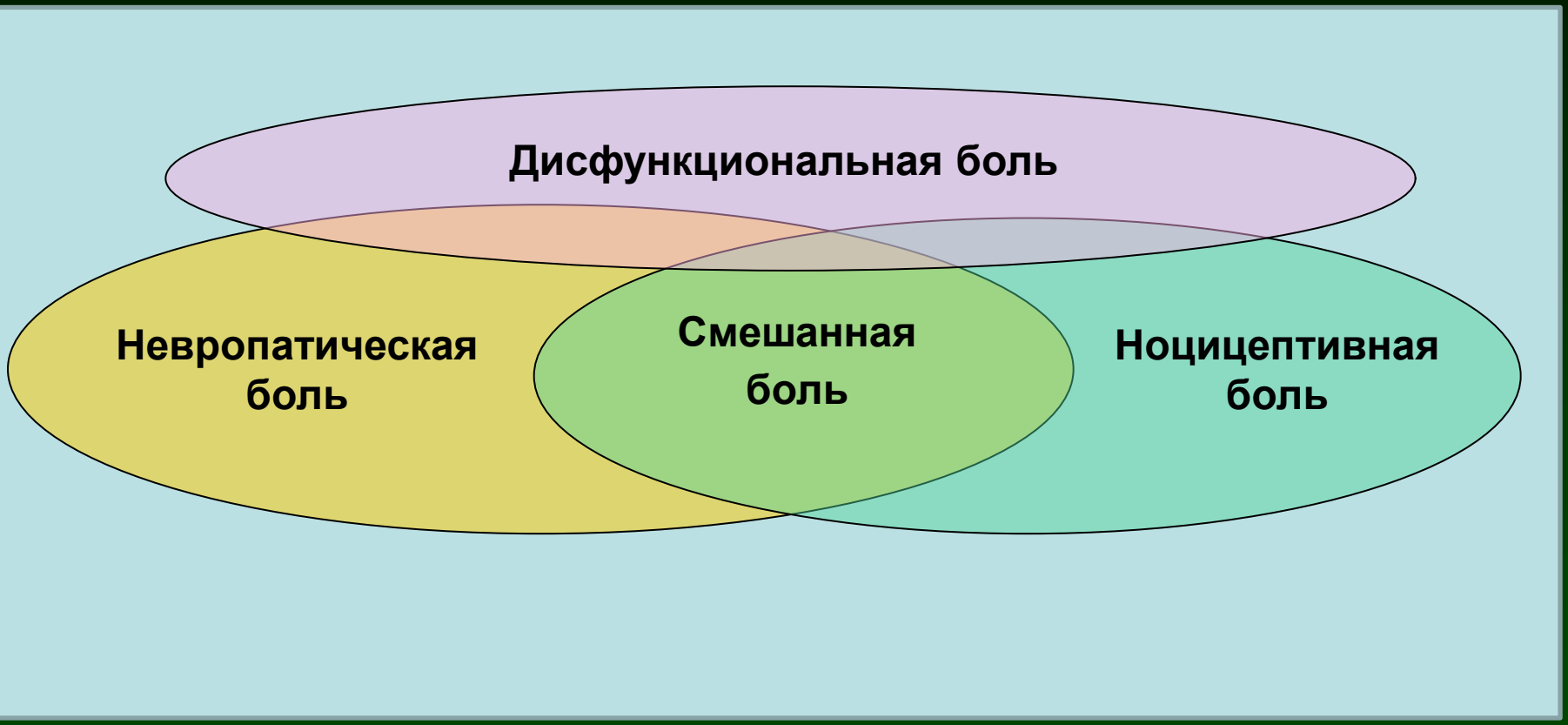
Волгоградский государственный
медицинский университет
Кафедра неврологии

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ
у пациентов паллиативного профиля

д.м.н., профессор кафедры
А.Е. БАРУЛИН

Проблемы классификации

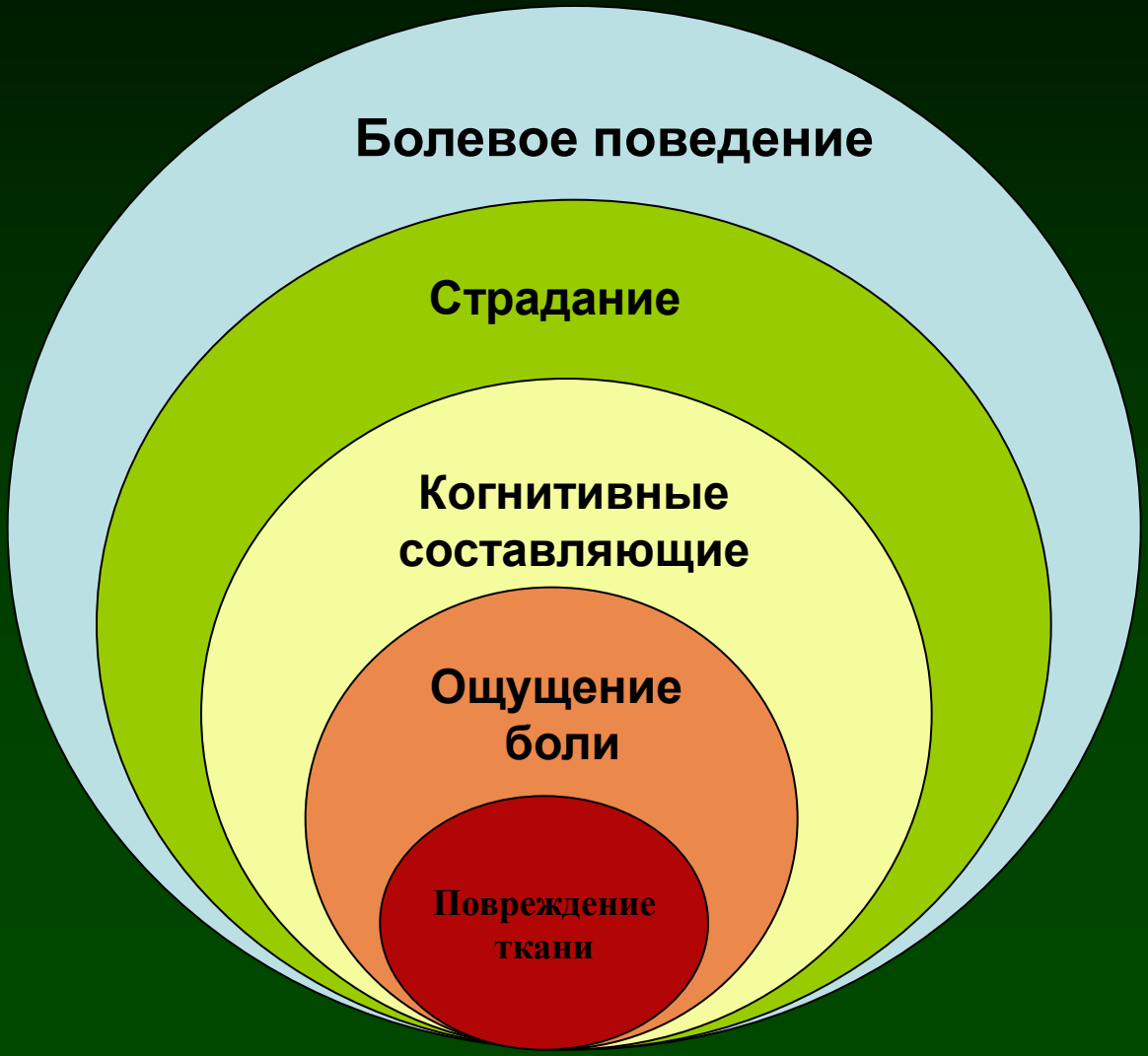


Характеристики боли

Типы боли	Характеристики	Пример	Лечение
Ноцицептивная соматическая	Локализованная, имеет четкие границы; постоянная или приступообразная, ноющая, пульсирующая, грызущая	Боль при ЗНО мягких тканей, метастатическом поражении костей, врастании опухолей	Противоопухолевая терапия, миорелаксанты, спазмолитики, НПВП, центральные анальгетики, блокады нервов
Ноцицептивная висцеральная	Плохо локализованная, не имеет четких границ, разлитая; постоянная, ноющая, давящая, схваткообразная, спастическая; часто сопровождается тошнотой	Боль при опухолях поджелудочной железы, желудка, при гепатомегалии, при асците	
Нейропатическая	Внезапная, стреляющая, подобная электрическому разряду, жгучая, колющая, с ощущением жара и/или онемения	Компрессия корешков, нервных сплетений или их ветвей	Противоопухолевая терапия, антиконвульсанты, антидепрессанты, центральные анальгетики, блокады нервов, нейролептики

Многофакторная модель боли





ТРЕХСТУПЕНЧАТАЯ ЛЕСТНИЦА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ВОЗ



WHO. Cancer pain relief, 2nd ed. Geneva, WHO, 1996

Применение НПВП показано в большинстве случаев на всех этапах терапии боли у онкологических больных, поскольку они обеспечивают особенно хороший эффект у больных с опухолями и метастазами, поражающими мягкие ткани и кости, которые всегда сопровождаются выраженным воспалением.

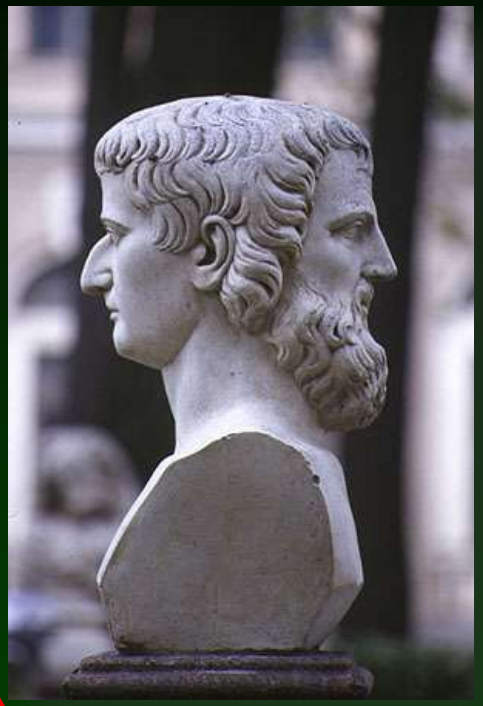
(Осипова Н.А. и соавт. Фарматека №6, 2006).

1 – 3-я ступени ВОЗ

НПВП в терапии боли в онкологии:

- Этиопатогенетическая терапия при опухолевом поражении костей и мягких тканей
- Этиопатогенетическая терапия распространенных опухолевых процессах
- Купирование прорывов боли на фоне длительной терапии опиоидами
- Терапия боли при инвазивных диагностических манипуляциях

СЕЛЕКТИВНОСТЬ НПВП И РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ



КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ

Тромбозы, инфаркты миокарда, инсульты

Отмена лечения

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ РИСКИ

Гастропатии, энтеропатии кровотечения, перфорации

Отмена лечения

Эторикоксиб
Рофекоксиб
Целекоксиб
Ацеклофенак
Нимесулид
Этодолак
Кетопрофен
Диклофенак
Ибупрофен

Степень селективности

ЦОГ-2 ← → **ЦОГ-1**

Antman E. M. et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the American Heart Association // Circulation. – 2007. – 115: 1634-1642.

Важно!

1. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсию, язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию (ЖДА) вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), вызвать обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

2. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС): дестабилизацию артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, повышают риск «кардиоваскулярных катастроф» (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и летальности.

3. Все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции.

4. НПВП могут вызывать кожные реакции и бронхоспазм.

5. Риск развития осложнений со стороны указанных органов и систем существенно отличается при использовании различных НПВП.

«Федеральный медицинский исследовательский центр имени П.А. Герцена»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОКАЗАНИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СТАЦИОНАРНЫХ И АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Ацеклофенак – «золотая середина»

Ацеклофенак занимает удачную позицию между неселективными НПВП и коксибами

Неселективные НПВП

Частые осложнения со стороны ЖКТ

Низкий риск кардиоваскулярных осложнений

АЦЕКЛОФЕНАК
умеренная селективность в отношении ЦОГ-2

Коксибы

Меньше риск осложнений со стороны ЖКТ

Высокий риск кардиоваскулярных осложнений

Каратеев А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина». Современная ревматология. 2013; 2: 88- 94.

Ацеклофенак: фармакокинетика

- Высокая биодоступность
- Прием пищи не влияет на абсорбцию
- Связывание с белками плазмы 99%
- Пиковая концентрация в плазме наступает уже через 1-3 часа
- Быстрая элиминация : период полувыведения 4 часа
- Не обладает кумулятивной активностью при длительном применении
- Фармакокинетика не зависит от возраста, что важно при назначении пожилым пациентам
- Концентрация препарата в синовиальной жидкости составляет 60% плазменной концентрации

1. *Насонова В.А., Каратеев А.Е. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. Современная ревматология. 2009; № 3: 58-65.*
2. *Saraf S. Aceclofenac: A Potent NonSteroidal Anti-Inflammatory Drug. In Latest Reviews 2006; 4(3).*
3. *Бадокин В.В. Ацеклофенак (Аэртал) в терапии заболеваний суставов и позвоночника. РМЖ. 2006. №25. С. 1800.*
4. *Лила А.М. Применение препарата Аэртал (ацеклофенак) в клинической практике. Международный неврологический журнал. 2009; 7(29).*

Ацеклофенак преимущественно ингибирует ЦОГ-2

✓ **Соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 у ацеклофенака составляет 0,26 [1]**

✓ **Для сравнения соотношение ЦОГ-1/ЦОГ-2**

- у эталонного селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба - 0.7

- у рофекоксиба - 0,12

✓ **Индекс ингибирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить о потенциальной токсичности**

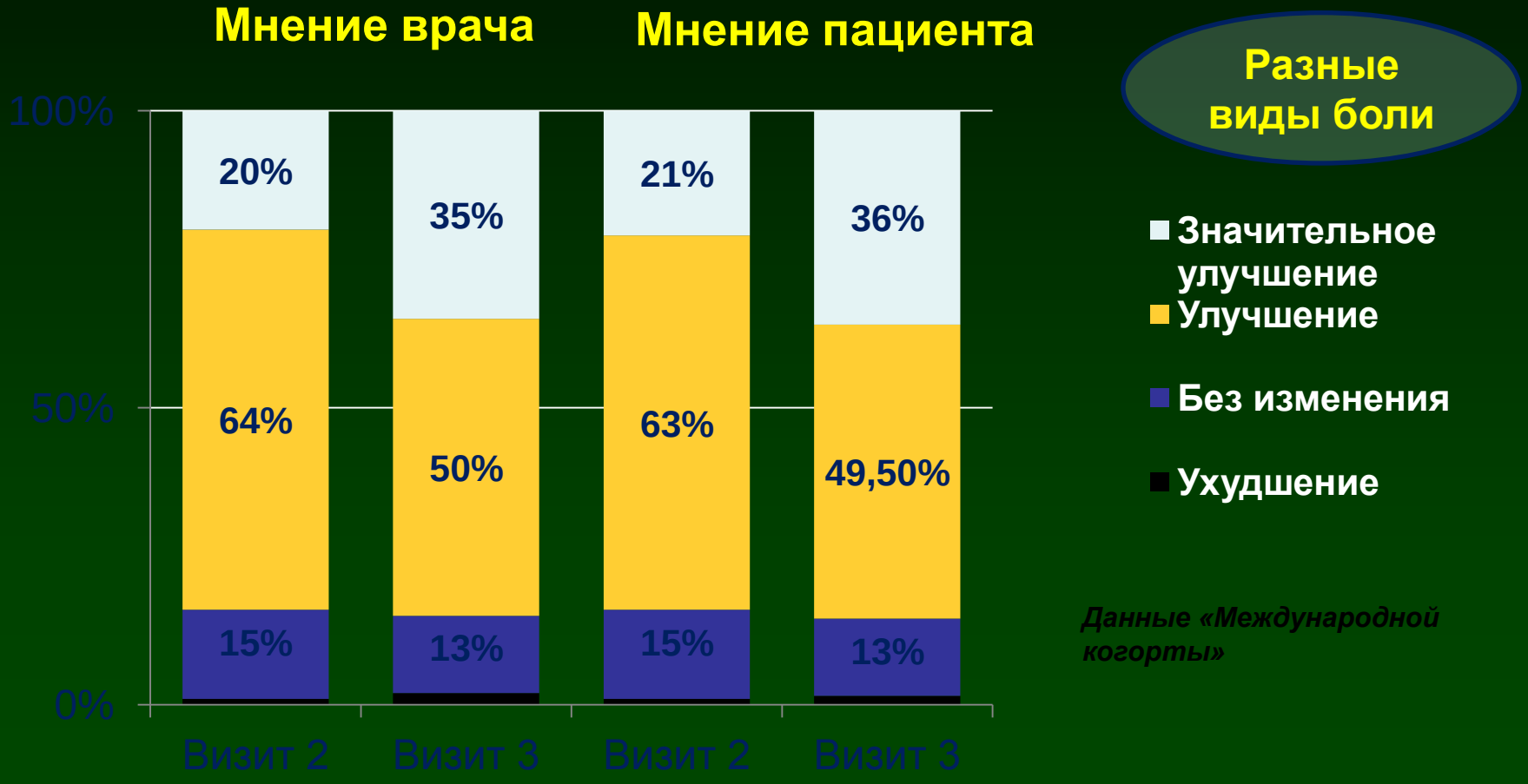
✓ **Чем меньше соотношение ЦОГ-1/ЦОГ-2, тем менее токсичен препарат**

✓ **Преимущественное ингибирование ацеклофенаком ЦОГ-2 показано в культуре нормальных и пораженных ОА хондроцитов [2,3]**

1. Saraf S. Aceclofenac: A Potent NonSteroidal Anti-Inflammatory Drug. In Latest Reviews 2006; 4(3).

2. Hinz B., Rau T., Auge1 D. et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2003;74: 222—35.

Аэртал в лечении разных видов боли: мнение больных и врачей

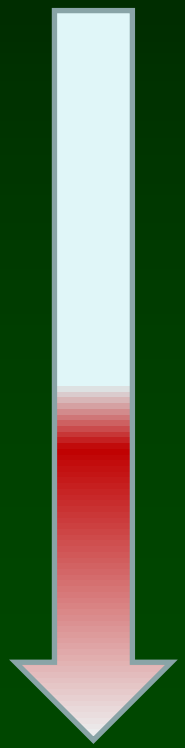


Данные «Международной когорты»

1. *Леммел Е.М., Лееп Б., Де Баст Дж., Асландис С. Удовлетворенность пациентов и врачей препаратом ацеклофенак: результаты Европейского обсервационного когортного исследования (опыт применения ацеклофенака при болях воспалительного происхождения в повседневной практике). Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11, № 7: 410-415.*

Риск желудочно-кишечных кровотечений: данные исследования случай-контроль

- ✓ **Испанское эпидемиологическое исследование «случай-контроль» Lanas A. [1]**
- ✓ **Исследуемая группа - 2777 больных с эндоскопически подтвержденным ЖКК**
- ✓ **Группа контроля - 5532 больных**



НПВП	ОР ЖКК	95% ДИ
Ацеклофенак	2.6	1.5-4.6
Диклофенак	3.1	2.3 -4.2
Ибупрофен	4.1	3.1-5.3
Напроксен	7.3	4.7-11.4
Кетопрофен	8.6	2.5-29.2
Индометацин	9.0	3.9-20.7
Лорноксикам	7.7	2.4- 24.4
Пироксикам	12.6	7.8-20.3
Кеторолак	14.4	5.2-39.9

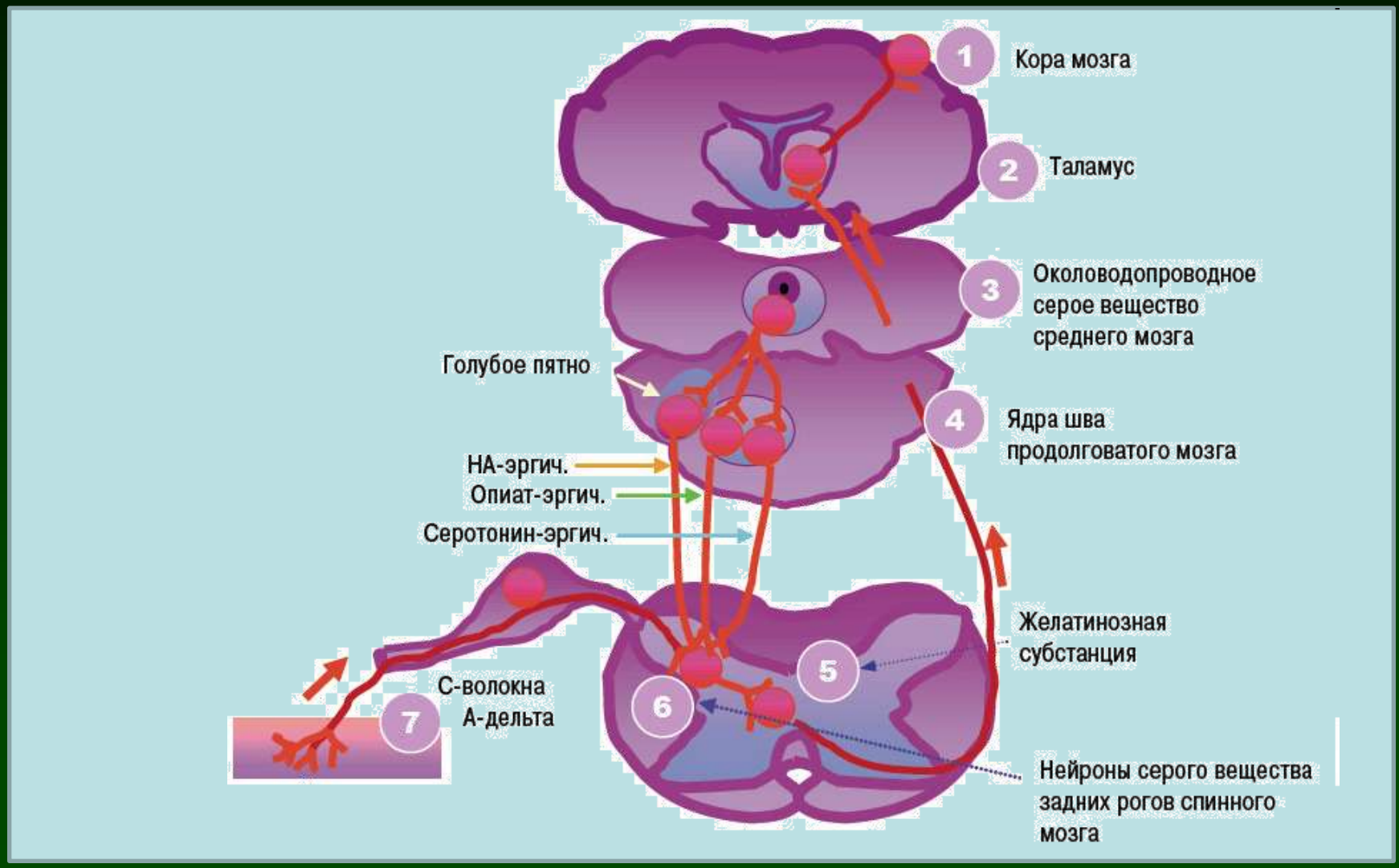
1. Lanas A., Garsia-Rodriguez L., Arroyo M et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. Gut. 2006. Vol. 55, N 12: 1731—1738.

Многофакторная модель боли





Антиноцицептивная система



Механизм воротного контроля боли



- Спинальные воротные механизмы представляют собой взаимосвязь активности афферентных волокон большого диаметра (L) и волокон малого диаметра (S): активность L-волокон тормозит передачу импульсов («закрывает ворота»), в то время как активность S-волокон облегчает их передачу («открывает ворота»).
- Спинальные «воротные» механизмы, в свою очередь, также регулируются нисходящими импульсами от головного мозга, активируемыми системой быстропроводящих волокон большого диаметра (L).



Нейропатическая боль

15-35% онкологических больных IV клинической группы имеют нейропатическую боль

Kloke M, Griseler N, Hense J, Kloke O, Effectiveness of Gabapentin in the therapy of neuropathic cancer: Results of a retrospective analysis [Ger with Eng abstr] Tumor Diagn Ther 24 (2): 57-63, 2003)

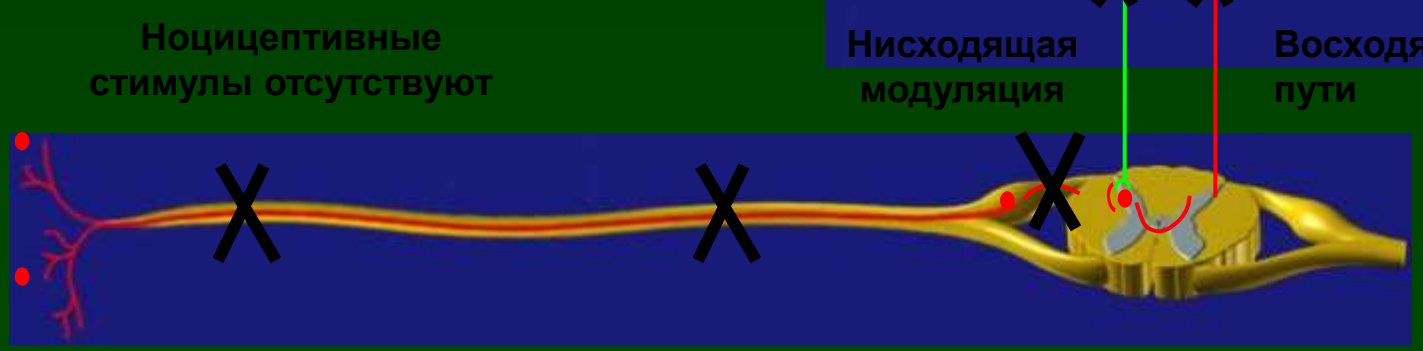
Причины возникновения нейропатической боли у онкологических пациентов

- Травма и/или компрессия нервных структур при патологических переломах, изъязвлениях, лимфостазе и др. осложнений опухолевого процесса
- сдавление или прорастание опухолью нервных структур
- хирургическая травма нервов (фантомные боли)
- лучевое повреждение (лучевая миелопатия)
- осложнения химиотерапии (периферическая полинейропатия)
- осложнения фотодинамической терапии (обширные ожоги кожи или слизистых)

Нейропатическая боль

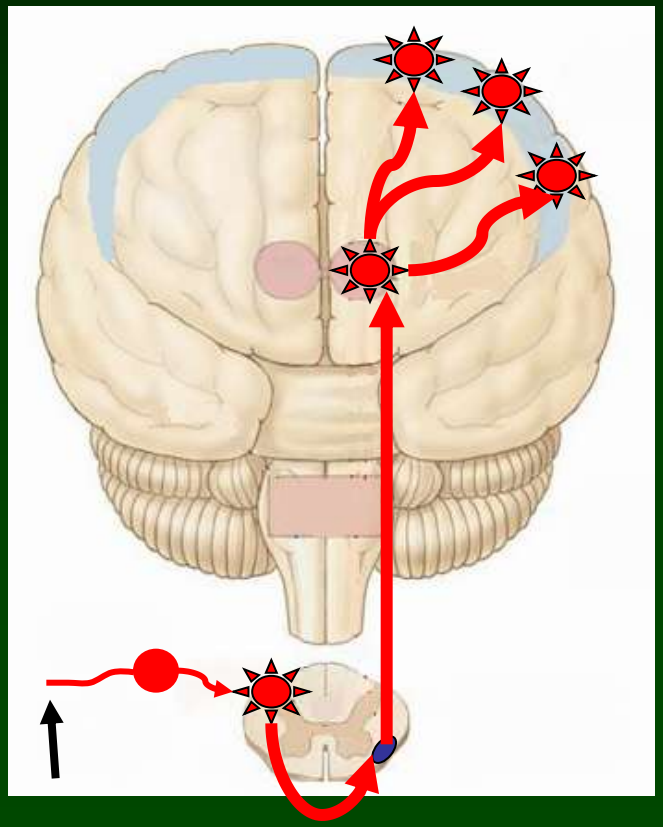
Возникает вследствие поражения или заболевания соматосенсорной нервной системы



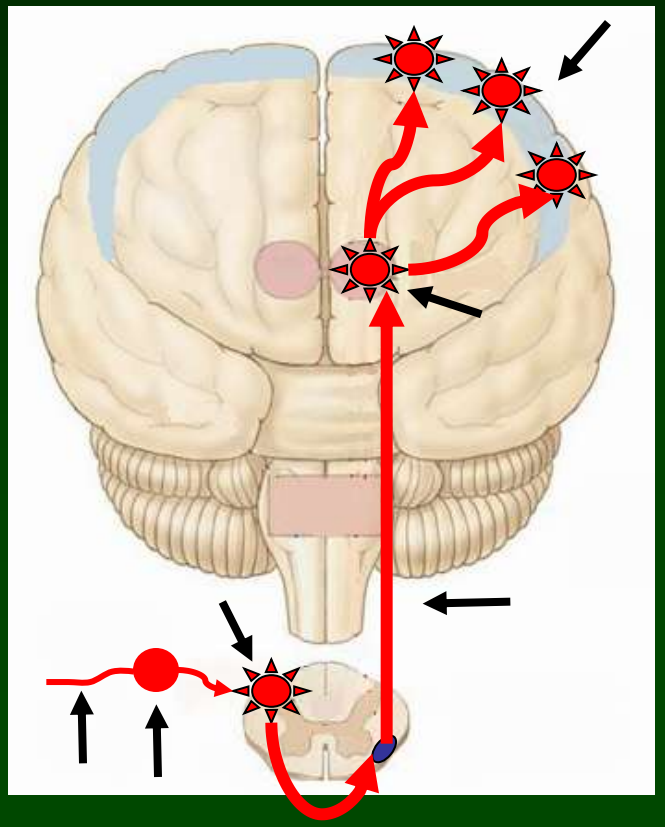


ТРИГГЕРЫ НОЦИЦЕПТИВНОЙ И НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

НОЦИЦЕПТИВНАЯ БОЛЬ



НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ



Клинические проявления нейропатической боли

(Симптомы, описываемые пациентом)



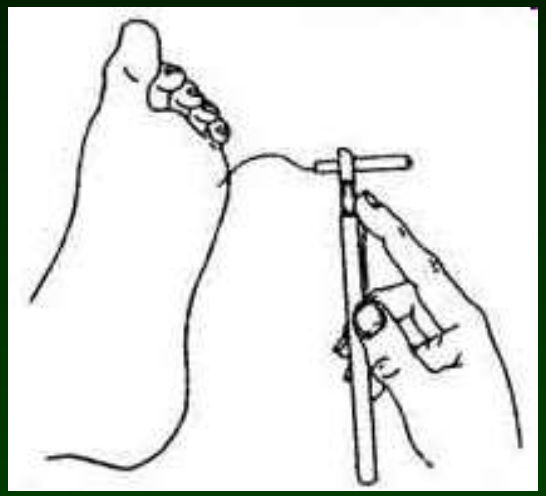
- Длительная жгучая боль
- Стреляющая пронзающая боль
- Боль, подобная электрическому разряду
- Парестезии

Клинические проявления неврогенной боли

(Симптомы, определяемые врачом)



- Гипералъгезия
- Аллодиния
- Дизестезия
- Гиперпатия





Клинические проявления нейропатической боли



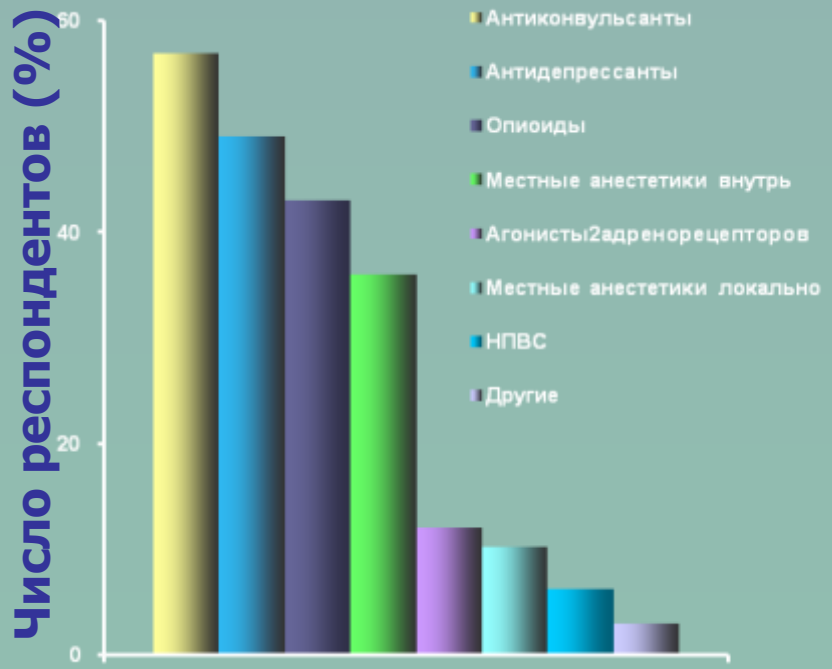
1. Локализация боли в нейроанатомической зоне - закон «болевого ощущения»
2. История поражения или заболевания периферической или центральной соматосенсорной нервной системы
3. Выявление в нейроанатомической зоне позитивных и негативных сенсорных симптомов
4. Объективное подтверждение поражения соматосенсорной нервной системы

Европейские рекомендации по лечению невропатической боли

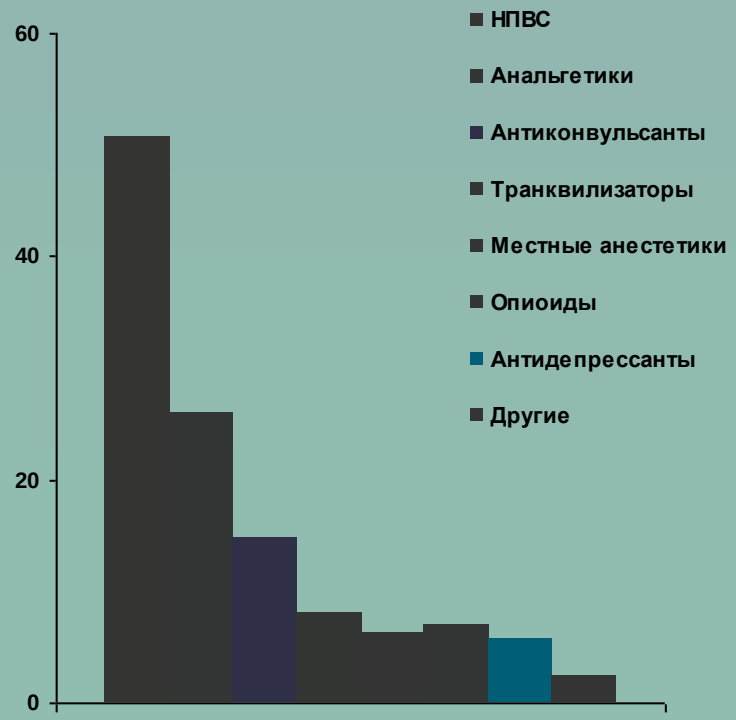
Нейропатическая боль при	Препараты первой линии терапии	препараты второй и третьей линии терапии
Постгерпетическая невралгия	**Габапентин, Прегабалин, Лидокаин местно**	**Капсаицин, Опиоиды(метадон оксикодон) Трамадол, Вальпроаты**
Тригеминальная невралгия	**Карбамазепин, Окскарбазепин**	**Хирургическое лечение**
Болевые полиневропатии	**Габапентин, Прегабалин, ТЦА**	**Ламотриджин, Опиоиды, СИОЗСН, Трамадол**
Центральная нейропатическая боль	**Амитриптилин, Габапентин, Прегабалин**	**Каннабиноиды, Ламотриджин, Опиоиды**

N.Attal,et al 2006

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ПРИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ



ЧАСТОТА НАЗНАЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ



Woolf C., Lancet, 2001

Антиконвульсанты

Действующие на Na каналы:

- Карбамазепин
- Окскарбазепин
- Ламотриджин
- Топирамат

Действующие на Ca каналы:

- **Прегабалин**
- **Габапентин**

Прегабалин и габапентин – препараты первой линии для лечения невропатической боли большинства типов

Европейские рекомендации по симптоматической терапии невропатической боли

Невропатическая боль	Препараты 1 линии	Препараты 2 и 3 линии
Болевые полиневропатии	Прегабалин, габапентин, амитриптилин	Ламотриджин, опиоиды, дулоксетин, трамадол
Центральная нейропатическая боль	Прегабалин, габапентин, амитриптилин	Каннабиноиды, ламотриджин, опиоиды
Постгерпетическая невралгия	Прегабалин, габапентин, лидокаин местно	Капсаицин, опиоиды, трамадол, вальпроаты
Невралгия тройничного нерва	Карбамазепин, окскарбамазепин	Хирургическое лечение

EFNS EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES

International Association for the Study of Pain IASP Working together for pain relief

Особенности применения прегабалина и габапентина при невропатической боли

Параметр	Прегабалин	Габапентин
Рекомендации по терапии невропатической боли [1-2]	препарат 1-й линии	препарат 1-й линии
Воздействие на симптомы тревоги[3-4]	ДА	НЕТ
Возможные области применения при невропатической боли	• Невропатическая боль **с сопутствующей тревогой**	• Невропатическая боль **БЕЗ сопутствующей тревоги** • Пациенты с алкогольной или наркотической зависимостями в анамнезе
Примеры торговых названий препаратов	Прегабалин-РИХТЕР	Тебантин

1. Dworkin R.H. et al. Recommendations for the Pharmacological management of neuropathic pain an overview and literature update. Mayo Clin Proc.2010. V. 85 (3).P 3-14. 2. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под ред. Яхно Н.Н. М.: Издательство РАМН, 2008. С.23 3. Инструкция по медицинскому применению препарата прегабалин. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата габапентин

Способ применения Тебантина при невропатической боли



	Начало лечения			Подбор эффективной дозы		
	1 день	2 день	3 день	4-6 день	7-10 день	11-14 день
Суточная доза	300 мг	600 мг	900 мг	1200 мг	1500 мг	1800 мг
Утро			1	1	1	2
День		1	1	1	2	2
Вечер	1	1	1	2	2	2

- Среднетерапевтическая суточная доза 1800-2400 мг
- Максимальная суточная доза 3600 мг в три приема
- Отмена препарата производится постепенно, но не менее 7 дней

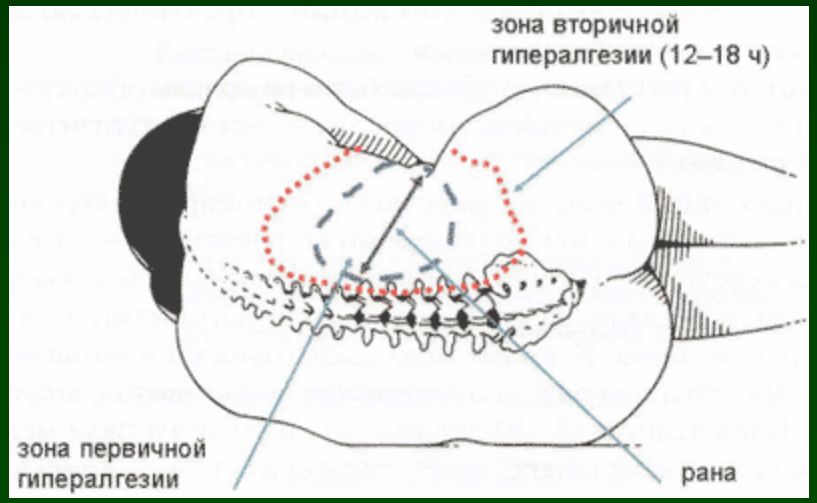
Контроль прорыва боли

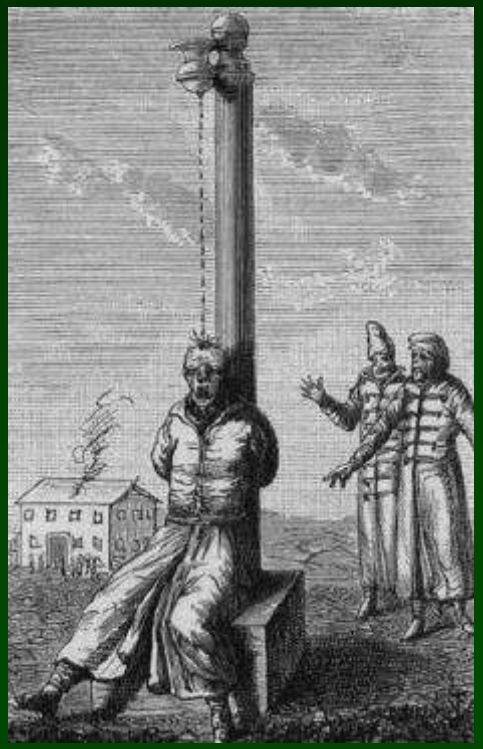
- **Прорыв слабой боли (1) –** на фоне приема неопиоидов следует контролировать адъювантами и симптоматическими.
- **Прорыв умеренной боли (2) –** на фоне приема пролонгированных опиоидов (трамадол, дигидрокодеин) контролировать трамадолом до 400 мг., НПВП, адъювантами, симптоматическими.
- **Прорыв сильной боли (3) -** на фоне приема пролонгированных опиоидов (ТТС фентанила, морфина сульфата) следует пресекать (просидол 10-40 защёчное, под язык или морфин 5-10мг.)

ФЕНОМЕН ВЗВИНЧИВАНИЯ
Wind-up



прогрессивное усиление болевых ощущений в ответ на повторные (частотой 0,3-5 Гц) ритмические температурные или механические стимулы при условии, что интенсивность стимуляции остаётся неизменной.





Многофакторная модель боли





Установки



Когнитивные

Эмоционально-психологические

Поведенческие

Болевые установки



1. Самообвинение

2. Восприятие боли как необъяснимой

3. Стабильность





Многофакторная модель боли





МАКСИМАЛЬНАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСНОВНЫХ ВИДОВ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ



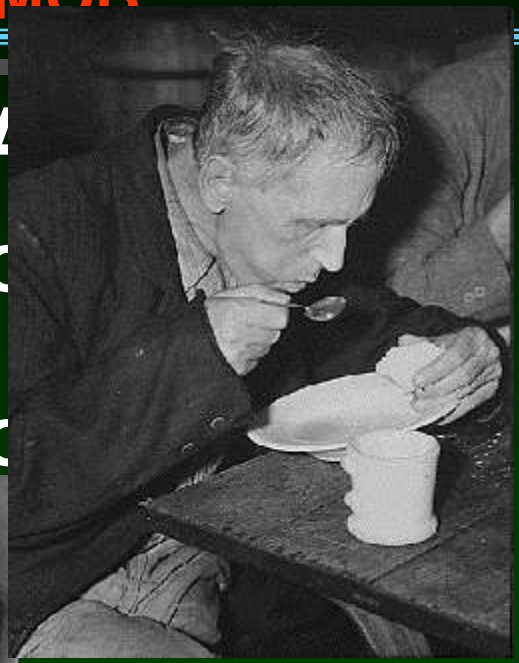


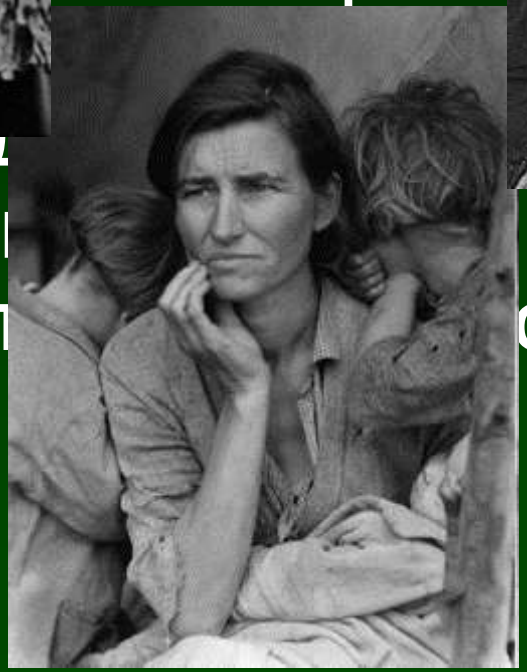
АЕТСЯ У ПА

САМООЦЕНКО

ГО СТАТУСА

САМООЦЕНКО





3. СРЕДИ ВД

4. СРЕДИ ЖЕ

5. СРЕДИ СТ СТНЫХ ГРУПП

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ХРОНИЗАЦИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

(ПРЕДИКТОРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ по Gatchel et al., 1995)

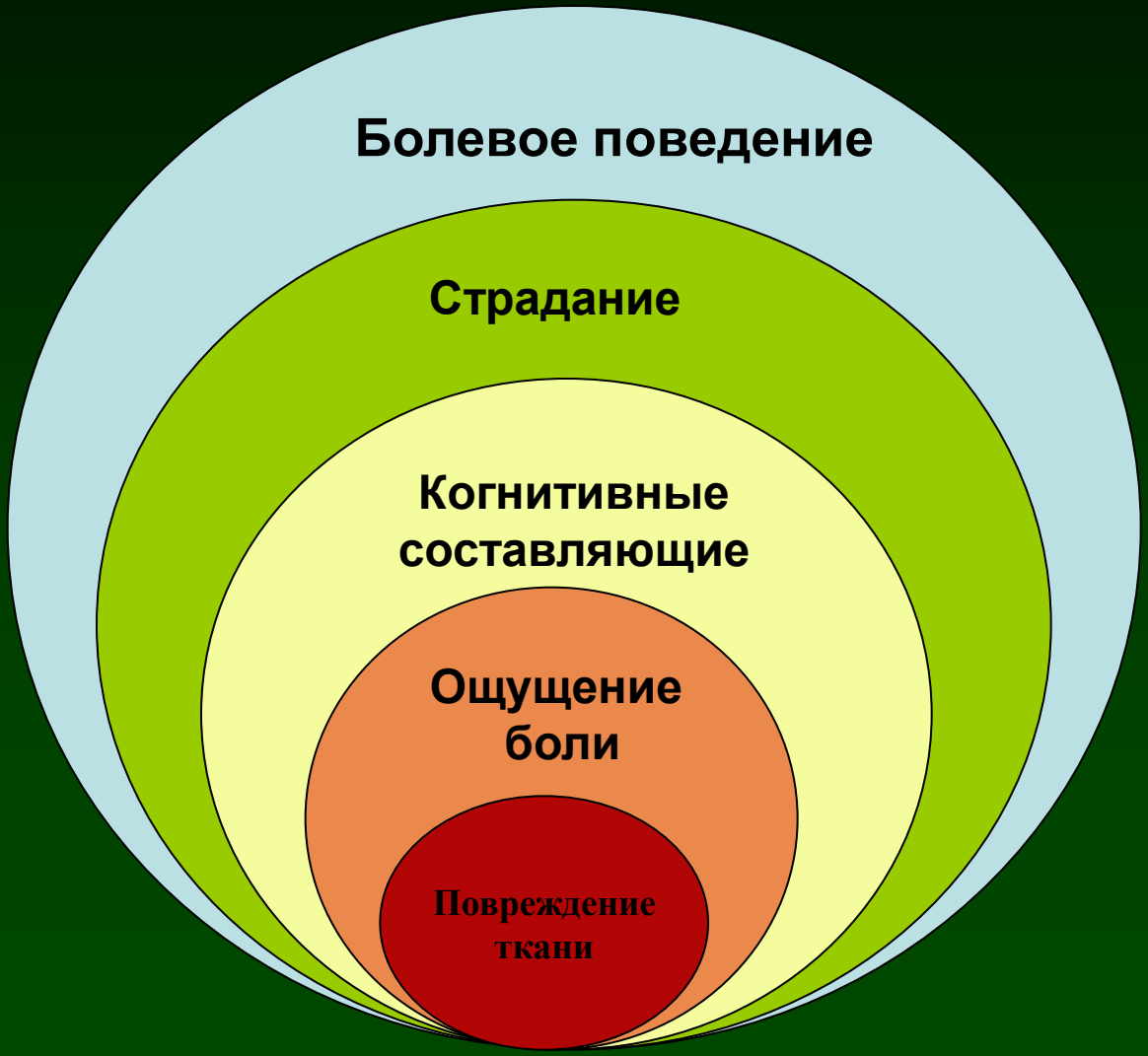


1. «Прехронизирующие» факторы:
   - а. Демографические
   - б. Психологические
   - в. Социальные
2. «Хронизирующие» факторы:

НЕАДЕКВАТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА, СТРАДАЮЩЕГО БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Многофакторная модель боли





ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Курс неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ

barulin23@mail.ru

Тел: 8 (8442) 36-13-54

www.facebook.com/neurology34

