

Опубликованные недавно данные подтвердили, что исходы у больных ишемическим инсультом действительно не зависят от уровня АД впервые 12 ч. Однако после 12 ч повышенный уровень АД становится независимым фактором неблагоприятного прогноза и повторных инсультов. Кроме того, опубликованные данные одного рандомизированного исследования ACCESS показали пользу от назначения блокаторов рецепторов ангиотензина II в раннем периоде ишемического инсульта. Нет единого мнения и о том, каков оптимальный уровень АД у больных, перенесших инсульт или ТИА. Анализ 7 рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние антигипертензивной терапии у 15 527 больных, перенесших инсульт или ТИА, показали несомненную пользу от снижения АД в предотвращении повторных инсультов, причем наблюдалась линейная зависимость от величины снижения АД. По мнению экспертов, оптимальный уровень АД — 120-140/80-90 мм рт.ст., поскольку не исключено существование у этих больных так называемой J- или U-образной кривой (увеличение количества инсультов при снижении САД <120 мм рт.ст. и ДАД <80 мм рт.ст.). Не вызывает сомнения тот факт, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, необходимо добиваться нормотензии. Вместе с тем опубликованный субанализ исследования SPARCL показал, что наименьшее количество инсультов при прочих равных условиях было в группе больных с уровнем АД менее 120/80 мм рт.ст.

Также мало информации об эффективности различных классов антигипертензивных препаратов в уменьшении количества повторных инсультов. Попытка применения с целью вторичной профилактики ИАПФ не дала убедительных результатов. Так, по данным исследования

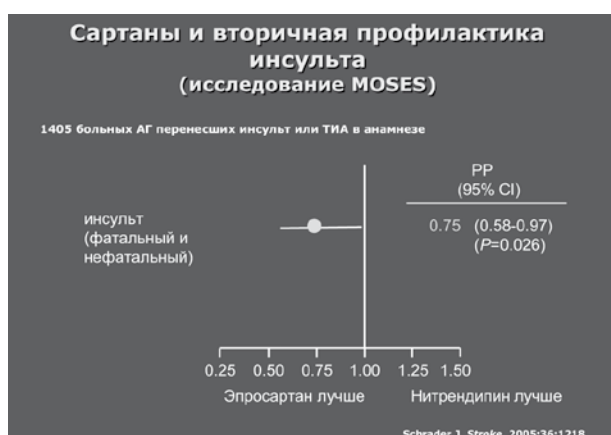


Рис. 13. Сартаны во вторичной профилактике инсультов

PROGRESS, только комбинация периндоприла с индапамидом за счет эффекта диуретика, хорошо известного по результатам исследования PAT, снизила количество повторных инсультов.

Одно из немногих исследований MOSES, сравнивавших различные режимы антигипертензивной терапии, показало, что блокатор рецепторов ангиотензина II достоверно лучше на 25% уменьшал количество повторных инсультов, чем антагонист кальция (рис. 13).

Таким образом, исходя из имеющихся сегодня данных рандомизированных исследований наиболее оптимальна коррекция АГ у больных, перенесших инсульт или ТИА, комбинацией блокатора рецепторов ангиотензина II и тиазидного диуретика, такого как Лозап Плюс®.

ОБОСНОВАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ФЕНТАНИЛА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (Обзор литературы)

С.А. БАЙДИЛЬБЕКОВ

Алматинский региональный онкологический диспансер

По данным ВОЗ около 70% онкологических больных страдают от боли различного генеза и различной степени выраженности. На ранних стадиях патологического процесса боль отмечается у 30-40% пациентов. В стадии генерализации опухолевого процесса от боли страдают до 90% больных [1]. В целом, по данным различных авторов, свыше 80% онкологических больных с прогрессирующим метастазированием страдают от боли, вызванной, в основном, прямой инфильтрацией опухолью окружающих тканей. Боль значительно ухудшает качество жизни и выступает клинически значимым индикатором прогрессирования заболевания, что требует соответствующего подхода к терапии и процессу ведения больных. Около 20% случаев возникновения боли у онкологических больных могут быть обусловлены последствиями хирургического вмешательства, лучевой или химиотерапии [2].

На современном этапе комплексного лечения онкологических больных важным условием адекватной терапии болевого синдрома является корректная его оценка. На амбулаторном этапе лечения (после проведения хирур-

гического, лучевого или лекарственного лечения, или в случае оказания паллиативной помощи) в соответствии с рекомендациями экспертов ESMO обязательной является оценка наличия и выраженности болевого синдрома [3, 4]. Для проведения этой процедуры в клинической практике разработаны различные оценочные инструменты. Оценку боли предпочтительнее проводить методом самооценки больных, дополняя его объективизированными инструментами, такими как визуальная аналоговая шкала (VAS), цифровая рейтинговая шкала (NRS) и/или категориальная вербальная шкала (VRS). Считается, что мероприятия, преследующие цель ослабления боли у онкологического больного, должны планироваться уже во время диагностической ее оценки.

В настоящее время, используя арсенал современных анальгетических средств и методов адъювантного воздействия, у большинства онкологических больных удается добиться удовлетворительных результатов с помощью сочетания первичного противоопухолевого лечения, системного обезболивания и других неинвазивных методов, таких как психотерапия и индивидуальная реабилитация

[5]. Согласно общепринятым в настоящее время клиническим рекомендациям, боль, продолжающаяся на протяжении более 1 месяца, считается хронической, в результате формируется сложное патологическое состояние, имеющее комплексную природу, называемое хроническим болевым синдромом (ХБС) [6, 7]. Распространенность ХБС в различных группах больных в настоящее время довольно хорошо изучена с эпидемиологической точки зрения. Широко известны результаты ЕРИС (2010 г.) – когортного скринингового двухэтапного исследования, в основе которого лежало анкетирование пациентов и изучалась частота встречаемости боли у онкологических больных в различных странах Европы. Так, о присутствии боли на протяжении онкологического заболевания сообщили 95% онкологических пациентов из Италии, 91% – из Швейцарии, 85% – из Чехии, 83% – из Норвегии, 79% – из Дании, 77% – из Великобритании и 76% – из Франции.

Всемирной организацией здравоохранения разработаны принципы системной фармакотерапии хронической боли онкологического генеза. Важнейшими из них являются: 1. Неинвазивный характер введения анальгетических препаратов; 2. Введение обезболивающих средств «по часам», т.е. по определенной временной схеме, а не по требованию пациента, таким образом достигается «опережение» возникновения боли; 3. Назначение препаратов «по восходящей», от высоких доз слабого анальгетика к низким дозам сильного; 4. Индивидуальный выбор оптимального для данного больного препарата (или их комбинации); 5. Мониторинг эффективности анальгезии, профилактика и своевременная коррекция нежелательных побочных эффектов [8]. Указанные принципы были положены в основу т.н. «Трехступенчатой лестницы обезболивания ВОЗ», которая в настоящее время признана мировым стандартом и в соответствии с которой на первой ступени назначаются неопиоидные анальгетики и адъюванты, на второй – опиоидные препараты, обладающие слабым анальгетическим эффектом в сочетании с неопиоидными анальгетиками и адъювантными препаратами, на третьей – сильные опиоиды в сочетании с неопиоидными анальгетиками и препаратами, обладающими адъювантным эффектом [9, 10].

При наличии выраженного болевого синдрома, который часто встречается в онкологической практике, особенно у больных с далеко зашедшими формами рака в Казахстане, как и в большинстве стран СНГ, применяется морфин. Его анальгетический потенциал принят за единицу (1.0). Он является наиболее распространенным анальгетиком опиоидного ряда, обладая сильным анальгезирующим потенциалом, отсутствием «потолка» анальгетической дозы (его можно назначать по мере возрастания потребности), обеспечивает обезболивание в течение 8-12 часов и возможность быстрого подбора дозы. Пролонгированная таблетированная форма морфина рекомендована ВОЗ. К недостаткам морфина относятся наличие активных метаболитов, характерные для опиоидов побочные эффекты (особенно ассоциированные с ЖКТ), гистаминоподобные побочные реакции (бронхоспазм, крапивница и др.). Применение морфина и его аналогов закономерно вызывает некоторую настороженность врачей. Вместе с тем в настоящее время эти препараты остаются базовыми терапевтическими средствами при лечении онкологических пациентов с сильными болями, а их применение – неотъемлемой частью паллиативной помощи [11]. Следует заметить, что согласно данным отчета Международного Комитета по контролю за использованием наркотиков за 2010 г. по уровню потребления опиоидов, оцененному по среднему значению показателя S-DDD (на 1 млн жителей в день) из 175 стран мира, для которых приведен данный показатель,

Россия занимает 81, а Казахстан – 102 место [12]. Для сравнения, согласно данным исследования ЕРИС, в Италии сильные опиоиды назначаются 84% онкологических больных, в Швейцарии – 76%, в Швеции – 63% пациентов.

В настоящее время в мировой онкологической практике для лечения больных с ХБС стандартом является неинвазивное введение обезболивающих препаратов. При этом оптимальным путем доставки обезболивающего средства являются трансдермальные лекарственные формы (т.н. трансдермальные терапевтические системы, ТТС). ТТС обладают преимуществами, важными в работе врача-онколога. Они обеспечивают стабильный контроль боли на протяжении 3 суток, обладают лучшей переносимостью, меньшим наркогенным потенциалом по сравнению с другими опиоидами, в частности с морфином. Важнейшим преимуществом является неинвазивность терапии: этот фактор сочетает в себе предпочтения больных и отсутствие необходимости в медицинском персонале для введения препарата больному.

Следует заметить, что из-за нейротоксичности метаболитов промедола (нормеперидина), разрешенная продолжительность терапии, согласно зарубежным руководствам, не превышает 2-3 дней. Наркогенный потенциал промедола приближается к таковому для героина, который запрещен для медицинского применения [13]. Важно также, что согласно инструкции, промедол, наиболее часто используемый в стационарах наркотический анальгетик, должен храниться в холодильнике при температуре 12-15°C, однако на практике ампулы обычно хранятся в сейфе, что приводит к частичной утрате эффективности препарата и необходимости в более частом инъекционном введении больным. Если речь идет о ХБС и паллиативной помощи, то возникают осложнения на фоне многократного внутримышечного введения препарата, которые выражаются в физическом и эмоциональном страдании пациента, отсутствии надежды на избавление от боли, что является негативным стрессовым фактором, отягчающим течение патологического процесса.

В Казахстане традиционно используются инъекционные формы анальгетиков. Эти средства характеризуются коротким (4-6 часов) эффектом, низким анальгетическим «потолком» и высоким наркогенным потенциалом. Неадекватный контроль боли в течение суток вследствие короткого действия препарата и необходимость в частых инъекциях формируют быстрое нарастание толерантности, укорочение обезболивающего эффекта и большую потребность в препарате.

Преимущество в данной ситуации имеет фентанил как препарат, обладающий эффективностью при сильно выраженной (3-4 балла) боли, обладающий пролонгированным действием (на протяжении 72 часов) и обладающий 100% анальгетическим потенциалом. Фентанил, самый сильный из современных опиоидных анальгетиков (в 100 раз сильнее морфина и в 30 раз сильнее бупренорфина) является истинным агонистом μ -опиоидных рецепторов и в форме ТТС обеспечивает стабильный контроль боли на протяжении 72 часов. Применение ТТС фентанила удобно у больных с затрудненным процессом глотания. У этого препарата нет активных метаболитов в отличие от морфина и потолка анальгетической дозы в отличие от бупренорфина. Трансдермальное введение позволяет минимизировать побочные эффекты со стороны ЖКТ, характерные для «классических» опиоидов, особенно их пероральных форм [14].

Со времени начала медицинского применения фентанила (в 1990-1996 гг.) его использование в течение 6 лет во всем мире увеличилось на 1168% и одновременно произошло снижение случаев наркотической зависимости на 59%. К настоящему времени времени четко установлено, что

фентанил – опиоид с меньшим риском «диверсификации». Однако, несмотря на явные преимущества ТТС фентанила, в отечественной практике для терапии ХБС продолжают применяться в основном морфин и промедол. В странах СНГ и в частности в Казахстане уровень потребления медицинских наркотических анальгетиков в целом по сравнению с таковым для стран Европы остается низким. Низкий уровень потребления связан не со стабилизацией ситуации с немедицинским использованием препаратов опиоидного ряда, а с недостаточным их использованием для целей обезболивания. В Казахстане отсутствует пролонгированная таблетированная форма морфина (МСТ-континсус) и бупренорфин. А инъекционные препараты опиатов представляют собой привлекательный объект хищения в связи с простотой использования готового раствора в немедицинских целях. Все это создает определенное негативное отношение к наркотическим анальгетикам в среде медицинских работников и надзорных и контролирующих органов.

Развитие технологического обеспечения лекарственной терапии в онкологии сделало возможным создание высокоэффективных матрикс-контролирующих мембран, являющихся одним из основных компонентов ТТС. Липофильный компонент мембраны обеспечивает равномерное дозированное высвобождение действующего вещества, которое проникает через слои кожи и попадает в системный кровоток. При этом отсутствует риск подтекания лекарственного препарата, так же как и экстракции действующего вещества, связанного с матриксом. Все это в сочетании с минимальным влиянием на психомоторную и когнитивную функции обеспечивает удобство и простоту применения ТТС. Процессы привыкания и толерантности при использовании ТТС по сравнению с морфином и оксикодоном остаются на стабильном низком уровне.

Однако, несмотря на явные преимущества ТТС в лечении онкологических больных с ХБС, в практике казахстанских онкологов эти препараты все еще отсутствуют. Коррекция действующих нормативно-правовых документов, регулирующих оборот наркотических средств, направленная на обеспечение доступности препаратов для пациента, могла бы улучшить ситуацию. В частности, есть примеры из практики европейских стран, традиционно использующих ТТС фентанила, в которых эта система занимает второе после морфина место и используется в 14% случаев сильной боли [11]. Преимущества такой лекарственной формы очевидны: постепенное нарастание и поддержание плазменной концентрации, удобство применения, неинвазивный путь введения, меньшая выраженность побочных эффектов. Пациенты, получающие противоболевую терапию с помощью ТТС фентанила, самостоятельно управляют автотранспортом, ведут активную жизнь, качество которой значительно выше, чем у больных, получающих традиционные инъекционные формы наркотических анальгетиков.

Для улучшения качества терапии ХБС и паллиативной помощи в онкологии в настоящее время требуются преодоление психологических барьеров, проведение образовательных программ среди врачей и представителей контролирующих органов и органов власти, от которых зависит принятие соответствующих нормативно-правовых документов, регулирующих оборот и медицинское использование современных обезболивающих средств.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Новиков Г.А., Абузарова Г.Р., Осипова Н.А. Лечение хронической боли онкологического генеза. М.,

2005; 2. Jost L., Roila F. Treatment of cancer pain: ESMO Recommendations for Clinical Practice. //Annals of Oncology. 2010. – vol. 21 (suppl. 5). – p. 257-2604. 3. Caraceni A., Cherny N., Fainsinger R. Et al. The Steering Committee of the EAPC Research Network. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association for Palliative Care. //J. Pain Symptom Manage. 2002. – vol. 23. – p. 239-255; 4. Mercadante S., Radbruch L., Caraceni A. Et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. //Cancer. 2002. – vol. 94. – p. 832-839; 5. Wool M.S., Mor V. A multidimensional model for understanding cancer pain. //Cancer Invest. 2005. – vol. 23. – p. 727-734; 6. Fallon M., Hanks G., Cherny N. Principles of control of cancer pain. //BMJ. 2006. – vol. 332. – p. 1022-1024; 7. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли. Методические указания. МЗ и СР РФ. МНИОИ им. П.А.Герцена. М., 2005; 8. WHO Cancer Pain Relief. 2nd Edition. Geneva. 19964. 9. Quigley C. The role of opioids in cancer pain. //BMJ. 2005. – vol. 331. – p. 825-8294. 10. Cherny N. The pharmacologic management of cancer pain. //Oncology. 2004. – vol. 18. – p. 1499-1515; 11. Новиков Г.А., Рудой С.В., Абузарова Г.Р. и др. Опиоидные анальгетики в терапии хронической боли: казнить нельзя помиловать //Медицинский вестник. Школа клинициста. 2007. – №40 (425). – 12 декабря. 12. Отчет Международного Комитета по контролю за использованием наркотиков за 2010 г. www.incb.org. 13. Cherny N., Ripamonti C., Pereira J. Et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine. An evidence-based report. //J. Clin.Oncol. 2001. – vol. 19. – p. 2542-2554; 14. Mercadante S., Ferrera P., Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. //Support Care Cancer. 2007. – vol. 15. – p. 441-444.

ТҰЖЫРЫМ

ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ОНКОЛОГИЯ САЛАСЫНДАҒЫ СОЗЫЛМАЛЫ АУЫРУ НЫШАНЫН ЕМДЕУ ЖҮЙЕСІНДЕГІ ФЕНТАНИЛДІ ТЕРІ АРҚЫЛЫ ҚОЛДАНУЫНЫҢ НЕГІЗІ МЕН БОЛАШАҒЫ

С.А. Байдильбеков

Алматы аймақтың онкология диспансері

Осы мақалада қазіргі заман талабына сай онкологиялық науқастарда ауру сезімін басу үшін наркотикалық анальгетиктерді қолдануы көрсетілген. Қатерлі ісікке шалдыққан науқастарға тері арқылы фентанилді жүйелік енгізуі, практикада науқастардың жағдайларын біршама жақсарту үшін көмек көрсетеді.

SUMMARY

RATIONALE AND PROSPECTS OF PHENTANYL PATCH APPLICATION IN THERAPY OF CHRONICAL PAIN SYNDROME IN MODERN CANCER CLINICAL PRACTICE

S.A. Baidilbekov

Almaty Regional Oncological Hospital

Modern aspects of use of opioids in the therapy of chronic pain syndrome in cancer patients are described in the article. Showed that advantages of transdermal therapeutic systems of Fentanyl advisable and adjusted to oncological practice and able to improve quality of life of the cancer patients.