

Лекарственная терапия хронического болевого синдрома у онкологических больных. Что нужно знать терапевту?

Врач-онколог, радиотерапевт Довгаль А.Ю.
БУЗ ООКОД

БОЛЬ

- Международная ассоциация по изучению боли IASP определила боль как «неприятное чувство или эмоциональное ощущение, связанное с действительным или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения»

- Практически каждый третий пациент, впервые пришедший на прием к онкологу, испытывает боль разной степени интенсивности. В случае успешного противоопухолевого лечения боль уменьшается и нивелируется полностью. При генерализации опухолевого процесса боль является симптомом, снижающим качество жизни 70-100% онкологических больных.

Частота развития болевого синдрома в зависимости от стадии развития опухоли

НАЧАЛЬНАЯ - 50 %

РАСПРОСТРАНЕНИЯ - 75-80 %

ТЕРМИНАЛЬНАЯ - 90-100 %

Классификация боли

Ноцицептивная

Адекватная
физиологическая реакция
на болевые раздражители

Психогенная

боль, возникающая на
индивидуально
значимое эмоциональное
воздействие

Нейропатическая Боль

Болевые ощущения, которые
возникают в результате прямого
повреждения нервной системы
или патологического процесса в
соматосенсорной системе.

Острая и хроническая боль

Острая боль - симптом

Хроническая боль – синдром, болезнь

- Боль – ведущая жалоба в 40% всех первичных обращений к врачу
- Из них в 20% - это хроническая боль
- Хроническая боль - Более 3-6 месяцев
- Приводит к дезадаптации, сопровождается депрессией и тревогой
- Не выполняет защитную функцию

Классификация «прорывной боли»

- Спонтанная боль (возникающие неожиданно)
- «Эпизодическая» боль (Incident pain):
 - боль, обусловленная самостоятельными заболеваниями
 - боль, обусловленная непроизвольной активностью (кашель, рвота, тенезмы)
 - боль как результат лечебных процедур (клизма, промывание желудка и др.)
- Боль, обусловленная недостаточной продолжительностью дозы анальгетика (end-of-dose failure)

Cancer-related Breakthrough Pain, A. Davies, Oxford Pain Management Library, Oxford University Press, 2006.

Психогенная боль это особый вид боли, возникающий в ответ на индивидуально значимое эмоциональное воздействие:

- боль провоцируемая эмоциональным фактором и мышечным напряжением
- бред и галюцинации боли при психозах
- боль при истерии не имеющие соматической основы
- боли при депрессии

(Merskey H., Bogduk N., 1994)

Ноцицептивная боль

- Первичная гипералгезия

(сенситизация нервных окончаний А-δ и С волокон)

- Вторичная гипералгезия

(сенситизация центральных ноцицептивных нейронов на уровне спинного мозга и вышележащих отделов ЦНС)

Первичная гипералгезия

(сенситизация нервных окончаний А-δ и С волокон)

тканевые аллогены

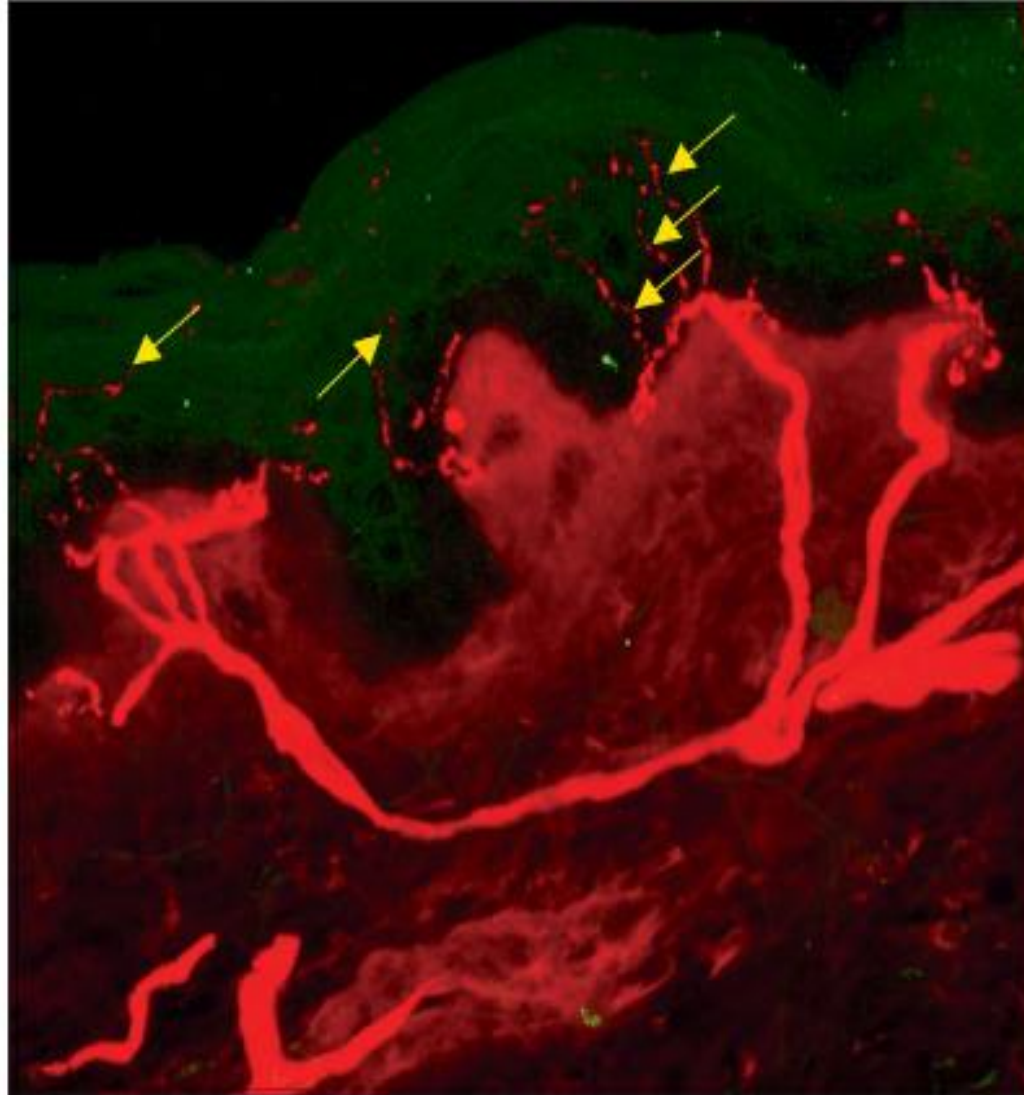
- гистамин
- серотонин
- ацетилхолин
- лейкотриены
- ФНО
- эндотелины
- ПГЕ-2
- оксид азота
- ионы K^+ , H^+

плазменные аллогены

- БРАДИКИНИН
- каллидин

нейропептиды (выделяющихся из терминалей С- волокон)

- Субстанция Р
- Нейрокинин А
- кальцитонин-ген-родственный-пептид (CGRP)
- и др.

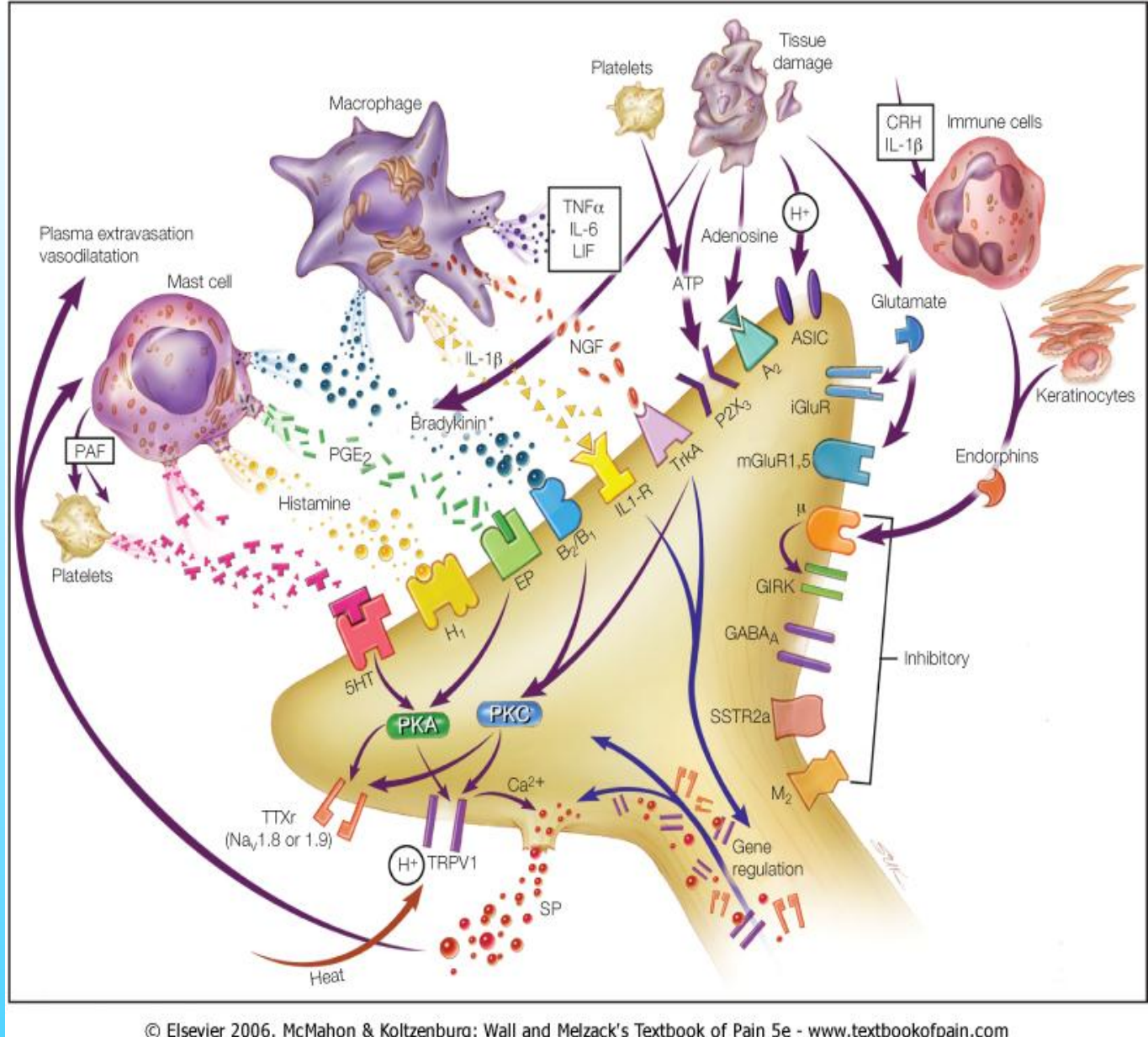


© Elsevier 2006. McMahon & Koltzenburg: Wall and Melzack's Textbook of Pain 5e - www.textbookofpain.com

Терминали ноцецептивных афферентов в коже человека.

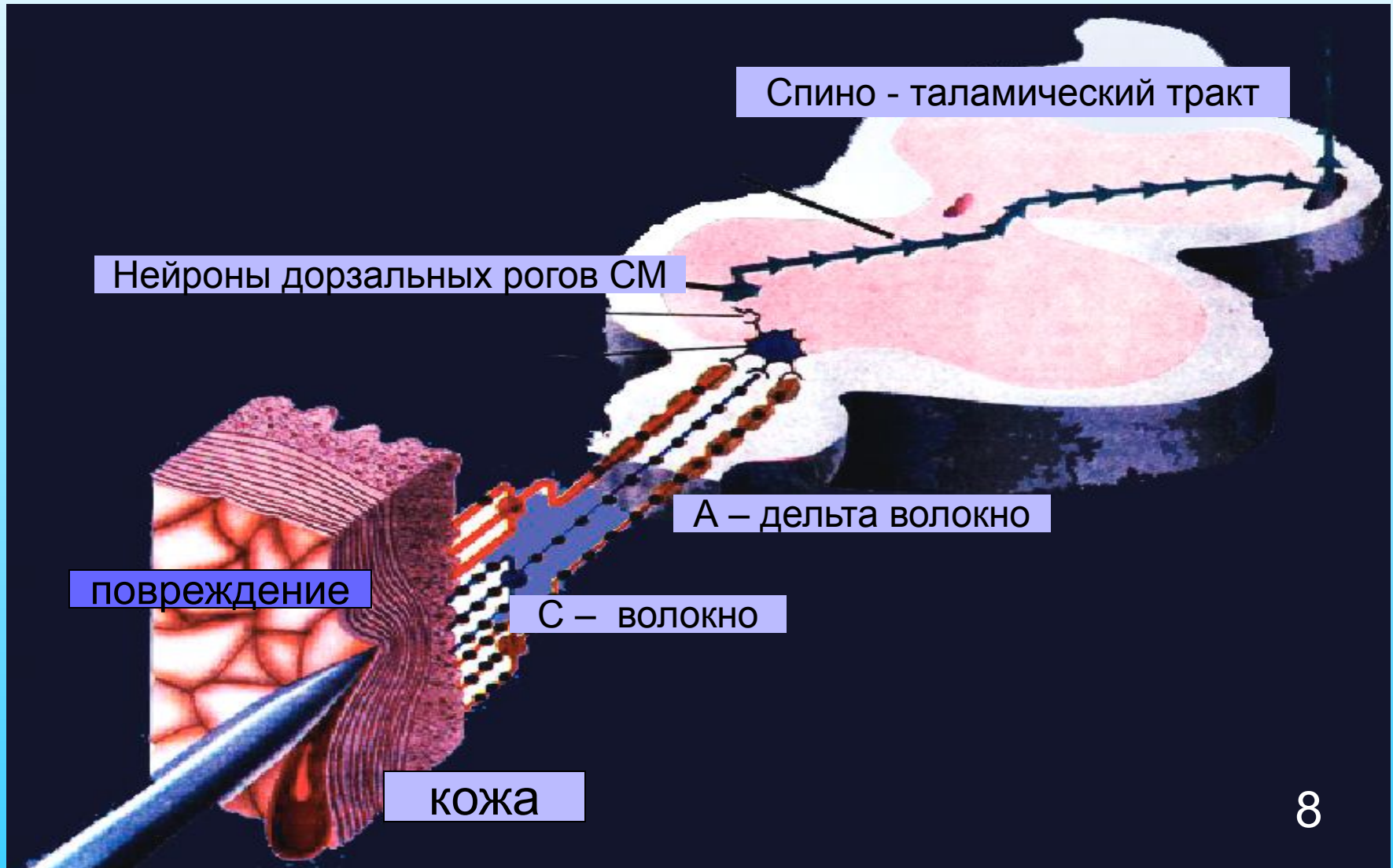
(Confocal microscope photo graciously provided by M.J. Polydefkis, J.C. McArthur and J.W.Griffin, Department of Neurology, Johns Hopkins University.)

тканевые
 агенты:
 H
 ацетилхо
 лин
 лейкотри
 ены
 ФНО
 эндотели
 ны
 ПГЕ-2
 АТФ
 оксид
 азота
 плазменные
 агенты:
 H⁺
 брадикинин
 каллидин



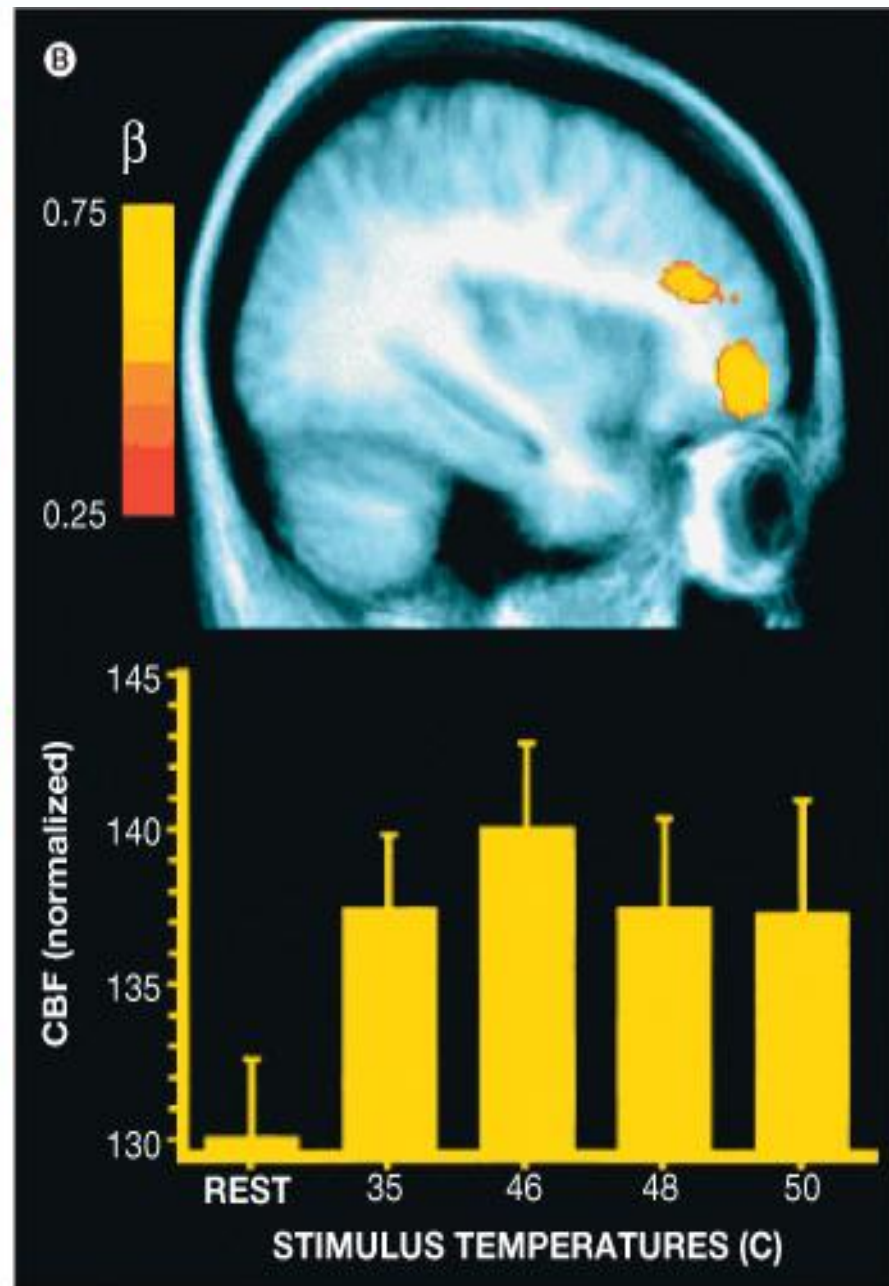
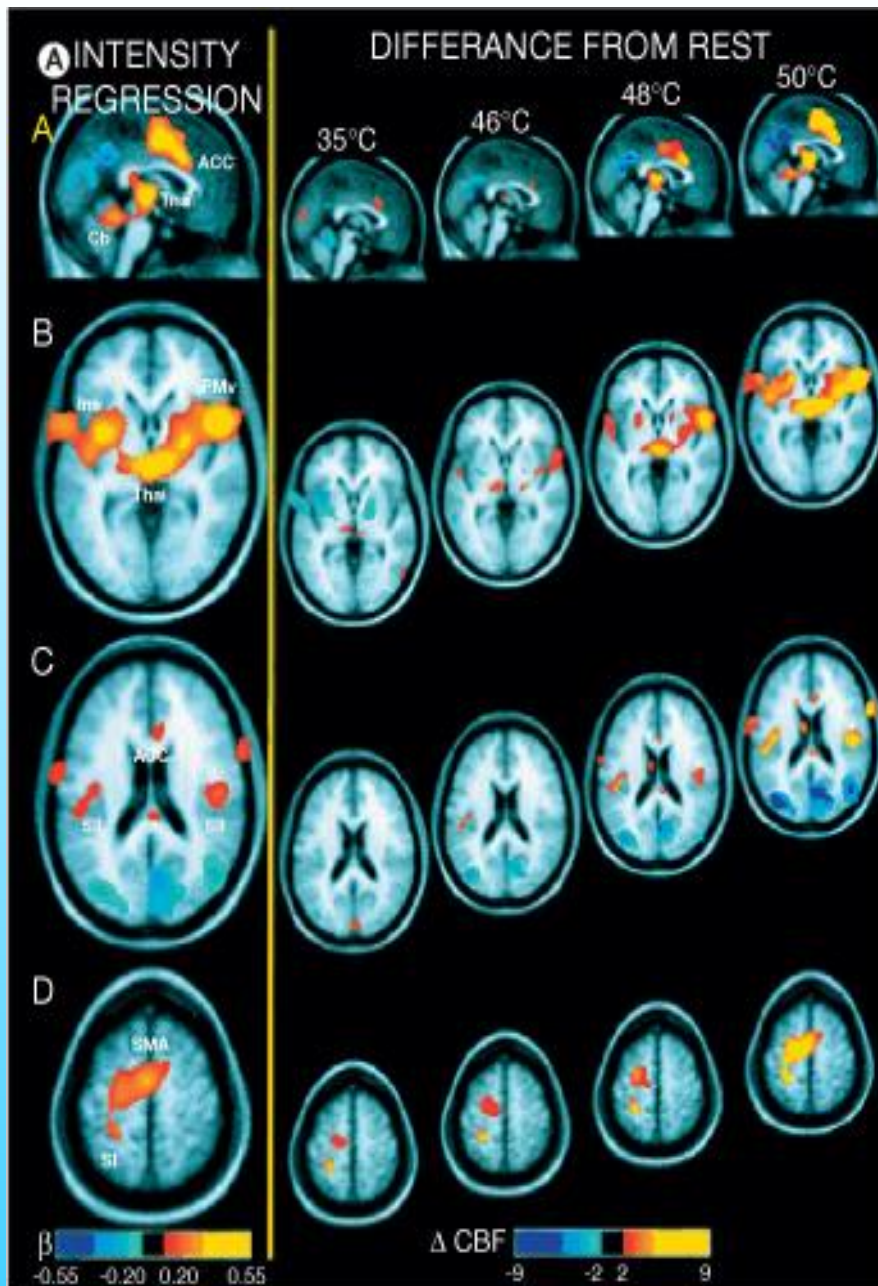
Нейропептиды: субстанция P, нейрокинин A,
 CGRP

Пути передачи ноцицептивной информации в ЦНС



Соматосенсорная и фронтальная зоны коры больших полушарий

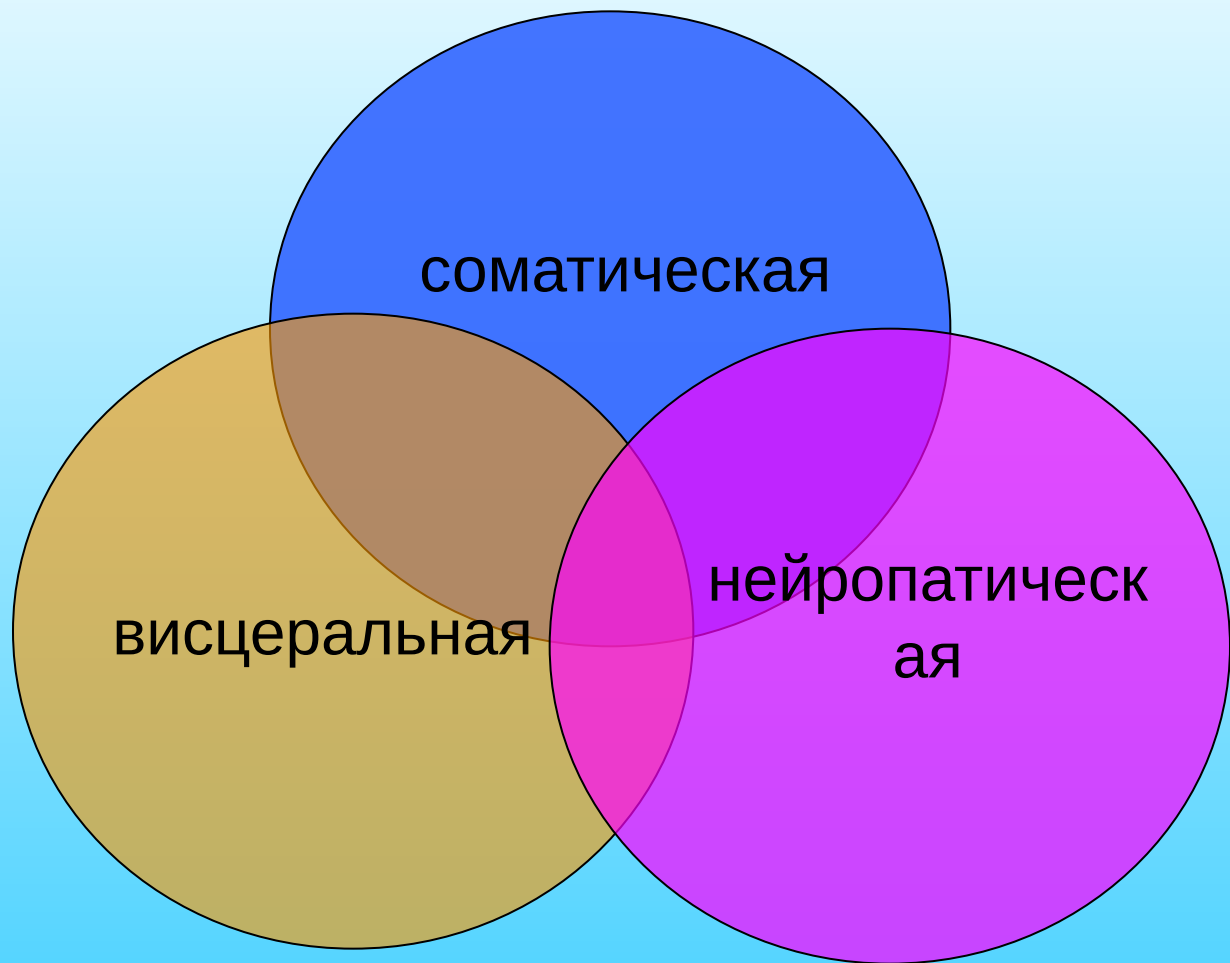




ПРИЧИНЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ БОЛИ

У 70% пациентов с генерализованной формой опухолевого процесса выявляются более двух патофизиологических вида болевых ощущений

(Oscar A. de Leon-Casasola 2006)



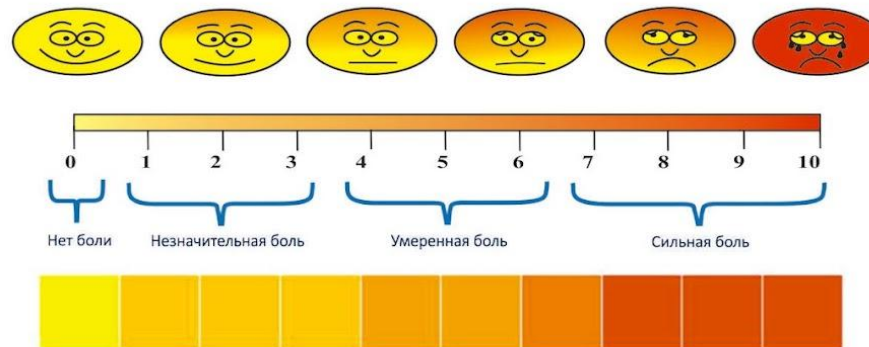
Причины ХБС у онкологических больных (по М.А. Гершанову и М.Д. Палкину 1986г.)

- Боли, вызванные самой опухолью - Поражение костей, мягких тканей, внутренних органов, окклюзия сосудов, органов пищеварительного тракта и др.
- Боли при осложнении опухолевого процесса - Патологический перелом, некроз, изъязвление, воспаление, инфицирование тканей и органов, тромбозы.
- Боли при паранеопластическом процессе - Артронейромиопатии
- Боли при последствиях астенизации:
- 1) При осложнениях хирургического лечения рака (фантомные боли при спайках, рубцах)
- 2) При осложнениях химиотерапии (стоматит, полинейропатия, генерализованная миалгия, асептический некроз)
- 3) При осложнениях лучевой терапии (поражение кожи, костей, фиброз, плексит, неврит, миелопатия)

Оценка интенсивности болевого синдрома

Визуальная аналоговая шкала оценки боли (ВАШ)

- ВАШ используется для оценки интенсивности боли.
- Количественная интенсивность боли оценивается больным. Ноль-отсутствие боли, десять-максимально выраженная боль.



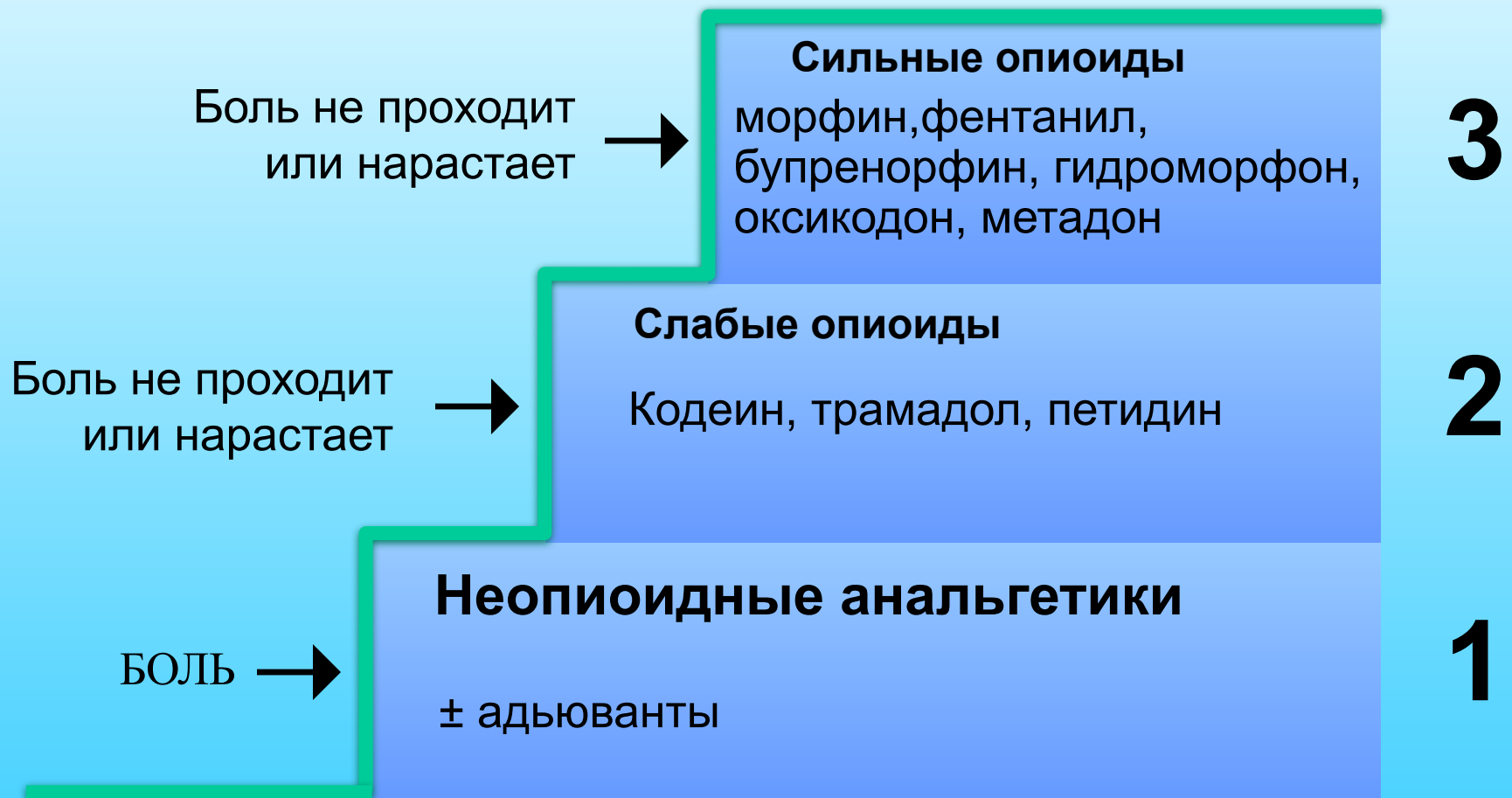
Оценка интенсивности болевого синдрома



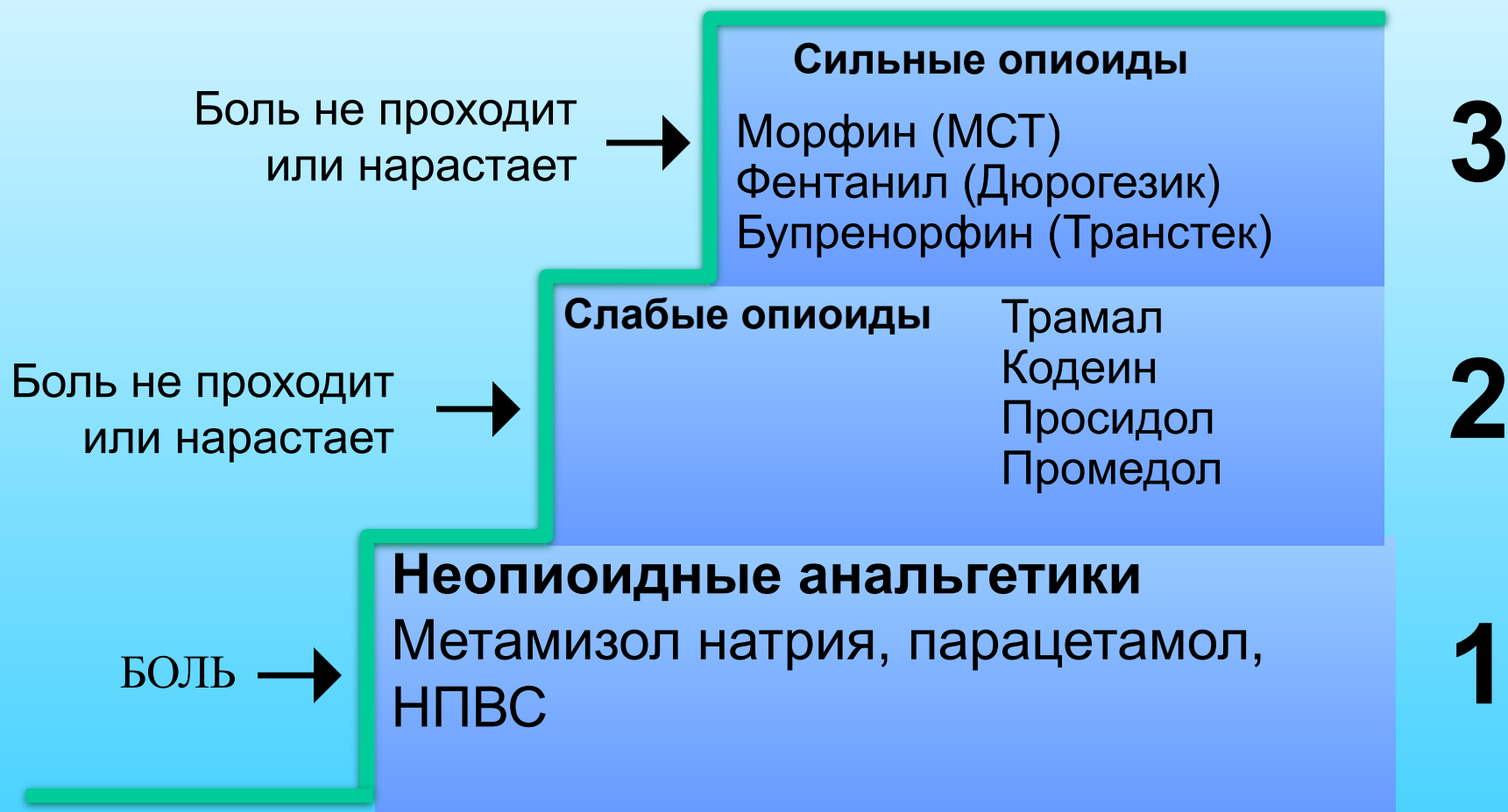
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ терапии раковой боли

- «через рот», неинвазивная форма ЛС
- «по часам»
- «по восходящей»
- «индивидуально»
- «с вниманием к деталям»

ТРЕХСТУПЕНЧАТАЯ ЛЕСТНИЦА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ВОЗ



ТРЕХСТУПЕНЧАТАЯ ЛЕСТНИЦА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ВОЗ В РОССИИ



ВОЗ 1986

1996

2010

1. **Создание новых препаратов**
2. **Создание новых лекарственных форм**
3. **Создание новых комбинаций препаратов**

Боль слабой интенсивности (1 ступень)

- Непродолжительный болевой анамнез
- Интенсивность боли 0-40% по ВАШ
- Высокая интенсивность неопиоидных анальгетиков (более 4-6 часов)
- Длительный ночной сон, не прерываемый приступами боли

1-я ступень – СЛАБАЯ БОЛЬ

Парацетамол

болеутоляющий эффект	средний, быстрый (анальгетик для слабой боли)
противовоспалительный эффект	практически отсутствует
гепатотоксичность	высокая (в дозе более 4г в сутки может вызвать некроз печени)
максимальная продолжительность курса лечения	10 дней



1-я ступень – СЛАБАЯ БОЛЬ

Метамизол

болеутоляющий эффект	средний, быстрый (анальгетик для слабых болей)
противовоспалительный эффект	отсутствует
гематотоксичность	высокая, особенно для комбинированных средств
количество лекарственных форм	две
стоимость лечения	<i>низкая (?)</i>

1-я ступень – СЛАБАЯ БОЛЬ

Метамизол

- **Метамизол (анальгин) *запрещен* - 15 стран**
- ***Запрещены* метамизолсодержащие комбинированные ЛС - 5 стран**
- **Разрешены отдельные лекарственные формы, по строго ограниченным показаниям или при отсутствии альтернатив - 12 стран**

1-я ступень – СЛАБАЯ БОЛЬ

Метамизол

- *Риск опасных для жизни побочных эффектов выше при приеме метамизол-содержащих комбинированных средств*
- *В Германии, откуда метамизол вышел на международный рынок, с 1987г. большинство препаратов, в состав которых входит метамизол, были запрещены*



1-я ступень – СЛАБАЯ БОЛЬ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

- класс фармакологических агентов, терапевтическая активность которых связана с предотвращением развития или снижением интенсивности воспаления (воздействие на ЦОГ-1 и ЦОГ-2)

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).

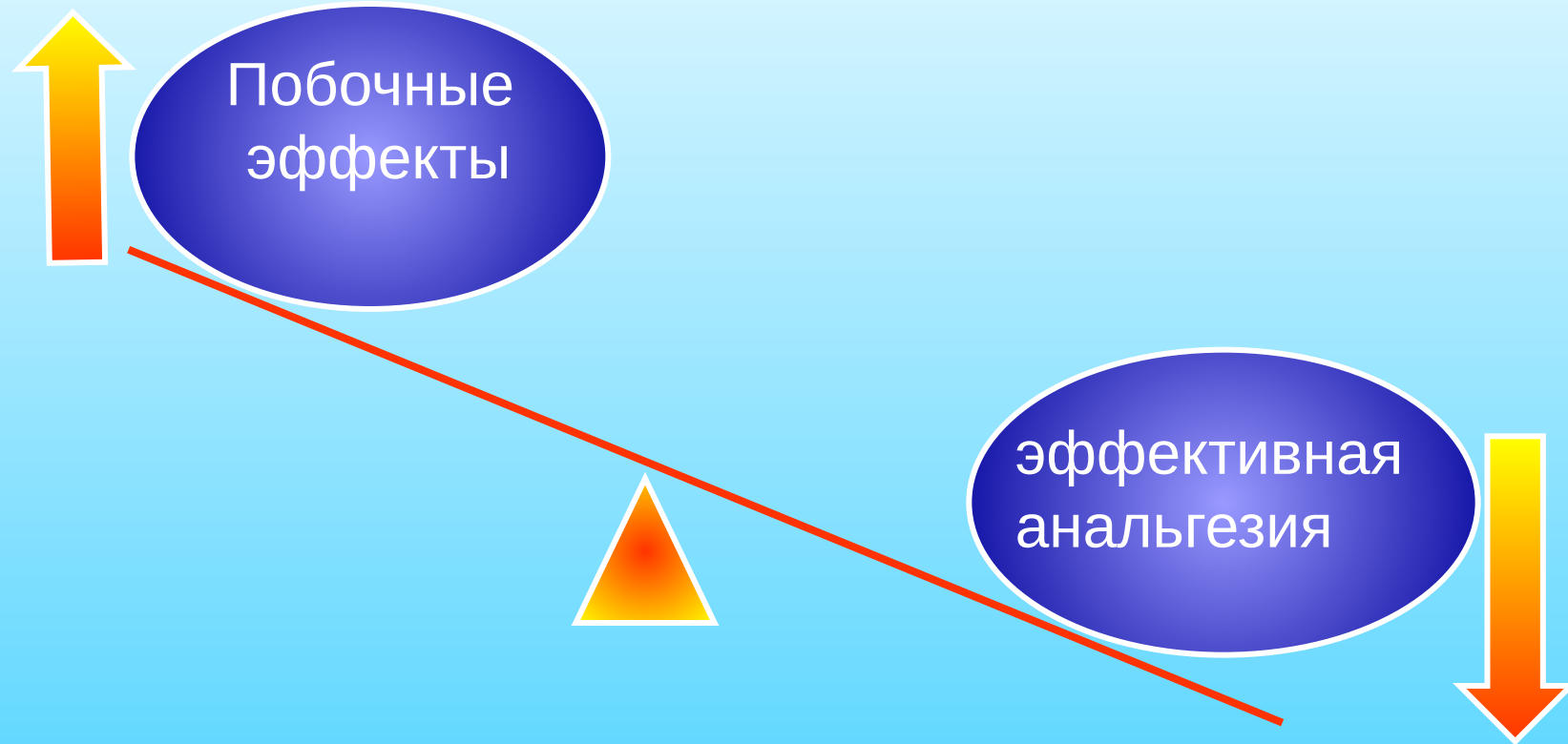


1 – 3-я ступени ВОЗ

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**

Наибольшее предпочтение следует отдавать НПВС имеющим короткий период полувыведения (управляемым анальгетикам) с наименьшими побочными эффектами, но при этом обеспечивающих быструю и эффективную анальгезию



1. Clinical Pain Management. Cancer Pain. 2nd edition. Sykes N., Bennett M. L , Chun-Su Yuan. Hodder Arnold, Part of Hachette Livre, UK, 2008, 443p.
2. McMahon S. B., Koltzenburg M., Wall and Melzack's Textbook of pain.-5-th edition.- Elsevier Churchill Livingstone.- 2006.-12

Критерии оценки терапевтического эффекта НПВП

- 1) быстрое всасывание (максимальная концентрация в плазме через 1-1,5 ч);
- 2) короткий период полувыведения (около 3-5 ч);
- 3) отсутствие аккумуляции и энтеропеченочной рециркуляции;
- 4) быстрое проникновение и длительное накопление в зоне воспаления;
- 5) «сбалансированная» ингибция ЦОГ-1 и ЦОГ-2;
- 6) наличие центральных анальгетических эффектов (кетопрофен, лорноксикам)

1-я ступень – СЛАБАЯ БОЛЬ

НПВП – высокая активность/быстрая элиминация

МНН	pH	T max	T 1/2
Лорноксикам	4,9	0,5-2,0	4,0-10,0
Кетопрофен	4,2	0,5-2,0	1,1- 4,0
Кеторолак	4,5	0,5-2,0	2,6 – 11,2
Диклофенак	4,0	0,5-2,4	1,0 - 2,0

В норме *pH* артериальной крови составляет 7,4

1-я ступень – СЛАБАЯ БОЛЬ

НПВП – высокая активность/быстрая элиминация

МНН	Длительная терапия	Гепатотоксичность	Элиминация
Лорноксикам	возможна	низкая	70% -ЖКТ 30% почки
Кетопрофен	возможна	высокая	100% - почки менее1% ЖКТ
✓Кеторолак	не более 5 дней	Низкая	100 % - почки (метаболизируется в почках выводится почками 50%+50%)
Диклофенак	возможна	высокая	60-80 % - почки

Лорноксикам (КСЕФОКАМ)

- Короткий период полувыведения
- Торможение образования интрелейкина-6 и NO = снижает периферическую сенситизацию
- Локальная блокада синтеза ПГ на периферическом и центральном (таламическом) уровне = снижает центральную сенситизацию нейронов
- Стимулирует выработку эндорфина и динорфина = активизирует работу антиноцицептивной системы

Лорноксикам (КСЕФОКАМ)

- Низкая гепатотоксичность
- Безопасность применения у лиц старшей возрастной группы
- Возможность применения у пациентов с нарушением функции почек
- Метаболиты выводятся преимущественно через ЖКТ и только около 30% почками

Умеренная боль (2 ступень)

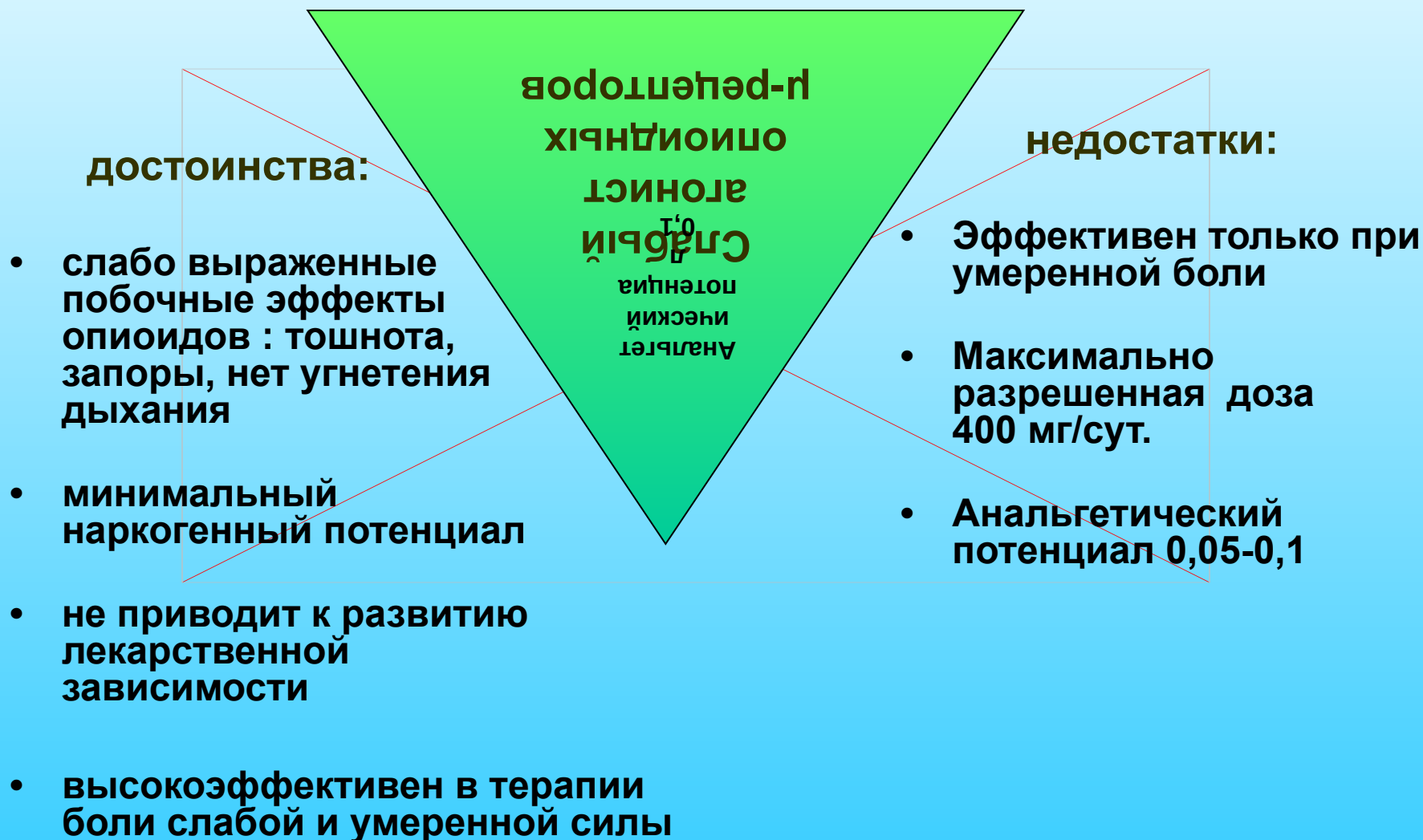
- Интенсивность по ВАШ 40-70%
- Длительность ХБС как правило несколько месяцев, но может быть и дней
- Препараты 1 ступени малоэффективны (меньше 4-6 часов)
- Ночной сон нарушен из-за боли

2-я ступень – УМЕРЕННАЯ БОЛЬ

Активное	Неинвазивны е формы	Мах суточная доза	разовая доза
трамадол	Капли, свечи, таблетки, капсулы	400 мг	50, 100, 150, 200 мг
ДГК-континус (дигидрокодеин)	Таблетки- продленного действия	240 мг	60, 90, 120 мг
Просидол	Защечные таблетки	240 мг	10, 20 мг

2-я ступень – УМЕРЕННАЯ БОЛЬ

ТРАМАДОЛ – начальная ступень опиоидного обезболивания



2-я ступень – УМЕРЕННАЯ БОЛЬ

ТРАМАДОЛ – начальная ступень опиоидного обезболивания



ТРАМАДОЛА ГИДРОХЛОРИД

(Трамал, Трамал-ретард и др.)

таблетки ретард (100,200мг),

капсулы (50)мг

раствор для инъекций 50мг в 1 мл

ДОЗЫ

разовая 50 -100-200мг

суточная 400 (600)мг

АНАЛЬГЕЗИЯ

начало 30-40мин.

продолжительность 4- 8час.

ТРАМАЛ таблетки ретард

таблетки ретард 100, 150, 200мг

ДОЗЫ

разовая 100-200мг

суточная 400 (600)мг

АНАЛЬГЕЗИЯ

начало 40-60 мин.

продолжительность 8-12 час.

длительность терапии может превышать 1год

Залдиар -

*рациональная комбинация двух
рекомендуемых ВОЗ
анальгетиков в 1 таблетке*

ТРАМАЛ
37,5 мг

+

ПАРАЦЕТАМОЛ
325 мг

2-я ступень – УМЕРЕННАЯ БОЛЬ

ДИГИДРОКОДЕИН, ДГК - континус

ДОСТОИНСТВА:

Управляемая аналгезия

Возможность быстрого подбора анальгетической

Противокашлевой эффект

Побочные эффекты обратимы (тошнота, рвота, гипотензия)

недостатки:

- 240-300 мг/сут. – max доза
- Анальгетический потенциал 0,2-0,4
- Гистаминоподобные реакции
- запоры
- нарушение мочеиспускания

2-я ступень – УМЕРЕННАЯ БОЛЬ

ПРОСИДОЛ - боль от умеренной до сильной

достоинства:

- Быстрое начало действия (10-15 мин) + высокая эффективность
- Периферическая вазодилатация
- Неактивные метаболиты
- Обратимые побочные эффекты (тошнота, рвота, сонливость)
- Возможность применения при умеренной и сильной боли и при прорывах боли

недостатки:

- высокий наркотический потенциал (пиковые концентрации)
- возможно развитие лекарственной зависимости
- тошнота, рвота,
- запоры, нарушение мочеиспускания (при длительном приеме),
- гипотензия и ортостатический коллапс (редко)

Сильная боль (3 степень)

- Интенсивность по ВАШ более 70%
- Недостаточная эффективность трамадола с НПВС
- Непродолжительный эффект разовой дозы просидола 20мг (меньше 4-6 часов)
- Недостаточная эффективность низких доз сильных опиоидов (ТТС фентанила 12.5мг/ч или 20 мг/сут морфина сульфата в таб или кап)
- Ночной сон нарушен из-за боли

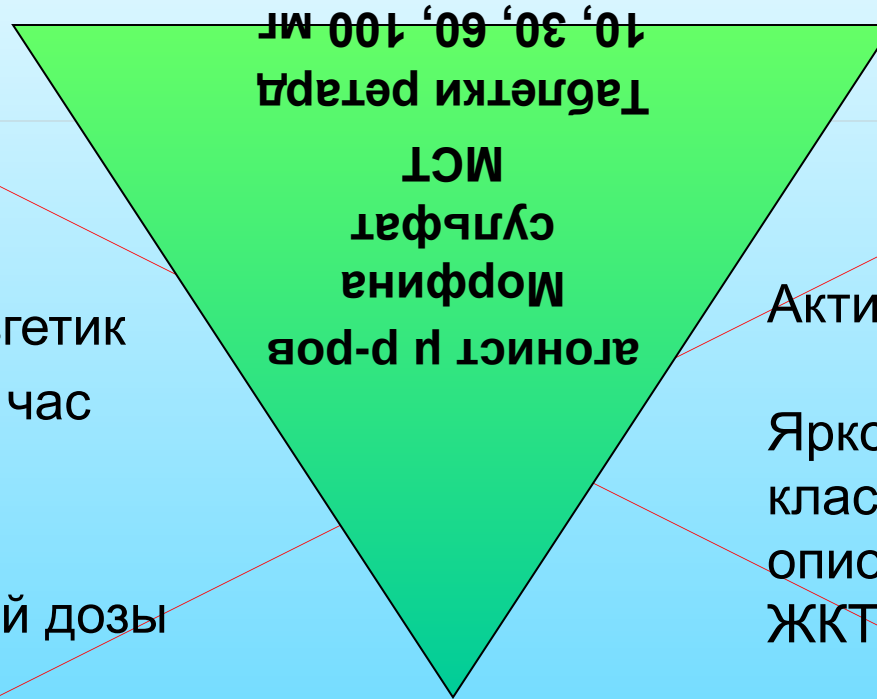
3-я ступень – СИЛЬНАЯ БОЛЬ

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Опиоидные агонисты (μ-агонисты)		Частичные агонисты	Смешанные агонисты- антагонисты	Антагонисты
Промедол	0,3	Бупренорфин 30	Пентазоцин 0,3	Налоксон 0,01
Просидол	0,3		Налбуфин 0,5	
Оmnopон	0,5		Буторфанол 3,5	
Морфин	1,0			
Фентанил	100,0			

Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М.,
«Хронический болевой синдром в онкологии» М.Медицина, 1998, 178 с.

МОРФИН



достоинства:

Сильный анальгетик
Аналгезия 8-12 час

Нет «потолка»
анальгетической дозы

Управляемая
аналгезия, возможность
быстрого подбора
анальгетической дозы

недостатки:

Активные метаболиты

Ярко выраженные
классические для
опиоидов ПЭ (особенно
ЖКТ-ассоциированные)

Гистаминоподобные
реакции (бронхоспазм,
крапивница и др.)

МСТ Континус

Таблетки морфина сульфата с модифицированным высвобождением действующего вещества

10 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг

Морфин - «золотой стандарт» лечения хронического болевого синдрома

Морфин является наиболее безопасным, особо эффективным средством, известным против сильной боли... (*Melzak, Scientific American 1990; 262:2-19*)

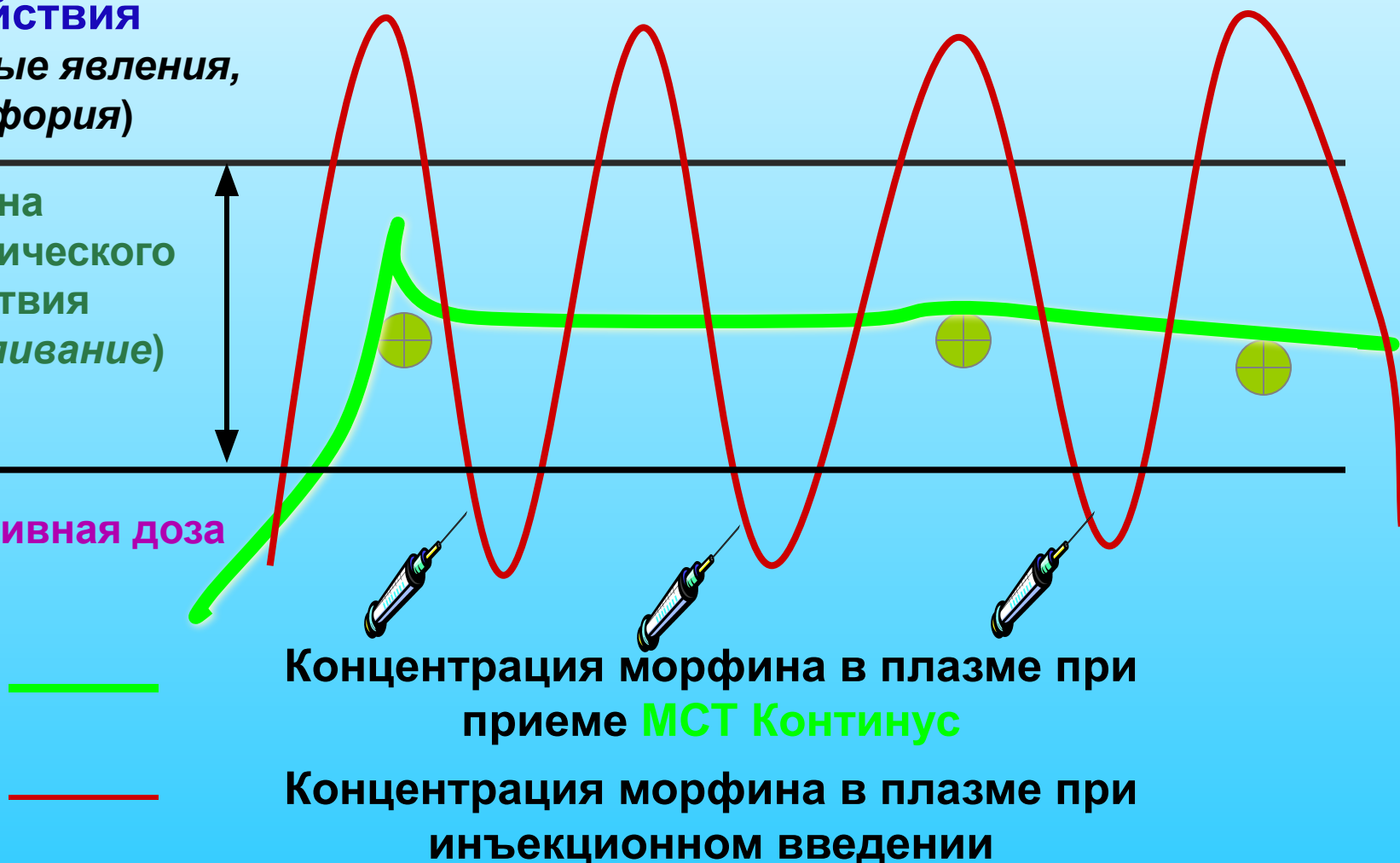
Прием морфина *per os* рекомендован ВОЗ в качестве обезболивающего средства при умеренной и сильной хронической боли

Оригинальная система высвобождения действующего вещества Continus retard обеспечивает постоянный уровень MST Continus в плазме крови в течение 12 часов

Зона токсического действия
(побочные явления, эйфория)

Зона терапевтического действия
(обезболивание)

Неэффективная доза



МОРФИНА СУЛЬФАТ (МСТ, Долтард, Скенан и др.)

таблетки ретард 10, 30, 60, 100, 200 мг
(капсулы с микросферами)

ДОЗЫ

разовая 10-200мг и более

суточная 20- 1000мг

АНАЛЬГЕЗИЯ

начало 40-60мин.

продолжительность 8-12час.

длительность терапии -*может превышать 1 год и более.*

Начальная дозировка МСТ Континус

- У пациентов, ранее не получавших наркотические анальгетики - **30 мг 2 раза в сутки**
- У пациентов весом менее 50 кг - **20 мг 2 раза в сутки**
- У пациентов, ранее получавших наркотические анальгетики, начальная доза должна быть рассчитана исходя из **таблицы соответствия опиоидов**

Схема дозирования МСТ Континус

В случае необходимости доза препарата увеличивается до достижения полного обезболивания в течение 12 часов без изменения интервала между приемами

Недостаточная доза МСТ Континус	Новая доза МСТ Континус
30 мг 2 раза в день	60 мг 2 раза в сутки
60 мг 2 раза в сутки	120 мг 2 раза в сутки
100 мг 2 раза в сутки	200 мг 2 раза в сутки
200 мг 2 раза в сутки	300 мг 2 раза в сутки

Преимущества МСТ Continus

Высокая анальгетическая эффективность

*При регулярном применении обезболивающий эффект отмечается в 85-90 % случаев**

Гибкая схема дозирования

Широкое разнообразие таблетированных форм (10, 30, 60 и 100 мг) позволяет добиться оптимального результата

Обширный опыт клинического применения

Более тысячи публикаций, посвященных вопросам использования оральных форм морфина

Стандарты использования опиоидов «в пересчете на морфин»

**S.Donnelli et al. Support care cancer 2002;10:13-35.*

ФЕНТАНИЛ

100 мкг/ч

75 мкг/ч

50 мкг/ч

25 мкг/ч

12,5 мкг/ч

ТТС фентанила
с трансдермальными
рецепторами

недостатки:

Длительный подбор дозы, но он облегчается наличием различных дозировок

Не следует применять при гипертермии, гипергидрозе

Возможен контактный дерматит

достоинства:

Наиболее сильный анальгетик

Стабильный контроль боли (72 ч.)

Нет «потолка» анальгетической дозы

Наркогенный потенциал ниже, чем у истинных опиатов

Неактивные метаболиты

Реже, чем истинные опиаты вызывает расстройства функции ЖКТ (спазм сфинктера Одди, запоры)

Широкая линейка дозировок

Фентанил идеально подходит для трансдермальной доставки

- Является высокоэффективным синтетическим опиоидом
- Легко растворим в липидах
- Имеет низкий молекулярный вес

Пластырь Фендивия

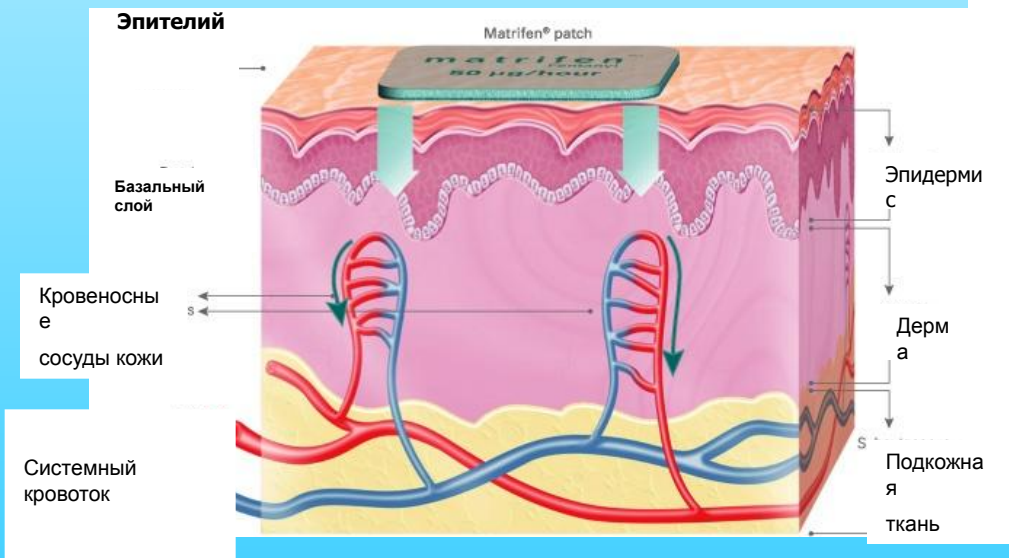
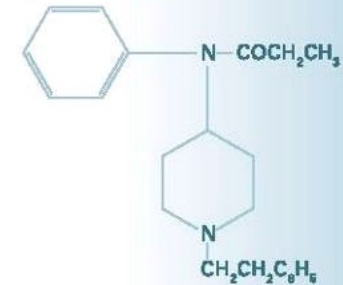


Рисунок 3. Фентанил

Молекулярная формула Фентанила



История возникновения трансдермальных систем

- Фентаниловые пластыри впервые стали использоваться в 1990-е гг. и были быстро приняты в практику для лечения хронической боли.
- Пластыри используются в различных дозировках представляют собой эффективный, минимально инвазивный и удобный метод обеспечения продолжительного обезболивания на период до 72 часов.

Виды трансдермальных систем

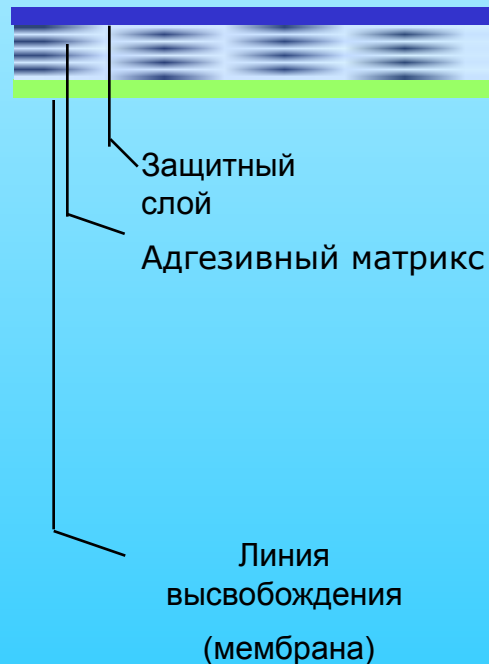
Мембрана - резервуар
(резервуар с жидким
веществом)

1-е поколение



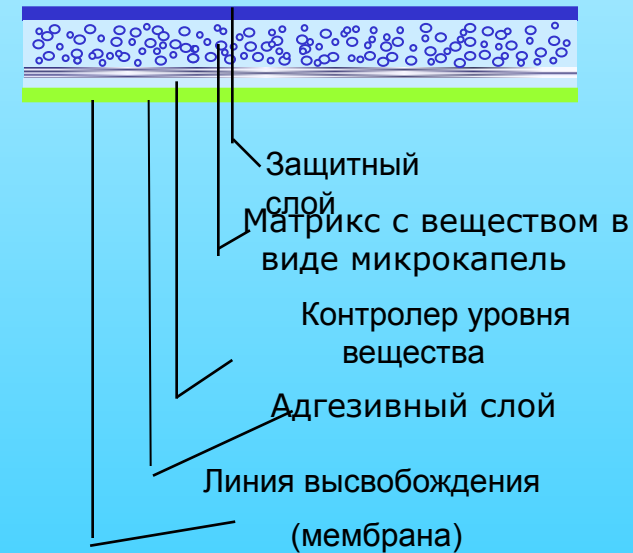
Матрикс

2-е поколение



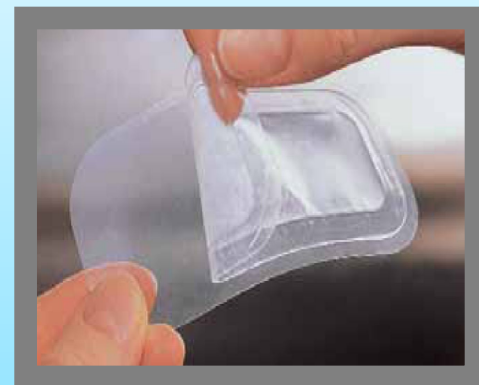
Фендивия
(мембрана+ матрикс
с веществом в виде капель)

3-е поколение



Типы трансдермальных терапевтических систем с фентанилом

*** Фентанил –
трансдермальная
терапевтическая система
резервуарного типа**



ДЮРОГЕЗИК

*** Фентанил –
трансдермальная
терапевтическая система
матричного типа**



**ДЮРОГЕЗИК
МАТРИКС**

Дюрогезик® МАТРИКС ТОНКИЙ, ГИБКИЙ ПРОЗРАЧНЫЙ



Дюрогезик® МАТРИКС



**ТОНКИЙ, ГИБКИЙ
ПРОЗРАЧНЫЙ И НЕЗАМЕТНЫЙ НА КОЖЕ**

Фендивия



- Фендивия может быть использована пожилыми пациентами и ухаживающими лицами не имеющими медицинской подготовки
- пластырь следует наносить на плоскую поверхность неповрежденной кожи туловища или верхних отделов рук

БУПРЕНОРФИН

Антагонист к рецепторам
μ-рецепторов
Частичный агонист
35, 52, 5, 70 мкг/кг
бупренорфина
ТТС

достоинства:

Сильный анальгетик

Универсальный анальгетик

Пролонгированное действие
ТТС – 72 часа

Наркогенный потенциал ниже,
чем у истинных опиатов

Реже, чем истинные опиаты
вызывает расстройства
функции ЖКТ (спазм
сфинктера Одди, запоры)

недостатки:

Терапия умеренно-сильной
боли: «потолковый эффект»
анальгезии - 3,2 мг/сут

Противопоказан при
печеночной недостаточности

Не следует применять при
гипертермии, гипергидрозе

Возможен контактный дерматит

Длительный подбор
эффективной дозы



Дозировки Транстека

35 мкг/ч 52.5 мкг/ч 70 мкг/ч

Содержание (мг)	20	30	40
Площадь, содержащая активное вещество/см ²	25	37.5	50
Скорость высвобождения(мкг/ч)	35	52.5	70
Суточная доза (мг)	0.8	1.2	1.6

Максимальная доза ТТС Транстек 140мкг/ч (2 пластыря по 70 мкг/ч)



ТТС ТРАНСТЕК 52,5 мкг/ч

3-я ступень – СИЛЬНАЯ БОЛЬ

Активное вещество	Применяемые формы	Анальгетический потенциал
морфин	Ампулы, таблетки продленного действия	1
бупренорфин	Таблетки сублингвальные, трансдермальная терапевтическая система	30
Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система	100

Европейские рекомендации терапии онкологической боли

Способ введения	препарат	частота	Лекарств форма
Per/os	фентанил	По /треб	Таб, р-р, спрей
	гидромофон	4 ч, Замедл. 12ч	Капсулы Капсулы
	метадон	Спец.	Табл, р-р
	морфин	4ч Замедл. 12ч Замедл. 24ч	Табл, р-р Табл, капс, гран Капс
	оксикодон	4-6ч Замедл. 12ч	Капс, р-р Табл

Европейские рекомендации терапии онкологической боли

Способ введения	препарат	частота	Лекарств форма
per/rectum	морфин	24ч	Свечи
трансдермальный	фентанил	3 сут	Пластырь матрикс
	бупренорфин	3 сут 7 сут	Пластырь матрикс

Opioids and driving ability

Is there an answer to this dilemma?

Dr Ans Vielvoye-Kerkmeier, Anaesthesiologist and Pain Clinician, Pain Relief Unit, Leiden University Medical Centre (LUMC), Leiden, The Netherlands

Driving while on legal and illegal drugs is a complex issue. It is known that many drugs can affect the central nervous system (CNS) and are a potential cause for impaired driving ability. However, the response to drugs differs greatly between individuals.

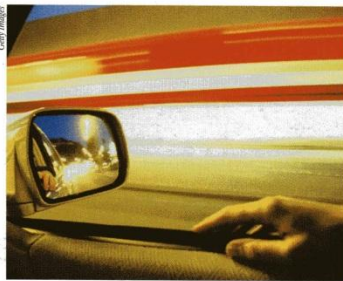
Opioids are a cornerstone of the management of acute, postoperative and chronic pain. Many patients suffering from chronic, intractable malignant and/or non-malignant pain experience a better quality of life when taking opioids. Apart from multiple side effects, patients may develop tolerance during long-term treatment. Occasionally the patient may suffer from varying degrees of cognitive impairment and psychomotor performance, which may occur in the first hours or days after starting treatment.

Laws relating to an individual's ability to drive are not the same in every country. For example, in The Netherlands, the law stipulates that individuals are forbidden to drive a motor vehicle when taking drugs such as opioids, while in Germany, it is not illegal to drive whilst taking opioids, but the patient should be on a stable dose and feel confident enough to drive, having first consulted their physician. In France, drivers involved in fatal accidents are routinely checked for illicit drug use.

The physician's dilemma

Driving is an important aspect of modern living and contributes considerably to an independent lifestyle. What answer should a doctor give to the question: *'On this stable dose of opioids I feel better, sleep better. I am neither in pain nor sleepy while driving my car. So, why can't I drive to my friends' houses and come out of my social isolation?'*

What about the doctor's dilemma regarding the possibility of an accident? Does the answer given confer responsibility? Such concerns have previously been identified as barriers to



the appropriate prescription of opioids for pain management. In many cases, physicians have avoided the issue entirely, leaving patients to make their own decision.

Is there any published guidance?

The literature seems to have produced contradictory outcomes. In June 2003, Fishbain published a review article (*J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 559-577) of 209 papers to find answers to the following question: *'Do opioids affect the driving abilities of patients who are on stable doses of opioids or who would be presumed to have developed some tolerance to the sedative effects of opioids?'*

Most studies showed that after chronic administration, opioids do not impair psychomotor abilities, a finding that was considered to be robust and consistent. However, the finding that opioids do not affect cognitive function was considered to be inconsistent. Moreover, the review concluded that, in comparison to the general population, patients receiving chronic use of opioids do not have a greater incidence of motor vehicle violations and/or accidents. Of these studies, 75 per cent indicated that chronic opioids did not

impair driving performance, ie strong and consistent evidence. Some differences may be related to the make-up of the different study groups (eg methadone-maintained versus chronic cancer or non-malignant pain patients) or to the level of uncontrolled pain, educational levels of the patients and the state of the disease.

The overall outcome of the Fishbain review indicates that many drugs, including opioids, affect the CNS and are, therefore, a potential cause of impaired driving ability. However, it has been found that an opioid will have a less pronounced, acute effect when a patient has been using the same daily dose for weeks or months. Therefore, under certain conditions, patients stabilised on long-term opioid therapy are able to drive safely.

It would be sensible for the physician to explain the outcome of these studies to the patient. Whether a patient chooses to drive would then be based on this information and their own personal decision.

Advice for the patient could include:

- Do not drive if it is illegal.
- Do not drive for several days after beginning opioid treatment or after having an increase in dose.
- Do not drive if drowsy and discuss problems with the doctor as soon as sedation or other symptoms occur.
- Do not use opioids (or any illicit drugs) just before driving.
- Do not drive if you have taken alcohol, cannabis, antihistamines, benzodiazepines, antidepressants, major tranquilizers, etc.

The physician can never know for certain how much the patient's ability to drive has been affected. Impairment due to drugs can vary from one person to the next as well as in the same individual over time and upon re-use.

Unlike alcohol, the concentration of opioids in the blood or other body fluids tends to be a poor indicator of cognitive impairment because the bioavailability of the different opioids is totally different. A simple test similar to that used to test alcohol levels will, therefore, not be seen in the near future.

Conclusion

The question of whether to drive remains a decision for the patient after adequate discussion with their physician; it is also an issue to be examined by physicians and governmental health authorities. Additional well-controlled studies are required in order to answer definitively the question of whether chronic opioids affect the driving skill of a patient.

The question of whether to drive remains a decision for the patient after adequate discussion with their physician



Dr Vielvoye-Kerkmeier: The physician can never know for certain how much the patient's ability to drive has been affected

Советы пациенту могут быть следующими:

- Не садитесь за руль в течение нескольких дней после начала опиоидной терапии или после увеличения дозы
- Не садитесь за руль, если вы чувствуете сонливость
- Не принимайте опиоиды непосредственно перед вождением
- Не водите машину, если вы приняли алкоголь, антигистаминные, бензодиазепины, антидепрессанты, транквилизаторы и т. д.

Вывод:

Водить машину или нет, остается решением самого пациента после адекватной консультации с врачом; это является предметом изучения для терапевта и руководителей здравоохранения. Требуются дополнительные, достоверные исследования, чтобы окончательно ответить на вопрос, влияют ли опиоиды при постоянном применении на способность к вождению у пациентов

Медицинское потребление наркотических анальгетиков
(в пересчете на морфин, в кг на 1млн пациентов в год в 2002 г.)

страны	кг/на 1 млн. пациентов в год
Канада	57,9
США	31,0
Западная Европа	34,2
Вост. Европа	4,2
Страны Балтии	2,3
Россия	0,5

Руденко А.В. «Организационно-экономические аспекты управления фармацевтической промышленностью при производстве наркотических средств». Автореф. канд. дисс. , Москва, 2003



Principles of Analgesic Use in
the Treatment of Acute Pain
and Cancer Pain

Fifth Edition

AMERICAN PAIN SOCIETY

For children and other patients weighing less than 40 kg, 0.1 mg of naloxone should be diluted in 10 mL of saline to make a 10 µg/mL solution, administered at a rate of about 0.5 µg/kg every 2 minutes.

Prior to naloxone administration in comatose patients, place an endotracheal tube to prevent pulmonary aspiration. Central nervous system depression may be due to underlying disease, not opioid, per se. Recent studies indicate naloxone is often administered inappropriately to cancer patients who have experienced altered mental status unrelated to a primary opioid overdose, with the consequence of precipitating withdrawal and the return of pain (Manfredi et al., 1996).

e. Use an administration route that minimizes drug concentrations at the site producing the side effect.

In patients with partial bowel obstruction possibly related to opioid-induced ileus, the subcutaneous, intravenous, or transdermal routes may be preferable to the oral route, which produces high opioid levels in the stomach and intestinal wall. As discussed on pages 24–27, intraspinal administration of opioids can be used to minimize the drug levels at brainstem sites mediating sedation, nausea, and vomiting.

8. Do not use meperidine (Demerol, pethidine) because of neurotoxicity risk, and be aware of the potential hazards (most notably, psychotomimetic effects) of mixed agonist-antagonists, especially pentazocine (Talwin).

Normeperidine, a metabolite of meperidine, is a CNS excitotoxin that produces anxiety, tremors, myoclonus, and generalized seizures when it accumulates with repetitive dosing (Kaiko et al., 1983). Oral meperidine should not be used, as it undergoes extensive first-pass metabolism, decreasing analgesic efficacy while producing extensive amounts of normeperidine relative to the analgesic dose delivered. Patients using meperidine for more than 48 hours, those with preexisting renal or CNS disease, and those receiving doses greater than 600 mg/24 hours are at especially high risk of normeperidine toxicity. Naloxone does not reverse, and may even exacerbate, this hyperexcitability. Meperidine should not be used to treat patients with sickle-cell disease. These patients may have renal disease and a low seizure threshold, and they are particularly at risk for normeperidine-induced seizures (Tang et al., 1980; Benjamin et al., 1999). A potentially lethal hyperpyrexia syndrome with delirium can occur if meperidine is given to patients receiving monoamine oxidase inhibitors (Browne and Linter, 1987).

Mixed agonist-antagonist opioids (i.e., pentazocine [Talwin], nalbuphine [Nubain], and butorphanol [Stadol]), produce analgesia by binding to κ opioid receptors, but antagonize the action of morphine-like agonists at the μ receptor (Jaffe and Martin, 1990). A fourth agonist-antagonist dezocine (Dalgan) was discontinued in the United States in 1999. The antagonist actions of these mixed

opioids lessen both the analgesic and respiratory depressant effects seen at higher doses. The mixed agonist-antagonist opioids have dose ceiling effects that limit ability to titrate doses. All are available as parenteral dosage forms. In the United States, pentazocine also is available in an oral preparation, and butorphanol in a nasal spray. Apart from a possibly lessened risk of respiratory depression and fewer regulatory controls, there is no convincing evidence agonist-antagonists offer any advantage over the morphine-like agonists in the treatment of acute pain and cancer pain (Hoskin and Hanks, 1991). Clinicians should be aware of several potential hazards. Pentazocine, and, to a lesser extent, butorphanol, may cause confusion and hallucinations, especially in elderly patients and patients with renal impairment. Any mixed agonist-antagonist, as well as the partial μ agonist buprenorphine (Buprenex), may cause acute opioid withdrawal when given to patients taking chronic morphine-like agonists. A sublingual preparation of buprenorphine is now available for opioid maintenance and withdrawal.

9. Do not use placebos to assess the nature of pain.

An analgesic effect from a placebo such as an injection of saline solution does not provide any useful information about the genesis or severity of pain. Many patients who have a documented organic basis for their pain obtain temporary relief from a placebo. The deceptive use of placebos and the misinterpretation of the placebo response to discredit patients' pain reports are unethical and should be avoided.

10. Monitor for the development of tolerance and treat appropriately.

Tolerance is a state of adaptation in which exposure to a drug induces changes that result in a diminution of one or more of the drug's effects over time (Savage et al., 2001). Tolerance to opioid-induced respiratory depression, somnolence, and nausea typically occurs to some degree within a few days of starting regularly scheduled therapy. Tolerance to analgesia commonly occurs in the first days to week or two of therapy, but is relatively uncommon after that. Patients who have remained comfortable on a consistent dose of opioid and then experience an increase of pain should be evaluated for progressive disease, new pathology, skipped doses, or other pain causes.

Tolerance to opioid-induced constipation does not occur, and necessitates the use of stimulating laxatives for most patients taking opioids chronically (Lipman and Jackson, 2003).

11. Expect physical dependence and prevent withdrawal.

Physical dependence is not addiction and it occurs with many classes of medications, including steroids and antihypertensive agents. Many patients confuse

Table 6. Opioid Analgesics

Generic Name	Brand Names	Metabolism	Metabolites	Half life	Possible Positive Lab Tests	Metabolites Responsible
Codeine		Liver, 24–89% • Glucuronidation • CYP2D6*-O-demethylation to morphine • CYP3A-N-demethylation to norcodeine	Conjugated codeine (32–46%) Morphine (active) & Normorphine (5–13%) Norcodeine (active 10–21%) Hydrocodone	2.5–3.5 h	Morphine Hydrocodone	Morphine, Normorphine Hydrocodone, Norcodeine
Fentanyl	Actiq (oral transmucosal lozenge) Duragesic (transdermal patch) Sublimaze (injection)	Liver • CYP3A4-N-dealkylation to norfentanyl and other inactive metabolites	Despropionyl/fentanyl (main metabolite) Norfentanyl	IV–219 min Transmucosal–7 h Transdermal–17 h		
Hydrocodone	in Hycodan, Lortab, Norco, and others	Liver • CYP450 system–hydromorphone • O-demethylation • N-dealkylation • 6-keto-reduction	Hydromorphone (active 4%) Norcodeine (active) 6-beta-hydrocodol (active) & 6-alpha-hydrocodol (active 3%) 6-beta-hydromorphol (active) & 6-alpha-hydromorphol (active 0.1%) Norhydrocodone (5%)	3.8–4.5 h	Hydromorphone Codeine	Hydromorphone Norcodeine
Hydromorphone	Dilaudid	Liver • Conjugation	Dihydroisomorphine & Dihydromorphine (30%)	2.5 h		
Meperidine	Demerol	Liver	Normeperidine (active 16%) Normeperidinic acid (active 23%) Meperidinic acid (active 42%)	Parent–3.2-3.7 h Normeperidine–24-48 h		
Methadone	Dolophine	Liver	N-demethylated derivative	23 h		
Morphine	Avinza Duramorph MS Contin MSIR Kadian Oramorph-SR Roxanol	Liver • N-demethylation, N-dealkylation, O-dealkylation, conjugation and hydrolysis	Codeine (active) (trace) Morphine-3-glucuronide (inactive 75%) Morphine-6-glucuronide (active 5–15%) Morphine ethereal sulphate (trace) Normorphine (active 1%)	1.5–4.5 h	Codeine	Codeine, Normorphine
Oxycodone	OxyContin OxyFAST Roxicodone in Percocet in Tylox	Liver • Conjugation • CYP2D6	Noroxycodone (active) Oxymorphone (active) Conjugates (20–43%)	IR– 3.2 h SR–4.5-8 h		

* Genetic polymorphism of this enzyme occurs.

CYP—cytochrome P450 enzyme system with isoenzyme designations e.g., 2D6, 3A4, etc.

IR —Immediate release

SR—Sustained release

Possible lab interactions due to metabolites

Промедол не должен применяться при терапии хронической боли !

- нейротоксичность метаболитов (нормеперидина), что оговорено в ряде зарубежных руководств, где разрешенная продолжительность терапии этим препаратом не превышает 2-3 дней

Промедол не должен применяться при терапии хронической боли !

- недостаточной продолжительностью действия
- недостаточная анальгетическая эффективность:

анальгетический потенциал промедола составляет 0,3 от потенциала морфина, поэтому инъекции промедола эффективны не более 2-4 часов при тяжелой онкологической боли.

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)

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

Лекарственные препараты для лечения нейропатической боли:

- Специальные средства
- Опиоидные анальгетики

Специальные средства

- Габапентин
- Прегабалин
- Местные анестетики

Версатис местный анестетик в виде трансдермальной терапевтической системы

Schematic figure of lidocaine patch



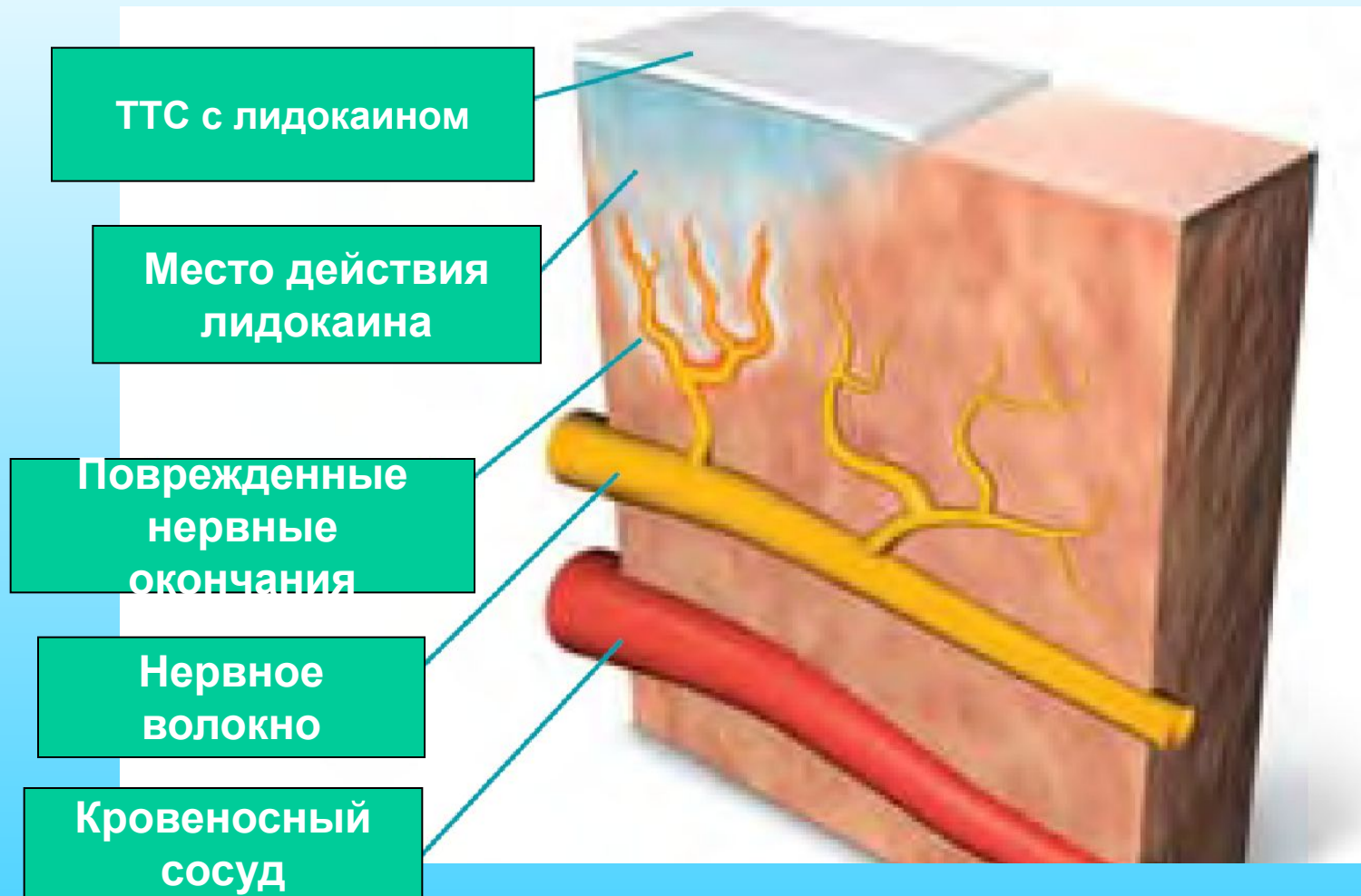
Трансдермальная терапевтическая система состоит из 3 слоёв:

а- защитная пленка – обеспечивает защиту от высыхания и досрочного высвобождения лекарственного вещества при хранении

б- гидрогель на клейкой основе, содержащий 5% лидокаин обеспечивает прилипание пластины к поверхности кожи, постепенное высвобождение лидокаина и проникновение его в кожу

с- нетканая основа – на которой расположен гидрогель с лидокаином.

Как Версатис борется с болью?



Действует только местно, не проникая в системный кровоток

Как применять Версатис?



Способ применения и дозы:

- Препарат должен быть наклеен на **не повреждённую** кожу, чтобы покрыть болевую поверхность
- ТТС может находиться на коже в течении 12 часов, затем её снимают и делают 12-часовой перерыв
- одновременно можно наклеивать до 3 пластин
- **Спрашивать пациента об отсутствии аллергии на лидокаин**

Версатис безопасно назначать удобно применять

Алгоритм терапии хронической боли

- **Выявление типа болевого синдрома**
- **Оценка интенсивность болевого синдрома**
- **Оценка физического и психического состояния пациента (сопутствующие патологии, возраст и т. д.)**
- **Выбор оптимального неинвазивного препарата**
- **Мониторинг эффективности анальгетической терапии и ее коррекция**
- **Профилактика и коррекция побочных эффектов**

"primum non nocere"





компрессия ветвей плечевого сплетения
конгломератом метастатически измененных подмышечных лимфоузлов



9 9 2005



Лучевое поражение слизистой вульвы



- ❑ лучевое повреждение ключицы, длительно существующий ХБС



НБС в результате осложнения фотодинамической терапии и лимфостаза



- ☐ Сдавление или прорастание опухолью нервных структур
- ☐ Орофациальный болевой синдром

хирургическая травма нервов



Районная поликлиника:

- обезболивание пациентов паллиативного профиля с применением наркотических средств в амбулаторных условиях осуществляется по месту фактического проживания пациента.

- При осуществлении первичной медико-санитарной и паллиативной медицинской помощи в учреждении назначение и выписка наркотических обезболивающих средств осуществляется медицинским работником единолично, согласно приказу Минздрава России от 30 июня 2015 года №386н «О внесении изменений в приложения к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 года №1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

Последовательность действий для пациента с болью

- Пациент или его доверенное лицо обращается в поликлинику или вызывает врача на дом.
- Медицинский работник осматривает пациента, назначает препарат и выписывает рецепт.
- Заведующий учреждением ставит круглую печать на рецептурном бланке.
- Поликлиника регистрирует пациента с хроническим болевым синдромом и списки передает в соответствующую аптеку по месту проживания пациента.
- Пациент или его доверенное лицо получает лекарственный препарат в аптеке по льготному или обычному рецепту.
- Рецепты, выписанные на рецептурном бланке формы №107/у-НП, действительны в течение 15 дней со дня выписки.
- Медицинские работники не имеют права требовать использованные упаковки от наркотических обезболивающих препаратов, ампулы и пластыри при выписке повторного рецепта (ст. 5 ФЗ №501 от 31.12.2014).

Действия сотрудников скорой медицинской помощи*

- При усилении болевого синдрома (при прорыве боли) у человека, который получает паллиативную помощь, обезболивание могут провести сотрудники бригады скорой помощи.
- Если по каким-либо причинам пациент не может самостоятельно провести обезболивание, медицинские работники бригады скорой помощи обязаны произвести обезболивание средствами пациента, полученными по рецепту поликлиники.
- Если сильный болевой синдром не снимается ненаркотическими обезболивающими препаратами, то обезболивание производится наркотическими средствами бригады скорой помощи в рамках оказания скорой медицинской помощи в неотложной форме.
- Бригада скорой помощи делает запись о проведении обезболивания в карте вызовов, заведующий подстанцией информирует руководство территориальной поликлиники для принятия решения об обеспечении пациента наркотическими средствами и проведения дальнейшего планового обезболивания в установленном порядке.

*Подпункт «б» пункта 73 Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, утвержденный приказом Минздрава России от 20.06.2013 г. №388н.

Боль терпеть нельзя

- Телефон горячей линии Росздравнадзора по обезболиванию
- 8 (800)500-18-35
- Телефон главного внештатного специалиста по паллиативной помощи России
- 8 (495) 245-76-11
- 8 (499) 245-59-69



высокие уровни цитокинов (IL-1 и TNF) выявлены именно в подгруппе пациентов с сильными болями, а не в группе с безболевогой формой процесса. При этом терапия таломидом снизила на 90% выброс TNF и значительно уменьшила боль у людей с Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JA. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and inter-leukin-1 beta during leprosy reactional states. Clin Exp Immunol 1991;84:103-8

пациенты с безболезненными невропатиями имели более высокие уровни провоспалительных и болеутоляющих цитокинов IL-4 и IL-10. Uceyler N, Rogausch JP, Toyka KV, Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. Neurology 2007;69:42-9.

Доказано, что цитокины являясь медиаторами воспаления, воздействуют и периферической центральной нервной системе обеспечивая обоюдный обмен информацией между иммунной системой и нервной системой C. Sommer. "The Role of Cytokines in Pain" 12th World Congress on Pain. IASP Press Seattle 2009. pp 95-113

Эти результаты исследования указывают на бифазный эффект IL-1 β на ноцицептивные пороги: более низкие дозы, вызывали гипералгезию, а более высокие - анальгезию. Schäfers M, Schäfers M, Sorkin L. Effect of cytokines on neuronal excitability. Neurosci Lett. 2008 Jun 6;437(3):188-93. Epub 2008 Mar 22.

Исследования последних лет дают основания считать, что антагонисты эндотелинов и их рецепторов могут быть полезными не только в блокировании раковой боли, но и сдерживании роста и метастазирования опухоли. Hans G, Hans G, Deseure K, Deseure K, Deseure K, Deseure K. Endothelin-1-induced pain and hyperalgesia: a review of pathophysiology, clinical manifestations and future therapeutic options. J Neuroinflammation. 2008 Apr;42(2):119-32. Epub 2008 Jan 14.

Клинические исследования показали взаимосвязь между сильной болью у больных раком простаты экспрессией уровня эндотелинов. Neuropeptides. 2008 Apr;42(2):119-32. Epub 2008 Jan 14. Lalic M, Lalic M, McNeel DG, Lalic M, McNeel DG, Wilding G, Wilding G, Liu G, Liu G. Endothelin receptor antagonists in cancer therapy. Cancer Invest. 2007 Dec;25(8):785-94.

В 1990 году были проведены исследования с использованием таломидомидом, известного в то время как ингибитор TNF, которые показали значительное снижение степени гипералгезии и гипералгезии на модели хронической нейропатической боли у крыс Sommer C, Marziniak M, Myers RR. The effect of thalidomide treatment on vascular pathology and hyperalgesia caused by chronic constriction injury of rat nerve. Pain 1998;74:83-91. Vogel C, Stallforth S, Sommer C. Altered pain behavior and regeneration after nerve injury in TNF receptor deficient mice. J Peripher Nerv Syst 2006; 11:294-303.

<http://www.iasp-pain.org/GlobalYear/CancerPain>





- **Welcome to IASP**
- **Vision Statement:** Working together for pain relief throughout the world
- **Mission:** IASP brings together scientists, clinicians, health care providers, and policy makers to stimulate and support the study of pain and to translate that knowledge into improved pain relief worldwide.
- Founded in 1973, IASP is the world's largest multidisciplinary organization focused specifically on pain research and treatment. IASP currently has more than 7,000 members from 108 countries and in 70 chapters.
- **Important News:**
- **Announcing:** October 20, 2008, marks the launch of the **Global Year Against Cancer Pain**. Built around the theme of “Raising Awareness • Improving Treatment • Growing Support,” this 2008-2009 campaign aims to provide a voice to millions of patients around the world who experience cancer-related pain and suffering. ([more information](#)) **Glasgow Congress a Resounding Success:**

•

With 6,000 delegates in attendance, the 12th World Congress on Pain was a great success. There was ample opportunity for the delegates to learn about the latest in pain research and treatment and also enjoy seeing friends and colleagues.

We encourage you to post your Congress photos online to share with one another! Email your photos to GlasgowCongressPhotos@gmail.com. We encourage you to post your Congress photos online to share with one another! Email your photos to GlasgowCongressPhotos@gmail.com. The subject line of your email is the title of your photo (example: “Welcome Reception”). Use the body of your email to describe and identify the people in the photo (example: “Dr. Jones and Dr. Reebbs”). You can view everyone's Congress photos at www.flickr.com/photos/iasp/tags/2008wcp. **Proposed Taxonomy Changes:**

- The IASP Taxonomy Task Force has updated its pain terminology. To learn more about the Task Force’s work and the new terminology, [please click here](#). The IASP Taxonomy Task Force has updated its pain terminology. To learn more about the Task Force’s work and the new terminology, please click here. If you’re an IASP member and would like to participate in a discussion about the taxonomy changes, you can join the discussion forum by clicking [here](#).
- **Task Force Report:**
- The IASP Developing Countries Task Force examined the state of pain education and training in developing countries. [Summary article](#). Summary article. [Full report](#). **Now Available:**
- NEW
[Pain: Clinical Updates](#)
[Chronic Pelvic and Urogenital Pain Syndromes](#)

September 2008

Author:

Ursula WesselmannNEW

<http://www.iasp-pain.org/>



Спасибо за внимание

