

Российский научно-практический журнал

# PALLIUM

ПАЛЛИАТИВНАЯ

И ХОСПИСНАЯ

ПОМОЩЬ

## ФАКТОРЫ ТРУДНОУПРАВЛЯЕМОЙ БОЛИ

Роберт Твайкросс

Оксфордский международный центр паллиативной помощи

Оксфорд, Великобритания



АССОЦИАЦИЯ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ  
УЧАСТНИКОВ  
ХОСПИСНОЙ ПОМОЩИ



АССОЦИАЦИЯ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ  
УЧАСТНИКОВ  
ХОСПИСНОЙ ПОМОЩИ

## IV Образовательный паллиативный медицинский форум

2019

- 21 февраля Северо-Западный федеральный округ, Санкт-Петербург
- 21 марта Южный федеральный округ, Волгоград
- 18 апреля Приволжский федеральный округ, Оренбург
- 30 мая Центральный федеральный округ, Рязань
- 5 сентября Дальневосточный федеральный округ, Якутск
- 10 октября Северо-Кавказский федеральный округ, Махачкала



2019

## Образовательные мероприятия

- 30–31 октября V Конференция с международным участием «Развитие паллиативной помощи взрослым и детям», Москва
- 5–6 декабря V Конференция с международным участием «Роль медицинской сестры в паллиативной помощи», Москва

Следите за информацией о наших мероприятиях на сайте [www.pro-hospice.ru](http://www.pro-hospice.ru) и в информационной рассылке. Подписаться на рассылку новостей можно на нашем сайте или заполнив анкету у представителей Ассоциации на мероприятиях.

Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи – некоммерческая организация, объединяющая специалистов, пациентов и их родственников, а также медицинские, благотворительные и пациентские организации.

Стать членом ассоциации можно, заполнив заявку на сайте [www.pro-hospice.ru](http://www.pro-hospice.ru)

# Факторы трудноуправляемой боли

**Роберт Твайкросс**

Оксфордский международный центр паллиативной помощи, Оксфорд, Великобритания

Корреспонденция: д-р Роберт Твайкросс, e-mail: robtwy@yahoo.com

## Введение

В этой статье я остановлюсь на пациентах с раком в поздней стадии. Несмотря на то, что определенные виды боли, как правило, сложнее поддаются контролю, на практике один и тот же тип болевого синдрома можно без труда регулировать у одного пациента, но нелегко у другого. Более 2000 лет назад Аристотель описал боль как «страсть души». Он указывал, что боль – это не просто физическое ощущение, исключив ее из своего перечня пяти чувств (зрение, слух, обоняние, вкус, прикосновение). Эта фундаментальная истина заложена в определении боли, принятом Международной ассоциацией по изучению боли (МАИБ):

«Боль – это неприятный сенсорный и эмоциональный опыт, связанный с фактическим или потенциальным повреждением тканей или описываемый в терминах такого повреждения». (МАИБ, 1986).

Другими словами, боль – это соматопсихический опыт, который будет неизбежно регулироваться настроением человека, моральным состоянием и индивидуальным восприятием боли (таблица 1).

Постоянная сильная боль, по поводу которой врачи не дают внятного объяснения, связанная с нарастающим ухудшением физического состояния, передает онкологическому пациенту невербальное сообщение: смерть непременно будет мучительной. Однако только около 2/3 болей на поздних стадиях рака вызваны непосредственно опухолевым процессом (Твайкросс, 1982, Твайкросс, 1996). Из этого следует, что возможность сказать кому-то: «Эта конкретная боль вызвана не раком» уменьшает негативное влияние боли и тем самым снижает ее интенсивность. В реальности отсутствие объяснений у врача и отсутствие возможности для обсуждения может быть главной причиной трудноуправляемой боли при прогрессирующем раке (таблица 2).

**Таблица 1.** Факторы, влияющие на интенсивность боли

Усиление боли	Ослабление боли
Дискомфорт	Облегчение других симптомов
Бессонница	Сон
Усталость	Понимание
Тревога	Партнерство
Страх	Созидательная активность
Гнев	Расслабление
Грусть	Снижение тревожности
Депрессия	Подъем настроения
Скука	Анальгетики
Психологическая изоляция	Анксиолитики
Одиночество	Антидепрессанты

**Таблица 2. Распространенные причины не получающей облегчения боли****Связанные с пациентом или семьей**

- Убеждение, что при раке боль неизбежна и неустранима.
- Отсутствие контакта с врачом.
- Пациент вводит врача в заблуждение, делая вид, что все в порядке.
- Пациент не принимает назначенные лекарства, так как «не верит» в таблетки.
- Убежденность, что анальгетики следует принимать только при «абсолютной необходимости».
- Невыполнение назначений из-за страха «зависимости».
- Невыполнение назначений из-за убеждения, что толерантность разовьется быстро и ничего не останется «на тот момент, когда все станет совсем плохо».
- Пациент прекращает принимать лекарства из-за нежелательных эффектов и не сообщает об этом врачу.

**Связанные с врачом или медсестрой**

- Врач игнорирует боль пациента, полагая, что она неизбежна и неустранима.
- Медперсонал не осознает, насколько сильна боль пациента (зачастую из-за его наигранной бодрости).
- Врач предписывает слишком слабые для облегчения боли анальгетики.
- Предписание анальгетиков p.r.n. (pro re nata, «по потребности»).
- Непонимание того, что стандартные дозы не подходят для раковой боли.
- Неспособность дать пациенту адекватные инструкции о том, как следует использовать предписанные анальгетики для достижения максимального эффекта.
- Из-за отсутствия знаний об относительной анальгетической эффективности врач либо снижает, либо не повышает вовремя дозу анальгетика при переходе от одного опиоида к другому.
- Страх, что пациент станет «зависимым», если назначить сильный опиоид.
- Убеждение, что морфин следует держать в резерве, пока больной не достиг «действительно терминальной» стадии (умирания), и сохранение неадекватных доз менее эффективных препаратов.
- Неспособность отследить прогрессирование заболевания.
- Недостаток знаний об использовании адъювантных анальгетиков в случаях, когда опиоиды неэффективны.
- Отказ от использования немедикаментозных методов обезболивания, когда это возможно.
- Неспособность оказать психологическую поддержку пациенту и его семье.

Говоря в целом, успех в управлении раковой болью зависит от медицинского персонала, включая врачей, которые:

- ♦ принимают во внимание, что боль – это соматопсихический феномен;
- ♦ вдумчиво оценивают причину(ы) боли;
- ♦ когда возможно, сочетают немедикаментозное лечение с медикаментозным;
- ♦ используют правильные препараты в правильных дозах с правильными временными интервалами;
- ♦ осведомлены о том, что эффективная доза сильнодействующих опиоидов может широко варьироваться;
- ♦ знают, что некоторые виды боли плохо отвечают на терапию опиоидными анальгетиками, и умеют работать с различными адъювантными препаратами;

- ♦ тщательно контролируют состояние пациентов и активно лечат нежелательные эффекты лекарств, в частности запор, тошноту и рвоту.

Несмотря на все вышеперечисленное, ряд факторов может однозначно затруднить контроль над болью (Брюэра, 1995, Лаваль, 1997). В одном из исследований были выявлены следующие факторы, предполагающие менее благоприятный прогноз облегчения боли:

- ♦ выраженный психологический дистресс;
- ♦ невропатическая боль;
- ♦ эпизодическая боль;
- ♦ необходимость увеличивать дозу опиоидов несколько раз в неделю;
- ♦ история злоупотребления алкоголем или наркотиками.

Из почти трех сотен пациентов 93% тех, кому не было свойственно ни одно из перечисленных

условий, добились хорошего контроля над болью. В то время как среди тех, у кого отмечался один или более показателей, это количество составляло только 55% (Бруэра, 1995).

## Оценка боли

Следующий разбор истории болезни иллюстрирует важность тщательной клинической оценки вместе с надлежащим разъяснением пациенту.

### История болезни 1

У женщины 63 лет с болью в верхней части живота при лапаротомии был обнаружен рак поджелудочной железы с метастазами в печень. При осмотре через 10 дней после операции врачом паллиативной помощи она получала 25 мг морфина перорально каждые 4 часа. Этого было недостаточно для адекватного облегчения боли. Она была вялой, подавленной и жаловалась на бессонницу. Клиническая оценка выявила наличие шести различных болей (рис. 1).

Ей объяснили, что:

- ♦ некоторые из ее болей были мышечными;
- ♦ боль в грудной клетке была, вероятно, вызвана переломом ребра;
- ♦ место разреза брюшной стенки будет, вероятно, беспокоить при движении в течение нескольких недель, но постепенно это пройдет;
- ♦ боли в животе отчасти могли быть вызваны запорами;

♦ некоторые боли лучше реагируют на противовоспалительные препараты и немедикаментозные меры, чем на морфин.

Были приняты следующие меры:

- ♦ медсестер проинформировали о происхождении боли в ребре;
- ♦ назначен нестероидный противовоспалительный препарат;
- ♦ дозу морфина сократили до 15 мг каждые 4 часа днем и 30 мг на ночь;
- ♦ назначен седативный препарат на ночь;
- ♦ назначен слабительный препарат и на следующий день запланирована клизма.

Дозу морфина в дальнейшем сокращали, и спустя три дня она принимала только 5 мг каждые 4 часа и 15 мг на ночь.

История этой пациентки обращает внимание на следующие моменты:

- ♦ Не все болевые ощущения при раковом заболевании возникают из-за опухолевого процесса.
- ♦ Онкологические пациенты с болевым синдромом часто испытывают более одного вида боли.
- ♦ Мышечные боли могут быть столь же (или даже более) интенсивными, чем сильная боль, вызываемая непосредственно раковой опухолью.
- ♦ Некоторые виды боли, сколь бы сильными они ни были, не отвечают на возрастающие дозы морфина.

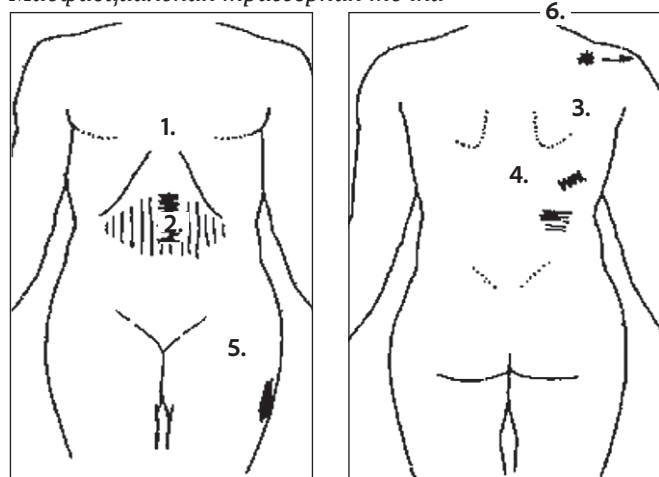
♦ Тщательная клиническая оценка необходима перед началом лечения.

♦ До начала лечения важно дать больному все разъяснения.

♦ Повторная оценка может привести к дальнейшим изменениям в лечении в свете исходных результатов и/или нежелательных эффектов лекарств.

При оценке боли пациента важно понимать, является ли боль ноцицептивной (связанной с деформацией или повреждением тканей) или невропатической (связанной с компрессией нерва или повреждением нервов). Боль в области патологических ощущений или отсутствия чувствительности кожи всегда является невропатической. Она может быть исключительно невропатической (например, хроническая боль в месте послеоперационного рубца, постгерпетическая невралгия) либо, что чаще встречается в онкологии, смешанная ноцицептивно-невропатическая (например, внутритазовый рецидив опухоли в сочетании с люмбосакральной плексопатией). Помимо того, что она распространяется на нервные структуры кожи, боль из-за повреждения нервов часто носит жгучий характер и связана с кожной гиперчувствительностью (аллодинией). Кроме того, может возникать спонтанная пронзающая (режущая) боль.

**Рис. 1.** Схема болевых зон у женщины 63 лет с раком поджелудочной железы через 10 дней после операции. Миофасциальная триггерная точка



1. Перемежающаяся колющая боль (постоперационная раневая боль).

2. Диффузный дискомфорт в верхней части живота (возможно, запор – боль в толстой кишке).

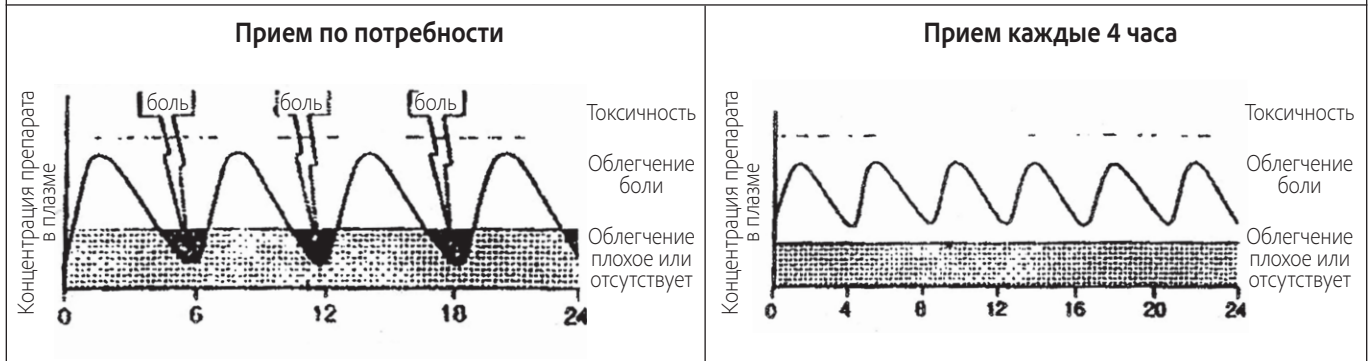
3. Боль в ребре (перелом?).

4. Мышечный спазм.

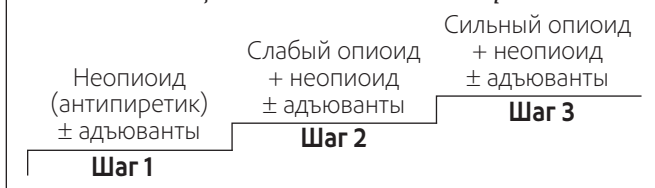
5. Мералгия парестетическая.

6. Феномен триггерной точки (надостная мышца).

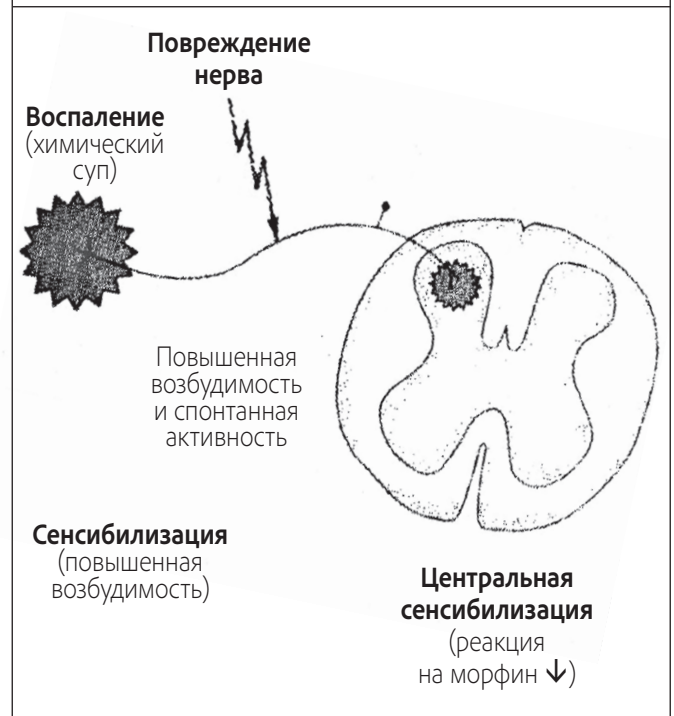
**Рис. 2.** Сравнение применения «по потребности» с регулярным приемом морфина каждые 4 часа



**Рис. 3.** Лестница обезболивания ВОЗ для раковой боли



**Рис. 5.** Периферическая сенсibilизация ведет к центральной сенсibilизации и снижает реакцию на опиоиды



**Рис. 4.** Мультимодальная аналгезия



## Применение анальгетиков

Анальгетики подразделяются на три класса:

- ♦ неопиоидные (антипиретики);
- ♦ опиоидные;
- ♦ адъювантные.

Неопиоидные, и опиоидные анальгетики действуют как периферически, так и центрально (Гейсслингер, 2000; Штейн, 1993). Существует ряд руководящих принципов при использовании анальгетиков: (ВОЗ, 1986):

♦ Через рот – пероральный способ приема является стандартом при обезболивании, включая применение морфина и прочих сильных опиоидов.

♦ По часам – постоянная боль требует предупреждающей терапии. Анальгетики необходимо давать

регулярно и профилактически через фармакологически надлежащие интервалы, и по потребности (p.r.n.); использование препаратов только по потребности нерационально и негуманно (рис. 2).

♦ По ступеням – используя лестницу обезболивания (рис. 3). В общем, если комбинация НПВП и слабого опиоида не может принести адекватного облегчения, переходите к ступени 3, а не пытайтесь подобрать другой слабый опиоид.

♦ Индивидуальная титрация дозы – правильная доза та, что облегчает боль; доза должна титроваться по возрастанию до тех пор, пока боль не утихнет либо побочные эффекты не станут препятствовать ее дальнейшему увеличению.

♦ Используйте адъювантные препараты – в контексте аналгетической лестницы это включает:

– прочие препараты, которые облегчают боль в особых ситуациях;

– препараты, контролирующие нежелательные эффекты анальгетиков;

– одновременно назначаемые психотропные препараты, например анксиолитики.

Ключевая концепция, лежащая в основе анальгетической лестницы, – это мультимодальная анальгезия, то есть препараты каждого из трех классов анальгетиков используются надлежащим образом, либо по отдельности, либо в комбинации, чтобы достичь максимального воздействия (рис. 4). Облегчение боли, приносимое морфином или другими опиоидами часто ограничивается развитием центральной сенсibilизации (рис. 5).

Рак имеет тенденцию провоцировать локальную воспалительную реакцию с выделением простагландинов, различных цитокинов и других химических медиаторов воспаления. Это повышает чувствительность свободных нервных окончаний, участвующих в ноцицепции. В результате – усиленная ноцицепция и вторичная сенсibilизация дорсальных рогов спинного мозга и снижение реакции на опиоиды. Иногда, с дальнейшим повышением дозы опиоидов, контроль боли достигается, но чаще нет. В этом случае лучший подход – это противодействовать воспалению, ответственному за сенсibilизацию, путем назначения противовоспалительного препарата в сочетании с морфином (или другим силь-

ным опиоидом), в качестве части атаки широкого спектра на боль (Шах, 2001). К сожалению, ценность нестероидных противовоспалительных препаратов в управлении раковой болью не является общепризнанной.

Сенсibilизация дорсальных рогов также происходит в связи с болью при повреждении нерва, хотя и посредством другого механизма (Дикинсон, 2001). Когда боль вызвана исключительно разрушением нерва (например, при диабетической нейропатии), воспаление отсутствует, и нестероидные противовоспалительные препараты вряд ли помогут. Однако при разрушении нерва, вызванном раком, будут задействованы два сенсibilизирующих механизма – вторичный по отношению к нейрофизиологическому нарушению, которое следует за повреждением нерва, а также под воздействием воспаления. Таким образом, при боли поврежденного нерва при онкологическом заболевании важно использовать и нестероидные противовоспалительные препараты (или кортикостероиды) и сильный опиоид перед тем, как добавлять или переключаться на адьювантные анальгетики.

Всегда следует помнить, что использование анальгетиков и управление болью – не синонимы. В самом деле, медикаментозное лечение никогда не может быть больше, чем одной частью мультимодального подхода к управлению болью (таблица 3). Тот факт, что боль – это соматопсихическое переживание,

**Таблица 3.** Управление болью при раке

<p><b>Модификация патологического процесса</b></p> <p>Лучевая терапия Гормональная терапия Химиотерапия Хирургия</p> <p><b>Обезболивание</b></p> <p>Неопиоиды (НПВП) Опиоиды Адьюванты</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кортикостероиды</li> <li>• Антидепрессанты</li> <li>• Антиэпилептики</li> <li>• блокаторы каналов NMDA-рецепторов</li> <li>• Миорелаксанты</li> <li>• Спазмолитики</li> <li>• Бисфосфонаты</li> </ul> <p><b>Нелекарственные методы</b></p> <p>Физические</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Массаж</li> <li>• Грелки</li> <li>• TENS (транскутанная электрическая нервная стимуляция)</li> </ul>	<p><b>Психологические</b></p> <p>Релаксация Когнитивно-поведенческая терапия Психодинамическая терапия</p> <p><b>Прерывание болевых путей</b></p> <p>Местная анестезия</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лидокаин</li> <li>• Бупивакаин</li> </ul> <p>Невролиз</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Химический, напрмер, спирт, фенол</li> <li>• Криотерапия</li> <li>• Термокоагуляция</li> </ul> <p>Нейрохирургия</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Шейная хордотомия</li> </ul> <p><b>Изменение образа жизни и окружения</b></p> <p>Избегать причиняющей боль активности Иммобилизация болезненных частей</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Шейный корсет</li> <li>• Хирургический корсет</li> <li>• Фиксирующие повязки</li> </ul> <p>Ортопедическая хирургия Ходунки Инвалидная коляска Подъемник</p>
--	---

неизмеримо расширяет возможности для вмешательства. Терапия боли будет распространяться на такие факторы, как тревога, депрессия, усталость, скука или одиночество. Чрезмерное упование на морфин и недостаточное внимание к психологической составляющей боли может, причем слишком легко, привести к боли, не поддающейся лечению.

## Нейропатическая боль

Нейропатическая боль в различной мере реагирует на опиоидные препараты; иногда – очень хорошо, но часто только в очень ограниченной степени (Роуботэм, 2001; Роуботэм, 2003). Наименее полезны они, вероятно, будут пациентам с центральной болью после инсульта. Важно установить рекомендации по применению адъювантных анальгетиков для нейропатической боли, которая плохо реагирует на опиоиды (Дворкин, 2003; Менделл, 2003; Твайкросс, 2001; Твайкросс, 2002). Несколько препаратов необходимо, потому что ни один не помогает во всех случаях. Лучшее достижение – более 50% облегчения примерно у 70% пациентов (Синдрап, 2001). Наиболее широко применяемые препараты для раковой нейропатической боли, которая слабо реагирует на комбинацию нестероидных противовоспалительных препаратов и опиоидов, – это трициклические антидепрессанты (преимущественно amitриптилин) и антиконвульсанты (все чаще используют габапентин) (Баконджа, 2001; Дворкин, 2003; Синдрап, 2001).

При состояниях, очевидно не поддающихся иному воздействию, следует рассмотреть назначение метадона (обладающего свойствами как опиоида широкого спектра действия, так и неопиоидного препарата) (Морли, 1998; Блэкберн, 2002; Твайкросс, 2002; Морли, 2003; [www.palliativedrugs.com](http://www.palliativedrugs.com)) или кетамин (блокатор каналов NMDA-рецепторов) (Джексон, 2001; Твайкросс, 2002; Меркадант, 2003; [www.palliativedrugs.com](http://www.palliativedrugs.com)). В качестве альтернативы, при условии легкой доступности, можно использовать длительную спинальную анальгезию (эпидуральную или интратекальную) с морфином и бупивакаином ± клонидин (Твайкросс, 2002). Влияние этих препаратов третьей линии иногда поразительно. Так, пациент с сильной болью, сохраняющейся несмотря на прием нескольких граммов морфина перорально ежедневно, освобождается от боли на суточной дозе метадона в 20-30 мг (Дэвис, 2000; Морли, 1998; Морли, 2003).

## За пределами лестницы

Спинальная анальгезия обычно классифицируется как «за пределами лестницы», наряду с местной анестезией, нейролитическими блокадами (Уилси, 2002), нейрохирургией (Джексон, 1999; Джонс, 2003) и ортопедической хирургией (вставка С). Во многих центрах только около 5% пациентов нуждается в радиочастотных нейроабляционных и ортопедических вмешательствах. Большинство пациентов с костной

болью будут получать паллиативную лучевую терапию, а небольшое количество пациентов получат дальнейшее паллиативное онкологическое лечение как часть противоболевой терапии.

Тем не менее некоторые пациенты продолжают испытывать боль при движении, несмотря на надлежащее использование анальгетиков, лучевой терапии, спинальной анальгезии и нервных блокад. При этом ситуация часто улучшается, если больному предлагают изменить обстановку и образ жизни. В этих обстоятельствах важно участие психотерапевта и специалиста по трудотерапии.

## Эпизодическая боль

Эпизодическая боль – термин, используемый для описания кратковременного обострения и рецидива боли у человека с адекватным облегчением фоновой боли большую часть времени (Портеной, 1990). Основными видами эпизодической боли являются:

- ♦ спровоцированная (предсказуемая) боль, связанная с движением или деятельностью (более распространена), например, перенос тяжести, ходьба, кашель, глотание, дефекация, переодевание;
- ♦ спонтанная (непредсказуемая) боль, не связанная с движением или деятельностью (менее распространена).

Эпизодическая боль может быть функциональной (например, головная боль напряжения) или патологической, а также ноцицептивной или нейропатической. В одной из групп службы паллиативной помощи эпизодическая боль возникала примерно у 40% пациентов, в среднем 1,5 раза в день (Гомез-Батист, 2002). В отличие от спонтанной боли пациенты реже принимали дополнительную анальгезию при спровоцированной боли, возможно, из-за ее предсказуемости и более короткой продолжительности.

Подробный сбор анамнеза и осмотр, и, при необходимости, с дальнейшим обследованием, должны выявить причину возникновения эпизодической боли, обостряющие и облегчающие факторы, влияние на пациента и привести к выбору наиболее подходящего лечения.

Например, если у пациента выраженный эзофагит из-за кислотного рефлюкса из желудка и глотание причиняет боль, применение местного раствора анестетика или геля может дать кратковременное облегчение. Более решительные меры, такие как метоклопрамид для минимизации дальнейшего кислотного рефлюкса и ингибитор протонной помпы (например, лансопризол), чтобы уменьшить выделение желудочного сока, также будут необходимы.

Поскольку эпизодическая боль, как правило, бывает сильной, часто рекомендуется дополнительная доза опиоидов, например морфин перорально (Хэнкс, 2001). Врачебная практика различается, но большинство центров рекомендуют либо 1/6, либо 1/10 общей суточной дозы морфина. Однако стандартная фикс-



сированная доза вряд ли подойдет всем пациентам при всех видах боли, особенно потому, что интенсивность и влияние эпизодической боли значительно варьируются. Кроме того, эпизодическая боль имеет относительно быстрое начало и короткую продолжительность, в то время как пероральный морфин начинает действовать относительно медленно (20-30 минут) и имеет относительно длительный эффект (3-6 часов) (Коллинз, 1998).

Использование опиоидов с высокой биодоступностью, быстрым началом действия и относительно краткосрочным эффектом, которые можно вводить удобным путем и которые обеспечивают быструю абсорбцию, должно улучшить управление эпизодической болью. Инъекции обеспечивают быстрое начало обезболивания, но не всегда осуществимы (Уолкер, 2002). Другие непероральные пути введения включают трансмукозальный, сублингвальный, интраназальный и ингаляционный (Уолкер, 2002). Опиоиды, которые обладают липофильными свойствами и могут выпускаться в небольшом объеме, – лучший выбор для таких способов приема: например, трансмукозальный фентанил (Колуцци, 2001; Твайкросс, 2002). В одном исследовании снижение по шкале боли на 33% было зарегистрировано через 15 минут у 42% пациентов, получавших трансмукозальный фентанил и у 32% пациентов, получавших морфин (Колуцци, 2001). В конце исследования 94% пациентов предпочли продолжать трансмукозальный фентанил, а не морфин. Это несколько удивительно, с учетом скромной разницы в наступлении облегчения в 15 минут, и того факта, что обычно требуется 8-10 минут, иногда дольше, растирающих движений вверх и вниз по слизистой щек, чтобы извлечь весь фентанил из «леденца на палочке». Даже для человека в хорошей форме это утомительное занятие.

Число доступных форм для лечения эпизодической боли, вероятно, увеличится в ближайшем будущем; равно как и ассортимент доступных опиоидов и разнообразие систем доставки препарата (Дункан, 2002; Пэвис, 2002). Тем временем переход от жесткой системы, основанной на фиксированной доле дополнительного морфина, к более индивидуальному подходу, может дать хорошие результаты и значительное улучшение у многих пациентов.

## Другие прогностические факторы сложной в управлении боли

Другими двумя факторами, описанными в исследованиях по выявлению факторов, способствующих снижению эффективности обезболивания, являлись:

- ♦ необходимость увеличивать дозу опиоидов несколько раз в неделю;
- ♦ анамнез злоупотребления алкоголем или наркотиками (Брюэра, 1995).

Первый фактор относится одновременно к свойственной пациенту «толерантности к опиоидам» (таблица 4) и к пациентам с серьезным психологическим дистрессом (см. далее). Второй фактор относится к механизмам психологической адаптации, которые человек использует, когда жизнь бросает ему суровый вызов. Если человек использует анальгетики тем же образом, которым он использовал наркотики и/или алкоголь (как попытку сбежать из реальности, «утопив свои печали»), это означает высокий риск соматизации и крайне ненадлежащего использования препаратов р.г.п. С наркоманами лучше всего иметь официальный письменный договор относительно обеспечения опиоидами, чтобы снизить риск «наркотического хаоса» (Хансен, 1999).

**Таблица 4.** Боль, не реагирующая на опиоиды при раке. Клиническая классификация

Можно сказать, что боль не реагирует на опиоиды, если облегчение незначительно или отсутствует, несмотря на увеличение дозы опиоидов до максимально допустимого уровня.

### Псевдонереагирующая боль

- Недостаточность дозы
- Плохая пищеварительная абсорбция
- Плохая пищеварительная абсорбция из-за рвоты
- Игнорирование психологических аспектов ухода

### Частично реагирующая

- Мягкие ткани
  - Мышечная инфильтрация
  - Костные метастазы
  - Нейропатическая (часто)
  - Повышенное внутричерепное давление
  - Связанная с деятельностью
- } Связаны с местным воспалением

### Не реагирующая

- Мышечный спазм

## Опиоидиндуцированная боль

Опиоиды и их метаболиты могут вызывать нейротоксичность, особенно при приеме в высоких дозах или у предрасположенных пациентов. В явных случаях нейротоксичность проявляется миоклонусом (подергиванием мышц), аллодинией (кожная боль, спровоцированная неболевым стимулом, например легким прикосновением), гипералгезией (аномально высокая чувствительность к болевым стимулам), и реже – судороги (Кайко, 1983; Сьорген, 1993; Де-Конно, 1991; Хаген, 1997). Иногда симптомы усугубляются сонливостью и бредом. Сообщаемая частота проявления нейротоксичности колеблется в широких пределах, что частично зависит от ее определения (Брюэра, 1996). Тем не менее опиоидная боль – это редкость.

Нейротоксичность впервые была зарегистрирована несколько десятилетий назад применительно к петидину (Кайко, 1983), но в настоящее время она наблюдается в основном при использовании морфина. Это может быть связано с тем, что морфин является наиболее широко применяемым сильным опиоидом при лечении боли у онкологических больных или потому, что его основной метаболит, морфин-3-глюкуронид, более нейротоксичен, чем другие опиоиды и их метаболиты (Лабелла, 1979). Следующая история болезни – яркий пример нейротоксичности опиоидов.

### История болезни 2

У мужчины 39 лет, больного раком яичек, внезапно развилась сильная боль в спине и дисфункция нижних конечностей. КТ показало костную деструкцию в позвонке L2 с компрессией нерва. Увеличение дозы пероральных и внутривенных (IV) опиоидов не облегчило боль. Спинальная анальгезия (эпидуральная, а затем интратекальная) не улучшила положение, несмотря на сочетанное применение морфина, местного анестетика и клонидина, так же, как и внутривенного гидроморфона (IV). На момент перевода в паллиативное отделение он ежедневно получал эквивалент 86 граммов перорального морфина. Увеличение количества IV гидроморфона до 80 мг/ч и 40 мг каждые 15 минут р.г.п. сопровождалось увеличением боли. Был добавлен мидазолам внутривенно 20 мг/ч. Пациент неоднократно говорил, что уж лучше умереть, чем продолжать испытывать эту невыносимую боль. Дальнейшие действия включали увеличение дозы вводимого интратекально морфина до 1150 мг/день, добавление фенитоина IV, дексаметазона IV, кетамина IV и фентанила IV. Со всеми этими препаратами у пациента появились короткие периоды сна и периодические моменты облегчения боли. Было предположено, что у пациента могла развиться опиоидиндуцированная гипералгезия. Доза интратекального морфина была сокращена в 60 раз, с 6 мг/мл до 0,1 мг/мл

(19 мг/день), в то время как дозы других лекарств оставались неизменными. Через 6 часов пациент отметил, что испытывает облегчение и впоследствии перестал принимать дозы р.г.п. Через 24 часа дозу гидроморфона сократили и полностью прекратили через 48 часов; все другие анальгетики и адъюванты были прекращены в течение следующих 24 часов. Далее пациенту было комфортно на интратекальном местном обезболивании, клонидине и морфине 17 мг/сут. Для прорывной боли он использовал морфин перорально. Пациент спокойно умер дома 6 недель спустя (Уилсон, 2003).

Эта история болезни, хоть и необычная из-за экстраординарных доз интратекального морфина и гидроморфона IV, является превосходным примером гипералгезии, вызванной опиоидами. Авторы утверждают, что эта история болезни также иллюстрирует правдивость высказывания о том, что боль – это физиологический антагонист центрального угнетающего действия морфина. Несмотря на то, что пациент ежедневно получал эквивалент 200 г перорального морфина, он продолжал бодрствовать, оставался в ясном уме и участвовал в своем лечении. Однако основной причиной его продолжительного бодрствования было, вероятно, присутствие чрезвычайно высоких концентраций неанальгетических нейровозбуждающих метаболитов, преимущественно морфин-3-глюкуронида и гидроморфона-3-глюкуронида (Гонг, 1992; Смит, 2000).

Ранние сообщения о вызванной морфином нейротоксичности относятся или к интратекальному или внутривенному назначению высоких доз. Однако последующие сообщения показали, что нейротоксичность может наблюдаться и при «нормальных» пероральных или парентеральных дозах (таблица 5) (Сьорген, 1994).

## Страдание

Страдание можно определить как состояние тяжелого дистресса, вызванного событиями, которые угрожают целостности человека (Касселл, 1983; Касселл 1991). Страдание и боль не являются синонимами. Поэтому то, что я как наблюдатель могу считать главной причиной страдания, для пациента может таковым и не быть (Касселл, 1983). Однако пациенты с болью часто сообщают о том, что страдают от боли, когда:

- ♦ они чувствуют, что ничем не управляют;
- ♦ причина боли неизвестна;
- ♦ боль трудноизлечима;
- ♦ интенсивность боли подавляющая, ошеломляющая;
- ♦ значение боли для них в том, что рак неумолимо прогрессирует и что скоро они умрут.

Поэтому, оценивая нового пациента, полезно будет спросить: «Что причиняет вам наибольшие страдания?»

**Таблица 5. Морфининдуцированная аллодиния у четырех пациентов (Сьорген, 1994)**

Возраст (лет)	Пол	Диагноз	Лечение боли
19	Жен	Глиобластома	Морфин внутривенно 20 г/день Левомепромазин Бензодиазепины
68	Жен	Рак молочной железы	Морфин внутримышечно 960 мг/день Левомепромазин Бензодиазепины
10	Муж	Астроцитомы	Морфин модифицированного высвобождения 300 мг/день Морфин внутримышечно 150 мг/день
55	Жен	Рак молочной железы	Морфин модифицированного высвобождения 60 мг/день Амитриптилин

Облегчение боли и других неприятных симптомов справедливо рассматривается как основная цель паллиативной помощи, и грамотное управление симптомами означает, что пациенты, как правило, могут ожидать, что почти не будут испытывать боль (ВОЗ, 1990). Можно ожидать значительного облегчения и со многими другими симптомами. Тем не менее если пациентов более не отвлекает и не мучает боль, они могут начать испытывать эмоциональные и духовные страдания, ожидая приближающейся смерти. Очень немногие могут делать это, сохраняя уравновешенность. Многие психологически защищают себя различными способами, но некоторые переполняются мукой, яростью или страхом по поводу того, что с ними происходит. Это может усугубить боль и другие симптомы. Иногда пациент не может открыто признать свои страдания и вместо этого выражает его через такие симптомы, как боль.

### История болезни 3

У женщины 79 лет, ранее исключительно здоровой, развилась боль в эпигастральной области. При обследовании обнаружился рак поджелудочной железы. Первоначально боль с легкостью контролировалась морфином медленного высвобождения, по 30 мг каждые 12 часов. Затем она начала испытывать сильные брюшные колики по несколько часов каждые 2-3 дня. Между приступами пациентка оставалась собой, оживленной, как обычно. Когда боль наступала, она стонала и жаловалась и выражала такие чувства, как «Я не могу продолжать», «Лучше умереть, чем чувствовать такую боль» и «Если бы я была собакой, вы бы меня усыпили». Временами она была безутешна. Боль оказалась скорее функциональной, чем органической, а рентгенологическое исследование показало только запор. Было невозможно снизить дозу морфина, потому что в течение 1-2 дней после снижения следовал

еще один тяжелый приступ боли, которому требовалось больше морфина, чтобы проконтролировать его. В конце концов, казалось, пациентка признала, что боль функциональна, а не вызвана раком. Однако через несколько дней у нее начались периодические приступы судорог в левой квадратной мышце поясничного отдела, связанные с миофасциальной триггерной точкой. Ей это объяснили, и каждый раз, когда у нее наступали судороги, лечили местным массажем. Так как приступы продолжались, их лечили местной инъекцией бупивакаина в триггерную точку. Затем, через несколько дней, она начала снова испытывать функциональные кишечные боли. Несмотря на то что пациентку регулярно навещал психолог, она оставалась заперта в своем повторяющемся страдании и большинство из своих последних месяцев провела в постели в отделении паллиативной помощи.

Эта история болезни – хороший пример распространенной проблемы у пациентов с неразрешенными страхами, невыраженным гневом и эмоциональными конфликтами. Функциональная абдоминальная боль, возможно, была ее способом выражения негативных эмоций на протяжении всей ее жизни. Если так, то неудивительно, что оказалось невозможным предотвратить повторяющиеся эпизоды мучительной боли. Ситуация в конечном итоге превратилась в порочную нисходящую спираль со все большим количеством морфина, большим количеством слабительных и успокоительных до тех пор, пока пациентка не умерла. Такие ситуации чрезвычайно сложны для всех участников. Они порождают чувства неудачи и вины. Хорошее взаимодействие между всеми лицами, осуществляющими уход, необходимо для выяснения целей (которые могут измениться) лечения и оказания постоянной взаимной поддержки. Однако другие люди проходят через огромные психологические и духовные страдания и достигают в значительной мере принятия и покоя, как показано в следующем примере.

#### История болезни 4

У женщины 34 лет обнаружили широко распространенный рак молочной железы. В прошлом у нее было два мертворожденных ребенка, но на момент обнаружения заболевания был трехлетний сын. Пока она относительно хорошо справлялась с ситуацией при помощи интеллектуализации и совершила все необходимые приготовления в виду приближающейся смерти. Однако когда она ослабла, стало ясно, что пациентка психологически не смирилась со своей болезнью. Теперь она спрашивала: «Почему это все? Почему я?» Она оплакивала свои прошлые утраты; она хотела иметь возможность забирать сына из детского сада и обнимать его, но больше не могла делать этого. Она оплакивала свою растущую зависимость и боялась возможной в будущем утраты контроля над физическими функциями. Ее горе усугублялось непреодолимой болью. Она говорила: «Я смирилась с фактом, что такова моя доля. Эту боль я не могу принять. Умереть – это ничего, но для этой боли нет причины, в ней нет смысла. Я больше не гневаюсь на Бога за свою судьбу, но почему эта боль?» Морфин перорально в дозах до 1500 мг/сут оказался неэффективен. Эпизоды сокрушительной боли продолжались, она была несчастна и часто замкнута. Малейшее движение заставляло ее съеживаться от боли. Для облегчения потребовались большие и частые дозы диазепама внутривенно. На этой стадии начали морфин эпидурально и продолжали в течение 5 недель. Постепенно она смирилась со своей ситуацией. Когда это произошло, потребность в обезболивании уменьшилась и в конечном итоге она не чувствовала боли на морфине по 10 мг перорально каждые 4 часа. Ее состояние улучшилось до того, что она смогла проехать немного в инвалидной коляске вниз по дороге, чтобы купить шоколада для сына и посетить ближайшую художественную галерею за день до того, как она умерла (Личтер, 1991).

#### «Достаточно хорошее» облегчение боли

Рассматривая управление болью, необходимо помнить, что:

- ♦ облегчение боли не является феноменом «все или ничего»;
- ♦ каждая боль по-разному реагирует на анальгетики;
- ♦ некоторые боли продолжают возникать из-за переноса тяжести и/или какой-либо деятельности;
- ♦ облегчение, как правило, не бывает «раз и навсегда»; старые боли могут вновь появиться по мере того, как болезнь прогрессирует и развиваются новые боли.

Когда эти моменты приняты во внимание, основная цель лечения боли может быть переопределена как помощь пациентам перейти из положения, в котором они утопают в боли, к положению, в котором они устанавливают господство над болью. Когда пациент охвачен болью, она становится всеобъемлющей. При значительном улучшении пациент может сказать:

«Я все еще испытываю боль, но это меня больше не беспокоит».

«Она все еще здесь, но это не то, что можно назвать болью».

«Теперь я могу продолжать что-то делать и забыть о ней».

Конечно, основной целью остается полное облегчение. Но на практике частичное облегчение приемлемо, если пациенту намного более комфортно, наступило психологическое облегчение и пациент и его семья проявляют «господство» над ситуацией. В этой ситуации практически нет необходимости неумолимо преследовать основную цель, используя нейrolитические или нейрохирургические методы, которые не гарантируют успех, но могут осложниться слабостью, онемением или недержанием.

Концепция «господства над болью» поддерживается исследованиями с использованием краткого опросника боли Висконсина (Даут, 1982). Заполняя опросник, пациенты оценивают как интенсивность боли, так и то, насколько боль мешает целому ряду действий, отмечая значение по шкале от 0 до 10. Пациенты с болью в 1-3 балла отмечают незначительное влияние на деятельность или удовольствие от жизни.

#### История болезни 5

У мужчины 66 лет с локальным распространением рака мочевого пузыря отмечается сильное утомление и разбитость из-за бессонницы, вызванной «круглосуточной» частотой позывов к мочеиспусканию и болью в нижней части живота и ногах. Частоту мочеиспускания и бессонницу скорректировали надлежащим медикаментозным лечением. Однако несмотря на увеличение морфина до максимально допустимой дозы, он продолжал испытывать ощущение «мячика для гольфа» в промежности, «но это не очень больно», и перемежающуюся боль в правом дерматоме L5. В основном боль была умеренная, но иногда становилась более интенсивной. Так как снижение дозы морфина не усугубило боль, пришли к выводу, что эта конкретная боль, вероятно, лишь частично реагирует на опиоиды. Кроме того, поскольку остаточная боль лишь незначительно влияла на деятельность и удовольствие от жизни пациента, было решено не рекомендовать блокаду нерва или другую инвазивную процедуру на этой стадии.

Контраст между состоянием пациента при его изначальной оценке и последующими осмотрами продолжал быть значительным, несмотря на эпизодические сложности с запором или ощущение усталости. Итак, была ли его боль взята под контроль или нет? В абсолютных значениях – нет, но по его оценке – да.

## Реалистичные ожидания

Вполне понятно, что многие раковые пациенты с давней болью имеют низкие ожидания облегчения. Поэтому при первом осмотре всех пациентов нужно уверить, что их состояние можно улучшить и что в целом возможно в течение недели достичь хорошего прогресса с точки зрения облегчения боли (Гронд, 1996). За некоторыми исключениями, возможно достичь по меньшей мере некоторого улучшения в течение 48 часов. Однако обычно разумно стремиться к «постепенному облегчению». Затем, поскольку одни боли лучше отвечают на лечение, чем другие, улучшение должно оцениваться в отношении каждой боли.

Изначальная цель – безболезненная, полная сна ночь. У некоторых пациентов не было хорошего ночного отдыха в течение нескольких недель или месяцев, и они уже истощены и деморализованы. Пропустить всю ночь без боли и проснуться освеженным – это подъем морального духа не только для пациента, но и для врача. Затем мы стремимся к облегчению в покое в постели или в кресле в дневное время и, в конце концов, к свободе от боли при движении. Хотя последнее невозможно у 10–15% пациентов, облегчение ночью и при отдыхе в течение дня дает пациенту новую надежду и стимул. Это дает ему силы снова начать жить, несмотря на ограниченную подвижность; при свободе от кошмара постоянной боли последние недели или месяцы жизни приобретают совсем другой облик.

Тем не менее врач и другие обеспечивающие уход лица должны быть решительно настроены на успех и быть готовы тратить время на оценку и переоценку боли пациента и других неприятных симптомов. Кроме того, необходим баланс между терапевтической «оценкой времени» (с учетом влияния улучшения сна и настроения) и решительным настаиванием на дальнейших инициативах. Если этот навык не развит, врач и пациент оказываются в ловушке синдрома «на шаг позади». Большая часть правильных вещей будет сделана, но всегда на несколько дней или недель запаздывать (Фентон, 1992; Хант, 1977).

### Литература

1. Backonja M. Anticonvulsants and antiarrhythmics in the treatment of neuropathic pain syndromes. In: Hansson PT, Fields H, Hill R, Marchettini P, editors. *Neuropathic pain: Pathophysiology and treatment*. Seattle: IASP, 2001. p. 185–201.

2. Bruera E, Moyano J, Seifert L, Fainsinger RL, Hanson J, Suarez-Almazor M. The frequency of alcoholism among patients with pain due to terminal cancer. *J Pain Symp-tom Manage* 1995;10:599–603.

3. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. *Cancer* 1996;78:852–7.

4. Bruera E, Schoeller T, Wenk R, MacEachern T, Marcelino S, Hanson J, et al. A prospective multicenter assessment of the Edmonton Staging System for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:348–55.

5. Cassell E. *The nature of suffering and the goals of medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1991.

6. Cassell EJ. The relief of suffering. *Arch Inter Med* 1983;143:522–3.

7. Collins S, Faura C, Moore R, McQuay H. Peak plasma concentrations after oral morphine: A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:388–402.

8. Coluzzi P, Schwartzberg L, Conroy J, Charapata S, Gay M, Busch M, et al. Breakthrough cancer pain: A randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91:123–30.

9. Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 1982;50:1913–8.

10. Davis M. Methadone as a rescue for failed high-dose opi- ate therapy for catastrophic pain. *Support Care Cancer* 2000;8:138–40.

11. De-Conno F, Caraceni A, Martini C, Spoldi E, Salvetti M, Ventafridda V. Hyperalgesia and myoclonus with intrathecal infusion of high dose morphine. *Pain* 1991;47: 337–9.

12. Dickenson A, Matthews E, Suzuki R. Central nervous system mechanisms of pain in peripheral neuropathy. In: Hansson P, Fields H, Hill R, Marchettini P, editors. *Neuro- pathic Pain: Pathophysiology and Treatment*. Seattle: IASP, 2001. p. 85–106.

13. Duncan A. The use of fentanyl and alfentanil sprays for episodic pain. *Palliat Med* 2002;16:550.

14. Dworkin R, Backonja M, Rowbotham M, Allen R, Argoff C, Bennett G, et al. *Advances in neuropathic pain. Diag- nosis, mechanisms and treatment recommendations*. Archives of Neurology 2003;60:1524–34.

15. Fenton A. The ultimate failure. *BMJ* 1992;305:1027.

16. Geisslinger G, Yaksh T. Spinal actions of cyclooxygenase isozyme inhibitors. In: MD, MC R, Z W-H, editors. *Proceedings of the 9th World Congress on Pain. Progress in Pain Research and Management*. Volume 16. Seattle: IASPPress, 2000. p. 771–85.

17. Gomez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, Gracia A, Trelis J, Naba M, et al. Breakthrough cancer pain: Prevalence and characteristics in Catalonia. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:45–52.

18. Gong Q-L, Hedner J, Bjorkman R, Hedner T. Morphine 3-glucuronide may functionally antagonize M6G induced antinociception and ventilatory depression in the rat. *Pain* 1992;48:249–55.

19. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA. Assessment of cancer pain: A prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996;64:107–14.

20. Hagen N, Swanson R. Strychnine-like multifocal myoclonus and seizures in extremely high-dose opioid administration: Treatment strategies. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:51–8.
21. Hanks G, DeConno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay H, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587–93.
22. Hansen H. Treatment of chronic pain with antiepileptic drugs. *South Med J* 1999;92:642–9.
23. Hunt JM, Stollar TD, Littlejohns DW, Twycross RG, Vere DW. Patients with protracted pain. *J Med Ethics* 1997;3:61–73.
24. IASP. Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. *Pain* 1986. p. 1–225.
25. Jackson M, Pounder D, Price C, Matthews A, Neville E. Percutaneous cervical cordotomy for the control of pain in patients with pleural mesothelioma. *Thorax* 1999;54:238–41.
26. Jones B, Finlay I, Ray A, Simpson B. Is there still a role for open cordotomy in cancer pain management? *J Pain Symptom Manage* 2003;25:179–84.
27. Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, Heidrich G, Rogers AG, Inturrisi CE, et al. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 1983;13:180–5.
28. Laval G, Roisin D, Schaerer R. Intractable pain in the terminally ill. *Eur J Palliat Care* 1997;4:43–8.
29. Lichter I. Some psychological causes of distress in the terminally ill. *Palliat Med* 1991;5:138–46.
30. Mendell J, Sahenk Z. Clinical practice. Painful sensory neuropathy. *N Eng J Med* 2003;348:1243–55.
31. Morley J, Bridson J, Nash T, Miles J, White S, Makin M. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med* 2003;17:576–87.
32. Morley J, Makin M. The use of methadone in cancer pain poorly responsive to other opioids. *Pain Reviews* 1998;5:51–8.
33. Pavis H, Wilcock A, Edgecombe J, Carr D, Manderson C, Church A, et al. Pilot study of nasal morphine-chitosan for the relief of breakthrough pain in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:598–602.
34. Portenoy K, Hagen N. Breakthrough pain: Definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273–81.
35. Rowbotham M. Efficacy of opioids in neuropathic pain. In: Hansson P, Fields H, Hill R, Marchettini P, editors. *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment*. Seattle: IASP, 2001. p. 203–13.
36. Rowbotham M, Twilling L, Davies P, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Eng J Med* 2003;348:1223–32.
37. Shah S, Hardy J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer pain: A review of the literature as relevant to palliative care. *Progress in Palliative Care* 2001;9:3–7.
38. Sindrup S, Jensen T. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. In: Hansson PT, Fields H, Hill R, Marchettini P, editors. *Neuropathic pain: Pathophysiology and treatment*. Seattle: IASP, 2001. p. 169–83.
39. Sjogren P, Jensen N-H, Jensen TS. Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid antagonists. *Pain* 1994;59:313–6.
40. Sjogren P, Jonsson T, Jensen NH, Drenck NE, Jensen TS. Hyperalgesia and myoclonus in terminal cancer patients treated with continuous intravenous morphine. *Pain* 1993;55:93–7.
41. Smith M. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: Evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2000;27:524–8.
42. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993;76:182–91.
43. Twycross R, Harcourt J, Bergl S. A survey of pain in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:273–82.
44. Twycross R, Wilcock A. *Symptom Management in Advanced Cancer 3rd Ed*. Abingdon, Oxon: Radcliffe Medical Press; 2001. p. 51–8.
45. Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. *Palliative Care Formulary 2nd Ed*. Abingdon, Oxon: Radcliffe Medical Press; 2002. p. 35–7.
46. Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. *Palliative Care Formulary 2nd Ed*. Abingdon, Oxon: Radcliffe Medical Press; 2002. p. 131–4.
47. Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. *Palliative Care Formulary 2nd Ed*. Abingdon, Oxon: Radcliffe Medical Press; 2002. p. 190–2.
48. Twycross RG, Fairfield S. Pain in far-advanced cancer. *Pain* 1982;14:303–10.
49. Walker G, Wilcock A, Manderson C, Weller R, Crosby V. The acceptability of different routes of administration of analgesia for breakthrough pain. *Palliat Med* 2002;17:219–21.
50. WHO. *Cancer pain relief and palliative care*. Technical Report. Geneva: World Health Organization; 1990.
51. Wilsey C, Ashford N, Dolin S. Presacral neurolytic block for relief of pain from pelvic cancer: Description and use of a CT-guided lateral approach. *Palliat Med* 2002;16:441–4.
52. Wilson G, Reisfield G. Morphine hyperalgesia: A case report. *Am J Hospice Palliat Care* 2003;20:459–61.
53. World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva: WHO; 1986.

# Дорогие коллеги, друзья!

Мы рады сообщить, что теперь вы можете подписаться на журнал «PALLIUM: паллиативная и хосписная помощь» и получать каждый новый номер с полезной и важной информацией с доставкой!

**Подписаться можно**

**двумя способами:**

**1**

**Из офиса или дома.**

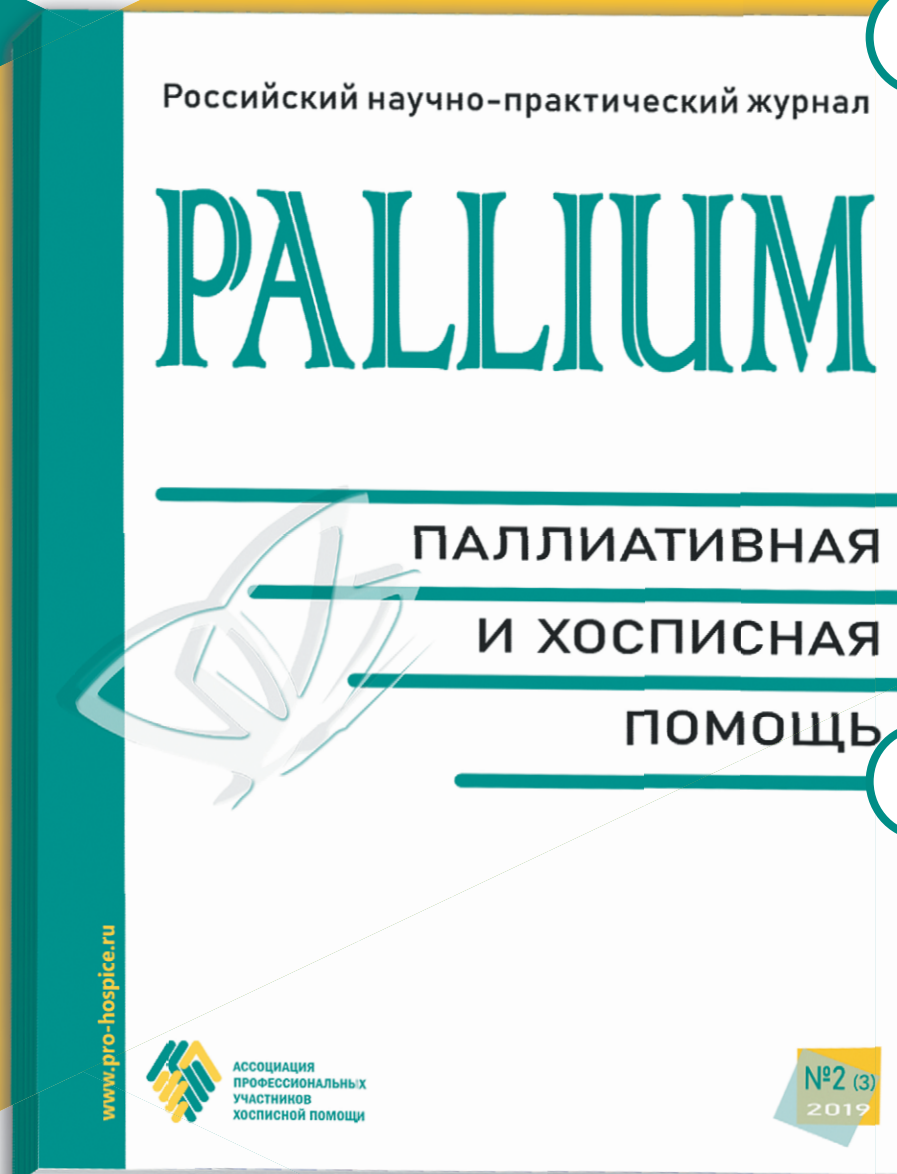
Заходите на сайт «Почта России» по ссылке <https://podpiska.pochta.ru>

В разделе «Газеты и журналы по подписке» забываете название «PALLIUM: паллиативная и хосписная помощь» (или подписной индекс издания ПР394). Появится обложка журнала и его название, кликаете на него, выбираете нужный вам период подписки и заполняете все необходимые данные для доставки. Остается только оплатить заказ любой из трех банковских карт: МИР, VISA или Mastercard.

**2**

**В любом отделении «Почта России»**

Подписаться на журнал вам поможет оператор. Обратитесь к нему и обязательно скажите, что хотите оформить подписку по электронному каталогу «Почта России». Это очень важно отметить. Сообщите ему название или индекс издания и желаемый период подписки.



**Журнал  
«PALLIUM: паллиативная  
и хосписная помощь»**

**Подписной индекс**

**ПР394**

