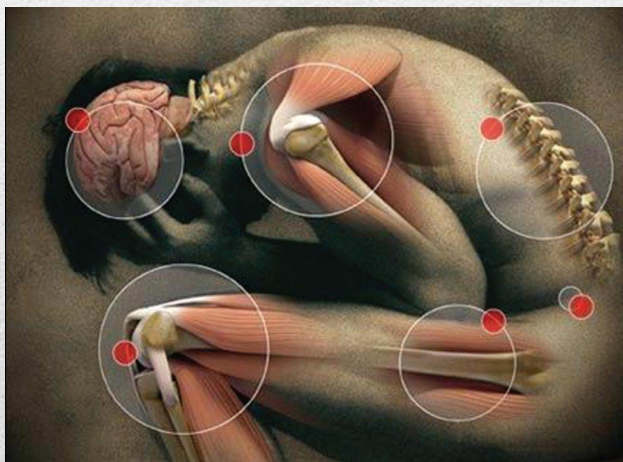


Лекарственная терапия болевого синдрома в онкологии

Выполнила студентка 1652 гр. Чомаева Эльмира М

Боль-это субъективное психо-эмоциональное состояние, связанное с повреждением ткани либо с воздействием потенциально повреждающих факторов



У онкологических больных боль не является временным ощущением, биологической защитной роли не играет и сопровождается рядом сопутствующих нарушений в организме.

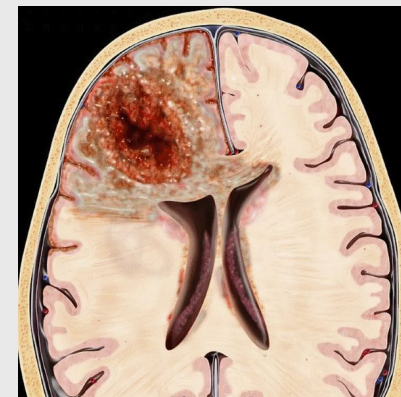
Клиническая картинка зависит от пораженного органа, конституции больного, его психики и индивидуального порога чувствительности.

Патогенез таких состояний достаточно сложен, поэтому в онкологии принято говорить о хроническом болевом синдроме

Особенности боли при раке

Боли, вызванные опухолевым ростом

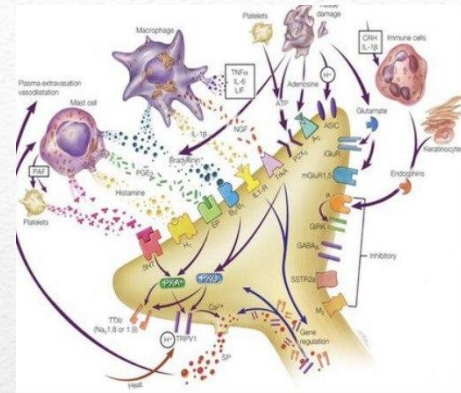
Опухолевые клетки = растут быстро сдавливая прилежащие ткани, которые чувствительны к механическим воздействиям (висцеральные боли) либо прорастают или сдавливают периферические и центральные структуры нервной системы.



Например рост опухоли внутри замкнутого пространства черепа сопровождается нарушением циркуляции жидкости, сдавлением и отеком мозга , в результате чего появление болей неизбежно

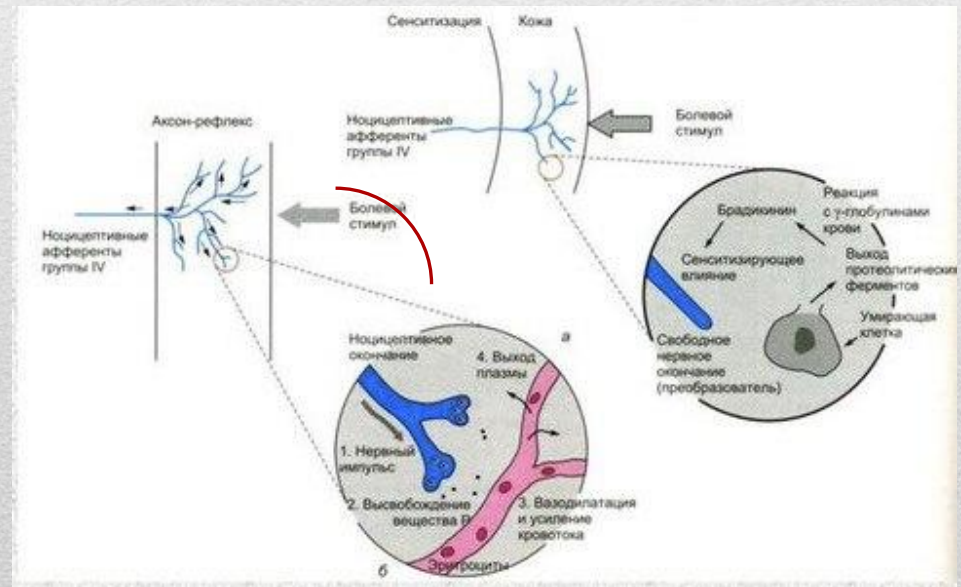
- Опухоль в процессе роста выделяет специфические аллогены:

эндотелин, простагландины и факторы некроза опухолей альфа, которые возбуждают или повышают чувствительность периферических и нервных волокон



- Опухоли выделяют ионы водорода H^+ что приводит к местному ацидозу

- Длительно существующая боль повышает сенситизацию нервной системы. Протеолитические ферменты вырабатываемые опухолевыми клетками, постоянно возбуждают и дестабилизируют сенсорную симпатическую иннервацию, что приводит к невропатической боли



Постоянно нарастающая боль в сочетании с тяжелым психологическим состоянием трудноизлечимого больного создают сложный механизм патологической боли, которая вызывает комплекс дизадаптивных реакции и представляет опасность для биологической целостности организма.

На первом этапе, в ходе разработки плана лечения боли, необходимо провести тщательный опрос пациента для того, чтобы получить точное описание болевого синдрома.



Классификация

В современных зарубежных монографиях в зависимости от принципа, положенного в основу классификации описаны следующие виды онкологической боли.

По этиологии:

Боль вызвана
непосредственно
опухолью

Боль в результате
противоопухолевой
терапии

Боль как следствие
общей слабости

Патофизиологическая классификация

Висцеральные

боли в области брюшной полости без четкой локализации, длительные, ноющие. Например, болезненные ощущения в области спины при раке почек..

Соматические

- боли в связках, суставах, костях, сухожилиях: тупые, плохо локализуемые. Для них характерно постепенное наращивание интенсивности. Появляются на поздних стадиях рака, когда метастазы образуются в костной ткани и вызывают поражение внутренних сосудов.

Невропатические

боли, вызванные нарушениями в нервной системе. Например, давлением опухоли на нервные окончания или их повреждением. Такой тип ощущений вызывает также лучевая терапия или проведенная хирургическая операция.

Психогенные

боли без физических поражений, связанные со страхом, депрессией, самовнушением пациента. Появляются в результате сильных эмоциональных переживаний и не поддаются лечению обезболивающими средствами.

По локализации:

Вертебральная и
корешковая боль

Абдоминальная
или тазовая
боль

Боль в голове и
шеи

Боль в грудной
клетке

Боль в
конечностях,
костях

По временным параметрам:

острая

хроническая

По степени выраженности боли

слабая



умеренная



сильная

0-10 ЧИСЛОВАЯ РЕЙТИНГОВАЯ ШКАЛА БОЛИ



- Диагностика

Оценка интенсивности боли

Для ее оценки используют различные шкалы

По шкале вербальных оценок
интенсивность боли измеряется в
баллах при совместном решении врача
и пациента



По визуально-аналоговой шкале

оценку боли выполняет пациент индивидуально с помощью линейки (от 0 до 100%) пациента просят отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует степени выраженности боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет», правая – определению «нестерпимая боль»

С обратной стороны линейки нанесены сантиметровые деления, по которым врач отмечает полученное значение и делает заключение об интенсивности боли:

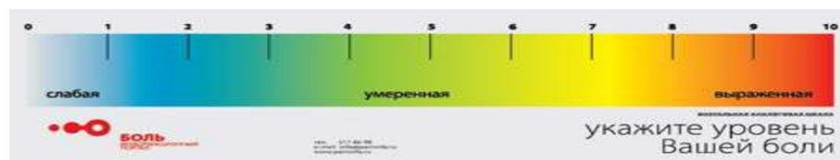
0 – нет боли

70% (>7 см) – сильная боль

100% (10 см) – нестерпимая боль

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) интенсивности боли

(0 до 100%), которую предлагают пациенту, и он сам отмечает на ней степень своих болевых ощущений



• Оценка физической активности

Оценка физической активности больных проводится по пятибалльной шкале ECOG:

- 0 – нормальная физическая активность;
 - 1 – физическая активность незначительно снижена;
 - 2 – физическая активность умеренно снижена (постельный режим – менее 50% дневного времени);
 - 3 – физическая активность значительно снижена (постельный режим – более 50% дневного времени);
 - 4 – полный постельный режим.
-

- Оценка качества ночного сна

Оценка качества ночного сна проводится с учетом его продолжительности:

- • хорошее – 6–8 часов;
- • удовлетворительное – 4–6 часов;
- • плохое – менее 4 часов.

- Оценка эффективности обезболивающей терапии

При оценке эффективности обезболивающей терапии учитываются:

- • время начала аналгезии после разовой дозы препарата;
 - • продолжительность действия разовой дозы препарата;
 - • разовые и суточные дозы основного анальгетика в динамике на этапах терапии;
 - • суточные дозы дополнительных анальгетиков;
 - • длительность (количество суток) терапии анальгетиком.
-

Оценка переносимости противоболевой терапии Оценка переносимости противоболевой терапии включает учет побочных эффектов предшествующей терапии и выявление основных побочных эффектов, связанных с приемом анальгетика: седации, головокружения, тошноты, рвоты, повышенного потоотделения, сухости во рту, головной боли, снижения аппетита, нарушения функций пищеварительного тракта (запоры, диареи), задержки мочи, общей слабости, психических расстройств.

Степень выраженности побочных эффектов оценивается по 4-балльной шкале:

0 баллов – побочные эффекты отсутствуют (отличная переносимость);

1 балл – слабые побочные эффекты (хорошая переносимость);

2 балла – умеренные побочные эффекты (удовлетворительная переносимость);

3 балла – выраженные побочные эффекты (плохая переносимость).

- **Несмотря на однозначный прогноз, больной нуждается в адекватном обезболивании с целью предотвращения действия боли на физическое, психическое и моральное состояние пациента и как можно более долгого сохранения его социальной активности.**
- Для решения этой проблемы необходимо придерживаться некоторых правил

- **Принципы терапии:**

- **1 прием анальгетиков строго по времени с соблюдением дозировки**
 - анальгетик должен вводиться регулярно с целью предотвращения, а не устранения боли после ее возникновения; применение анальгетика «по требованию» требует значительно больших доз лекарственных средств и имеет отрицательное психологическое действие; Боль намного легче предупредить, чем потом купировать. Дозу анальгетика подбирают индивидуально в зависимости от интенсивности и характера болевого синдрома, добиваясь устранения или значительного облегчения боли.
 - **2. Анальгетики применяют «по восходящей»,** то есть от максимальной дозы слабодействующего опиата к минимальной дозе сильнодействующего.
-

3.использование адъювантных средств

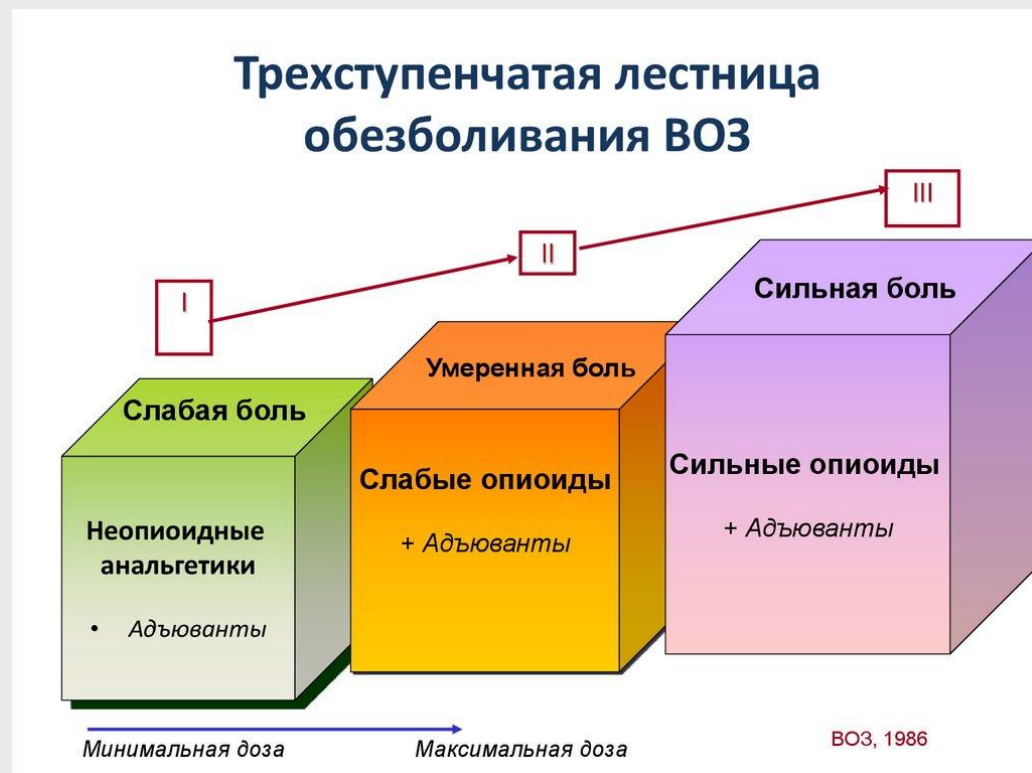
необходимо учитывать патофизиологическую основу боли (ноцицептивная или нейропатическая) и ее локализацию (висцеральная или костно-суставная) и дополнять обезболивающую терапию ко-анальгетиками (антидепрессантами, антикон-вульсантами, спазмолитиками, глюкокортикостероидами и т.д.), которые могут применяться на любой ступени обезболивания;

4. Предпочтительно применение препаратов внутрь, : предпочтение должно отдаваться пероральному способу введения анальгетика как наиболее эффективному, простому, удобному и наименее болезненному для большинства пациентов; альтернативой пероральным лекарственным формам являются суппозитории с НПВС и трансдермальные терапевтические системы опиоидов; к инъекционному способу введения анальгетиков для постоянной терапии ХБС следует прибегать в исключительных случаях при невозможности использования неинвазивных лекарственных форм

5.прием "от слабых к сильным»

подразумевает трехступенчатую схему использования анальгетиков, рекомендованной ВОЗ в 1988 г.

Переход со ступени на ступень необходимо производить только в тех случаях, когда лекарственный препарат неэффективен даже в своей максимальной дозировке



Ненаркотические анальгетики, обладают болеутоляющим, жаропонижающим, противовоспалительным и десенсибилизирующим эффектами. Эти препараты в результате выраженного противовоспалительного действия называются "нестероидные противовоспалительные средства" (НПВС)

Это группа препаратов включает в себя длинный список лекарственных средств разных типов. Однако их объединяет похожий принцип действия: происходит подавление фермента циклооксигеназы, который способствует развитию воспалительного процесса в организме.

Организмом вырабатываются 2 типа ферментов циклооксигеназы: ЦОГ-1, ЦОГ-2. Первый из них участвует в работе организма в здоровом состоянии, Второй (ЦОГ-2) вырабатывается в случаях, когда начинает развиваться воспалительный процесс. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) могут воздействовать на оба типа ферментов или только на один из них (ЦОГ-1, ЦОГ-2

Классификация НПВС по ингибированию ЦОГ-1 / или ЦОГ-2

Группа	Препараты
Преимущественно ингибиторы ЦОГ-1	Аспирин
Неселективные ингибиторы ЦОГ (стандартные или обычные)	Ибупрофен, Диклофенак, Напроксен, индометацин, ксефокам и др.
Преимущественно ингибиторы ЦОГ-2 (селективные)	Нимесулид, Мелоксикам, Набуметон.
Специфические ингибиторы ЦОГ-2	Рефекоксиб, Целекоксиб (Целебрекс).



Неопиоидные анальгетики (I ступень)

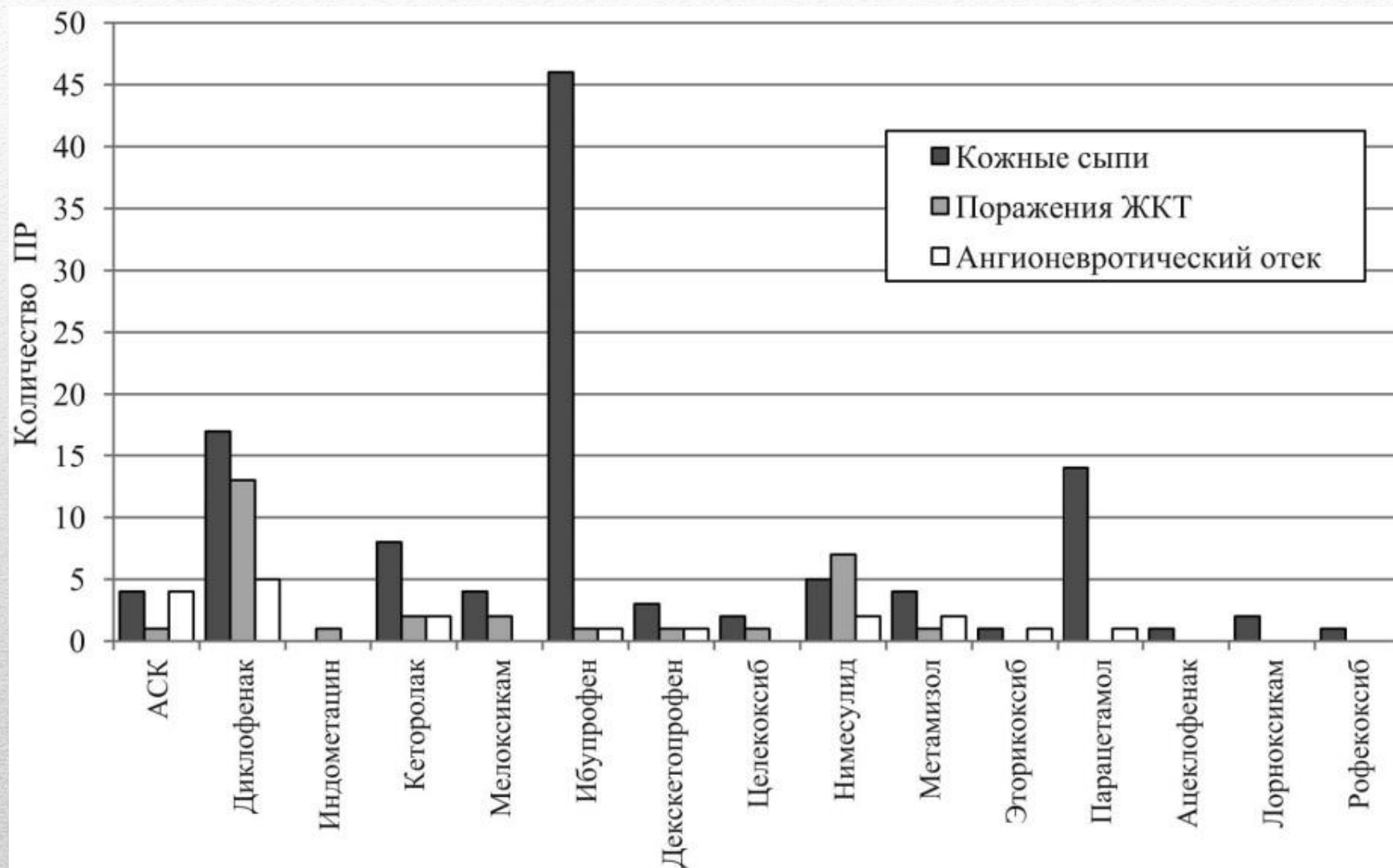
Название	Режим дозирования	Максимальная суточная доза
Парацетамол	По 500-1000мг каждые 4 ч.	4 г
Диклофенак	По 50 мг каждые 8 ч; диклофенак ретард в капсулах 800 мг каждые 24 ч	150 мг
Кетеролак	По 10-30 мг каждые 6—8 ч,	90 мг
Ибупрофен	По 200-400мг каждые 6, 8 ч. Ибупрофен ретард в таблетках- 800мг каждые 12 ч	1200мг

Лекарственные средства	Рекомендуемые дозы
Препараты с коротким $T_{1/2}$ (< 6 ч)	
Ацетилсалициловая кислота	2400–6000 мг/сут в 4–5 приемов (применяется крайне редко)
Диклофенак	75–150 мг/сут в 2 приема
Ибупрофен	1200–3200 мг/сут в 4 приема (макс. 3200 мг)
Индометацин	75–150 мг/сут в 3–4 приема
Кетопрофен	100–300 мг/сут в 2 приема
Нимесулид*	200–400 мг/сут в 2 приема
Флурбипрофен	200–300 мг/сут в 2–3 приема
Этодолак	600–1200 мг/сут в 3–4 приема
Целекоксиб*	200–400 мг/сут в 2 приема
Препараты с длительным $T_{1/2}$ (> 6 ч)	
Дифлунисал	500–1500 мг/сут в 2 приема
Мелоксикам*	7,5–15 мг/сут в 1 прием
Набуметон	1000 мг/сут в 2 (макс. 1500 мг)
Напроксен	1000 мг/сут в 2 приема
Пироксикам	10–20 мг/сут в 1 прием
Ацеклофенак	200 мг в 2 приема
Лорноксикам	8–16 мг в 2 приема

* Препараты, относящиеся к категории ингибиторов ЦОГ-2.

Препарат	Биодоступность, %	Скорость накопления максимальной концентрации в плазме крови, ч	Связывание с белками плазмы крови, %	Метаболизм препаратов, %	Время «полужизни» ($t_{1/2}$), ч	Выведение неизмененного вещества почками, %
Кислота ацетилсалициловая ¹	65–70	~ 0,4	~ 50	> 95 ¹	0,25 ¹	1–3
Индометацин	~ 98	~ 1,3	90	> 65	2–2,5	10–20
Диклофенак-натрий	~ 50	2–3	> 99	> 99	1–1,5	< 1
Ибупрофен	> 80	~ 1,6	> 99	> 99	1,5–2,5	< 1
Напроксен	99	2–4	> 99	> 95	14	< 5
Пироксикам		3–5	99	> 90	50	~ 5
Лорноксикам	100	1–2	~ 99	~ 100	~ 4	30–35
Целекоксиб	36	~ 3	~ 97	> 97	11,2	< 3

¹ Кислота ацетилсалициловая быстро превращается в организме в кислоту салициловую.

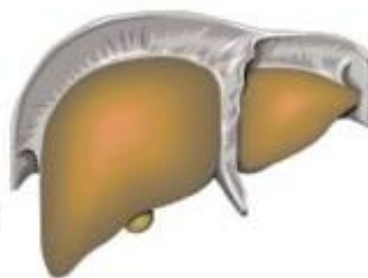


Побочные эффекты НПВП



Желудочно-кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ кровотечение/перфорация



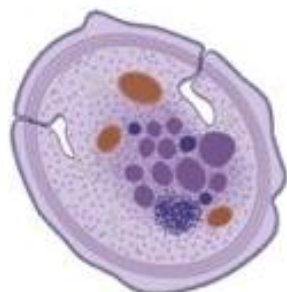
Печеночные

- ✓ повреждение печеночных клеток



Кардио-ренальные

- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ инфаркт миокарда
- ✓ инсульт
- ✓ периферические отеки



Тромбоцитарные

повышение риска
кровотечения

Почечные

- ✓ Снижение клубочковой фильтрации
- ✓ интерстициальный нефрит





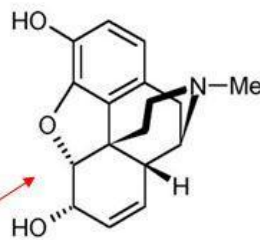
ОПИОИДЫ

Les Fleurs du mal

MEDACH.PRO

Опиоиды и опиоидные пептиды

Опиум – сок снотворного мака, содержащий около 25 алкалоидов (обезболивающее, успокаивающее, снотворное действие, эйфория).



Главный компонент – морфин (1805).

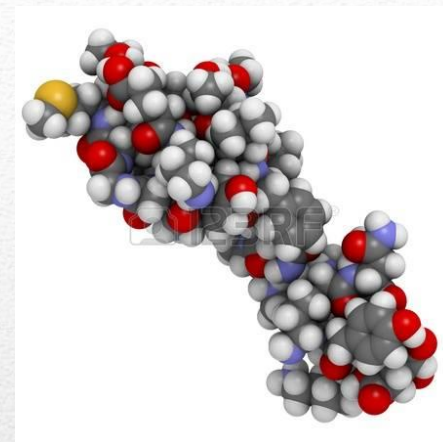
Некоторое время спустя был описан второй менее активный компонент опиума кодеин и «изобретен» диацетилморфин (героин; 1898).

70-е годы: открыты сначала **опиоидные рецепторы**, а затем – действующие на них эндогенные (внутренне присущие мозгу) медиаторы – пептидные молекулы **мет-энкефалин** и **лей-энкефалин**. Позже были открыты сходные с ними **эндорфины**, **динорфины**, **эндоморфины**.



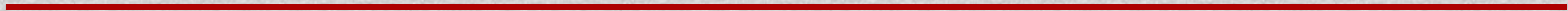
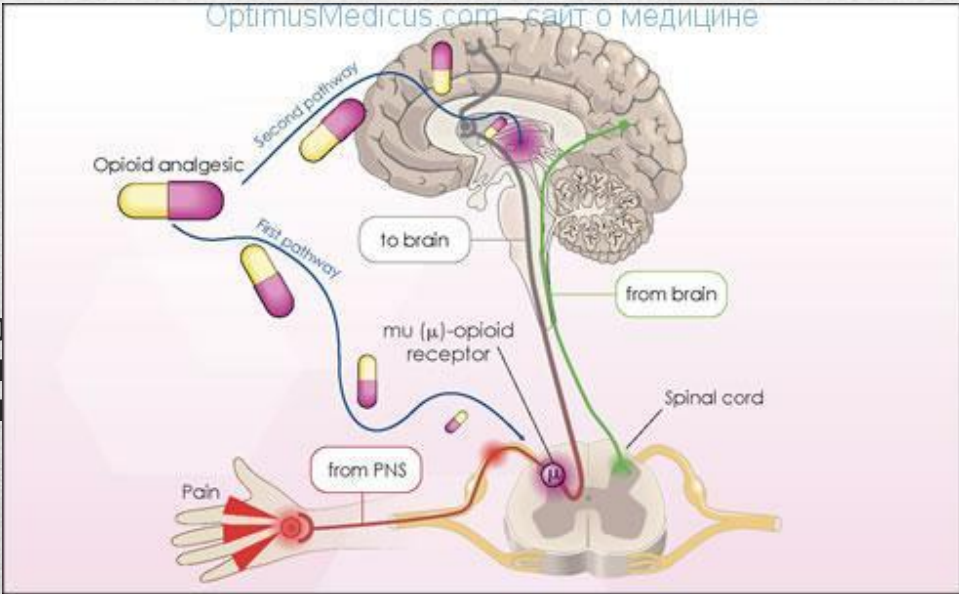
Автор
слайда –
проф.
Дубинин
В.А., МГУ

- Что такое опиоиды, человечество знало еще 4 тысячи лет назад. Известно, что в Минойской цивилизации особым почитанием пользовалась богиня, чей образ был окружен короной из коробочек опийного мака. Также опиоиды были известны и более поздним цивилизациям - Коринфу (Греция) и Афьону (Турция). Оттуда извлечение опиума из мака распространилось на Восток.
 - Надо отметить, что до середины XVII века опиоиды использовались исключительно в роли обезболивающего, а не как наркотик. А вот курение опиума в желании впасть в эйфорию стало распространяться в Китае во второй половине XVII века. Далее история наркотиков и лекарств-опиоидов развивалась следующим образом: 1804 г. - германский аптекарь Ф. Сертюрнер смог извлечь из опиума его основной действующий компонент, названный первооткрывателем "морфием" (термин "морфин" был введен несколько позже Гей-Люссаком). 1898 г. - в медицинский обиход вошли полусинтетические производные морфина, названные "героином" и "этилморфином". 1937 г. - в Германии был получен первый полностью синтетический опиоид петидин. Чуть позже был синтезирован такой же природы метадон. В Советском Союзе использовалось производное от петидина - промедол. Конец 1950-х гг. - в Бельгии был синтезирован фентанил. -
-

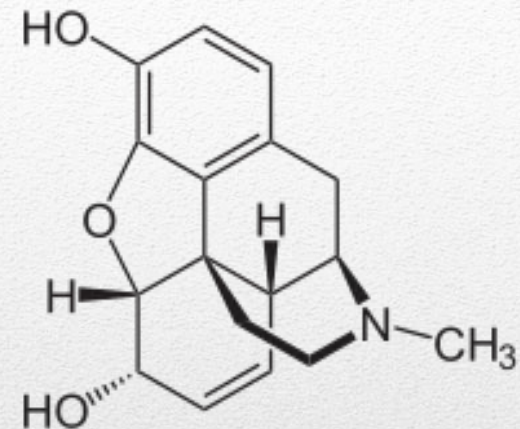


Опиоидные анальгетики устраняют боль путем стимуляции специфических опиоидных рецепторов, регулирующих передачу и модулирование боли и расположенных преимущественно в головном и спинном мозге. Они тормозят освобождение возбуждающих медиаторов из афферентных нейронов и угнетают передачу болевого импульса в дорсальных рогах спинного мозга, а на супраспинальном уровне – нарушают передачу и модулирование боли.

Опиоиды - это все синтетические и натуральные вещества, которые способны наладить связь с опиоидными рецепторами организма, которые находятся в ЖКТ и ЦНС: стимулировать и блокировать и



- Химическая структура опиоидов самая разнообразная. Самая распространенная их составляющая - это бензольное кольцо, которое соединяется пропильным или этильным "мостом" с атомом азота. Именно это обеспечивает сходство опиоидов с тирозином - аминокислотой, являющейся частью энкефалина (простейшего опиоидного пептида) и исполняющей важную роль в его взаимодействии с опиоидными рецепторами.



КЛАССИФИКАЦИЯ ОПИОИДНЫХ (НАРКОТИЧЕСКИХ) АНАЛЬГЕТИКОВ

1. Полные агонисты опиоидных рецепторов:

а) природные наркотические анальгетики (опиаты):

- морфин (μ -, κ -рецепторы)
- омнопон (μ -, κ -рецепторы)
- кодеин (μ -, κ -рецепторы)
- этилморфин (μ -, κ -рецепторы)

б) синтетические наркотические анальгетики:

- тримеперидин (промедол) (μ -рецепторы)
- фентанил (μ -рецепторы)
- метадон (μ -рецепторы)

2. Частичные агонисты опиоидных рецепторов:

- бупренорфин (частичный агонист μ -рецепторов)

3. Агонисты-антагонисты:

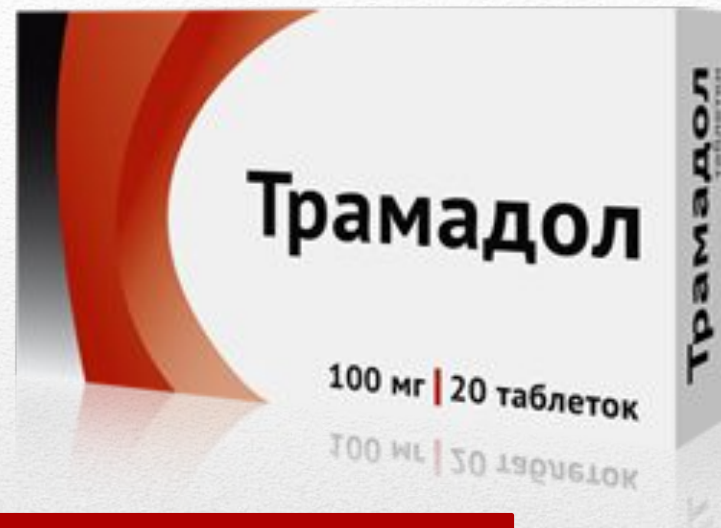
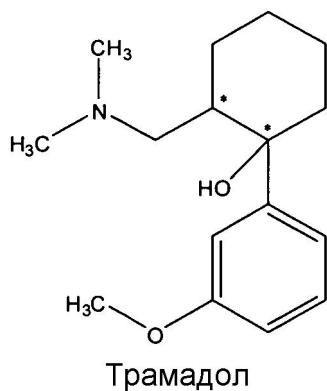
- буторфанол (стадол) (полный агонист κ -рецепторов, антагонист μ -рецепторов,)
- пентазоцин (фортрал) (агонист κ -и δ -рецепторов, антагонист μ -рецепторов)
- налбуфин (нубаин) (полный агонист κ -рецепторов, антагонист μ -рецепторов)

4. Антагонисты опиоидных рецепторов (μ -, κ - и δ -рецепторов):

- налоксон
- налтрексон

Слабые опиоиды (2ступень)

Название	Режим дозирования	Максимальная суточная доза	Особые указания
Трамадол	По 50-100мг каждые 4 ч. Трамадол ретард 100-200мг каждые 8-12 ч.	400 мг	Сродство трамадола к опиоидным рецепторам в 10 р слабее, чем у кодеина и в 6000 раз слабее, чем у морфина, при этом выраженность анальгезирующего действия всего в 5-10 раз слабее морфина
Кодеин	по 15-60 мг каждые 3-6 часов..	120 мг	Кодеин получают полусинтетическим путем из морфина. Доза кодеина в количестве 120 мг в/м или 200 мг внутрь эквивалентна дозе морфина 10 мг в/м



Достоинства



Слабо выраженные побочные эффекты опиоидов: тошнота, запоры, нет угнетения дыхания



Не приводит к зависимости



Минимальный наркотический потенциал

Недостатки



Эффективно только при умеренной боли



Максимально разрешенная доза 400 мг/сут



Анальгетический потенциал 0,05-0,1

Трамадол

■ Побочные эффекты:

- головная боль
- головокружение
- заторможенность
- снижение двигательной активности
- гипотензия
- потоотделение
- тахикардия
- сухость во рту
- запор
- судороги (в больших дозах)
- кожная сыпь

На второй ступени обезболивающей терапии можно использовать ряд комбинированных препаратов.

Название	Действующее вещество и режим дозировки
Солпадеин	8 мг кодеина +500 мг парацетамола+ 30 мг кофеина в капсулах, таблетках, таблетках растворимых. Прием каждые 4-6 ч
Залдиар	37, 5 мг трамадола +325 мг парацетамола в одной таблетке.. Максимальная суточная доза — 8 табл. (эквивалентно 300 мг трамадола и 2600 мг парацетамола). Интервал между приемами препарата Залдиар® внутрь должен составлять не менее 6 ч.
Талвозилен форте	30 мг кодеина + 500 мг парацетамола, каждые 4-6 часов

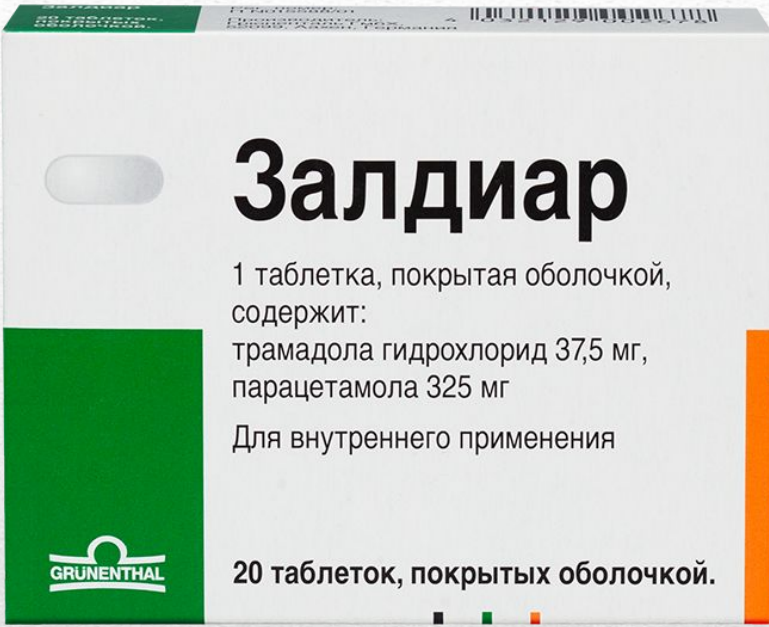
**Рациональная комбинация двух
рекомендуемых ВОЗ анальгетиков в 1 таблетке**

Залдиар

Рациональная комбинация двух рекомендуемых ВОЗ
анальгетиков в 1 таблетке

ТРАМАЛ 37,5 мг + ПАРАЦЕТАМОЛ 325 мг

**Максимальная суточная доза Залдиара 8 таблеток:
Трамал 300 мг, Парацетамол 2 600 мг**



Сильные опиоиды (3 ступень)

Название	Форма выпуска	Максимальная суточная доза	Особые указания
морфин			
Таргин (оксикодон, налоксон)			
просидол			
гидроморфин			
бупренорфин			
фентанила			
Инстанил			
пентазоцин			

