инъекция и вечером 20 мг. В среднем препарат действовал 4 ч было дополнительно назначено НПВС в суточной дозе 75 мг. При нейропатической боли также тримеперидин назначался в суточной дозе 40 мг и НПВС 75 мг,

дополнительным приемом было назначение адъювантного средства Прегабалин в суточной дозе 150 мг.

При мониторинговании показателей качества жизни у больных с ХБС которое проводилось за весь период терапии. До лечения показатели при применении тримеперидина: До лечения $43,5 \pm 1,08$, после выписки со стационара $40,1 \pm 1,15$, ролевое функционирование до лечения $61,5 \pm 3,01$, после выписки со стационара $62,8 \pm 5,75$, боль до лечения $85,1 \pm 3,10$, после выписки со стационара $84,3 \pm 3,15$, общее здоровье до лечения $57,2 \pm 2,45$, после выписки со стационара $56 \pm 1,01$, жизнеспособность до лечения $45,1 \pm 2,20$, после выписки со стационара $48,3 \pm 2,13$, социальное функционирование до лечения $50,2 \pm 3,80$, после выписки со стационара $50,3 \pm 3,89$, эмоциональное функционирование до лечения $48,5 \pm 4,17$ после выписки со стационара $45,5 \pm 5,50$, психологическое здоровье до лечения $48,5 \pm 4,17$ после выписки со стационара $45,5 \pm 5,50$.

При применении фентанилового пластыря:

До лечения $61,3 \pm 1,01$, после выписки со стационара $70,1 \pm 2,84$, ролевое функционирование до лечения $62,5 \pm 4,01$, после выписки со стационара $68,5 \pm 2,75$, боль до лечения $89,5 \pm 4,10$, после выписки со стационара $62,5 \pm 2,40$, общее здоровье до лечения $60,1 \pm 3,03$, после выписки со стационара $68,2 \pm 1,01$, жизнеспособность до лечения $55,5 \pm 2,10$, после выписки со стационара $60,1 \pm 1,13$, социальное функционирование до лечения $48,5 \pm 2,08$, после выписки со стационара $60,2 \pm 2,05$, эмоциональное функционирование до лечения $60,5 \pm 2,20$, после выписки со стационара $75,3 \pm 4,05$, психологическое здоровье до лечения $71,3 \pm 1,80$, после выписки со стационара $75,2 \pm 6,30$. При изучении качества жизни мы видим при применении фентанилового пластыря улучшение всех параметров.

При определении типа боли и применении рациональной фармакотерапии у больных на 10 сутки отмечается улучшение качества жизни по многим функциональным шкалам.

Успешная терапия хронического болевого включает в себя первым этапом определение типа боли, интенсивности боли по ВАШ, мониторинг показателей АЛАТ, АСАТ, мочевины, креатинина. При соматической и висцеральной боли широкое применение трансдермальной терапевтической системы на основе фентанила, при нейропатической боли дополнительное назначение Прегабалина, при использовании ТТС также является возможным обеспечение непрерывного введения опиоида через кожу в течение 72 ч, без необходимости подключения специально обученных людей, при введении препарата тримеперидина, отсутствие таких осложнений как постинъекционные гематомы. Также оправданным является дополнительный прием адъювантных средств. Применение опросников КЖ до назначения лечения и постоянный мониторинг во время противоболевой терапии.

ВЫВОДЫ

1. У 56 (93,3 %) больных диагностирован смешанный тип боли и у 4 (6,7%) больных - нейропатическая боль. У всех больных по шкале ВАШ интенсивность болевого синдрома соответствует сильной (более 7 баллов)

2. Эффективность фентанилового пластыря определяется по ВАШ, увеличением длительности анальгезии (61,3 ч) в менее токсическом воздействии на показатели АЛАТ, АСАТ, мочевины и креатинин, улучшением показателей КЖ. При применении фентанилового пластыря не наблюдается таких значимых осложнений как при тримеперидине таких как выраженная констипация гематомы в местах инъекции, дыхательная недостаточность.

3. При сравнительном применении препаратов показало уменьшение ХБС по ВАШ (менее 7 баллов), увеличение длительности анальгезии (61,3 ч), меньшим токсическим воздействием на почечно-печеночную систему фентанилового пластыря. Было необходимым назначение в обеих группах НПВС в суточной дозе 75 мг, при нейропатической боли потребовался дополнительный прием прегабалина в дозе 150 мг в обеих группах.

4. Для оптимизации терапии необходимо начинать назначение фентанилового пластыря с дозы 25 мг при усилении боли по ВАШ перейти на дозу 50 мг при всех видах боли с дополнительным назначением НПВС. При нейропатической боли дополнительное назначение прегабалина в суточной дозе 150 мг до купирования симптомов боли.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике и лечении ХБС необходимо основываясь на патофизиологической и клинической характеристике определить тип боли и интенсивность боли по ВАШ.
2. Предложенный алгоритм оптимизация терапии хронического болевого синдрома является наиболее приемлемым в улучшении результатов проводимой терапии.
3. Еженедельный контроль показателей АЛАТ, АСАТ, мочевины и креатинина, при повышении показателей более чем в 2 раза необходимо снижение суточной дозировки НПВС до 25 мг в сутки, снижение дозировки прегабалина до 75 мг суточная норма.
4. Провести опрос качества жизни по опроснику SF36 до начала лечения и еженедельный мониторинг. При понижении показателей эмоционального функционирования консультация психолога.

СПИСОК И СПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Блинов Н.Н Комяков И.П. Чулкова В.А. Комплексное паллиативное лечение- путь к улучшению качества жизни онкологических больных. Вопросы онкологии-1997Том43,№1,-С,67-70.
2. R. Coleman, J. J. Body, M. Aapro, P. Hadji, J. Herrstedt, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group.
3. Данилов А.Б. Боль смешанного типа. Патофизиологические механизмы – значение для клинической практики. Подходы к диагностике и лечению смешанных типов болевых синдромов.- М.: РМЖ. - 2014. - Специальный выпуск. С. 10-16.
4. Ионова Т.И.НовикА.А.Сухонос Ю.А. Качество жизни онкологических больных. Вопросы онкологии,-1998-№6-С749-752.
5. IASP www.iasp-pain.org. Przewlovski R., Przewlovski B., 2001
6. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э., Алексеева Г.С., Костина А.А., Старинский В.В., Алексеев Б.Я., Александрова Л.М. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических пациентов. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России.- 2015.- илл.-48 С.
7. Hadley G., Derry S., Moore R.A., Wiffen P. J., Transdermal fentanyl for cancer pain, Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, issue 10 Art No CD10270 DDI 10.1002 14651858.CD010270.pub2.
8. Woodruff, R. Palliative Medicine, Asperula Pty Ltd., Melbourne. 1993.-422p.
9. Аналитический материал расширенной коллегии министерства здравоохранения Республики Казахстана 2017г стр. 10.
10. This is reprint of a Cochrane protocol prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in Cochrane Library 2014, Issue 4
11. Breakthrough pain in cancer patients prevalence mechanisms and treatment options., Sebastiano Mercadante.
12. R. Coleman, J. J. Body, M. Aapro, P. Hadji, J. Herrstedt, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group 2015.
13. Understanding the Cancer Pain Experience, Judith A. Schreiber., Published online, 13 June 2014/Springer Science+Business Media New York 2014.
14. Breakthrough pain and its treatment critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. Published online 5 October 2015.
15. To view enhanced content go to www.advancesintherapy.com Received March 27 2014/ Published online July 9 2014.

12. Zeppetella G et al (2000). Распространенность и характеристики через боль у больных раком, поступивших в хоспис. *J Pain. Симптом Манэг* 20: 87-92
13. Svendsen KB и др. (2005) Прорывная боль при злокачественных и незлокачественных заболеваниях: обзор распространенности, характеристик и механизмы. *Eur J Pain* 9: 195-206
14. Swanwick M (2001) Распространенность эпизодической боли при раке: а обследование пациентов хосписа при поступлении. *PalliatMed* 15: 9-18
15. Mercadante S et al (2004) Оптимизация опиоидной терапии для предотвращая инцидентную боль, связанную с метастазами в кости. *J Pain Симптом Манэг* 28: 505-510
16. Hanks GW et al (2001) Морфиновые и альтернативные опиоиды при раке боль: рекомендации СЕАП. *Br J Рак* 84: 587-593
17. Zeppetella G (2013). Основанное на доказательствах отношение к раковым заболеваниям прорывной боли с опиоидами. *J Natl Compr Cancer Netw* 11: S37-S43
18. Зотов П.Б. Суицидальное поведение онкологических больных. Отношение врачей онкологов. *Суицидология*. 2011 №4 С.18-25.
19. Данилов А.Б., Данилов Ал. Б. Биопсихосоциокультурная модель и хроническая боль. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. - № 1.- 2013.- С. 30-36.
20. Крыжановский Г.Н. Центральные патофизиологические механизмы патологической боли. Тезисы докл. научно-практической конференции с международным участием Клинические и теоретические аспекты боли. М.: – 2001. – С. 14.
21. Paice J.A., Bell R.F., Kalso E.A., Soyannwo O.A. *Cancer Pain. From Molecules to Saffering*. - IASP Press. Seattle. – 2010. – 354 P.
22. Розанов В.А., Мидько А.А. Метафакторы BigFive и феномен безнадежности и предикции суицидальности. *Суицидология*. 2012. №2 С.34-43.
23. Attal N., Cruccua G., Baron R., Haanpaа M., Hansson P., Jensen T. S., Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision // *EFNS European Journal of Neurology*. – 2010. – Vol.17. - №8. - P.1010-1018.
24. De Angelis L.M., Posner J.B. *Neurologic Complications of Cancer*, Oxford University Press, Hardback, 2008, 2-nd Ed. 656 P.

25. Солнцева Ю.В. Уровень депрессии по тесту Зунга у женщин, получающих курсы полихимиотерапии при раке молочной железы. Академический журнал Западной Сибири. - 2014. - Том 10. №4. - С. 53-54.
26. Worldwide palliative care alliance (WPCA); World Health Organization 2015. - www.who.int/nmh/Global Atlas of Palliative Care.pdf
27. Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов // Боль. М.: – 2003. - №1. – С.5-16.
28. Jost L., Roila F., ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5): P. 257–260.
29. Обезболивание при раке и паллиативное лечение: доклад комитета экспертов ВОЗ.- Женева: 1992, 76 С. URL: www.who.int/iris/handle/10665/89602.
33
30. Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC. - Lancet Oncol 2012; 13: e58–e68.
31. Gourlay G.K., Cherry D.A., Cousins M.J. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. Pain 1986; 25(3): P. 297–312.
32. Glossary of Globalization, Trade and Health Terms of the World Health Organization. who.int/trade/glossary/en/.
33. American Society of Clinical Oncology 2016. All rights reserved. www.asco.org/chronicpain-guideline
34. World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2nd edn. – Geneva, WHO. – 1996. - 70 P.
35. Усенко О. О рациональном использовании опиоидных анальгетиков в лечении хронической боли у инкурабельных онкологических больных - Врач № 5. М.: Русский врач, 2013. – С. 9 – 19.
36. Clinical Pain Management. Cancer Pain edited by Sykes N., Bennett M.I., Yuan C. 2-nd edition. – Hodder Arnold, UK London: 2008. – 443 P.
37. Michael J. Fisch, Allen W. Burton. Cancer Pain Management. - The McGraw-Hill C. 2006. – 319 P.

38. Lussier D., Portenoy R.K. Adjuvant analgesic drugs. In: Bruera E., Higginson I.J., Ripamonti C., von Gunten C., editors. Textbook of palliative medicine. London: Edward Arnold Publishers; 2006. P. 402-414.
39. Пчелинцев М.В. Проблемы применения сильных опиоидов при хронической боли в России. Возможные пути их решения. – Врач № 5. М.: Русский врач, 2013 -С.19-22.
40. Инструкция к препарату ТТС фентанила на официальном сайте Государственный реестр лекарственных средств grls.rosminzdrav.ru/
41. Caraceni A., Cherny N., Fainsinger R. et al. The Steering Committee of the EAPC Research Network. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J. Pain Symptom Manage.* -2002. – P. 239–255.
42. Moore R.A., Mc Quay H.J. Prevalence of opioid adverse events in chronic nonmalignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(5): R1046- 51 P.
43. Morita T., Takigawa C., Onishi H., J. et al. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial. *J. Pain Symptom Manage.* 2005 Jul; 30(1): 96-103 P.
44. Freye E., Levy J.V., Braun D. Effervescent morphine results in faster relief of breakthrough pain in patients compared to immediate release morphine sulfate tablet. *Pain Practice.* 2007; 7: 324–331 P.
45. Cancer Pain. Assessment and management: edited by Bruera E.D., Portenoy R.K. 2-nd edition. – Cambridge University Press. 2010. – 643 P.
46. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain.* 2009 Apr; 13(4): 331–338 P.
47. Coluzzi P.H., Schwartzberg L., Conroy J.D. et al. Breakthrough cancer pain: A randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain.* 2001; 91:123–130 P.
48. Robert A., Swam, Judit Paice et al. National comprehensive cancer network NCCN Clinical practice Guidelines in oncology, 2014. utah.pure.elsevier.com/en/publications/adultcancer-pain-clinical-practice-guidelines-in-oncology

49. Oscar A.L.C. Cancer Pain: pharmacological, interventional, and palliative approaches. - Saunders Elsevier. Philadelphia. USA. 2006. – 591 P.
50. Full guideline May 2012 Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer © www.dft.gov.uk/dvla/medical/ataglance.aspx
51. Государственная программа развития здравоохранения «Денсаулык» на 2016-2020 годы, Астана 2016г.
52. Основные нормативно-правовые документы для контроля за оборотом наркотических лекарственных средств, психотропных веществ и их прекурсоров. Приказ МЗСР РК от 26 января 2015 года № 32. Зарегистрирован в МЮ РК 6 марта 2015 года № 10404
53. Fallon M., Hanks G., Cherny N. Principles of control of cancer pain. BMJ. 2006; 332: 1022–1024 P. 35
54. National Institute for Health and Clinical Effectiveness (NICE). Guide to the Methods of Technology Appraisal [reference N0515] 2004. Опиоидные препараты в паллиативной терапии: www.dft.gov.uk/dvla/medical/ataglance.aspx
55. Mercadante S., Radbruch L., Caraceni A. et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. Cancer 2002; 94: 832–839 P.
56. Pain Daniel B. Carr, Lars Arendt-Nielsen, Kay Brune, Control Near the End of Life, Pain Clin Updates 2003. XI (1).
57. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. Drugs. 2003; 63(7): 649-671 P.
58. А.Б. Данилов, Ал.Б. Данилов. Биопсихосоциальная концепция боли. Управляй Болью. ManagePain.М.: 2013, № 1, С. 7-11.
59. Twycross R.D. Strong opioids and the relief of cancer pain/ Information for patients, families and friends. Printed by LightningSource, UK.: 2013. P. 45.palliativedrugs.comLtd
60. Зотов П.Б. Структурный анализ хронической боли при распространенном раке. Академический журнал Западной Сибири-2013. Том 3, №1-С22-23.

