

# ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д-р. мед. наук В. В. Брюзгин

*Жалобы на боль при раке молочной железы отмечаются в 30% случаев, однако среди инкурабельных больных боль как проявление заболевания встречается уже у 53% больных. В основном это вызвано метастатическим поражением скелета (44%), несколько реже – метастазами во внутренние органы (34%) и местным распространением процесса (22%).*

Медикаментозное лечение хронической боли у онкологических больных дает желаемый результат в 70-90% случаев, тем не менее, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) этот вид лечения рекомендует как основной. Предложенная ВОЗ «обезболивающая лестница» помогает правильно подойти к выбору лекарственных препаратов – адекватно природе и интенсивности болевого синдрома и проводившемуся ранее противоболевому лечению. Рекомендованная методика основана на последовательном использовании разных анальгетиков. На I ступени лечения болевого синдрома слабой и средней интенсивности предлагается использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП). Пациентам, у которых на фоне такого лечения боль не только не уменьшается, но усиливается до средней или сильной степени, следует назначать слабые опиоиды в сочетании с НСПВП. При неэффективности лечения этими анальгетиками и при более интенсивной боли используются сильные опиоиды в дозах, дающих адекватное обезболивание. На каждой ступени наряду с НСПВП схема лечения может быть дополнена адъювантными препаратами.

**Препараты I ступени** - ненаркотические анальгетики. Список рекомендуемых препаратов и их дозы представлен в табл. 1.

**Таблица 1. Ненаркотические анальгетики – препараты I ступени**

Категория	Препараты	Доза, г	
		разовая	суточная
Анальгетики-антипиретики	Парацетамол (эффералган, панadol)	0,5-1,0	2,5-6,0
	Анальгин(максиган, спазган, седалгин)	0,5-1,0	2,0-4,0
Нестероидные противовоспалительные препараты	Аспирин	0,5-1,0	2,5-5,0
	Индометацин	0,025	0,1-0,2
	Диклофенак Кеторолак	0,05 0,01	0,15-0, 0,4-0,6

*Парацетамол*(ацетаминофен), как и анальгин, вызывает антипиретический и анальгетический эффект, при этом противовоспалительное действие выражено слабо. Механизм действия препаратов этой группы является предметом дискуссий. Наличие анальгетического эффекта позволяет рекомендовать парацетамол в высоких дозах для лечения боли слабой и средней интенсивности. Препарат более эффективен в комбинациях со слабыми опиоидами.

*Аспирин и другие НСПВП* являются основными в начале лекарственного лечения слабой боли. Сочетание НСПВП с опиоидами усиливает анальгетическое действие каждого из них, а сбалансированность доз дает возможность максимально избежать побочных проявлений. Эффективность НСПВП лимитирована «потолочным» эффектом, т.е. увеличение дозы выше рекомендованной не усиливает анальгетического действия, но выраженность побочных реакций возрастает значительно. Возможность появления побочных эффектов НСПВП должна всегда учитываться, особенно при назначении высоких доз препаратов.

Препараты *индометацинового ряда* (индометацин, ибупрофен, вольтарен, ксефокам и др.) вызывают выраженный анальгетический эффект при приеме как самостоятельно, так и в сочетаниях с опиоидами при хронической боли, вызванной метастатическим поражением костей скелета.

*Кеторолак (кетродол)*, являющийся сравнительно новым препаратом в ряду НСПВП, вызывая значительный анальгетический эффект, тем не менее, не рекомендуется для длительного применения (более 7 дней) ввиду возможности появления эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, кровотечения и перфорации язвы.

**Препараты II степени** – слабые опиоиды (табл. 2). Кодеин, дигидрокодеин, трамадол, просидол относятся к группе слабых опиоидов. Это препараты с коротким действием, применяются обычно в комбинации с ненаркотическими анальгетиками, такими как аспирин, парацетамол. При использовании комбинаций этих препаратов следует всегда помнить о максимально допустимых дозах ненаркотических анальгетиков. При назначении только слабых опиоидов доза их может быть несколько повышена.

**Таблица 2. Слабые опиоиды – препараты II степени**

Категория	Препараты	Доза, г	
		Разовая	Суточная
Агонисты:	Кодеин	0,015	0,06-0,09
	Дигидрокодеин (ДНС)-ретардированная форма	0,06-0,12	0,12-0,24
	Трамадол	0,05-0,1	0,3-0,4
	Трамундин (ретардированная форма)	0,1-0,2	0,2-0,4
Агонист-антагонист	Просидол	0,02-0,04	0,1-0,12

*Дигидрокодеин* – полусинтетическое производное кодеина, часто используется для лечения болевого синдрома самостоятельно. Преимуществом этого препарата является пролонгированность действия, когда прием адекватной для обезболивания дозы дает эффект продолжительностью до 12 ч. Препарат выпускается в виде таблеток по 60, 90, 120 мг.

*Трамадол* является истинным агонистом центрального действия. Преимуществом применения препарата является то, что он выпускается в разных лекарственных формах: капсулах, растворах для инъекций, суппозиториях и каплях. Это особенно важно при лечении болевого синдрома у онкологических больных в домашних условиях. Максимальная суточная доза – 400 мг препарата в любой лекарственной форме. В последнее время трамадол стали выпускать в виде таблеток пролонгированного действия (“трамундин”). Длительность эффекта адекватной для обезболивания дозы (50–100 мг) при простых формах выпуска составляет 4–6 ч, в то время как ретардированная форма (пролонгированного действия) дает возможность принимать препарат в дозе 100–200 мг 2 раза в сутки.

*Просидол* – новый, оригинальный, не имеющий аналогов, отечественный препарат – входит в группу синтетических опиоидных анальгетиков центрального действия. Выпускается в виде таблеток, в том числе для сублингвального применения, и раствора в ампулах. Суточная доза – 100–120 мг, разовая – 20–40 мг. Длитель-

ность действия достигает 4–6 ч, при сублингвальном применении препарат начинает действовать уже через 10–15 мин, что особенно важно для снятия острых приступов боли.

**Препараты III степени** – сильные опиоиды (табл. 3). Морфин, промедол, омнопон (пантопон), фортрал (пентазоцин, лексир), бупренорфин, морадол (стадол, торгезик), налоксон, дюрагезик относятся к группе сильных опиоидов. Препараты морфина предпочтительны в лечении боли на III степени «обезболивающей лестницы».

**Таблица 3. Сильные опиоиды – препараты III степени**

Категория	Препараты	Доза, г	
		разовая	суточная
Агонисты:	Морфин	0,01	0,04–0,06
	МСТ-континус (ретардированная форма)	0,03–0,2	0,06–0,4
	Омнопон	0,02–0,04	0,08–0,12
	Промедол	0,02–0,04	0,16–0,2
	Дюрагезик (фентанил)	25–75 мг	Действует в течение 72 ч применяется в виде пластыря
Частичные агонисты	Бупренорфин	0,2–0,4 мг	1–2 мг
Агонисты-антагонисты	Фортрал	0,05–0,1	0,4–0,5
	Морадол	1–2 мг	2–24 мг
Антагонисты	Налоксон	0,4 мг	0,8 мг

Препараты *морфина* в таблетированной форме ретардного действия в большинстве стран известны как МСТ (МС)-Континус – морфина сульфата таблетки пролонгированного действия, которые выпускаются в разной дозировке – 10, 30, 60, 100 мг.

*Дюрагезик* – оригинальная лекарственная форма для трансдермального использования, содержит фентанил в разной дозировке (25, 50, 75, 100 мг/ч), и выпускается в виде пластыря. Доза препарата зависит от размера пластыря, который наклеивается на сухую кожу в любой части тела. Длительность действия препарата – 72 ч.

*Фортрал (лексир, пентазоцин)* – синтетическое соединение. Это частичный агонист, по химическому составу и фармакологическому действию близкий к морфину. Однако побочные проявления, характерные для препаратов группы морфина, выражены слабее. При внутривенном введении вызывает повышение артериального давления. Выпускается в виде таблеток или драже, раствора в ампулах, свечей.

*Бупренорфин (норфин, но-пен)* – полусинтетический дериват тебаина со свойствами частичного агониста. Оказывает выраженное анальгетическое действие в дозах, значительно меньших, чем морфин. Обычно применяется в таблетках по 0,2 мг каждые 8 ч сублингвально. Особенностью препарата является наличие

«потолочного» эффекта: суточная доза не должна превышать 1,2-1,6 мг.

*Морадол (стадол, торгезик)* – агонист-антагонист применяется в основном при лечении острой боли. Однако в последнее время появилась новая лекарственная форма препарата – аэрозоль для интраназального применения, что очень удобно у пациентов с нарушением акта глотания или проходимости пищевода.

**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 даже кишечной непроходимости. Стул должен быть не реже раза в 2–3 дня. Больным, получающим сильные опиоиды, следует назначать с профилактической целью слабительные, причем препарат подбирают индивидуально с учетом эффекта использовавшихся ранее слабительных. По возможности принимают соответствующие меры в отношении диеты, рекомендуют больному употреблять продукты, регулирующие функцию кишечника (отруби), иногда молоко с магнием. Полезным в ряде случаев может быть прием перед едой растительного масла. Борьба с запорами у некоторых больных бывает более трудной, чем эффективное обезболивание.

*Сонливость* проявляется обычно на первой неделе применения опиоидов и проходит самостоятельно. 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 NaCl). Если дыхание не восстанавливается, введение повторяют. Эти препараты эффективны только при угнетении дыхания, вызванном опиоидами. Следу-

ет заметить, что рассматриваемое осложнение нехарактерно для опиоидов, принимаемых в виде таблеток пролонгированного действия. Практически отсутствует риск угнетения дыхания при лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных препаратами МСТ-Континус и дигидрокодеин.

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

### **ТОЛЕРАНТНОСТЬ, ФИЗИЧЕСКАЯ И ПСИХИЧЕСКАЯ ЗАВИСИМОСТЬ**

*Толерантность* – это нормальная реакция организма на длительное применение опиоидов, в частности, при лечении болевого синдрома у онкологических больных. Толерантность характеризуется снижением анальгетического эффекта при повторном введении препарата, что требует увеличения его дозы. В большинстве случаев эскалация дозы является следствием прогрессирования опухолевого процесса с вовлечением новых анатомических структур, что приводит к повышению интенсивности боли и тем самым к необходимости увеличения адекватной для обезболивания дозы анальгетика.

*Физическая зависимость* обычно развивается при достаточно длительном применении опиоидов и выражается в развитии синдрома абстиненции при резкой отмене препарата или значительном снижении его дозы.

Синдром абстиненции характеризуется тревожностью, раздражительностью, потливостью, отделением слизи из носа, тошнотой, рвотой, спазмами, бессонницей, короткими судорогами. Избежать развития синдрома можно путем медленного, постепенного снижения дозы препарата вплоть до его отмены в течение 2–3 нед. Это также нормальная физиологическая реакция организма, которую следует учитывать при редукации дозы опиоидов.

***Толерантность к препарату и физическая зависимость от него не должны ограничивать врача в эффективном применении опиоидов при лечении болевого синдрома у онкологических больных.***

*Психическая зависимость* – поведение, характеризующееся страстным желанием принимать опиоиды для получения психогенного эффекта и при этом доставать их любым путем.

*Чрезмерные относительно возможности развития психической зависимости (наркомании) у онкологических больных нередко порождают у медицинских работников парадоксальную реакцию в виде ограничений использования опиоидов для лечения боли. Судя по богатому международному опыту, этот страх является неоправданным и риск развития психической зависимости при лечении хронической боли у онкологических больных крайне низок.*

У пациентов, получающих опиоиды в больших дозах, может наблюдаться повышенная чувствительность к их антагонистам, в частности к налоксону, который ис-

пользуется при лечении последствий передозировки опиоидов. Сильная выраженность синдрома отмены может иметь место при использовании даже очень низких доз налоксона. С учетом этого налоксон следует применять только при угрозе развития депрессии ды-

**Таблица 4. Адьювантные (вспомогательные) препараты**

Категория	Препараты	Доза, г	
		разовая	суточная
Антидепрессанты	Амитриптилин	0,01-0,025	0,05-0,075
	Мелипрамин	0,025-0,1	0,1-0,3
Антиконвульсанты	Финлепсин	0,1	0,3-0,4
Антиэметики	Метоклопрамид (реглан, церукал)	0,01-0,03	0,04-0,06
	Аминазин	0,025-0,05	0,05-0,1
	Галоперидол	1 мг	2-3 мг
Транквилизаторы	Седуксен	2,5-5 мг	10-15 мг
	Тазепам	5-10 мг	30-50 мг
Кортикостероиды	Преднизолон	0,01	0,01-0,03
	Медрол	0,132	0,132
	Мегейс	0,08-0,12	0,32-0,48

хательного центра.

**Адьювантные, или вспомогательные, препараты** используются в сочетании с традиционными анальгетиками (табл. 4).

*Антиидепрессанты* эффективны в комбинации с основным анальгетиком при нейропатической, дизестезионной боли. Препараты оказывают снотворное действие.

*Антиконвульсанты.* Противосудорожные препараты, эффективны при нейропатической боли, описываемой пациентами как режущая, стреляющая.

*Противорвотные средства* (антиэметики). Эффективны при лечении тошноты и рвоты, вызванной опиоидами. *Кортикостероиды.* Эффективны при опухолевом поражении нервов и костей, а также при лечении головной боли, обусловленной повышением внутричерепного давления при метастатическом поражении головного мозга и мозговых оболочек, при синдроме сдавления верхней полой вены, симптоматическом отеке верхней конечности, болевом синдроме, обусловленном растяжением капсулы печени.

Соблюдая принцип последовательности в назначении анальгетиков возможно достичь значительного успеха в лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных, в частности вызванного распространенным раком молочной железы.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. *Обезболивание при раке.* – ВОЗ, 1989.
2. *Обезболивание при раке и паллиативное лечение.* – ВОЗ, 1992.
3. *A New Opioid for the WHO Pain Ladder, Satellite Symposium to VI Congress of the European Association for Palliative Care, Geneva, 1999.*
4. *Opioids and Constipation, European Journal of Pain, 1999, vol3, suppl.A.*
5. *Roger Woodruff "Cancer Pain", Melbourne, Australia, 1997.*