

*Лечение болевого синдрома у
онкологических пациентов в
педиатрии*



Семёнов Валентина МД
Отделение боли и паллиативной
помощи,
Университет им. Бен-Гуриона
в Негеве,
Служба государственного
здравоохранения Clalit,
г. Беэр-Шева, Израиль



Частота возникновения болей у детей больных раком

- 62 % – на момент постановки диагноза
- 25-85% – в ходе лечения
- 62-90 % – на этапе прогрессирования заболевания и в терминальной стадии



• Профилактика и
облегчение болевого
синдрома –
первоочередная
задача в помощи
детям, умирающим
от рака.



Почему дети часто оказываются не обезболенными:

- Страх развития зависимости
- Страх привыкания
- Страх приблизить смерть
- Страх, что слишком рано «сдались» в лечении
- Страх передозировки опиоидов
- Недостаток опыта



Причины недостаточного обезболивания детей

- Мало внимания симптомам – акцент на лечении
- Симптомы различных систем органов; отдельные специалисты ответственны за «свои» симптомы, и никто не отвечает за все
- Трудность оценки



Причины недостаточного обезболивания детей

- Слишком мало исследований – недостаток финансирования; вопрос об этическом аспекте исследований в педиатрии
- Общественные предрассудки относительно боли и обезболивания
- Устойчивые мифы о боли



Расхожие мифы о боли

- Дети не испытывают боли, т.к. их нервная система еще недостаточно развита
- Ребенок играет (или спит, т.д. – но не жалуется), значит он не испытывает дискомфорта
- Сильнодействующие препараты для детей слишком «сильные», их прием может привести к зависимости или препарат трудно будет получить, когда ребенку действительно потребуются обезболивание



„Немногие умирают от боли

„но часто умирают с болью

.а еще чаще – с болью живут



ВИДЫ БОЛИ

По продолжительности:

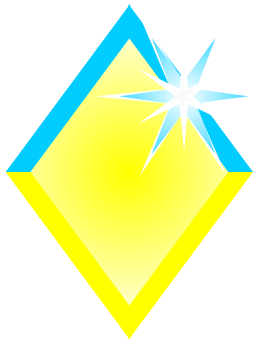
- **Острая**
- **Хроническая**
- **Прорывная**



ВИДЫ БОЛИ

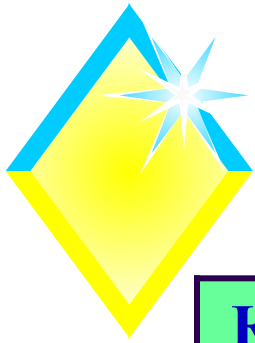
По патофизиологии

- **Ноцицептивная:**
 - Соматическая
 - Висцеральная
- **Нейропатическая**




НОЦИЦЕПТИВНАЯ БОЛЬ

	Соматическая	Висцеральная
-Характеристики	<ul style="list-style-type: none">• Постоянная• Ноющая• Четко локализована	<ul style="list-style-type: none">• Постоянная или спазмообразная боль• Сжимающая• Нечеткая локализация• Иррадирует в типичные зоны
Пример заболевания	<ul style="list-style-type: none">• Метастазы в кости	<ul style="list-style-type: none">• Рак поджелудочной железы• Рак печени• Кишечная непроходимость



НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Компоненты	ЖАЛОБЫ	ЛЕЧЕНИЕ
<p><i>Постоянная</i></p> 	<ul style="list-style-type: none">• Жжение, покалывание• Постоянная / ноющая боль• Сжимающая боль, зуд• <u>Аллодиния</u>• <u>Гиперестезия</u>	<ul style="list-style-type: none">• Габапентин• Трициклические антидепрессанты• Кортикостероиды• Мексилетин
<p><i>Приступообразная</i></p> 	<ul style="list-style-type: none">• Проколы• «Шоковая боль», «электрический разряд»• Прострелы	<ul style="list-style-type: none">• Габапентин• Баклофен• Тегретол• Кортикостероиды• Мексилетин



ВИДЫ БОЛИ

По этиологии:

- **Боль, связанная с опухолью**
- **Вторичная боль, связанная с медицинскими вмешательствами:**
 - хирургическая операция
 - химиотерапия
 - радиотерапия
 - диагностические и лечебные процедуры



Оценка боли

У вас есть боли?

ДА

НЕТ

ОЦЕНКА ХАРАКТЕРИСТИК БОЛИ

- Тип, этиология, интенсивность, длительность, локализация и описание
- Проявления физического и психологического хар-ра
- Связанные с болью симптомы
- Схема лечения
- Представления, информированность и ожидания пациента
- Прошлый опыт пациента

Применять терапию и проводить дальнейшую оценку

ВЕСТИ ЗАПИСЬ





Личный опыт боли

Боль - это субъективное ощущение. Поэтому всегда, когда это возможно, боль должен оценивать сам пациент!



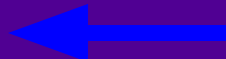
Депрессия



Гнев



Тревога



БОЛЬ



Физические реакции

MODERATE

UNIVERSAL PAIN ASSESSMENT TOOL

This pain assessment tool is intended to help patient care providers assess pain according to individual patient needs. Explain and use 0-10 Scale for patient self-assessment. Use the faces or behavioral observations to interpret expressed pain when patient cannot communicate his/her pain intensity.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Verbal Descriptor Scale	NO PAIN	MILD PAIN	MODERATE PAIN	MODERATE PAIN	MODERATE PAIN	MODERATE PAIN	SEVERE PAIN	SEVERE PAIN	SEVERE PAIN	SEVERE PAIN	WORST PAIN POSSIBLE
WONG-BAKER FACIAL GRIMACE SCALE											
ACTIVITY TOLERANCE SCALE	NO PAIN	NO humor serious flat CAN BE IGNORED	Furrowed brow pursed lips breath holding INTERFERES WITH TASKS	Wrinkled nose raised upper lips rapid breathing INTERFERES WITH CONCENTRATION	Slow blink open mouth INTERFERES WITH BASIC NEEDS	Eyes closed moaning crying BEDREST REQUIRED					
SPANISH	NADA DE DOLOR	UNPOQUITO DE DOLOR	UN DOLOR LEVE	DOLOR FUERTE	DOLOR DEMASIADO FUERTE	UN DOLOR INSOPORTABLE					
TAGALOG	Walang Sakit	Konting Sakit	Katamtamang Sakit	Matinding Sakit	Pinaka-Matinding Sakit	Pinaka-Malalang Sakit					
CHINESE	不痛	輕微	中度	嚴重	非常嚴重	最嚴重					
KOREAN	통증 없음	약한 통증	보통 통증	심한 통증	아주 심한 통증	최악의 통증					
PERSIAN (FARSI)	بدون درد	درد ملایم	درد معتدل	درد شدید	درد بسیار شدید	بدترین درد ممکن					
VIETNAMESE	Không Đau	Đau Nhẹ	Đau Vừa Phải	Đau Nặng	Đau Thật Nặng	Đau Đớn Tận Cùng					
JAPANESE	痛みがない	少し痛い	いくらか痛い	かなり痛い	ひどく痛い	ものすごく痛い					

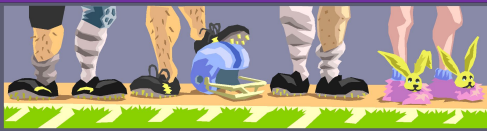
Шкала оценки боли в педиатрии



Лицо (F)

Улыбка или отсутствие определенного выражения	0
Эпизодическая гримаса боли или нахмуренные брови; «углубленный в себя», отрешенный	1

F

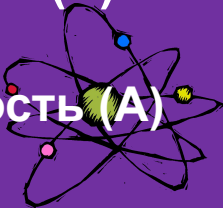


Ноги (L)

Нормальное положение, ноги расслаблены	0
Беспокойное, напряженное, поиск удобного положения	1

L

Деятельность (A)



Лежит спокойно, положение естественное, двигается свободно	0
--	---

«Маята», напряжение, покачивание взад-вперед	1
--	---

В изогнутом положении, напряженно неподвижен или совершает подергивающиеся движения	2
---	---

A



Плач (C)

Плача нет (во сне или при бодрствовании)	0
--	---

Постанывает, хнычет; время от времени жалуется	1
--	---

Плачет непрерывно, кричит или всхлипывает. Трудно успокоить	2
---	---

C



Утешение (C)

Спокойный, расслабленный	0
--------------------------	---

Успокаивается от прикосновений, объятий или уговоров	1
--	---

Трудно успокоить, утешить	2
---------------------------	---

C



Принципы медикаментозного лечения болевого синдрома при онкологии, согласно ВОЗ

- По восходящей, в соответствии с лестницей обезболивания
- По часам
- Выбирать наиболее подходящий путь введения
- У ребенка есть право принимать решения



Трехступенчатая лестница обезболивания





Принцип «По восходящей»

Купирование онкологической боли
умеренной интенсивности

- ***Неопиоидные анальгетики:***
 - Ацетаминофен (парацетамол)
 - НПВП (ибупрофен), при отсутствии противопоказаний



НПВП в педиатрии

Препарат	Возраст	Доза перорально (мг · кг ⁻¹ · d ⁻¹)	Кратность в день	Период полувы- ведения (ч)	Взаимодействие с др. л/с и примечания
Ацетамино- фен	Новорожденные	3 0	6	3,5	Фенобарбитал, рифампин, фенитоин или этанол могут повышать гепатотоксичность. Может накапливаться у детей при лихорадке и недостаточности питания.
	Дети до года и старше	6 0	6	2	
	Дети до года и старше	35-4 (ректально)	1		
Ибупрофен	3 мес. – 12 лет	20-4 0	4	2,3 ± 0,5	Взаимодействует с дигоксином, метотрексатом, пробенецидом, салицилатаим. Более высокие дозы (40 мг/кг-1d-1) используются при ревматоидных патологиях у детей
Напроксен	>5 лет	10-1 5	2	11-15	Аспирин, гидроксид алюминия, пробенецид. В основном выводится через почки.
Толметин	>= 2 лет	15-3 0	3	4,5-6	Аспирин
Холин магния трисалицилат	года	30-6 0	3- 4	~3 0	Др. НПВП. Наблюдать за уровнем салицилатов в крови.
Диклофенак	> 2 лет	1- 3	3	1,2-1,8	Аспирин, салицилаты, литий, дигоксин, и др. НПВП

Источники: Naapasaari et al (198); Walson and Mortensen (198); Skeith and Jamali (199); Brown et al (199);
Auffret et al (1993); Montgomery et al (1995).



Принцип «В соответствии с лестницей обезболивания»

Для купирования боли от умеренной до сильной

- Препараты для купирования сильной боли:
 - Морфин
 - Фентанил
 - Гидроморфон
 - Оксикодон
 - Метадон



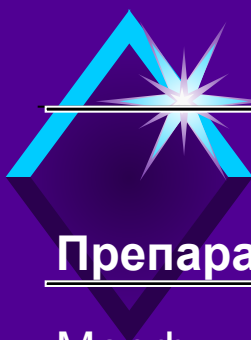
**Морфин является
препаратом выбора,
поскольку имеется
большой опыт его
применения в
педиатрии.**



Дозировка опиоидных анальгетиков

Стартовая доза у детей от 1 мес до 1 года

Medicine	Route of administration	Starting dose
Morphine	Oral (immediate release)	80–200 mcg/kg every 4 hrs
	IV injection ^a	<i>1–6 months</i> : 100 mcg/kg every 6 hrs
	SC injection	<i>6–12 months</i> : 100 mcg/kg every 4 hrs (max 2.5 mg /dose)
	IV infusion ^a	<i>1–6 months</i> : Initial IV dose: 50 mcg/kg, then: 10–30 mcg/kg/hr
		<i>6–12 months</i> : Initial IV dose: 100–200 mcg/kg, then: 20–30 mcg/kg/hr
	SC infusion	<i>1–3 months</i> : 10 mcg/kg/hr <i>3–12 months</i> : 20 mcg/kg/hr
Fentanyl ^b	IV injection	1–2 mcg/kg every 2–4 hrs ^c
	IV infusion	Initial IV dose 1–2 mcg/kg ^c , then 0.5–1 mcg/kg/hr
Oxycodone	Oral (immediate release)	50–125 mcg/kg every 4 hours



Дозировка опиоидных анальгетиков

Препарат	Доза (мг)*		Соотношение активности (в/м:per os)	Период полувывед. (ч)	Длит-ть действия (ч)
	в/м	per os			
Морфин	1	3	1:	2 – 3,5	3 -
	0	60	136		4
Кодеин	13	20	1:1,5	2 -	2 -
Оксикодон	01	03	1:	3 -	2 -
Гидроморфон	5,5	7,5	2:	2 -	2 -
Метадон	10	20	5:	15-	4 -
Меперидин	7	30	2:	120-	8 -
Оксиморфон	51	10 0	141	3 -	3 -
Леворфанол	2	(rectal)	01:	13 -	4 -
Трамадол	10	12	121,2	16 -	8 -
Фентанил	0,15	0		14-	16-
				2†	3†

Источник: Cherny 1996

* Относительную активность принято обозначать в сравнении с активностью 10 мг морфина в/м. Указанные дозировки приблизительны и могут использоваться только для ориентира.

† По данным однодозового исследования.

‡ По данным однодозового исследования. При равновесном состоянии, активность относительно морфина составляет порядка 1-3:10.

§ Эмпирически установлено, что 100 мг/ч фентанила при трансдермальном введении приблизительно эквивалентно 2-4 мг/ч морфина, вводимого в/м, и рекомендуется к использованию каждые 48-72 ч.



$\Pi/K=B/B=1/3$ per os



Метадон

- Длительный период полувыведения (в среднем 19 ч в возрасте старше 1 года)
- Анальгезирующий эффект, сравнимый с эф-том активизации μ -опиоидных рецепторов, уже после первого приема
- При последующих приемах активность выше
- Неполная перекрестная толерантность с другими опиоидами



Оксикодон

- Синтетический опиоид, агонист κ-рецепторов
- Сравним по действию с активизацией μ-рецепторов
- В возрасте от 2 до 10 лет более высокий уровень выведения л/с, средний период полувыведения короче
- Уровень выведения л/с ниже в возрасте 1-3 мес.



Слабые опиоиды

- **Кодеин**

- частичный агонист μ -опиоидных рецепторов
- имеется эффект насыщения (!)
- вызывает больше нежелательных явлений, чем другие опиоиды в эквивалентных дозах
- недавно было опубликовано предупреждение о необходимости ограничивать применение кодеина с целью обезболивания в педиатрии (ЕС, Великобритания, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США)



Принцип «Прием по часам»

- Пероральный морфин с немедленным высвобождением каждые 4 ч
- 2 раза/день морфин с контролируемым высвобождением
- + необходимую часть от 10% суточной дозы морфина
- Болюсная контролируемая пациентом анальгезия (КПА)



Принцип «Выбирать наиболее подходящий путь введения»

- Наименее инвазивный путь
- Выбор – за ребенком
- **Пероральный** прием удобен, неинвазивен, и его чаще всего предпочитают дети и их семьи
- В/в введение опиоидов может быть целесообразным, особенно при наличии центрального доступа
- Как альтернатива – п/к введение



Принцип «Выбирать наиболее подходящий путь введения»

- Трансдермальный фентанил в педиатрии рекомендуется для купирования длительной, постоянно присутствующей острой боли
- Необходимо также обеспечить пациента достаточным кол-вом опиоидов с немедленным высвобождением на случай прорывов боли
- Дополнительные варианты: введение через слизистую (напр., сублингвально, трансбуккально, интраназально)



Трансдермальный фентанил

- Концентрация в плазме
увеличивается 12-24 ч
- Максимальная концентр. 24-48 ч
- После удаления
(50% сокращается) 17 ч
- Временной диапазон 13-22 ч



Переход с перорального морфина на пластырь с фентанилом

Пероральный морфин, мг/24 ч	Пластырь с фентанилом мг/ч
25-75	25
76-120	50
121-160	75
161-210	100
211-250	125
251-300	150



Принцип «Решения принимаются совместно с ребенком»

Обезболивание должно быть основано на индивидуальном подходе:

- исходя из уровня боли ребенка
- исходя из ответа пациента на терапию
- уровень боли и обезболивания: оценка и еще раз оценка!
- при дозировке, обеспечивающей обезболивание, седативного эффекта быть не должно



Обезболивание при прорывной боли

- Эпизоды боли, которые зачастую провоцируются движениями ребенка
- Прорыв боли в период, когда заканчивается действие предыдущего анальгетика
- Спонтанная боль



Обезболивание при прорывной боли

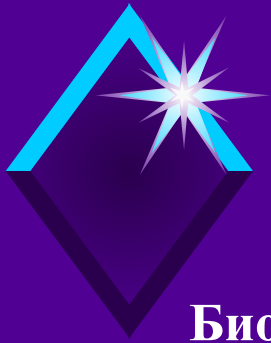
Расчет дозы анальгетика в случае прорыва боли («скоропомощная» доза или доза «по необходимости») :

10% суточной дозы



*Какие препараты не
рекомендуется применять для
обезболивания онкологических
пациентов младше 18 лет*

- Ацетилсалициловая кислота
- Трамадол
- Меперидин
- Метадон (?)



Петидин (Меперидин)

Биодоступность пероральной
формы 40-60%
перорально/
парентерально 1:4

Норпетидин

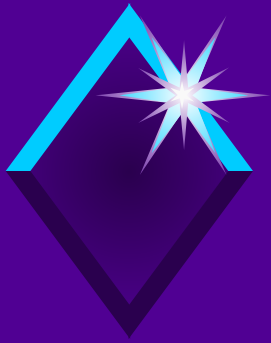
x 2 активное в-во, вызывающее
судороги
1/2 от анальгезирующей активности
незначительное воздействие на
настроение
тремор
множественные миоклонические
судороги



Коанальгетики и адъювантная терапия

- Кортикостероиды (дексаметазон)
- Местные анестезирующие ср-ва
- Антидепрессанты
- Противосудорожные
- Бисфосфонаты

Усиливают эффект,
снижают дозу опиоидов!



Применение антидепрессантов с целью обезболивания – практические советы

- У 30% пациентов наблюдается облегчение боли на >50%; у 30% - незначительные побочные эффекты, у 4% - существенная побочная реакция.
- Не проводилось плацебо контролируемых испытаний в педиатрии.
- Часто применяется для детей в случаях: нейропатических болей, онкологических или связанных с химиотерапией болей, фантомных болей.
- СИОЗС менее эффективны, чем трициклики.
- Неизвестны дозы, эффективные для анельгезирующего действия.



Антидепрессанты – практические советы:

- Начинать с низких доз, увеличивать постепенно
- Анальгезирующий эффект достигается в течение нескольких дней - недели
- Однократная доза на ночь
- Детям препубертатного возраста и подросткам может быть необходим прием дважды в день, каждый день
- Объяснять цели приема препаратов пациентам и их родителям
- Клиническая реакция на препарат – самый надежный ориентир
- Есть ли синдром отмены?



Дозировка и эффективность антидепрессантов

<u>Препарат</u>	<u>Доза</u>	<u>Седативный эффект</u>	<u>Антихолинэргическое действие</u>
Амитриптилин	0,25-2	Высок.	Высок.
Нортриптилин	0,25-2	Умерен.	Умерен.
Имипрамин	0,25-2	Moderate	Высок.
Тразодон	0,25-2	High	Очень низк.
Дезипрамин	0,25-2	Низк.	Низк.



Антидепрессанты: как справиться с побочными эффектами

- Седативный эф-т в дневное время - часто
- Ощущение слабости - часто
- Сухость во рту, головокружение, тахикардия, гипотензия
- Запор, затруднение мочеиспускания – у детей редко
- Нарушение сердечной проводимости
- Снижение судорожного порога

Таблица 3. Адьювантная терапия в лечении болевого синдрома у онкологических пациентов в педиатрии

Класс препаратов	Л/с	Доза	Путь введения	Примечания, побочные эффекты
Трициклические антидепрессанты	Амитрип-тилин	Начальная - 0,1 мг/кг, КВПС; обычно постепенно титрируется до 0,5 мг/кг (макс. 1-2 мг/кг)	per os	Третичный амин (ТЦА); более сильные антихолинергические побочные эффекты (седация), чем у нетретичных.
	Нортрип-тилин	Начальная - 0,1 мг/кг, КВПС; обычно постепенно титрируется до 0,5 мг/кг (макс. 1 мг/кг)	per os	Вторичный амин (ТЦА); антихолинергические побочные эффекты
Габапентиноиды	Габапентин	Начальная - 2 мг/кг, КВПС, обычно постепенно титрируется до первой целевой дозы в 6 мг/кг/доза 3/день (макс. 300 мг/доза 3/день). Макс. повышение дозы до 24 мг/кг/доза 3/день (макс. 1200 мг/доза 3/день)	per os	Необходимо повышать дозу медленно. Побочные эффекты: атаксия, нистагм, миалгия, галлюцинации, головокружение, сонливость, агрессивное поведение, гиперактивность, расстройство мышления, периферические отеки.
	Прегабалин	Начальная - 0,3 мг/кг, КВПС, обычно постепенно титрируется до первой целевой дозы в 1,5 мг/кг/доза 2/день (макс. 75 мг/доза 2/день). Макс. повышение доза до 6 мг/кг/доза 2/день (макс. 300 мг/доза 2/день).	per os	Перейти с габапентина при наличии побочных эффектов или недостаточном обезболивающем действии. Побочные эффекты: атаксия, нистагм, миалгия, галлюцинации, головокружение, сонливость, агрессивное поведение, гиперактивность, расстройство мышления, периферические отеки; часто - повышение веса.
Блокаторы Na-каналов / местные анестетики	5% лидокаин	Макс. 4 пластыря (для пациентов более 50 кг); 12 ч с пластырем, 12 ч - без	Трансдерм. пласт.	Противопоказано при тяжелой печеночной дисфункции
Гидрокодон		0,1-0,5 мг/кг (макс. 10 мг) начальная доза, затем 0,1-0,25 мг/кг X 2/день (< 14 дней) (При		Необходимо вводить гастропротекторы



Противосудорожные средства

- Рекомендованы детям для тех же состояний, при которых прописываются взрослым пациентам. Не проводились контролируемые исследования в педиатрии.

Многоуровневое обезболивание (снижает необходимые дозы анальгетиков)

Неопиоидные

- Ацетаминофен/ парацетамол
- НПВП

Опиоидные

- Трамадол? («слабый»)
- Морфин («сильный»)

Инвазивные методы

- Регионарная анестезия
 - эпидуральная или субарахноидальная
 - блокада нерва
 - нейролитическая блокада
- (Внутрижелудочковое введение опиоидов?)
- (Черескожная цервикальная хордотомия?)

Принципы ВОЗ

- По часам
- Ребенок принимает решения
- Наиболее подходящий путь введения
- По восходящей, используя «лестницу ВОЗ»

Интегративные терапии

- Массаж
- Холод/тепло
- Глубокое дыхание
- Биологическая обратная связь
- Гипноз

Адъювантная терапия

- Агонисты α -адренорецепторов
- Противосудорожные
- Трициклические антидепрессанты
- Антагонисты NMDA рецепторов
- Блокаторы натриевых каналов
- Спазмолитики
- Бензодиазепины
- Кортикостероиды
- Миорелаксанты
- Радиофармпрепараты
- Бисфосфонаты



Заблуждения и правда относительно опиоидных обезболивающих

- Психологическая зависимость
- Физическая зависимость
- Привыкание
- Опиоидные препараты используются как наркотики
- Угнетение дыхания и побочные эффекты
- Схема приема

**Источник: The Role of Opioids in Osteoarthritis, S.H.Roth,
R.F.Reder, ожидается публикация**



Заблуждения и правда относительно опиоидных обезболивающих

Принято думать

На самом деле

***Зависимость**

Лечение опиоидами
превращает пациентов

Пациенты, имевшие
в прошлом зависимость,

в наркоманов
зависимости после курса
пациенты

могут подвергаться риску

лечения; однако

синдромом принимают
исключительно
показаниям.

с хроническим болевым

опиоиды
по медицинским

**Источник: The Role of Opioids in Osteoarthritis, S.H.Roth,
R.F.Reder, ожидается публикация**

Заблуждения и правда относительно опиоидных обезболивающих



**Физическая
зависимость**

Принято думать

Физическая
зависимость =
наркотическая
зависимость

На самом деле

Если пациент физически
зависит от препарата, это
не значит, что у него есть
зависимость. Не нужно
бояться синдрома отмены,
если доза снижается
постепенно. Наркотическая
зависимость – это
психологическая, а не
физическая зависимость
от вещества.

Источник: The Role of Opioids in Osteoarthritis, S.H.Roth,
R.F.Reder, ожидается публикация



Заблуждения и правда относительно опиоидных обезболивающих

Принято думать На самом деле

*Привыкание снижает эффективность	Привыкание обычно устанавливаются со временем на одном опиоидов	Дозы опиоидов устанавливаются на одном уровне, за искл. случаев,	ухудшается
когда состояние пациента			

**Источник: The Role of Opioids in Osteoarthritis, S.H.Roth,
R.F.Reder, ожидается публикация**



Седативный эффект и дезориентация: практические советы

- Проверить, не нарушен ли обмен веществ
- Исключить инфекцию
- Эффекты могут быть связаны с самим онкозаболеванием
- Возможно, нужна смена препарата
- Возможно, следует назначить метилфенидат



Привыкание

- Доза повышается редко
- Повышение дозы обычно связано с прогрессированием или осложнениями основного заболевания
- Пациенты с некупированным болевым синдромом чаще говорят о сниженном настроении, чем об эйфории



Привыкание

- Побочные эффекты наблюдаются лишь в течение нескольких первых месяцев приема
 - тошнота
 - слабость
 - головокружение
 - явления со стороны ЦНС
 - угнетение дыхания
 - клонические судороги
- Запор является постоянным побочным эффектом



*Есть ли
вопросы?*

Спасибо за внимание!

