

Проблемы лекарственной терапии при оказании паллиативной медицинской помощи в онкологии

А.В. Палехов^{1,2}, В.М. Данильян²

¹Центр паллиативной помощи ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»;

²кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Контакты: Александр Владимирович Палехов dospalekhova@mail.ru

Вступление. Паллиативная помощь incurable онкологическим больным имеет ряд специфических особенностей, одной из которых является поливалентность патологических проявлений онкологического процесса, способствующая вынужденной полипрагмазии. Поиск препаратов, обладающих широким спектром воздействия на патологические процессы у онкологических больных, представляется актуальным.

Методы. Изучалось влияние Сегидрина (гидразина сульфат) на качество жизни 63 онкологических больных ECOG > 3, которым в связи с прекращением всех видов специального лечения осуществлялась только паллиативная медицинская помощь.

Результаты. Отмечена положительная корреляция между применением Сегидрина и снижением дозировок анальгетиков, уменьшением потребности в адьювантных и симптоматических средствах у данной группы больных.

На фоне терапии Сегидрином доза трамадола незначительно увеличилась с $263,5 \pm 4,7$ до $317,2 \pm 3,4$ мг/сут. Через месяц использования Сегидрина у 19,4 % пациентов боль снизилась до градации «слабая» и трамадол был отменен. Снижение потребности в адьювантных и симптоматических средствах отмечено в 85 % случаев.

Выводы. Применение Сегидрина в комплексе паллиативной медицинской помощи онкологическим больным повышает качество терапии и, соответственно, качество жизни онкологических больных.

Ключевые слова: паллиативная медицинская помощь, incurable онкологические больные, гидразина сульфат

Drug therapy problems during palliative oncology care

A.V. Palekhov^{1,2}, V.M. Danilian²

¹Palliative Care Center, Stavropol Territorial Clinical Oncology Dispensary;

²Department of Oncology and Radiotherapy with Course of Continuing Professional Education, Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia

Introduction. Palliative care for oncological patients requires dealing with multiple disease symptoms and requires multi-drug therapy. The search for wide-spectre drugs which can affect different pathological pathways is a pressing matter.

Methods. The effect of hydralazine sulfate on life quality of 63 palliative care oncological patients ECOG > 3, who stopped all specific therapy was investigated.

Results. Positive correlation between hydralazine sulfate use and dose of analgetics was observed, as well as reduction of need for symptomatic therapy. The median daily use of tramadol slightly increased from 263.5 ± 4.7 to 317.2 ± 3.4 mg. In 19.4 % patients after 1 month of hydralazine sulfate therapy pain was reduced to "low" and tramadol was cancelled. Decrease in symptomatic therapy need was observed in 85 % patients.

Conclusion. Use of hydralazine sulfate in palliative oncological care improves treatment and life quality.

Key words: palliative care, incurable oncological patients, hydralazine sulfate

Вступление

Ежегодно около 2 млн человек в России находятся в «заключительном» периоде жизни в связи с различными хроническими заболеваниями [1]. При этом показателем «достойной» смерти является отсутствие (минимальные проявления) боли и/или других патологических симптомов. На устранение патологической симптоматики пациента направлен специальный вид медицинской деятельности — паллиативная медицинская помощь. Статьей 36 Федерального закона РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья

граждан в РФ» паллиативная помощь определена как: «Комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан». Приказом Минздрава России от 21.12.2012 № 1343н утвержден порядок оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению, которым установлено, что оказание паллиативной помощи неизлечимым больным проводится во взаимодействии с врачами-специалистами по профилю основного заболевания пациента, то есть паллиативная помощь относится практически

к каждому из направлений клинической медицины — онкологии, гематологии, неврологии, кардиологии и др.

Если в группе пациентов неонкологического профиля специальная (например кардиотропная) терапия, воздействующая на патологическую симптоматику и, соответственно, улучшающая качество жизни, может продолжаться вплоть до смерти пациента, то возможности специального лечения онкологических больных (химиотерапия, лучевая терапия) ограничиваются целым рядом нежелательных побочных эффектов, связанных с миело-, кардио-, гепато- и другой токсичностью этих видов терапии.

Таким образом, паллиативная медицинская помощь инкурабельным онкологическим больным имеет ряд специфических особенностей, одной из которых является улучшение качества жизни пациента (избавление от боли и облегчение других проявлений заболевания) без воздействия или с минимальным воздействием на течение основного заболевания.

В структуре смертности от заболеваний в России на долю онкологических больных приходится более 16 % [1], их абсолютное большинство нуждается в паллиативной помощи, основной составляющей которой является медикаментозная терапия, имеющая следующие обязательные компоненты:

- избавление от боли различного генеза;
- улучшение функций:
 - органов дыхания,
 - органов пищеварения, печени, почек,
 - сердечно-сосудистой системы,
 - нервной и др. систем.

Тяжесть состояния инкурабельных онкологических больных обусловлена многочисленностью и поливалентностью патологических проявлений онкологического процесса, а в ряде случаев и патологических проявлений агрессивных методов лечения, в связи с чем необходимо одновременное применение различных групп лекарственных средств, каждая из которых оказывает свое влияние на различные патологические факторы. Отсюда следует, что еще одной особенностью паллиативной помощи онкологическим больным являются вынужденные политерапия и полипрагмазия, при которых появляются (возрастают) проблемы взаимодействия и совместимости лекарственных препаратов.

Паллиативная медицинская помощь направлена на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания, то есть избавление от боли является ведущим компонентом паллиативной медицины. При оказании паллиативной помощи онкологическим больным необходимо учитывать частоту формирования и интенсивность болевых синдромов в этой группе пациентов. По данным международных экспертов [2] до 80 % инкурабельных онкологических больных нуждаются в назначении опиоидных аналь-

гетиков. Учитывая, что большинство опиоидных препаратов относится к группе повышенного контроля — наркотические лекарственные средства, организация доступной терапии становится еще одной проблемой паллиативной помощи в онкологии.

Каждая из дополнительных проблем медикаментозной терапии при оказании паллиативной медицинской помощи онкологическим больным нуждается в своем решении.

С целью повышения качества опиоидной терапии в настоящее время Минздравом России вносятся многочисленные изменения в нормативные акты в сфере оборота наркотических лекарственных средств. Реализуются и другие направления повышения качества проведения опиоидной терапии, но эта обширная тема требует отдельного рассмотрения [3].

Тем не менее повышение качества опиоидной терапии не может разрешить проблемы вынужденной полипрагмазии и лекарственной совместимости при оказании паллиативной помощи в онкологии. Назначение совместимых препаратов (в оптимальном варианте — синергистов) при применении различных групп лекарственных средств рассматривается как одна из наиболее сложных и трудноразрешимых задач современной фармакотерапии. Прогнозирование взаимодействия лекарственных средств осложняется вынужденной полипрагмазией.

В этих условиях актуален поиск организационно доступных препаратов, оказывающих одновременное воздействие на различные звенья патологических процессов и, соответственно, снижающих количество применяемых лекарственных средств и их терапевтических доз, решая (уменьшая) тем самым проблемы лекарственного взаимодействия.

Учитывая поливалентность воздействия на различные звенья патологических процессов и достаточную лекарственную совместимость [4–7, 9], нами в большинстве схем паллиативной медицинской помощи инкурабельным онкологическим больным включался гидразина сульфат (Сегидрин).

Среди основных препаратов, используемых для паллиативной медицинской помощи онкологическим больным, не рекомендуется сочетанное применение Сегидрина и психотропных средств (барбитураты, нейролептики, транквилизаторы), но с другими группами лекарственных средств, широко применяемых при проведении паллиативной помощи в онкологии, Сегидрин хорошо сочетается, а по данным литературы улучшает эффект химиопрепаратов [7].

В целом ряде статей гидразина сульфат рассматривается как препарат с противоопухолевой активностью [4–9], а в инструкции по применению относится к фармакотерапевтической группе противоопухолевых средств. Не пытаясь анализировать отмеченную возможность стабилизации онкологического процесса под воздействием Сегидрина, мы поставили цель из-

учить его эффективность при решении основных задач паллиативной помощи онкологическим больным — уменьшения болевого синдрома и улучшения самочувствия пациента.

Изучалось влияние Сегидрина на качество жизни онкологических больных, которым в связи с прекращением всех видов специального лечения осуществлялась только паллиативная медицинская помощь. По данным исследований [10], совпадающим с собственным опытом, при применении гидразина сульфата достигаются следующие терапевтические эффекты:

- снижение интенсивности боли;
- уменьшение чувства слабости;
- уменьшение явлений дыхательной недостаточности (одышки, кашля);
- уменьшение лихорадки;
- улучшение аппетита, повышение двигательной активности;
- улучшение общего самочувствия, повышение настроения.

Методы

На этапе исследования в комплекс терапии включался Сегидрин (таблетки, содержащие 60 мг действующего вещества). Проводилось сравнение состояния пациента до применения Сегидрина и на фоне его применения, сравнение динамики дозировок других (в первую очередь анальгетических) лекарственных средств, применяемых в сочетании с Сегидрином.

Материалом для исследования послужили данные 63 амбулаторных карт пациентов с различными онкологическими диагнозами (без выборки по заболеванию), которым специальная терапия (лучевая, химиотерапия) была прекращена в связи с неэффективностью и/или имеющимися противопоказаниями к ее проведению.

В течение 3 мес изучались 2 группы онкологических больных, не подлежащих специальной терапии:

1-я группа (31 пациент) — проведение паллиативной терапии на фоне применения Сегидрина (исследуемая группа);

2-я группа (32 пациента) — проведение паллиативной терапии без Сегидрина (группа контроля).

Критерием исключения из исследования служила тяжесть состояния пациента — менее 40 % по шкале Карновского (или более 3 баллов по критерию ECOG). Медиана общего состояния включенных в исследование больных по шкале Карновского составляла 47,3 ± 2,1 %. Группы сопоставимы по основным прогностическим факторам.

В обеих группах оценивалась интенсивность болевого синдрома и при необходимости проводилась коррекция анальгетической терапии, нормализация волеических нарушений, оптимизация функционирования желудочно-кишечного тракта и др. до получения адекватного ответа.

Дальнейшим этапом улучшения качества комплексной терапии в 1-й группе было включение Сегидрина. Оценка необходимости изменения доз анальгетиков и/или изменения выбора анальгетиков в обеих группах проводилась через каждые 10 сут (при дополнительных жалобах пациента на повышение интенсивности боли — на момент обращения).

Результаты

Исследования показали, что дозировки анальгетических средств, характеризующие интенсивность болевого синдрома, и динамика их роста в 2 группах существенно различались. В начале исследования (расчетная точка) интенсивность болевого синдрома в обеих группах соответствовала градации «умеренная боль» и медиана суточной дозы трамадола на фоне рациональной неопиоидной анальгетической терапии, адьювантных и симптоматических средств составляла $263,5 \pm 4,7$ мг/сут.

В 1-й группе к концу исследования (через 3 мес) у 17 больных средняя суточная доза трамадола умеренно возросла, у 14 пациентов снизилась, причем у 6 из них уже через месяц использования Сегидрина болевой синдром снизился до градации «слабая боль» и трамадол был отменен (медиана дозы трамадола в группе равнялась $317,2 \pm 3,4$). Последние пациенты осмотрены химиотерапевтом повторно, и в связи с улучшением общего состояния и положительной лабораторной динамикой им были назначены дополнительные курсы химиотерапии на фоне продолжения применения Сегидрина.

Кроме того, у всех пациентов в той или иной степени снизилась патологическая симптоматика, требующая вспомогательной терапии (см. таблицу), что позволило минимизировать уровень вынужденной полипрагмазии.

Таким образом, степень выраженности патологических симптомов снизилась в среднем на 38,4 %, и эффективность Сегидрина подтверждена в 85 % наблюдений.

В группе контроля (2-я группа) у всех пациентов отмечался рост анальгетических дозировок трамадола (медиана $389,6 \pm 3,3$, $p < 0,05$) и повышалась потребность в адьювантной терапии. В связи с недостаточной эффективностью трамадола 24 пациента переведены на терапию сильными опиоидами (7 из них умерли в конце периода исследования).

Сегидрин применялся по следующей схеме — у 12 пациентов первые 10 суток 120 мг/сут (60 мг — 2 раза в сутки), далее (до конца исследования) 180 мг/сут, у 19 пациентов Сегидрин назначался в дозе 180 мг/сут (60 мг — 3 раза в сутки). Четверо из них в дальнейшем были переведены на дозу 120 мг/сут в связи с жалобами на тошноту и до конца исследования продолжали принимать Сегидрин в этой дозе.

Влияние Сегидрина на степень выраженности патологических симптомов

Патологический симптом	Число наблюдений*	Полученный эффект**				Всего с эффектом
		Полный	Частичный	Умеренный	Без эффекта	
Психоэмоциональные нарушения	22	4	9	7	2	20 (64,5 %)
Общая слабость	21	5	8	5	3	18 (58 %)
Плохой аппетит	18	1	7	6	4	14 (45,1 %)
Дыхательная недостаточность	9	—	3	4	2	7 (22,5 %)
Лихорадка	6	1	3	2	—	6 (20 %)
Отеки	5	—	3	1	1	4 (20 %)
						В среднем 38,4 %
Итого	81	11	33	25	12	85 % из числа наблюдений
			69			

* В связи с поливалентностью патологических симптомов число наблюдений превышает число пациентов в 1-й группе.

** Полный эффект — отмена ранее назначенной симптоматической терапии; частичный эффект — снижение доз симптоматических препаратов на 50 % и более; умеренный эффект — снижение доз симптоматических препаратов от 50 до 30 %.

Критерием выбора оптимальной дозы Сегидрина служило общее состояние пациента и его жалобы на момент назначения препарата. При наличии выраженной интоксикации, жалоб на тошноту пациенту параллельно проводилась детоксикация, нормализация функции кишечника (в первую очередь ликвидация констипации, что особенно важно у пациентов с наличием опухолей толстого кишечника), назначались антиэметики.

У 24 (77,4 %) больных через 2–3 нед от начала приема Сегидрина зафиксировано снижение интоксикации, улучшение аппетита, повышение физической активности, нормализация сна.

Выводы

Не рассматривая возможность стабилизации онкологического процесса при применении Сегидрина, в данном исследовании отмечена четкая взаимосвязь между применением Сегидрина у инкурабельных онкологических больных и снижением дозировок анальгетиков, уменьшением потребности в адьювантных и симптоматических средствах — снижение уровня вынужденной полипрагмазии.

Умеренный рост дозировок слабых опиоидов, отмеченный у части пациентов, принимающих Сегидрин, может быть связан как с прогрессированием онкологического процесса, так и с ростом опиоидной толерантности при длительном применении трамадо-

ла, но при этом темпы роста дозировок опиоидов были намного меньше, чем в контрольной группе пациентов.

Значимо то, что в течение срока исследования ни один из пациентов, принимающих Сегидрин, не нуждался в назначении сильных опиоидов.

Не меньшее значение имеет снижение патологической симптоматики, улучшающее многие параметры качества жизни пациентов и позволяющее в ряде случаев провести ранее противопоказанное специальное лечение.

Паллиативная помощь не ставит перед собой задачи увеличения продолжительности жизни онкологических больных, но нередко, что неоднократно отмечалось многими специалистами, повышение качества жизни влечет за собой и увеличение ее продолжительности. Немаловажно, что повышение качества жизни пациента улучшает качество жизни и членов его семьи.

Данные других авторов, указывающие на повышение эффективности химиотерапевтического лечения в сочетании с Сегидрином, могут (в том числе) быть связаны и с улучшением общего состояния и положительной лабораторной динамикой — факторами, повышающими возможности специальной терапии.

Таким образом, целесообразность применения Сегидрина в комплексе паллиативной медицинской помощи онкологическим больным с целью повышения качества жизни не вызывает сомнения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Здоровоохранение в России. 2013. Стат. сб-к. М.: Росстат, 2013. 380 с.
2. Foley K.M., Wagner J.L., Joranson D.E., Gelband H. Pain control for people with cancer and AIDS. In: Disease control priorities in developing countries. New York: Oxford University Press, 2006. P. 981–994.
3. Палехов А.В. Наркотические лекарственные средства в России. Врач 2013;4:2–5.
4. Филов В.А., Гершанович М.Л., Стуков А.Н. Сегидрин – препарат для лечения онкологических больных. СПб., 2002. 20 с.
5. Филов В.А. Сегидрин – противоопухолевый препарат нового типа. Вопросы онкологии 1994;40(1–3):3–14.
6. Филов В.А., Данова Л.А., Гершанович М.Л. и др. Результаты клинического изучения препарата гидразинсульфат. Вопросы онкологии 1990;36(6):721–6.
7. Брюзгин В.В., Платинский Л.В. Опыт применения сегидрина при лечении онкологических больных в амбулаторных условиях. Фарматека 2006;18:81–6.
8. Филов В.А., Гершанович М.Л., Ивин Б.А. и др. Лечение первичных опухолей головного мозга сегидрином. Вопросы онкологии 1994;40(7–12):332–6.
9. Зайдинер Б.М. Сегидрин в паллиативной онкологии. Фарматека 2003;14(77):66–70.
10. Новиков Г.А., Прохоров Б.М., Вайсман М.А. и др. Возможности сегидрина в улучшении качества жизни онкологических больных с хронической болью. Паллиативная медицина и реабилитация 2004;3:35–7.