



DOI: 10.31636/pmju.v7i2.1

Хронічний біль у онкохворих

Моїсеєнко А. А.¹, Марчук О. В.², Лісний І. І.³, Дмитрієв Д. В.²

¹ Медична мережа "Добробут", Київ, Україна

² Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна

³ Національний інститут раку, Київ, Україна

Резюме. *Актуальність.* Біль – це комплексна клінічна ознака, значно варіабельна як в інтенсивності, так і у відчутті пацієнтами. Часто сукупність симптомів і ознак може свідчити про специфічний для онкопатології больовий синдром. Практично всі пацієнти зі злоякісними захворюваннями відчувають повторювані епізоди гострого болю, які можуть супроводжувати перенесене хірургічне втручання, інвазивні процедури або ускладнення, такі як патологічні переломи або пролонгацію захворювання. Хронічний біль є величезним економічним тягарем для суспільства як з точки зору медичного обслуговування, так і з точки зору втрати продуктивності.

Ефективне лікування хронічного болю призводить до значного покращення загального і психологічного стану та функціонування онкологічних пацієнтів і покликане зменшити тягар хронічного болю для служб охорони здоров'я.

Мета. *Висвітлити проблематику поширеності хронічного болю в онкологічних пацієнтів, складність і варіабельність патофізіологічних механізмів розвитку больового синдрому, розглянути сучасні підходи до менеджменту пацієнтів із хронічним болем.*

Матеріали та методи. *Під час написання було використано сучасні іноземні настанови з ведення онкологічних пацієнтів із больовим синдромом, написані англійською мовою, дані метааналізів, оглядів і клінічних досліджень.*

Висновки. *Дані перехресного дослідження за 2016 рік, метою якого було визначення поширеності та впливу депресії на витрати на охорону здоров'я у пацієнтів зі складним хронічним болем, свідчили, що пацієнти з хронічним болем мають підвищену схильність до розвитку депресивного розладу різного ступеня тяжкості. Близько третини вибірки дослідження мали важку депресію, а загальна поширеність депресії серед осіб із хронічним болем сягала вище 50% [3].*

До 75% усіх онкологічних хворих, які мають хронічний біль, мають ноцицептивні (соматичні або вісцеральні) або нейропатичні синдроми, які є прямими наслідками розвитку та прогресування новоутворення. Іншими причинами його є протипухлинні препарати і розлади, не пов'язані із захворюванням або його лікуванням.

Для класифікації больового синдрому використовують декілька систем, зокрема — ECS-CP, IASP, ACTION-APS. На сьогодні у веденні онкологічних хворих із хронічним болем застосовується трьохступінчаста анальгетична драбина, запропонована ВООЗ: перші дві сходинки — парацетамол і НПЗЗ, легкі опіоїди (контроль легкого та помірного болю), третя — опіоїди. Підбір опіоїдів, їхнє дозування й особливості титрування повинні відбуватись із урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта з метою уникнення передозування й виникнення залежності.

Окрім вищевказаних препаратів, проводяться дослідження з визначення ефективності й доцільності застосування медичного канабісу як альтернативного засобу, використання якого дозволить як покращити загальний стан пацієнтів шляхом послаблення болю, так і попередити розвиток опіоїдної залежності.

Для контролю хронічного болю використовуються також інтервенційні методики (нейролітичні блокади, нейроаксіальні інфузії, ін'єкції в тригерну точку, стимуляція спинного мозку, інтратекральні введення ліків та аугментація хребців). Вивчається застосування фізичних і психосоціальних методик у комплексному веденні таких хворих.

Ключові слова: біль, хронічний біль, онкологія, медичний канабіс

Вступ

Біль у хворих з онкологічними захворюваннями є одним із найпоширеніших симптомів, який викликає побоювання, сильно виснажує і не завжди ефективно лікується. Він потребує уваги, оскільки має значний вплив на якість життя.

Нова класифікація МКХ-11 визначає хронічний біль як постійний або рецидивуючий біль щонайменше 3 місяці. Ця мінімальна тривалість є довільною, але відповідає часовим обмеженням для інших хронічних станів і загальноприйнятним визначенням хронічного болю в багатьох клінічних дослідженнях і статистиці охорони здоров'я.

Хронічний біль створює величезний економічний тягар для суспільства як з точки зору медичного обслуговування, так і з точки зору втрати продуктивності. Комплексний контроль болю включає такі питання, як скринінг, оцінка, загальне лікування онкологічної патології, лікування супутніх симптомів, вирішення конкретних больових синдромів і подальше спостереження.

Больовий синдром поширений у майже 50% усіх хворих на рак і понад 70% пацієнтів із пізньою стадією раку. Біль також пов'язаний з лікуванням раку з більш ніж у 25% пацієнтів, які відчувають біль від середнього до значного за інтенсивністю [5]. Різні види раку мають різні курси лікування та місця метастазування, тому поширеність болю різна; при рецидиві вираженість болю залежно від анатомічної ділянки, ураженої метастазами, варіює. Біль може вплинути на здатність людини доглядати за собою, знижувати якість життя як самих пацієнтів, так і членів родини і близьких, а також негативно впливати на кар'єру і загальну працездатність. Психологічний дистрес посилюється з інтенсивністю болю.

У звіті Національного інституту охорони здоров'я за 2011 рік загальні щорічні додаткові витрати на охо-

рону здоров'я через біль у Сполучених Штатах становили 261–300 мільярдів доларів. Загальні витрати для суспільства, включно з непрямими витратами на лікування болю через нижчу економічну продуктивність, оцінюються в 560–635 мільярдів доларів США, що перевищує витрати на серцево-судинні захворювання, лікування онкопатології в цілому та цукровий діабет [4].

У дослідженні з Тайваню із вибіркою 2075 осіб за 2015 рік було продемонстровано, що серед осіб із загостренням захворювання понад 60% з них потребували знеболювальних для купірування болю [6].

Результати ще одного поперечного дослідження із вибіркою у 220 респондентів, проведеного на базі лікарні Tikur Anbesa Specialized Hospital в Ефіопії та опублікованого у 2019 році, демонструють значну поширеність (до 80% усіх хворих) помірного або дуже інтенсивного болю; у 62,3% опитаних цей біль був викликаний розвитком пухлини й ураженням тканин [7].

Згідно з даними масштабного дослідження, проведеного у Нідерландах у 2007 році, біль, який є досить сильним, щоб вимагати опіоїдної терапії, відчувають від 30 до 50% пацієнтів, які проходять активну протипухлинну терапію, і від 75 до 90% пацієнтів із прогресуючою формою захворювання [2]. У 42% осіб, що входили до складу вибірки, контроль болю був недостатньо ефективним. Негативними предикторами адекватного лікування були поточне лікувальне протипухлинне лікування та низький рівень освіти.

Причини хронічного болю при онкопатології

До 75% усіх онкологічних хворих, які мають хронічний біль, мають ноцицептивні (соматичні або вісцеральні)

або нейропатичні синдроми, які є прямими наслідками розвитку та прогресування новоутворення [9]. Іншими причинами його є протипухлинні препарати і розлади, що не пов'язані із захворюванням або його лікуванням.

1. Мультифокальний біль у кістках є найпоширенішим із проявів хронічного больового синдрому при пухлинному ураженні [10]. Причиною його є метастазування у кістки, найчастіше — при багатьох типах солідних раків, особливо при розвитку пухлини в тканині легень, молочної залози та простати.

Біль, пов'язаний із метастазуванням у кістки, може бути спричинений безпосередньою пухлинною інвазією, вторинним патологічним переломом або пошкодженням суміжних структур.

Нейропатичний компонент болю в кістках, як пропущають вчені, викликаний прямим пошкодженням нерва та подальшим патологічним проростанням як у сенсорні, так і в симпатичні нервові волокна. Імовірно, певна комбінація цих нейронних змін, комплексне периневральне вивільнення факторів росту та/або хімічних медіаторів і механічне спотворення, пов'язане з мікропереломами, завершується болем у кістках.

Хоча більшість пацієнтів із мультифокальним болем у кістках мають поширені метастази в кістках, гематологічні злоякісні новоутворення рідко можуть викликати хворобливе розширення кісткового мозку. Крім того, рідкісна паранеопластична форма ниркової втрати фосфатів, яка називається онкогенною остеомаляцією, може викликати остеомаляцію, мультифокальний біль у кістках і переломи [11].

Вертебральні больові синдроми можуть розвинути як наслідок поширення пухлинного процесу у ділянку хребта на будь-якому рівні й можуть сигналізувати про епідуральне розширення, пов'язане з серйозними ускладненнями компресії спинного мозку або кінського хвоста.

Неопластична епідуральна компресія спинного мозку (ESCC) є поширеним ускладненням солідних пухлин, яка найчастіше викликається заднім розширенням метастазів тіла хребця в епідуральний простір і майже завжди спочатку проявляється як біль у спині або шиї, з потенційною, за відсутності лікування, незворотною втратою неврологічної функції. Загальна МРТ хребта є кращим підходом для оцінки ESCC у контексті метастатичного захворювання. Перша лінія лікування цього стану для більшості хворих — багатофракційна променева терапія. Може застосовуватись також терапія ГКС для тимчасового зменшення інтенсивності болю й покращення неврологічної функції.

Метастази в ділянці кісток таза та кульшового суглоба можуть охоплювати клубову кістку, сідничну кістку, лобок або крижово-клубову ділянку. Окрім локального болю, пухлинна інвазія у ділянку кульшового

суглоба може проявлятися болем у кульшовому або паховому суглобі під час ходьби або болем у коліні чи стегні.

Неопластичні ураження основи черепа можуть виникнути внаслідок локального поширення пухлини носоглотки або при вторинному ураженні (найчастіше — при захворюванні на рак молочної залози, легень або простати). У більшості ситуацій методом ефективної діагностики є аксіальна КТ з кістковими вікнами або МРТ.

2. Біль при ураженні м'яких тканин

Біль у м'язах також може бути наслідком м'язових спазмів, які у хворих на рак можуть бути пов'язані з ушкодженням нервової системи (наприклад, радикулопатія чи плексопатія) або викликані зрушенням у біохімічних процесах всередині клітин (наприклад, гіперкальціємія або гіпонатріємія як наслідок паранеопластичного синдрому). Лікування цих спазмів є неспецифічним.

Соматичний біль у грудній стінці є поширеним при розвитку пухлини у паренхімі легень та/або при залученні вісцеральної плеври, а також може бути наслідком прямої інфільтрації ребер, міжреберних проміжків або парієтальної плеври; такий біль зазвичай посилюється при глибокому вдиху або кашлі. Злоякісна міжреберна мононейропатія може супроводжувати це ураження та спричиняти синдром, який має змішані ноцицептивні та нейропатичні ознаки.

3. Вісцеральний біль може бути спричинений обструкцією будь-якого порожнистого внутрішнього органа або пошкодженням іншої чутливої до болю вісцеральної структури, такої як вісцеральна плевра, печінкова капсула або очеревина.

Розтягнення печінкової капсули первинною причиною або внутрішньопечінковими метастазами може спричинити хронічний раковий біль, який зазвичай описують як тупий біль у правому підребер'ї. Якщо уражена верхня сторона капсули, подразнення діафрагми може призвести до болю, що іррадіює в іпсилатеральне плече. При ураженні або інвазії пухлини *porta hepatis*, із або без обструкції жовчної протоки, також можливий больовий синдром з іррадіацією в іпсилатеральну лопатку.

Серединно-заочеревинний синдром виникає при пухлинній інвазії підшлункової залози або інших піддіафрагмальних структур по серединній лінії (наприклад, із заочеревинною лімфаденопатією). Біль, що виникає через ураження глибоких тканин задньої поверхні черевної стінки або інвазію в черевне сплетення, відчувається в епігастрії, нижньому грудному відділі спини як тупий або ниючий, посилюється в положенні лежачи та зменшується при вертикалізації.

Хронічна кишкова непрохідність може бути наслідком новоутворення черевної порожнини або постопераційного утворення спайок (частіше — при пухлинах яєчників, колоректальному раку); такий біль може бути пов'язаний із розтягненням проксимальніше сегмента кишки з обструкцією, ішемією стінки кишки або напруженням брижі. Біль може бути безперервним або кількоподібним і асоційованим із дерматомами, часто супроводжується нудотою, блюванням, закрепами. На оглядовій рентгенограмі ОЧП, виконаній як у положенні лежачи, так і у вертикальному положенні, можуть визначитись типові для кишкової непрохідності рівні повітря та рідини (т.зв. чаші Клойбера) та розтягнення кишечника, а для виявлення локалізації ураження та ступеня перекриття просвіту кишки корисними є КТ і МРТ.

Карциноматоз очеревини призводить до запалення очеревини, розвитку злоякісних спайок і асцити, що може викликати біль дифузного або вогнищового характеру, гострим, що посилюється після прийому їжі. Частими причинами цього синдрому є рак яєчників, прямої кишки та шлунка. Діагностичним методом вибору для цього синдрому є КТ.

Злоякісний біль у промежині пов'язаний зі злоякісним новоутворенням, найчастіше — пухлинами товстої або прямої кишки, жіночих статевих шляхів і дистальних відділів сечостатевої системи; може посилюватися при вертикалізації.

Метастази в надниркові залози (які найчастіше спостерігаються при недрібноклітинному раку легень) можуть спричинити односторонній біль у боці, який може іррадіювати в іпсилатеральний верхній і нижній квадранти живота.

Обструкція сечоводу пухлиною проявляється найчастіше кількоподібним болем (непостійним, хвилиноподібним), може супроводжуватися нудотою та блюванням.

4. Лептоменінгеальні метастази частіше зустрічаються у хворих на рак легень і молочної залози, лейкози та лімфоми [12, 13].

При цьому типі вторинного ураження може спостерігатися головний біль із характерними для внутрішньочерепної гіпертензії характеристиками (генералізований біль або відчуття пульсації всередині черепа, що посилюється вранці та під час виконання маневрів Вальсальви, може супроводжуватись нудотою та блюванням). Даний синдром можуть також супроводжувати неврологічні ускладнення, включаючи судоми, когнітивні порушення, геміпарез або гемісенсорні синдроми, синдроми ураження спинного мозку або поєднані сенсорні та моторні порушення, що відповідають черепній нейропатії або радикулопатії.

Діагноз ставиться шляхом виявлення злоякісних клітин при люмбальній пункції. Т1-зважене МРТ че-

репа та спинного мозку з посиленням гадолінієм може виявити або викликати підозру на лептоменінгеальне поширення і може бути позитивним, навіть якщо спочатку з боку ліквору зрушення відсутні.

5. Краніальні невралгії, пов'язані зі злоякісним новоутворенням, можуть розвинути в результаті метастазів, що уражують основу черепа або лептоменінги, або внаслідок пухлинного ураження м'яких тканин голови, шиї або синусів.

Глоссофарингеальна невралгія характеризується пароксизмальним одностороннім сильним колючим болем у горлі чи шиї, який може іррадіювати у вухо та соскоподібний відділ. Типовими тригерами є жування, ковтання, кашель, розмова, позіхання, певні смакові відчуття або дотик до шиї чи зовнішнього слухового проходу.

Невралгія трійчастого нерва може бути спричинена пухлинами середньої або задньої черепної ямки. Візуалізація кісток черепа й головного мозку може знадобитися, щоб охарактеризувати або виключити масове ураження як причину болю та супутніх скарг.

6. Радикулопатії

Високий індекс підозри на злоякісну причину радикулопатії або полірадикулопатії є приводом для виконання МРТ хребта. Якщо у пацієнта є відомі вертебральні метастази або параспінальне захворювання, дане дослідження можна проводити без внутрішньовенного підсилення; при підозрі на інфільтрацію нервових корінців більш інформативним є дослідження з введенням контрасту та без нього. Пов'язані з пухлиною плексопатії можуть уражувати шийне, плечове або попереково-крижове сплетення [14].

Біль при плексопатіях зазвичай супроводжується парестезіями в ділянках іннервації ураженими нервами, можливі також слабкість м'язів і втрата чутливості. Зрештою може розвинути панплексопатія, що супроводжується, крім болю, втратою функції ділянки, що іннервується.

7. Хворобливі периферичні мононевропатії можуть бути наслідком прямої інвазії пухлиною периферичного нерва [15]. Класичним прикладом є злоякісна міжреберна нейропатія, яка ускладнює пухлиною грудної стінки.

8. Паранеопластичні синдроми — це гетерогенна група розладів, спричинених речовинами, що виділяються пухлиною або утворюються в результаті реакції на неї, які не викликані прямою інвазією пухлини, метаболічним та харчовим дефіцитом, інфекціями, коагулопатією чи побічними ефектами лікування.

Паранеопластичні синдроми найчастіше уражують нервову систему, але вони можуть уражувати багато тканин; близько 40% їх пов'язані з хронічним болем. Згідно з даними метааналізу, найпоширенішим раннім проявом паранеопластичних нейропатій є втрата чутливості (67,4%), потім – біль (41,3%), слабкість (22,8%) і сенсорна атаксія (20,7%) [16]. Лікування болю, викликаного паранеопластичною нейропатією, схоже до лікування інших типів болю при нейропатіях; лікування основної зляканої пухлини (включаючи резекцію пухлини та/або хіміотерапію) може полегшити симптоми.

9. Хронічний біль, пов'язаний із протипухлинним лікуванням

Хіміотерапія (включаючи терапію глюкокортикоїдами, гормональну терапію, цитотоксичну терапію та біологічні препарати), променева терапія та хірургічне втручання можуть бути пов'язані з групою хронічних больових синдромів.

Нейропатія, пов'язана з хіміотерапією, спричинена прийомом цитостатиків і зазвичай є тимчасовим явищем, хоча у деяких хворих може бути причиною постійного хронічного болю.

Іноді у пацієнтів розвивається стійкий феномен Рейно.

Хронічне застосування глюкокортикоїдів може спричинити аваскулярний некроз головки стегнової або плечової кістки, що зазвичай супроводжується хворобливою артропатією. Рентгенологічні зміни на зрізах МРТ або КТ можуть не проявлятися протягом кількох місяців після первинного повідомлення про біль.

Стероїди також прискорюють розвиток остеопорозу, який може спричинити компресійні переломи хребців (одна з причин гострого або хронічного болю в ділянці спини).

Серед **постопераційних больових синдромів** найкраще охарактеризовані синдром болю після мастектомії, після радикальної дисекції тканин шиї, після тотаракотомії, післяопераційне “заморожене плече”, біль у тазовому дні, біль у куксі та фантомній кінцівці після ампутації та фантомний біль у грудях. Вони є переважно нейропатичними та, ймовірно, пов'язані з пошкодженням нерва під час операції.

10. Хронічний біль після ампутації кінцівки може включати біль у куксі, фантомний біль або обидва ці синдроми. Біль у куксі може бути спричинений утворенням невриноми через кілька місяців після ампутації; йому можуть сприяти погано підігнаний протез, рецидив пухлини, інфекційне ускладнення або розвиток ішемії кінцівки.

Фантомний біль часто може мати нападopodobний характер і описується пацієнтами як інтенсивне відчуття скручування або розчавлювання. Як свідчать дані

метааналізу, частота постампутаційного болю була вищою серед пацієнтів з анамнезом передампутаційного болю, курінням, яким була виконана ампутація на проксимальному рівні під загальною анестезією, що отримували внутрішньовенну опіоїдну післяопераційну аналгезію, а також в осіб із такими постопераційними ускладненнями, як невринома й інфекція [17].

11. Пострадіаційні больові синдроми є пізнім ускладненням, яке часто необхідно диференціювати від рецидиву новоутворення.

Індуковані радіацією шийні, плечові або попереково-крижові **плексопатії** можуть виникнути через кілька місяців або навіть років після променевої терапії [18]. Так, наприклад, хронічний біль у промежині після опромінення ділянки таза часто клінічно асоціюється з сакральною плексопатією. Біль носить пекучий характер і може поширюватися спереду в піхву або калитку.

Мієлопатія. Хронічна променева мієлопатія є ще одним пізнім ускладненням, яке може розвинути через багато років після завершення ПТ. Сенсорні симптоми, включаючи біль (пекуча дизестезія з локалізацією в ділянці пошкодження спинного мозку або нижче), зазвичай передують розвитку прогресуючої моторної та вегетативної дисфункції.

Класифікація хронічного болю при онкологічних захворюваннях

Класифікація хронічного болю **IASP**, розроблена у 1983 році, не була націлена на прогноз лікування болю, а радше створена як описова система кодування для болю не лише онкологічного генезу [19]. В основу його покладено п'ять осей, які вважаються релевантними для класифікації:

- I. Анатомічна ділянка.
- II. Система, що відповідає за відчуття болю.
- III. Часові характеристики та характер виникнення болю.
- IV. Інтенсивність болю та час від його початку.
- V. Етіологія.

Метою таксономії IASP було дати кодовий номер кожному больовому синдрому по порядку, щоб забезпечити уніфікований спосіб оцінки та характеристики болю, однак, незважаючи на оновлення, зроблені в 1994 році, цей підхід не використовується широко в клінічній практиці.

The Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP) – це шкала, яка продемонструвала цінність в оцінці характеристик болю та реакції [22, 24], спочатку розроблена як прогностичний індикатор для лікування болю при раку. Дана шкала містить сім до-

менів, які вважаються важливими для досягнення адекватного контролю болю: механізм болю, випадковий біль, добова доза опіоїдів при надходженні, когнітивні функції, психологічний дистрес, толерантність та історія алкогольної або наркотичної залежності. Залежно від комбінації цих доменів можна отримати результат, що свідчить про хороший, середній або ж поганий прогноз для отримання адекватного контролю болю. Враховуючи труднощі в інтерпретації деяких визначень та аспектів ESS, нова переглянута версія (rEES) була розроблена у 2005 році і містить лише п'ять доменів: механізм болю, випадковий біль, психологічний дистрес, активна поведінка та когнітивні функції.

Згідно з результатами дослідження, більша сума негативних ознак за ECS-CP була пов'язана з більшою інтенсивністю болю [23]. ECS-CP охоплює ті параметри або домени, які, як було продемонстровано, пов'язані з результатами лікування болю, зокрема досягнення стабільного контролю болю.

На сьогодні поки що немає єдиної комплексної, загальноприйнятої системи класифікації болю при онкопатології [8]. Фахівці з *Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations, Innovations, Opportunities, and Networks (ACTTION)* та *American Pain Society (APS)* у 2016 році організували ініціативу ACTTION-APS Pain Taxonomy для розробки характеристик оптимальної діагностичної системи.

Таксономія хронічного болю при онкологічних захворюваннях ACTTION-APS — це класифікація трьох поширених синдромів, а саме: злоякісного болю в кістках, болю при раку підшлункової залози та периферичної нейропатії, спричиненої хіміотерапією. Вона включає послідовні діагностичні критерії, загальні риси, супутні захворювання, наслідки та передбачувані механізми цих потенційно серйозних онкологічних больових станів, які можна розширити та застосувати з іншими больовими синдромами, пов'язаними з раком.

Основні діагностичні критерії болю в кістках, викликаного пухлиною:

1. В анамнезі — первинне або метастатичне ураження кісток, виявлене за допомогою додаткових методів візуалізації та фізикального обстеження.
2. Наявність безперервного фонового болю (зазвичай описується як дратівливий, тупий, гризучий, ниючий) в одній або більше ділянках, що загалом відповідає відомому розподілу кісткових уражень.
3. Наявність викликаного або спонтанного болю (“схожий на удар струмом”) в 1 або більше ділянках відповідно до виявлених локусів ураження кісток.
4. При клінічному огляді місця болю визначаються:
 - гіпералгезія у відповідь на тупе, тиснуче подразнення або укол шпилькою, *або*

- гіпестезія на нешкідливі термічні подразники, *або*
- гіпестезія на легкі дотикові стимули.

Основні діагностичні критерії периферичної нейропатії, спричиненої хіміотерапією:

1. Поява болю після впливу хіміотерапевтичного засобу, що має відому нейротоксичність.
2. Наявність больових симптомів симетрично за типом “панчіх” і “рукавичок”: початок — з нижніх кінцівок, можуть прогресувати до верхніх кінцівок.
3. Больові симптоми супроводжуються парестезіями та іншими проявами ураження нервової тканини.
4. Клінічне обстеження виявляє втрату чутливості 1 або більше сенсорних модальностей та/або індукований біль у ділянці “панчіх” і “рукавичок”, що проявляється принаймні одним із наведеним симптомів:
 - гіпестезія: двостороннє підвищення порогу до тактильних, вібраційних або нешкідливих теплих чи холодних стимулів, *або*
 - гіпоалгезія: двостороннє підвищення больового порогу при нанесенні тупого тиснучого подразнення або уколу шпилькою, *або*
 - гіпералгезія: двостороннє зниження больового порогу при нанесенні теплових або холодних подразників.
5. Величина сенсорних аномалій непропорційно перевищує величину будь-яких рухових порушень в ураженій ділянці (за винятком випадків нейропатії після лікування алкалоїдами барвінку).
6. Жоден інший стан (наприклад, полінейропатія іншого походження) не міг би правдоподібно пояснити больові симптоми.

Основні діагностичні критерії болю при раку підшлункової залози:

1. Рак підшлункової залози в анамнезі, діагностований за допомогою додаткових методів візуалізації, фізикального огляду і в деяких випадках — на підставі даних біопсії та лабораторного аналізу крові або тканин на онкомаркери.
2. Наявність болю у верхній частині живота (як правило, в епігастральній ділянці або верхніх квадрантах живота), що поширюється на дорсальну поверхню та/або іррадіює в спину.
3. Під час клінічного обстеження наявна пальпаторна болочість у верхній частині живота.
4. Жоден інший клінічний стан (наприклад, закреп) не може правдоподібно пояснити постійний біль у верхній частині живота.

Клінічна оцінка пацієнтів із хронічним болем

Використання мнемонічних правил, як-от SOCRATES, при огляді пацієнтів із онкологічними за-

хворюваннями, які скаржаться на біль, дозволяє забезпечити систематичний підхід до оцінки його характеристик (*Site, Onset, Character, Radiation, Associated factors, Timing, Exacerbating/relieving factors, and Severity* — місце, початок, характер, опромінення, супутні фактори, час, фактори загострення/полегшення та тяжкість) [19, 20, 21].

Характеристики болю та характеристики пацієнтів, пов'язані з болем при раку, зазвичай використовуються в клінічній практиці для класифікації або категоризації болю в певних ділянках.

Для вимірювання інтенсивності використовується кілька методик, серед яких — шкала *Numerical Rating Scales (NRS)*. Відповідно до неї, є три ступені тяжкості болю: легкий (NRS 1–4), середній (5–6), важкий (7–10), однак слід пам'ятати, що це лише одна складова комплексної оцінки, і слід враховувати особливості пацієнта, включаючи вік, когнітивні функції та психологічні аспекти.

Ведення пацієнтів

Терапія хронічного болю в осіб, що хворіють на онкологічну патологію, є комплексною. Сучасні гайдлайни (зокрема, гайд ESMO 2018 року, присвячений менеджменту болю в дорослих), виділяють 5 цілей лікування болю для оптимізації результатів у 5 вимірах, які часто називають “5 As” результатів лікування болю (“4 As”, спочатку запропоновані Passik і Weinreb [12], були пізніше змінені, щоб включити “вплив”):

- аналгезія: оптимізація аналгезії (полегшення болю);
- діяльність: оптимізація щоденної діяльності (психосоціальне функціонування);
- побічні ефекти: звести до мінімуму побічні ефекти;
- ненормальний прийом наркотиків: уникайте ненормального прийому наркотиків (результати, пов'язані із залежністю);
- вплив: зв'язок між болем і настроєм [25].

Один із перших і найширше визнаний алгоритм лікування болю при раку спочатку був розроблений ВООЗ і передбачав в якості початкового лікування ацетамінофен або нестероїдний протизапальний препарат (НПЗЗ). У випадку недостатньої ефективності передбачається перехід спочатку до “слабкого опіоїду”, а потім до “сильного опіоїду”. Спочатку цей алгоритм слугував чудовим навчальним інструментом, але не враховував різні механізми болю й індивідуальні особливості пацієнтів.

Для лікування болю, пов'язаного з раком у дорослих, враховуються три рівні інтенсивності болю на основі числового значення від 0 до 10, отриманого за

допомогою NRS (де 0 означає відсутність болю, а 10 — найсильніший біль). Три рівні інтенсивності болю, про які йдеться в алгоритмі, — легкий біль (1–3); помірний біль (4–7) і сильний біль (8–10).

Крім того, алгоритм розрізняє підходи до лікування болю у пацієнтів, які постійно не приймають опіоїди (опіоїд-наївні), від пацієнтів, які раніше приймали або постійно приймають опіоїди для лікування ракового болю (толерантні до опіоїдів).

Пацієнти, толерантні до опіоїдів, — це пацієнти, які постійно приймають опіоїди для знеболювання, і FDA США визначає їх як “пацієнтів, які приймають принаймні 60 мг перорального морфіну на день, 25 мкг трансдермального фентанілу на годину, 30 мг перорального оксикодону на день, 8 мг перорального гідроморфону на день, 25 мг перорального оксиморфону на день або еквіаналгетичну дозу іншого опіоїду протягом одного тижня або довше” [26]. Відповідно, особи, які не підпадають під ці критерії, вважаються опіоїд-наївними.

Ряд факторів, пов'язаних з болем, як і особливостей пацієнта, передбачають відповідь на лікування. Зокрема, біль із високою вихідною інтенсивністю, невропатичний біль і біль спонтанного характеру гірше піддаються медикаментозній корекції. Крім того, деякі характеристики пацієнтів пов'язані з вищою експресією болю, вищими дозами опіоїдів і довшим часом досягнення ефективного знеболення. Ці характеристики (відповідно до ECS-CP) включають наступні особливості сімейного або індивідуального анамнезу хворих:

- вживання наркотичних засобів;
- алкоголізм;
- куріння;
- соматизація;
- проблеми психічного здоров'я, такі як депресія або тривога;
- когнітивна дисфункція [27].

Оцінка ризику неефективного менеджменту болю за Cancer Pain Prognostic Scale (CPPS) включає чотири змінні у формулу для визначення оцінки ризику, включаючи найсильнішу інтенсивність болю, функціональну оцінку терапії раку — загальне (FACT-G) емоційне благополуччя, початкову добову дозу, еквівалентну морфіну (≤ 60 мг/добу; > 60 мг/добу), а також змішаний больовий синдром. Кількість балів, яку можна отримати за CPPS, коливається від 0 до 17, причому вищий бал вказує на вищу ймовірність ефективного знеболення.

Менеджмент легкого болю в онкохворих

Парацетамол є основою перших двох сходинок анальгетичної драбини ВООЗ у багатьох країнах. Проте в огляді Cochrane за 2017 рік автори дійшли висновку, що на даний момент відсутні докази високої якості,

які б підтверджували або спростовували використання парацетамолу окремо або в комбінації з опіоїдами на перших двох сходинках триступеневої драбини ВООЗ при лікуванні болю в онкохворих [29].

У 2017 році автори огляду Cochrane, до складу якого входили 11 досліджень із загальною вибіркою 959 осіб, присвячених ролі НПЗП у менеджменті дорослих з онкологічним болем [30]. Проте в жодному з досліджень не вивчався вплив НПЗП разом з опіоїдами (наприклад, морфіном) і всі вони були скомпрометовані через малий обсяг вибірки. Автори наголошують, що немає переконливих доказів, які б підтверджували або спростовували доцільність використання НПЗП окремо або в комбінації з опіоїдами для лікування легкого болю при онкологічній патології.

Дипірон (метамізол) — це ще один неопіоїдний анальгетик, який, згідно з даними систематичного огляду, може використовуватися для лікування легкого болю окремо або в комбінації з опіоїдами [31].

Менеджмент болю від легкого до помірного

Лікування пацієнтів із помірним або сильним болем, які раніше не отримували опіоїди, може бути розпочато з комбінованого препарату, що включає опіоїд плюс ацетамінофен (ацетамінофен плюс гідрокодон або оксикодон) або низькі дози одноразового опіоїду [32]. У такому випадку, якщо ацетамінофен вводиться цілодобово, або у складі комбінованого препарату, або шляхом одноразового призначення ацетамінофену, і біль посилюється, більшу дозу ацетамінофену не слід призначати, якщо загальна добова доза не є нижчою за максимально безпечну дозу. Зазвичай у цій ситуації необхідна альтернативна стратегія — як правило, посилення лише опіоїдів.

Дані мережевого метааналізу терапії хронічного болю при онкопатології, опублікованого у 2019 році, свідчать, що неопіоїдні анальгетики, НПЗП та опіоїди були найефективнішими класами ліків, тоді як неопіоїдні анальгетики (лідокаїн), комбінована терапія опіоїдами й НПЗП (кодеїн плюс аспірин) і протиепілептичний препарат прегабалін були найефективнішими індивідуальними методами лікування [33]. На жаль, лідокаїн має потенційну кардіотоксичну дію, що обмежує його використання. Що стосується інтенсивності болю, вчені виявили, що неопіоїдний анальгетик зиконотид, опіоїд дезоцин і НПЗП диклофенак були найбільш ефективними індивідуальними методами лікування.

Результати метааналізу свідчать також, що певні неопіоїдні анальгетики та НПЗП можуть бути настільки ж ефективними, як і опіоїдна терапія, для лікування хронічного болю при раку. Науковці виявили, що комбінація кодеїну та аспірину перевершує сильніші опіоїдні препарати з точки зору загальної ефективності

знеболювання. Наступний за ефективністю препарат після кодеїну та аспірину, прегабалін, є протиепілептичним препаратом, який також використовується для купірування післяопераційного болю, нейропатичного болю та фіброміалгії.

У рекомендаціях ESMO наводяться кілька препаратів для лікування пацієнтів із болем від легкого до помірного перед переходом на сильні опіоїди: трамадол, дигідрокодеїн і кодеїн.

Трамадол широко використовується в паліативній допомозі і має потенційну роль на 2-му ступені знеболюючої драбини, особливо якщо інші препарати 2-го ступеня не переносяться, але на даний момент існує недостатньо адекватних досліджень, які б порівнювали трамадол з іншими препаратами 2-го ступеня (наприклад, кодеїном або дигідрокодеїном).

Потенційні побічні ефекти трамадолу включають запаморочення, нудоту, блювання та закрепи. Трамадол впливає на метаболізм або доступність серотоніну, що потенційно може призводити до серотонінової токсичності, особливо у літніх людей, і може знизити судомний поріг, а також має значно знижений знеболюючий ефект у тих, хто повільно метаболізує цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Відповідно до даних огляду 2017 року, існують обмежені докази дуже низької якості з рандомізованих контрольованих досліджень про те, що трамадол полегшує біль у деяких дорослих із болем, спричиненим раком, і жодних доказів щодо дітей, що попередньо ставить під сумнів поширення використання трамадолу як другого кроку знеболюючої драбини [34].

Дигідрокодеїн також є субстратом CYP2D6; його частковий метаболізм обмежений у повільних метаболізаторів і блокується інгібіторами CYP2D6, проте поки що відсутні докази того, що таке пригнічення зменшує його знеболювальну дію.

Кодеїн не має знеболюючого ефекту або має незначний ефект, поки не метаболізується до морфіну, головним чином через CYP2D6. Наявні дані свідчать про те, що кодеїн ефективніший проти болю при раку у дорослих, ніж плацебо, але водночас має підвищений ризик розвитку побічних ефектів у вигляді нудоти, блювання та закрепів.

Лікування помірного та сильного болю

Сильні опіоїди є основою анальгетичної терапії. Незважаючи на те, що існує різноманітність сильних опіоїдів і жоден з них не має переваги, морфін є найдоступнішим.

Відповідно до останнього звіту Європейського товариства медичної онкології — Європейської асоціації паліативної допомоги (ESMO-EAPC) — у Європі використовуються морфін, метадон, оксикодон, гідромор-

фон, фентаніл, альфентаніл, бупренорфін, діаморфін, леворфанол та оксиморфон [35]. Зараз доступні нові комбіновані опіодні препарати, напр. оксикодон/налоксон, потенційно корисні для зменшення закрєпів, спричинених опіодами.

Ефективна стратегія лікування болю при раку ґрунтується на таких широких принципах [36]:

1. Спочатку — детальна оцінка больового синдрому із повторенням щоразу після реєстрації змін у стані пацієнта. Початкове обстеження пацієнта з онкологічним болем завжди включає збір анамнезу та огляд і часто вимагає візуалізації або лабораторних тестів.
2. Визначення специфічного больового синдрому, передбачуваного патофізіологічного механізму в основі його виникнення.
3. Етіологія болю.
4. Визначення.
5. Стадія та план подальшого лікування захворювання.
6. Цілі лікування болю.
7. Інші “занепокоєння паліативної допомоги”, включаючи лікування симптомів, крім болю. Розпізнавання та лікування соматичних симптомів може покращити якість життя та функціональний статус.

Опіодом першого вибору для помірного та сильного ракового болю є пероральний морфін [I, A]. Середнє відносне співвідношення ефективності перорального та внутрішньовенного введення морфіну становить від 1 : 2 до 1 : 3 [II, A].

Середнє відносне співвідношення ефективності перорального до підшкірного прийому морфіну становить від 1 : 2 до 1 : 3 [IV, C].

Оксикодон або гідроморфон у формах як із негайним вивільненням, так і з модифікованим вивільненням для перорального введення, а також пероральний метадон є ефективною альтернативою пероральному морфіну.

Враховуючи неоднорідність і складність пацієнтів з онкологічним болем, вибір опіоду є важливим для досягнення оптимального балансу між анальгезією та небажаними побічними ефектами. Бупренорфін відіграє роль у знеболювальній терапії пацієнтів з порушенням функції нирок, які перебувають на гемодіалізі.

Дані масштабних оглядів свідчать, що пероральний метадон має потенціал для контролю болю, який не реагує на морфін або інші опіоди, оскільки метадон демонструє значну неповну перехресну толерантність з іншими анальгетиками агоністами мю-опіодних рецепторів. Крім того, він може бути корисним (замість інших опіодів), коли накопичення активних метаболітів є ймовірною причиною побічних ефектів, таких як міоклонус, седація, сплутаність свідомості, нудота і блювання. Ця стратегія називається заміною опіодів. Метадон є ефективною альтернативою пероральному

морфіну, оксикодону, гідроморфону, фентанілу, але потрібен ретельний контроль дозування [28].

Фентаніл і бупренорфін (за допомогою триразового або внутрішньовенного введення) є найбезпечнішими опіодами у пацієнтів із хронічною хворобою нирок 4-ї або 5-ї стадії (розрахована швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв) [III, B].

Після початку призначеного первинного опіоду клінічна ефективність може поступово зменшуватися з часом або навіть раптово, що призводить до необхідності збільшення дози.

Якщо опіод не забезпечує адекватного знеболення або викликає некеровані побічні ефекти, його слід припинити і запропонувати інший опіод.

Дози опіодів слід титрувати для якомога швидшого досягнення ефекту. Титрування — це процес, під час якого доза опіоду швидко змінюється для досягнення адекватного полегшення болю без неприйнятних побічних ефектів. Встановлена практика перорального введення морфіну з негайним вивільненням кожні 4 години базується лише на фармакокінетичному профілі цієї форми [t_{\max} (час після введення, коли досягається максимальна концентрація в плазмі) < 1 година; $T_{1/2\beta}$ (період напіввиведення) = 2–3 години; тривалість ефекту ~4 години]. Склади з негайним вивільненням набагато гнучкіші, ніж препарати тривалої дії. Індивідуальне титрування опіоду зазвичай слід починати з мінімальної рекомендованої дози та збільшувати до досягнення оптимального знеболення без неприйнятних побічних ефектів.

Вибір опіоду

Пацієнтам, які раніше не приймали опіоди та мають біль такої інтенсивності, що це вимагає опіодної терапії, можна запропонувати один із комбінованих опіодних і неопіодних препаратів або один із чистих мю-агоністів у низькій початковій дозі [37].

Якщо використовується ацетамінофен-оксикодон, доза опіоду зазвичай становить 5 мг на таблетку; нижчу дозу (2,5 мг на таблетку) слід розглянути для літніх або дуже слабких дорослих.

Якщо використовується ацетамінофен-гідроксидон, звичайна доза опіоду становить від 5 до 7,5 мг на таблетку; також доступні комбінації гідроксидону та ацетамінофену 2,5 та 10 мг.

Для більшості пацієнтів з онкологічним болем надається перевага однокомпонентному чистому мю-агоністу в низькій дозі. Варіанти включають пероральний морфін (5–10 мг перорально кожні три-чотири години), пероральний оксикодон (2,5–5 мг перорально кожні чотири години), гідроморфон (1–2 мг перорально кожні три-чотири години) або трансдермальний фентаніл (12 мкг/год кожні 72 години).

Метадон — інший варіант. Для початку терапії пацієнтів, які раніше не отримували опіоїди, деякі клініцисти паліативної допомоги призначають низькі фіксовані дози (наприклад, 2,5 мг перорально два або три рази на день) разом із короткодійними пероральними опіоїдами (наприклад, морфін від 5 до 10 мг або гідроморфон від 1 до 2 мг), який вводять кожні чотири години “за потреби”. Потім доза метадону титрується кожні п’ять-сім днів (з кроком не більше ніж 5 мг на день), і очікується, що потреба в опіоїді “за потребою” з часом зменшиться.

Ад’ювантні анальгетики — це препарати, які в основному продаються для інших показань, наприклад, депресії, але вони також відіграють важливу роль у лікуванні болю при онкологічних захворюваннях [38]. Антидепресанти, такі як інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (наприклад, дулоксетин, венлафаксин) або трициклічні (наприклад, нортриптилін, амітриптилін) і протисудомні засоби (наприклад, прегабалін, габапентин, карбамазепін), мають добре задокументовану ефективність у лікуванні болю, особливо невропатичного генезу. Кетамін є суперечливим антагоністом NMDA із знеболювальною дією при стійкому до раку болі; його використання потенційно обмежене відсутністю доказів і нейрокогнітивними побічними ефектами.

Трамадол і тапентадол є анальгетиками, які поєднують активність мю-рецепторів і блокаду зворотного захоплення моноамінів; однак на цій стадії їхня роль у виникненні болю при раку залишається неясною.

Медичний канабіс

У журналі *Frontiers in Pain Research* у травні 2022 були опубліковані результати дослідження, присвяченого комплексній оцінці користі медичного канабісу для лікування болю, пов’язаного з раком. Науковці виявили, що у більшості онкологічних пацієнтів показники болю значно покращилися, інші симптоми, пов’язані з раком, також зменшилися, споживання знеболювальних зменшилося, а побічні ефекти були мінімальними [39]. Науковці наголошують, що, окрім загального від легкого до помірного довгострокового статистичного покращення всіх досліджуваних показників, включаючи біль, і супутніх симптомів, вони також виявили, що важливо, зменшення використання опіоїдів (та інших анальгетиків) у осіб, що входили до складу вибірки, що додатково свідчить на користь призначення медичного канабісу в якості знеболювального засобу.

Інтервенційні техніки

Інтервенційні методики можуть бути доречними допоміжними засобами або альтернативою поточному

системному фармакологічному лікуванню, можуть зменшити необхідну дозу опіоїдів і бути корисними для пацієнтів з побічними ефектами ліків [38].

Ін’єкція в тригерну точку використовується для усунення вогнищевого болю опорно-рухового апарату. Хоча докази на підтримку користі від ін’єкцій тригерних точок онкологічним пацієнтам обмежуються окремим досвідом, цей варіант підходить, якщо хворі мають міофасціальний біль у фокусній зоні та не мають протипоказань до ін’єкцій, таких як коагулопатія або важка лейкопенія. Якщо біль головним чином є міофасціальним, а не є вторинним по відношенню до активної, нелікованої причини, такої як метастатичне утворення або локальне пошкодження нерва, полегшення після ін’єкції тригерної точки часто триває кілька днів або тижнів. Виконуються також ін’єкції глюкокортикоїдів у суглоби [40].

Нейролітичні блокади передбачають ін’єкцію стероїду, іноді з місцевим анестетиком, в ділянку ураженого периферичного(их) нерва(ів) для забезпечення знеболення. Їх можна виконувати за допомогою болюсно-ін’єкції (одноразової або повторної для тривалого ефекту) або тривалої інфузії місцевого анестетика. **Нейролітичні блоки** викликають анальгезію шляхом руйнування аферентних нервових шляхів або симпатичних структур, залучених до передачі болю, і, отже, корисні при невропатичному або вісцеральному болю в розподілі специфічних периферичних або вегетативних нервів. Частіше використовується хімічний нейроліз (наприклад, етиловим спиртом або фенолом). Інші методи нервової деструкції включають нейрохірургічні процедури (наприклад, ризотомію, кордотомію та міелотомію), радіочастотну абляцію та кріотерапію. Поширеними прикладами нейролітичних блоків є блокада сонячного сплетення при епігастральному або внутрішньочеревному вісцеральному болі та блокада непарного ганглія при вісцеральному болі в промежині.

Нейроаксіальна інфузія передбачає безперервну інфузію ліків в епідуральний або інтратекальний простір за допомогою тимчасових або постійних катетерів та імплантованих насосів. Ці методи ефективні для нестерпного болю та забезпечують високоселективне полегшення болю, мінімізуючи токсичність через значно знижену концентрацію та дозу необхідних ліків (опіоїдів і місцевих анестетиків). Однак використання цих методів обмежене в умовах паліативної допомоги.

Процедури аугментації хребців включають введення кісткового цементу під контролем візуалізації в уражене тіло хребця для полегшення болю та стабілізації зламаних хребців. Вертебропластика та кіфопластика є прийнятними варіантами для ретельно

відібраних пацієнтів із симптоматичними патологічними переломами хребців без епідуральної хвороби або ретропульсії кісткових фрагментів у спинний мозок і з болем, рефрактерним до неінвазивної терапії. Існують докази, що підтверджують покращення болю і функції та зменшення використання ліків у пацієнтів з болючими спінальними метастазами або мієломою. Рівень ускладнень низький; специфічні ускладнення включають витік цементу та пошкодження нервової системи.

Передові нейроаксіальні методи (наприклад, нейростимуляція та нейроаксіальна інфузія на основі катетера) можуть бути використані для забезпечення знеболення без побічних ефектів системної фармако-терапії.

Стимуляція спинного мозку (SCS) передбачає черезшкірну або хірургічну імплантацію електродів в епідуральний простір з живленням від імплантованої батареї і може бути варіантом для пацієнтів із нейропатичним болем, пов'язаним з онкологічним захворюванням або лікуванням раку, але не з травмами спинного мозку, які не піддалися консервативному лікуванню. Найкращим кандидатом для SCS є пацієнт із непереборним фокальним болем нейропатичного походження.

Безперервна інфузія ліків у невраксіальний простір (тобто епідуральна або інтратекальна) також називається цільовою доставкою ліків. Для нейроаксіальної інфузії доступні кілька препаратів та інфузійних пристроїв. Потенціал полегшення болю, коли він є сильним і резистентним до системних опіоїдів, слід враховувати при аналізі ризику та користі цих процедур. Нейроаксіальні препарати можна вводити в інтратекальний або епідуральний простір.

Інтратекальна доставка ліків частіше використовується для лікування болю, пов'язаного з раком. Імплантовані інтратекальні інфузійні системи розроблені виключно для цільової доставки ліків до центральної нервової системи. Інтратекальний катетер зазвичай розміщують нижче L1, і залежно від локуса болю кінчик рентгеноконтрастного катетера просувається під прямою візуалізацією за допомогою флюороскопії до певного рівня хребта. Зазвичай катетер розташовують вище в інтратекальному просторі, ніж це необхідно, оскільки до катетера завжди можна отримати доступ і потягнути його вниз, а не замінити, уникаючи повторних і непотрібних проколів твердої мозкової оболони. У випадках, коли пухлина закриває типовий поперековий доступ до інтратекального простору, або в умовах раку голови та шиї можна розглянути епідуральне, а не інтратекальне розміщення катетера, щоб забезпечити доставку ліків у нейроак-

сіальний простір на оптимальному рівні, необхідному для знеболювання.

Дослідники також досліджують немедикаментозні підходи до полегшення хронічного болю, пов'язаного з раком. Зокрема, ведуться дослідження ефективності когнітивно-поведінкової терапії, гіпнозу, акупунктури тощо, метою яких є як комплексне доповнення до основного знеболення, так і покращення психологічного стану пацієнтів.

References

1. Portenoy RK, Mehta Z, Ahmed E. Cancer pain management: General principles and risk management for patients receiving opioids. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-general-principles-and-risk-management-for-patients-receiving-opioids>
2. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in The Netherlands. *Pain*. 2007 Dec 5;132(3):312-320. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.022>
3. Rayner L, Hotopf M, Petkova H, Matcham F, Simpson A, McCracken LM. Depression in patients with chronic pain attending a specialised pain treatment centre: prevalence and impact on health care costs. *Pain*. 2016 Jul;157(7):1472-9. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000542>
4. Simon LS. Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2012 Jun 22;26(2):197-8. Available from: <https://doi.org/10.3109/15360288.2012.678473>
5. Li Z, Aninditha T, Griene B, Francis J, Renato P, Serrie A, Umareddy I, Boisseau S, Hadjiat Y. Burden of cancer pain in developing countries: a narrative literature review. *ClinicoEconomics and outcomes research*. 2018;10:675-691. Available from: <https://doi.org/10.2147/CEOR.S181192>
6. Rau KM, Chen JS, Wu HB, Lin SF, Lai MK, Chow JM, et al. The impact of pain control on physical and psychiatric functions of cancer patients: a nation-wide survey in Taiwan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2015 Nov 1;45(11):1042-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv124>
7. Wurjine TH, Goyteom MH. Prevalence of cancer pain, anxiety and associated factors among patients admitted to oncology ward, Tikur Anbessa Specialized Hospital, Ethiopia, 2019. *Open Journal of Pain Medicine*. 2020 Apr 14;4(1):009-17. Available from: <http://dx.doi.org/10.17352/ojpm.000018>
8. Paice JA, Mulvey M, Bennett M, Dougherty PM, Farrar JT, Mantyh PW, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Chronic Cancer Pain Conditions. *The Journal of Pain*. 2017 Mar;18(3):233-46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.10.020>
9. Cherny NI, et al. *Chronic cancer pain syndromes*. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford University Press; 2021. 345-363 p. Available from: <https://doi.org/10.1093/med/9780198821328.003.0037>

10. Portenoy RK, Mehta Z, Ahmed E. Cancer pain management: General principles and risk management for patients receiving opioids. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-general-principles-and-risk-management-for-patients-receiving-opioids>
11. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocrine-Related Cancer*. 2011 Jun ;18(3):R53. Available from: <https://doi.org/10.1530/ERC-11-0006>
12. Nolan CP, Abrey LE. Leptomeningeal metastases from leukemias and lymphomas. Vol. 125, *Cancer treatment and research*. Springer, Boston, MA; 2005. 53–69 p. Available from: https://doi.org/10.1007/0-387-24199-x_4
13. Batool A, Kasi A. Leptomeningeal Carcinomatosis. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499862/>
14. Kurt A Jaekle. Plexopathies. Available from: https://www.soc-neuro-onc.org/UploadedFiles/Levin/Levin_ch18_p413-422.pdf
15. Gwathmey KG. Plexus and peripheral nerve metastasis. Vol. 149, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2018. 257–279 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00017-7>
16. Zis P, Paladini A, Piroli A, McHugh PC, Varrassi G, Hadjivassiliou M. Pain as a First Manifestation of Paraneoplastic Neuropathies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain and Therapy*. 2017 Dec 1;6(2):143–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40122-017-0076-3>
17. Bhatnagar S, Ahmed A, Mishra S, Khurana D, Joshi S, Ahmad S. Prevalence of phantom limb pain, stump pain, and phantom limb sensation among the amputated cancer patients in India: A prospective, observational study. *Indian Journal of Palliative Care*. 2017;23(1):24. Available from: <https://doi.org/10.4103/0973-1075.197944>
18. Custodio C, Andrews CC. Radiation plexopathy July 25, 2012 Last updated: August 1, 2017 Available from: <https://now.aapmr.org/radiation-plexopathy/>
19. Caraceni A, Shkodra M. Cancer Pain Assessment and Classification. *Cancers (Basel)*. 2019 Apr 1;11(4). Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers11040510>
20. Schofield M, Shetty A, Spencer M, Munglani R. Pain Management: Part 1. *British Journal of Family Medicine*, 2 (3), May, 2014 Available from: <https://www.bjfm.co.uk/pain-management-part-1>
21. Cherny, N. et al. *Oxford Textbook of Palliative Medicine 5 edn*. Oxford University Press; 2015. Available from: <https://doi.org/10.1093/med/9780199656097.001.0001>
22. Nikolaichuk CL, Fainsinger RL, Aass N, Hjermsstad MJ, Knudsen AK, Klepstad P, et al. The Edmonton Classification System for Cancer Pain: Comparison of Pain Classification Features and Pain Intensity Across Diverse Palliative Care Settings in Eight Countries. *Journal of Palliative Medicine*. 2013 May;16(5):516–23. Available from: <http://doi.org/10.1089/jjpm.2012.0390>
23. Arthur J, Yennurajalingam S, Nguyen L, Tanco K, Chisholm G, Hui D, Bruera E. The routine use of the Edmonton Classification System for Cancer Pain in an outpatient supportive care center. *Palliat Support Care*. 2015 Oct;13(5):1185–92. Epub 2014 Oct 14. Available from: <http://doi.org/10.1017/S1478951514001205>
24. Lawlor PG, Lawlor NA, Reis-Pina P. The Edmonton Classification System for Cancer Pain: a tool with potential for an evolving role in cancer pain assessment and management. *Expert Review of Quality of Life in Cancer Care*. 2018 Apr 26;3(2-3):47–64. Available from: <http://doi.org/10.1080/23809000.2018.1467211>
25. Swarm RA, Paice JA, Angheluescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019;17(8):977–1007. Available from: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0038>
26. FDA Briefing Document Joint Meeting of the Drug Safety and Risk Management (DSaRM) Advisory Committee and Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee (AADPAC) June 11-12, 2019
27. Cancer Pain (PDQ®)–Health Professional Version - NCI/ Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/pain/pain-hp-pdq>
28. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018 Oct;29:iv166–iv191. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy152>
29. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, McIntyre M, Wee B. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Reviews*. 2017 Jul 12;7(7):CD012637. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012637.pub2>
30. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, McIntyre M, Wee B. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;7:CD012638. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012638.pub2>
31. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, Wirz S, Müller-Mundt G, Simon ST, Pralong A, Nauck F, Follmann M, Radbruch L, Meißner W. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med*. 2017 Jan;31(1):26–34. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269216316655746>
32. Portenoy RK, Ahmed E, Keilson YY. Cancer pain management: use of acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-use-of-acetaminophen-and-nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs?search=cancer-pain-management-&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
33. Huang R, Jiang L, Cao Y, Liu H, Ping M, Li W, et al. Comparative Efficacy of Therapeutics for Chronic Cancer Pain: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Jul 10;37(20):1742–52. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01567>
34. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 16;5(5):CD012508. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012508.pub2>
35. Cherny NI, Baselga J, de Conno F, Radbruch L. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. *Annals of Oncology*. 2010

- Mar;21(3):615–26. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp581>
36. Portenoy RK, Mehta Z, Ahmed E. Cancer pain management: General principles and risk management for patients receiving opioids. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-general-principles-and-risk-management-for-patients-receiving-opioids?search=cancer-pain-management-&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
 37. Portenoy RK, Mehta Z, Ahmed E. Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-with-opioids-optimizing-analgesia?search=cancer-pain-management-&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H16
 38. Yoong J, Poon P. Principles of cancer pain management: An overview and focus on pharmacological and interventional strategies. *Australian Journal of General Practice*. 2018 Nov 1;47(11):758–62. Available from: <https://doi.org/10.31128/AJGP-07-18-4629>
 39. Aviram J, Lewitus GM, Vysotski Y, Amna MA, Ouryvaev A, Procaccia S, et al. The Effectiveness and Safety of Medical Cannabis for Treating Cancer Related Symptoms in Oncology Patients. *Frontiers in Pain Research*. 2022 May 20;3. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.861037>
 40. Portenoy RK, Copenhaver DJ. Cancer pain management: Interventional therapies. Available from: https://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-interventional-therapies?search=cancer-pain-management-&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4

Chronic pain in cancer patients

Moisieienko A. A.¹, Marchuk O. V.², Lisnyy I. I.³, Dmytriiev D. V.²

¹Dobrobut Medical Network, Kyiv, Ukraine

²National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

³National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Background.* Pain is a complex clinical sign that is highly variable in both intensity and perception by patients. Often, a combination of symptoms and signs can indicate a pain syndrome specific to oncology. Virtually all patients with malignant diseases experience recurrent episodes of acute pain, which may accompany previous surgery, invasive procedures, or complications such as pathologic fractures or disease progression. Chronic pain is a huge economic burden on society, both in terms of health care and lost productivity.

Effective treatment of chronic pain results in significant improvements in general and psychological well-being and functioning of cancer patients and reduces the burden of chronic pain on health services.

The purpose is to clarify the problems of the prevalence of chronic pain in cancer patients, the complexity and variability of the pathophysiological mechanisms of the development of pain syndrome, to consider modern approaches to the management of patients with chronic pain.

Materials and methods. Modern foreign guidelines for the management of cancer patients with pain syndrome, written in English, data from meta-analyses, reviews and clinical studies were used.

Conclusions. Data from a 2016 cross-sectional study to determine the prevalence and impact of depression on health care costs in patients with complex chronic pain indicated that patients with chronic pain are at increased risk of developing depressive disorder of varying severity. About one-third of the study sample had major depression, and the overall prevalence of depression among individuals with chronic pain was higher than 50% [3].

Up to 75% of all cancer patients with chronic pain have nociceptive (somatic or visceral) or neuropathic syndromes, which are a direct consequence of the development and progression of the neoplasm. Other causes include anticancer drugs and disorders unrelated to the disease or its treatment.

Several systems are used to classify the pain syndrome, in particular — ECS-CP, IASP, ACTION-APS.

Today, in the management of cancer patients with chronic pain, the WHO three-step analgesic ladder is used: the first two steps are paracetamol and NSAIDs, mild opioids (control of mild and moderate pain), the third is opioids. The selection of opioids, their dosage and titration features should take into account the individual characteristics of the patient in order to avoid overdose and addiction.

In addition to the above-mentioned drugs, studies are being conducted to determine the effectiveness and feasibility of using medical cannabis as an alternative means, the use of which will improve the general condition of patients by relieving pain, and preventing the development of opioid addiction.

Interventional techniques (neurolytic blockades, neuraxial infusions, trigger point injections, spinal cord stimulation, intrathecal drug administration, and vertebral augmentation) are also used to control chronic pain. The application of physical and psychosocial methods in the comprehensive management of such patients is studied.

Keywords: pain, chronic pain, oncology, medical cannabis

Хроническая боль у онкобольных

Моисеенко А. А.¹, Марчук А. В.², Лесной И. И.³, Дмитриев Д. В.²

¹Медицинская сеть “Добробут”, Киев, Украина

²Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Украина

³Национальный институт рака, Киев, Украина

Резюме. Актуальность. Боль – это комплексный клинический признак, в значительной мере переменный как в интенсивности, так и в ощущении пациентами. Часто совокупность симптомов и признаков может свидетельствовать о специфическом для онкопатологии болевом синдроме. Практически все пациенты со злокачественными заболеваниями испытывают повторяющиеся эпизоды острой боли, которые могут сопровождать перенесенное хирургическое вмешательство, инвазивные процедуры или осложнения, такие как патологические переломы или пролонгация заболевания. Хроническая боль является огромным экономическим бременем для общества как с точки зрения медицинского обслуживания, так и с точки зрения потери производительности.

Эффективное лечение хронической боли приводит к значительному улучшению общего и психологического состояния и функционирования онкологических пациентов и уменьшит тяжесть хронической боли для служб здравоохранения.

Цель. Выяснить проблематику распространенности хронической боли у онкологических пациентов, сложность и переменность патофизиологических механизмов развития болевого синдрома, рассмотреть современные подходы к менеджменту пациентов с хронической болью.

Материалы и методы. При написании были использованы современные иностранные гайдлайны по ведению онкологических пациентов с болевым синдромом, написанные на английском языке, данные метаанализов, обзоров и клинических исследований.

Выводы. Данные перекрестного исследования за 2016 год, целью которого было определение распространенности и влияния депрессии на расходы на здравоохранение у пациентов со сложными хроническими болями, свидетельствовали, что пациенты с хронической болью имеют повышенную склонность к развитию депрессивного расстройства различной степени тяжести. Около трети выборки исследования имели тяжелую депрессию, а общая распространенность депрессии среди лиц с хронической болью достигала более 50% [3].

До 75% всех онкологических больных с хронической болью имеют ноцицептивные (соматические либо висцеральные) или нейропатические синдромы, которые являются прямыми последствиями развития и прогрессирования новообразования. Другими его причинами являются противоопухолевые препараты и нарушения, которые не связаны с заболеванием или его лечением.

Для классификации болевого синдрома используют несколько систем, в частности – ECS-CP, IASP, ACTTION-APS.

На сегодня в ведении онкологических больных с хронической болью применяется трехступенчатая анальгетическая лестница, предложенная ВОЗ: первые две ступеньки – парацетамол и НПВС, легкие опиоиды (контроль легкой и умеренной боли), третья – опиоиды. Подбор опиоидов, их дозировка и особенности титрования должны происходить с учетом индивидуальных особенностей пациента во избежание передозировки и возникновения зависимости. Кроме вышеуказанных препаратов, проводятся исследования по определению эффективности и целесообразности применения медицинского каннабиса как альтернативного средства, использование которого позволит как улучшить общее состояние пациентов путем ослабления боли, так и предупредить развитие опиоидной зависимости.

Для контроля хронической боли используются также интервенционные методики (нейролитические блокады, нейроаксиальные инфузии, инъекции в триггерную точку, стимуляция спинного мозга, интратекальное введение лекарства и аугментация позвонков). Изучается применение физических и психосоциальных методик в комплексном ведении таких больных.

Ключевые слова: боль, хроническая боль, онкология, медицинский каннабис