

Оптимизация противоболевой терапии у онкологических больных с хроническим болевым синдромом

Демидов С.М., д.м.н., профессор кафедры онкологии ГОУ ВПО Росздрава УГМА, г. Екатеринбург; Пивенштейн Л.В., врач-онколог ГБУЗ СО СООД, Химиотерапевтическое отделение №2, г. Екатеринбург

Optimization of pain therapy in cancer patients with chronic pain syndrome

Demidov S.M., Pivenstein L.V.

Резюме

Цель работы – оптимизация обезболивания при ХБС. Представлены результаты ретроспективного анализа эффективности применения тиамин хлорида как адъювантного препарата при онкологическом ХБС у пациентов с генерализованными злокачественными новообразованиями. Вычислена доза препарата, позволяющая увеличить эффективность анальгезии. **Ключевые слова:** хронический болевой синдром (ХБС), адъювантная терапия, «тиаминизация», повышение эффективности анальгезии

Summary

Target of Work: Analgesia optimization in treatment of chronic pain syndrome. The paper presents the results of retrospective analysis of Thiamine chloride administration for adjuvant therapy of patients with generalized malignant tumors suffering from chronic pain syndrome. The medication dosage, which increases the analgesia efficiency, has been calculated.

Key words: chronic pain syndrome, adjuvant therapy, "thiaminization", increase of analgesia efficiency

Введение

Острую боль регулярно испытывают примерно 5% людей во всех возрастных группах. Лечение ее в большинстве случаев не представляет трудностей.

Хроническая боль встречается чаще, и ее распространение увеличивается с возрастом. Такая боль приводит к психическому истощению и социальной дезадаптации пациента. Лечение хронической боли часто представляет серьезную проблему.

Среди пациентов с ХБС значительна доля с болью онкологического генеза, достигающей в ряде случаев значительной интенсивности. На сегодня в мире сохраняется тенденция к росту заболеваемости злокачественными процессами и к увеличению числа больных с распространенными формами злокачественных новообразований. По данным ВОЗ до 80 – 90% пациентов с распространенным онкологическим заболеванием страдает от боли. Именно поэтому в программе ВОЗ, направленной на борьбу против рака, повышение эффективности лечения хронической боли – одно из приоритетных направлений. Вопросы анальгетической терапии очень важны в симптоматическом лечении онкологических больных.

При этом следует принять во внимание тот факт, что на сегодняшний день в Российской Федерации отсутствует полноценная система учета больных с хронической болью онкологического генеза и нет единых стандартов ее лечения [1].

По данным отечественных специалистов, занимающихся паллиативной помощью, на сегодня неправильно леченные или вообще нелеченные боли наблюдаются у 25% больных, которые умирают без оказания им адекватной помощи. Однако и те пациенты, которые получают адекватную лекарственную терапию, на определенном этапе испытывают боль различной степени интенсивности, в связи с недостаточной эффективностью анальгетиков. Количество таких пациентов составляет 30 – 40% [2].

Примерно тот же процент среди лиц с ХБС онкологического генеза составляют пациенты, страдающие нейропатической болью (НПБ). При нейропатическом ХБС терапия стандартными, (в том числе наркотическими), анальгетиками недостаточно эффективна. Это подразумевает необходимость назначения адъювантных препаратов на начальных этапах анальгетической терапии. Применяющиеся сегодня адъювантные анальгетики не всегда позволяют достичь адекватной анальгезии, о чем свидетельствует наличие нескольких линий терапии. Помимо этого, адъювантные препараты, использующиеся в коррекции ХБС, обладают рядом самостоятельных побочных эффектов, что в ряде случаев ограничивает возможности их применения.

Все выше изложенные моменты делают актуальным появление адъювантов, не обладающих выраженными побочными эффектами с ограниченным количеством противопопо-

Ответственный за ведение переписки -
Сазонов Сергей Владимирович
620036, Екатеринбург, ул. Соболева, 25, ГУЗ СО ИМКТ
тел.: (343) 376 98 28
E-mail: Prof-SSazonov@yandex.ru

казаний. Фармакологический препарат, отвечающий данным требованиям, по данным представленного исследования – тиамин хлорид. Противоболевой эффект соединения тиамина – геминеврина (тиазоловой фракции витамина В1) был впервые отмечен итальянскими и французскими анестезиологами [3]. В 60 - е годы 20го века эта информация послужила отправной точкой для использования одного из соединений тиамина (тиамин бромид) в анестезиологии для проведения наркоза и при купировании послеоперационных болей. При использовании данного препарата достигалось значительное уменьшение потребности в анальгетиках других фармакологических групп без снижения анальгетического эффекта. Несколько позже тиамин бромид занял достойное место в лечении ХБС. На сегодня соединение родственное тиамин бромиду (тиамин хлорид) успешно применяется для коррекции хронического болевого синдрома у онкологических больных наряду с ранее указанными анальгетиками и адьювантами.

Материалы и методы

На протяжении многих лет в ГБУЗ СО СООД для борьбы с ХБС у пациентов с генерализованными новообразованиями при неэффективности или недостаточной эффективности стандартных анальгетиков и их комбинаций применялась методика «тиаминизации».

Последняя представляет собой пролонгированное, дробное внутривенное введение высоких доз тиамина бромид (в дальнейшем – тиамина хлорида) в эмпирически установленной стандартной дозе. Препарат использовался в виде 5% раствора, вводимого медленно в течение трех дней в дозах 30,0, 35,0, 45,0мл соответственно. Инъекции препарата предшествовала премедикация глюкокортикостероидами и транквилизаторами или антиконвульсантами. Применение методики не сопровождалось выраженными реакциями, осложнениями даже у ослабленных пациентов. Анальгетический эффект различной степени выраженности и продолжительности отмечался клиницистами во всех случаях. Задачей нашей работы являлась попытка оптимизации противоболевого лечения у онкологических больных путем расчета дозы тиамина хлорида, что позволило бы по нашим предположениям индивидуализировать адьювантную терапию ХБС. В интересах решения поставленной задачи нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находившихся на лечении в стационаре ГБУЗ СО СООД в период с 2000 до 2010гг.

В анализируемый контингент вошли пациенты с генерализовавшимися после предшествующего лечения или исходно распространенными морфологически подтвержден-

ными 3Н различных локализаций с хроническим болевым синдромом 2й и 3й степени по критериям ВОЗ. Характеристика исследуемых групп представлена в таблице.

Характеристика групп пациентов по вариантам анальгезии.

Рак молочной железы был диагностирован у 61 пациентки (19%), 72 пациента (22,4%) страдали раком легкого, у 54 больных (16,8%) зафиксировано наличие злокачественных новообразований в области головы и шеи, у 42 пациенток (13,0%) были выявлены опухоли половой сферы, в 66 случаях (20,6%) изучались онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта, у 26 пациентов (8,2%) имелась генерализация меланомы.

В целом изучаемая группа состояла из 321 пациента (100%). Болевой синдром был в основном обусловлен метастатическим поражением костей скелета (литические метастазы различных локализаций) или заинтересованностью нервных структур (сдавление, прорастание периферических нервных стволов первично неоперабельной опухолью или неудаляемыми метастазами).

Пациенты первой группы (162 человека (50,5%)) в качестве анальгезии получали стандартные препараты, рекомендуемые в зависимости от степени выраженности болевого синдрома (по критериям ВОЗ) и адьювантную противоболевую терапию. 159 пациентам, вошедшим в исследуемую группу, (49,5%), дополнительно к стандартным анальгетикам и адьювантам (при их недостаточной эффективности) проводилось обезболивание по предложенной ранее эмпирической методике высокими дозами тиамина хлорида (витамина В1) в виде 5% раствора. В группе пациентов, получавших стандартную анальгезию, выявлено следующее распределение по нозологическим формам.

Рак молочной железы был причиной боли у 31 пациентки (9,7%). Рак легкого вызывал появление болевого синдрома у 37 больных (11,5%). Злокачественные опухоли в области головы и шеи выявлены в 26 случаях (8,1%), вошли в исследуемую группу 20 пациенток с опухолями гинекологических локализаций (6,2%), получали стандартную противоболевую терапию 35 пациентов (10,9%) со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта, у 13 пациентов данной группы (4,1%) болевым синдромом сопровождалась генерализация меланомы.

В массиве пациентов, получавших с противоболевой целью дополнительно высокие дозы тиамина, зафиксированное распределение по нозологиям было следующим.

В 30 случаях (9,3%) болевой синдром был проявлением генерализации рака молочной железы. Рак легкого наблю-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов по вариантам анальгезии.

Локализация 3Н	Количество пациентов		Стандартная анальгезия		Тиаминизация	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
РМЖ	61	19	31	9,7	30	9,3
РЛ	72	22,4	37	11,5	35	10,9
РГШ	54	16,8	26	8,1	28	8,7
ОГ	42	13,0	20	6,2	22	6,8
ЖКТ	66	20,6	35	10,9	31	9,7
МЕЛ	26	8,2	13	4,1	13	4,1
итог	321	100	162	50,5	159	49,5

Таблица 2. Эффективность по критериям ВОЗ стандартной противоболевой терапии.

Локализация ЗН	Стандартная анальгезия		Боль по ВОЗ до стандартной анальгезии				Боль по ВОЗ после стандартной аналгезии			
	Количество	%	Количество		%		Количество		%	
			2	3	2	3	2	3	2	3
РМЖ	31	9,7		31		9,7		31		9,7
РЛ	37	11,5		37		11,5		37		11,5
РЛШ	26	8,1	15	11	4,7	3,4	15	11	4,7	3,4
ОГ	20	6,2		20		6,2		20		6,2
ЖКГ	35	10,9	12	23	3,7	7,2	12	23	3,7	7,2
МФЛ	13	4,1		13		4,1		13		4,1
итог	162	50,5	27	135	8,4	42,1	27	135	8,4	42,1

Таблица 3. Анальгетическая эффективность по критериям ВОЗ тиаминизации.

Локализация ЗН	Тиаминизация		Боль по ВОЗ до тиаминизации				Боль по ВОЗ после тиаминизации			
	Количество	%	Количество		%		Количество		%	
			2	3	2	3	2	3	2	3
РМЖ	30	9,3		30		9,3	30		9,3	
РЛ	35	10,9		35		10,9	35		10,9	
РЛШ	28	8,7	18	10	5,6	3,1	23	5	7,2	1,6
ОГ	22	6,8		22		6,8	11	11	3,4	3,4
ЖКГ	31	9,7	13	18	4,1	5,6	22	9	6,8	2,8
МФЛ	13	4,1		13		4,1	13		4,1	
итог	159	49,5	31	128	9,7	39,8	134	25	41,7	7,8

дали у 35 пациентов (10,9%) в исследуемой группе. В 28 случаях (8,7%) болевым синдромом сопровождалась злокачественные опухоли с локализацией в области головы и шеи. Онкогинекологическая локализация злокачественных опухолей отмечена у 22 пациенток (6,8%), в 31 случае (9,7%) боли сопровождали прогрессирование новообразований желудочно-кишечного тракта, а в 13 случаях (4,1%) - метастазирование меланомы кожи.

Сравнение эффективности аналгезии производилось между двумя группами пациентов.

Эффективность по критериям ВОЗ стандартной противоболевой терапии. Таблица №2

По степени выраженности болевого синдрома пациенты, получавшие стандартную аналгетическую терапию, подразделялись следующим образом: болевой синдром 2й степени фиксировался в 27 случаях (8,4%), (у 15 пациентов (4,7%) с локализацией опухоли выше уровня ключиц и у 12 пациентов (3,7%) - с опухолью желудочно-кишечного тракта). У 135 пациентов (42,1%) болевой синдром при выше перечисленных локализациях соответствовал 3й степени. Как видно из представленного выше материала, эффективность стандартной аналгезии оказалась недостаточной: не отмечено уменьшения степени выраженности болевого синдрома.

Аналгетическая эффективность по критериям ВОЗ тиаминизации

Больным ранее получавшим дополнительно аналгезию по предложенной методике, болевой синдром 2й степени после стандартной терапии отмечался у 31 пациента (9,7%), (у 18 и 13 пациентов соответственно) – при тех же локализациях, как и в группе стандартного обезбоживания – что составило 5,6% и 4,1% от общего числа исследуемых. В 128 случаях (39,8%) при прочих представленных локализациях присутствовала 3я степень интенсивности боли.

Обращает на себя внимание перераспределение пациентов, получавших дополнительную аналгезию. По завер-

шении тиаминизации и в период последующего наблюдения за интенсивностью боли количество пациентов со 2й степенью выраженности боли по критериям ВОЗ увеличилось с 31 (9,7%) до 134 (41,7%), а число пациентов, страдавших хроническим болевым синдромом 3й степени выраженности, напротив, уменьшилось со 128 (39,8%) до 25 (7,8%).

Более высокая эффективность дополнительной аналгезии обнаружена у пациенток (30случаев), страдавших генерализованным раком молочной железы с 3й степенью интенсивности боли, обусловленной специфическим поражением костных структур. Та же картина наблюдалась у пациентов со злокачественной опухолью легкого, в том числе генерализованной (35пациентов), и у лиц, страдавших меланомой кожи с метастатическим поражением костей скелета (13 случаев). У всех этих пациентов по нашим данным отмечалось снижение интенсивности выраженного болевого синдрома на 1ступень по критериям ВОЗ (9,3%, 10,9% и 4,1% - соответственно).

Эффективность тиаминизации у 28 пациентов с локализацией опухоли в области головы и шеи оказалась менее выраженной. Однако процент 2й степени выраженности боли увеличился с 18 исследуемых (5,6%) до 23 случаев (7,2%), а 3я степень интенсивности ХБС у этих пациентов, приносящая страдания до тиаминизации 10 пациентам (3,1%), после дополнительного обезбоживания тиаминином присутствовала у 5 (1,6%).

При значительно выраженной боли при онкогинекологической локализации опухоли, где ХБС был обусловлен заинтересованностью нервных сплетений при неоперабельных и радиорезистентных процессах, тиаминизация позволила снизить выраженность боли 3й степени у 11 из 22 пациенток - с 6,8% до 3,4%.

У пациентов с генерализованными опухолями желудочно-кишечного тракта до проведения дополнительной аналгезирующей методики количество лиц с ХБС 3й и

Таблица 4. Детализация аналгетического эффекта тиаминизации.

Эффект тиаминизации (баллы)	Количество пациентов		Доза тиамин хлорид на кг массы тела	Доза тиамин хлорид на м ² поверхности тела
	Абсолют	%		
1	40	25,157	0,07	2,95
2	58	36,478	0,08	3,05
3	17	10,692	0,09	3,3
4	44	27,673	0,11	3,6
Итого	159	100		

2й степени выраженности составляло 18 и 13 больных, (5,6% и 4,1% соответственно). После тиаминизации зафиксирован выраженный болевой синдром у 22 пациентов и у 9 - болевой синдром умеренной выраженности, что составило 6,8% 2,8%.

Результаты и обсуждение

Поскольку аналгетический эффект тиаминизации был выявлен при всех исследованных нозологиях, было сочтено целесообразным дальнейшее проведение исследования для выяснения факторов, объясняющих различия в выраженности эффекта или объединяющих по какому-либо параметру пациентов, у которых достигнута более выраженная аналгезия. Выраженность и протяженность аналгетического эффекта у пациентов оценивалась в баллах (по предложенной нами шкале), как непосредственно – по ходу выполнения методики, так и в отсроченном периоде – на момент выписки из стационара.

Детализация оценки эффективности тиаминной аналгезии по 4 - х бальной шкале:

4 – полная отмена всех аналгетиков или одного из входивших в исходную аналгетическую комбинацию;

3 – снижение доз аналгетика с сохранением аналгетического эффекта;

2 – достижение удовлетворительного аналгетического эффекта на тех же дозах аналгетика при исходной неэффективности комбинации;

1 – отсроченное наступление эффекта, незначительное уменьшение количества используемых аналгетиков, краткий аналгетический эффект – меньше времени наблюдения.

Полученные результаты проведенного исследования представлены в таблице.

Детализация аналгетического эффекта тиаминизации.

При анализе полученных материалов обнаружена прямая зависимость доза – эффект и вычислена оптимальная с нашей точки зрения доза тиамин необходимая для достижения максимальной аналгезии путем индивидуализации количества вводимого препарата в зависимости от антропометрических показателей.

Таким образом, анализ распределения эффекта аналгезии в зависимости от дозы тиамин хлорид свидетельствует о максимально эффективной дозе препарата – 0,1г/кг или 3,6г/м².

При анализе представленных данных представляют несомненный интерес следующие моменты:

1. Методика оказывается эффективной в различной степени во всех проанализированных случаях.

2. Не отмечено выраженных реакций и осложнений как непосредственно в ходе выполнения тиаминизации, так и в отсроченном периоде.

3. Не выявлено зависимости между нозологической формой злокачественного новообразования, локализацией источника боли (первичный очаг или очаг метастатического поражения) и эффективностью аналгезии.

4. Не выявлено зависимости между морфологическим вариантом злокачественного новообразования и эффективностью аналгезии.

5. Не выявлено зависимости между исходной интенсивностью болевого синдрома и эффективностью применения методики, т. е. тиамин – универсальный адьювант, применение которого возможно при любой интенсивности болевого синдрома.

Отмечено наличие прямой зависимости эффекта тиаминизации от дозы вводимого препарата.

Выводы

1. Применяемая методика «тиаминизации» является универсальным методом адьювантной аналгезии при ХНБ различной степени выраженности и может применяться на любом из этапов аналгезии для коррекции ХБС у пациентов с любой нозологической формой злокачественного новообразования.

2. Применение тиамин хлорид в расчетной дозе позволяет индивидуализировать проведение «тиаминизации» и увеличить аналгетический эффект.

3. Проведение аналгезии тиамин хлоридом при предшествующей премедикации является безопасным методом и не сопровождается выраженными побочными реакциями и осложнениями. ■

Литература:

1. Лечение хронической боли онкологического генеза; Г.А. Новиков, Н.А. Осипова, М.А. Вайсман, Б.М. Прохоров, С.В. Рудой ММА им. И.М. Сеченова. Учебное пособие. Издательство Общероссийское общественное движение «Медицина за качество жизни», Москва 2005г. 82с.
2. Амбулаторная инфузионная система – современ-

- ный подход в лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных. И.Е. Исакова, В.В. Брюзгин, З.В. Павлова. «Русский медицинский журнал» Онкология №13 (352)том 17. Издательский дом «ИД Волга», Москва 2009г. – С. 867 – 869.
3. «Анналы анестезиологии». – 1968г, №3 – перепечатка из «Минерва анестезиологии».