



# Обезболивающие препараты В ОНКОЛОГИИ

Е.В.Паравина

ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер

**Б**оль является одной из защитных функций организма, предупреждающих о грозящей опасности. В этом заключается ее положительная роль в жизни любого существа. В онкологии боль – один из первых симптомов прогрессирования болезни и проявляется в виде хронического болевого синдрома (ХБС), с которым связано развитие депрессивных расстройств, суицидальных намерений и действий, страха и агрессивных реакций.

Боль у онкологического больного в 75% случаев может быть обусловлена непосредственным распространением опухоли, в 20% – противоопухолевым лечением, в остальных случаях боль не связана ни с опухолевым процессом, ни с лечением.

Основные источники возникновения боли у пациентов с онкологическими заболеваниями:

- собственно рак;
- сопутствующие воспалительные реакции, приводящие к спазму гладкой мускулатуры;
- боль в области раны после хирургического вмешательства;
- сопутствующая патология, невралгия.

Несмотря на однозначный прогноз, пациенты нуждаются в адекватном обезболивании. Цель очевидна: предотвращение действия боли на физическое, психическое и моральное состояние больного и как можно более долгое сохранение социальной активности. У значительной части пациентов болевой синдром (БС) явно выражен лишь на поздних стадиях заболевания, когда специфическое лечение уже невозможно.

У большинства пациентов ощущение боли комплексное, что не позволяет описать источники происхождения этой боли. У 80–90% пациентов БС можно полностью ликвидировать, у остальных – значительно ослабить. Но для этого врач должен учесть каждый из источников и механизмов боли, чтобы подобрать адекватную обезболивающую терапию.

В клинической практике при лечении БС нередки типичные ошибки: неоправданно раннее назначение наркотических анальгетиков, применение чрезмерных дозировок, несоблюдение режима назначения препаратов. Кроме того, нежелание пациентов принимать обезболивающие препараты, недостаточная доступность наркотических анальгетиков, а также отсутствие у медицинских работников навыков по купированию БС у онкологических больных усложняют решение задачи адекватного обезбоживания в онкологии. Пациенты, нуждающиеся в купировании ХБС, находятся, как правило, на амбулаторном лечении, им необходим постоянный контроль для коррекции обезболивающей терапии, профилактики и устранения побочных эффектов анальгетиков. В каждом конкретном случае должны определяться и при необходимости корректироваться не только дозы препаратов, но и интервалы между их введением, обеспечивающие стабильное, непрерывное обезбоживание.

## Схемы обезболивающей терапии

В связи со значительными различиями в механизмах возникновения болевых ощущений в природе нет универсального средства-анальгетика для купирования всех ви-

дов БС. Существует несколько принципов приема обезболивающих препаратов у онкологических больных. Один из них – это последовательность выбора, т.е. назначение препаратов в зависимости от выраженности анальгетического эффекта – от более слабых к более сильным, по типу пирамиды или лестницы. У основания стоят более простые и доступные лекарственные средства, у вершины находятся наркотические препараты. Согласно рекомендациям Всемирного института боли (FIPP WIP, USA), Европейской федерации международной ассоциации изучения боли (EF IASP) фармакотерапию нарастающего ХБС следует начинать с ненаркотических анальгетиков, и переходить при необходимости сначала к слабым, а затем к сильным опиатам по трехступенчатой схеме, рекомендованной Комитетом экспертов Всемирной организации здравоохранения в 1988 г. Схема достаточно проста, в ней определены стадии боли, каждой из них соответствует своя анальгетическая терапия:

- I. Ненаркотический анальгетик + адъювантные средства.
- II. Слабый опиоид типа кодеина + ненаркотический анальгетик + адъювантные средства.
- III. Сильный опиоид (опиаты) группы морфина + ненаркотический анальгетик + адъювантные средства.

При проведении обезболивающей терапии важно соблюдать следующих основных принципов:

1. Начало фармакотерапии должно быть незамедлительным при появлении первых признаков боли, до развития всей сложной цепной реакции, характеризующей ХБС.
2. Переход со ступени на ступень проводится в тех случаях, когда все остальные классы уже неэффективны в своих максимальных дозировках.
3. Дозу анальгетика подбирают индивидуально в зависимости от интенсивности и характера БС, добиваясь устранения или значительного облегчения боли.
4. Назначать анальгетики следует строго по часам, а не по требованию, вводя очередную дозу препарата до прекращения действия предыдущей – для предупреждения появления боли.
5. Анальгетики применяют по восходящей, т.е. от максимальной дозы более слабого препарата к минимальной дозе сильнодействующего.

6. Предпочтительно применение препаратов внутрь, использование подъязычных и щечных таблеток, капель, свечей, пластыря, трансдермальных форм лекарственных препаратов.

## Ненаркотические анальгетики

При слабой боли, соответствующей начальной стадии ХБС, рекомендуется применять анальгетики-антипиретики (парацетамол) и ненаркотические анальгетики, а также средства, повышающие эффективность анальгезии, подбираемые индивидуально, в зависимости от особенностей организма пациента.

Ненаркотические анальгетики на российском рынке представлены широким спектром препаратов разных фармакологических групп (см. таблицу). У онкологиче-



ских больных на 1-й ступени ХБС (слабая боль) применяются *нестероидные противовоспалительные средства* (НПВС). К классическим НПВС относятся: производные ацетилсалициловой кислоты (салицилат натрия), производные арилпропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен, декскетопрофен), производные уксусных кислот (индометацин, диклофенак), оксикамы (пироксикам, мелоксикам, лорноксикам), производные пиразолона (метамизол натрия), производные сульфонида (целекоксиб, нимесулид) и др.

Ненаркотические анальгетики действуют путем подавления синтеза простагландинов, принадлежат к разряду неселективных, так как блокируют не только фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), ведающую биосинтезом простагландина E<sub>2</sub> в условиях повреждения тканей, но и ЦОГ-1 (физиологическую), обеспечивающую протекцию слизистой желудка, регулирующую почечный кровоток и реологическое состояние крови; при их использовании имеется потолок анальгезии – максимальная доза, при превышении которой не происходит усиления анальгезирующего эффекта. Препараты используются для устранения легкой боли, а также в комбинации с наркотическими анальгетиками при умеренной и сильной боли. У пациентов с высоким риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (возраст старше 65 лет, заболевания ЖКТ в анамнезе, сочетанный прием НПВС и глюкокортикоидов и др.) применяют омепразол в дозе 20 мг/сут, а также мизопростол в дозе 200 мг 2–3 раза в сутки.

В начале развития ХБС также следует назначать селективные НПВС (целекоксиб и нимесулид) в дозировке 0,2–0,4 г/сут, а при их неэффективности – сильные неселективные НПВС, например кетопрофен и диклофенак.

НПВС наиболее эффективны при костных метастазах, компрессии нервов, опухолях мягких тканей с воспалительным компонентом.

*Парацетамол* – производное парааминофенола. Он не оказывает существенного противовоспалительного действия и не имеет гастротоксических свойств. В больших дозировках может приводить к нарушению функции печени и в меньшей степени – почек. Парацетамол можно рассматривать как один из препаратов выбора на I стадии терапии ХБС. Суточная доза препарата должна составлять не менее 2 г, но не более 4 г. Препарат представлен также растворимыми таблетками, которые удобно давать больным с

нарушением глотательной функции, к тому же у этого анальгетика быстрее начало действия. Существуют также комбинированные препараты на основе парацетамола. Например, комбинация с кофеином (1 таблетка содержит 500 мг парацетамола и 65 мг кофеина) – ее рекомендуется назначать адинамичным пациентам, поскольку наряду с обезболивающим эффектом препарат оказывает активизирующее действие благодаря кофеину. Комбинация с кофеином и кодеином (в 1 таблетке содержится 500 мг парацетамола, 8 мг кодеина и 30 мг кофеина) значительно повышает анальгетический эффект парацетамола. В максимальной дозе препарат устраняет не только слабую, но и умеренную боль (II стадия).

*Метамизол (анальгин)* – несмотря на хороший анальгетический эффект, сопоставимый с НПВС, не оказывает противовоспалительного действия, кроме того, при длительном применении может вызывать агранулоцитоз и нарушения функции почек. В некоторых странах он исключен из клинической практики.

*Кетопрофен* представляет собой рацемическую смесь энантиомеров, в которой фармакологическая активность связана с S-энантиомером. Ингибирует активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, угнетает синтез простагландинов. Лизиновая соль кетопрофена обладает одинаково выраженным противовоспалительным, анальгетическим, жаропонижающим действием. При приеме внутрь всасывается быстро и достаточно полно, биодоступность около 90%. Максимальная концентрация в крови достигается через 0,5–2 ч после приема внутрь, через 1,4–4 ч – при ректальном введении, через 15–30 мин – при парентеральном введении и через 5–8 ч – после нанесения на кожу.

Кетопрофен представлен в самых разных формах: таблетки форте 100 мг и ретард 150 мг, капсулы 50 мг, свечи 100 мг, раствор для инъекций (2 мл – 100 мг в 1 ампуле), гель на кожу. При БС следует отдать предпочтение таблеткам ретард 150 мг. Принимать их нужно 2 раза в сутки. Суточная доза препарата не должна превышать 300 мг.

Особое внимание привлекают НПВС, отличающиеся высокой анальгетической активностью, коротким периодом полувыведения, снижающим частоту побочных явлений, и быстрым наступлением обезболивающего эффекта. С этой точки зрения следует отметить препарат Дексалгин® (декскетопрофен), который содержит только правовращающий энантиомер кетопрофена. Биологически активные макро-

Основные фармакологические и побочные эффекты ненаркотических анальгетиков, применяемых для лечения БС у онкологических больных			
Химический класс	Наименование лекарственных средств	Основные фармакологические эффекты	Побочные эффекты
Производные ацетилсалициловой кислоты	Ацетилсалициловая кислота, салицилат натрия, салициловая кислота	Противовоспалительный, анальгетический, антипиретический	Аллергические реакции, агранулоцитоз, нефротоксичность
Производные уксусной кислоты	Индометацин, диклофенак	Противовоспалительный, анальгетический, антипиретический	Гастротоксичность, гематотоксичность, аллергические реакции
Производные пропионовой кислоты	Кетопрофен, напроксен, декскетопрофен, ибупрофен	Анальгетический, противовоспалительный, антипиретический	Гастротоксичность, гематотоксичность, аллергические реакции
Оксикамы	Лорноксикам, мелоксикам, пироксикам	Противовоспалительный, анальгетический, антипиретический	Гастротоксичность, агранулоцитоз, нефротоксичность
Парааминофеноловые производные	Парацетамол	Противовоспалительный, анальгетический, антипиретический	Аллергические реакции, тошнота, анемия, тромбоцитопения, гепатотоксичность
Производные пиразолона	Метамизол	Анальгетический, антипиретический	Аллергические реакции, гематотоксичность, нефротоксичность



молекулы (ферменты, гормоны, рецепторы) по своей природе – одиночные энантиомеры, обладающие высокой способностью к связыванию с мишенями в организме человека. В смеси двух энантиомеров в составе кетопрофена только один – правовращающий (декскетопрофен) – обладает подобной способностью. В частности, анальгетическая активность кетопрофена связана только со свойствами его правовращающего энантиомера. Препарат Дексалгин®, состоящий из трометамоловой соли декскетопрофена, позволяет исключить воздействие на пациента терапевтически неактивного и потенциально более опасного в отношении поражения ЖКТ левовращающего энантиомера. Трометамоловая соль обеспечивает более быструю абсорбцию препарата в ЖКТ с более быстрым достижением пика дозы по сравнению с кетопрофеном.

При ХБС прием препарата Дексалгин® 25 в дозе 75 мг/сут приводит к большему анальгетическому эффекту по сравнению со 150 мг/сут кетопрофена. При острых БС эффективность препарата Дексалгин® 25, назначаемого внутрь (75 мг/сут), выше, чем при применении трамадола (150 мг/сут), в том числе в ночное время. Переносимость также лучше по сравнению с трамадолом. В случае острой боли достаточно 50 мг препарата Дексалгин® (сопоставимого с 75 мг диклофенака натрия), назначаемого внутримышечно 2 раза в сутки [9]. Препарат Дексалгин® для инъекций применяется для внутримышечного и внутривенного введения. Рекомендуемая доза для взрослых – 50 мг каждые 8–12 ч. Суточная доза составляет 150 мг.

Таким образом, ненаркотические анальгетики занимают особое место на I стадии терапии ХБС, а также эти препараты не теряют своего значения при переходе на более сильные опиоидные анальгетики. Они дополняют их эффект.

### Адьювантные средства

К адьювантным относят препараты, обладающие собственными полезными эффектами (антидепрессанты, глюкокортикоиды, противовоспалительные средства), корректирующие побочные эффекты наркотических анальгетиков (например, нейролептики при тошноте и рвоте), усиливающие их анальгетическое действие, например, клонидин, антагонисты кальция (S.Mercadante и соавт., 2001; F.Goldstein, 2002). Эти лекарственные средства назначают по показаниям: в частности, трициклические антидепрессанты и антиконвульсанты рекомендуются при нейропатической боли, дексаметазон – при повышенном внутричерепном давлении, боли в костях, прорастании или сдавлении нервов, компрессии спинного мозга, растяжении капсулы печени.

На 2-й ступени (умеренная боль) основой лечения ХБС становятся опиоиды. Для устранения нарастающей боли используют *слабые опиаты*: кодеин, трамадол (разовая доза – 50–100 мг каждые 4–6 ч; максимальная суточная доза – 400 мг). При выборе опиоида следует исходить из интенсивности ХБС и характера предыдущей терапии, чтобы избежать неудачи в обезболивании. Предпочтительными являются опиоиды в удобной для пациентов форме: таблетки для приема внутрь, сублингвально, капсулы, свечи, кожные аппликации. К преимуществам трамадола относят наличие нескольких лекарственных форм (капсулы, таблетки ретард, капли, свечи, раствор для инъекций), хорошую переносимость, небольшую по сравнению с кодеином вероятность возникновения запоров, наркотическую безопасность. Применяют также комбинированные препараты, представляющие сочетание слабых опиоидов с ненаркотическими анальгетиками (ацетилсалициловая кислота). Комбинированные препараты имеют потолочный эффект, привносимый их ненаркотическим компонентом. Прием препаратов осуществляют каждые 4–6 ч.



### РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

#### ДЕКСАЛГИН® 25

Дексалгин® 25 принимают внутрь во время еды. В зависимости от интенсивности болевого синдрома рекомендуемая доза для взрослых составляет 12,5 мг (1/2 таблетки) каждые 4–6 ч или 25 мг (1 таблетка) каждые 8 ч. Максимальная суточная доза – 75 мг.

У пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции печени и/или почек терапию препаратом Дексалгин® 25 следует начинать с более низких доз. Максимальная суточная доза составляет 50 мг.

Дексалгин® 25 не предусмотрен для длительной терапии, курс лечения препаратом не должен превышать 3–5 дней.

#### ДЕКСАЛГИН®

Дексалгин® предназначен для внутривенного и внутримышечного введения.

Рекомендуемая доза для взрослых – 50 мг каждые 8–12 ч. При необходимости возможно повторное введение препарата с 6-часовым интервалом. Суточная доза составляет 150 мг. У пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции печени и/или почек терапию препаратом Дексалгин® следует начинать с более низких доз; суточная доза составляет 50 мг. Дексалгин® предназначен для краткосрочного (не более 2 дней) применения в период острого болевого синдрома.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению (Дексалгин®25 от 22.10.2012, Дексалгин® от 30.11.11).

### Наркотические анальгетики

На 3-й ступени «лестницы», в случае сильной боли или боли, не отвечающей на предпринимаемые меры, назначают *наркотические анальгетики*, способные обеспечить эффективную анальгезию: пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина гидрохлорид, морфин, бупренорфин, фентанил. Эти препараты действуют на центральную нервную систему, они активируют антиноцицептивную систему и подавляют передачу болевого импульса.

Анальгетик пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина гидрохлорид представлен в виде раствора для инъекций, защечных таблеток – эффект развивается через 10–30 мин, продолжительность анальгезии колеблется от 2 до 6 ч. Начальная суточная доза пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина гидрохлорида составляет 80–120 мг (4–6 таблеток), спустя 2–3 нед ее увеличивают в 1,5–2 раза. Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина гидрохлорид рекомендуют использовать при неэффективности трамадола.

Бупренорфин – полусинтетический агонист-антагонист опиатных рецепторов, превосходит по анальгетической активности морфин, побочные эффекты менее выражены. При сублингвальном приеме действие начинается через 15 мин и достигает максимума к 35-й минуте, продолжительность анальгезии – 6–8 ч, периодичность приема – через 4–6 ч. Побочные эффекты выражены незначительно, особенно если больной не глотает слюну до полного рассасывания таблетки и в начале терапии соблюдает постельный режим в течение 1 ч после приема разовой дозы. Анальгетический эффект не возрастает после достижения суточной дозы свыше 3 мг. Эту дозу превышать нельзя, и при недостаточном эффекте бупренорфина следует назначить более мощный опиоид – морфин.

Морфина гидрохлорид в инъекциях (10 мг/1 мл) неудобен для длительной терапии ХБС у тяжелого онкологического больного в связи с короткой продолжительностью действия (всего 4 ч), необходимостью частых болезненных инъекций (до 6 раз в сутки), что неосуществимо в



домашних условиях с возможными инфекционными осложнениями. Существуют оральные формы морфина сульфата пролонгированного действия, выпускаемые зарубежными фирмами: таблетки ретард 10, 30, 60, 100 мг, капсулы с микрогранулами. Морфина сульфат позволяет контролировать интенсивную боль в течение 12 ч. Начальную дозу – 30 мг каждые 12 ч – при необходимости увеличивают до 60 мг каждые 12 ч. При переводе с парентерального приема морфина на прием внутрь дозировка должна быть увеличена.

При возникновении боли на фоне проводимой обезболивающей терапии используют быстродействующие анальгетики. Самым быстрым действием по сравнению с другими препаратами для лечения раковых больных с ХБС обладает фентанил. Этот препарат отличается достаточно сильным, но кратковременным анальгезирующим эффектом, он не обладает анальгетическим потолком: прогрессивное повышение дозы приводит к дополнительному анальгетическому эффекту.

Помимо внутривенного введения используют трансдермальные формы фентанила, обеспечивающие постепенное высвобождение препарата в течение 3 сут. Анальгетический эффект развивается через 12 ч после наложения такого пластыря, при выраженном БС для обезболивания в этом промежутке времени возможно внутривенное введение препарата. Стартовая доза фентанила обычно составляет 25 мкг/ч. Дозировка подбирается с учетом предыдущих назначений других анальгетиков и возраста пациента – пожилым людям, как правило, требуется меньшая доза фентанила, чем более молодым.

Применение трансдермального фентанила особенно оправдано у больных с затрудненным глотанием или плохими венами, иногда пациенты предпочитают пластырь, считая эту лекарственную форму наиболее удобной. Обычно данная лекарственная форма применяется в тех случаях, когда для купирования БС пациенту приходится часто принимать высокие дозы морфина внутрь. В то же время, по

данным некоторых авторов, пластыри с фентанилом можно применять и у пациентов с недостаточным эффектом кодеина, т.е. при переходе от 2 к 3-й степени обезболивания.

Самые частые побочные эффекты трансдермального фентанила – запоры (возникающие, однако, реже, чем на фоне приема внутрь морфина), тошнота и рвота, наиболее серьезный – гиповентиляция – наблюдается примерно в 2% случаев.

Специальной терапии требуют особые, наиболее тяжелые варианты ХБС: нейропатическая боль, симпатически усиленная боль с явлениями аллодинии (резкое болевое ощущение в ответ на неболевые стимулы), пароксизмальный характер боли, жгучие боли, вазомоторные и трофические расстройства. Эти виды тяжелой, так называемой патологической боли являются следствием перевозбуждения периферических и центральных болевых структур на фоне существования источника неустраненной болевой импульсации.

#### Литература

1. Goldstein FJ. Adjuncts to opioid therapy. *J Am Osteopath Assoc* 2002; 102 (9 Suppl. 3): S15–21.
2. Kornick CA, Santiago-Palma J, Kbojainova N et al. A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl. *Cancer* 2001; 15 [92] (12): 3056–61.
3. Kuraisbi Y. Effects of morphine on cancer pain and tumor growth and metastasis. *Nippon Rinsho* 2001; 59 (9): 1669–74.
4. Ladner E, Plattner R, Friesenecker B et al. Non-opioid analgesics – irreplaceable in cancer pain therapy? *Anastbesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35 (11): 677–84.
5. Верткин АЛ, Тополянский АВ, Пирель ОИ. Эффективное обезболивание в онкологии. РМЖ. 2011.
6. Губин ОМ, Шахназаров НА. Обезболивание онкологических больных на дому. Челябинск, 2002.
7. Опухолевые боли – поэтапная схема ВОЗ. *Pharmaceuticum* 1995; 1: 9–11.
8. Новиков ГА, Осипова НА. Организационно-методические проблемы эффективного обезболивания в паллиативной помощи онкологическим больным в России. М.: МНИОН им. Герцена, 2001.
9. Каратеев АЕ. Нестероидные противовоспалительные средства при лечении боли в терапевтической практике. *Справ. поликлин. врача*. 2010; 4.

— \* —