

Пивенштейн Л.В.¹, Демидов С.М.^{1,2}, Арапов С.Ю.³, Арапова С.П.³

Продолжительность эффективного обезболивания высокими дозами тиамина хлорида при хроническом болевом синдроме у онкологических больных

1 ГБУЗ СО СООД, Химиотерапевтическое отделение № 2, г. Екатеринбург; 2 ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра «Онкологии и медицинской радиологии», г. Екатеринбург; 3 ФГАО ВПО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Pivenshtein L.V., Demidov S.M.

Time analgesia efficiency by high doses of Thiamine chloride for patients with suffering from chronic pain syndrome in oncology

Резюме

Цель работы — изучение продолжительности эффективной анальгезии высокими дозами тиамина хлорида при ХБС в онкологии. Представлены результаты изучения продолжительности эффективного обезболивания по методике тиамина при различных причинах хронического болевого синдрома 2-й и 3-й степени выраженности по критериям ВОЗ у пациентов с генерализованными и местнораспространенными злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: хронический болевой синдром (ХБС), тиамина хлорид, продолжительность эффекта анальгезии

Summary

Target of work: investigation time analgesia efficiency high doses by Thiamine chloride for therapy of chronic pain syndrome in oncology. Prepared the results investigation time analgesia efficiency high doses of Thiamine chloride in other kinds and grade of chronic pain syndrome.

Key words: chronic pain syndrome, thiamine chloride, time analgesia efficiency

Введение

В последние десятилетия в медицине отмечается стремительный рост исследований, посвященных проблеме коррекции хронического болевого синдрома (ХБС). М.Е. Исакова отмечает, что по данным ВОЗ в развитых странах мира боль по масштабам своего распространения вполне сопоставима с пандемией [1].

Н.А. Осипова, Г.А. Новиков, Б.М. Прохоров и др. [2] указывают на то, что существующая схема фармакотерапии ХБС, нуждается в пересмотре.

А.М. Тулеусаринов в своих работах [3, 4] обращает внимание на то, что наркотические анальгетики недостаточно эффективны в стандартных дозах, а увеличение доз сопряжено с возникновением побочных эффектов. Длительное применение их способствует с точки зрения того же автора распространению ятрогенных наркоманий.

М.Е. Исакова, З.В. Павлова, В.В. Брюзгин и др. [5], отмечают, в 60–80% случаев по данным ВОЗ в связи с выраженностью болевого синдрома онкологическим больным требуется регулярное назначение опиоидов. Однако, многие больные не могут принимать применя-

ющийся в последнее время пролонгированный таблетированный морфин в связи с затруднением глотания, тошнотой, рвотой, а также неадекватным обезболиванием, не смотря на увеличение дозы.

А.Ф. Лазарев, В.Д. Петрова, Н.А. Перина с соавторами [6] и Г.А. Новиков, Б.М. Прохоров, С.В. Рудой с соавторами [7] в своих работах говорят о том, что лишь 50% пациентов с ХБС получают адекватное обезболивание. Таким образом, не смотря на успехи противоболевой терапии, в том числе у пациентов с распространенными ЗН, проблема боли еще далека от окончательного решения.

Особенно ярко проявляется ситуация неадекватности коррекции ХБС при нейропатических болях. От нейропатических болей страдают 30–40% онкологических больных, а при распространенных стадиях до 70–80%. При нейропатическом ХБС терапия стандартными, в том числе наркотическими, анальгетиками недостаточно эффективна. При нейропатическом болевом синдроме в сочетании со стандартными анальгетиками применяются адьювантные препараты. Используемые сегодня адьюванты (глюкокортикоиды, нейролептики,

антидепрессанты, транквилизаторы и другие) не всегда позволяют достичь адекватной анальгезии. Это свидетельствует о необходимости исследования препаратов, не обладающих выраженными побочными эффектами с ограниченным количеством противопоказаний, обладающих высокой противоболевой эффективностью. Фармакологический препарат, отвечающий данным требованиям, тиамин хлорид.

Тиамин использовался в коррекции ХБС. А.В. Николаев в своей работе [8] описывает применение его при проведении тиамин-деларгиновых блокад у генерализованных онкологических пациентов с ХБС.

В статье К.Г. Валеевой, М.А. Вайсман, Ш.М. Сафина с соавторами [9] приведена конкретная схема тотальной внутривенной тиаминизации (ТВТ) и предшествующего ей лечения у нейрохирургических и онкологических больных с интенсивным болевым синдромом. При этом указывается на высокую эффективность методики для нейрохирургических пациентов и меньший противоболевой эффект у онкологических больных. Нами проведено исследование применения соединений тиаминина с целью улучшения коррекции хронического болевого синдрома в терапии онкологических больных [10, 11]. В упоминаемых работах рассматривалось использование тиаминина хлорида у пациентов с различными нозологическими формами злокачественных новообразований и были представлены варианты расчёта оптимальной дозы тиаминина хлорида для индивидуализации терапии ХБС. Изучалась также целесообразность применения высоких доз тиаминина хлорида при различных патогенетических вариантах формирования онкологической боли.

Цель работы — статистическая оценка продолжительности анальгетического эффекта применения высоких доз тиаминина хлорида в зависимости от механизма формирования боли и интенсивности ХБС.

Материалы и методы

Методика использования высоких доз тиаминина хлорида дополнительно к стандартной анальгетической терапии при недостаточной эффективности рекомендаций ВОЗ, применялась у пациентов с хроническим болевым синдромом 2-й и 3-й степени по критериям ВОЗ, находившихся на лечении в стационаре ГБУЗ СО СООД в 2000–2010 г.

Подборка статистических данных сделана из историй болезни пациентов. После общей оценки имеющегося материала сформированы исследуемая ($n = 195$) и контрольная ($n = 192$) группы пациентов, сопоставимые по наиболее существенным показателям.

Пациенты, включённые в исследование, получали: при 2-й степени выраженности боли с целью анальгезии НПВП и/или слабые опиаты, при 3-й степени выраженности болевого синдрома морфин в сочетании с соответствующими адьювантами различных групп. Больным, вошедшим в исследуемую группу, в связи с субъективно-недостаточной эффективностью обезболивания дополнительно проводилась терапия высокими

дозами тиаминина хлорида по следующей методике — дробное медленное внутривенное введение 5% раствора тиаминина хлорида в дозах 30,0, 35,0 и 45,0 мл соответственно в течение трех дней с предварительной премедикацией глюкокортикоидами (дексаметазон или преднизолон в эквивалентных дозах) и антиконвульсантами (карбозепин).

В соответствии с целью работы исследуемая и контрольная группы были сформированы из количественно сопоставимых подгрупп. Распределение пациентов в подгруппах по причинам болевого синдрома вне зависимости от первичных диагнозов представлено в таблице 1.

Таблица 1

Соотношение подгрупп пациентов по причине болевого синдрома

Из таблицы 1 видно, что наиболее частой причиной боли служат скелетные поражения. Больше чем в половине случаев (56%) причиной ХБС были костные, чаще литические (41%), поражения. Нескелетные локализации составили 44%. Такая картина в целом является характерной для больных страдающей ХБС [11].

При формировании исследуемой и контрольной групп также учитывалось распределение пациентов по степени выраженности болевого синдрома. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Соотношение пациентов по интенсивности болевого синдрома

Из таблицы видно, что исследуемая и контрольная группы получились близкими по количеству пациентов с ХБС 2-й (34 и 29%) и 3-й (65 и 70%) степени.

В качестве базовой гипотезы исследования предполагалось, что применение адьювантной терапии высокими дозами тиаминина хлорида увеличивает продолжительность эффективной анальгезии.

Наличие эффекта обезболевания у всех пациентов, включённых в исследование, фиксировалось по истечении двух, четырёх и шести недель наблюдения с момента тиаминизации и/или применения обезболевания по стандартной методике ВОЗ. Анальгетический эффект трактовался как положительный при наличии на момент фиксации какого-либо из фактов:

- 1) уменьшение необходимости применения ранее используемых анальгетиков с сохранением анальгетического эффекта — отмена части применяемых анальгетиков;
- 2) наличие адекватной анальгезии при снижении доз используемых анальгетиков;
- 3) отсутствие необходимости интенсификации обезболевания за счёт препаратов, увеличивающих токсичность терапии.

Как отсутствие эффекта расценивалась неадекватная анальгезия при соблюдении регулярности приема используемых анальгетиков в терапевтических дозах или необходимость в интенсификации проводимой терапии.

Статистическая обработка собранного материала

Таблица 1. Соотношение подгрупп пациентов по причине болевого синдрома

Подгруппа по причине ХБС	Группы пациентов		Всего (n = 387)
	Исследуемая (n = 195)	Контрольная (n = 192)	
Литические метастазы	79 (40,52%)	78 (40,63%)	157 (40,57%)
Смешанные метастазы	30 (15,38%)	29 (15,10%)	59 (15,24%)
Метастатич. сдавление	56 (28,72%)	52 (27,08%)	108 (27,90%)
Неудаленный первичный очаг	30 (15,38%)	33 (17,18%)	63 (16,27%)

Таблица 2. Соотношение пациентов по интенсивности болевого синдрома

Подгруппа по выраженности ХБС	Группы пациентов		Всего (n = 387)
	Исследуемая (n = 195)	Контрольная (n = 192)	
2 степень по ВОЗ	67 (34,36%)	57 (29,69%)	124 (32,04%)
3 степень по ВОЗ	128 (65,64%)	135 (70,31%)	263 (67,96%)

производилась по стандартной методике, подробно описанной в [12, 13]. Поскольку сформированные группы качественно однородны и сопоставимы по количеству, процедура тиаминизации может быть признана эффективной при статистически значимом частотном превосходстве положительного эффекта в исследуемой группе по отношению к контрольной. Уровень значимости р частотных различий возникновения эффекта анальгезии в сравниваемых группах пациентов оценивался с помощью критерия Хи-квадрат. Исходные статистические данные и расчётные значения р сведены в таблицу 3.

Результаты и обсуждение

Результаты, представленные в таблице 3, отражают динамику миграции пациентов из состояния эффективного обезболивания к отсутствию эффекта анальгезии. Строки, в которых частотные различия соответствуют значению р не более 0,05 выделены серым цветом

Различия относительных частот и значения р, соответствующие положительному эффекту анальгезии в исследуемой и контрольной группах в целом, однозначно указывают на его зависимость от применения исследуемой методики тиаминизации в сроки до двух и особенно до четырёх недель. В то же время при сроке фиксации эффекта шесть недель такая связь не однозначна. Хотя относительная частота положительного эффекта в исследуемой группе в данном сроке выше, вероятность случайного наблюдения такого результата составляет, как следует из уровня значимости, примерно 10%. Аналогичная тенденция наблюдается и при рассмотрении исследуемого контингента по подгруппам в зависимости от причины или интенсивности ХБС.

Из таблицы 3 видно, что для пациентов с ХБС, вызванным литическими и смешанными костными поражениями, в исследуемой группе наблюдается большая частота положительного эффекта анальгезии, чем

Таблица 3. Уровень значимости наблюдаемого анальгетического эффекта в зависимости от подгруппы пациентов и срока фиксации

подгруппа		Группы пациентов и эффект обезболивания					
		Исследуемая (n = 195)			Контрольная (n = 192)		
		Кол.	эффекта нет	эффект есть	Кол.	эффекта нет	эффект есть
причина ХБС	Литические метастазы	79	4 (25,06%)	75 (94,94%)	78	8 (10,26%)	70 (89,74%)
	Смешанные метастазы	30	4 (13,33%)	26 (86,67%)	29	8 (27,59%)	21 (72,41%)
	Метастатическое сдавление	56	10 (17,86%)	46 (72,14%)	52	13 (25,00%)	39 (75,00%)
	Неудаленный очаг	30	11 (36,67%)	19 (63,33%)	33	16 (48,48%)	17 (51,52%)
Степень ХБС	2-я степень ХБС	67	15 (22,39%)	52 (77,61%)	57	17 (29,82%)	40 (70,18%)
	3-я степень ХБС	128	14 (10,94%)	114 (89,06%)	135	10 (7,41%)	125 (92,59%)
	Весь контингент (б./д. на подгруппы)	195	29 (14,87%)	166 (85,13%)	192	45 (23,44%)	147 (76,56%)
причина ХБС	Литические метастазы	79	33 (41,77%)	46 (58,23%)	78	49 (62,82%)	29 (37,18%)
	Смешанные метастазы	30	14 (46,67%)	16 (53,33%)	29	21 (72,41%)	8 (27,59%)
	Метастатическое сдавление	56	42 (75,00%)	14 (25,00%)	52	44 (84,62%)	8 (15,38%)
	Неудаленный очаг	30	13 (43,33%)	17 (56,67%)	33	20 (60,61%)	13 (39,39%)
Степень ХБС	2-я степень ХБС	67	42 (62,69%)	25 (37,31%)	57	45 (78,95%)	12 (21,05%)
	3-я степень ХБС	128	60 (46,88%)	68 (53,12%)	135	89 (65,93%)	46 (34,07%)
	Весь контингент (б./д. на подгруппы)	195	102 (52,31%)	93 (47,69%)	192	134 (69,80%)	58 (30,20%)
причина ХБС	Литические метастазы	79	65 (82,28%)	14 (17,72%)	78	69 (88,46%)	9 (11,54%)
	Смешанные метастазы	30	19 (63,33%)	11 (36,67%)	29	21 (72,41%)	8 (27,59%)
	Метастатическое сдавление	56	49 (87,50%)	7 (12,50%)	52	48 (92,31%)	4 (7,69%)
	Неудаленный очаг	30	21 (70,00%)	9 (30,00%)	33	26 (78,79%)	7 (21,21%)
Степень ХБС	2-я степень ХБС	67	54 (80,59%)	13 (19,41%)	57	51 (89,47%)	6 (10,53%)
	3-я степень ХБС	128	100 (78,13%)	28 (21,87%)	135	113 (83,70%)	22 (16,30%)
	Весь контингент (б./д. на подгруппы)	195	154 (79,97%)	41 (21,03%)	192	164 (85,42%)	28 (14,58%)

в контрольный при всех сроках его фиксации. С учетом уровня р эффект наиболее значим для четырехнедельного срока. В то же время в подгруппах пациентов с ХБС, обусловленным метастатическим сдавлением и неудаляемым первичным очагом, с учетом значения р, эффект применения тиамин хлорида недостаточно достоверен при всех сроках его фиксации.

При рассмотрении контингента в рамках подгрупп по степени интенсивности ХБС заметных отличий от общей картины не наблюдается. Эффективность тиаминизации в отношении пациентов со второй и третьей степенью интенсивности ХБС можно считать практически одинаковой.

Выводы

1. Применение высоких доз тиамин в большей степени целесообразно при болевом синдроме, обусловленном литическими и смешанными костными метастазами вне зависимости от степени ХБС.

2. При ранних сроках наблюдения (около двух недель) дополнительный анальгетический эффект от тиаминизации незначителен по отношению к стандартному обезболиванию. Возможно это связано с тем, что

тиамин в использованных дозах не обладает самостоятельным обезболивающим действием.

3. При сроках около четырех недель, использование изучаемой методики адьювантной анальгезии достоверно приводит к большей частоте эффективного обезболивания для случаев костных поражений.

4. При значительных сроках наблюдения (около шести недель) после однократного использования адьювантной анальгезии тиамин, положительный эффект нивелируется.■

Пивенштейн Леонид Вадимович, Свердловский областной онкологический диспансер, отделение химиотерапии № 2, г. Екатеринбург; Демидов Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой Онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Арапов Сергей Юрьевич, старший преподаватель ИРИТ-РТФ Уральского Федерального Университета им. первого президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург; Арапова Светлана Павловна, старший преподаватель ИРИТ-РТФ Уральского Федерального Университета им. первого президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург

Литература:

1. *Болевой синдром в онкологии / под ред. М.Е. Исаковой. М.: Практическая медицина, 2011. 384 с.*
2. *Оптимальная тактика опиоидной терапии хронической раковой боли / Н.А. Осипова, Г.А. Новиков, Б.М. Прохоров, Н.А. Лосева, А.С. Соколенов (Москва).*
3. *Рациональная противоболевая терапия / А.М. Тулеусаринов Кафедра традиционной медицины АГИУВ. Алматы, республика Казахстан*
4. *Некоторые вопросы патогенеза и лечения хронической боли / А.М. Тулеусаринов Кафедра традиционной медицины АГИУВ. Алматы, республика Казахстан.*
5. *Новое направление в лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных / М.Е. Исакова, З.В. Павлова, В.В. Брюзгин, Н.С. Бесова, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва.*
6. *Лечение различных типов хронического болевого синдрома у онкологических больных / А.Ф. Лазарев, В.Д. Петрова, Н.А. Перина, Е.Л. Секеержинская, Л.М. Уманская. Алтайский краевой онкологический диспансер, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул.*
7. *Паллиативная помощь в онкологии – родоначальник паллиативной медицины в здравоохранении. / Г.А. Новиков, Б.М. Прохоров, С.В. Рудой, М.А. Вайсман Центр паллиативной помощи онкологическим боль-*
8. *Тиами-даларгининовые блокады в лечении больных с хроническим болевым синдромом / А.В. Николаев Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ НГМА, Новосибирск.*
9. *Тотальная внутривенная тиаминизация в нейрохирургической практике. / К.Г. Валеева, М.А. Вайсман, Ш.М. Сафин, Р.С. Фахрутдинов // Организация медицинской помощи больным с болевыми синдромами» Российская научно-практическая конференция. Тезисы. 1997, Новосибирск, с. 136–142 Болевые синдромы в онкологии. Паллиативная помощь.*
10. *Демидов С.М., Пивенштейн Л.В. Оптимизация противоболевой терапии у онкологических больных с хроническим болевым синдромом // Уральский медицинский журнал. 2010. № 12. С. 35–38.*
11. *Пивенштейн Л.В., Демидов С.М. Эффективность анальгезии высокими дозами тиамин хлорида при хроническом болевом синдроме у онкологических больных в зависимости от причины болевого синдрома // Уральский медицинский журнал. 2012. № 4. С. 37–39.*
12. *Обучение медицинской статистике : Двадцать конспектов лекций и семинаров / под ред. С.К. Лванг, Т. Чжо-Ек, кол. авт. ВОЗ. М.: Медицина, 1989. 216 с.*
13. *Аптон Г. Анализ таблиц сопряженности. М.: Финансы и статистика, 1982. 143 с.*