

Ю. І. Губський

## Проблема болю в паліативній медицині: соціальний виклик та молекулярна фармакологія

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Біль є суб'єктивним відчуттям та переживанням, що виникає як реакція організму на дію шкідливих, руйнівних подразнень. Механізм формування болю складається із взаємодії двох фізіологічних систем: власне больової (*ноцицептивної*) та протiboldьової (*антиноцицептивної*) системи.

### Ноцицептивна система

Сприйняття пошкоджуючих подразників реалізується **ноцицепторами** (*ноцирецепторами*; больовими рецепторами), що є елементами сенсорних нейронів, які активуються різними подразнюючими стимулами [1]. Кінцеві структури ноцицепторних нейронів широко представлені в шкірі, м'язах, підшкірній, кістковій тканині, суглобах, внутрішніх органах. Ноцицептори можуть бути активовані механічними стимулами, термічними або хімічними подразненнями [1].

### Нейрохімічні механізми ноцицепції.

#### Альгогени

Медіаторами ушкоджуючого больового подразнення є фізіологічні активні сполуки – *альгогени*, що в мінімальних концентраціях взаємодіють з рецепторними та каналними білками плазматичних мембран первинних терміналей ноцицепторів та ініціюють нервовий імпульс, що сприймається на рівні головного мозку, як больове відчуття [2–4]. Існує декілька груп альгогенів:

1) *тканинні альгогени* – сполуки, що виділяються в позаклітинне середовище при пошкодженні мембран тучних клітин (гістамін), тромбоцитів (АТФ, серотонін), нейтрофілів (лейкотрієни), макрофагів, ендотелію (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин, ендотеліні, простагландини, оксид азоту NO);



Член-кореспондент НАМН України  
Ю. І. Губський

2) *альгогени плазми крові* (брадикінін, калідін);

3) *нейрокініни* – алгогени, що вивільняються з периферичних закінчень С-ноцицепторів (субстанція Р, нейрокінін А, кокальцигенін);

4) *збуджувальні амінокислоти* (L-глутамат, L-аспартат), що вивільняються нейронами спинного мозку за дії ноцицептивних імпульсів.

Передача нейрохімічного ноцицепторного (больового) збудження після подразнення відповідних периферичних ноцицепторів до центральних структур спинного та головного мозку здійснюється спеціальними мієлінізованими Аδ-волокнами (швидкого типу) та немієлінізованими С-волокнами (повільного типу), що входять до складу соматичних нервів. Подальша передача ноцицептивних імпульсів включає нейрони спиноталамічного тракту спинного мозку, який закінчується у вентробазальному ядрі таламуса. Імпульсація від останнього передається на спеціальні зони соматосенсорної кори головного мозку, де і формується специфічне суб'єктивне відчуття болю [5].

## Антиноцицептивна система

Стимуляція структур антиноцицептивної системи головного мозку викликає явище та почуття знеболення у людини та тварин.

Складовими антиноцицептивної системи є:

- *опіоїддергічна система*, що містить опіоїдні нейропептиди (ендорфіни, енкефаліни);
- *серотонінергічна система*;
- *норадренергічна система*;
- *система ендogenousних канабіноїдів*.

## Патофізіологічні основи больового синдрому

З фізіологічної точки зору біль є важливим захисним механізмом, що сигналізує про життєву небезпеку та сприяє збереженню цілісного організму. Разом з тим, біль надзвичайної сили та тривале больове подразнення й відповідне важке відчуття болю формують стійкі патологічні реакції в периферичній та центральній нервовій системі. Такий біль зветь *патологічним*. Саме цей біль формує нейрофізіологічну та патофізіологічну картину важкого больового синдрому, що надає стільки страждань хворій людині за умов його тривалої та потужної дії, як це має місце за росту та метастазування злоякісної пухлини. У цій ситуації формується стійкий синдром хронічного болю, або *хронічний больовий синдром* (ХрБС), притаманний багатьом хронічним хворобам та практично усім розповсюдженим видам злоякісних пухлин.

Біль, що спостерігається в паліативній онкології, становить небезпеку для організму, спричиняючи додаткові нейрофізіологічні зміни та порушення гомеостазу цілісного організму. Саме тому ХрБС у термінальний період життя, особливо в онкологічних пацієнтів, значно відрізняється від гострого болю багатьма проявами, що зумовлені стійкістю та силою болю, які відчуває пацієнт. Згідно з документом «Контроль болю в онкології. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» МОЗ України, 2011 (Хобзей М. К., Губський Ю. І. та ін.), – *хронічний біль* визначається як постійний біль,

який може бути від тривалого і рецидивного достатньої тривалості та інтенсивності, до такого, який негативно впливає на здоров'я пацієнта, рівень функцій і якість життя (*Wisconsin Medical Society Task Force on Pain Management, 2004*). Якщо пацієнт раніше не обстежувався, слід спробувати відрізнити нелікований гострий біль від хронічного, нейропатичного болю. В основі останнього лежить до кінця нез'ясоване явище гіперсенситизації нервових структур, коли мінімальні, підпорогові стимули викликають значне зростання імпульсації в ноцицепторній системі [1], що клінічно проявляється патологічним зростанням чутливості до невольових подразнень (*гіпералгезія, аллодинія*).

У класифікаціях останніх років, з урахуванням рекомендацій Міжнародної Асоціації вивчення болю (International Association for the Study of Pain; IASP) виділяють різні патогенетично обґрунтовані типи болю. Кожен тип болю зумовлений різним ступенем ушкодження м'яких тканин, кісток та внутрішніх органів, як самою пухлиною, так і її метастазами. Згідно з сучасними клінічними класифікаціями, розрізняють такі типи хронічного болю за джерелами його виникнення: 1) ноцицептивний; а) соматичний; б) вісцеральний; 2) невропатичний; 3) каузальгію.

## Частота ХрБС у онкологічних хворих

Синдром хронічного болю, особливо в пацієнтів у III–IV клінічній стадії хвороби, це найпоширеніший та найстрашніший щодо порушення якості життя прояв розвитку злоякісних новоутворень. Саме тому, як свідчать численні клінічні спостереження та науковий аналіз, найважливіше місце в системі фармакологічних заходів паліативної медицини, зокрема в паліативній онкології, займає боротьба з хронічним больовим синдромом [6].

Залежно від клінічної форми та стадії розвитку патології, синдром хронічного болю спостерігається в 45–100 % хворих на рак, особливо в термінальній стадії захворювання [7]. На початкових стадіях росту пухлини (тобто фактично

в період першого звернення пацієнта по медичну допомогу) біль зустрічається в 30–40 % хворих, у стадії розповсюдження процесу – у 60–70 %, а при генералізації пухлинного процесу – у 90 % Біль, відчуття втоми, втрата апетиту та розвиток кахексії є найпоширенішими та важкими симптомами, що погіршують якість життя людини в усіх випадках пізніх стадій раку [8].

### **Місце та значення ХрБС в паліативній онкології**

За оцінками експертів ВООЗ, до 2020 року у світі щорічно будуть захворювати на злоякісні новоутворення близько 20 млн осіб, до того ж – 70 % з них – у «злиднених» країнах, до категорії яких ВООЗ відносить країни, що виділяють на боротьбу з онкологічними хворобами менше 5 % ВВП. Так, станом на 2007–2008 роки в Україні мешкало близько 980 тис. осіб, що страждали на онкологічні захворювання, а кількість померлих у ці роки (у перерахунку на загальну чисельність населення України) склала: у 2007 році – 89 869 осіб, у 2008 році – 88 964 особи [6].

При цьому, як свідчить клінічний аналіз, біль є головним клінічним симптомом, що супроводжує хворих із злоякісними новоутвореннями, особливо в IV стадії ракового процесу, тому медична та соціальна актуальність боротьби з болем є однією з центральних проблем паліативної онкології [8, 9].

### **Фармакологічний контроль больового синдрому**

Необхідність застосування комплексу фармакологічних заходів, спрямованих на контроль хронічного болю в пацієнтів із злоякісними пухлинами, ґрунтується на результатах чисельних клінічних спостережень і наукових досліджень, які вказують, що, виходячи з можливостей сучасної клінічної медицини, зокрема фармакотерапії високоефективними анальгетиками, біль у онкохворих може бути ліквідований у 80–90 % пацієнтів, навіть у III–IV стадіях розвитку пухлинного процесу.

Лікарські засоби, що застосовуються для ефективної терапії ХрБС, спрямо-

вані на такі ланки патогенезу болю [5, 7, 10]:

- пригнічення синтезу та виділення альгогенів у пошкоджених тканинах;
- обмеження надходження ноцицептивних імпульсів із зони пошкодження в ЦНС;
- активацію структур ноцицептивної системи;
- відновлення механізмів контролю збуджуваності ноцицептивних нейронів;
- усунення генерації ектопічних імпульсів у периферичних нервах;
- усунення болісної м'язової напруги;
- нормалізацію психологічного стану пацієнтів.

З метою контролю болю різного ступеня в паліативній онкології застосовують такі класи ЛЗ:

- ненаркотичні анальгетики та НПЗЗ;
- наркотичні (опіюїдні) анальгетики;
- допоміжні або ад'ювантні ЛЗ, дія яких спрямована на оптимізацію дії анальгетиків (психотропні, заспокійливі засоби) та усунення інших симптомів, що супроводжують розвиток пухлинного процесу.

На жаль, усі опіюїдні ЛЗ мають аддиктивні властивості, тобто вже навіть за нетривалого їхнього застосування можуть розвиватися такі вкрай несприятливі явища, як толерантність та залежність, що за клінічних ситуацій обмежує можливість застосування цих високоефективних препаратів. Саме тому медичне застосування всіх опіюїдних анальгетиків, у тому числі в паліативній медицині, є об'єктом контролю з боку спеціальних державних органів та інституцій (Controlled Substances Act, USA, 1970). Згідно з чинним законодавством України, опіюїдні анальгетики віднесені до наркотичних засобів, обіг яких, у тому числі застосування в медичній практиці, контролюється згідно з Законом України від 15.02.1995 р. В Україні цю функцію виконує Державна служба з контролю за наркотиками, як центральний орган державної виконавчої влади [6, 11].

Необхідно також взяти до уваги, що гострий та особливо хронічний, довго-

тривалий біль супроводжується системною патофізіологічною реакцією цілісного організму з розвитком синдрому оксидативного стресу (ОС), що призводить до суттєвих порушень функціонування життєво важливих систем, зокрема біохімічних та імунологічних реакцій у цілісному організмі.

Таким чином, розв'язання клітинних та молекулярних механізмів болю, що супроводжує ріст злоякісних пухлин та більшість запальних і дегенеративних станів, на які страждають особи похилого та старечого віку, залишається актуальною проблемою біомедицини, а проблема ефективного контролю болю – одним з найактуальніших завдань сучасної клінічної та молекулярної фармакології [10, 12].

### Антиоксиданти як модулятори розвитку БС та дії анальгетиків

Нами було висловлено припущення [13, 14], що саме утворення вільних радикалів з розвитком оксидативного стресу (ОС) та вивільнення прозапальних цитокінів та інтерлейкінів у гліальних клітинах спинного мозку являє собою системну реакцію організму людини та тварин, що сприяє генералізації болювого синдрому за умов дії пошкоджуючих альгогенних факторів.

Виходячи з цих концептуальних уявлень, метою наших експериментальних досліджень [13, 14] стало вивчення впливу ЛЗ з класу антиоксидантів (АО) на перебіг болювого синдрому (БС) та розвиток оксидативного стресу в експериментальних тварин з гострим ноцицептивним болем, а також модифікуючого впливу антиоксидантів (АО) щодо фармакологічних ефектів ЛЗ анальгетичної дії (рис. 1).

Згідно з отриманими даними, експериментальний болювий синдром запального генезу, модельований на дорослих білих щурах, супроводжується змінами

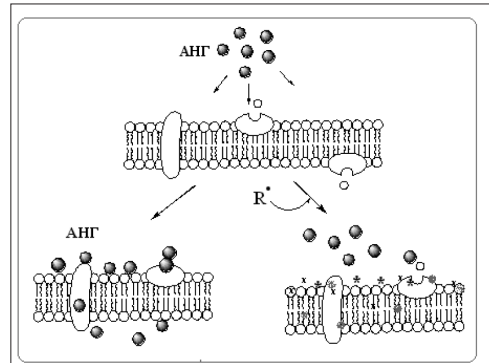


Рис. 1. Болювий синдром, як різновид оксидативного стресу. Вільні радикали R, що утворюються за ОС, протидіють взаємодії анальгетиків (АНГ) з біомембранами

активності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) як у сироватці крові, так і в еритроцитах (таблиця) та головному мозку піддослідних тварин (рис. 2), що характерні для оксидативного стресу. При цьому спостерігається суттєва активація процесів обмеженого протеолізу, а також збільшення вмісту в крові окремих фракцій середньо-молекулярних пептидів.

Методом флуоресцентного зондування були виявлені біофізичні зміни мембран, що можуть бути наслідком адсорбції олігопептидів на мембранах еритроцитів [14]. За умов болювого синдрому спостерігається також зростання величини позитивного заряду поверхневих ділянок мембран еритроцитів, на що вказує збільшення майже в два рази значень константи зв'язування 1,8-АНС та ущільнення структури білкових мембранних молекул, про що свідчить зниження значень констант Штерна-Фольмера.

Разом з тим, як свідчать результати, наведені на рисунках 3 і 4, введення тваринам з БС потужного антиоксиданта  $\alpha$ -токоферолу певною мірою зменшувало вираженість болювого синдрому,

Таблиця

Активність ПОЛ в мембранах еритроцитів щурів за гострого болювого синдрому

Групи тварин	Швидкість накопичення МДА, мкмоль/мг протеїну		
	НЗП	АЗП	НК
Контроль	313,0 ± 32,3	29,7 ± 9,2	28,4 ± 5,7
ГБС	340,6 ± 25,3	42,2 ± 5,1	35,1 ± 4,6

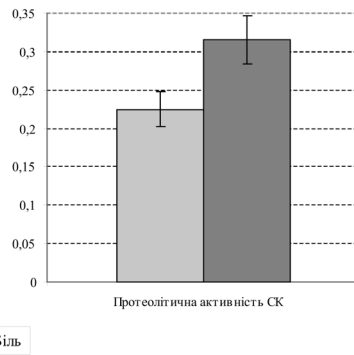
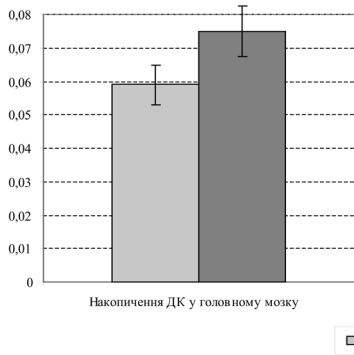


Рис. 2. Активність ліпเปอร์ексидення та обмеженого протеолізу в головному мозку щурів за умов ГБС (ДК – дієнові кон'югати, СК – сироватка крові)

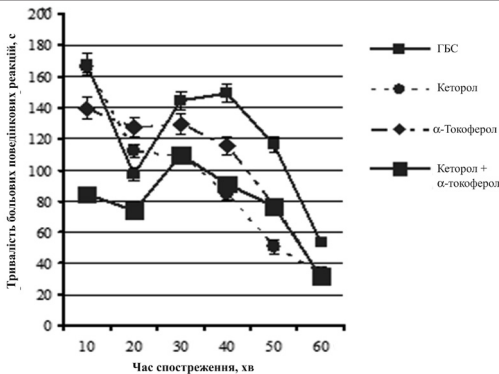


Рис. 3. Динаміка інтенсивності больової реакції при застосуванні кеторолаку, α-токоеферолу та комплексу анальгетика з антиоксидантом

контрольованого як за поведінковими реакціями, так і виходячи з рівня порушення показників ліпเปอร์ексидення та біофізичного стану мембран еритроцитів. На підставі проведених досліджень та аналізу існуючих літературних даних, запропоновано схему модулюючого впливу АО на розвиток структурно-функціональних порушень

у біомембранах при ОС, ініційованому розвитком больового синдрому (рис. 5).

У відділах біохімічної фармакології та фармакології протизапальних засобів ДУ «ІФТ НАМН України» проводяться подальші дослідження щодо впливу на вираженість фізіологічних та біохімічних змін при оксидативному стресі в тварин з больовим синдромом ЛІЗ та

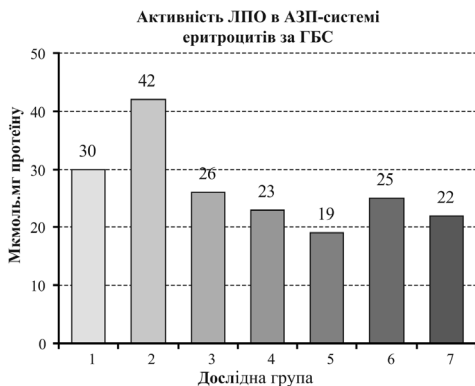


Рис. 4. Вплив АО на активність ліпเปอร์ексидення у неферментативній системі ПОЛ еритроцитів за ГБС: 1 – контроль; 2 – ГБС; 3 – ГБС + мексидол; 4 – ГБС + кверцетин; 5 – ГБС + α-токоеферол; 6 – ГБС + кеторолак; 7 – ГБС + α-токоеферол + кеторолак



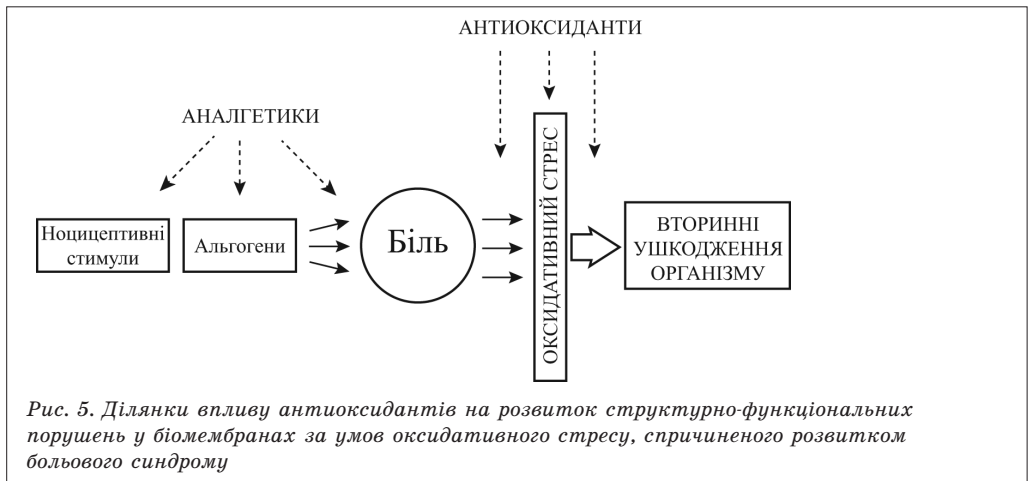


Рис. 5. Ділянки впливу антиоксидантів на розвиток структурно-функціональних порушень у біомембранах за умов оксидативного стресу, спричиненого розвитком больового синдрому

ФАС з класів ненаркотичних анальгетиків та НПЗЗ, а також модифікуючого впливу щодо означених процесів сполук антиоксидантної дії. Отримані результати, що свідчать про зменшення інтенсивності патофізіологічних стресорних реакцій, які супроводжують синдром гострого болю, за умов попереднього введення ЛЗ антиоксидантної дії, зокрема  $\alpha$ -токоферилацетату, відповідають існуючим даним літератури [5, 15], які

вказують на перспективність застосування антиоксидантів у комплексі з анальгетиками як засобів контролю важкого болю. Означене робить також необхідним виконання подальших поглиблених досліджень молекулярних і клітинних механізмів реакції цілісного організму на потужний біль, зокрема особливостей розвитку оксидативного стресу за умов гострого (запального) та хронічного нейропатичного болю.

1. Basbaum A. I. The perception of pain: Kandel E. R., Schwartz J., Jessell T., editors. Principles of Neuroscience / A. I. Basbaum, T. Jessell. – New York: Epplenton and Lange; 2000. – P. 472–491.
2. Cellular and Molecular mechanisms of pain / Basbaum A. I., Bautista D. M., Scherrer G., Julius D. // Cell. – 2000. – V. 139, № 2. – P. 267–284.
3. Kidd B. L. Mechanisms of inflammatory pain / Kidd B. L., Urban L. A. // Brit. J. Anaesthesiol. – 2001. – V. 87, № 1. – P. 3–11.
4. Lee Y. Painful channel in sensory neurons / Lee Y., Lee Ch., Oh U. // Mol. Cells. – 2005. – V. 20, № 3. – P. 315–324.
5. Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н. Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 304 с.
6. Губський Ю. І. Фармакотерапія в паліативній та хоспісній медицині. Клінічні, фармацевтичні та медико-правові аспекти: Монографія / Губський Ю. І., Хобзей М. К. – К.: Здоров'я, 2011. – 352 с.
7. Лечение болевого синдрома в онкологии: Ред. И. П. Шлапак, Е. А. Ярош / [Бобров О. Е., Брындинов Л. Н., Кравченко А. В. и др.]. – Ровно.: Каллиграф, 2003. – 196 с.
8. Онкология: под ред. Д. Касчиато; пер. с англ. – М., Практика, 2008. – 1039 с.
9. Donnelly, S. The Symptoms of Advanced Cancer / Donnelly, S., Walsh, D. // Seminal Oncology. – 1995. – V. 22 (2 Suppl.). – P. 67–72.
10. Бобров О. Е. Проблема обезболивания в паллиативной онкологии / Бобров О. Е. // Лекарь. – 2008. – № 6 (12). – С. 12–18.
11. Нормативно-правова база та застосування наркотичних (опіоїдних) анальгетиків в паліативній та хоспісній медицині в Україні: стан та проблеми / Губський Ю. І., Хобзей М. К., Царенко А. В., Бабійчук О. М. // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 1. – С. 3–9.
12. Паллиативная помощь онкологическим больным: под ред. Г. А. Новикова, В. И. Чиссова. – М.: ООД «Медицина за качество жизни», 2006. – 192 с.
13. Застосування лікарських засобів у паліативній геріатрії: фармакологічні та медико-правові аспекти / Губський Ю. І., Бухтіарова Т. А., Марченко О. М. [та ін.] // Проблемы старения и долголетия. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 268.
14. Вивчення біохімічних та структурно-динамічних параметрів мембран еритроцитів за умов гострого больового синдрому та дії кеторалаку і  $\alpha$ -токоферолу ацетату / Губський Ю. І., Бухтіарова Т. А., Горюшко Г. Г. [та ін.] // Медична і клінічна хімія. – 2012. – Т. 53, № 4. – С. 5–11.
15. Free radicals after painful stimulation are influenced by antioxidants and analgetics / Rokyta R., Holcesek V., Pekarkova I. [et al.] // Neuroendocrinology Letters. – 2003. – V. 24, № 5. – P. 172–176.