

# Терапия боли у онкологических больных: взгляд анестезиолога

**15** ноября в г. Киеве при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Национального института рака и негосударственной организации Open Medical Club состоялся научно-практический семинар «Решение проблемных вопросов в онкологии. Взгляд анестезиолога». В рамках форума большое внимание уделялось вопросам оптимизации подходов к послеоперационному обезболиванию. Также обсуждались проблемы диагностики болевого синдрома, влияние анальгетиков на опухолевый рост, вопросы тромбопрофилактики и многие другие актуальные темы.



Предупреждение и лечение послеоперационной боли остается одной из основных проблем современной онкохирургии. Несмотря на большой арсенал опиоидных и неопиоидных анальгетиков, адекватность послеоперационной анальгезии по данным литературы составляет всего 30-70%. В то же время неадекватное обезбоживание в онкологии может рассматриваться как отдельный неблагоприятный фактор, способствующий прогрессии опухоли. Стресс-реакция организма, спровоцированная болевым синдромом, приводит к иммуносупрессии и потенциально может повышать риск развития рецидивов и метастазов.



На вопросах выбора методов и средств обезбоживания у онкологических больных в послеоперационном периоде акцентировал внимание заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии, медицины неотложных состояний и кардиохирургии, член-корреспондент НАМН Украины, профессор Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Владимир Ильич Черный. Он напомнил, что хирургическое вмешательство сопровождается снижением иммунной реактивности пациента: клеточный иммунитет подавляется в течение нескольких дней, пик приходится на 3-й день послеоперационного периода. Это проявляется в снижении продукции цитокинов (IL-2, IL-12), а также интерферона-γ.

**При выборе анальгетиков в пред- и послеоперационном периоде важно учитывать их влияние на иммунитет, а также потенциально на опухолевый рост и метастазирование опухоли.**

Исследования показали, что некоторые анальгетики обладают промотирующим действием в отношении опухолевого роста, другие препараты, наоборот, способствуют уменьшению риска метастазирования и рецидивов опухоли. В частности, опиоидные анальгетики характеризуются выраженным иммуносупрессивным эффектом. Поэтому их использование в послеоперационном периоде у онкологических больных важно свести к минимуму (но при сохранении контроля боли). Этого можно достичь за счет мультимодального подхода к обезболиванию, когда одновременно используются препараты разных групп в меньших дозах, а также применения методов регионарной анальгезии.

С точки зрения взаимосвязи с опухолевым ростом больший интерес представляют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Показано, что ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) предотвращают повышенную проницаемость лимфатических сосудов, уменьшая риск распространения опухолевых клеток. По данным ряда авторов, ингибирующая активность ЦОГ-2 существенно снижает риск развития нескольких типов рака, в том числе рака прямой кишки, рака грудной железы (РГЖ) и рака простаты. Блокирование гиперэкспрессии ЦОГ-2 с помощью применения селективных НПВП может вызывать апоптоз и регрессию опухоли, а также ингибирует опухолевый ангиогенез. Селективные НПВП могут также воздействовать посредством других, мало изученных механизмов, которые не связаны с воздействием на ЦОГ-2.

Современные тенденции в развитии подходов к послеоперационному обезболиванию смещаются в сторону использования мультимодального подхода, предполагающего одновременное назначение анальгетиков, обладающих разными механизмами воздействия. Базисным при мультимодальном подходе является назначение парацетамола и/или НПВП, при необходимости — опиоидов, а также широкое использование методов регионарной анальгезии. В настоящее время ключевую позицию по своей значимости среди

всех регионарных методов послеоперационного обезбоживания занимает эпидуральная анальгезия, предполагающая прерывание афферентного потока ноцицептивных импульсов от периферических нервных окончаний к задним рогам спинного мозга. Регионарная анестезия ослабляет иммуносупрессивный эффект хирургического вмешательства за счет снижения реакции на травму как на стресс. При проведении регионарной анестезии снижается необходимость введения больших доз опиоидов как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Этот метод имеет наибольшую доказательную базу, его использование позволяет снизить риск развития в послеоперационном периоде сердечно-сосудистых событий, тромбоэмболии легочной артерии, легочных инфекций и т.д., обеспечивает ранее восстановление перистальтики кишечника (Rodgers et al., 2000).



О современных возможностях объективной оценки боли рассказал заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Юрьевич Кобеляк. По его словам, объективизация боли является одной из трудно разрешимых проблем для врачей разных специальностей. Большинство используемых сегодня методов основаны на оценке боли самим пациентом, при том что ее восприятие является довольно субъективным. Так, при количественной оценке боли были выявлены непреодолимые индивидуальные различия, а все цифровые системы тестирования боли имеют пределы надежности. Если пациент изначально характеризует интенсивность боли по максимальному показателю шкалы, оценить ее дальнейшее нарастание невозможно.

**Оценка боли у возрастных больных имеет особую специфику: следует учитывать наличие у них когнитивных нарушений и сопутствующей патологии, а при выборе анальгетиков — принимать во внимание побочные эффекты и возможные лекарственные взаимодействия.**

Тестирование боли должно включать хронологический и биологический возраст больного в отношении функции почек, печени и сердца, индивидуальный профиль патологии и назначаемых препаратов (Falzone E. et al., 2013). Для пациентов с адекватным уровнем сознания при субъективной оценке боли можно использовать визуально-аналоговую шкалу — VAS (VAS), а также шкалы VRS, NRS и FPS. Больным с легким и средним когнитивным дефицитом подходит шкала VRS, а при выраженном дефиците используются поведенческие шкалы Doloplus-2 и Algorplus. Большинство препаратов (парацетамол, НПВП, нефопам, трамадол, кодеин, местные анестетики), а также техник и стратегий (интраоперационная или мультимодальная анальгезия) применимы у пожилых пациентов, но требуют тщательной оценки эффективности и безопасности, лучше начинать с низких доз с постепенным их повышением.

К объективно-субъективным методам оценки боли относятся электрокожная сенсометрия (индивидуальная реакция на электрическую индукцию боли измеряется с помощью визуальных аналогов), тепловая сенсометрия, кожно-гальваническая реакция, оценка функции внешнего дыхания, оценка электрокожного сопротивления в аурикулярных точках, анализ артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Объективными методами оценки боли являются регистрация вызванного потенциала в коре головного мозга (с помощью ЭЭГ и других методов). Идеальным методом в данном случае можно назвать исследование соматосенсорных

вызванных потенциалов, наиболее информативным — комбинированный метод инструментального исследования и субъективного вербального или визуального аналогового контроля. К объективным методам также можно отнести радиоиммунные исследования уровней гормонов стресса и биологически активных веществ (кортизола, эндорфинов, адреналина, норадреналина, глюкозы и т.д.) в плазме крови. Косвенными методами оценки качества контроля боли являются количество израсходованных анальгетиков, у детей — исследование «болевого поведения» и психологическое тестирование, при котором используются проективные методы, основанные на выборе цвета.



Заведующий научно-исследовательским отделением анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук Иван Иванович Лесной рассказал о современных представлениях о развитии тромбоза при раке, упомянув о данных последних научных исследований. Новый взгляд на причины тромбоза при раке был представлен на XII конгрессе по тромбопрофилактике (г. Бергамо, Италия, 2014 г.). Полученные зарубежными учеными экспериментальные данные представляют большой интерес, меняя представления о причинах тромбоза у онкологических больных.

Обсуждая эту проблему, всегда вспоминают триаду Вирхова, объясняющую патогенез развития тромбоза. В нее входят такие факторы, как стаз крови, компоненты крови, целостность сосудистой стенки. Новые научные данные получены относительно первой составляющей. Известно, что артериальный тромбоз чаще всего запускается при нарушении целостности эндотелия, а венозный тромбоз может быть спровоцирован стазом крови. При раке существует ряд предрасполагающих к тромбозу факторов, и один из них — это замедление кровотока, причиной которого может быть ограничение подвижности и сдавливание сосудов опухолью. Показано, что снижение кровотока индуцирует провоспалительный эндотелиальный фенотип, инициирующий включение клеток иммунитета, особенно нейтрофилов и моноцитов. Активация лейкоцитов запускает образование фибрина через тканевый фактор, который является решающим триггером для процесса массивного отложения фибрина при развитии тромбоза глубоких вен. Исследования показали, что тромбоциты поддерживают аккумуляцию лейкоцитов и стимулируют образование так называемых нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), которые в свою очередь запускают процесс FXII-зависимого тромбоза. Молекулярные и клеточные механизмы, связывающие нарушенный венозный кровоток и венозный тромбоз, сегодня до конца не выяснены.

M.-L. von Bruhl и K. Stark (2012) показали, что во время развития тромбоза глубоких вен клетки врожденного иммунитета рано и в большом количестве включаются в сосудистую стенку. При исследовании на живых моделях различные виды окрашивания позволили ученым наблюдать накопление нейтрофилов на эндотелии сосудов, визуализировать слои фибрина, тромбоцитов и эритроцитов в образовавшемся тромбе, а также распределение в тромбе лейкоцитов пучками и слоями. Уже через 6 ч после сдавливания большой полой вены на поверхности эндотелия обнаруживаются прилипшие лейкоциты в огромном количестве, при этом целостность самого эндотелия не нарушена. Со скопления нейтрофилов начинается формирование нейтрофильной внеклеточной ловушки. Иммуногистохимическое окрашивание эндотелия нижней полой вены через 48 ч после начала тромбоза показывает, что P-селектин и фактор vWF также принимают в этом процессе активное участие. Показано, что эндотелиальный P-селектин способствует активации лейкоцитов и развитию тромбоза

глубоких вен в ответ на снижение кровотока. В то же время P-селектин тромбоцитов не принимает в данном процессе активного участия.

NET образуются в просвете сосудов благодаря скопившимся на эндотелии нейтрофилам. Сами ловушки представляют собой волокна внеклеточной ДНК, они также содержат гистоны, нейтрофильные антимикробные протеины, эластазу нейтрофилов. Кроме того, в структуру NET входят тромбоциты и плотная сеть фибрин/фибриногена, окружающая весь комплекс (M.-L. von Bruhl, K. Stark, 2012).

Исходно NET относятся к системе антимикробной защиты организма: показано, что нейтрофилы могут захватывать и обеззараживать бактерии во внеклеточном пространстве. В то же время NET стимулирует адгезию тромбоцитов и способствует развитию коагуляции. Тромбоциты, задерживаясь на NET, активируются (T.A. Fuchs, A. Brill, 2010). Добавление фермента (DNAsa), способного растворять белковую часть нейтрофильной ловушки, уже через 4 мин разрушает ее.

Показано, что увеличение количества нейтрофилов в периферической крови и усиленное образование NET всегда наблюдается при развитии карциномы легких Льюиса. Спонтанное образование NET при онкологических заболеваниях приводит к развитию тромбоза в легких (T.A. Fuchs, A. Brill, 2010). В экспериментальных исследованиях у мышей с имплантированной опухолью отмечался спонтанный тромбоз, который связан с наличием в крови биомаркеров NET. Интересно, что у мышей с опухолью нейтрофилы больше подвержены образованию NET и это приводит к тромбозам на поздних стадиях заболевания.

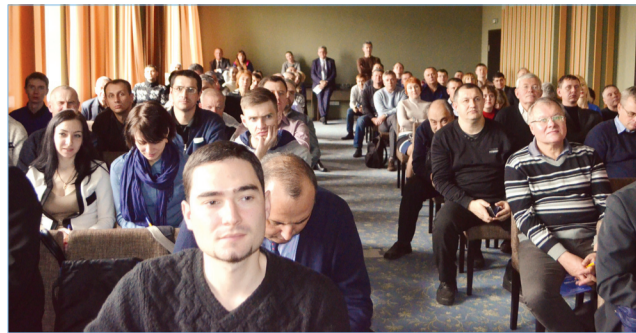
**Открытие NET приводит к колоссальному прорыву в понимании всех заболеваний, в развитии которых задействованы нейтрофилы. В первую очередь это относится к патологическому тромбозу, в частности тромбозу при раке.**

Подводя итоги своего выступления, И.И. Лесной отметил, что высокая частота тромбозов при онкологических заболеваниях и углубление понимания механизмов развития тромбов подтверждает особую актуальность продленной тромбопрофилактики у онкологических больных с использованием низкомолекулярных гепаринов.



Эмоциональную составляющую болевого синдрома рассмотрел заведующий отделом психосоматической медицины и психотерапии Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии, профессор кафедры психологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Олег Созонтович Чабан. Докладчик отметил, что физическая и душевная боль имеют одинаковые зоны проекции в головном мозге (островковая и вторичная соматосенсорная области коры головного мозга). Согласно Н. Merskey и соавт. (1994) понятие боли включает неприятный сенсорный и эмоциональный опыт, связанный с реальными и возможными повреждениями тканей либо воспринимаемый как повреждение тканей. Таким образом, психологическое состояние пациента и особенности субъективного восприятия боли взаимозависимы. Кроме того, существуют гендерные отличия в переживании боли. По данным G. Rizolatti (1992 г.), головной мозг женщины содержит больше зеркальных нейронов, которые задействованы в эмпатии. В результате женщины обладают не только более высокой способностью к пониманию и сочувствию, но и сильнее реагируют на свое и чужое страдание. Эта особенность мозга женщин сформировалась в процессе эволюции и напрямую связана с ролью матери. В результате, как показывают многочисленные исследования, женщины сильнее и чаще, чем мужчины, страдают физически и психологически, у них в течение жизни регистрируется больше эпизодов боли, а также более выражена склонность терпеть боль (в то время как мужчины стремятся скорее от нее избавиться). В результате в клинической практике обезболивание у женщин достигается быстрее, но результат его менее стабилен, чем у мужчин, у которых устранение боли занимает в среднем дольше времени, но результат более стойкий (E. Keogh, 2011).

На развитие и выраженность болевого синдрома, а также субъективную оценку боли может влиять наличие у пациента психических нарушений. Наиболее распространенными из них являются астения, дистимия, депрессивный синдром, депрессивное расстройство, тревожный синдром, тревожное расстройство, фобия. Как минимум в пяти из перечисленных синдромов присутствует соматовегетативная составляющая, компонентом которой является боль. Тревога в силу избыточного энергетического потенциала стремится стать максимально понятной и заметной больному, а наиболее быстрым вариантом такого «опредмечивания» тревоги является боль и определение органа-мишени. Тревога и депрессия могут иметь проявления, аналогичные соматической патологии: это головокружение, головная



боль, артралгия, миалгия, боль в спине, слабость, боли в груди и животе. Исследования показали, что наличие болевого синдрома в области шеи в 20% случаев коррелирует с депрессией, в 28% – с тревожным расстройством. Кроме того, пациенты, переживающие чувство тревоги и депрессию, имели более выраженный болевой синдром по сравнению с больными, не испытывавшими стресс.

**Коварство тревоги состоит в том, что она редко осознается пациентами, в подавляющем большинстве случаев маскируясь другими жалобами, одной из которых является боль.**

Исследование Wittchen H.U. и соавт., включившее свыше 17,5 тыс. больных, показало, что только 13,3% лиц с острым тревожным расстройством предъявляют тревогу в качестве основной жалобы. Более 1/3 пациентов жалуются на боль как основной симптом; кроме того, многие больные отмечают нарушение сна или соматические проявления. Докладчик отметил, что хроническая тревога, испытываемая онкологическим больным, переживающим из-за своего диагноза и тяжелого лечения, является «идеальным» вариантом для полипрагмазии. Тревожное расстройство может проявляться как синдром раздраженного кишечника, мышечное напряжение, головная боль, миалгия, нарушение сна, тахикардия и другие сердечно-сосудистые симптомы, астения, снижение памяти, когнитивное расстройство. Симптоматическое лечение в этом случае оказывается бесполезным, тогда как направление к соответствующему специалисту, назначение противотревожного препарата и/или рациональная психотерапия могут воздействовать сразу на весь симптомокомплекс. Кроме того, таким пациентам перспективно назначение анальгетиков, обладающих сопутствующим противотревожным эффектом.



Профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Украинской военно-медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Виталий Адамович Лисенский посвятил свое выступление вопросам анестезиологического обеспечения у женщин, больных РГЖ. Это достаточно распространенная и специфическая группа больных в связи с гендерными особенностями и проявлениями заболевания. Выявление и лечение онкологического заболевания сопровождается сменяющимися друг друга разными психическими состояниями: от дискомфорта, возбуждения, агрессии и недоверия на этапе диагностики до депрессии и примирения в предоперационном периоде. Послеоперационная боль вызывает целый комплекс неблагоприятных состояний, среди которых дискомфорт, депрессия, малоподвижность, нарушение дыхания и гемодинамики, а также тошнота и рвота. Невозможность ранней мобилизации пациента на фоне неадекватной аналгезии повышает риск развития депрессии и послеоперационных осложнений. Хирургическая травма, стресс и боль снижают иммунитет, повышая риск прогрессирования рака.

Общая анестезия включает совокупность следующих компонентов, которыми направленно управляет анестезиолог: исключение сознания, миорелаксация, контролируемое дыхание и гемодинамика, управление метаболизмом, аналгезия. Анестезиологическое обеспечение при мастэктомии должно основываться на следующих принципах:

- проведение предоперационной психологической подготовки, направленной на снятие стресса, устранение боязни операции;
- превентивное введение НПВП за 1 ч до операции (и далее в течение 3 сут);
- введение местного анестетика (20 мл 0,25% лидокаина) после постановки венозного катетера; далее введение других препаратов, дозы которых определяют исходя из клинического состояния больной;
- использование для внутривенного наркоза седативных препаратов в меньших дозах;
- поскольку морфин и тиопентал натрия в послеоперационном периоде вызывают депрессию и заторможенность, докладчик предлагает воздержаться от введения первого, а второй заменить на пропофол;
- во время операции: обеспечение контроля дыхания, артериального давления, пульсоксиметрии и постоянной

инсуффляции кислорода (операция проводится на собственном дыхании);

- орошение раны перед ушиванием местным анестетиком (позволит обезболить ее на 3-6 ч послеоперационного периода);
- ранняя мобилизация: через 2 ч после операции позволить больной пить и двигаться, через 10-12 ч – ходить под контролем медицинского персонала, но ограничить движение руки со стороны операции.

**Использование НПВП и пропофола сопровождается комфортным самочувствием больных без нарушения дыхания и функций желудочно-кишечного тракта. Замена морфия современными НПВП позволяет обеспечить отсутствие боли, тошноты, рвоты, а также хорошее настроение больных.**



Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова представил Дмитрий Валерьевич Дмитриев, поднявший проблему послеоперационного обезболивания у детей с онкологической патологией. Основные проблемы работы анестезиолога с такими пациентами заключаются в сложности оценки боли и ограниченном выборе препаратов (многие анальгетики, применяющиеся у взрослых, не разрешены в педиатрической практике). У новорожденных и детей раннего возраста часто весьма непросто распознать боль и количественно оценить степень ее выраженности. Долгое время в медицине доминировало представление о том, что дети менее чувствительны к боли и реже нуждаются в опиоидах. Лишь относительно недавно показано, что плотность болевых рецепторов у детей и взрослых одинакова (Anand K., 1987).

Неадекватное обезболивание детей в послеоперационном периоде удлиняет их пребывание в стационаре, увеличивает частоту повторных госпитализаций, повышает риск инфекционных осложнений, риск тромбозов, увеличивает интраабдоминальное давление, способствует развитию острой дыхательной недостаточности. Отдаленными последствиями неадекватного лечения боли у детей являются страх, болевое поведение, нарушение сна (Hanna M., 2006).

Для того чтобы аналгезия была эффективной, ее следует четко планировать, препараты необходимо вводить в определенные часы и инфузионно. Комбинирование разных лекарственных средств позволяет достичь синергического эффекта и уменьшить дозы. Детям предпочтительно вводить препараты перорально, ректально, внутривенно и периепидурально (при отсутствии возможности установить внутривенные катетеры) (Astuto M. et al., 2007).

**Большинство препаратов для наркоза, которые используются у детей, имеют незначительный обезболивающий эффект или не обладают им вообще. Для лечения послеоперационной боли у детей целесообразно применение НПВП, которые снижают интенсивность боли и предупреждают развитие центральной сенситизации, вызванной повреждением и воспалением при разрезе.**

В то же время многие НПВП, обладающие сильным обезболивающим эффектом, в нашей стране разрешены к применению у детей начиная с 16 лет, большинство из разрешенных препаратов имеют только пероральные формы.

Исследовалась эффективность и безопасность применения парацетамола у детей. Показано, что введение данного препарата детям за 40 мин до операции в дозе 15 мг/кг способствует значительному снижению выраженности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде по сравнению с плацебо, значительно снижает потребность в послеоперационном применении опиоидов. Оптимизация обезболивания у детей возможна посредством инфильтрации местных анестетиков, применения эпидуральной анестезии, каудальной анестезии, блокады периферических нервов, а также нефармакологических методов. Из опыта докладчика, например, каудальная анестезия раствором бупивакаина 0,25% перед операцией (нефрэктомия) и в первые 2 дня после операции позволила снизить введение опиатов на 50% от расчетной дозы. Докладчик подчеркнул значимость разработки схем мультимодальной аналгезии у детей, прооперированных по поводу опухолей разной этиологии.

В рамках семинара также обсуждались проблемы хронической онкологической боли, паллиативной помощи, вопросы тромбопрофилактики в онкохирургии, особенности нутритивной поддержки в онкохирургии, проблемы длительного венозного доступа у онкологических больных на поздних стадиях заболевания и другие актуальные темы.

Подготовила Катерина Котенко  
Фото автора