

Болевой синдром и его лечение в ОВП

- Заведующая кафедрой семейной медицины СЗ ГМУ им. И.И.Мечникова
- Проф. Ольга Юрьевна Кузнецова



Определение понятия

- Боль - физиологический феномен, информирующий нас о вредных воздействиях, повреждающих или представляющих потенциальную опасность для организма
- Болевой синдром – совокупность реакций организма на возникновение ноцицептивной (болевой) импульсации
- Боль острая и боль хроническая
- Хроническая боль продолжается сверх нормального периода заживления. (Более 3 месяцев) (Международная Ассоциация по изучению боли (IASP), Н.М Merskey, N. Bogduk, 1994).

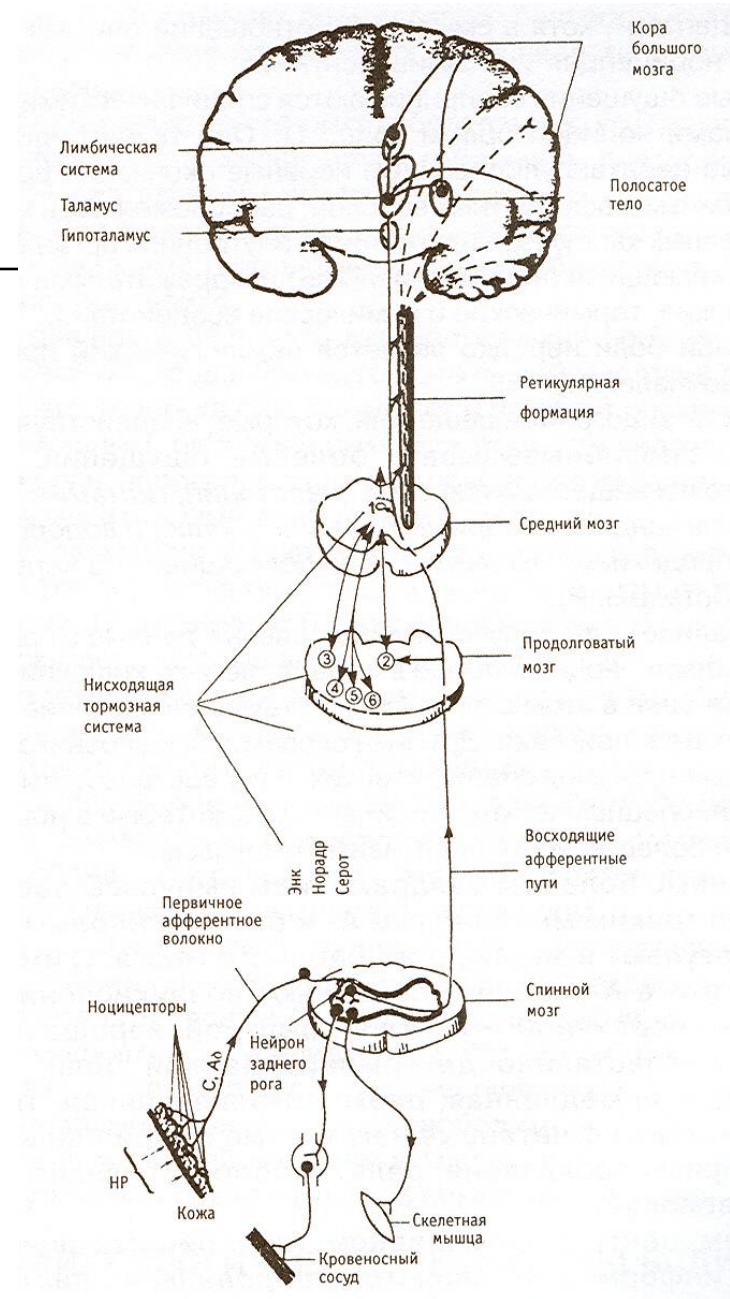
Эпидемиология и гендерные различия



- От 11 до 40% причин обращений в учреждения первичной медико-санитарной помощи связаны с болевым синдромом (Gureje O., Simon G. E., Van Korff M., 2001).
- У девочек и женщин толерантность к боли ниже, чем у мальчиков и мужчин. Чаще, головные и висцеральные боли. Существует зависимость от гормонального статуса
- Пол и внешность исследователя влияет на оценку мужчинами выраженности БС (Levine, De Simone, 1991)

Передача болевого импульса

- Ноцицепторы
- А и С волокна
- Спинной мозг
- Тракты спинного
Мозга
- Таламус
- Кора
- Рис. Цит. По Д.А.Харкевич
Фармакология (2006)



Различные формы периферической сенситизации

- Непосредственное воздействие (протоны и серотонин)
- Непосредственное воздействие на мембраны ионных каналов (аденозин, брадикинин, простагландины)
- Опосредованное воздействие через белок G (кинины воздействуют на рецепторы, активизируется фосфолипаза, что приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция).
- Высвобождение субстанции P и стимуляция продукции арахидоновой кислоты.

Центральная сенситизация

Активация NMDA рецепторов

- Высвобождение аминокислоты (глутамата), субстанции P, нейрокинина A из пресинаптических окончаний ноцицепторов инициирует каскад изменений на уровне постсинаптических спинальных нейронов
 - Результатом является повышение потока Ca^{2+} внутрь клетки. Это приводит к активизации NMDA рецепторов и повышению возбудимости клеток
- Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} способствует продукции оксида азота

Воротный контроль *(Melzack, Wall, 1965)*

- Импульсы, проходящие по тонким (“болевым”) периферическим волокнам открывают “ворота” в нервную систему
- Первый механизм закрытия обеспечивается импульсами, проходящими по толстым (“тактильным”) волокнам. Механизм действия контрраздражение.

Второй механизм (закрытие ворот изнутри)

Активация нисходящих тормозных волокон из ствола мозга (центральные опиоидергическая, ГАМК-ергическая, серотонин-ергическая системы ЦНС)

Активация интернейронов задних рогов спинного мозга ингибируют нейроны желатинозной субстанции и препятствуют прохождению потока ноцицептивной импульсации



Реализация воротного контроля

- Открытие ворот – усиление ноцицептивного потока и формирования болевых ощущений
- Закрытие ворот – уменьшение ноцицептивного потока и снижение интенсивности боли

Пример активации эндогенной системы, обеспечивающей воротный механизм контроля боли

- Подкорковые образования (область серого пятна) стимулируются при **стрессе или физических упражнениях**
- Это приводит к выделению серотонина, который воздействует на нейроны желатинозной субстанции, что вызывает выделение эндорфинов.
- Эндорфины препятствуют выделению субстанции P на уровне синапса.
- Поступающие ноцицептивные сигналы не проходят через ворота спинного мозга
- Результат - снижение интенсивности потока ноцицептивных импульсов в головной мозг.

Эндогенные антиноцицептивные системы и их медиаторы

- Эндогенные опиоиды
- ГАМК
- Серотонин
- Норадреналин

Антиноцицептические механизмы

- Серотонинергические, норадренергические нейроны ствола мозга блокируют ноцицептивную информацию в спинном мозге.
- Трициклические антидепрессанты, подавляя повторное поглощение серотонина и норадреналина синапсом, усиливают тормозное действие трансммиттеров на нейроны спинного мозга.
- Центральные адреномиметики (клонидин), воздействуют на норадренергические нейроны, также блокируют ноцицептивную информацию на уровне спинного мозга

Классификация болеутоляющих средств

- **Вещества центрального действия**
- Опиоидные (наркотические) анальгетики
- 1. Агонисты опиоидных рецепторов (морфин, промедол, фентанил, алфентанил).
- 2. Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов (бупренорфин, буторфанол, налбуфин, пентазоцин).

Трамал (Anesthesiology. 2010;112(3):696-710)

- Трамадол – в основе механизма действия – воздействие на опиоидные мю рецепторы
- Серотониновые рецепторы 5-НТ7 играют важную роль в реализации болеутоляющего эффекта трамадола

Неопиоидные средства центрального действия

- Альфа 2-адреномиметики (клофелин)
- Антikonвульсанты, блокирующие натриевые каналы клеточных мембран (карбамазепин, дифенин)
- Ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов (серотонина, норадреналина) – трициклические антидепрессанты
- антагонисты возбуждающих аминокислот (кетамин), антikonвульсанты
- ингибиторы циклооксигеназы преимущественно в центральной нервной системе - ненаркотические анальгетики (парацетамол)
- Анальгетики смешанного механизма действия (опиоидный и неопиоидный компоненты) - трамадол

Вещества преимущественно периферического действия

- Ингибиторы циклооксигеназы в периферических тканях, а также в ЦНС (нестероидные противовоспалительные средства).
- Вещества неизбирательного действия (ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2) (кислота ацетилсалициловая, ибупрофен, анальгин, кеторолак)
- ***Помнить о влиянии на ЖКТ***
- Вещества, избирательно ингибирующие ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, нимесулид, этодолак, мелоксикам (мовалис)).
- ***Помнить об опасности повышенного тромбообразования***

НПВС и другие ненаркотические анальгетики

- Диклофенак (вольтарен)
- Кетопрофен (кетонал)
- Ибупрофен (нурофен)
- Лорноксикам (ксефокам)
- Мелоксикам (мовалис)
- Нимесулид (найз)
- Целекоксиб (целебрекс)
- Парацетамол (панадол, эффералган)
- Флупиртин (катадолон)

Катадолон

- Неопиоидный анальгетик центрального действия, селективный активатор нейрональных K^+ -каналов.
- За счет непрямого антагонизма по отношению к **NMDA-рецепторам**, активирующих нисходящие механизмы модуляции боли и ГАМК-ергические процессы
- Оказывает анальгезирующее, миорелаксирующее и нейропротективное действие

Побочные эффекты НПВС

- Высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта
- У 30-40% больных - диспептические расстройства
- 10-20% – эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки
- 2-5% – кровотечения и перфорации
-

Факторы риска гастротоксичности

- Женский пол
 - Возраст старше 60 лет
 - Курение, злоупотребление алкоголем
 - Семейный язвенный анамнез
 - Сопутствующие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания
 - Прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительная терапия НПВС, большие дозы или одновременный прием двух или более НПВС
- Наибольшую гастротоксичность имеют **аспирин, индометацин, пироксикам** (*Champion G.D, Feng P.H., Azuma T. et al, 1997*)

Побочные эффекты. Нефротоксичность

- Блокада синтеза ПГ-Е₂ и простаглицлина в почках вызывают *сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока*
- Наиболее выраженным влиянием на почечный кровоток обладают **индометацин и фенилбутазон**
- Прямое воздействие на паренхиму почек (*интерстициальный нефрит*)
Наиболее опасен **фенацетин**

Взаимодействие с другими препаратами

- НПВС могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов и пероральных гипогликемических средств
- ослабляют эффект антигипертензивных препаратов, повышают токсичность антибиотиков-аминогликозидов, дигоксина

Кеторолак (кетанов)

- Серьезные осложнения при использовании кеторалака привели к рекомендации **сократить длительность его использования до 5 дней**
- Заболевания желудочно-кишечного тракта, возраст старше 65 лет, хроническая болезнь почек являются факторами риска развития осложнений
- Committee on the Safety of Medicines, Medicines Control Agency: Ketorolac: new restrictions on dose and duration of treatment. *Current Problems in Pharmacovigilance*: June 1993; .vol. 19, P 5

Заключение Европейского медицинского агентства по применению нимесулида

- **Нимесулид (найз)** не рекомендован для длительного лечения остеоартрита в связи с повышенным риском развития печеночной недостаточности.
- Препарат рекомендован для лечения острой боли и первичной дисменорреи
- *European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines, 2011*
- *<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide>*

Воздействие на периферические структуры



- Местная анестезия (блокады, аппликационная анестезия)
- Капсаицин (производное перца чили) Действие - истощение депо субстанции Р в нервных окончаниях

Лидокаин. Аппликационные формы



- Версатис – новая форма лидокаина
- В виде пластыря

Разновидности ХБС

- Ноцицептивная боль
- Механическое повреждение мышечно-скелетной системы
- Нейропатии
- Нарушения функции мышечного аппарата

Хроническая боль









- Оценка
- Разновидности
- Тактика лечения

Оценка БС

- Различные варианты визуально аналоговых шкал.
- Горизонтальная линия, соединяющая слова «нет боли» и «нестерпимая боль»
- Пациенту предлагается шкала от 0 до 100. Он выбирает цифру, которая соответствует его ощущению от отсутствия боли до нестерпимой боли
- Аналогичная шкала, состоящая из 10 квадратов, каждая цифра обозначает выраженность БС
- Шкала вербальной оценки: нет боли, небольшая, терпимая, нестерпимая

Различные шкалы для оценки интенсивности боли

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Описание степени боли с помощью слов	боль отсутствует		лёгкая боль		умеренная боль		умеренная боль		сильная боль		невыносимая боль
Шкала лиц Вонга-Бэкера											
Шкала переносимости боли	боль отсутствует		боль можно игнорировать		мешает деятельности		мешает концентрироваться		мешает основным потребностям		необходим постельный режим

Опросник McGill, R.Melzak, 1987

- 1.Пульсирующая
- 2.Стреляющая
- 3.Колющая
- 4.Острая
- 5.Спастическая
- 6.Гложущая
- 7.Обжигающая
- 8.Распространенная
- 9.Тяжесть
- 10.Напряжение
- 11.Раскалывающая
- 12.Надоедливо-изнуряющая
- 13.Тошнотворная
- 14.Ужасная
- 15.Мучительная
- Оценка степени: нет, слабая, умеренная, сильная

Тактика применения медикаментозного обезболивания при ХБС

- Прописывайте медикаменты в определенное время, а не на случай появления боли.
Это приводит к неэффективности терапии и изменению поведения
- Врач должен назначать посещения по расписанию, а не в зависимости от усиления ХБС.
- Поддерживайте участие пациента в программе физических упражнений
- Поддержка семьи играет важную роль в восстановлении функций пациента

На что надо обращать внимание, выбирая метод лечения

- Использование когнитивно-поведенческой интервенции является обязательным, включая методики релаксации
- Принцип **ААПП** (аналгезия, активность, побочные эффекты, приверженность лечению)
- Лечение назначается с учетом культуры и образования
- Каждый возраст имеет свои особенности
- Необходимо учитывать гендерные различия
- Особенности настроения

Ноцицептивная боль



- Стартовая терапия парацетамолом в дозе не более 4 г в сутки
- Ограничен при использовании у пациентов с заболеваниями печени
- Дальнейший выбор НПВС зависит от возраста и анамнеза пациента.

Что необходимо учитывать при лечении «ревматической боли»

(Е.Л.Насонов, 2004; J.Karsh, CMAJ.-2006.N.5,p.175)

- Парацетамол в дозе 4 г эффективен при слабой и умеренной боли
При опасности развития желудочно-кишечного кровотечения, использование ингибиторов протонной помпы (омепразол 20 мг в день)
- При опасности сердечно-сосудистых осложнений комбинация ингибиторов ЦОГ-2 с аспирином в дозе 75 мг в день
- Сокращение дозы препаратов (диклофенак – 100 мг в день, целекоксиб 200 мг в день)

Разновидности болевых синдромов. Нейропатическая боль

- Патогномоничные характеристики: **обжигающая и стреляющая**
- В большинстве случаев отмечается частичная потеря чувствительности
- Обычно отмечается аллодиния (болевое ощущение в ответ на низкоинтенсивные, в нормальных условиях не вызывающие боли раздражители – прикосновение кисточкой).
- Постгерпетическая невралгия
- Диабетическая нейропатия
- Невралгия тройничного нерва
- Фантомная боль

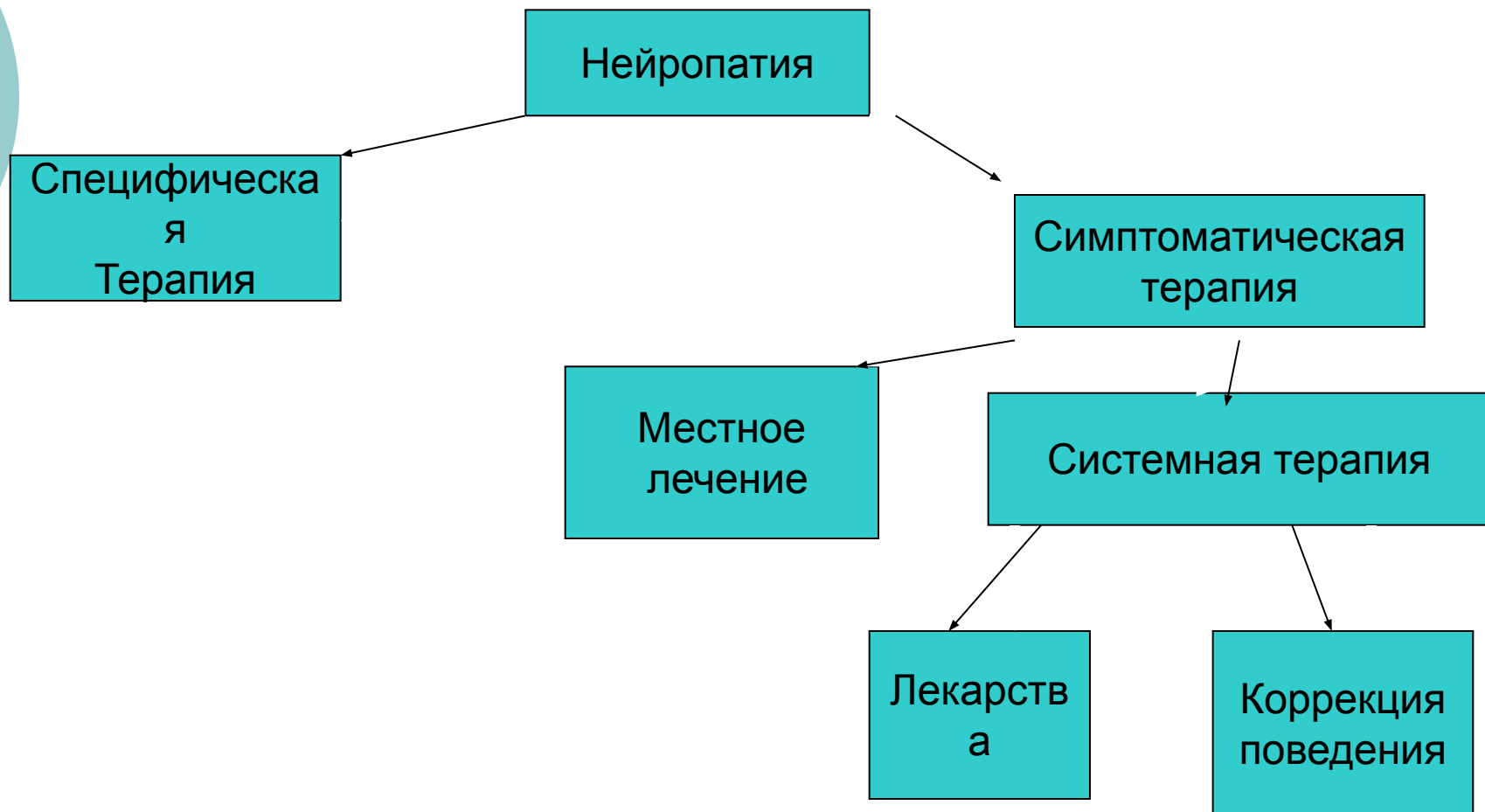
Опросник для выявления диабетической нейропатии

(DN4Didier Bouhassiraa*, Nadine Attala, et al, 2005)

- Ощущение жжения – Да, Нет
- Болезненное ощущение холода – Да, Нет
- Ощущение как от ударов током – Да, Нет
- *Сопровождается ли боль одним или несколькими из симптомов в области ее локализации?*
- Пощипыванием - Да, Нет
- Ощущением ползания мурашек - Да, Нет
- Покалыванием - Да, Нет
- Онемением – Да, Нет
- Зудом – Да, Нет
- *Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома*
- .Пониженная чувствительность к прикосновению – Да, Нет
- .Пониженная чувствительность к покалыванию – Да, Нет
- *Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации: проведением кисточкой* – Да, Нет
- Если сумма ответов Да составляет 4 и более боль у пациента является нейропатической, или имеется ее нейропатический компонент

Алгоритм лечения нейропатической боли

(MJ Belgrade, 1999)



Лечение диабетической нейропатии

- **Контроль глюкозы крови.**
- ***Антидепрессанты, блокаторы возбуждающих аминокислот***
- Амитриптилин в дозировках от 25 до 150 мг/сут. Лечение рекомендуется начинать с низкой дозы (10 мг/сут) и постепенно титровать ее на повышение.. Побочные эффекты (Мах,1991)
- Габапентин структурный аналог ГАМК и относится к антиэпилептическим препаратам. Усиливает синтез ГАМК, оказывает модулирующее действие на NMDA-рецепторы. Начальная доза 300 мг, постепенное увеличение до 1800 мг в сутки

Лечение диабетической нейропатии

- Ламотриджин 50 мг 2–3 раза в сутки (суточная доза 100–150 мг). Блокатор возбуждающих аминокислот. Хорошо переносится. Возможны головокружение, сонливость, реже раздражительность, нечеткость зрения, аллергические реакции.
- Капсаицин – местный анестетик, из стручков красного жгучего перца. Истощает депо субстанции P из окончаний периферических чувствительных нервов. Концентрация 0,025%, 0,050% или 0,075%. Наносится четыре раза в день на всю болезненную область.

Постгерпетическая невралгия

- Системное применение противовирусных препаратов
- Антидепрессанты
- Антиконвульсанты
- Местно – капсаицин (эффективен при длительном применении до 6 недель), лидокаин
- (Rowbotham, 1998, Sindrup, Jensen, 1999)

Тригеминальная нейропатия

Основная причина – деформация комплекса тройничного нерва и передней церебральной артерией.

- Впервые было подтверждено при магнитно-резонансной томографии (Meaney, 1995)
- Возможны другие причины – опухоль задней черепной ямки, рассеяный склероз.
- Вывод – этиопатогенетическое лечение невозможно без высокотехнологичного обследования и хирургического лечения



Болевой синдром в онкологии

- Выраженная боль сопровождает заболевание на ранних стадиях у 40-50% пациентов
- При прогрессировании заболевания (метастазирование) БС наблюдается в 60-90% (Coluzzi, 1996)
- Около 4 млн людей не получают полноценного обезболивания по данным ВОЗ (Takeda, 1991),

Характеристика БС при раке

- Учитывая продолжительность более 3 мес имеет механизма развития и характеристики, присущие хронической боли
- Повреждение тканей опухолью сопровождается острым БС
- Три типа БС: боль, связанная с ростом опухоли, обусловленная химиотерапией или другими методами лечения, комбинация
- Боль может быть как ноцицептивной, так и нейропатической, возможны комбинации

Лечение БС при раке

- Лестница обезболивания ВОЗ (рекомендации ВОЗ, 1986 г.)
- 1 ступень – НПВС, .
- 2 ступень - слабые опиоиды
- 3 ступень - сильные опиоиды
- Адьювантная терапия

1 степень

- *Кетопрофен* – один из препаратов предпочтения (наряду с диклофенаком) среди НСПВС для лечения
- Преимущества - широкий спектр лекарственных форм: таблетки форте 100 мг, капсулы 50 мг, таблетки ретард 150 мг, свечи 100 мг, раствор для внутримышечных инъекций (100 мг/2 мл), мазь для наружного применения.
- Для лечения ХБС наиболее удобны таблетки ретард, принимаемые с 12-часовым интервалом. Суточная доза составляет до 300 мг.
- (Н.А.Осипова, 2003г. –www.painstudy.ru)

2 ступень

- Трамадол в одной из неинвазивных форм (предпочтительно таблетки ретард)
- В случае усиления ХБС и неэффективности трамадола следующим оптимальным опиоидом является просидол.
- *Просидол* – таблетки защечные 10 и 20 мг, раствор для инъекций 1% в ампулах по 1 мл. Начальная разовая доза в буккальных таблетках или в виде внутримышечных инъекций 20–40 мг. Интервал между введениями в среднем 4 ч.
- При предшествующей суточной дозе трамадола 400 мг для обезболивания достаточна доза просидола 60–80 мг/сут. Продолжительность лечения просидолом, как и трамадолом, определяется темпами нарастания ХБС.

3 ступень

- Морфин в виде таблеток-ретард морфина сульфата (МСТ-континус) в дозах 10, 30, 60, 100 мг 2 раза в сутки (утром и перед сном).
- После терапии другими опиоидами следует учитывать соотношение их анальгетических потенциалов.
- Эквивалентная бупренорфину доза морфина должна быть примерно в 30 раз выше
- При суточной дозе бупренорфина 2,4–3,0 мг ориентировочная доза МСТ составит 75–90 мг в сутки.
- Морфин может быть назначен и после анальгетиков 2-й ступени
- При неэффективности трамадола 400 мг/сут суточная доза МСТ будет составлять не менее 40–60 мг; при дозе просидола 240 мг/сут – до 80–90 мг/сут.
-

3 ступень. Новые возможности

- Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч: 5 шт.
- У **пациентов, ранее не принимавших опиоидные анальгетики**, в качестве начальной дозы применяют наименьшую дозу Дюрогезика - 25 мкг/ч. Препарат назначают в этой же дозе, если пациент ранее получал промедол.
- Переход от пероральных или парентеральных форм опиоидных анальгетиков к Дюрогезику у **пациентов с толерантностью к опиоидам** следует путем пересчета дозы.

Способ применения дюрогезика

- ТТС Дюрогезик следует заменять каждые 72 ч.
- Если после аппликации начальной дозы адекватное обезболивание не достигнуто, то через 3 дня доза может быть увеличена.
- За один раз доза увеличивается на 25 мкг/ч, однако необходимо учитывать состояние пациента и потребность в дополнительном обезболивании
- (пероральная доза морфина 90 мг/сут примерно соответствует дозе Дюрогезика 25 мкг/ч).
- Некоторым пациентам могут потребоваться дополнительные или альтернативные способы введения опиоидных анальгетиков при использовании дозы Дюрогезика превышающей 300 мкг/ч.

Роль адьювантной терапии

- Появление нейропатической боли – показание к назначению препаратов из группы антидепрессантов и антиконвульсантов
- Толерантность к наркотическим анальгетикам – показание к назначению клонидина

Литература

- <http://www.guideline.gov/about/inclusion.aspx>.
- www.painstudy.ru Отечественный сайт «Боль и ее лечение»

- Meirskey H., Bogduk N. Classification of Chronic Pain. Description of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Second Edition. – IASP, 1994. – 240 p.
- Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. 9 изд.- М.: ГЭОТРА-Медиа, 2006.-736 с.:ил.
- Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: клиника, диагностика, лечение. – СПб.: Мед. Масс Медиа, 2000. – 96 с.
- Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии//Боль. – 2003. - № 1. – С.13-17
- Руксин В.В. Неотложная кардиология. Изд. Исп. И доп. – СПб.: Невский диалект, М.: Издательский БИНОМ . – 1998. – 471 с.: ил.
- Павленко С.С. Состояние и проблемы эпидемиологических исследований болевых синдромов//Боль. – 2006. - № 4. – с. 2-7
- Геодакян О.С., Цыпин Л.Е. Использование клонидина (клофелина) для эпидурального обезболивания в клинической практике//Боль. – 2005. - №2. – с. 54-58
- Rosenberg J.M., Harrell C., Ristic H. et al. The effect of gabapentin on neuropathic pain// Clinical Journal of Pain. – 1997.- Vol.13. – P.251-255
- <http://www.efns.org/Guideline-Archive-by-topic.389.0.html>