

НАн мають виражений знеболюючий ефект і поділяються на препарати опію (омнопон), алкалоїди опію (морфін гідрохлорид), синтетичні опіюїди (промедол, трамадол, бупренорфін).

J. Santiago-Palma et al. [79] не виключають можливості повторного впливу морфін-глюкороніду при парентеральному введенні на опіятні рецептори спинного мозку. Морфін проникає в субарахноїдальний простір, де взаємодіє з опіятними рецепторами желатинозної субстанції задніх рогів спинного мозку [70]. У результаті утворюється специфічний структурний комплекс, що змінює функцію клітинної мембрани.

Аналгетики периферичної дії представлені групою ненаркотичних аналгетиків (метамізол, парацетамол) і нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), які поєднують саліцилати (ацетилсаліцилова кислота), похідні піразолону (бутадіон), похідні індолацетату (індометацин), похідні фенілацетату (диклофенак натрію).

Механізм їх дії пов'язаний із пригніченням больових імпульсів у синапсах ЦНС, утриманням синтезу простагландинів у запальному осередку, попередженням сенсibiliзації больових рецепторів до механічного або хімічного (брадикінін) подразнення [19]. Відбувається вивільнення β -ендорфінів. Аналгетики периферичної дії характеризуються певним співвідношенням аналгетичних, протизапальних властивостей, вираженням побічних ефектів [15, 50].

Больовий синдром є сигналом ушкодження тканин. У результаті взаємодії нервової та ендокринної системи спостерігається відповідна стрес-реакція, що супроводжується активацією симпатoadреналової системи (САС) і посиленням процесів катаболізму, підвищенням роботи серця, схильності до аритмії, коагулопатії, імуносупресії [29].

Більшість авторів зупиняються на вивченні катехоламінів (КА) як універсальних показників загального адаптаційного синдрому. Існують літературні дані, за якими встановлено залежність знеболювання від попередньої стресової реакції-відповіді [26, 64].

I. le Blanc-Louvy et al. відзначають вплив селективної блокади опіятних рецепторів на рівень симпатoadреналової активності. Короткі стресові реакції підвищують секрецію КА без зміни їх синтезу. При тривалих стресових впливах відбувається активізація синтезу амінів, які беруть участь у їх утворенні.

1.3. Критерії і методи оцінки адекватності знеболювання

Традиційний вимір болю зводиться до оцінки його інтенсивності самим хворим. Клінічний вимір болю супроводжується певними труднощами через те, що кожний пацієнт сприймає його по-своєму [79].

Індивідуальні розбіжності в кількісному визначенні болю не дозволяють адекватно порівнювати больові відчуття. Характеристика болю змінюється

залежно від проведеного лікування, порушення сну, афектації. Наприклад, у стані депресії пацієнти схильні перебільшувати біль [62]. Існують індивідуальні розбіжності в кількісному визначенні болю, а саме: деякі пацієнти не оцінюють свій біль за 10-бальною шкалою, аж до втрати свідомості. Інші, навпаки, оцінюють біль у 10 балів, хоча при цьому не виражають видимого занепокоєння.

Цифрова рейтингова (оцінна) шкала Т. Budzynski et al. використовується для визначення інтенсивності болю. Ця шкала виглядає як список слів, із яких пацієнт вибирає ті, що точно відображають його біль (пекучий, ріжучий, судомний біль). Пацієнт оцінює біль і динаміку больових відчуттів цифрами від 0 (немає болю) до 10 (максимальний біль). Методика проста у використанні, демонстративна. Зіставлення попередніх і наступних больових відчуттів дозволяє судити про ефективність проведеного лікування.

Недоліками рейтингової шкали є те, що вона спланована з урахуванням наростання сили болю в осіб, які піддавалися больовим впливам в умовах експерименту, а не в умовах спонтанно виникаючого болю. Пацієнтам пропонували самим скласти докладний ряд позначень вираження болю. Цей метод дозволяє індивідуалізувати больову характеристику, однак вимагає значного часу.

До того ж у хворих коливається чутливість під впливом афекту. Діагноз захворювання може вплинути на показники словесної шкали. Хворі зі злоякісними процесами схильні більш емоційно описувати свої больові відчуття порівняно з пацієнтами, які страждають від болів іншого походження.

Оцінка болю пацієнтом є звичайним методом кількісної характеристики болю. Шкала Melzack і Torgerson передбачає п'ять ступенів визначення больових відчуттів — від легкого до болісного. Однак ця шкала недостатньо відображає відчуття хворого.

Больова анкета McGill містить 102 слова описання болю (дескриптори). Слова зведені у 20 підкласів (субшкали), утворюють сенсорну, афективну, оцінну шкали. У підкласі дескриптори розташовані за наростанням інтенсивності, у результаті чого пацієнт вибирає один з тих, що відповідає його відчуттям.

Аналіз результатів проводиться трьома методами, які дозволяють дати тривимірну оцінку больових відчуттів:

1. Індекс числа обраних дескрипторів — загальне число обраних слів.
2. Ранговий індекс болю (РІБ) — сума порядкових номерів субдескрипторів у даній субшкалі зверху вниз.
3. Інтенсивність болю, визначена шляхом підрахунку слів, які описують біль у період дослідження. Однак, враховуючи громіздкість, дана оцінка болю не знаходить широкого застосування.

Анкета Brief Pain Inventory (BPI) оцінює ступінь впливу болю на життєдіяльність людини [35]. Цей метод обраний ВООЗ для оцінки ефективності програм протiboldового лікування онкологічних хворих. Для застосування цього питальника необхідне проведення його валідності, що включає його

мовну, культурну адаптацію й перевірку психометричних властивостей. Однак на сьогодні російська версія питальника, що відповідає міжнародним стандартам, відсутня.

Популярним методом клінічної оцінки болю є схематичний розподіл болю за дерматомами (рис. 1.2). Пацієнтові пропонують указати локалізацію і розподіл його больових відчуттів за схемою дерматомів, що, звичайно, являє собою умовне позначення контурів людського тіла спереду і ззаду [70].

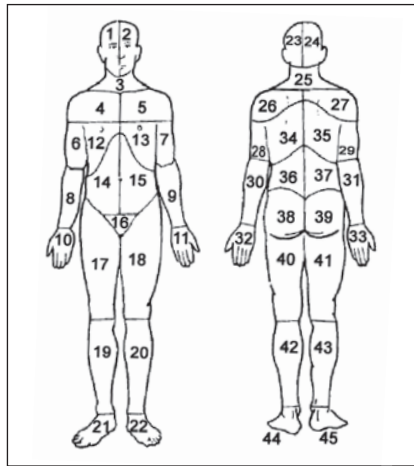


Рисунок 1.2. Шкала дерматомів (Margolis)

Margolis [78] розділив карту дерматомів на 45 сегментів. Окремо заштриховані зони відповідають відчуттю болю як «1», незаштриховані — «0». Отримана сума відповідає кількості уражених зон, наочно ілюструє можливі методи знеболювання. Деякі клініцисти використовують різний колір, щоб відобразити відтінки чутливості (червоний — біль, синій — за-терплість).

Больовий синдром є сигналом ушкодження тканин. У результаті взаємодії нервової та ендокринної системи спостерігається відповідна стрес-реакція, що супроводжується активацією САС і посиленням процесів катаболізму, підвищенням роботи серця, схильності до аритмії, коагулопатії, імуносупресії.

Короткі стресові реакції підвищують секрецію КА без зміни їхнього синтезу. При тривалих стресових впливах відбувається активізація синтезу амінів, які беруть участь у їх утворенні.

А. Марголіна виділяє такі стадії розвитку стресу:

1. Стадія тривоги, що триває кілька годин з моменту початку дії шкідливого фактора. Зміни, які відбуваються на стадії тривоги, саме і є тими симптомами, які Н. Selye спостерігав у своїх перших експериментах; це гіпертрофія

кіркової речовини надниркових залоз, атрофія тимуса й лімфатичних вузлів, виразки слизової шлунка і дванадцятипалої кишки, втрата ваги. Як показали експерименти, стійкість організму до ушкоджуючого фактора на стадії тривоги тимчасово знижується.

Під впливом стресу спостерігається зміна симпатоадреналової активності. Динаміка первинної відповіді на стрес відповідає розвитку I фази активації САС тривалістю від 24 до 48 годин. Для неї характерне вивільнення норадреналіну з гіпоталамуса, інших відділів ЦНС і тканин, активація мозкового шару надниркових залоз з активним вивільненням дофаміну й адреналіну, збільшення інтенсивності їх метаболізму.

2. Стадія резистентності або адаптації. Якщо організм не загинув у перші години дії стресового фактора, він через деякий час пристосовується до існування в екстремальних умовах.

САС реагує збільшенням синтезу й секреції КА, активацією їх викиду з депо на фоні постійного зниження кількості адреналіну в мозковому шарі надниркових залоз. Головну роль у підвищенні резистентності організму відіграють тканинні механізми. Ці зміни характерні для II фази активації САС, що виявляється трьома типами реагування. Перший тип — екстремальний стан, при якому організм працює на межі адаптаційних можливостей з наступним переходом у фазу виснаження. Другий тип — субекстремальний стан з переходом в екстремальний стан з фазою виснаження або хронічного напруження. Розвиток резистентності — третій тип. Припинення дії стрес-фактора може відновити базальний рівень гормонів, таким чином повернувши стан організму до вихідного функціонального рівня.

3. Стадія виснаження, що настає внаслідок тривалої дії ушкоджуючого фактора. На цій стадії стійкість до шкідливого фактора знову знижується, адаптація зникає і організм зазнає змін, схожих на ті, що відбуваються в результаті старіння. Сельє назвав ці зміни wear & tear (wear and tear — знос; амортизація; зношування; стомлення).

Пролонгований вплив стрес-фактора сприяє розвитку III фази активації САС — виснаженню. У цей час спостерігається зниження активності гормональної і медіаторної ланок. Подальше зниження екскреції КА та їх попередників призводить до виснаження енергетичних ресурсів, зниження адаптаційних можливостей організму, розвитку психосоматичної патології.

Прогресуюче зниження функції САС відбувається в результаті недостатньої збудливості й лабільності симпатичних гангліїв, порушення обміну КА. Спостерігається спад активності ферментів, які беруть участь у біосинтезі амінів.

Розрізняють 2 рівні астенізації САС:

1. Гіперактивація екскреції адреналіну й норадреналіну при різкому зниженні показників дофаміну й 3,4-діоксифеніланіну (ДОФА), що залежить від гіперемоемічності хворого. У свою чергу, у гіперемоемічних хворих зустрічаються адреналовий (тривожний), норадреналовий (недовірливий), змішаний (тривожно-недовірливий) типи реагування САС. Адреналовий тип характеризується переважанням екскреції адреналіну. Норадреналовий

тип — норадреналіну. При змішаному типі спостерігається одночасне відносне збільшення вмісту обох КА на фоні різкого зниження екскреції їхніх попередників.

2. Гіпоактивація (істинне виснаження) САС з розвитком загальної астенизації організму і дефіцитом забезпечення гормонами й медіаторами.

Дослідження типів функціонування САС дозволяє розробити індивідуальну схему лікування ХБС і вибрати оптимальний метод аналгезії.

За допомогою САС стимулюється функція дихання, серцево-судинна система (ССС), усі види метаболізму. ХБС обумовлює напружений режим роботи більшості систем організму [6]. Це пов'язано з нещадною роботою систем, з виснаженням їх резервів. КА блокують капілярний кровотік, у той же час кровотік через анастомози зростає. У результаті цього відбувається поступове підвищення периферичного опору, уповільнення кровотоку через капілярну мережу, настають секвестрація крові й гіповолемія [65].

Гіповолемія викликає ішемію органів і систем із генералізованим розладом мікроциркуляції й метаболізму. Зниження імунореактивності відбувається на фоні виснаження функції кори надниркових залоз, супроводжується психічною травмою, гемодинамічними й респіраторними порушеннями. Щодо часу, то депресія дихання настає при досягненні у плазмі пікової концентрації опіюїду, введеного в епідуральний або субарахноїдальний простір. Після першого введення морфіну вона частіше розвивається через шість або більше годин. Клінічний досвід свідчить, що період найбільшого ризику депресії дихання при роботі з цим препаратом знаходиться між 4-ю і 8-ю годинами після епідурального введення. При введенні фентанілу депресія дихання настає раніше.

Надалі розвивається нирково-печінкова недостатність. Порушення реології крові, розвиток синдрому розсіяного внутрішньосудинного згортання може призвести до тромбоемболічних ускладнень [1] або кровотеч, особливо після застосування препаратів ацетилсаліцилової кислоти. Адекватне усунення болю забезпечує підвищення якості життя пацієнта, поліпшує дихання, зменшує вплив стресу на серцево-судинну систему, знижує тромбоемболічні ускладнення.

1.4. Сучасні методи лікування хронічного больового синдрому

Лікування ХБС є актуальною проблемою, тому що не існує універсальних засобів і методів його усунення. Вибір методу аналгезії визначається характером та інтенсивністю ХБС, локалізацією пухлини, індивідуальними факторами. Необхідно дотримуватися послідовного переходу від одних засобів і методів лікування до інших, більш дієвих [61].

Відповідно до рекомендацій комітету експертів ВООЗ (1989), існує триступінчастий варіант лікування хронічного болю.

У разі слабкого болю призначають ненаркотичні аналгетики (перший ступінь). Наростання болю до помірного вимагає переходу на другий ступінь із застосуванням слабких опіоїдів (кодеїн). Третій ступінь характерний для сильного больового синдрому з призначенням сильних опіоїдів (морфін). Застосування ад'ювантних і симптоматичних засобів показане для посилення дії аналгетиків, корекції неприємних симптомів, що супроводжують онкологічні захворювання [68].

Перелік основних наркотичних і ненаркотичних аналгетиків, що застосовуються для лікування хронічного больового синдрому, поданий у табл. 1.2 [69].

Таблиця 1.2. Перелік основних наркотичних і ненаркотичних аналгетиків для лікування хронічного больового синдрому

Міжнародна і торгова назва	Завод-виробник	Форма випуску
Наркотичні аналгетики		
Бупренорфін Сангезик Бупремен Бупресик Бупренорфін гідрохлорид	Rusan Pharma (Індія) Menon Pharma (Індія) Jata Pharma (Індія) «Здоров'я» (Україна)	Таблетки 0,2 мг Ампули 0,3 мг/мл, 0,6 мг/2 мл
Піритрамід Дипідолор	Gedeon Richter (Угорщина)	Ампули 15 мг/2 мл
Препарати, що містять кодеїн ДНС-континус (дигідрокодеїн) Кодеїну фосфат	Mundipharma GmbH (Австрія) Росія	Таблетки 60, 90, 120 мг Таблетки 15 мг Порошок 15 мг
Бугорфанол Морадол	ICN — Galenica (Югославія)	Ампули 2 мг/мл
Препарати морфіну Морфін гідрохлорид МСТ континус Омнопон	Росія Mundipharma GmbH (Австрія) Росія	Ампули 10 мг/мл Таблетки 10 мг Таблетки 10, 30, 60, 100, 200 мг Ампули 10 мг/мл, 20 мг/мл
Тримеперидин гідрохлорид Промедол	Росія	Ампули 10 мг/мл, 20 мг/мл, таблетки 25 мг
Просидол Просидол	Росія	Таблетки букальні 10, 20 мг, ампули 10 мг/мл

Продовження табл. 1.2

Пентазоцин Фортвін Фортрал	Ranbaxy Laboratories Ltd. (Індія) KRKA (Словенія)	Ампули 30 мг/мл Таблетки 50 мг
Антагоністи наркотичних анагетиків		
Налоксон Налоксон	Polfa (Польща)	Ампули 0,4 мг/мл
Налорфін Налорфін	Росія	Ампули 0,05% — 0,5 і 1 мл
Ненаркотичні анагетики		
Метамізол натрію Анальгін	Росія	Ампули 25%, 50%, таблетки 500 мг
Диклофенак Диклофенак Диклоран	Lupin International (Індія), Lupin Laboratories (Індія) Unique Pharmaceutical Laboratories (Індія)	Ампули 75 мг/3 мл, таблетки 50 мг Таблетки ретард 100 мг
Кеторолак Кетанов	Ranbaxy Laboratories Ltd. (Індія)	Ампули 30 мг/мл, таблетки 10 мг
Кетопрофен Кетонал	Lek D.D. (Словенія)	Таблетки ретард 150 мг, капсули 50 мг, свічі 100 мг Ампули 100 мг/2 мл Таблетки форте 100 мг
Парацетамол Парацетамол	Росія	Таблетки 500 мг
Трамадол Трамал	Росія Grünenthal GmbH (Німеччина)	Ампули 5% — 2 мл Капсули 50 мг Свічі 0,1 г Таблетки ретард 150 мг
Ненаркотичні протизапальні препарати		
Раресохіб Династат Стадол (бутарфанол)	Pfizer Inc. (Австрія)	Пор. ліофіл. д/п, д/ін 20 мг фл., із розчинником в ампулі. № 1, № 3, № 5 Ампули 2 мл

Постійне застосування опіоїдів дає добрий ефект, однак супроводжується низкою побічних явищ та ускладнень. Розвиток резистентності є характерним при призначенні НАН. Спочатку призначають морфіну гідрохлорид і після вибору оптимальної дози переходять до морфіну сульфату тривалої дії. Одночасно призначають протиблювотні (дроперидол) і проносні препарати — для профілактики і корекції побічних явищ.

Альтернативна фармакотерапія ХБС ґрунтується на застосуванні синтетичних анагетиків [33]. У разі слабкого й середнього болю застосовується парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, метамізол натрію, ібупрофен. Ю.Ю. Кобеляцький, А.В. Коломієць [18] використовують НПЗП для післяопераційного знеболювання [83]. Про гепатотропні властивості НПЗП свідчать дослідження С.М. Дроговоз і співавт. (табл. 1.3).

В.А. Береснев і співавт. вивчали фармакологічні властивості і клінічне застосування трамадолу [2]. Трамадол — ненаркотичний анагетик, що має виражений анагетичний ефект і високий профіль безпеки щодо розвитку лікарської залежності. Е. Reig [84] відзначає переваги трамадолу: відсутність небезпечних побічних властивостей, характерних для опіоїдів (пригнічення дихання і кровообігу), мала імовірність розвитку резистентності й лікарської залежності. Тривалість лікування становить від тижня до місяця.

Бупренорфін — синтетичний агоніст-антагоніст опіатних рецепторів, потужний анагетик центральної дії. Застосовується для лікування болю у 3-й стадії. Однак у випадку сильного болю малоефективний.

Тактика симптоматичної терапії болю полягає в первинному призначенні дози, що справляє знеболюючий ефект протягом не менше 3–4 годин. Надалі встановлюється мінімальна доза, здатна викликати аналогічну дію. При призначенні опіоїдів пацієнтам похилого віку, а також хворим із кахексією мінімальна разова доза становить 5 мг. У разі потреби доза збільшується через 24 години на 10–50 % [42]. Використання психотропних, седативних, антигістамінних препаратів потенціює дію НАН, однак викликає сонливість, оглушення, адинамію. Для кожного хворого складається програма лікування з урахуванням походження больового синдрому, ступеня його вираженості, реакції на проведену терапію [56]. Прийом ад'ювантних і симптоматичних засобів при лікуванні ХБС підсилює дію анагетиків, усуває неприємні симптоми, що супроводжують основне захворювання [57].

К.М. Foley, Quigley et al. при непереносимості морфіну використовували альтернативні препарати: метадон, петидин, бупренорфін, гідроморфін, леворфанол [76]. Протягом останнього часу з'явилися повідомлення про сприятливий ефект лікування болю за допомогою ад'ювантних препаратів (антиконвульсанти, психотропні, кортикостероїди), що розривають порочне замкнуте коло «біль — страх — депресія — біль».

Таблиця 1.3. Еквіаналгетичні дози наркотичних лікарських засобів

Препарат	Форма випуску	Доза
Промедол 2%, мг/добу*	Ампули	240
Промедол, мг/добу*	Таблетки	240
Трамадол, мг/добу*	Таблетки	400
Трамадол, мг/добу*	Свічі ректальні	400
Трамадолу гідрохлорид, мг/добу*	Ампули	400
Трамадолу гідрохлорид із тривалістю дії 12 год, мг/добу	Таблетки	400
Просидол, мг/добу*	Таблетки сублінгвальні	240
Просидол 1%, мг/добу*	Ампули	240
Дигідрокодеїн ретард, мг/добу	Таблетки	240–480
Оmnopон 2%, мг/добу*	Ампули	60–100
Бупренорфін, мг/добу	Таблетки	1,6–2,8
Бупренорфін, мг/добу	Ампули	1,2–2,1
Морфіну гідрохлорид 1%, мг/добу*	Ампули	40–70
Морфіну сульфат з тривалістю дії 12 год, мг/добу	Таблетки	< 130
Фентаніл — трансдермальна лікарська форма з тривалою дією 72 год, мкг/год	Пластир	25

Примітка: * — за індивідуальними показаннями доbove дозування може бути збільшене.

Глюкокортикоїди використовуються для полегшення болю при стисненні нервових структур, головних болях через підвищення внутрішньочерепного тиску. Найчастіше використовують преднізолон, дексаметазон, гідрокортизон протягом 7–10 діб.

В.І. Черній, В.Г. Бондар, В.П. Ісаєв, М.В. Крюков для підвищення ефективності лікування ХБС у жінок шляхом катетеризації субарахноїдального простору вводять хіміогормональні препарати, які викликають хімічну менопаузу й справляють протизапальну дію (Деклараційний патент на винахід А61М21/02. Спосіб лікування хронічного больового синдрому у хворих на рак) [43].

Л.В. Усенко і співавт. [58, 60] приділяють увагу сучасним безрецептурним препаратам, які користуються великим попитом у пацієнтів із вираженим больовим синдромом.

Трансдермальна терапевтична система (ТТС) базується на принципі мембранного проникнення фентанілу (ліпофільний анальгетик) через шкіру хворого. Фентаніл вміщують у невеличкий резервуар із непроникної плівки, верхню поверхню якого прикривають дрібнопористою мембраною, здатною обмежувати швидкість трансдермального проникнення. Тісний контакт зі шкірою забезпечується спеціальним адгезивним полімером, нанесеним на зовнішній бік мікропористої мембрани. У резервуарі міститься фентаніл (до 10 мг) у гелієвому матриксі, що і визначає швидкість дифузії. При необхідності підвищити дозування досить збільшити поверхню ТТС, що контактує зі шкірою, так щоб підтримувалося постійне надходження фентанілу зі швидкістю 25, 50, 75 або 100 мкг/год протягом до 3 діб [68, 75, 87].

Основною перешкодою для надходження препарату є роговий шар епідермісу, оскільки дифузія відбувається в основному за участю внутрішньоклітинних ліпідних середовищ [60]. Шкіра являє собою ніби резервуар, що повинен наповнитися, перш ніж буде підтримуватися постійна абсорбція. Подальше надходження фентанілу продовжується протягом 72 годин навіть після видалення ТТС.

Після накладення ТТС концентрація фентанілу в плазмі крові зростає протягом 12–18 годин, доки не стабілізується на певному рівні (плато). Цей стан відповідає остаточному формуванню депо препарату в шкірі. Концентрація фентанілу в плазмі крові залишається постійною увесь термін прикріплення ТТС до шкіри. Після видалення ТТС рівень препарату в крові поступово знижується. Період напіввиведення становить 15–21 годину, що відповідає спорожнюванню фентанілового депо.

Підбір початкової дози

При першому використанні доза (розмір системи) підбирається з огляду на попереднє використання опіоїдних анальгетиків, ступінь толерантності, супутнє медикаментозне лікування, стан пацієнта і тяжкість хвороби.