

## ПРОМЕДОЛ В ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ БОЛИ: НЕ ПОРА ЛИ ЗАБЫТЬ СТАРЫЙ ПРЕПАРАТ?

**Г. Абузарова**, кандидат медицинских наук,  
**Т. Данилова**, кандидат биологических наук  
МНИОИ им. П.А.Герцена, Москва  
**E-mail:** abuzarova\_mnioi@bk.ru

*В нашей стране большое число онкологических больных с тяжелым хроническим болевым синдромом получают промедол в качестве основного анальгетического препарата. Насколько оправдан этот вид терапии, почему промедол не нашел широкого применения в других странах, нужен ли нам сейчас этот препарат, где его точка приложения? Эти вопросы освещаются в представленной статье. На клиническом примере из собственной практики проводится разбор тяжелых последствий применения промедола и его наилучших свойств, используемых в послеоперационном обезболивании.*

**Ключевые слова:** онкология, паллиативная помощь, болевой синдром, промедол.

В России ежегодно регистрируется более 450 тыс. больных злокачественными новообразованиями, из них около 22% (т.е. практически, каждый 5-й) — с генерализованной стадией онкологического процесса, и подавляющее большинство таких больных нуждаются в обезболивающей терапии. Наиболее эффективным и безопасным методом контроля боли у онкологических больных признана фармакотерапия, которая проводится по предложенной ВОЗ трехступенчатой схеме, в основе которой — последовательное использование анальгетиков от слабых (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, парацетамол) до сильнодействующих (морфин, фентанил). Препараты одной ступени применяются до тех пор, пока полностью не исчерпывается их эффект. Подавляющее большинство пациентов с генерализованными опухолевыми процессами (>80%) нуждаются в опиоидных препаратах 2-й и 3-й ступени, таких как трамадол, бупренорфин, морфин, фентанил. При этом все применяемые анальгетики, согласно принципам программы ВОЗ, должны вводиться только неинвазивными способами [4, 6].

К сожалению, на практике мы неоднократно наблюдаем, когда онкологическим больным, нуждающимся в сильных опиоидах, продолжают назначать препараты для терапии слабой и умеренной боли (анальгин или НПВП, трамадол), дозы которых превышают максимально допустимые суточные в 2–3 раза; в качестве основного сильнодействующего препарата используют инъекционный анальгетик промедол (тримеперидин). Хотелось бы подробнее остановиться на безопасном применении промедола при терапии боли у онкологических больных.

Согласно базе данных Государственной Фармакопеи СССР 10-го издания, промедолом называют тримеперидина гидрохлорид [1]. Предшественником тримеперидина был созданный в 1939 г. немецкими учеными концерна G. Fabenindustrie меперидин (1-метил-4-фенилпиперидин) — препарат, который наряду со спазмолитическими атропиноподобными имел и отчетливые морфиноподобные свойства. Меперидин (другие названия — Pethidine, Demerol, Mepergan и др.) — один из препаратов группы фенилпиперидина, относится к опиоидным мю-агонистам.

В 1952 г. в Институте органической химии АМН СССР было создано новое соединение — тримеперидин (1,2,5-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидина гидрохлорид), получившее название «промедол» и широко используемое по настоящее время (хотя, по данным некоторых авторов, промедол применялся в Красной Армии уже в 1943 г.) [2].

Обезболивающий эффект промедола меньше, чем у морфина, в 2–4 раза; при этом системное воздействие промедола на центральную нервную систему (ЦНС) подобно таковому у истинных опиатов, но его атропиноподобные свойства выражены больше [5, 8]. Так, промедол в противоположность морфину и другим опиоидам не замедляет ритм сердца, а, напротив, благодаря своему структурному сходству с атропином способен увеличивать частоту сердечных сокращений. При энтеральном применении в виде таблеток эффективность промедола снижается в 2–3 раза.

Промедол меньше, чем морфин, угнетает дыхательный центр, меньше возбуждает центр блуждающего нерва и рвотный центр. Оказывает умеренное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов и вместе с тем повышает тонус и усиливает сокращения мускулатуры матки. Ввиду кратковременности эффекта введенной дозы (в среднем — 4 ч) основным показанием к применению промедола является прежде всего острая боль (сильной и средней интенсивности): послеоперационная боль, травмы, ожоги, болевые синдромы в клинике внутренних болезней (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда и др.). Скорость всасывания препарата при внутримышечном введении весьма вариабельна, поэтому его обезболивающее действие неустойчиво и часто недостаточно [10].

Считается, что промедол подвергается биотрансформации с образованием нейротоксичного N-деметилированного метаболита нормеперидина, который стимулирует ЦНС (возможны тремор, подергивания мышц, гиперрефлексия, судороги). Метаболит имеет длительный период полужизни (15–20 ч), поэтому может наблюдаться кумулятивный эффект. Во всех зарубежных руководствах аналог промедола меперидин рекомендуется применять только кратковременно (до 48 ч). Назначение меперидина и тримеперидина больным с почечной недостаточностью может привести к накоплению метаболита и развитию нормеперидиновой интоксикации, что сопровождается тяжелыми психозами [5, 9, 10–13]. Разовые и максимальные суточные дозы промедола для взрослых при парентеральном применении — соответственно 10–40 и 160 мг [1, 5, 8].

Учитывая вышесказанное, следует признать, что выраженный обезболивающий (опиоидный) и спазмолитический (атропиноподобный) эффект промедола, а также короткий период его полураспада (обуславливающий управляемость) делают этот препарат полезным и необ-

ходимым в терапии острой боли. Его применение оправдано в послеоперационном периоде, при ургентных состояниях в клинике внутренних болезней (инфаркт миокарда, почечная колика и пр.). Промедол предпочтителен после операций умеренной травматичности, особенно на органах брюшной полости и малого таза, поэтому он так востребован в онкогинекологии и онкоурологии. Деликатное его назначение позволяет реаниматологу или оперирующему хирургу при наблюдении за больным четко оценивать все возможные клинические ситуации и патологические симптомы, одним из которых является боль. Именно плохо контролируемая боль в послеоперационном периоде свидетельствует о возможных осложнениях: ранней кишечной непроходимости, растущей гематоме, несостоятельности анастомозов и пр.

Однако в последние годы создано достаточно много эффективных неопиоидных препаратов для послеоперационного обезболивания (кеторолак, лорноксикам, перфалган и др.), обладающих достаточно сильным анальгетическим потенциалом и способных полностью заменить промедол или снизить его дозы, уменьшив побочные эффекты [3, 7].

К тому же применение промедола как средства длительной терапии хронической боли неоправданно. Как правило, после 2–3 нед применения эффективность разовой дозы промедола снижается в 2 раза и вместо 4–8 ч он действует только 2–3 ч. Поэтому промедол, применяемый 2–3 раза в день, контролирует боль лишь в течение 1/3 сут; при этом возрастает толерантность к нему и увеличивается потребность в нем, что опасно из-за нейротоксичности его метаболитов [10, 13]. Кроме того, после продолжительного применения НПВП в сочетании с анальгином у онкологических больных могут наблюдаться явления субкомпенсированной (или декомпенсированной) почечной недостаточности, что может усугубить тяжесть побочных эффектов назначаемого впоследствии промедола.

В нашей многолетней практике имел место клинический случай тяжелого психоза, вызванного введением промедола. Приводим этот пример.

Пациент Л., 54 лет, житель Новокузнецка, с диагнозом аденокарциномы поджелудочной железы, множественного метастатического поражения печени обратился в кабинет противоболевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена в связи с тяжелым болевым синдромом висцерального генеза, вызванным генерализованным опухолевым процессом. Длительность предшествующего хронического болевого синдрома – 3 мес. Общее состояние больного относительно удовлетворительное. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале – 65%, по шкале вербальной оценки – 3 балла. Принимает кеторол в дозе 30 мг внутримышечно 2 раза в сутки. Из анамнеза известно, что спустя 1,5 мес после лапароскопической биопсии (24.07.2008) и верификации диагноза опухолевого процесса по месту жительства больной решил обратиться в РОНЦ им. Н.Н. Блохина для проведения противоопухолевой терапии. К тому времени он испытывал сильные опоясывающие боли в поясничной области и в области эпигастрия, которые не купировались НПВП (кеторол – 30 мг 3–4 раза в сутки) и трамадолом. Для обезболивания больной получал 2% промедол по 1,0 мл 1 раз в сутки в течение 2 дней. Накануне вылета в Москву утром пациенту ввели 20 мг препарата, после чего он отметил облегчение боли на 4 ч. Далее он повторял введение промедола внутримышечно по 20 мг, суммарно 4–5 раз за сутки (больной точно не помнит). В течение всего авиарейса отмечалась сильная тошнота, поэтому

больной отказывался от приема пищи и воды. Во второй половине дня, по прибытии в Москву, больной потерял сознание и не помнил, что с ним происходило. Жена больного, сопровождавшая его в поездке, вызвала «скорую помощь», пациент был госпитализирован в клинику интервенционной неврологии и терапии «Нейровита» РОНЦ им. Н.Н. Блохина, куда поступил с диагнозом: расстройство сознания неясного генеза.

При поступлении жалоб не предъявлял из-за спутанности сознания, психомоторного возбуждения и речевых расстройств. Объективно на момент осмотра: общее состояние – тяжелое. Признаков травматических повреждений головы и шеи не выявлено. Нормального телосложения, пониженного питания. Кожные покровы субиктеричны, с землистым оттенком, суховаты. Язык обложен, покрыт вязкой слизью. Поверхностные лимфатические узлы пальпаторно не изменены. Грудная клетка правильной формы. Дыхание адекватное, проводится во все отделы. Частота дыхательных движений – 15–17 в минуту. Пульс удовлетворительного наполнения, частотой 80 в минуту. АД – 130/85 мм рт. ст. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует.

Неврологический статус: контакт с больным крайне затруднен из-за спутанности сознания, психомоторного возбуждения и речевых расстройств. Акустико-мнестическая афазия. Фонация грубо не нарушена. Зрачки D=S. Фотореакции (прямые и содружественные) сохранены. Движения глазных яблок – в полном объеме, нистагма нет. Нарушений чувствительности на лице не обнаружено. Лицо без явных признаков асимметрии. Слух заметно не страдает. Очаговой симптоматики не выявлено. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет неуверенно, без заметной интенции. Мочеиспускание контролирует. Менингеальных знаков нет. Рефлекс Маринеску–Родовичи положителен с 2 сторон.

При люмбальной пункции, выполненной с диагностической целью, получен светлый прозрачный ликвор, истекающий медленными каплями под низким давлением. Общий анализ ликвора от 26.09.08: показатели без существенных отклонений от нормы.

Больному в течение 3 сут проводили инфузионно-корректирующую, седативную, противоотечную, симптоматическую терапию. На этом фоне состояние улучшилось через 3 сут лечения. Утром 29.09.08 с 9.00 – ясное сознание. При осмотре сохраняется полная амнезия на события последних 3–4 дней. После компьютерной томографии (КТ) головного мозга с внутривенным контрастированием, при которой не было выявлено признаков очагового поражения головного мозга, больной был выписан из клиники для продолжения терапии по месту жительства с рекомендациями: избегать превышения дозировок обезболивающих препаратов; ноотропная терапия – глиатилин 400 мг 2 раза в день, внутрь; наблюдение невролога, терапевта. Пациент обратился в кабинет противоболевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена для получения рекомендаций о дальнейшей симптоматической и обезболивающей терапии.

В приведенном клиническом примере описан случай острой тяжелой токсической энцефалопатии, вызванной последовательным применением кеторолака в высоких дозах, что, вероятно, спровоцировало субкомпенсированную почечную недостаточность, на фоне которой введение средних доз промедола осложнилось токсической энцефалопатией. В результате неверно выбранной тактики терапии болевого синдрома пациент находился без сознания более 3 сут, ему были выполнены сложные диагностические процедуры (люмбальная пункция и КТ головного мозга с контрастированием), и только

срочная медицинская помощь и проведение инфузионной детоксикационной терапии спасли жизнь пациента. Больному были даны рекомендации по тактике дальнейшей терапии боли с исключением инъекционных форм опиоидных препаратов. В описанном случае, согласно нашему многолетнему опыту, наилучший эффект обезболивания мог быть получен при назначении других опиоидных анальгетиков в форме буккальных таблеток или трансдермальных терапевтических систем – ТТС (пластыри). Пациенту рекомендовано продолжать терапию на основе ТТС фентанила в дозе 25 мкг/ч.

Обобщая вышесказанное и отвечая на вынесенный в заголовок вопрос: «Не пора ли забыть промедол?», следует заключить, что еще не настало время его забывать, несмотря на то, что он создан почти 60 лет назад. Этот замечательный отечественный препарат имеет отличные анальгетические свойства и невысокую стоимость. Наилучшие качества промедола проявляются при терапии острых болевых синдромов. Спазмолитический и умеренный хронотропный эффекты препарата в ряде клинических ситуаций выгодно отличают его от инъекций морфина. Но промедол нельзя признать препаратом выбора в качестве основного анальгетика для терапии хронической боли в онкологии. В случае применения промедола в инъекциях у онкологических пациентов быстро нарастает толерантность к нему, что повышает потребность в препарате (до 7–10 ампул в сутки и более), сокращается время эффективного контроля боли до 1–2 ч, возможны опасные побочные эффекты при его применении в больших дозах. Кроме того, вероятность нецелевого (неме-

дицинского) использования инъекционных форм наркотических анальгетиков более реальна, чем современных пролонгированных неинвазивных опиоидов (ТТС и таблетированные формы).

Одной из новых для России ТТС с фентанилом стала «Фендивия». Эта ТТС представляет высоко технологичную лекарственную форму введения сильных опиоидов в организм, отличающуюся высокой анальгетической эффективностью и достаточным уровнем безопасности. Внедрение этой лекарственной формы введения фентанила для лечения пациентов с интенсивной хронической болью в значительной степени расширяет возможности врачей и улучшает состояние и качество жизни больных.

*Список литературы см. на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)*

#### PROMEDOL IN THE THERAPY OF CANCER PAIN: IS IT TIME TO FORGET THE OLD DRUG?

*G. Abuzarova, Candidate of Medical Sciences; T. Danilova, Candidate of Biological Sciences*

*P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow*

*In our country, a large number of patients with severe chronic pain syndrome receive promedol as an essential analgesic. How is this treatment option warranted, why has promedol not found use in other countries, do we need this drug now, and where is its application point? These questions are covered in this paper. By giving a clinical example from their practice, the authors analyze severe consequences of the use of promedol and its best properties used in postoperative analgesia.*

**Key words:** oncology, palliative care, pain syndrome, promedol.

NYCOMED



1. Wagner T. et al. Poster presented at 6th Congress of European Federation of IASP, Sept. 2009. 2. Marler JF et al. Pharmacokinetics, Tolerability, and Performance of Novel Matrix Transdermal Delivery System of Fentanyl to the Commercially Available Reservoir: Formulation in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46: 642. 3. Muthien, SripC. 4. Tan HS and Plaster WK. Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. *Part Vol. 2, No 2, Feb 1993*. 5. Szabotowski R, Schwalem S, Rettig K et al. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 38-47. 6. Data on file, Nycomed.

ООО «Ньюмед» Дистрибуция: Санкт-Петербург, 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1  
т: (495) 833 5511, ф: (495) 503 1025, [www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)

Информация для специалистов здравоохранения.  
Рег. номер МЗ РФ: ЛСР-005223-01-2006009.  
Имеется противопоказание. Полная информация в инструкции по применению.

- Усовершенствованная технология матричного фентанилового пластыря **2-го поколения**<sup>1,2</sup>
- Уникальная матрикс-контролирующая мембрана – **5 слоёв**<sup>1,2</sup>
- Удобна и проста в применении<sup>1-4</sup>
- **Нет риска протекания** лекарственного препарата<sup>1,2</sup>
- Минимальное влияние на психомоторную и когнитивную функции<sup>5</sup>
- Лёгкость перехода на Фендивию с других анальгетиков<sup>6</sup>
- Доступен **полный диапазон дозировок**, включая низкодозированный пластырь 12 мкг/ч<sup>6</sup>



**ФЕНДИВИЯ™**  
Матричная трансдермальная система фентанила  
72 ЧАСА КОНТРОЛИРУЕМОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ