



ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Брюзгин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

При изучении проблемы боли у онкологических больных чаще всего мы сталкиваемся с длительной болью, изнуряющей пациента месяцами и формирующей хронический болевой синдром. Значительную роль при этом играют локализация первичного очага, распространенность процесса, наличие или отсутствие метастазов, в свою очередь являющихся дополнительным источником болевых импульсов. На ранних стадиях онкологических заболеваний жалобы на боль предъявляют 30,5% пациентов, в то время как при генерализации опухолевого процесса боль выступает как основной симптом и отмечается гораздо чаще — более чем у 60% больных.

Представленные статистические данные указывают на то, что боль не всегда является доказательством запущенности опухолевого процесса, поскольку она встречается более чем у 1/3 больных, находящихся в курабельных стадиях заболевания. В то же время среди инкурабельных больных от боли страдают 2/3. Эти цифры являются еще одним подтверждением тому, что число онкологических больных, нуждающихся в противоболевой терапии, достаточно велико.

Жалобы на боль при раке молочной железы (РМЖ) отмечаются в 31,6% случаев, однако среди инкурабельных больных боль как проявление заболевания встречается уже в 53% случаев. В основном это вызвано метастатическим поражением костей скелета (44%), несколько реже — метастазами во внутренние органы (34%) и местным распространением процесса (22%).

Лечение боли у онкологических больных представляет собой одну из самых важных и значимых проблем системы здравоохранения во многих странах мира, особенно актуальную при прогрессировании опухолевого процесса. Успехи отечественной и зарубежной фармакологии позволили в последнее десятилетие успешно справляться с этим мучительным недугом. Появление на аптечном рынке новых анальгетиков как ненаркотического, так и опиоидного ряда дало возможность их выбора с учетом индивидуальных особенностей хронического болевого синдрома у каждого пациента. При этом принципиальное значение имеет всеобщее понимание необходимости и возможностей применения анальгетиков при лечении хрониче-

ской боли любой силы. Здесь важно понимание принципов использования анальгетиков, в том числе и наркотического ряда, для борьбы с болью. Основой являются рекомендации ВОЗ, опирающиеся на индивидуальный подбор препарата, его дозы и режима введения. Особое значение имеет соблюдение принципа введения анальгетика «по часам», а не тогда, когда больной уже не имеет возможности терпеть боль, т.е. «по потребности». При соблюдении этого принципа удается достичь большего противоболевого эффекта с затратой наименьшей суммарной дозы препарата. Этого удается достичь также и при сочетании анальгетиков с рядом других лекарств. Бесспорно положение, являющееся одним из основных принципов руководства ВОЗ по лечению боли, указывающее, что не следует начинать противоболевое лечение с наркотических препаратов. На первых этапах необходимо назначать анальгетики ненаркотического ряда. Только при исчерпании их возможностей следует переходить к слабым опиатам, а затем уже к сильнодействующим наркотическим препаратам. В большинстве случаев правильное применение анальгетиков позволяет обеспечить больному адекватное обезболивание до последних дней его жизни. Использование указанных выше методологических подходов к лечению боли позволяет добиться снижения дозы суточного потребления анальгетиков, а в некоторых случаях и отменить наркотические препараты, продолжив адекватное обезболивание ненаркотическими анальгетиками или слабыми опиатами.

В данной публикации мы остановимся на лекарственном лечении хронического болевого синдрома у больных РМЖ в терминальной стадии заболевания, когда все методы специального противоопухолевого лечения исчерпаны и когда больная довольно часто остается один на один со своим фатальным недугом, основным проявлением которого служит боль. Врачу, беседуя с такой пациенткой, следует ее успокоить и уверить в возможности болеутоления. Необходимо оценить влияние боли на настроение, сон, аппетит, подвижность. Уточняя анамнез обезболивания (как долго боль существует, какими препаратами снимается и на какое время), врач тем самым помогает себе в определении лечебной тактики. Основным ориентиром является количественная оценка интенсивности боли на



основании субъективных ощущений больной. Это возможно осуществить двумя способами. Первый — вербальная (балльная) оценка: 0 — нет боли, 1 балл — умеренная или слабая боль, 2 — средняя, 3 — сильная, 4 — очень сильная или невыносимая боль. Второй способ — количественная оценка по цифровой (визуальной аналоговой) шкале, когда на отрезке прямой длиной в 10 см и разделенной на 1-сантиметровые отрезки больную просят отметить силу боли, приняв за 0 отсутствие боли и за 10 — самую сильную боль. Подобные оценки боли необходимо будет производить и в процессе лечения боли для определения эффективности болеутоления. Если того требуют обстоятельства, следует произвести лабораторное или инструментальное (рентгенологическое) обследование больной.

Все противоболевое лечение онкологических больных строится на применении как ненаркотических анальгетиков, так и обезболивающих опиоидного ряда, а также вспомогательных или адъювантных препаратов, использование которых и легло в основу трехступенчатого подхода к лечению боли, разработанного и предложенного ВОЗ.

Неопиоиды, или ненаркотические анальгетики, применяют на первой ступени лечения хронической боли у онкологических больных слабой и средней интенсивности. В эту группу препаратов в качестве основных анальгетиков включены аспирин, парацетамол, а также многочисленные анальгетики-антипиретики. Аспирин обычно назначают в дозе до 1000 мг на прием каждые 3—4 ч. Доза парацетамола, как и препаратов из ряда анальгина, несколько ниже — до 500—600 мг на прием с интервалом 5—6 ч. Побочные эффекты аспирина хорошо известны: вероятность желудочно-кишечного изъязвления, влияние на агрегацию тромбоцитов, аллергические реакции. Лица пожилого возраста наиболее предрасположены к этим проявлениям. Парацетамол, в отличие от аспирина, более безопасен в отношении побочных эффектов, если суточная доза составляет менее 4 г. В случаях применения больших доз этих препаратов может проявляться гепатотоксичность, что заставляет особенно осторожно подходить к их назначению у больных с нарушением функции печени, например, при боли, вызванной метастатическим ее поражением.

Наряду с основными препаратами при лечении боли у онкологических больных успешно используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). К этой группе относятся бруфен, вольтарен, индометацин (метиндол), напросин. По своей природе они являются ингибиторами синтеза простагландинов и похожи на аспирин по степени анальгезии и побочным эффектам. Бруфен обычно хорошо переносится в дозировке 400—600 мг через каждые 4—6 ч. Напросин имеет вдвое больший период полураспада, поэтому его принимают

2—3 раза в день по 250—500 мг. Индометацин применяется обычно в дозе 25 мг 3—4 раза в сутки. Особенно эффективны НПВП при лечении боли, вызванной костными метастазами, в сочетании с основными анальгетиками на каждой ступени.

Еще одним препаратом, обладающим противоболевым действием, является **сегидрин**, который по химической структуре представляет собой гидразинсульфат, т.е. химическое соединение, не относящееся к группе опиоидов или сильнодействующих средств. Сегидрин — одно из немногих лекарственных средств, назначаемых в случаях, когда возможности специального противоопухолевого лечения, в том числе химиотерапии, практически исчерпаны. Исследования показали, что применение сегидрина у 4% больных приводит к полному исчезновению болей с отказом от традиционных анальгетиков. У 14% пациентов снижение интенсивности болей сопровождалось уменьшением количества приема обезболивающих средств, и еще 28% больных перешли на менее активные обезболивающие средства. Сегидрин применяется по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30—40 дней. Количество курсов не ограничено, перерыв между курсами составляет не менее 2 нед.

Использование ненаркотических анальгетиков в лечении более сильной боли лимитируется потолком анальгезии. Анальгетический эффект имеет свой предел и не усиливается бесконечно с повышением дозы препарата, возрастает только риск побочных эффектов и проявления токсичности. В то время как ненаркотические анальгетики имеют периферический механизм действия, наркотические анальгетики, или опиаты (опиоиды), взаимодействуют со специальными опиатными рецепторами на уровне ЦНС. Как и ненаркотические анальгетики, большинство опиатов имеет максимальную дозу, лимитированную их действием на желудочно-кишечный тракт и нервную систему.

На второй ступени лечения хронической боли у онкологических больных, когда боль усиливается, несмотря на повышение дозы препаратов первой ступени, используются слабые опиаты. К препаратам этой группы относятся трамал (трамадол), кодеин. Наибольшее внимания заслуживает трамал в силу удобства его применения, особенно в домашних условиях, так как он выпускается в виде капсул, капель, свечей и в ампулах. Разовая доза 50—100 мг каждые 4—6 ч; максимальная суточная доза 400 мг. Препарат высокоэффективен при лечении боли средней и иногда сильной интенсивности. Особую популярность приобрел в последнее время залдиар. Препарат является комбинированным анальгетиком, содержащим 37,5 мг трамадола и 325 мг парацетамола. При назначении залдиара вероятность успеха почти в 4 раза выше по сравнению с трамалом и более чем в 1,5 раза — по срав-

нению с парацетамолом, без увеличения токсичности. Рекомендуемая начальная доза 2 таблетки, далее по 1 таблетке. У пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) рекомендован минимальный интервал не менее 6 ч, при наличии умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина 10—30 мл/мин) интервал между приемами должен быть увеличен до 12 ч. Доза должна подбираться индивидуально в соответствии с интенсивностью боли и реакцией больного. Средняя суточная доза 3—4 таблетки. Максимальная суточная доза 8 таблеток, после чего необходимо переходить к анальгетикам опиоидного ряда.

За рубежом в последние годы стал широко использоваться препарат ДНС-Continus (дигидрокодеин) для лечения хронической боли средней интенсивности. Препарат выпускается в виде таблеток 60, 90 и 120 мг, которые обладают пролонгированным действием в течение 12 ч. Препарат противопоказан при заболеваниях дыхательной системы; доза должна быть уменьшена у пожилых пациентов с гипотиреозом, хроническими заболеваниями печени и снижением функции почек. Лечение обычно начинается с ежедневного приема 60 мг 2 раза в день, при недостаточном анальгетическом эффекте дозу следует увеличить. Полный анальгетический эффект достигается через 2 ч, максимальная суточная доза 240 мг.

В тех случаях, когда применение ненаркотических анальгетиков и слабых опиатов не дает должного эффекта и боль продолжает усиливаться, следует переходить к болеутолению с использованием препаратов третьей ступени, т.е. сильных опиатов. К их числу относятся просидол, норфин (но-пен, бупренорфин), морфин, MST-Continus, дюрогезик, транстек.

Просидол выпускается в таблетках по 25 мг (для орального применения) и по 10—20 мг для сублингвального (защечного) применения, а также в ампулах по 1% для энтерального использования. Препарат особенно удобен для применения в таблетированной форме с разовой дозой 20—40 мг и суточной дозой до 200 мг. Время действия одной дозы 4—6 ч. Побочные проявления в виде потливости, седативности выражены слабо и отмечались лишь у некоторых больных.

Норфин представлен в ампулах по 1 мл или сублингвальных таблетках по 0,2 мг. Разовая доза 0,2—0,4 мг, суточная доза 1—2 мг, периодичность приема через 4—6 ч. Препарат является довольно сильным наркотическим анальгетиком, но в отличие от просидола оказывает выраженное побочное действие, проявляющееся в виде тошноты, рвоты, запоров, седативности и иногда галлюциногенности.

В последнее время получили распространение препараты морфина в виде таблеток или све-

чей пролонгированного действия. В нашей стране эти препараты появились под названием MST-Continus в виде таблеток 10, 30, 60 и 100 мг. Таблетки оказывают пролонгированное действие в течение 12 ч, т.е. в большинстве случаев пациенты обходились приемом необходимой дозы дважды в сутки, что особенно удобно в домашних условиях. Лечение следует начинать с дозы в 30 мг, при ее неэффективности увеличивать на 10—30 мг каждые 12 ч. Суточная доза обычно достигает 200—400 мг. Побочные проявления в виде тошноты, рвоты, запоров, иногда седативности отмечаются в первые 2—3 дня приема и проходят самостоятельно или после приема соответствующих лекарственных препаратов, направленных на их устранение (противорвотные, слабительные, антидепрессанты). Угнетение дыхания как потенциально возможное побочное проявление опиатов, в частности препаратов морфина, встречается весьма редко. Дозы, которые приводят к угнетению дыхательного центра, в любом случае выше доз, достаточных для анальгезии, поэтому при пероральном приеме риск возникновения нарушения дыхания крайне мал.

В последние годы появилась новая лекарственная форма наркотических анальгетиков, получившая название трансдермальной терапевтической системы (ТТС). Препараты, выпускаемые в этой лекарственной форме, представляют собой пластыри, содержащие фентанил (дюрогезик) и бупренорфин (транстек). Эти два препарата принципиально различаются только по виду активного вещества и методике изготовления самого пластыря. Так, дюрогезик представляет собой пластырь с резервуаром, содержащим определенное количество фентанила. Транстек — это пластырь, изготовленный на основе матрицы, содержащей бупренорфин. Оба препарата оказывают пролонгированное действие в течение трех суток.

Дюрогезик — оригинальная лекарственная форма для трансдермального использования, содержит фентанил в разной дозировке (25, 50, 75 и 100 мкг/ч). Доза препарата зависит от размера пластыря, который наклеивается на сухую кожу в любой части тела. Длительность действия препарата — 72 ч. Чрескожный способ использования особенно удобен, когда тошнота и рвота исключают энтеральный путь введения, а также затруднены инъекции. Пик концентрации дюрогезика в плазме крови приходится на 2-е сутки применения, тем не менее максимальная эффективность препарата, как и его токсичность, проявляются в первые 24 ч. Доза дюрогезика 100 мкг/ч эквивалентна дозе морфина 4 мг внутривенно.

Транстек — ТТС, содержащая бупренорфин; высвобождение активного вещества контролируется матричной основой. Отличительной особенно-



стью транстека является то, что при нарушении целостности лекарственного пластыря не происходит потери активного вещества и невозможно усиление поступления активного вещества в системный кровоток. Транстек является примером рациональной противоболевой терапии, во время которой не требуется коррекции дозы при почечных нарушениях за счет того, что около 70% препарата выводится через желудочно-кишечный тракт. Для препарата характерен низкий риск взаимодействия с другими лекарственными средствами из-за низкого уровня конкуренции за связывание с альбуминами крови. Период полувыведения составляет 25–36 ч, полный вывод препарата — максимум 9 дней (5–6 периодов полувыведения). Выпускается в дозировке 35, 52,5 и 70 мкг/ч. Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, ЦНС наблюдаются значительно реже, чем при использовании морфина; отмечено отсутствие спастического действия, в частности на сфинктер Одди.

Побочное действие сильных опиоидов обычно проявляется тошнотой, рвотой, запорами, сонливостью, депрессией, угнетением дыхания. У бупренорфина эти эффекты могут быть более выражены, часто отмечается галлюциногенность препарата, особенно у пациентов пожилого возраста.

Тошнота и рвота — типичное следствие первоначального введения опиоидов. Этот эффект является результатом раздражения центральных хеморецепторов в триггерной зоне продолговатого мозга. При продолжительном введении наркотические анальгетики угнетают активность рвотного центра и не вызывают тошноты и рвоты центрального генеза. Если эти явления не проходят самостоятельно в первые 2–3 дня приема опиоидов, применяют антиэметики или нейролептики (метоклопрамид, реглан, галоперидол).

Запоры встречаются при длительном применении опиоидов, которые угнетают желудочную, панкреатическую и билиарную секрецию, снижают тонус гладкой мускулатуры кишечника, мочевыводящих путей. Нелеченные запоры могут привести к кишечным коликам и кишечной непроходимости. Стул должен быть не реже одного раза в 2–3 дня. Следует назначать с профилактической целью слабительные, причем препарат подбирают индивидуально с учетом эффекта использовавшихся ранее слабительных. По возможности принимают соответствующие меры в отношении диеты, больному рекомендуют употреблять продукты, регулирующие функцию кишечника (отруби), иногда молоко с магнием. В ряде случаев может быть полезен прием растительного масла перед едой. Борьба с запорами у некоторых больных бывает более трудной, чем эффективное обезболивание.

Сонливость проявляется обычно на первой неделе применения опиоидов и проходит само-

стоятельно. О возможности такой реакции следует предупредить больного и его родственников.

Депрессия наблюдается после приема высоких доз препаратов. Перевод на прием больших доз короткодействующих лекарств иногда снимает депрессию при сохранении противоболевого действия. Эффективны антидепрессанты — амитриптилин, мелипрамин.

Угнетение функции дыхательного центра — наиболее грозное побочное действие опиоидов, однако при лечении болевого синдрома у онкологических больных, особенно с использованием ретардных форм препаратов, оно практически не наблюдается. Угнетение дыхания развивается остро, купируется медленным внутривенным введением налоксона или налорфина (1–2 мл 0,5% раствора в шприце с изотоническим раствором). Если дыхание не восстанавливается, введение повторяют. Эти препараты эффективны только при угнетении дыхания, вызванном опиоидами. Следует заметить, что рассматриваемое осложнение нехарактерно для опиоидов, принимаемых в виде таблеток пролонгированного действия, или при использовании ТТС. Практически отсутствует риск угнетения дыхания при лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных МСТ-Continus, дигидрокодеином, транстексом и дурогезиком.

Другие побочные эффекты — головокружение, потеря сознания, задержка мочеиспускания — встречаются довольно редко и нивелируются после снижения дозы или самостоятельно через некоторое время. При необходимости показано соответствующее симптоматическое лечение.

При приеме опиатов в ряде случаев может развиваться устойчивость к действию препарата, что является нормальной физиологической реакцией организма. Толерантность требует увеличения дозы анальгетика, что может быть обусловлено и просто усилением боли. Увеличение дозы не должно лимитироваться, если нет выраженных, некупируемых побочных проявлений. При резкой отмене опиатов может проявляться физическая зависимость в виде синдрома абстиненции (тревога, раздражительность, потливость, отделение слизи из носа, бессонница, краткие судороги, спазмы). Избежать этого можно постепенным снижением дозы препарата. Психическая зависимость (наркомания) развивается у онкологических больных, получающих противоболевое лечение наркотическими препаратами, крайне редко, не чаще чем у 1 из 100 000. Несмотря на большую редкость этого осложнения, у медицинских работников оно вызывает самое большое опасение, что приводит к необоснованному снижению дозы наркотических препаратов, а иногда и к отказу в них больному.

Наряду с основными анальгетиками большое значение в борьбе с хронической болью у онколо-

гических больных имеют адьювантные препараты. Эта группа состоит из различных по своему химическому фармакологическому действию агентов, включая кортикостероиды, антидепрессанты, противосудорожные, антигистаминные и др. Лекарства в большинстве случаев используются в лечении специфических симптомов и осложнений, возникающих у онкологических больных в терминальной стадии заболевания. Они могут применяться и тогда, когда использование наркотиков ограничено появившейся к ним устойчивостью или побочными реакциями.

Кортикостероиды играют важную роль в симптоматической терапии отдельных проявлений онкологического заболевания, в частности, в комплексе с анальгетиками при лечении боли нейропатической природы, обусловленной инфильтрацией или компрессией нервных структур, при боли, вызванной повышением внутричерепного давления. Суточная доза может достигать 40–60 мг. Препараты этого ряда в большинстве случаев повышают аппетит, улучшают общее самочувствие. Снижая местные воспалительные изменения и отечность, кортикостероиды представляют собой хорошую альтернативу в лечении неврологических синдромов, вызванных повышением внутричерепного давления или инфильтрацией нервных стволов, что чаще всего наблюдается при метастазах рака легкого или молочной железы. Кортикостероиды также могут быть высокоэффективными при лечении постлучевых осложнений в области плечевого сплетения. Хроническая боль, обусловленная забрюшинной или расположенной в малом тазе опухолью и трудно поддающаяся анальгезии, также может быть хорошо лечена с помощью кортикостероидов. Это в равной мере касается и нейропатических синдромов, вызванных поражением головного мозга или опухолью в области головы и шеи. Однако следует помнить, что относительно небольшие дозы кортикостероидов могут иногда способствовать развитию гипергликемии у кахектичных, ослабленных больных. У таких пациентов при пероральном приеме этих препаратов могут развиваться явления кандидоза в ротовой полости, что требует применения антифунгальных средств в таблетированной форме. При нейропатической боли, характеризующейся как «жгучая», эффективно использование антидепрессантов — амитриптилина в разовой дозе 25 мг и суточной до 50–75 мг. Боль, описываемая как «острая, простреливающая, кинжальная, пульсирующая», хорошо купируется анальгетиками в комплексе с антиконвульсантами — финлепсин по 10 мг 3–4 раза в сутки.

Опыт лечения хронической боли показывает, что комбинация препаратов каждой ступени возможна и эффективна (аспирин, парацетамол, анальгин — кодеин, трамал — просидол, морфин),

и таким образом удастся снизить дозу опиатов. Однако сочетание нескольких препаратов одной группы (анальгин — парацетамол, просидол — норфин — морфин) ожидаемого усиления анальгетического эффекта не дает, и применять такие сочетания не рекомендуется.

Для достижения адекватного обезболивания с использованием оптимальных доз препаратов следует соблюдать ряд основных принципов лечения хронической боли у инкурабельных онкологических больных:

- **прием по часам**, а не по требованию. Соблюдение этого принципа позволяет достичь наибольшего анальгетического эффекта с минимальной суточной дозой анальгетика. Использование «по требованию» в конечном итоге влечет за собой прием гораздо больших доз, поскольку концентрация анальгетика в плазме крови падает и это требует дополнительного количества препарата для ее восстановления и достижения удовлетворительного уровня анальгезии;
- **лечение по восходящей** подразумевает, что всегда следует начинать с ненаркотических анальгетиков, переходя при необходимости сначала к слабым, а затем сильным опиатам. Из числа рассмотренных нами анальгетиков можно составить последовательность применения основных анальгетиков: аспирин, парацетамол — кодеин, DHC-Continus — трамал — просидол — норфин — морфин, MST-Continus, дурогезик, транстек;
- **адекватная доза и режим** должны строго соблюдаться — это основа эффективного анальгетического действия;
- **пероральный прием** должен осуществляться как можно дольше, поскольку это самый удобный способ приема препаратов для больного, особенно в домашних условиях;
- **плацебо** не должно применяться для противоболевого лечения у онкологических больных;
- **побочные эффекты** анальгетиков следует предупреждать и в случаях их возникновения — адекватно лечить.

Избавление онкологических больных от боли должно быть первоосновой программы их лечения. Лечение хронического болевого синдрома у инкурабельных онкологических больных является наиболее важной и единственной реально выполнимой задачей при решении проблемы повышения качества жизни этой категории пациентов на последних этапах их жизни. Этого возможно достичь только благодаря совместной работе самого больного, членов его семьи, врачей и медицинских сестер.