



## Применение опиоидных анальгетиков для лечения болевого синдрома при злокачественных новообразованиях: доказательные рекомендации ЕАРС

Augusto Caraceni\*, Geoffrey Hanks\*, Stein Kaasa\*, Michael I Bennett, Cinzia Brunelli, Nathan Cherny, Ola Dale, Franco De Conno, Marie Fallon, Magdi Hanna, Dagny Faksveg Haugen, Gitte Juhl, Samuel King, Pel Klepstad, Eivor A Laugsand, Marco Maltoni, Sebastiano Mercadante, Maria Nabal, Alessandra Pigni, Lukas Radbruch, Colette Reid, Per Sjogren, Patrick C Stone, Davide Tassinari, Giovambattista Zeppetella, для Европейской совместной комиссии по исследованиям в области паллиативной помощи European Palliative Care Research Collaborative; EPCRC), от имени Европейской ассоциации паллиативной помощи (European Association for Palliative Care; EAPC)

В настоящем обзоре представлена обновленная версия рекомендаций Европейской ассоциации паллиативной помощи (ЕАРС) по применению опиоидов для лечения болевого синдрома у пациентов со злокачественными новообразованиями. В ходе обновления, предпринятого Европейской совместной комиссией по исследованиям в области паллиативной помощи (EPCRC), предшествующие рекомендации ЕАРС были пересмотрены в сравнении с другими доступными на сегодняшний день руководствами, после чего международная группа экспертов сформулировала согласительные положения. Обновленные рекомендации затрагивают несколько проблем, каждая из которых прорабатывалась сотрудниками, выполнявшими систематический обзор литературы согласно общепринятой методологии. Рекомендации были составлены коллективом авторов на основании анализа данных систематических обзоров и экспертной оценки этих сведений с последующим одобрением советом директоров ЕАРС. Руководство содержит 16 доказательных рекомендаций, созданных в соответствии с Системой разработки, оценки и экспертизы степени обоснованности клинических рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; GRADE).

Lancet Oncol 2012; 13: e58–68

\*Эти авторы внесли равный вклад в работу над статьей

**Palliative Care, Pain Therapy and Rehabilitation, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Милан, Италия** (Prof A Caraceni MD, C Brunelli ScD, A Pigni MD); **Department of Palliative Medicine, Bristol Haematology & Oncology Centre, University of Bristol, Бристоль, Великобритания** (Prof G Hanks DSc (Med), S King MRCP, C Reid MD); **Department of Cancer Research and Molecular Medicine, Faculty of Medicine** (Prof A Caraceni, Prof S Kaasa MD, E A Laugsand MD), и **European Palliative Care Research Centre (PRC), Department of Circulation and Medical Imaging** (Prof O Dale MD, P Klepstad MD) и **Department of Cancer Research and Molecular Medicine** (D F Haugen PhD), **Norwegian University of Science and Technology (NTNU), Тронхейм, Норвегия**; **Department of Oncology** (Prof S Kaasa), и **Department of Anesthesiology and Emergency Medicine** (P Klepstad), **St Olav University Hospital, Тронхейм, Норвегия**; **Leeds Institute of Health Sciences, University of Leeds, Лидс, Великобритания** (Prof M I Bennett MD); **Department of Oncology, Shaare Zedek Medical Centre, Иерусалим, Израиль** (Prof N Cherny MD); **European Association of Palliative Care, Милан, Италия** (F De Conno MD); **St Columbia's Hospice, University of Edinburgh, Эдинбург, Великобритания** (Prof M Fallon MD); **Analgesics and Pain Research Unit, King's College London, Лондон, Великобритания** (M Hanna FCA); **Regional Centre of Excellence for Palliative Care, Western Norway, Haukeland University Hospital, Берген, Норвегия** (D F Haugen);

### Введение

Умеренный и выраженный болевой синдром у пациентов со злокачественными новообразованиями – часто встречающееся состояние, регистрируемое в 70–80% случаев при распространенном заболевании. Существующие на сегодняшний день средства и имеющиеся знания позволяют облегчить боль у большинства онкологических пациентов<sup>1</sup>, однако результаты опросов и наблюдательных исследований показывают, что многие больные испытывают вызывающую беспокойство или выраженную боль, не получая при этом адекватного обезболивания<sup>2</sup>.

Обоснованное применение опиоидных анальгетиков – ключевой фактор купирования болевого синдрома у онкологических пациентов, однако данные исследований, которые могли бы поддержать применение этих средств в клинической практике, чрезвычайно ограничены. Существует так называемая лестница обезболивания – ключевая идея рекомендаций ВОЗ 1996 г. по лечению боли у онкологических пациентов<sup>3</sup>, согласно которой выбор анальгетиков определяется выраженностью болевого синдрома. Методика ВОЗ принята во всем мире, однако отсутствие обновленных результатов исследований, знаний и недоступность опиоидов препятствуют эффективному лечению болевого синдрома у пациентов с онкологическими заболеваниями<sup>2–4</sup>.

Проведение рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) у онкологических пациентов с болевым синдромом сопряжено с рядом трудностей<sup>5</sup>. Отсутствие убедительных доказательств, полученных в ходе РКИ, могли бы компенсировать экспертный консенсус и клинические рекомендации, поскольку купирование болевого синдрома у онкологических пациентов – это прерогатива специалиста, однако большую часть меди-

цинской помощи оказывают неспециалисты. Исследовательская сеть ЕАРС опубликовала свои первые клинические рекомендации по использованию морфина и других опиоидов при болевом синдроме у пациентов со злокачественными новообразованиями в 1996 г.<sup>6</sup>; обновленная версия увидела свет в 2001 г.<sup>7</sup> В настоящем обзоре представлены дальнейшие исследования, выполненные для усиления диапазона рекомендаций ЕАРС посредством применения строгой методологии, основанной на доказательствах.

### Разработка рекомендаций

Всеобъемлющий список релевантных тем по применению опиоидов для лечения боли у онкологических пациентов был составлен на основании сравнения предыдущих рекомендаций ЕАРС с другими доступными руководствами по купированию болевого синдрома при злокачественных новообразованиях. На основании изучения этого списка в рамках формализованного процесса достижения консенсуса эксперты сформулировали 30 практических клинических вопросов, обобщенных в 22 темах<sup>8,9</sup>. Последующая разработка рекомендаций осуществлялась в соответствии с Системой разработки, оценки и экспертизы степени обоснованности клинических рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; GRADE)<sup>10–13</sup>.

Каждая из 22 тем была предложена группе сотрудников, выполнявших систематический обзор по стандартизированной методике (см. приложение). Результаты были представлены в Бристолье (Великобритания) на Пятой конференции по применению опиоидных анальгетиков, проходившей 8–9 февраля 2010 г. С тех пор опубликовано 19 обзоров<sup>14–32</sup>. По каждой теме был определен профиль доказательств в отношении каждого исследуемого исхода.

**Palliative Care Unit, Department of Anaesthesia, Copenhagen University Hospital Herlev, Герлев, Дания** (G Juhl MD); **Department of Medical Oncology, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Медола, Италия** (M Maltoni MD); **Anaesthesia and Intensive Care Unit, Pain Relief and Palliative Care Unit, La Maddalena Cancer Centre, Палермо, Италия** (S Mercadante MD); **Department of Anaesthesia and Intensive Care, Palliative Medicine, University of Palermo, Палермо, Италия** (S Mercadante); **Palliative Care Supportive Team, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Лерида, Испания** (M Nabal MD); **Department of Palliative Medicine, University Hospital Bonn, Бонн, Германия** (Prof L Radbruch MD); **Multidisciplinary Pain Centre, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Копенгаген, Дания** (Prof P Sjogren MD); **Population Health Sciences and Education, St George's University of London, Лондон, Великобритания** (P C Stone MD); **Supportive and Palliative Care Unit, Department of Oncology, City Hospital, Римини, Италия** (D Tassinari MD); **и Patient Services, St Clare Hospice, Гастингвуд, Великобритания** (G Zepelletella FRCP)

Адрес для корреспонденции: Prof Augusto Caraceni, Palliative Care, Pain Therapy, and Rehabilitation Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, via Venezian 1, 20133 Milan, Italy [augusto.caraceni@istitutotumori.mi.it](mailto:augusto.caraceni@istitutotumori.mi.it)

Более подробная информация о системе GRADE доступна по ссылке <http://www.gradeworkinggroup.org/>

Приложение доступно онлайн

Обзор применения опиоидных анальгетиков<sup>32</sup> и их комбинаций при печеночной недостаточности<sup>31</sup> не предоставил доказательств надлежащего качества, поэтому эти проблемы не рассматриваются в настоящем руководстве. Предпринятый нами обзор литературы по лечению запоров, вызванных приемом опиоидов, полностью совпадает с Кокрановским обзором<sup>33</sup> и не публиковался. Применение кетамина также не описано в рекомендациях, поскольку эта тема не была полностью проработана в связи с отсутствием необходимых ресурсов. Таким образом, коллектив авторов включил в настоящую статью 16 рекомендаций на основании профиля доказательности, модифицированного с учетом индивидуальных заключений и оценок. Рекомендации были направлены Научно-консультативному совету Европейской совместной комиссии по исследованиям в области паллиативной помощи (EPCRC), совету директоров Европейской ассоциации паллиативной помощи (EAPC) и всем сотрудникам для отзывов и внесения необходимых изменений. После получения замечаний авторский коллектив отредактировал рекомендации и направил их всем членам группы для комментариев и окончательного одобрения.

В настоящей статье и сопутствующих публикациях мы использовали термины «опиоиды II степени» и «опиоиды III степени» для дифференциации препаратов с низкой мощностью (кодеин и трамадол) и сильнодействующих средств, прототипом которых является морфин. Эти термины напрямую связаны с лестницей обезболивания онкологических пациентов ВОЗ и понятны широкому кругу врачей.

Хотя в системе GRADE предусмотрен анализ «затраты–эффективность», также имеется возможность преобратить эту характеристику<sup>10–13</sup>. Мы решили не использовать фармакоэкономический анализ в связи с его неудовлетворительной общей ценностью и специфической потребностью в одобрении и адаптации его результатов на местном уровне.

**Таблица 1. Опиоиды II степени\* по классификации ВОЗ для контроля умеренно выраженного болевого синдрома у онкологических пациентов, ранее не получавших опиоиды**

Характеристики и комментарии	
Кодеин	Применяется только на II степени в качестве монотерапии или в комбинации с парацетамолом; не рекомендуется применение в дозах $\geq 360$ мг в сутки
Трамадол	Применяется только на II степени в качестве монотерапии или в комбинации с парацетамолом; не рекомендуется применение в дозах $\geq 400$ мг в сутки
Гидрокодон	Применяется только на II степени; в некоторых странах используется в качестве замены кодеину
Оксикодон	При назначении в низких дозах ( $\leq 20$ мг в сутки) считается препаратом II степени; применяется в качестве монотерапии или в комбинации с парацетамолом
Морфин	При назначении в низких дозах ( $\leq 30$ мг в сутки) считается препаратом II степени
Гидроморфон	При назначении в низких дозах ( $\leq 4$ мг в сутки) считается препаратом II степени

\* По оригинальной классификации – слабые опиоиды.

## Рекомендации EAPC

### Рекомендации по применению опиоидов II степени по классификации ВОЗ

#### Результаты

Опиоиды II степени (таблица 1) традиционно используют для лечения умеренно выраженного болевого синдрома у онкологических пациентов. По данным систематического обзора, кодеин и трамадол более эффективны по сравнению с плацебо<sup>15</sup>. Анальгетический эффект парацетамола в сочетании с кодеином продемонстрирован в ходе РКИ, посвященного сравнению монотерапии кодеином в дозе 150 мг и комбинированной терапии кодеином 60 мг и парацетамолом 600 мг; также установлено, что применение этой комбинации четыре раза в сутки столь же эффективно и безопасно, как и применение кодеина два раза в сутки.

Лишь одно прямое сравнительное РКИ опиоидов II степени показало отсутствие различий в эффективности трамадола, комбинации кодеина с парацетамолом и гидрокодона с парацетамолом; однако применение трамадола ассоциировалось с большим числом побочных эффектов<sup>35</sup>. При сравнении трамадола с морфином в рамках отдельного РКИ<sup>36</sup> продемонстрирована предсказуемо большая эффективность, но также и большее число побочных эффектов на фоне приема последнего. Использованию опиоидов II степени по методике ВОЗ посвящены три исследования<sup>37–39</sup>, имевших значительные методологические недостатки, невысокую статистическую мощность и систематическую ошибку отбора. В целом ограниченные данные, полученные в процессе этих исследований, свидетельствуют о целесообразности назначения низких доз пероральной формы морфина пациентам, ранее не получавшим опиоиды, и о том, что у некоторых пациентов эффект купирования болевого синдрома может быть лучше эффекта, достигнутого с помощью анальгетиков II степени. Доказательств, что начало терапии опиоидами II степени позволяет улучшить контроль боли у онкологических пациентов, в настоящее время не существует; однако это положение справедливо для препаратов III степени (см. таблицу 1).

### Рекомендации по применению опиоидов II степени по классификации ВОЗ

У пациентов с болевым синдромом легкой или средней степени тяжести, а также при недостаточном контроле выраженности боли на фоне приема парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), назначаемых перорально на регулярной основе, добавление пероральных форм опиоидов II степени (например, кодеина или трамадола; см. таблицу 1) может способствовать достижению удовлетворительного уровня обезболивания при отсутствии причиняющих беспокойство нежелательных эффектов. В качестве альтернативы кодеину или трамадолу могут быть назначены опиоиды III степени в низких дозах (морфин или оксикодон; см. таблицу 1). Данные исследования позволяют сформулировать слабую рекомендацию

для начала терапии опиоидами II ступени в этой клинической ситуации.

### Рекомендации по применению опиоидов III ступени по классификации ВОЗ

#### Результаты

Прототипом опиоидных анальгетиков является морфин. В течение 25 лет пероральная форма морфина служила препаратом первого выбора для лечения болевого синдрома средней и тяжелой степени у онкологических пациентов. Морфин по-прежнему остается средством первого выбора, что объясняется не столько его преимуществами в отношении эффективности, сколько широкой осведомленностью о препарате, его доступностью и стоимостью.

В последние годы разработаны многочисленные новые формы старых опиоидов – оксикодон, гидроморфон и фентанил и улучшена доступность различных опиоидов во всем мире.

Данные двух систематических обзоров свидетельствуют в поддержку применения пероральной формы морфина для купирования боли у онкологических пациентов<sup>14,40</sup>. Один систематический обзор применения оксикодона содержит обновленные данные более раннего обзора и метаанализа<sup>19</sup>; еще один обзор свидетельствует в поддержку применения гидроморфона<sup>20</sup>. Эти обзоры включают девять рандомизированных исследований, посвященных сравнению пероральных форм морфина, оксикодона и гидроморфона, и содержат данные 654 пациентов. Восемь обзоров были спланированы как исследования для доказательства большей эффективности, в ходе семи из них установлено отсутствие различий эффективности. Сходные результаты были показаны в единственном метаанализе, посвященном сравнению оксикодона с морфином или гидроморфоном в четырех исследованиях<sup>41</sup>. В одном неопубликованном исследовании выявленные различия, свидетельствующие в пользу морфина по сравнению с гидроморфоном, характеризовались небольшой значимостью<sup>40</sup>. В другом исследовании выявлена эквивалентность морфина и гидроморфона<sup>42</sup>. При сравнении профилей переносимости этих трех опиоидов продемонстрированы сходные результаты<sup>14,40</sup>.

При формулировании рекомендации необходимо принимать во внимание косвенный характер сравнений в описанных исследованиях, однако при изучении эффективности и токсических эффектов уровень однородности результатов оказался высоким.

#### Рекомендации по применению опиоидов III ступени по классификации ВОЗ в качестве препаратов первого выбора

Данные исследований свидетельствуют об отсутствии значимых различий между пероральными формами морфина, оксикодона и гидроморфона и позволяют сформулировать слабую рекомендацию относительно возможности применения этих трех опиоидов III ступени в ка-

честве препаратов первого выбора для лечения тяжелого и умеренного болевого синдрома у онкологических пациентов.

### Подбор дозы опиоидов

#### Результаты

Многолетняя практика назначения пероральной формы морфина немедленного высвобождения каждые 4 часа в качестве стартовой терапии основана не на данных контролируемых клинических исследований, а на фармакокинетическом профиле этой лекарственной формы ( $t_{max} < 1$  часа;  $t_{1/2p}$  2–3 часа; длительность эффекта – около 4 часов)<sup>43,44</sup>. Индивидуальный подбор дозы опиоидов достигается применением низких доз при начале лечения с последующим их увеличением до достижения желаемого эффекта<sup>45</sup>. С внедрением пероральных и трансдермальных форм опиоидов медленного высвобождения у клиницистов появилась возможность сначала подбирать дозу опиоида немедленного высвобождения, а затем переходить на препарат с модифицированным высвобождением<sup>7</sup>. Формы немедленного высвобождения обладают намного большей гибкостью по сравнению с препаратами пролонгированного действия как в период подбора дозы, так и при неудовлетворительном контроле болевого синдрома.

По мере роста доверия к препаратам пролонгированного действия многие врачи стали назначать их в начале лечения пероральными опиоидами на дому и сочли эту методику удачной.

Систематический обзор литературы<sup>16</sup> идентифицировал лишь два клинических исследования, посвященных изучению различных методик подбора дозы при начале терапии пероральной формой морфина. Одно РКИ включало 40 пациентов и показало отсутствие значимых различий между пероральными формами морфина немедленного и модифицированного высвобождения<sup>46</sup>. В ходе другого открытого исследования с участием 62 пациентов продемонстрировано, что подбор дозы морфина для внутривенного введения позволяет быстрее достичь контроля болевого синдрома по сравнению с пероральным приемом препарата при удовлетворительной переносимости обеих лекарственных форм<sup>47</sup>.

#### Рекомендации по подбору дозы опиоидов

Данные исследований позволяют сформулировать слабую рекомендацию о возможности применения пероральных форм морфина с немедленным и модифицированным высвобождением для подбора дозы. Схему подбора дозы для обеих форм при наличии показаний необходимо дополнить пероральными опиоидами немедленного высвобождения.

### Роль трансдермальных форм опиоидов

#### Результаты

Системы трансдермального введения фентанила и бупренорфина обеспечивают медленное увеличение концентрации препаратов в плазме с очень продолжительным

кажущимся периодом полувыведения (несколько дней) и длительным латентным периодом до достижения фармакологического равновесного состояния<sup>48</sup>. Применение этих лекарственных форм опиоидов III ступени в качестве препаратов первого выбора или альтернативы опиоидам II ступени стало предметом обсуждения. Подбор дозы необходимо осуществлять в соответствии с кажущимся периодом полувыведения препаратов, то есть каждые три дня при назначении опиоидов немедленно высвобождения на время подбора дозы.

Систематический обзор применения систем трансдермальной введения фентанила и бупренорфина для купирования болевого синдрома средней и тяжелой степени у онкологических пациентов<sup>21</sup> включает результаты одного метаанализа четырех РКИ, посвященных сравнению пероральной формы морфина с фентанилом или бупренорфином<sup>49</sup>, и одного РКИ с формированием трех параллельных групп, посвященного сравнению морфина с фентанилом и метадоном<sup>50</sup>. При отсутствии значимых различий эффективности между трансдермальными формами и остальными опиоидами выявлены различия, свидетельствующие в пользу трансдермальных систем в плане развития запоров и предпочтений пациентов<sup>49</sup>. Таким образом, в некоторых случаях трансдермальные системы введения опиоидов представляют собой подходящий и эффективный вариант лечения пациентов, ранее не получавших опиоиды III ступени<sup>50</sup>.

Ни одно из этих исследований не было ослепленным, некоторые характеризовались низким методологическим качеством, а два включали пациентов, уже получающих опиоиды III ступени. Таким образом, доказательная база представлена доказательствами низкого уровня, часть которых носит косвенный характер.

Среди нескольких исследований, посвященных сравнению трансдермальной формы бупренорфина и плацебо, лишь одно было двойным слепым. В это РКИ вошли 189 онкологических пациентов, в ходе исследования показаны значимые различия долей участников, ответивших на лечение, между группами бупренорфина и плацебо, свидетельствующие в пользу бупренорфина<sup>51</sup>.

#### *Рекомендации по применению трансдермальных форм опиоидов*

Трансдермальные системы введения фентанила и бупренорфина являются альтернативой пероральным формам опиоидов. Данные исследований позволяют сформулировать слабую рекомендацию, что любой из этих препаратов может быть предпочтительным опиоидом III ступени у некоторых пациентов. Для пациентов с нарушениями глотания это эффективный неинвазивный способ введения опиоидов.

#### **Роль метадона**

##### *Результаты*

Метадон зачастую рассматривают в качестве альтернативы пероральным формам морфина, однако его специфические фармакокинетические характеристики и очень длительный и непредсказуемый период полувыведения<sup>43</sup>

требуют тщательного индивидуального подбора дозы. Пероральный метадон чаще всего рассматривают как вариант терапии при переключении с одного препарата опиоидов на другой. В систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества<sup>52</sup>, обновленном *N. Cherny*<sup>22</sup>, лишь три РКИ<sup>50,53,54</sup> с участием 277 пациентов были посвящены сравнению метадона с другими опиоидами III ступени (в одном исследовании была сформирована третья группа пациентов, получавших трансдермальную форму фентанила). Различий в эффективности препаратов у пациентов, ранее получавших опиоиды II ступени и у ранее не получавших лечения, не выявлено. В одном исследовании применение метадона ассоциировалось с большей частотой седативных эффектов, что привело к формированию значительной доли выбывших из исследования в связи с развитием нежелательных явлений<sup>53</sup>. В предыдущем исследовании 4 (15%) из 26 пациентов и 2 (8%) из 26 участников в группах метадона и комбинации диаморфина и кокаина соответственно прекратили участие в исследовании из-за развития седативных эффектов<sup>55</sup>.

Хотя при анализе этих трех исследований были выявлены методологические ограничения, их результаты согласованно продемонстрировали отсутствие значимых различий анальгетической эффективности между метадоном и морфином; частота развития побочных эффектов со стороны ЦНС (седативный эффект) на фоне приема метадона между исследованиями отличалась. Метадон необходимо рассматривать в качестве альтернативы другим пероральным опиоидам III ступени.

#### *Рекомендации по применению метадона*

Метадон имеет сложный фармакокинетический профиль с непредсказуемым периодом полувыведения. Данные исследований позволяют сформулировать слабую рекомендацию по применению препарата в качестве опиоида III ступени первого или более позднего выбора для лечения болевого синдрома средней или тяжелой степени у онкологических пациентов. Препарат могут назначать только опытные специалисты.

#### **Замена опиоидного анальгетика**

##### *Результаты*

Под заменой опиоидного анальгетика в клинической практике подразумевается замена одного опиоида III ступени другим при отсутствии достижения приемлемого баланса между качеством обезболивания и нежелательными явлениями на фоне должным образом подобранной дозы первого опиоида. С точки зрения фармакологии обоснованием этой практики служит феномен неполной перекрестной переносимости<sup>56,57</sup>. В Кокрановском обзоре и в обновленном систематическом обзоре<sup>23</sup> не удалось идентифицировать ни одного рандомизированного исследования, посвященного изучению практики замены опиоидного анальгетика. Доступные неконтролируемые исследования включали 679 пациентов<sup>23,58</sup>, их результаты продемонстрировали, что замену препарата чаще всего выполняют при недостаточном

контроле болевого синдрома и развитии побочных эффектов, ограничивающих увеличение дозы, но не в тех случаях, когда неадекватное обезболивание сопровождается удовлетворительной переносимостью побочных эффектов. Очевидная частота успеха при использовании этой методики варьирует от 40 до 80 % ; наиболее распространена практика замены морфина, гидроморфона или фентанила метадонном.

#### Рекомендации по замене опиоидных анальгетиков

Данные исследований позволяют сформулировать слабую рекомендацию, что при недостаточном контроле болевого синдрома и развитии тяжелых и/или неконтролируемых побочных эффектов пациентам, получающим опиоиды III ступени, показан переход на альтернативный опиоидный анальгетик.

#### Относительная анальгетическая мощность различных опиоидов

##### Результаты

Практика перехода от одного опиоидного анальгетика к другому в связи с недостаточной аналгезией требует назначения нового препарата в эффективной и безопасной дозе. Расчет эквивалентных доз в перекрестных исследованиях и при однократном назначении пациентам, получавшим исследуемые препараты непродолжительное время или не получавшим их вовсе, позволил разработать первые таблицы эквивалентных анальгетических доз<sup>57</sup>.

Более поздние расчеты эквивалентных соотношений анальгетических доз для практического применения были выполнены на основании данных РКИ, посвященных сравнению эффективности двух препаратов, или на основании наблюдательных исследований серий случаев с описанием замены препарата у пациентов, длительно получающих опиоиды. Обзор, выполненный S. Mercadante и A. Caraceni<sup>24</sup>, был посвящен анализу доказательств, полученных в ходе шести РКИ с перекрестным дизайном и 26 сериях случаев. Наиболее убедительные

данные получены у пациентов, чье состояние стабилизировалось на фоне равных по мощности доз оксикодона и морфина (четыре РКИ), оксикодона и гидроморфона (одно РКИ) и гидроморфона и морфина (одно РКИ) до замены одного препарата другим. Расчет соотношения доз при переходе от пероральных опиоидов на фентанил основан только на данных изучения одной серии случаев, хотя качество результатов было высоким<sup>24</sup>. При оценке 26 серий случаев показано, что варибельность причин перехода (плохой уровень обезболивания, побочные эффекты, связанные с приемом опиоидов, или оба фактора), подбор дозы препарата до замены и общая продолжительность приема опиоидов обуславливают приблизительность соотношения доз после перерасчета при их применении в клинической практике. Во многих случаях использование коэффициентов сопровождалось необходимостью дальнейшего подбора дозы, а клинический опыт свидетельствовал, что прием второго опиоида необходимо начинать в меньших дозах по сравнению с рассчитанными на основании опубликованных коэффициентов эквивалентности.

Соотношение доз при переходе от перорального морфина к пероральному метадону зависит от предыдущего приема опиоидов и варьирует от 1:5 до 1:12 и более<sup>24</sup>. Расчеты также осложняются длительным периодом полувыведения метадона. По этой причине соотношения доз с целью перерасчета для метадона не включены в настоящие рекомендации.

#### Рекомендации по расчету эквивалентных доз опиоидов

Соотношения доз при переходе с одного опиоидного анальгетика на другой могут быть рекомендованы с различным уровнем доказательности (таблица 2). Эти соотношения доз применимы к пациентам с удовлетворительным уровнем обезболивания на фоне первого препарата опиоидов. Вот почему при замене одного препарата другим при недостаточном контроле болевого синдрома, развитии побочных эффектов или в результате действия обоих факторов необходимо начинать терапию с более низких доз по сравнению с рассчитанными согласно опубликованным эквивалентным соотношениям. Во всех случаях подбор дозы должен осуществляться в соответствии с клиническим ответом.

#### Альтернативные пути системного введения опиоидов

##### Результаты

Парентеральное введение опиоидов может потребоваться пациентам с нарушениями глотания, с тошнотой и рвотой, а также в последние дни жизни при невозможности перорального приема препаратов в связи со слабостью или нарушениями когнитивного статуса<sup>59,60</sup>. Систематический обзор литературы идентифицировал 18 исследований, посвященных сравнению различных путей введения опиоидов, применяемых для контроля болевого синдрома у онкологических пациентов<sup>29</sup>. Кроме

Таблица 2. Эквивалентные дозы при замене одного опиоида другим

	Эквивалентное соотношение	Сила рекомендации для использования
С перорального морфина на пероральный оксикодон	1:1,5	Сильная
С перорального оксикодона на пероральный гидроморфон	1:4	Сильная
С перорального морфина на пероральный гидроморфон	1:5	Слабая
С перорального морфина на ТД бупренорфин*	75:1	Слабая
С перорального морфина на ТД фентанил <sup>†</sup>	100:1	Сильная

ТД – трансдермальный. \* Пример: 60 мг перорального морфина эквивалентны 35 мкг/час бупренорфина трансдермально (эквивалент 0,8 мг за 24 часа).

<sup>†</sup> Пример: 60 мг перорального морфина эквивалентны 25 мкг/час фентанила трансдермально (эквивалент 0,6 мг за 24 часа).

того, три систематических обзора также были признаны релевантными этой теме<sup>40,61,62</sup>.

Четыре исследования были посвящены сравнению подкожных и внутривенных инъекций опиоидов, однако лишь одно из них, включавшее 99 пациентов и характеризовавшееся высоким качеством, было спланировано как двойное слепое, перекрестное исследование с двойной маскировкой. Исследования продемонстрировали сходную эффективность и переносимость обоих путей введения опиоидов и отсутствие различий используемых доз, однако обезболивание быстрее достигалось при внутривенном введении препаратов. Эти результаты были подтверждены в четырех исследованиях, в ходе которых путь введения последовательно изменяли с внутривенных инъекций на подкожные. В одном из этих исследований пациентам, получавшим высокие дозы препаратов внутривенно, потребовалось увеличение доз при переходе на подкожный путь введения. Остальные исследования включали более 1100 пациентов и носили неконтролируемый наблюдательный характер.

Внутривенный путь введения показан для более быстрого по сравнению с подкожными инъекциями<sup>67</sup> подбора дозы в случаях выраженной неконтролируемой боли<sup>63-66</sup>. В одном исследовании внутривенное введение морфина в дозе 1,5 мг каждые 10 минут с целью подбора дозы сравнивали с подбором дозы морфина для перорального приема (5–10 мг) каждые 4 часа. На фоне внутривенного введения у большинства пациентов контроль болевого синдрома был достигнут в течение 1 часа<sup>47</sup>.

Эквивалентное соотношение доз пероральных и внутривенных форм морфина у онкологических пациентов, длительно получающих опиоиды для лечения болевого синдрома, составило 2,9, при этом соотношение доз для пероральной и подкожной форм морфина было сходным<sup>68</sup>.

Два РКИ, посвященные сравнению ректальных форм морфина с формами для перорального приема и подкожного введения, продемонстрировали сходный уровень обезболивания и более быстрое начало действия морфина в форме для ректального введения<sup>29</sup>.

Внутривенному и подкожному введению опиоидов, контролируемых пациентом, были посвящены несколько исследований<sup>69</sup>, включая два неослепленных контролируемых исследования<sup>70,71</sup> и несколько неконтролируемых исследований серий случаев<sup>72-74</sup>.

#### *Рекомендации по использованию альтернативных путей системного введения опиоидов*

Данные исследований позволяют сформулировать три сильные рекомендации: подкожный путь введения представляется простым и эффективным способом доставки морфина, диаморфина и гидроморфона и должен служить альтернативным путем первого выбора у пациентов, которым невозможно назначить пероральные или трансдермальные формы опиоидов; показанием к назначению опиоидов для внутривенного введения

является наличие противопоказаний к подкожному введению (периферические отеки, нарушения свертывания крови, плохое состояние периферических сосудов и необходимость введения больших объемов и доз препарата); для подбора дозы опиоидов при необходимости быстрого достижения обезболивания необходимо использовать формы для внутривенного введения.

Данные исследований позволяют также сформулировать четыре слабые рекомендации: опиоиды в форме для внутривенного и подкожного введения можно применять с целью достижения оптимального уровня обезболивания при отсутствии достаточного эффекта на фоне применения пероральных и трансдермальных форм препарата; методики контролируемой пациентом анальгезии с использованием подкожных и внутривенных форм могут применяться больными, способными и готовыми контролировать введение дополнительных доз; при переходе с пероральной формы морфина на формы для подкожного или внутривенного введения – оба пути доставки являются эквивалентными, соотношение варьирует от 3:1 до 2:1; и, хотя ректальные формы опиоидов эффективны, проблемы с их доступностью и неприемлемость их применения для многих пациентов делает этот путь введения только вариантом второго выбора.

#### **Применение опиоидов при прорывной боли**

##### *Результаты*

При разработке настоящих рекомендаций было принято решение ограничить определение прорывной боли транзиторным усилением болевого синдрома, развивающимся на фоне стабильной выраженности боли, в иных обстоятельствах контролируемой адекватным круглосуточным применением опиоидов<sup>75,76</sup>. В обновленный<sup>25</sup> Кокрановский обзор G. Zeppetella и M. Ribeiro<sup>77</sup> в дальнейшем были включены статьи, опубликованные до июня 2010 г. Удалось идентифицировать девять РКИ, посвященных изучению новых пероральных трансмукозальных и интраназальных форм фентанила. Во всех исследованиях пациенты ранее уже получали различные дозы системных опиоидов, эквивалентные как минимум 60 мг морфина. Эти исследования доказали, что применение пероральной трансмукозальной и интраназальной форм препаратов ассоциировалось с лучшим контролем прорывной боли по сравнению с плацебо, а также продемонстрировали большую эффективность пероральной трансмукозальной формы фентанила по сравнению с пероральным морфином немедленного высвобождения. Неослепленные сравнения показали, что внутривенная форма морфина обладает преимуществами перед пероральной трансмукозальной формой фентанила в течение первых 15 минут, однако через 30 минут после введения эти различия уже не столь очевидны<sup>78</sup>; кроме того, интраназальная форма фентанила характеризуется более быстрым началом анальгезии по сравнению с пероральной трансмукозальной формой препарата. Обобщенные результаты сравнения динамики анальгезии на фоне применения различных лекарственных

форм фентанила в различных исследованиях при наличии некоторых ограничений, ассоциирующихся с качеством исследования, представлены в таблице 3<sup>79-82</sup>.

В ходе РКИ не продемонстрировано простых взаимоотношений между эффективными дозами пероральной трансмукозальной и интраназальной форм фентанила и суточной дозой опиоидов, однако в двух открытых исследованиях<sup>78,79</sup> показана очевидная взаимосвязь этих параметров; их результаты были представлены в наблюдательном когортном исследовании<sup>83</sup>. Опытные специалисты зачастую начинают лечение с более высоких доз, превышающих минимальные рекомендуемые дозы для пациентов, уже получающих высокие дозы опиоидов.

Результаты большинства исследований свидетельствовали о развитии нежелательных явлений, включающих ожидаемые побочные эффекты, связанные с назначением опиоидов (седативный эффект и головокружение), которые потенциально ограничивают подбор эффективной дозы трансмукозальных защечных таблеток и интраназальной формы фентанила. При удовлетворительной местной переносимости зарегистрировано несколько случаев изъязвлений слизистой полости рта, а данные о длительном применении ограничены<sup>84</sup>. Для улучшения контроля прорывной боли также применяют внутривенное болюсное введение опиоидов с подбором дозы<sup>29,85</sup>.

#### Рекомендации по применению опиоидов при прорывной боли

Данные исследований позволяют сформулировать сильную рекомендацию: при усилении боли в связи с недостаточным контролем фоновой боли необходимы дополнительные дозы пероральных опиоидов немедленного высвобождения, назначению мощных опиоидов резерва всегда должен предшествовать необходимый подбор дозы для круглосуточной терапии. Для купирования прорывной боли («внезапная» боль) могут использоваться пероральные опиоиды немедленного высвобождения или фентанил в форме защечных таблеток или в форме для интраназального введения. В некоторых случаях защечные таблетки или формы для интраназального применения следует предпочесть пероральным опиоидам немедленного высвобождения в связи с более быстрым началом действия и более короткой длительностью эффекта. Кроме того, данные исследований позволяют сформулировать слабую рекомендацию: опиоиды немедленного высвобождения с коротким периодом полувыведения необходимо использовать для предупреждения предсказуемых эпизодов прорывной боли за 20–30 минут до их возникновения.

#### Лечение тошноты и рвоты, обусловленных приемом опиоидов

##### Результаты

Опиоид-индуцированные тошнота и рвота сопровождают терапию опиоидами у 40 % онкологических пациентов, у которых ранее не отмечалось подобных эпи-

зодов. Поскольку они развиваются не у всех пациентов, профилактическое назначение антиэметиков обычно не практикуется.

В систематическом обзоре *E. Laugsand и соавт.*<sup>18</sup> идентифицировано девять исследований, в которых тошнота и рвота, обусловленные назначением опиоидов, были первичной конечной точкой. Лишь два РКИ показали эффективность высоких доз метоклопрамида.

Пятьдесят исследований низкого качества включали тошноту, рвоту или оба явления в качестве вторичных конечных точек; их результаты свидетельствовали, что переход с одного препарата опиоидов на другой, изменение пути введения (например, с перорального на трансдермальный или парентеральный) или снижение дозы способствует уменьшению частоты этих нежелательных явлений.

#### Рекомендации по лечению тошноты и рвоты, обусловленных приемом опиоидов

Данные исследований позволяют сформулировать слабую рекомендацию о необходимости назначения некоторых антидофаминергических препаратов (например, галоперидола) и других препаратов с антидофаминергическими и дополнительными механизмами действия (например, метоклопрамида) пациентам с тошнотой и рвотой, вызванными приемом опиоидов.

#### Лечение запоров, обусловленных приемом опиоидов

##### Результаты

Пациентам, длительно получающим опиоиды, слабительные часто назначают с профилактической целью. Кокрановский систематический анализ, выполненный *B. Candy и соавт.*<sup>33</sup>, идентифицировал семь РКИ, включающих 616 пациентов. Четыре из этих исследований были посвящены сравнению различных видов слабительных (кодантрамер [дантрон и полксамер] против сенны; лактулоза в сочетании с сенной против гидроксида магния в сочетании с жидким парафином; сенна против лактулозы; и мишраканешам [препарат аюрведической медицины] против сенны) и показали отсутствие значимых

Таблица 3. Частота ответа при различных путях введения фентанила в исследованиях с однородными параметрами оценки исходов

	Тип исследования	Сравниваемые препараты	Частота ответа (%)*		
			10 мин	15 мин	30 мин
Mercadante и соавт., 2009 <sup>79</sup>	Открытое РКИ	ИНФ против ПТФ	50% (ИНФ) 20% (ПТФ)	70% (ИНФ) 40% (ПТФ)	90% (ИНФ) 80% (ПТФ)
Kress и соавт., 2009 <sup>80</sup>	Двойное слепое РКИ	ИНФ против плацебо	58% (ИНФ)	НВ	80% (ИНФ)
Portenoy и соавт., 2006 <sup>81</sup>	Двойное слепое РКИ	ЗТФ против плацебо	НВ	13% (ЗТФ)	48% (ЗТФ)
Slatkin и соавт., 2007 <sup>82</sup>	Двойное слепое РКИ	ЗТФ против плацебо	16% (ЗТФ)	30% (ЗТФ)	51% (ЗТФ)

ЗТФ – защечные таблетки фентанила; ИНФ – интраназальный фентанил; НВ – не выполняли; ПТФ – пероральный трансмукозальный фентанил; РКИ – рандомизированное клиническое исследование. \* Уменьшение выраженности боли на 33 % по сравнению с исходным показателем.

различий между этими препаратами. В трех РКИ продемонстрирована эффективность метилналтрексона в устранении опиоид-индуцированных запоров, что подтвердили и результаты метаанализа<sup>33</sup>. Частота успеха на фоне лечения препаратом составила около 50 %, однако назначение метилналтрексона ассоциировалось с метеоризмом и головокружением<sup>86,87</sup>. Также были отмечены спастические боли в животе, носившие дозозависимый характер<sup>86,88</sup>, однако в связи с противоречащими друг другу результатами двух РКИ<sup>86,87</sup> этот эффект не был подтвержден данными метаанализа<sup>33</sup>.

Одно РКИ, не включенное в Кокрановский обзор, было посвящено изучению применения пероральной формы налоксона для лечения запоров, обусловленных приемом опиоидов, однако не показало эффективности препарата<sup>89</sup>.

#### *Рекомендации по лечению запоров, обусловленных приемом опиоидов*

Данные исследований позволяют сформулировать сильную рекомендацию по рутинному назначению слабительных для лечения или профилактики опиоид-индуцированных запоров. Не существует доказательств в отношении преимуществ какого-либо одного слабительного средства по сравнению с другими. Вероятно, что при упорных запорах комбинация препаратов с различными механизмами действия более эффективна по сравнению с монотерапией. Кроме того, при отсутствии эффекта традиционных слабительных необходимо рассмотреть показания к назначению метилналтрексона в форме для подкожных инъекций.

#### **Устранение симптомов со стороны ЦНС, обусловленных приемом опиоидов**

##### *Результаты*

Побочные эффекты со стороны ЦНС, обусловленные приемом опиоидов, могут быть разделены на симптомы и признаки, ассоциирующиеся со снижением уровня сознания (седативный эффект, сонливость), когнитивные и психомоторные нарушения и реакции гипервозбуждения (галлюцинации, миоклонические судороги и гипералгезия). Изучению этих побочных эффектов со стороны ЦНС был посвящен систематический обзор 25 статей<sup>17</sup>.

В ходе анализа 11 публикаций удалось идентифицировать четыре различных препарата, применяемых для лечения седации, индуцированной опиоидами (метилфенидат, донепезил, дексамфетамин и кофеин в форме для внутривенных инъекций). Применение метилфенидата изучалось в трех РКИ: в двух из них показаны положительные результаты, а в одном – отрицательные, однако качество последнего исследования было ниже по сравнению с первыми двумя. Применение метилфенидата ассоциировалось с развитием некоторых побочных эффектов (беспокойство, галлюцинации и повышение потоотделения). Неудовлетворительное качество исследований дексамфетамина, кофеина и донепезила

не позволяет сформулировать рекомендации по применению этих препаратов.

В нескольких сериях случаев было документально зафиксировано развитие миоклонических судорог. Как правило, их регистрировали при системном применении опиоидов, но также и при их спинальном введении. Данные о контроле миоклонических судорог и галлюцинаций на фоне симптоматического лечения ограничены сообщениями о клинических случаях. Гипералгезию регистрировали достаточно редко; этот побочный эффект обычно успешно поддавался контролю при снижении дозы или переключении на другой препарат опиоидов.

Два РКИ были посвящены сравнению метилфенидата или кофеина с плацебо и показали улучшение когнитивных и психомоторных функций у пациентов, длительно получающих опиоиды.

#### *Рекомендации по устранению симптомов со стороны ЦНС, обусловленных приемом опиоидов*

Данные исследований позволяют сформулировать слабую рекомендацию о возможности применения метилфенидата для уменьшения выраженности седативного эффекта на фоне назначения опиоидов, однако для этого препарата характерна узкая грань между желательными и нежелательными эффектами. Данные также позволяют сформулировать слабую рекомендацию о необходимости рассмотрения показаний к снижению дозы или переключению на другой препарат опиоидов у пациентов с нейротоксическими эффектами (делирий, галлюцинации, миоклонические судороги и гипералгезия).

#### **Применение опиоидов у пациентов с почечной недостаточностью**

##### *Результаты*

Предметом особого внимания нескольких клинических руководств, экспертов и дискуссий стало применение опиоидов у онкологических пациентов с нарушением функции почек. Рекомендации были основаны на известных данных о фармакокинетике опиоидов, а именно на накоплении исходного препарата и его метаболитов у пациентов с почечной недостаточностью.

Систематический обзор литературы, выполненный S. King и соавт.<sup>26</sup>, выявил 15 исследований (8 проспективных наблюдательных и 7 ретроспективных), посвященных изучению клинических исходов применения опиоидов для купирования болевого синдрома у онкологических пациентов с нарушением функции почек. Однако все эти исследования имели низкое качество. Хотя применение морфина у этой категории пациентов изучено лучше, чем использование других опиоидов, доказательства роли метаболитов морфина в развитии побочных эффектов у пациентов с почечной недостаточностью неоднородны. В связи с этим клинические рекомендации основываются на общих критериях соблюдения предосторожности и косвенных фармакологических данных.



### *Рекомендации по применению опиоидов у пациентов с почечной недостаточностью*

Данные исследований позволяют сформулировать слабую рекомендацию о необходимости соблюдения осторожности при назначении опиоидов пациентам с тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл в минуту). В качестве препаратов первого выбора следует применять фентанил или бупренорфин в форме для подкожных или внутривенных инъекций в низких стартовых дозах с последующим тщательным подбором дозы. В качестве альтернативной краткосрочной стратегии можно рассмотреть снижение дозы или частоты введения морфина.

### **Роль парацетамола и НПВС в качестве дополнения к назначению опиоидов III ступени**

#### *Результаты*

Первая ступень лестницы обезбоживания ВОЗ подразумевает применение парацетамола или НПВС без опиоидов; комбинация этих препаратов с опиоидами является составной частью II или III ступени обезбоживания. В настоящих рекомендациях внимание сфокусировано на применении этих препаратов в комбинации с опиоидами III ступени.

В Кокрановском обзоре, обновленном в марте 2003 г.<sup>90</sup>, были идентифицированы 42 исследования, удовлетворявших критериям включения. Их результаты свидетельствуют о преимуществах НПВС и парацетамола по сравнению с плацебо при отсутствии различий между разными НПВС. Пять плацебо-контролируемых, двойных слепых РКИ были посвящены изучению добавления НПВС или парацетамола к опиоидам III ступени. В другом обзоре<sup>32</sup> идентифицированы еще 7 статей; таким образом, число исследований, удовлетворявших критериям включения, выросло до 12 (7 исследований НПВС и 5 – парацетамола). В трех исследованиях показано увеличение уровня анальгезии и в двух – уменьшение потребности в опиоидах на фоне комбинации опиоидов и НПВС. В одном исследовании средняя разница выраженности боли по 10-балльной шкале (от 0 до 10 баллов) составила 0,4 и свидетельствовала в пользу парацетамола. Одно исследование продемонстрировало более высокую частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов, получавших комбинацию опиоидов и НПВС, по сравнению с получавшими монотерапию опиоидами. В целом хотя дизайн и продолжительность исследований, включенных в обзор, не позволили оценить побочные эффекты длительного применения НПВС у этой категории пациентов, рекомендуется соблюдать меры предосторожности, особенно при назначении НПВС пожилым пациентам высокого риска, в связи с известными желудочно-кишечными, почечными и сердечно-сосудистыми токсическими эффектами исследуемых препаратов<sup>91</sup>.

Все анализируемые исследования имели существенные ограничения, обусловленные неоднородностью дизайна, исследуемых популяций и оцениваемых параметров, а также отсутствием отдаленных результатов.

### *Рекомендации по применению парацетамола и НПВС в качестве дополнения к опиоидам III ступени*

Данные исследований позволяют сформулировать слабую рекомендацию по добавлению НПВС к опиоидам III ступени для улучшения качества обезбоживания или снижения дозы опиоидов, требуемой для достижения анальгезии. Однако применение НПВС необходимо ограничивать в связи с риском серьезных нежелательных явлений, особенно у пожилых пациентов, а также у лиц с почечной, печеночной или сердечной недостаточностью. Данные исследований также позволяют сформулировать слабую рекомендацию в отношении парацетамола: парацетамол является более предпочтительным препаратом в сравнении с НПВС при назначении в комбинации с опиоидами III ступени в связи с его более благоприятным профилем побочных эффектов; однако эффективность парацетамола недостаточно хорошо подтверждена документально.

### **Роль адъювантных препаратов для лечения нейропатической боли (антидепрессанты и противосудорожные препараты)**

#### *Результаты*

Развитие болевого синдрома у онкологических пациентов опосредовано комплексом ноцицептивных и нейропатических механизмов. Адъювантные анальгетики часто добавляются к опиоидам для воздействия на специфические нейропатические механизмы. Наиболее распространенными адъювантными препаратами для лечения нейропатической боли являются трициклические антидепрессанты – amitриптилин и имипрамин и противосудорожные средства – габапентин и прегабалин. В систематическом обзоре, посвященном этой теме, идентифицированы пять РКИ<sup>27</sup>. Все они содержат различные определения нейропатической боли при онкологических заболеваниях. Лишь два исследования были плацебо-контролируемыми; одно было посвящено изучению габапентина, а другое – amitриптилина; в обоих случаях эти препараты применяли в качестве дополнительной терапии к опиоидным анальгетикам. В ходе этих двух исследований продемонстрирован дополнительный анальгетический эффект в отношении выраженности боли. Купирование болевого синдрома ассоциировалось с развитием нежелательных явлений, обычно побочных эффектов со стороны ЦНС, в частности, сонливости и головокружения; также был зарегистрирован один случай развития угнетения дыхания.

### *Рекомендации по применению адъювантных препаратов при нейропатической боли*

Данные исследований позволяют сформулировать сильную рекомендацию о необходимости назначения amitриптилина или габапентина онкологическим пациентам с нейропатической болью, у которых удалось достичь лишь частичного ответа на опиоидные анальгетики. Комбинация опиоидов и этих препаратов ассоциируется с большей вероятностью развития нежелательных явлений со стороны ЦНС в тех случаях, когда тщательный подбор дозы обоих препаратов не проводят.

**Стратегия поиска и критерии отбора**

Был выполнен систематический поиск рандомизированных и нерандомизированных исследований и метаанализов на английском языке, включавших взрослых онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом и содержащих данные об эффективности и/или побочных эффектах лечения с описанием релевантных исследуемых параметров, ассоциирующихся с каждой темой. Электронный поиск осуществляли в базах данных Medline, Embase и Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований; поиск в базах данных начал 31 июля 2009 г. Поискковые термины включали слова в тексте и термины MeSH/EMTREE, релевантные каждому исследуемому параметру. Также был выполнен ручной поиск по спискам литературы идентифицированных статей. Более подробные сведения о процедуре поиска представлены в приложении.

**Спинальный путь введения опиоидов***Результаты*

Спинальный способ доставки опиоидов используют в течение многих лет для лечения болевого синдрома у онкологических пациентов. Потенциальное уменьшение побочных эффектов опиоидов при этом типе введения и возможность добавления определенных адъювантных препаратов обладают преимуществами при недостаточном уровне анальгезии, побочных эффектах в связи с системным введением опиоидов или при наличии обоих факторов. Применение других препаратов, не включающее спинальное введение опиоидов, в рамках данной рекомендации не рассматривается.

В процессе поиска литературы, выполненного G. Kurita и соавт.<sup>28</sup>, выявлены 42 релевантные статьи, опубликованные с 1982 по 2009 год. Были идентифицированы лишь девять РКИ с участием 424 пациентов. В этих исследованиях продемонстрирована сходная эффективность форм морфина для перорального приема, подкожных инъекций и эпидурального введения. Преимущества в плане эффективности и снижения дозы были отмечены при добавлении местного анестетика, кетамина или клонидина, при эпидуральном или интратекальном введении; единственное РКИ, посвященное сравнению этого пути введения со всесторонним контролем болевого синдрома, показало меньшую частоту побочных эффектов при интратекальном введении морфина. В связи с наличием многочисленных методологических недостатков результаты всех этих РКИ могут быть расценены лишь как доказательства очень низкого качества.

*Рекомендации по использованию спинального пути введения опиоидов*

Данные исследований позволяют сформулировать слабую рекомендацию, что спинальное (эпидуральное или интратекальное) введение опиоидов в комбинации с местными анестетиками или клонидином показано пациентам с недостаточным уровнем обезболивания или при наличии непереносимых нежелательных явлений, несмотря на оптимальную схему назначения пероральных и парентеральных опиоидов и неопиоидных препаратов.

**Обсуждение**

Настоящие клинические рекомендации представляют собой международный проект EPCRC, целью которого было обновление предыдущих рекомендаций EAPC по применению опиоидов для лечения болевого синдрома

у онкологических пациентов<sup>7</sup>. Мы использовали ступенчатый подход<sup>8,9</sup> в сочетании со стратегией систематического поиска литературы. В свете длительно существующего опыта применения опиоидных анальгетиков вызывает удивление скудность данных в отношении многочисленных аспектов применения этих препаратов.

Качество и содержание большинства современных публикаций свидетельствуют о необходимости учета систематической ошибки, вызванной предпочтительной публикацией положительных результатов исследований. Действительно, данные об использовании различных опиоидов III степени, трансдермальных форм опиоидов, лечении прорывной боли, запоров и нейропатической боли почти полностью основаны на результатах РКИ, выполненных при поддержке производителей фармацевтических препаратов. Убедительным примером такой систематической ошибки служит отсутствие прямых сравнительных исследований различных опиоидов III степени первого выбора.

Мы не проводили оценку фармакоэкономических показателей. В некоторых случаях сложно сбалансировать представления о клинической пользе, лежащие в основе рекомендаций, и высокую стоимость новых препаратов по сравнению с более дешевыми, старыми и менее эффективными, особенно при анализе опиоидных анальгетиков быстрого действия, применяемых для лечения прорывной боли, антагонистов опиоидов, применяемых для лечения запоров, и в ряде других случаев. Тем не менее мы осознанно ратуем за сдерживание затрат на медицинскую помощь, понимая, что такой подход обуславливает потенциально упущенную выгоду от использования дорогих анальгетических препаратов. Осуществление социально ответственной медицинской помощи требует, чтобы эти рекомендации служили основанием для принятия клинических решений, обязательно учитывающих доступность препаратов для отдельных пациентов и на общественном уровне<sup>92</sup>. Мы подчеркиваем, что рекомендации сформулированы с соблюдением некоторых условий, как было отмечено, и должны рассматриваться как единое целое. Применение любой части обзора или отдельных рекомендаций вне общего контекста настоятельно не рекомендуется.

В ходе реализации проекта EPCRC не удалось достичь согласия по вопросу методов оценки и классификации боли при злокачественных новообразованиях<sup>93</sup>. Существующие различия в подходах объясняют субоптимальный уровень лечения, недостаточное число исследований болевого синдрома у онкологических пациентов<sup>94</sup> и обуславливают пробел в знаниях относительно влияния характеристик боли на эффективность опиоидной анальгезии.

Оценка доступных ограниченных результатов исследований позволяет определить направления будущих исследований. Потенциальные клинические эффекты новых препаратов (например, тапентадол или комбинация оксикодона и налоксона) требуют дальнейшего изучения и непрерывного обновления клинических рекомендаций по мере необходимости.

Наконец, настоящие рекомендации ЕАРС по применению опиоидов – улучшенная версия ранее принятых стандартов, могут рассматриваться в качестве рабочей концепции для обеспечения информацией специалистов сферы здравоохранения, руководителей органов здравоохранения и общественных организаций с целью совершенствования процесса принятия информированных решений, направленных на улучшение качества жизни всех онкологических пациентов, страдающих от болевого синдрома.

#### Вклад авторов в работу над статьей

АС состоял председателем рабочей группы EPCRC, которая разработала проект рекомендаций, осуществляла поиск контента, обеспечила достижение консенсуса экспертов по основным положениям рекомендаций и распределяла задания на выполнение отдельных обзоров литературы. В обязанности АС также входила оценка результатов изучения обзоров и разработка окончательных рекомендаций. АС, GH и SK участвовали в написании окончательного варианта статьи. GH и SK также были членами рабочей группы и коллектива авторов. SK являлся координатором проекта EPCRC. AP, CB и FDeC входили в рабочую группу EPCRC по разработке рекомендаций по применению опиоидов. MIB, CB, NC, OD, MF, MH, GJ, SK, PK, EAL, MM, SM, MN, AP, LR, CR, PS, PCS, DT и GZ выполняли индивидуальный поиск литературы и участвовали в разработке окончательной версии рекомендаций, внесении изменений и редактировании текста статьи. DFH был помощником координатора проекта EPCRC. Все члены команды участвовали в разработке окончательной версии статьи.

#### Сведения о конфликте интересов

АС получил исследовательские гранты для своего института от компаний Grunenthal, Cephalon, Novartis, Pfizer и Mundipharma, а также вознаграждения за чтение лекций или работу в составе экспертного совета компаний от Cephalon, Molteni Farmaceutici, Prostrakan и Nycomed. GH получал вознаграждения за проведение обучения и консультационные услуги от Prostrakan Italia, Napp, Ethypharm и Wyeth. SK получал вознаграждения за проведение обучения и консультационные услуги от Nycomed, Grunenthal Italy, Cephalon и Archimedes. MIB получал вознаграждения за консультационные услуги от Cephalon, Grunenthal и Pfizer. CB получал вознаграждения за консультационные услуги от Molteni Pharmaceuticals. OD получал вознаграждения за чтение лекций от Nycomed. MH получал вознаграждения за проведение обучения и консультационные услуги, а также исследовательские гранты от Mundipharma, Menarini, Nycomed и Pfizer. MF получал гранты от Pfizer, Mundipharma, Cephalon и Archimedes. PK получал вознаграждения за чтение лекций от Mundipharma. MM получал вознаграждения за проведение обучения от Cephalon. SM получал гонорары, вознаграждения за консультационные услуги и исследовательские гранты от Nycomed, Prostrakan, Grunenthal, Mundipharma, Molteni, Cephalon и Pfizer. MN получал вознаграждения за чтение лекций от Cephalon. CR получал вознаграждения за чтение лекций от Nycomed. GZ получал гонорары, вознаграждения за консультационные услуги и исследовательские гранты от Archimedes Pharma Ltd, Cephalon

UK, Pfizer, Napp Pharmaceuticals, ProStrakan, Nycomed, Dompè и MEDA. Остальные авторы заявили об отсутствии каких-либо конфликтов интересов.

#### Благодарности

Настоящая статья была одобрена советом директоров ЕАРС. Финансирование работы над проектом частично осуществлялось EPCRC в рамках Шестой рамочной программы ЕС (EU Sixth Framework Programme), контракт № 037777, Фондом Флориани (Floriani Foundation), Милан, и грантом IG 9347 Итальянской ассоциации исследований рака (Italian Association for Cancer Research; AIRC).

#### Список литературы

1. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850–56.
2. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008; 19: 1985–91.
3. WHO. Cancer pain relief, 2nd edn. Geneva: World Health Organization, 1996.
4. 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. *Ann Oncol* 2010; 21: 615–26.
5. Caraceni A, Brunelli C, Martini C, Zecca E, De Conno F. Cancer pain assessment in clinical trials. A review of the literature (1999–2002). *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 507–19.
6. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Morphine in cancer pain: modes of administration. *BMJ* 1996; 312: 823–26.
7. Hanks GW, De Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587–93.
8. Caraceni A, De Conno F, Kaasa S, Radbruch L, Hanks G. Update on cancer pain guidelines. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: e1–3.
9. Pigni A, Brunelli C, Gibbins J, et al. Content development for EUROPEAN GUIDELINES on the use of opioids for cancer pain: a systematic review and Expert Consensus Study. *Minerva Anestesiol* 2010; 76: 833–43.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–26.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336: 995–98.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049–51.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1170–73.
14. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25: 402–09.

15. Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Tombesi P, Sartori S, Maltoni M. The second step of the analgesic ladder and oral tramadol in the treatment of mild to moderate cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011; 25: 410–23.
16. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Starting step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: dose titration: a systematic review. *Palliat Med* 2011; 25: 424–30.
17. Stone P, Minton O. European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? *Palliat Med* 2011; 25: 431–41.
18. Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med* 2011; 25: 442–53.
19. King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med* 2011; 25: 454–70.
20. Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. *Palliat Med* 2011; 25: 471–77.
21. Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Maltoni M. Transdermal opioids as front line treatment of moderate to severe cancer pain: a systemic review. *Palliat Med* 2011; 25: 478–87.
22. Cherny N. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? *Palliat Med* 2011; 25: 488–93.
23. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med* 2011; 25: 494–503.
24. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011; 25: 504–15.
25. Zeppetella G. Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: a systematic review undertaken as part of an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25: 516–24.
26. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25: 525–52.
27. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med* 2011; 25: 553–39.
28. Kurita GP, Kaasa S, Sjogren P, European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Spinal opioids in adult patients with cancer pain: a systematic review: a European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25: 560–77.
29. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25: 578–96.
30. Fallon MT, Laird BJ. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: an EPCRC opioid guideline project. *Palliat Med* 2011; 25: 597–603.
31. Hanna M. The effect of liver impairment on opioids used to relieve pain in cancer patients. *Palliat Med* 2011; 25: 604–05.
32. Nabal M, Librada S, Redondo M, Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliat Med* 2011; published online Nov 29. DOI:10.1177/0269216311428528.
33. Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD003448.
34. Chary S, Goughnour BR, Moulin DE, Thorpe WR, Harsanyi Z, Darke AC. The dose-response relationship of controlled-release codeine (Codeine Contin) in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 363–71.
35. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med* 2007; 10: 56–60.
36. Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ. Oral tramadol, a  $\mu$ -opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Ann Oncol* 1994; 5: 141–46.
37. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 888–94.
38. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 409–16.
39. Mercadante S, Salvaggio L, Dardanoni G, Agnello A, Garofalo S. Dextropropoxyphene versus morphine in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 76–81.
40. Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD003868.
41. Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 837–43.
42. Hanna M, Thipphawong J, the 118 study group. A randomized, double-blind comparison of OROS hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care* 2008; 7: 17.
43. Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain* 1986; 25: 297–312.
44. Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, Chapman D, Littleton P, Filshie J. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 499–505.
45. De Conno F, Ripamonti C, Fagnoni E, et al. The MERITO study: a multicentre trial of the analgesic effect and tolerability of normal-release oral morphine during 'titration phase' in patients with cancer pain. *Palliat Med* 2008; 22: 214–21.

46. Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, Hval B, Borchgrevink PC. Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003; **101**: 193–98.
47. Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliat Med* 2003; **17**: 248–56.
48. Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *Lancet Oncol* 2001; **2**: 165–72.
49. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 2008; **11**: 492–501.
50. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain* 2008; **12**: 1040–46.
51. Poulain P, Denier W, Douma J, et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomized, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2008; **36**: 117–25.
52. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **4**: CD003971.
53. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 185–92.
54. Ventafridda V, Ripamonti C, Bianchi M, Sbanotto A, De Conno F. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1986; **1**: 203–07.
55. Twycross RG. Choice of strong analgesic in terminal cancer: diamorphine or morphine? *Pain* 1977; **3**: 93–104.
56. Houde RW, Wallenstein SL, Beaver WT. Evaluation of analgesics in patients with cancer pain. Oxford: Pergamon Press, 1966.
57. Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage* 2009; **38**: 426–39.
58. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **3**: CD004847.
59. Ventafridda V, Spoldi E, Caraceni A, Tamburini M, De Conno F. The importance of subcutaneous morphine administration for cancer pain control. *Pain Clinic* 1986; **1**: 47–55.
60. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, et al. Use of the subcutaneous route for the administration of narcotics in patients with cancer pain. *Cancer* 1988; **62**: 407–11.
61. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **1**: CD003447.
62. Anderson SL, Shreve ST. Continuous subcutaneous infusion of opiates at end-of-life. *Ann Pharmacother* 2004; **38**: 1015–23.
63. Grond S, Zech D, Lehmann KA, Radbruch L, Breitenbach H, Hertel D. Transdermal fentanyl in the long-term treatment of cancer pain: a prospective study of 50 patients with advanced cancer of the gastrointestinal tract or the head and neck region. *Pain* 1997; **69**: 191–98.
64. Kornick CA, Santiago-Palma J, Khojainova N, Primavera LH, Payne R, Manfredi PL. A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl. *Cancer* 2001; **92**: 3056–61.
65. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Fulfaro F. Rapid titration with intravenous morphine for severe cancer pain and immediate oral conversion. *Cancer* 2002; **95**: 203–08.
66. Zech DE, Grond SU, Lynch J, Dauer HG, Stollenwerk B, Lehmann KA. Transdermal fentanyl and initial dose-finding with patient-controlled analgesia in cancer pain. A pilot study with 20 terminally ill cancer patients. *Pain* 1992; **50**: 293–301.
67. Elsner F, Radbruch L, Loick G, Gartner J, Sabatowski R. Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. *J Palliat Med* 2005; **8**: 743–50.
68. Takahashi M, Ohara T, Yamanaka H, Shimada A, Nakaho T, Makoto Y. The oral-to-intravenous equianalgesic ratio of morphine based on plasma concentrations of morphine and metabolites in advanced cancer patients receiving chronic morphine treatment. *Palliat Med* 2003; **17**: 673–78.
69. Ferrell BR, Nash CC, Warfield C. The role of patient-controlled analgesia in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; **7**: 149–54.
70. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, MacMillan K, Hanson J, MacDonald RN. Patient-controlled subcutaneous hydromorphone versus continuous subcutaneous infusion for the treatment of cancer pain. *J Natl Cancer Inst* 1988; **80**: 1152–54.
71. Vanier MC, Labrecque G, Lepage-Savary D, Poulin E, Provencher L, Lamontagne C. Comparison of hydromorphone continuous subcutaneous infusion and basal rate subcutaneous infusion plus PCA in cancer pain: a pilot study. *Pain* 1993; **53**: 27–32.
72. Citron ML, Johnston-Early A, Boyer M, Krasnow SH, Hood M, Cohen MH. Patient-controlled analgesia for severe cancer pain. *Arch Intern Med* 1986; **146**: 734–36.
73. Swanson G, Smith J, Bulich R, New P, Shiffman R. Patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting: a report of 117 patients. *J Clin Oncol* 1989; **7**: 1903–08.
74. Meuret G, Jocham H. Patient-controlled analgesia (PCA) in the domiciliary care of tumour patients. *Cancer Treat Rev* 1996; **22** (suppl A): 137–40.
75. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G, Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; **13**: 331–38.
76. Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa S, European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. *Pain* 2010; **149**: 476–82.
77. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **1**: CD004311.
78. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Mangione S, Intravaia G. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Br J Cancer* 2007; **96**: 1828–33.

79. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2805–15.
80. Kress HG, Oronska A, Kaczmarek Z, Kaasa S, Colberg T, Nolte T. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 µg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther* 2009; 31: 1177–91.
81. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006; 22: 805–11.
82. Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol* 2007; 5: 327–34.
83. Mercadante S, Villari P, Casuccio A. An Italian survey on the attitudes in treating breakthrough cancer pain in hospice. *Support Care Cancer* 2011; 19: 979–83.
84. Weinstein SM, Messina J, Xie F. Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer pain: a long-term, open-label safety study. *Cancer* 2009; 115: 2571–79.
85. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, Riina S, Mangione S. Intravenous morphine for breakthrough (episodic-) pain in an acute palliative care unit: a confirmatory study. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 307–13.
86. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, et al. Methyl-naltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009; 7: 39–46.
87. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methyl-naltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358: 2332–43.
88. Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, et al. Subcutaneous methyl-naltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 458–68.
89. Sykes NP. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 1996; 10: 135–44.
90. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD005180.
91. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1331–46.
92. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 527–30.
93. Kaasa S, Apolone G, Klepstad P, et al; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) and the European Association for Palliative Care Research Network (EAPC RN). Expert conference on cancer pain assessment and classification—the need for international consensus: working proposals on international standards. *BMJ Support Palliat Care* 2011; 1: 281–87.
94. Kaasa S, Loge JH, Fayers P, et al. Symptom assessment in palliative care: a need for international collaboration. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3867–73.