

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕПАРАТІВ В ЛІКУВАННІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ З ГЕМАТООНКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Старіков А. В., Хитрий Г. П.

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
Українська військово-медична академія

Резюме. *В статті проведено аналіз клінічної ефективності та безпечності препаратів в лікуванні хворих з больовим синдромом. Авторами проаналізовані компоненти препаратів та їх ефективність в лікуванні хворих із нейтропенією, тромбоцитопенією та порушеннями функції печінки і нирок.*

Ключові слова: *фармакологічні властивості, больовий синдром.*

Вступ. Больовий синдром, що супроводжує гематоонкологічну патологію, до теперішнього часу залишається недостатньо вивченою проблемою. Проведення інтенсивної терапії в лікуванні болю залежить від виявлення механізмів розвитку болю при онкологічній патології. Лікарські засоби, що використовують для ліквідації болю поділяють на засоби центральної дії (опіоїдні анальгетики, нестероїдні препарати з анальгетичною активністю, препарати змішаної дії), лікарські засоби периферичної дії (місцеві анестетики, саліцилати) та інші засоби для знеболення (блокатори серотонінових рецепторів, адреноблокатори, міорелаксанти тощо).

Больовий синдром часто виявляють у хворих, які отримували відповідні режими лікування, що включали цитотоксичні препарати, які часто сприяли розвитку периферичної нейропатії. При цьому призначення кортикостероїдів призводило до розвитку остеопорозу. Часто біль може бути обумовлений такими діагностичними маніпуляціями як проведення аспірації кісткового мозку, трепанобіопсії, люмбальної пункції.

Результати дослідження та їх обговорення. Було встановлено, що у хворих, яким була виконана трансплантація кісткового мозку і проведена імуносупресивна терапія, біль у ротовій порожнині і мікозита виникали у 75% випадків [1]. У хворих з мієломною хворобою біль в кістках є основним клінічним проявом цього захворювання, що супроводжується зростанням рівня лактатдегідрогенази та еритробластів в периферичній крові і може свідчити про наявність кісткового некрозу [8]. Досить часто виявляють больові ускладнення постгерпетичного походження у хворих з гематоонкологічною патологією при проведенні інтенсивної цитостатичної терапії [1, 2].

Розкриття патогенетичних механізмів походження больового синдрому у хворих з онкологічною патологією дає можливість удосконалити показання щодо призначення відповідних знеболюючих засобів.

При проведенні лікувально-діагностичних маніпуляцій ефективно лікування болю повинно бути спрямоване на адекватний вибір відповідних препаратів з урахуванням їх початкової дози для підтримання достатньої

концентрації в плазмі крові. Все це дає можливість до більш ефективного блокування розповсюдження болю, що відповідним чином може сприяти зниженню до його чутливості. Так, наприклад вибір невідповідної голки до проведення люмбальної пункції може сприяти виникненню больового ускладнення, такого як головний біль після проведення пункції.

Проведення контрольованої аналгезії та короточасної седатії проводиться за участю анестезіолога, який може застосовувати бензодіазепіни, такі як мідазолам в комбінації з кетаміном. У дітей та у ряді випадків у дорослих при проведенні діагностичних болючих процедур в ротовій порожнині можливо призначати фентаніл місцево [3, 5].

Профілактика мікозитів на жаль залишається недостатньо вивченою проблемою у хворих з онкологічною патологією після проведення хіміотерапії. До теперішнього часу не існує науково обґрунтованих показань щодо лікування та профілактики при ураженні ротової порожнини. Хоча ряд препаратів, такі як цитопротектор аміфостин і глютамін, антимікробний препарат кларітроміцин показали достатній ефект у випадку мікозитів ротової порожнини, але на жаль їх застосовують не часто. Очікують зростання ефективності лікування на тлі застосування мітогенів і епідермального фактору росту [4]. Догляд за ротовою порожниною, особливістю харчування та застосування таких препаратів як хлоргексидин, аплікація місцевих анестетиків, кріотерапія та системна аналгезія набувають суттєвого значення в лікуванні мікозитів після проведення інтенсивної хіміотерапії [5].

У хворих з мієломною хворобою та іншими гематоонкологічними захворюваннями при наявності болю в кістках, обумовленого остеолітичними змінами, рекомендують призначати біфосфонати, такі як парамідронат і золендронат. Крім того, золендрONOва кислота в комбінації з радіоактивними компонентами, такими як самаріум 153, в теперішній час пропонують як сучасний метод знеболення у хворих з рефрактерним болем в кістках [7-8].

Препарати для аналгезії можуть бути складовою частиною антинеопластичної хіміотерапії та паліативної радіотерапії. Але при призначенні препаратів для аналгезії гематоонкологічним хворим треба приймати до уваги вплив даних препаратів на рівень нейтропенії та тромбоцитопенії. Нестероїдні протизапальні препарати слід призначати з обережністю у хворих з порушеннями ниркового кровообігу та у пацієнтів із ризиком кровотечі внаслідок тромбоцитопенії чи інших коагуляційних порушень.

Опіоїди займають головне місце в знеболенні гематоонкологічних хворих. Їх підрозділяють відповідно дії на рецептори, як агоністи, часткові агоністи, агоністи-антагоністи та антагоністи. В залежності від інтенсивності болю застосовуються опіоїди як слабкої, так і сильнодіючої дії. У хворих із слабким болем застосовують такі препарати як парацетамол, при помірному больовому синдромі доведено застосування кодеїну, оксикодону, бупренорфіну і трамадолу. Сильні опіоїди, такі як морфін, метадон і фентаніл мають більший вплив при помірному та сильному больовому синдромі. Метадон більш

показаний у хворих з нейропеничним болем та у випадку небажаних проявів при застосуванні інших опіоїдів. Опіоїди, що спрямовані на трансдермальну дію, такі як бупренорфін і фентаніл, мають меншу побічну дію та ризик виникнення закрепю, ніж інші опіоїди.

Загальну дозу опіоїдів, що планується застосовувати впродовж 24 годин, розраховують у відповідності від методу введення (перорально, трансдермально та ін.). Необхідно приймати до уваги також гідратацію хворого та взаємодію лікарських препаратів. При наявності побічних ефектів призначають менші дози опіоїдів, враховуючи при цьому метод їх введення та тривалість дії впродовж доби (табл. 1). У випадку призначення методу введення препаратів у онкологічних хворих приймають до уваги стан хворого, порушення його свідомості, тобто чи може він ковтати, чи має місце блювота, кишкова непрохідність, тяжка дисфагія.

Таблиця 1

Анальгетична еквівалентність морфіну по відношенню до опіоїдів

Опіоїди	Співвідношення до морфіну	Тривалість дії
Морфін	1	3-6 годин*
Кодеїн	1/10	3-6 годин
Трамадол	1/5	4-6 годин
Оксикодон	1,5-2	3-4 години
Леворфанол	5	4-6 годин
Метадон	5-10	13-58 годин
Гідроморфон	7,5	4-5 годин
Бупренорфін (під язик)	60	6-8 годин
Бупренорфін (трансдермально)	60	72 години
Фентаніл цитрат (оральний прийом)	150	30-60 хв.
Фентаніл (трансдермальний)	150	72 години

*Анальгетична дія морфіну має більш продовжену дію у хворих похилого віку та при порушенні функції нирок.

Внутрішньовенний шлях введення застосовують у пацієнтів для швидкого заспокоєння болю, або при наявності неконтрольованого больового синдрому. Після заспокоєння болю опіоїди можливо застосовувати в еквівалентних дозах шляхом орального чи трансдермального призначення. У хворих, які контролюють анальгезію, можлива постійна інфузія препарату, але при необхідності передбачене болосне введення препаратів. Анальгезія, що контролюється хворим, обґрунтована на тлі програмного застосування інфузійних систем (інфузомати) для внутрішньовенного введення морфію або інших опіоїдів, але потребує контролю з боку підготовленого персоналу. Введення болосних доз залежить від прохання онкологічного хворого, що в більшості випадків може бути обґрунтоване інтенсивністю проявів больового синдрому.

Трансдермальне призначення фентанілу може бути ефективним альтернативним шляхом знеболення у хворих з цитотоксичним стоматитом після проведення хіміотерапії. Альтернативою трансдермальним методам введення може бути аналгезуючий електрофорез у хворих із злоякісними пухлинами в кістках [8]. Залишається недостатньо визначеним лікування хворих з мієлоїдною полінейропатією, де лікування спрямоване не тільки на корекцію функціональних порушень але й болю – завдяки застосуванню габапентину з трамадолом або трансдермального фентанілу.

Пацієнтам з вірусною невралгією необхідно призначати відповідну противірусну терапію, що дає можливість запобігти нейропатичному болю. Розвитку больового синдрому в цьому випадку можливо запобігти за рахунок також застосуванню габапентину з трамадолом. У хворих з тромбоцитопенією, при наявності коагулопатії та при ризику виникнення ниркової недостатності, протизапальні препарати можливо замінити на парацетамол і трамадол.

У хворих з онкологічною патологією в період ремісії, але котрі потребують продовження опіоїдної терапії, опіоїди можуть призвести до розвитку ниркових порушень за рахунок змін ниркової екскреції води, натрію та порушень імунної системи [5]. В теперішній час проведена ідентифікація морфінових рецепторів гемопоетичного походження, визначений їх зв'язок між походженням болю та опіоїдами і імунною системою. Імуноцити і нейтрофіли приймають участь в інгібуванні болю, продукуванні та локальній секреції до вогнищевих тканин пептидних ендогенних опіоїдів, таких як ендорфіни, енкефаліни і динорфіни [4, 5, 6]. Також вивчається імуносупресивна дія опіоїдних препаратів, яка не пов'язана з їх антиноцептивними якостями. Отримані дослідження свідчать, що морфін має суттєву імуносупресивну дію, кодеїн виявляє слабкий аналгезуючий та імуносупресивний ефект. В той же час метадон і трамадол виявляють меншу депресивну дію на імунну систему як при короткочасному, так і тривалому призначенні. Інколи больовий синдром неможливо усунути, що обумовлено недостатньою чутливістю до рецепторів, або їх набутою резистентністю і токсичністю до опіоїдів. В іншому випадку це обумовлено прогресуванням захворювання та появою небажаних ефектів, розвитком зниження чутливості до болю, появою нейропатичного болю, продукуванню опіоїдних метаболітів. Недостатня чутливість до опіоїдів також може бути обумовлена нітратом оксиду, який продукують злоякісні клітини.

Створення програми комбінованого застосування анальгетичних медикаментозних засобів дає можливість зменшити небажані ефекти завдяки зниженню доз препаратів і різниці у характеристичні небажаних ефектів кожної з її складових [8]. Слід зазначити, що нестероїдні протизапальні препарати є компонентом на всіх етапах аналгезії. Причому найбільший інтерес викликають опіоїдзберігаючі комбінації опіатів та НПЗП або НПЗП і місцевих анестетиків. Комбіноване застосування опіатів та НПЗП, що діють синергічно, є ефективнішим ніж призначення препаратів кожної групи окремо.

Отже, ідеальний НПЗП повинен мати високий терапевтичний потенціал, добру переносимість, короткий час напіввиведення, високий терапевтичний

індекс, низький відсоток побічних реакцій. Причому найбільший інтерес викликають опіодзберігаючі комбінації опіатів та НПЗП або НПЗП і місцевих анестетиків. Це дає можливість уникнути звикання, використовувати меншу дозу кожного препарату та підвищувати антиноцицептивний потенціал і таким чином зменшити частоту побічних ефектів опіатів.

Висновки

Впровадження відповідного алгоритму лікування болю у хворих з гематоонкологічними захворюваннями буде сприяти покращенню якості життя як при початку лікування так і до кінцевих стадій захворювання.

Література

1. Saracen A, Weinstein SM. Classification of cancer pain syndromes. *Oncology* 2001;15: 1627-1640.
2. Caraceni A. Clinicopathologic correlates of common cancer pain syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996; 10:57-78.
3. Ripamonti C, Bruerf E. Pain and symptom management in palliative care. *Cancer Control* 1996;3: 204-213.
4. Holdsworth V.T, Raisch DW. Pain and distress from bone marrow aspirations and lumbar punctures. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 17-33.
5. Chordas C. Post-dural puncture headache and other complications after lumbar puncture. *J Pediatr Oncol Nurs* 2001; 18: 244-259.
6. Weng HR, Cordella JV. Changes in sensory processing in the spinal dorsal horn accompany vincristin-induced hyperalgesia and allodynia. *Pain* 2003; 103: 131-138.
7. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27 (Suppl 2): S3-S11.
8. Batalli H. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997;336:1657-1664.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТООНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Стариков А.В., Хитрый Г.П.

Резюме. В статье проведен анализ клинической эффективности и безопасности препаратов в лечении больных с болевым синдромом. Авторами проанализированы компоненты препаратов и их эффективность в лечении больных с нейтропенией, тромбоцитопенией и нарушениями функции печени и почек.

Ключевые слова: фармакологические свойства, болевой синдром.

PHARMACOLOGICAL PECULIARITY THE DRUGS IN TREATMENT PAIN SYNDROME ET THE PATIENTS WITH HAEMATOONCOLOGICAL PATHOLOGY

A.Staricov, G.Khytry

Summary. The article analyzes the clinical efficacy and safety of drugs in treatment of patients with pain syndrome. The authors analyzed the components of drugs and their efficacy in treatment of patients with neutropenia, thrombocytopenia, violations of the liver and kidneys.

Keywords: pharmacological peculiarity, pain syndrome.