

<https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-2-57-66>



# Переносимость и безопасность сильных опиоидных анальгетиков у детей и подростков с инкурабельными онкологическими заболеваниями

Пшонкин А. В.<sup>1</sup>, Серкова И. В.<sup>1</sup>, Жуков Н. В.<sup>1,2</sup>, Щукин В. В.<sup>1</sup>, Полевиченко Е. В.<sup>2</sup>, Спиридонова Е. А.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева; ул. Саморы Машелы, д. 1, ГСП-7, г. Москва, Россия, 117997

<sup>2</sup> Российский национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова; ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, Россия, 117997

<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова; ул. Делегатская, 20, г. Москва, Россия, 127473

## Резюме

**Актуальность.** Одна из основных задач паллиативной медицинской помощи заключается в контроле боли у инкурабельного пациента. Назначение сильных опиоидных анальгетиков в качестве базового обезболивания у терминальных пациентов требует от лечащего врача понимания рисков развития нежелательных явлений, связанных с опиоидами. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, во всем мире существует проблема недооценки распространенности болевого синдрома и важности правильной анальгетической терапии у инкурабельных онкологических пациентов детского и подросткового возраста. **Цель.** Улучшение качества оказания паллиативной медицинской помощи детям и подросткам с инкурабельными онкологическими заболеваниями. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективно-проспективное исследование. В исследование с июня 2014 года по декабрь 2017 года было включено 400 пациентов в возрасте от 0 мес. до 20 лет с неизлечимыми злокачественными заболеваниями (медиана возраста 9 лет), из них мальчики 235 чел, девочки 165 чел. (экстракраниальные солидные образования – у 189 больных, опухоли ЦНС – 117 пациентов, гемобластозы – у 94 больных). Настоящее исследование одобрено Независимым этическим комитетом и утверждено Ученым советом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Протокол № 5 от 21 мая 2013 года). Обезболивание сильными опиоидными анальгетиками (морфина гидрохлорид, морфина сульфат или трансдермальная терапевтическая система с фентанилом) получало 227 (80%) детей и подростков

в возрасте 0–20 лет (медиана возраста 12 лет) из 284 пациентов с болевым синдромом. Дозы сильных опиоидных анальгетиков определялись согласно рекомендациям ВОЗ от 2012 года по ведению персистирующего болевого синдрома у детей. Для оценки степени тяжести нежелательных явлений (НЯ) при использовании сильных опиоидных анальгетиков (тошнота, рвота, запор, кожный зуд, задержка мочи, дыхательная недостаточность) использовалась градация от 1 до 5 по международной системе СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Опиоид-индуцированную гипералгезию и опиоид-индуцированную нейротоксичность оценивали по клиническим проявлениям (отсутствие или наличие симптома). **Результаты.** У 59 (26%) из 227 пациентов развились НЯ, связанные с назначением сильных опиоидных анальгетиков: запор 11,5% случаев, тошнота в 7,5% случаев, зуд в 4% случаев, задержка мочи в 2,2% случаев, опиоид-индуцированная гипералгезия в 0,44% случаев, опиоид-индуцированная нейротоксичность в 0,44% случаев. Дыхательной недостаточности при использовании сильных опиоидных анальгетиков нами отмечено не было. Регистрируемые НЯ в подавляющем большинстве случаев (у 95%) были легкой степени выраженности и не требовали прекращения терапии опиоидными анальгетиками. Из 284 пациентов у 281 (98,9%) была подобрана анальгетическая терапия с полным купированием болевого синдрома. **Заключение.** Применение сильных опиоидных анальгетиков безопасно и эффективно у детей и подростков с инкурабельными онкологическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** хронический болевой синдром, онкология, сильные опиоиды

**Для цитирования:** Пшонкин А.В., Серкова И.В., Жуков Н.В., Щукин В.В., Полевиченко Е.В., Спиридонова Е.А. Переносимость и безопасность сильных опиоидных анальгетиков у детей и подростков с incurable онкологическими заболеваниями. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2019;9(2): 57–66. <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-2-57-66>

**Для корреспонденции:** Пшонкин Алексей Вадимович, ул. Саморы Машелы, д. 1, ГСП-7, г. Москва, Россия, 117997; тел.: 8(495) 287-65-70, E-mail: alexey.pshonkin@fccho-moscow.ru

Получена: 11.04.2019. Принята к печати: 18.05.2019.

#### **Информация о финансировании и конфликте интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования не указан.

## Tolerability and safety of strong opioid analgesics in children and adolescents with incurable oncological diseases

Alexey V. Pshonkin<sup>1</sup>, Irina V. Serkova<sup>1</sup>, Nikolay V. Zhukov<sup>1,2</sup>, Vladislav V. Shukin<sup>1</sup>, Elena V. Polevichenko<sup>2</sup>, Elena A. Spiridonova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Samora Machel st., 1, GSP-7, Moscow, Russia, 117997

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; Ostrovityanov st., 1, Moscow, Russia, 117997

<sup>3</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Delegatskaya st., 20, Moscow, Russia, 127473

#### **Abstract**

**Relevance.** One of the basic tasks of palliative medical care is to control pain in an incurable patient. To administer strong opioid analgesics as basic pain management in terminal patients, a treating physician must understand the risk of opioid-related adverse effects. According to the World Health Organization, the occurrence of the pain syndrome and importance of correct analgesic therapy in children and adolescents with incurable oncological diseases are underestimated. **Purpose.** To improve the quality of palliative medical care provided to children and adolescents with incurable oncological diseases.

**Materials and methods.** A retrospective and prospective study was carried out. 400 patients with incurable oncological diseases aged 0 months to 20 years (median 9 years) were included into the study from June 2014 to December 2017, in particular, 235 boys and 165 girls (189 patients with extracranial solid tumors, 117 patients with CNS tumors and 94 patients with hemoblastoses). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Council of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncolo-

gy and Immunology (Protocol No. 5 dated May 21, 2013).

Of 284 patients with the pain syndrome, 227 (80%) of children and adolescents aged 0–20 years (median 12 years) used strong opioid analgesics (morphine hydrochloride, morphine sulfate and transdermal therapeutic system with fentanyl) for pain relief. Their dosage was set in accordance with WHO 2012 recommendations related to the management of persisting pain syndrome in children. To estimate the severity of adverse events (AE) when strong opioids were used (nausea, vomiting, constipation, skin itching, urinary retention and respiratory failure), the CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) displays Grades 1 through 5. Opioid-induced hyperalgesia and opioid-induced neurotoxicity were estimated by clinical signs (absence or presence of a symptom). **Results.** Of 227 patients, 59 (26%) patients had AE associated with the administration of strong opioid analgesics: 11.5% of cases for constipation, 7.5% cases for nausea, 4% of cases for pruritus, 2.2% of cases for urinary retention, 0.44% of cases for opioid-induced hyperalgesia, 0.44% of cases for opioid-induced neurotoxicity.

No respiratory failure was noted when strong opioid analgesics were used. In the majority of cases (95%), the registered AE were mild and required no termination of therapy with opioid analgesics. Of 284 pa-

tients, 281 (98.9%) underwent analgesic therapy with complete pain management. **Conclusion.** Strong opioid analgesics are safe and effective in children and adolescents with incurable oncological diseases.

**Key words:** *chronic pain syndrome, oncology, strong opioids*

**For citation:** Alexey V. Pshonkin, Irina V. Serkova, Nikolai V. Zhukov, Vladislav V. Shukin, Elena V. Polevichenko, Elena A. Spiridonova Tolerability and safety of strong opioid analgesics in children and adolescents with incurable oncological diseases. *Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2019; 9(2): 57–66. <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-2-57-66>

**For correspondence:** Pshonkin A. Vadimovich; Samora Machel st., 1, GSP-7, Moscow, Russia, 117997; phone: +7(495) 287-65-70, E-mail: alexey.pshonkin@fccho-moscow.ru

Received: 11.04.2019. Adopted for publication: 18.05.2019.

#### Information on funding and conflict of interest

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article. Source of funding is not specified

#### Введение

Во многих странах проблемы паллиативной медицинской помощи (ПМП) детям остаются нерешенными [1]. В последние годы в мире происходит развитие паллиативной помощи детям, в том числе и в Российской Федерации (РФ). Во многих регионах нашей страны организованы паллиативные койки в составе детских больниц, проводится обучение специалистов, оказывающих помощь инкурабельным детям, однако потребность в данном виде помощи и в ее специалистах значительно превышает возможности, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Проблема доступности ПМП – это проблема не только РФ, проведенное в 2011 году исследование показало доступность паллиативной помощи детям в мире [2]: развитую службу паллиативной помощи детям имели только 5,7% стран и не было вообще никакой деятельности по оказанию паллиативной помощи детям в 65,6% стран. В своем Глобальном атласе паллиативной помощи Connor S. & Sepulveda C. [3] показали, что 63 ребенка из каждых 100000 будут нуждаться в паллиативной помощи в конце жизни, в других исследованиях потребность ПМП была определена между 32 на 10000 населения [4] и 180 на 10000 населения детей [5].

Одной из основных проблем инкурабельного ребенка является болевой синдром. Несмотря на все существующие в настоящее время знания по купированию болевого синдрома, боль у детей часто не распознается, игнорируется или даже отри-

цается [6,7]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) низкая доступность базовых анальгетиков в большинстве стран мира приводит к тому, что каждый год десятки миллионов людей страдают от некупируемой боли как слабой, так и сильной интенсивности [8]. По данным ВОЗ 14 стран сообщили об отсутствии потребления опиоидных анальгетиков в период с 2006 по 2008 годы, а это означает, что в этих странах на момент исследования не существовало лекарств для лечения умеренной и сильной боли. В других 13 странах использовали опиоиды для лечения боли только у 1% всех пациентов с неизлечимыми онкологическими заболеваниями [8]. Проблема подбора анальгетической терапии у паллиативных пациентов является одной из ключевых в паллиативной медицине, особенно у онкологических пациентов как взрослого, так и детского возраста. Применение опиоидов для анальгезии у инкурабельных онкологических пациентов детского возраста является важнейшим фактором, позволяющим обеспечить эффективный контроль над болью [9]. Понимая основную задачу паллиативной медицины как обеспечение качества жизни у неизлечимого больного, возникает вопрос, насколько безопасны сильные опиоидные анальгетики в детском возрасте при неизлечимых онкологических заболеваниях. Цель настоящего исследования: провести анализ безопасности применения сильных опиоидных анальгетиков у инкурабельных онкологических больных детей.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в исследование, по нозологии основного заболевания.*Characterization of patients included into the study according to the nosology of the underlying disease*

Нозологическая группа	Количество пациентов			Возраст Медиана (min-max), лет
	Всего	Мальчики	Девочки	
<b>Гемобластозы (n=94)</b>				
Острый лимфобластный лейкоз	47	35	12	8 (0,5–20) лет
Острый миелобластный лейкоз	31	15	16	12 (1–20) лет
Миелодиспластический синдром	2	0	2	5 (2–8) лет
Неходжкинские лимфомы	12	11	1	13 (2–19) лет
Другие	2	1	1	6 (2–10) лет
<b>Опухоли ЦНС (n=117)</b>				
Астроцитомы	22	11	11	11 (2–20) лет
Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль ЦНС (АТРО ЦНС)	10	4	6	2 (1–4) года
Примитивная <b>нейроэктодермальная опухоль (ПНЕО)</b>	4	3	1	5 (3,5–20) лет
Глиобластомы внестволовой локализации	10	9	1	7 (3–20) лет
Опухоли ствола головного мозга	23	11	12	6 (2–20) лет
Медуллобластомы	17	10	7	3 (1–20) лет
Эпендимомы	22	11	11	7 (1–20) лет
Другие	9	7	2	9 (4–20) лет
<b>Экстракраниальные солидные новообразования (n=189)</b>				
Рабдомиосаркома	19	12	7	5 (1–18) лет
Меланома	5	4	1	3 (1–20) лет
Нейробластома	33	18	15	2 (0–14) лет
Опухоли из оболочек периферических нервов	5	3	2	9 (3–18) лет
Опухоли печени	10	4	6	4 (1–19) лет
Опухоли почки	10	5	5	2 (1–14) лет
Остеосаркома	46	26	20	12 (6–20) лет
Саркома Юинга	29	20	9	13 (1–20) лет
Рабдоидные опухоли	11	5	6	1 (0–6) лет
Другие ЗНО	21	11	10	6 (1–12) лет

**Материалы и методы**

С июня 2014 года по декабрь 2017 года в рамках исследования по оптимизации ведения хронического болевого синдрома у инкурабельных детей и подростков с онкологическими заболеваниями, выполняемого в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, проводилась оценка переносимости и безопасности применения сильных опиоидных анальгетиков. Настоящее исследование одобрено Независимым

этическим комитетом и утверждено Ученым советом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Протокол № 5 от 21 мая 2013 года).

В исследование было включено 400 пациентов в возрасте от 0 мес. до 20 лет с неизлечимыми злокачественными заболеваниями (медиана возраста 9 лет), из них мальчики 235 чел, девочки 165 чел. Спектр злокачественных заболеваний, имевшихся у детей нашей когорты, представлен в таблице 1.

**Таблица 2.** Сильные опиоидные анальгетики, применяемые в исследовании.*Strong opioid analgesics used during the study*

Группа препаратов	Название препарата по МНН
Сильные опиоидные анальгетики короткого действия	Морфина гидрохлорид
Сильные опиоидные анальгетики пролонгированного действия	Морфина сульфат Трансдермальная терапевтическая система с фентанилом

**Таблица 3.** Методы оценки интенсивности болевого синдрома у детей различного возраста.*Methods estimating the intensity of pain syndrome in children of various age*

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

**Таблица 4.** Клинические проявления опиоид индуцированной гипералгезии и опиоид-индуцированная нейротоксичность*Clinical manifestations of opioid-induced hyperalgesia and opioid-induced neurotoxicity.*

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

Сильные опиоидные анальгетики [6], применяемые для обезболивания в рамках исследования, представлены в таблице 2. Дозы сильных опиоидных анальгетиков, применяемые для анальгетической терапии, определялись согласно рекомендациям ВОЗ от 2012 года по ведению персистирующего болевого синдрома у детей [6]. В случае невозможности купировать болевой синдром сильными опиоидами, применялись инвазивные методы обезболивания: абляция плечевого сплетения, установка имплантируемой порт-системы для введения морфина гидрохлорида в эпидуральное пространство.

Для оценки степени выраженности боли у детей и подростков применялись специальные шкалы, адаптированные к возрасту (табл. 3)

С помощью данных шкал интенсивность боли разделялась на три вида: слабую, умеренную и сильную. Все применяемые шкалы унифицированы по оценке боли от 0 до 10 баллов, где интенсивность боли, оцениваемая от 0 до 3-х баллов – это

слабая боль, от 3 до 6 баллов – умеренная боль и от 7 баллов и выше оценивается как сильная боль.

Для оценки степени тяжести нежелательных явлений (НЯ) при использовании сильных опиоидных анальгетиков мы использовали градацию от 1 до 5 по международной системе СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [10], разработанной в Национальном институте рака США (National Cancer Institute, USA) в 2010 году. По этим критериям нами оценивались такие НЯ, как тошнота, рвота, запор, кожный зуд, задержка мочи, дыхательная недостаточность.

Опиоид-индуцированную гипералгезию и опиоид-индуцированную нейротоксичность оценивали не по степени тяжести, а по клиническим проявлениям (отсутствие или наличие симптома) представленным в таблице 4. В исследовании мы использовали следующие определения:

- Опиоид-индуцированная гипералгезия – состояние ноцицептивной сенситизации, вызванная воздействием опиоидов [11];

**Таблица 5.** Спектр всех нежелательных явлений сильных опиоидов у детей и подростков с ЗНО, страдавших сильным болевым синдромом  
*Specter of all adverse events occurred in the administration of strong opioids in children and adolescents with malignant tumors and strong pain syndrome*

Нежелательное явление	Количество пациентов	% от общего числа больных, получавших терапию сильными опиоидами (n=227)
Тошнота/рвота	17	7,5
Кожная токсичность (зуд)	9	4
Запор	26	11,5
Задержка мочи	5	2,2
Дыхательная недостаточность	0	0
Опиоид-индуцированная гипералгезия	1	0,44
Опиоид-индуцированная нейротоксичность	1	0,44
Всего	59	26%

– Опиоид-индуцированная нейротоксичность – широкий спектр симптомов от легкой дисфории до галлюцинаций на фоне терапии опиоидами [12].

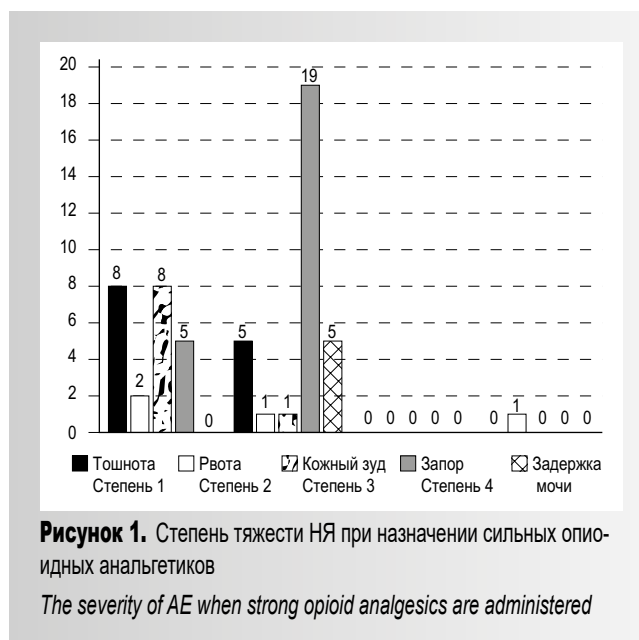
Статистический анализ проведен с использованием программы «Statisticaversion 7.0», «MicrosoftExcel 2007», статистического пакета «Statisticaversion 8.0», (StatSoft, США).

**Результаты**

284 (71%) из 400 пациентов потребовали назначения анальгетической терапии. Получали сильные опиоидные анальгетики 227 (80%) пациентов из 284, нуждающихся в интенсивной обезболивающей терапии.

Мы провели исследование частоты и степени выраженности НЯ в группе пациентов, страдавших выраженным болевым синдромом и получающих в связи с этим сильные опиоиды. Результаты анализа профиля безопасности сильных опиоидных анальгетиков, используемых в паллиативной помощи детям и подросткам с онкологическими заболеваниями, представлены в таблице 5.

Сильные опиоидные анальгетики (морфина гидрохлорид, морфина сульфат, трансдермальная терапевтическая система с фентанилом) для купирования болевого синдрома получали 227 детей и подростков в возрасте 0–20 лет (медиана возраста 12 лет). У 59 (26%) пациентов развились НЯ, связанные с назначением сильных опиоидных



анальгетиков. Регистрируемые НЯ в подавляющем большинстве случаев были легкой степени выраженности и не требовали прекращения терапии опиоидными анальгетиками (рис. 1).

Наиболее распространённые проблемы, которые мы наблюдали на фоне назначения сильных опиоидов, были представлены угнетением моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде запора, тошнотой, рвотой и задержкой мочи. Необходимо отметить, что практически у всех больных тошнота и рвота купировались назначением антагонистов

**Таблица 6.** Степень тяжести побочных эффектов сильных опиоидных анальгетиков в исследовании*The severity of adverse events from strong opioid analgesics during the study*

Нежелательное явление	Количество пациентов			
	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Тошнота	8	5	0	0
Рвота	2	1	0	1
Кожная токсичность (зуд)	8	1	0	0
Дыхательная недостаточность	0	0	0	0
Запор	5	19	0	0
Задержка мочи	0	5	0	0
Опиоид-индуцированная гипералгезия	1			
Опиоид-индуцированная нейротоксичность	1			
Всего пациентов с побочными эффектами	59			

**Таблица 7.** Инвазивные методики обезболивания, применяемые в исследовании*Invasive methods of anesthesia used during the study.*

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

5HT<sub>3</sub>-серотониновых рецепторов в возрастной дозировке. Кожный зуд купировался назначением анксиолитиков. При развитии задержки мочи всем детям устанавливались мочевые катетеры, а обезболивание сильными опиоидами не отменялось. Ни у одного из пациентов, получавших сильные опиоиды, мы не встретили угнетения дыхания в виде острой дыхательной недостаточности. Результаты анализа степени тяжести НЯ, связанные с применением сильных опиоидных анальгетиков в исследуемой группе пациентов представлены в таблице 6.

Тяжесть НЯ при применении сильных опиоидных анальгетиков у 56 пациентов (94,9%) при правильном медицинском сопровождении не являлась клинически значимой на фоне течения основного инкурабельного онкологического заболевания и не требовала их отмены.

Трем пациентам проводились инвазивные методы обезболивания (табл. 7). У двух пациентов (0,7%) из 227 в связи с развившимися НЯ пришлось отменять сильный опиоидный анальгетик и применить инвазивные методы обезболивания для купирования выраженного болевого синдрома. У одного пациента из-за локализации опухолевого процесса был крайне высокий прогнозируемый риск развития осложнений при назначении сильных опиоидов в стандартных дозировках (морфина гидрохлорид подкожно или внутривенно) и невозможность из-за кахексии применять ТТС с фентанилом.

Пациентка Л.А., 17 лет, с прогрессирующей альвеолярной рабдомиосаркомой кисти и предплечья имела неконтролируемый эметогенный эффект при назначении сильных опиоидов для купирования сильного болевого синдрома в области предплечья. При-

менение современных методов купирования тошноты и рвоты, таких, как назначение антагонистов 5HT<sub>3</sub>-серотониновых рецепторов (ондансетрон в разовой дозе 0,15 мг/кг (не более 8 мг) 3 раза в день) в комбинации с глюкокортикостероидами (дексаметазон 0,15 мг/кг 2 раза в сутки), было не эффективно при введении даже минимальных доз морфина гидрохлорида (0,05 мкг/кг). Данной пациентке была выполнена радиочастотная абляция плечевого сплетения на стороне поражения в связи с тем, что не было возможности контролировать боль консервативно, это позволило полностью купировать болевой синдром. В дальнейшем пациентка получала комбинацию НПВС (ибупрофен в дозе 300 мг каждые 8 ч) и адъювантов (габапентин 300 мг каждые 8 часов внутрь).

У пациента З.С., 16 лет, с инкурабельной десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью забрюшинного пространства интенсивный абдоминальный болевой синдром (по шкале ВАШ оценен на 8–9 баллов) возник на фоне прогрессирования основного заболевания с массивным поражением органов брюшной полости, инвазией диафрагмы, вовлечением в процесс стенок желудка, разрушением поджелудочной железы. Массивное поражение органов брюшной полости делало невозможным пероральный прием сильных опиоидных анальгетиков в виду высокого риска возможных осложнений при их назначении (угнетение моторики ЖКТ, мочевыводящих путей). Наличие опухолевой интоксикации с кахексией исключало возможность использования трансдермальных терапевтических систем с фентанилом. Для достижения адекватной анальгезии было принято решение об использовании инвазивного метода обезболивания – установки имплантируемой порт-системы для введения морфина гидрохлорида в эпидуральное пространство в дозе 500 мкг/сут. После применения инвазивных методик обезболивания интенсивность боли, оценённой по шкале ВАШ, была 0 баллов.

Пациент А.С., 18 лет, имел массивное метастатическое поражение без первично выявленного очага нижних шейных, всех грудных и первых двух поясничных позвонков. На фоне высоких доз сильных опиоидных препаратов (комбинация препаратов пролонгированного и короткого действия – трансдермальной терапевтической системы с фентанилом в дозе 150 мкг/час и морфина гидрохлорида 60 мг/сутки) возникла опиоид-индуцированная гипералгезия. Ввиду недостаточной эффективности консервативных методов обезболивания, пациент оценивал

боль на 7 баллов по шкале ВАШ, и непереносимости сильных опиоидов (развитие опиоид-индуцированной гипералгезии) так же, как в случае пациента З.С., было принято решение об установке имплантируемой порт-системы для введения морфина гидрохлорида в эпидуральное пространство. После проведения данного вида обезболивания интенсивность боли у данного пациента при оценке по шкале ВАШ составляла 0–1 балл, проявлений опиоид-индуцированной гипералгезии не было при применении инвазивных методов введения морфина гидрохлорида.

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

У 281 (98,9%) из 284 пациентов была подобрана анальгетическая терапия с полным купированием болевого синдрома. Три пациента в последние дни жизни были переведены на ИВЛ с целью седации в связи с недостаточной эффективностью проводимой консервативной анальгетической терапии, включающей назначение сильных опиоидов в комбинации с НПВС (ибупрофен, парацетамол) и адъювантной терапией (габапентин, прегабалин, амитриптилин), необходимой для купирования нейропатического компонента болевого синдрома. Паллиативная седация может быть назначена пациенту, у которого прогрессирование опухоли причиняет физические страдания, в случае невозможности подобрать адекватное обезболивание [13].

### Обсуждение полученных результатов

В настоящее время существуют международные рекомендации ВОЗ по ведению хронического болевого синдрома у детей от 2012 года [6], в РФ 1 декабря 2016 года были приняты Клинические рекомендации по ведению болевого синдрома у детей, нуждающихся в паллиативной помощи [14]. Наряду с этими рекомендациями продолжают публиковаться исследования по ведению болевого синдрома у детей, результаты которых позволяют эффективнее бороться с болью. Однако, хотя и были достигнуты значительные успехи в борьбе с болью в паллиативной педиатрии, очевидно, что все еще существуют значительные пробелы, например с точки зрения доказательной базы, постоянной по-



требности в образовании и обучении специалистов, доступа к необходимым лекарственным препаратам. Оптимизация ведения болевого синдрома у паллиативных детей – это задача как междисциплинарного, так и международного взаимодействия [15]. В своей работе мы показали хорошую переносимость пациентами сильных опиоидных анальгетиков, что соответствует данным зарубежных коллег, по результатам исследований которых, частота встречаемости депрессии дыхания на фоне применения сильных опиоидов в детском и подростковом возрасте была менее чем в 1,5% случаев применения морфина гидрохлорида [16].

### Заключение

Применение сильных опиоидных препаратов у онкологических инкурабельных детей и подростков безопасно, эффективно и практически не приводит к развитию НЯ, требующих отмены препаратов данной группы. Благодаря своевременному назначению анальгетиков 98,4% детей, у которых на фоне прогрессирования опухоли возникла боль, были полностью обезболены. При необходимости у детей и подростков можно использовать инвазивные методы анальгезии для достижения полного купирования болевого синдрома.

### Литература/ References

1. Downing J., Marston J., Boucher S. Children's palliative care in Africa. *Australian Journal of Cancer Nursing*, Dec 2010; 11:(2): 3–6, 8–10.
2. Knapp C., Woodworth L., Wright M., Downing J., Drake R., Fowler-Kerry S., Hain R. and Marston J. Pediatric palliative care provision around the world: A systematic review. *Pediatr. Blood Cancer*. 2011; 57: 361–368. doi:10.1002/pbc.23100
3. Connor S., Sepulveda C. *Global Atlas Of Palliative Care At The End Of Life, Worldwide Palliative Care Alliance*, London, UK (2014).
4. Fraser L., Hain R., Norman P., Aldridge J., McKinney P., Parslow R., Rising national prevalence of life-limiting conditions in children in England. *Pediatrics*, 2012; 129(4): e923–e929 DOI: 10.1542/peds.2011–2846
5. Connor S., Sisimayi C. *Assessment Of The Need For Palliative Care For Children: Three Country Report: South Africa, Kenya And Zimbabwe*, UNICEF/ICPCN, London, UK (2013).
6. *World Health Organisation. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses*. WHO, Geneva, Switzerland (2012).
7. Srouji R., Ratnapalan S., Schneeweiss S., Review article: pain in children: assessment and nonpharmacological management. *Int J Pediatr*, 2010; doi: 10.1155/2010/474838 (2010).
8. *HRW. Global State of Pain Treatment Access to Medicines and Palliative Care*. Human Rights Watch, USA (2011).
9. Friedrichsdorf S., Giordano J., Desai Dakoji K., Warmuth A., Daughtry C., Schulz A. Chronic Pain in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment of Primary Pain Disorders in Head, Abdomen, Muscles and Joints. *Children (Basel, Switzerland)*, 2016; 3(4): 42 doi:10.3390/children3040042
10. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0* [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50)
11. Silverman S., Hansen H., Lee M., Patel V., Manchikanti L. A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. *Pain Physician*, 2011; 14:145–161
12. Mercadante S., Portenoy R. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. *J. Pain Symptom Manage*, 2001; 21(2):144–50
13. Angheliescu D.L., Hamilton H., Faughnan, L.G., Johnson, L.M., & Baker, J.N. Pediatric palliative sedation therapy with propofol: recommendations based on experience in children with terminal cancer. *Journal of palliative medicine*. 2012; 15(10): 082–1090. doi:10.1089/jpm.2011.0500
14. *Болевой синдром (БС) у детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации*, 2016. *Clinical Guidelines. Pain syndrome at children requiring palliative medical care 2016* (in Russian) [https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/033/838/original/Клинические\\_рекомендации\\_обезболивание\\_%28дети%29.pdf?1486656584](https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/033/838/original/Клинические_рекомендации_обезболивание_%28дети%29.pdf?1486656584).
15. Drake R., Anderson B.J., Anker J.N. and Zernikow B. Managing persisting pain in children with medical illnesses: another frontier unexplored. *Paediatr. Anaesth.*, 2013; 23: 381–4. doi:10.1111/pan.12141
16. Whittaker M.R. Opioid use and the risk of respiratory depression and death in the pediatric population. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics: JPPT: the official journal of PPAG*. 2013; 18(4): 269–276. doi:10.5863/1551–6776–18.4.269

## Авторы

<p><b>ПШОНКИН</b> <b>Алексей Вадимович</b> <i>Alexey V. PSHONKIN</i></p>	<p>Врач детский онколог, гематолог, зав. отд. стационара кратковременного лечения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ; ул. Саморы Машелы, д. 1, ГСП-7, г. Москва, Россия, 117997; тел.: (495) 287–65–70, E-mail: alexey.pshonkin@fccho-moscow.ru</p> <p><i>Pediatric oncologist, hematologist, head of short-term treatment department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev; Samora Machel st., 1, GSP-7, Moscow, Russia, 117997; phone: +7(495) 287–65–70, E-mail: alexey.pshonkin@fccho-moscow.ru</i></p>
<p><b>СЕРКОВА</b> <b>Ирина Владимировна</b> <i>Iruna V. SERKOVA</i></p>	<p>Врач детский онколог, отделение стационара кратковременного лечения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ; ул. Саморы Машелы, д. 1, ГСП-7, г. Москва, Россия, 117997; тел.: 8(495) 287–65–70,</p> <p><i>Pediatric oncologist short-term treatment department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev; Samora Machel st., 1, GSP-7, Moscow, Russia, 117997; phone: +7(495) 287–65–70, E-mail: info@fnkc.ru</i></p>
<p><b>ЖУКОВ</b> <b>Николай Владимирович</b> <i>Nikolay V. ZHUKOV</i></p>	<p>Доктор медицинских наук., профессор, руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ; ул. Саморы Машелы, д. 1, ГСП-7, г. Москва, Россия, 117997; тел.: 8(495) 287–65–70</p> <p><i>Dr. Sci.(Med.), Professor, Head of Multidisciplinary Oncology Department National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev.; Samora Machel st., 1, GSP-7, Moscow, Russia, 117997; phone: +7(495) 287–65–70; E-mail: info@fnkc.ru</i></p>
<p><b>ЩУКИН</b> <b>Владислав Владимирович</b> <i>Vladislav V. SHUKIN</i></p>	<p>Кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации с операционным блоком, «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ; ул. Саморы Машелы, д. 1, ГСП-7, г. Москва, Россия, 117997; тел.: 8(495) 287–65–70,</p> <p><i>Cand. Sci.(Med.), head of the of anesthesiology and intensive care Department National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev.; Samora Machel st., 1, GSP-7, Moscow, Russia, 117997; phone: +7(495) 287–65–70, E-mail: info@fnkc.ru</i></p>
<p><b>ПОЛЕВИЧЕНКО</b> <b>Елена Владимировна</b> <i>Elena V. POLEVICHENKO</i></p>	<p>Доктор медицинских наук., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, Россия, 117997; E-mail: ims@rsmu.ru, тел.: 8(495)434–47–76. Главный внештатный детский специалист по паллиативной помощи Минздрава России. Член правления Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи; ул. Ефремова, 22, г. Москва, Россия, 119048; E-mail: info@pro-hospice.ru, тел.: 8 (495) 545–58–95</p> <p><i>Dr. Sci.(Med.), Professor of the Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); Ostrovityanov st., 1, Moscow, Russia, 117997; E-mail: ims@rsmu.ru, phone: +7(495)434–47–76. Chief Expert on Child Palliative Care of the Ministry of Health of Russian Federation. Executive committee member of Hospice Care Professionals Assotiation; Efremova st., 22, Moscow, Russia, 119048; E-mail: info@pro-hospice.ru, phone: +7 (495) 545–58–95</i></p>
<p><b>СПИРИДОНОВА</b> <b>Елена Александровна</b> <i>Elena A. SPIRIDONOVA</i></p>	<p>Доктор медицинских наук., профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; ул. Делегатская, 20, г. Москва, Россия, 127473; E-mail: mail@msmsu.ru, тел: 8(495) 631–25–44. Главный научный секретарь «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ; ул. Саморы Машелы, д. 1, ГСП-7, г. Москва, Россия, 117997; тел.: (495) 287–65–70</p> <p><i>Dr. Sci.(Med.), Professor of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Delegatskaya st., 20, Moscow, Russia, 127473; E-mail: mail@msmsu.ru, phone: +7 (495) 631–25–44. Chief executive secretary National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev; Samora Machel st., 1, GSP-7, Moscow, Russia, 117997; phone: +7(495) 287–65–70; E-mail: info@fnkc.ru</i></p>