

Рациональная фармакотерапия болевого синдрома – акцент на НПВС

Аникин Г.С.,
к.м.н., врач-клинический
фармаколог



Особенности применения НПВС в России

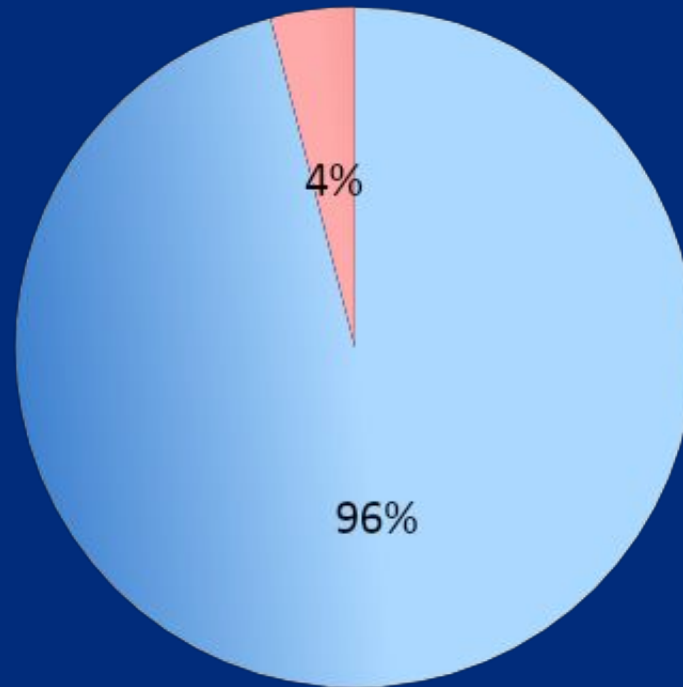


- НПВС – самый назначаемый класс препаратов для лечения болевого синдрома в РФ;
- В настоящее время нет единых рекомендаций по рациональному применению НПВС.
- Отсутствуют единые представления о профилактике осложнений при применении НПВС.

По результатам Междисциплинарного Совета
Экспертов,

Применение НПВС и парацетамола в РФ

Годовые продажи НПВС и парацетамола в 2013 году, руб.



■ НПВС
■ Парацетамол

26 МНН, 108 торговых наименований
Продажа за 2013 г.: 103.777.084 упаковок (10.8 млрд. рублей)

Сравнение действия разных

аналгетиков при гонартрозе

Уменьшение боли за 4 недели (отличие от плацебо)

в/в ГКС

14.5

Опиоиды

10.5

НПВП

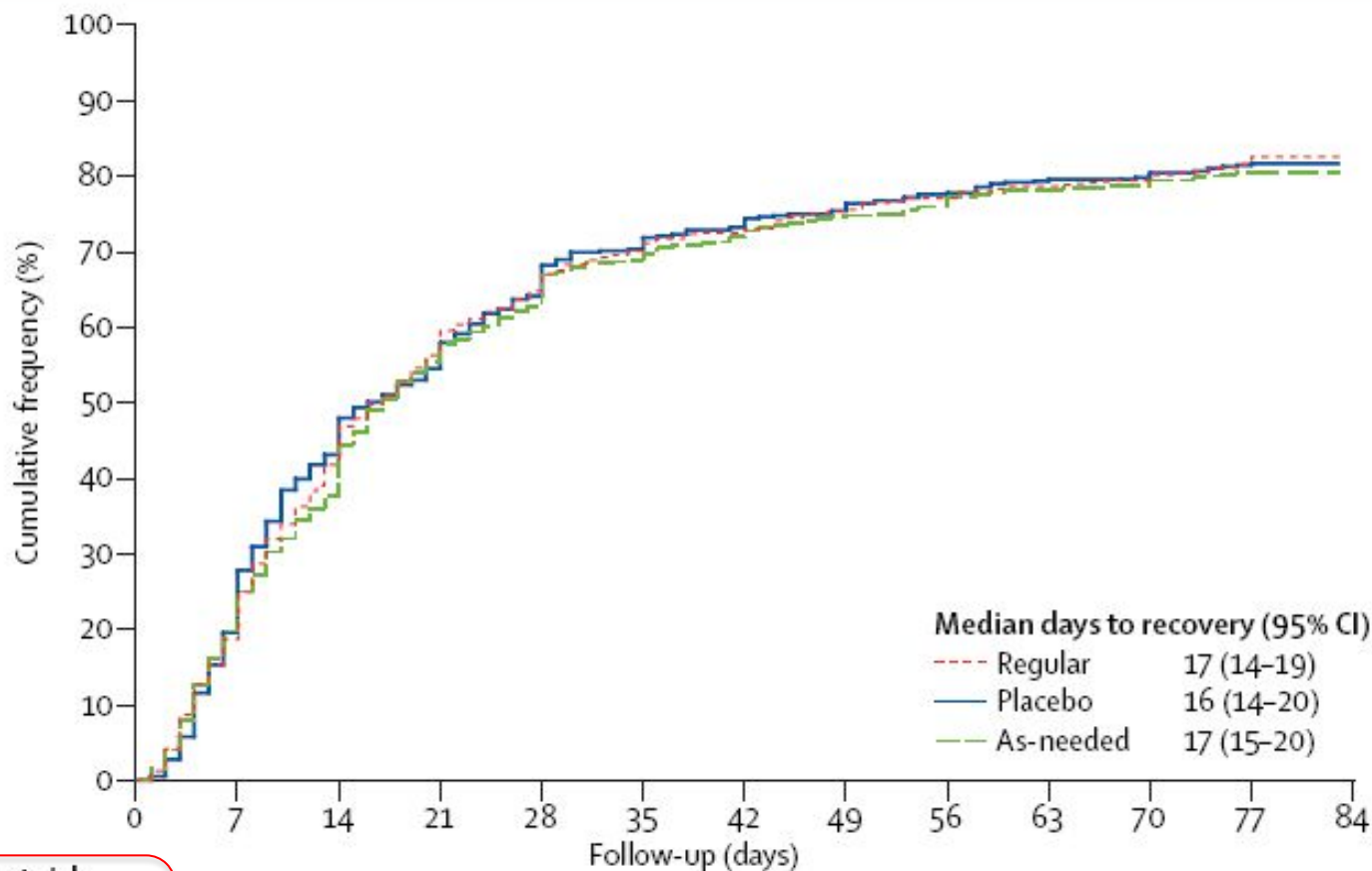
10.2

Парацетамол

4.7

**Опиоиды – до 50% отмен из-за
осложнений**

Эффективность парацетамола при боли в спине



| Number at risk | |
|----------------|-----|
| Regular | 550 |
| Placebo | 547 |
| As-needed | 546 |

| | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 | 63 | 70 | 77 | 84 |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Regular | 434 | 305 | 226 | 181 | 152 | 140 | 124 | 113 | 106 | 100 | 90 | 0 |
| Placebo | 430 | 301 | 236 | 184 | 152 | 137 | 123 | 110 | 100 | 97 | 88 | 0 |
| As-needed | 427 | 328 | 233 | 189 | 153 | 138 | 125 | 117 | 107 | 103 | 96 | 0 |

Механизм действия НПВС



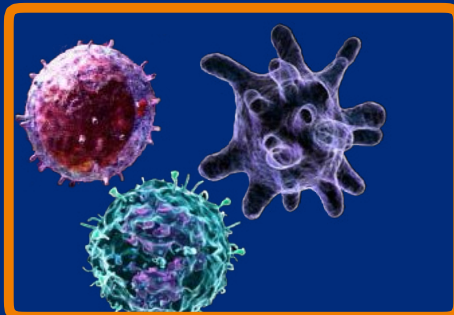
ЦОГ-2 зависимые процессы



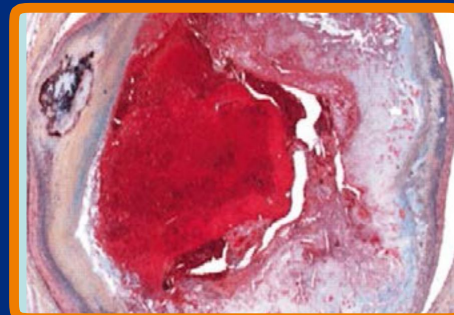
БОЛЬ



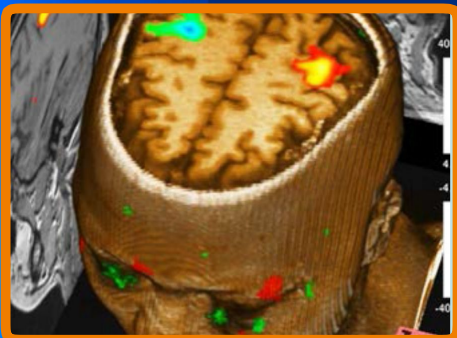
ИММУННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ



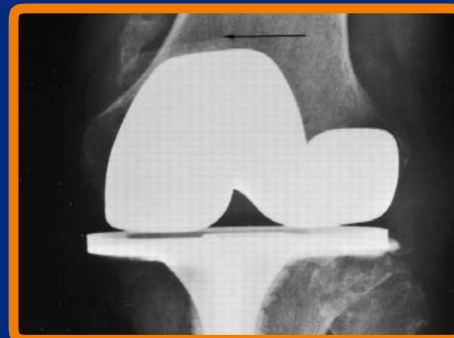
АТЕРОСКЛЕРОЗ



НЕЙРО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ БОЛЕЗНИ



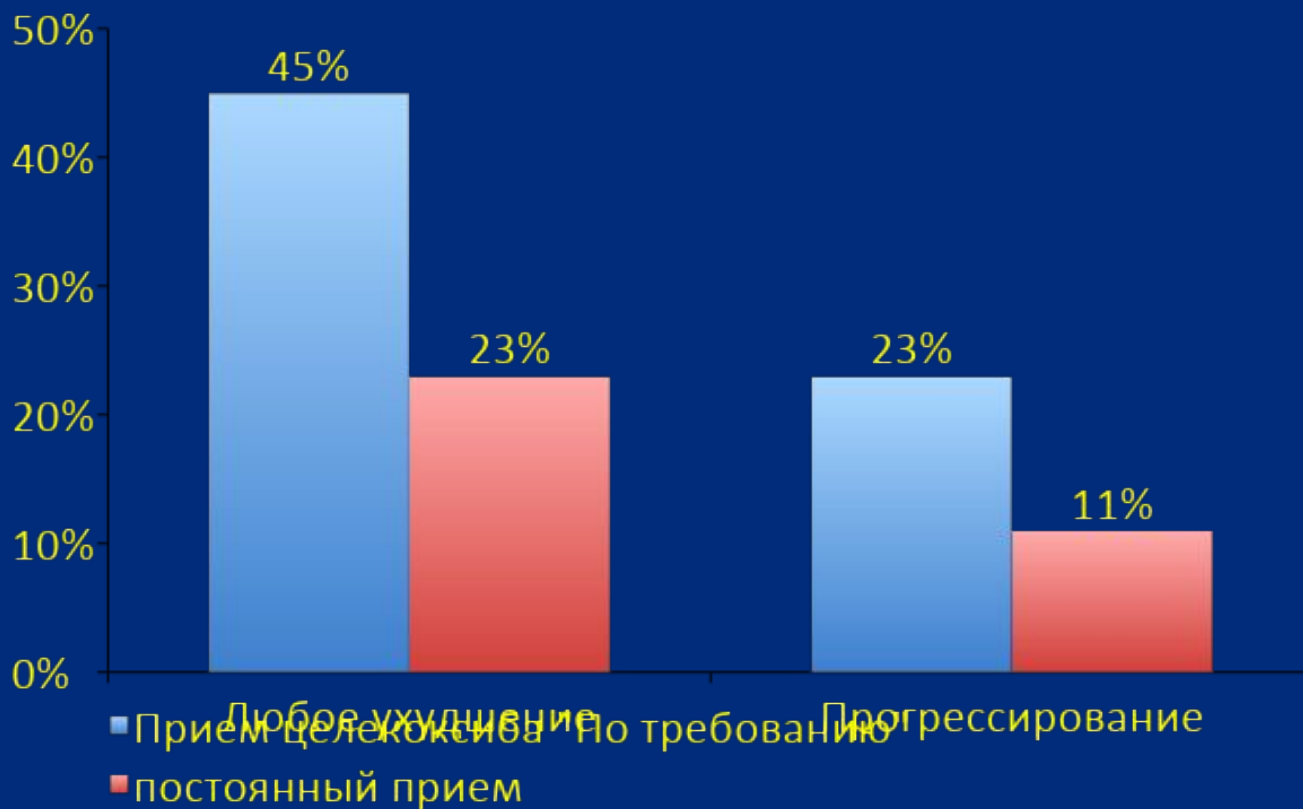
ГЕТЕРОТОПИЧЕСКАЯ ОССИФИКАЦИЯ



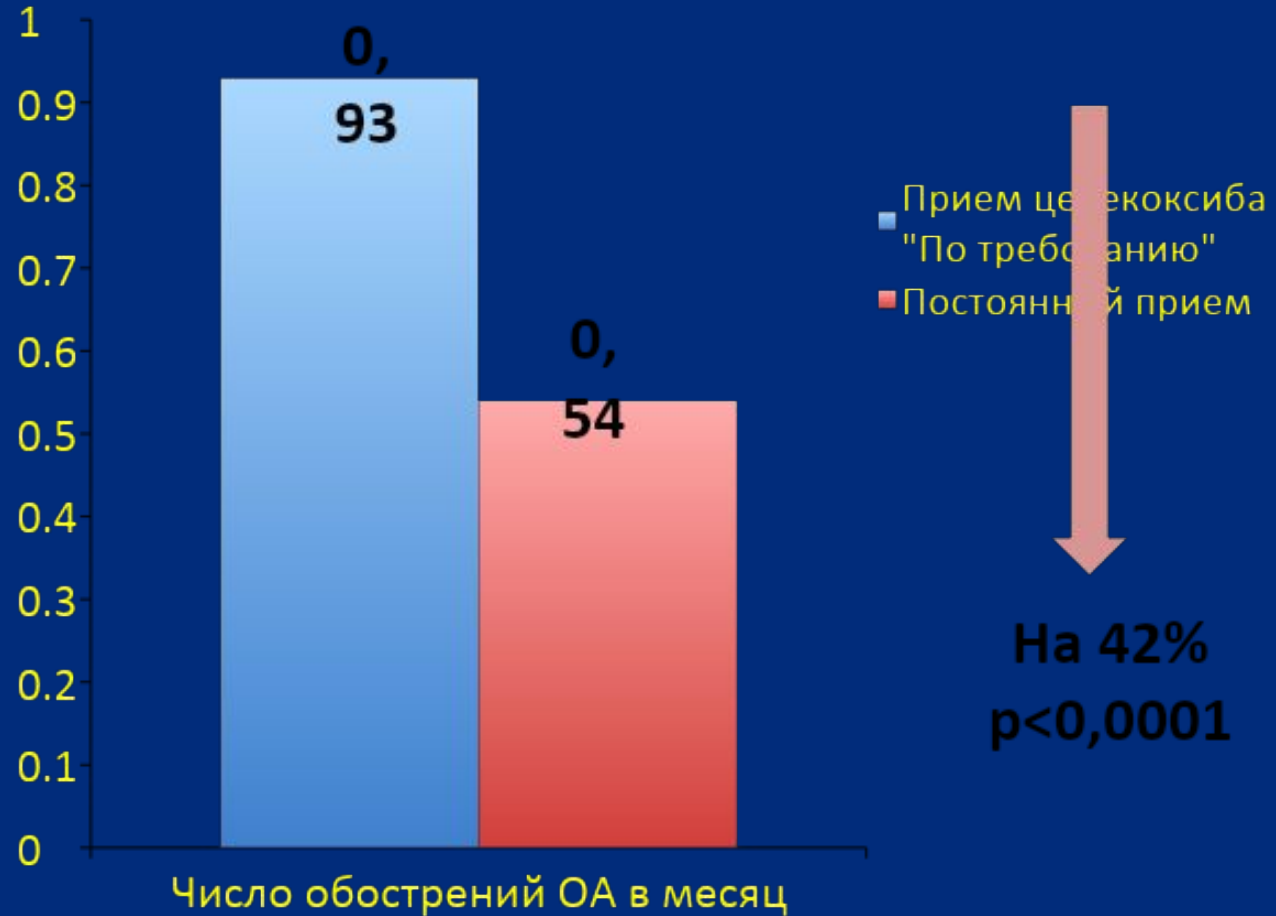
КАНЦЕРОГЕНЕЗ



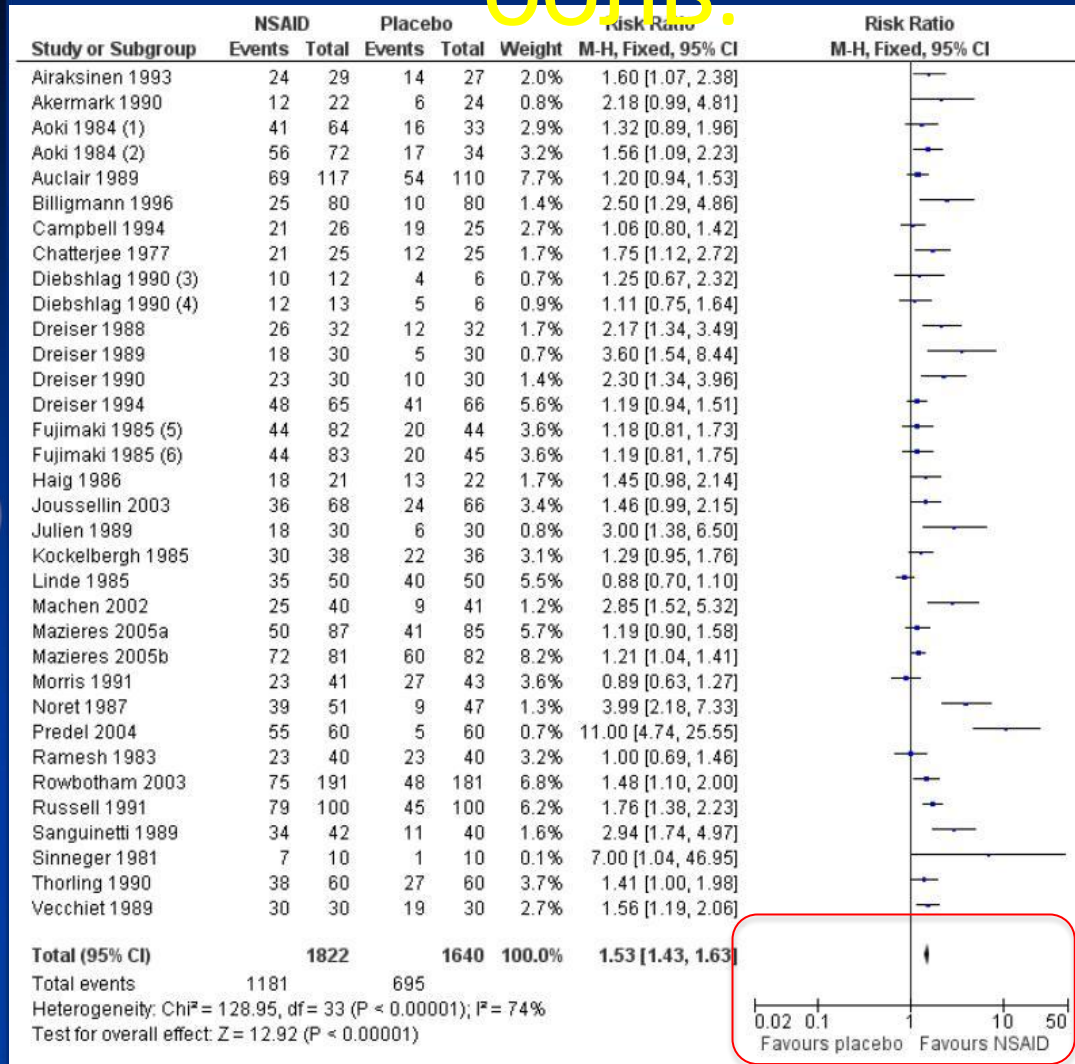
Постоянный прием НПВС замедляет прогрессирование анкилозирующего спондилита



Постоянный прием НПВС снижает риск обострения ОА



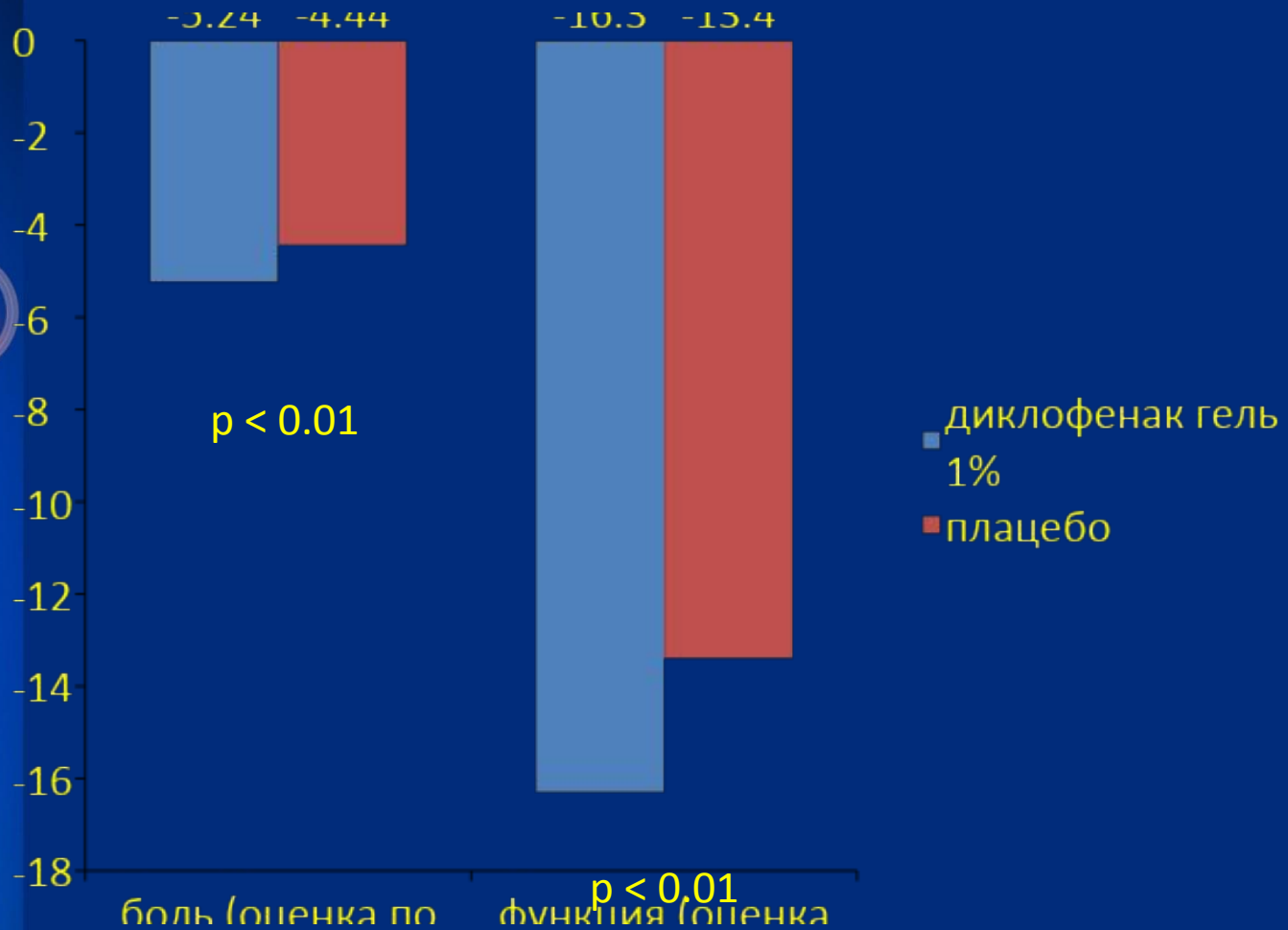
Местное лечение – острая боль.



- (1) indomethacin
- (2) piroxicam
- (3) etofenamate
- (4) ketorolac
- (5) indomethacin
- (6) piroxicam

Massey T, Derry S, Moore RA, Topical NSAIDs for acute pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16;(6)

Диклофенак гель vs. плацебо

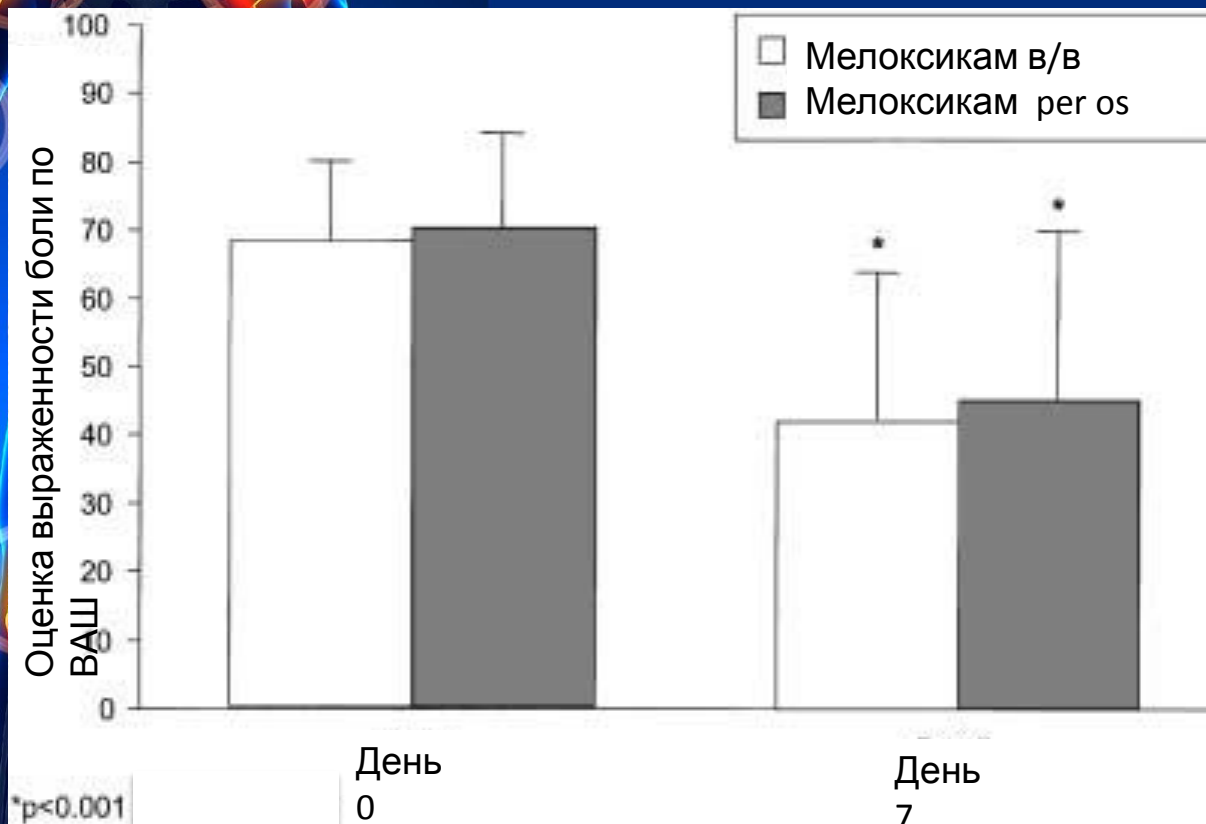


Местные формы НПВС



- Мета-анализ 34 РКИ – 7688 пациентов: НПВС в виде мази, геля, раствора для кожного нанесения vs. плацебо более эффективны, чем плацебо.
- NNT при использовании 8-12 недель р-ра диклофенака – 6,4, геля диклофенака – 11,0

Пероральный прием НПВС или инъекции?

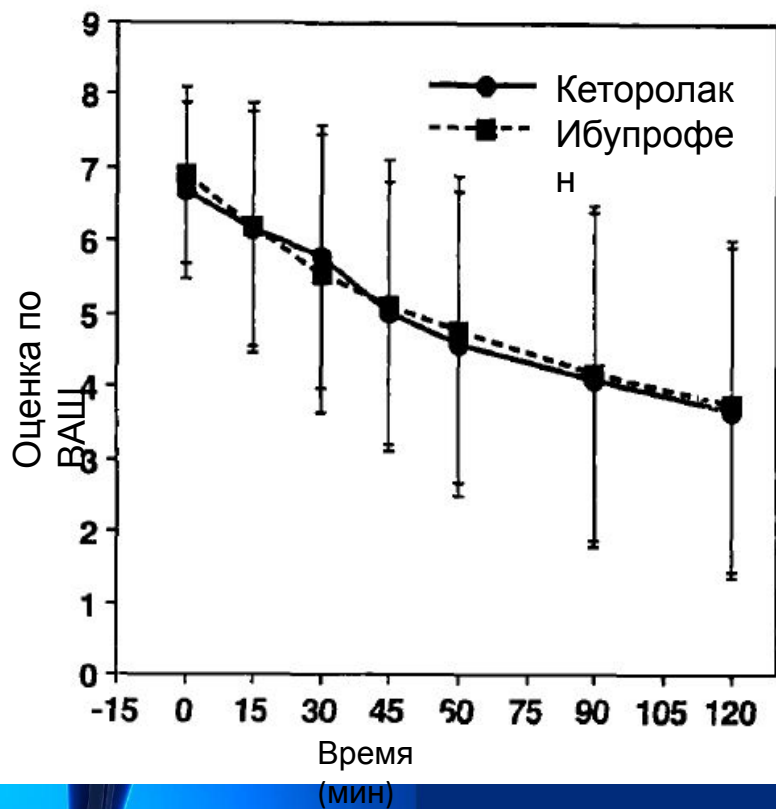


- 346 больных РА;
- Мелоксикам 15 мг внутрь + плацебо в/м или мелоксикам 15 мг в/м + плацебо внутрь - 7 дней.

Результат:

- Нет различий в анальгетическом эффекте и снижения активности болезни;
- Достоверный различия отмечались в скорости наступления облегчения боли в первый день лечения.

Пероральный прием НПВС или инъекции?



- Двойное слепое исследование
- 119 больных с острой болью
- 60 мг кеторолака в/м + плацебо внутрь или 800 мг ибупрофена внутрь + плацебо в/м.

Эффективность различных методов введения НПВС

Систематический обзор 26 РКИ (n=2225): в/в, в/м, ректальное, внутриванное и пероральное введение при заболеваниях опорно-двигательной системы, после операции, почечной колике, дисменорее и пр.

Результат:

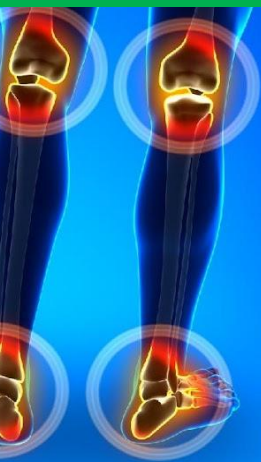
Преимущество показано только при в/в введения НПВС при почечной колике

Tramèr MR, Williams JE, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA, McQuay HJ. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998 Jan;42(1):71-9.





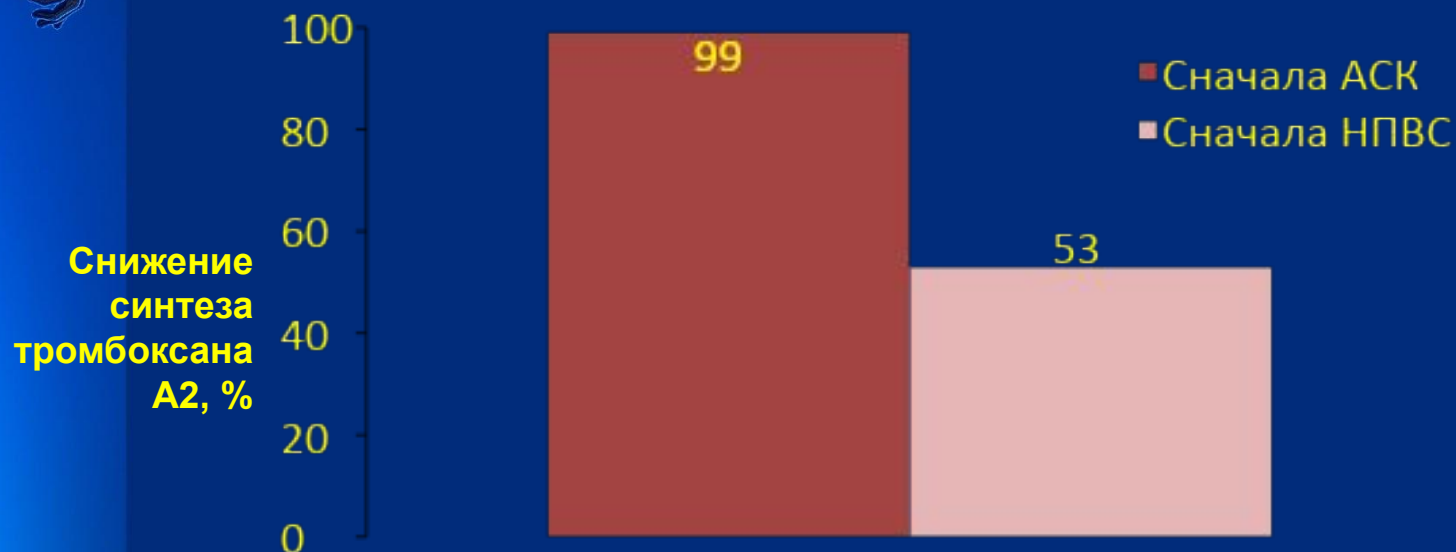
**Часто ли Вы назначаете
своим пациентам
одновременно 2 НПВС?**



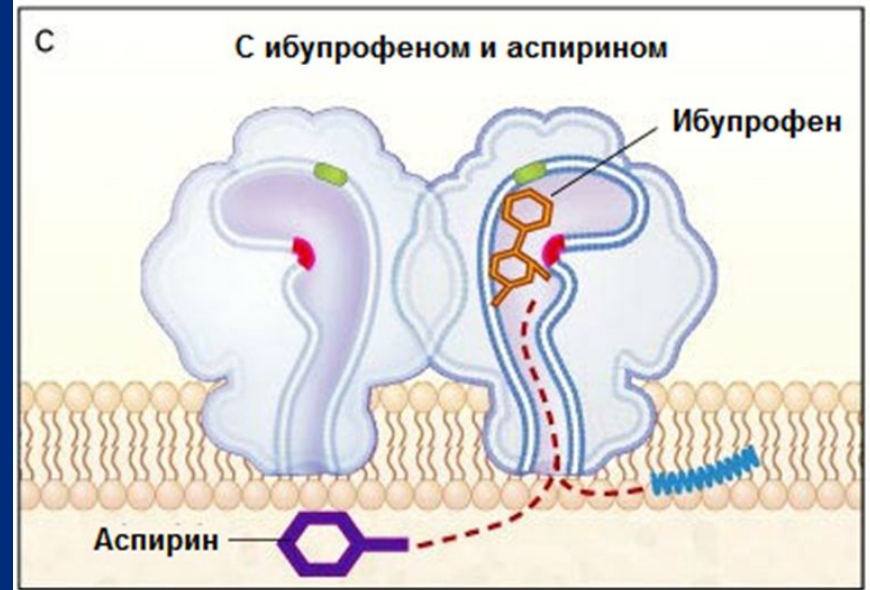
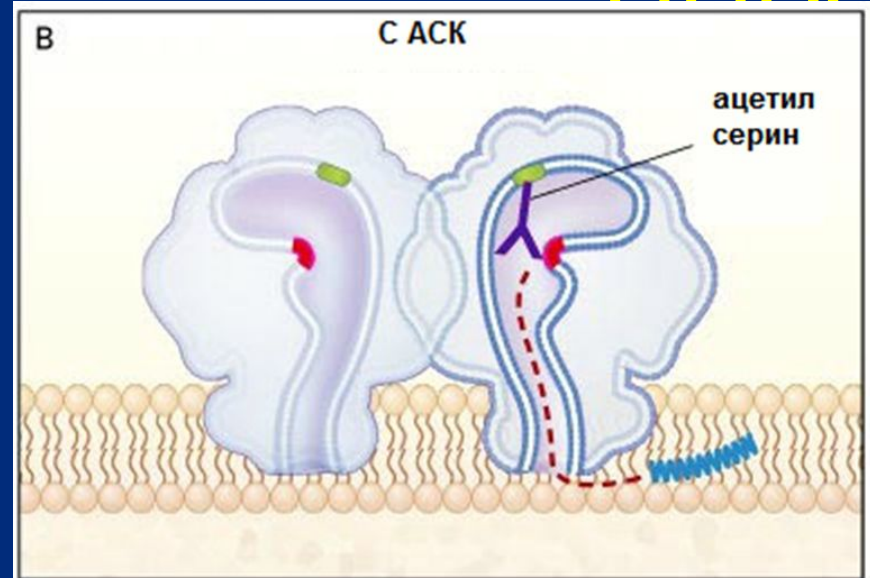
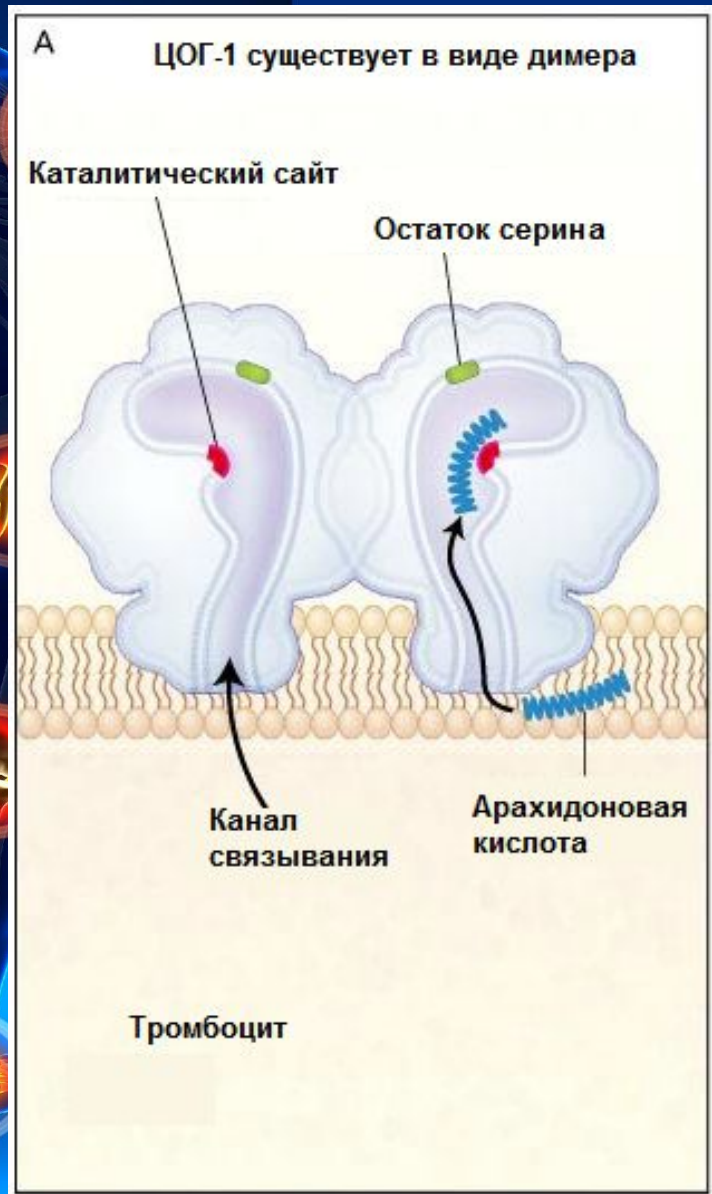
Исследования взаимодействия АСК и НПВС



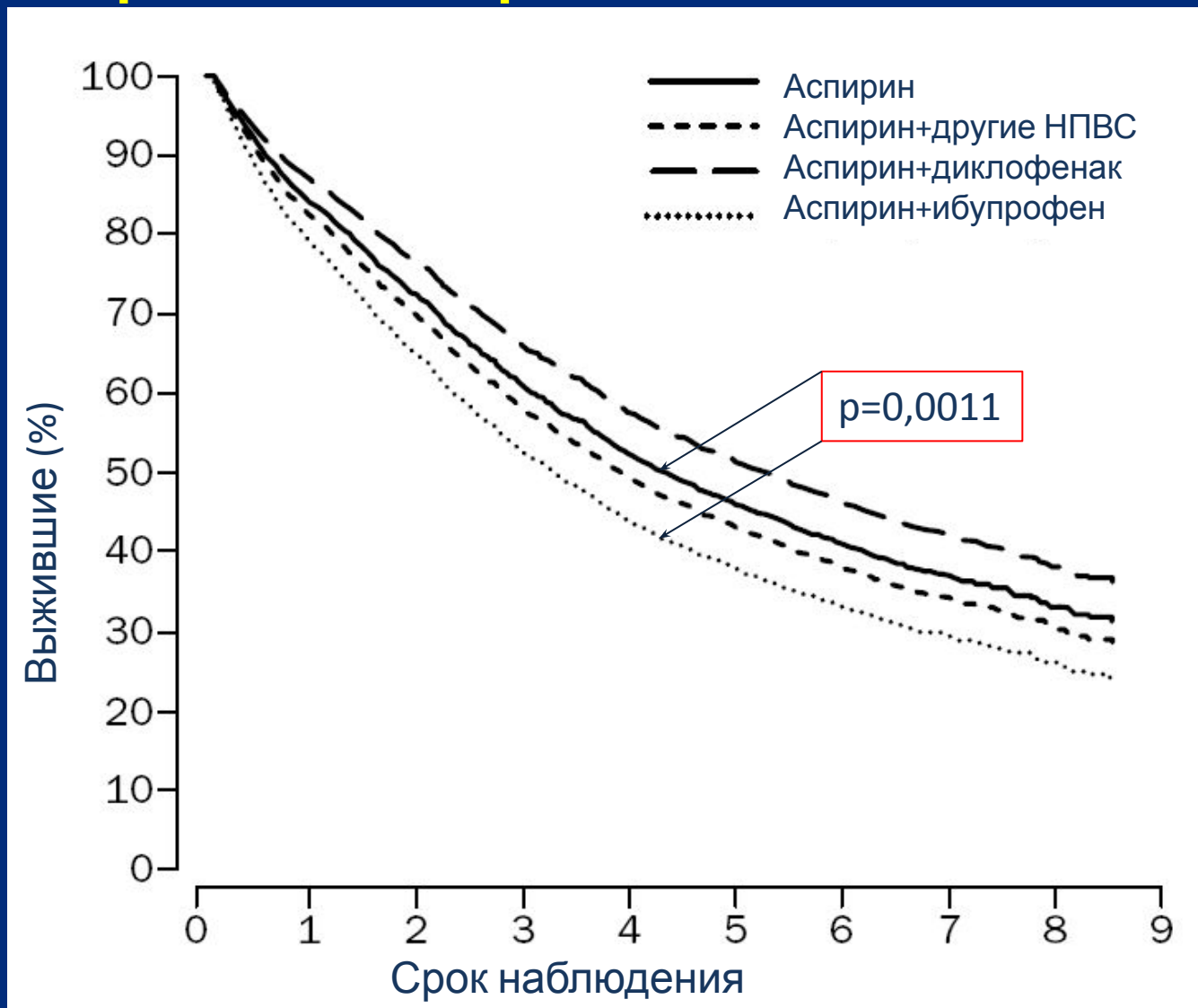
- Исследовались два режима назначения АСК и НПВС (ибупрофен) пациентам с ССЗ:
 - Сначала Ибупрофен, через 2 часа АСК
 - Сначала АСК, через 2 часа Ибупрофен.
- Эффект АСК на агрегацию тромбоцитов был ослаблен при предварительном приёме Ибупрофен



Конкуренция молекул АСК и НПВС



Взаимодействие АСК и НПВС и риск смерти от ССО

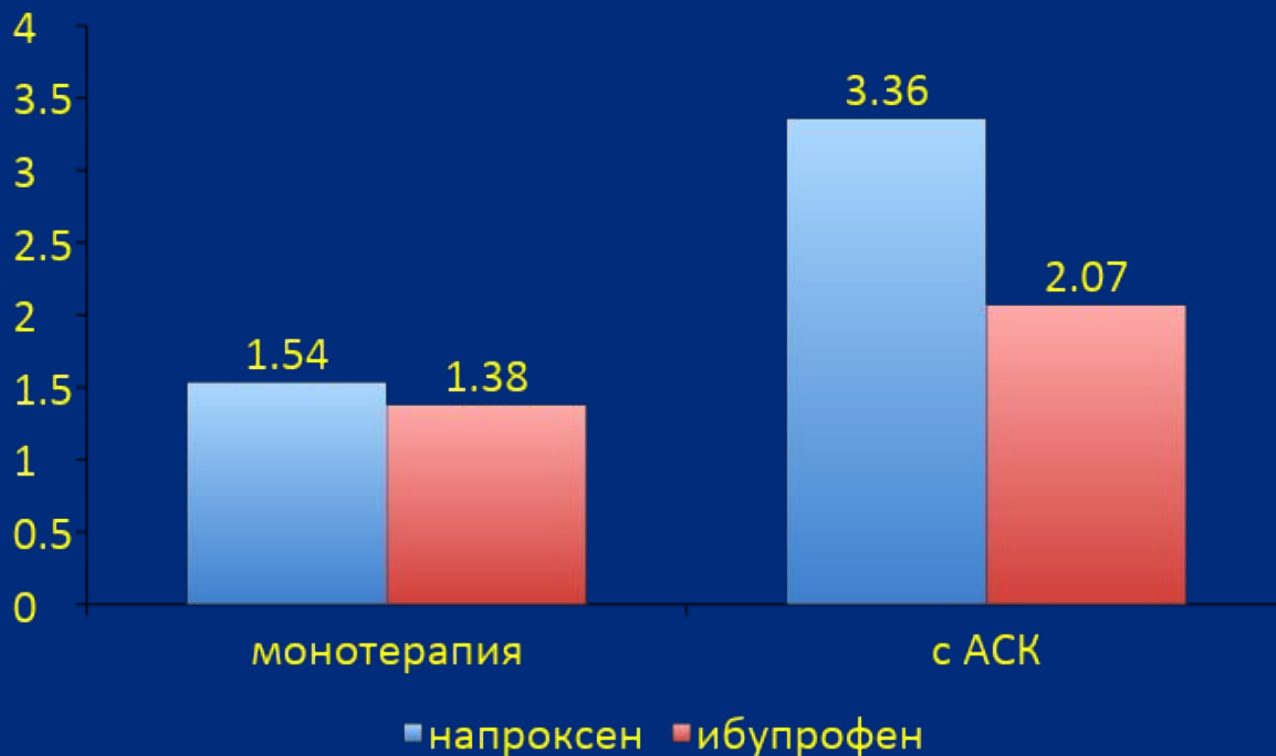


Местные формы и АСК



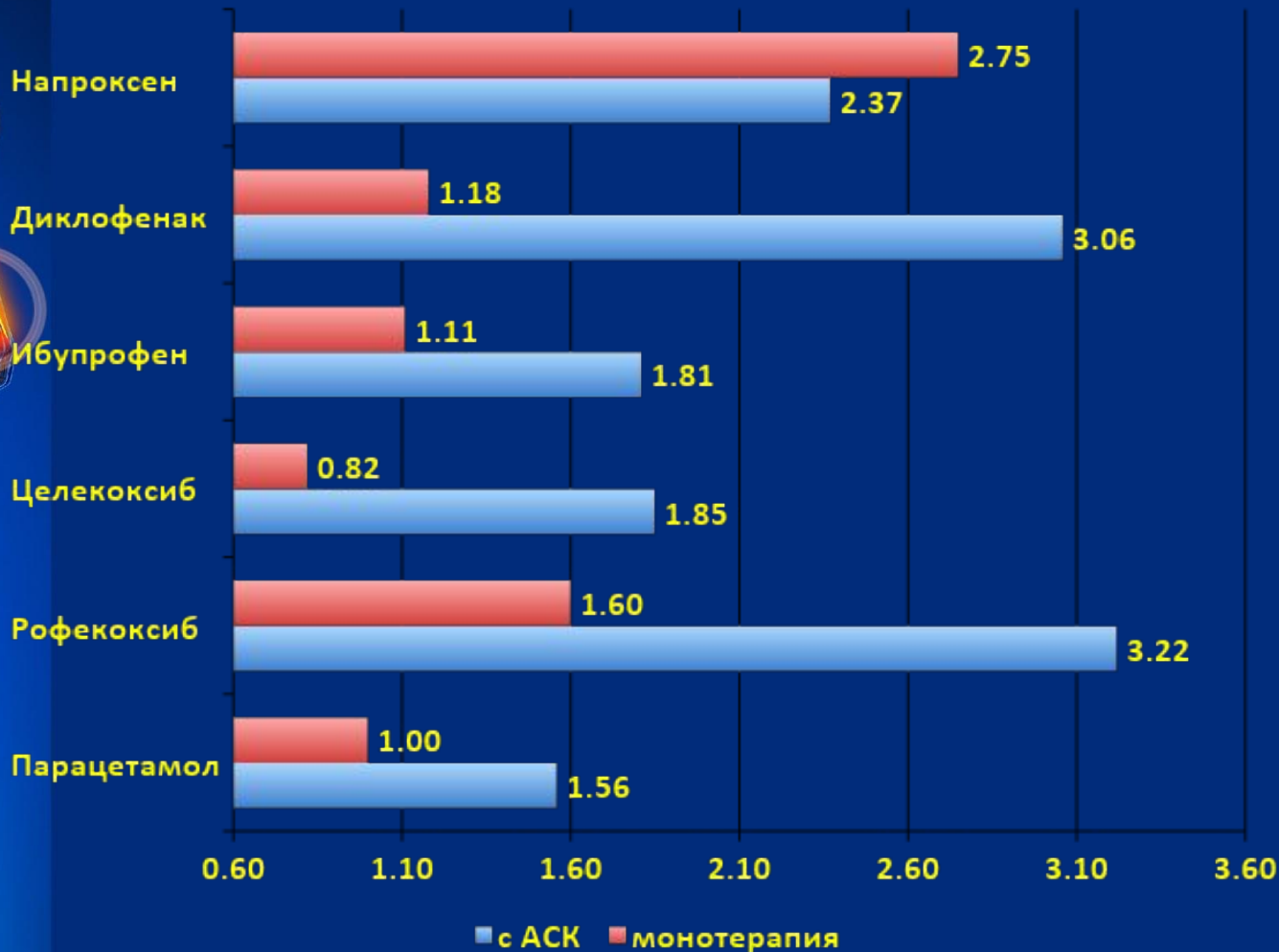
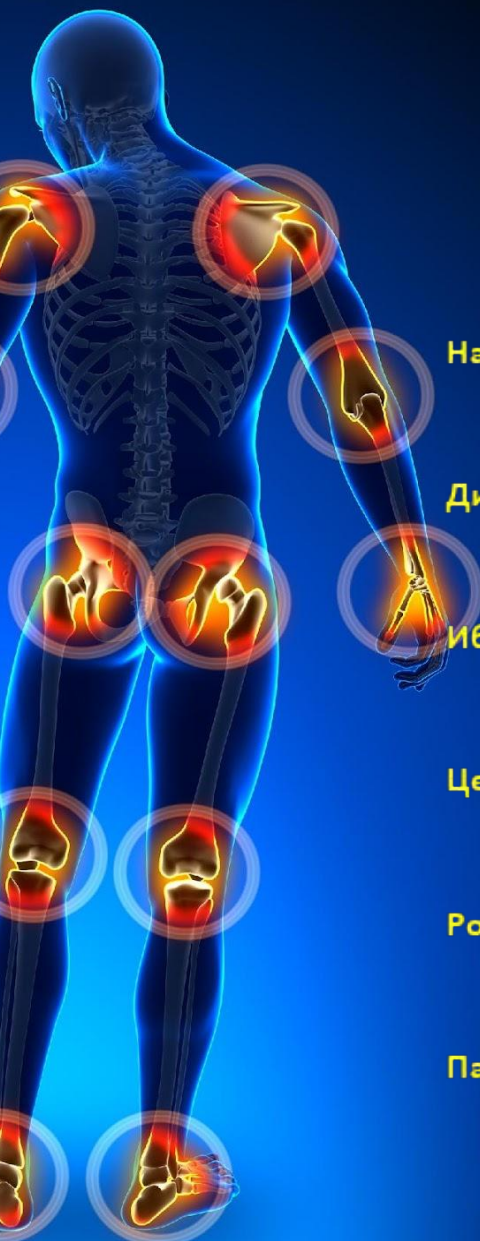
- 12 здоровых добровольцев;
- Применение диклофенака в форме пластыря, по сравнению с пероральным приемом (50 мг) не нарушало антиагрегантный эффект АСК (325 мг).

Увеличение частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ при совместном приеме НПВС и АСК (относительный риск)



Biskupiak JE, Brixner DI, Howard K, et al. Gastrointestinal complications of over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Pain Palliat Care Pharmacother 2006;20(3):7-14

Риск ЖКК и прием НПВС+Аспирин



Рекомендации по использованию НПВС у пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту



- НПВС должны применяться в минимальной дозировке в течение минимального времени;
- АСК необходимо принимать как минимум за 2 часа до НПВС для обеспечения необратимого ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах;
- Немодифицированные формы АСК позволяют добиться более полного ингибирования за счёт более быстрого всасывания и выраженного пика концентрации;
- Предпочтительны ингибиторы ЦОГ в

Безопасность НПВС

Даже краткосрочный прием небольших доз НПВС может приводить к развитию нежелательных явлений

Поражение ЖКТ

Поражения печени

Сердечно-сосудистые осложнения

Поражение почек

Сердечно-сосудистая безопасность

Мета-анализ 23 исследований в период с 2000-2010 гг.
Более 450 000 пациентов, принимающих НПВС

Относительный риск ССО

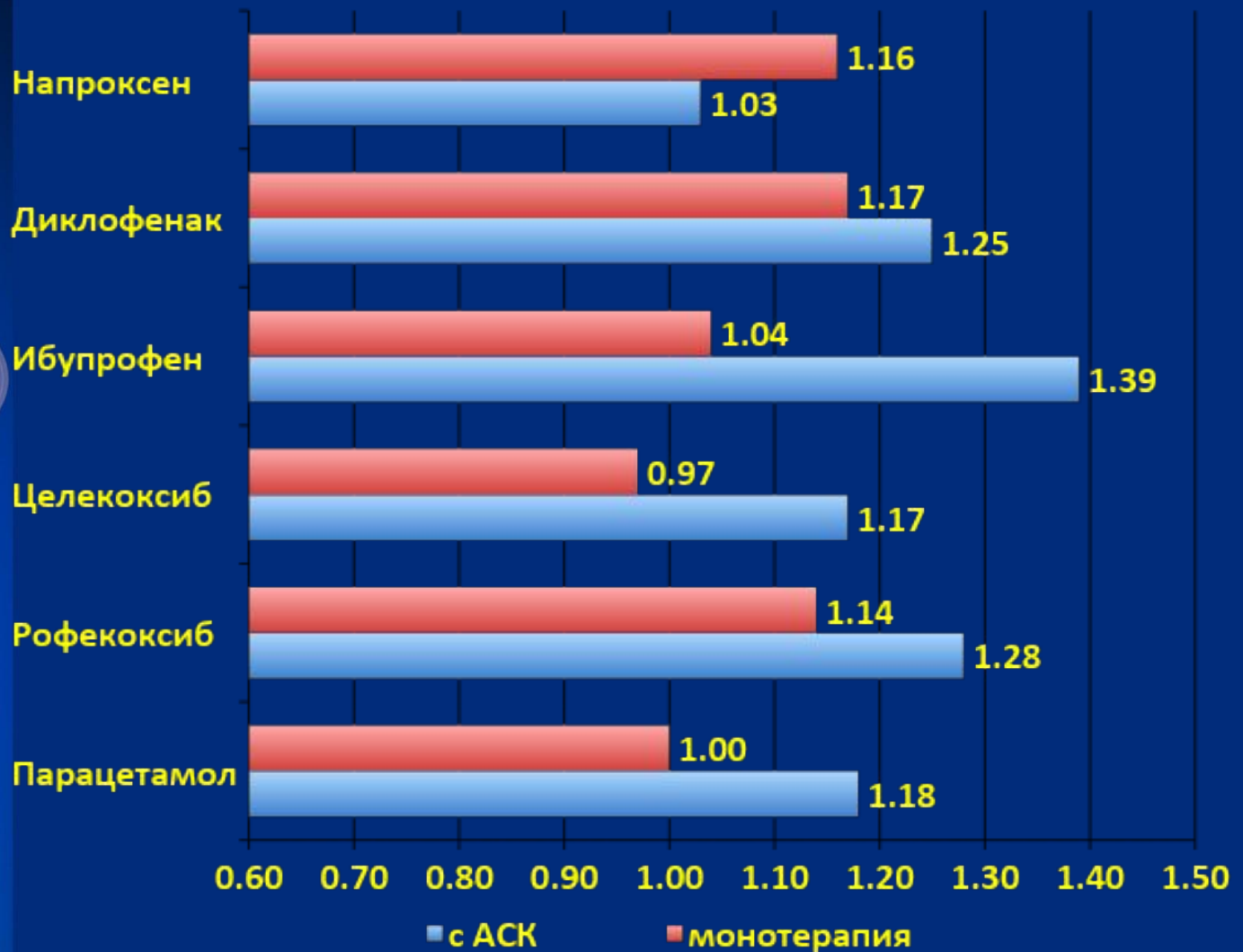


Риск ССС осложнений и НПВС



| НПВС | Инфаркт миокарда | Инсульт | Сердечно-сосудистая смерть |
|--------------------|------------------|-------------------|----------------------------|
| Напроксен | 0,82 (0,37-1,67) | 1,76 (0,91- 3,33) | 0,98 (0,41-2,37) |
| Ибупрофен | 1,61 (0,50-5,77) | 3,36 (1,00-11,60) | 2,39 (0,69-8,64) |
| Диклофенак | 0,82 (0,29-2,20) | 2,86 (1,09-8,36) | 3,98 (1,48-12,70) |
| Целекоксиб | 1,35 (0,71-2,72) | 1,12 (0,60-2,06) | 2,07 (0,98-4,55) |
| Эторикоксиб | 0,75 (0,23-2,39) | 2,67 (0,82-8,72) | 4,07 (1,23-15,70) |
| Рофекоксиб | 2,12 (1,26-3,56) | 1,07 (0,60-1,82) | 1,58 (0,88-2,84) |
| Люмиракоксиб | 2,00 (0,71-6,21) | 2,81 (1,05-7,48) | 1,89 (0,64-7,09) |

НПВС+АСК=повышение риска ОИИ



FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes

[f SHARE](#) [TWEET](#) [in LINKEDIN](#) [PIN IT](#) [EMAIL](#) [PRINT](#)


[7-9-2015]

Safety Announcement

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is strengthening an existing label warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) increase the chance of a heart attack or stroke. Based on our comprehensive review of new safety information, we are requiring updates to the drug labels of all prescription NSAIDs. As is the case with current prescription NSAID labels, the Drug Facts labels of over-the-counter (OTC) non-aspirin NSAIDs already contain information on heart attack and stroke risk. We will also request updates to the OTC non-aspirin NSAID Drug Facts labels.

Patients taking NSAIDs should seek medical attention immediately if they experience symptoms such as chest pain, shortness of breath or trouble breathing, weakness in one part or side of their body, or slurred speech.

NSAIDs are widely used to treat pain and fever from many different long- and short-term medical conditions such as arthritis, menstrual cramps, headaches, colds, and the flu. NSAIDs are available by prescription and OTC. Examples of NSAIDs include ibuprofen, naproxen, diclofenac, and celecoxib (see Table 1 for a list of



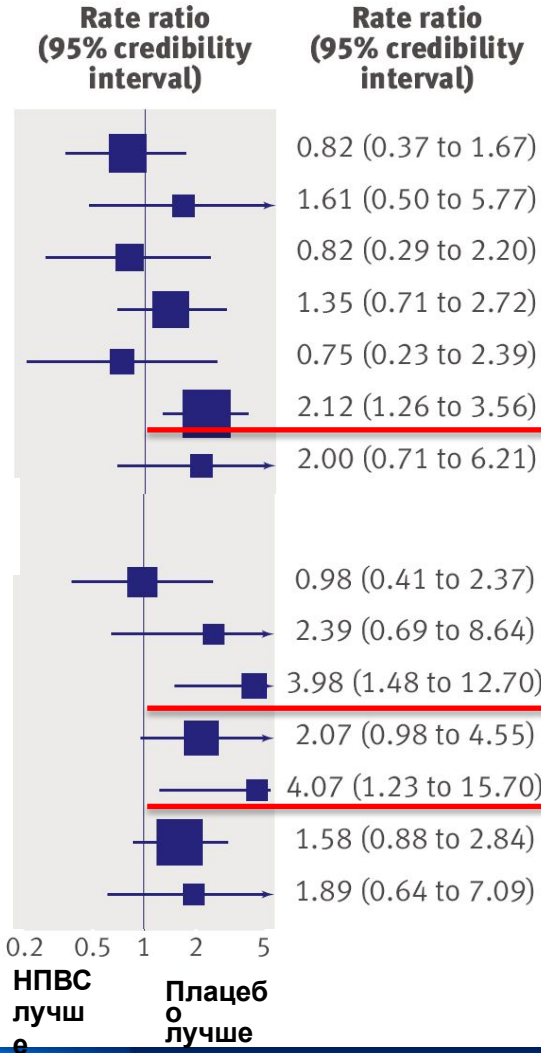
Based on our review and the advisory committees' recommendations, the prescription NSAID labels will be revised to reflect the following information:

- The risk of heart attack or stroke can occur as early as the first weeks of using an NSAID. The risk may increase with longer use of the NSAID.
- The risk appears greater at higher doses.
- It was previously thought that all NSAIDs may have a similar risk. Newer information makes it less clear that the risk for heart attack or stroke is similar for all NSAIDs; however, this newer information is not sufficient for us to determine that the risk of any particular NSAID is definitely higher or lower than that of any other particular NSAID.
- NSAIDs can increase the risk of heart attack or stroke in patients with or without heart disease or risk factors for heart disease. A large number of studies support this finding, with varying estimates of how much the risk is increased, depending on the drugs and the doses studied.
- In general, patients with heart disease or risk factors for it have a greater likelihood of heart attack or stroke following NSAID use than patients without these risk factors because they have a higher risk at baseline.
- Patients treated with NSAIDs following a first heart attack were more likely to die in the first year after the heart attack compared to patients who were not treated with NSAIDs after their first heart attack.
- There is an increased risk of heart failure with NSAID use.

ССС осложнения и НПВС

Инфаркт миокарда

- Ибупрофен
- Диклофенак
- Целекоксиб
- Эторикоксиб
- Рофекосиб
- Люмиракоксиб

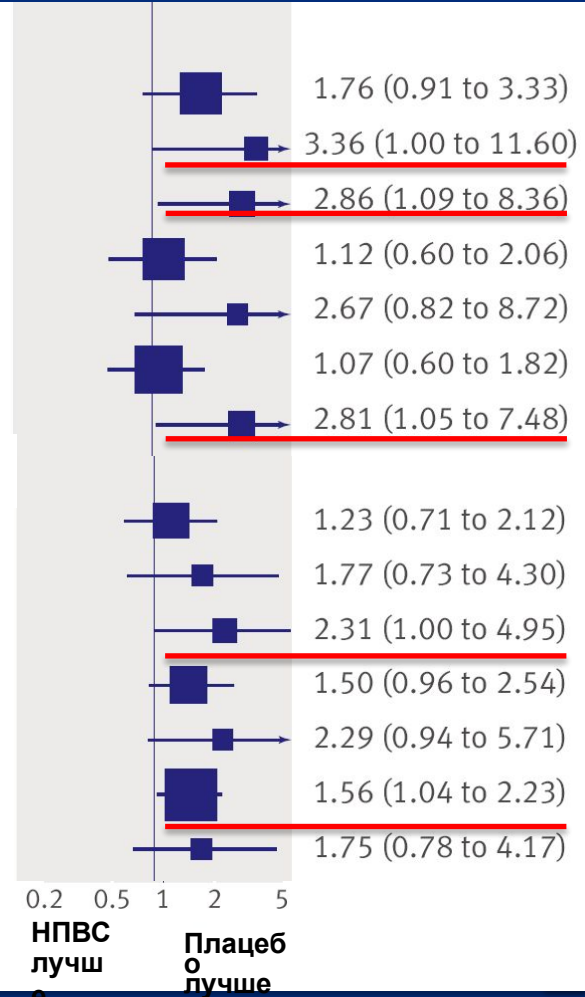


Инсульт

- Ибупрофен
- Диклофенак
- Целекоксиб
- Эторикоксиб
- Рофекосиб
- Люмиракоксиб

Смерть по любой причине

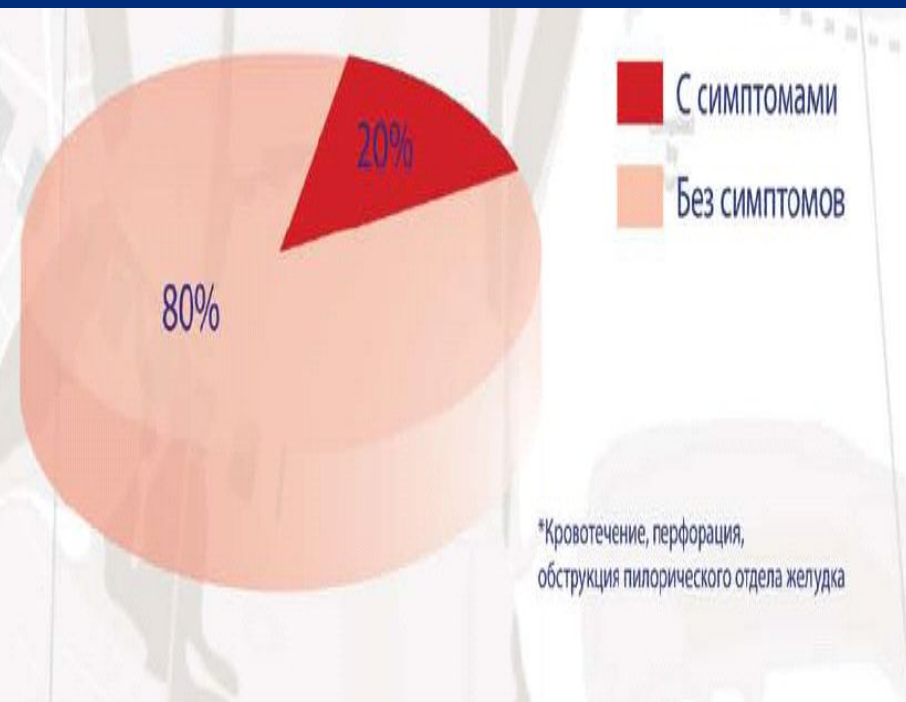
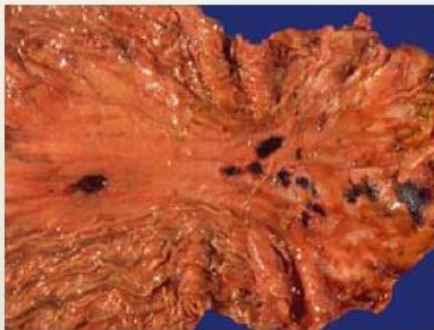
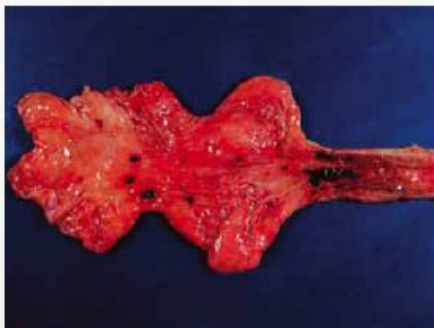
- Ибупрофен
- Диклофенак
- Целекоксиб
- Эторикоксиб
- Рофекосиб
- Люмиракоксиб



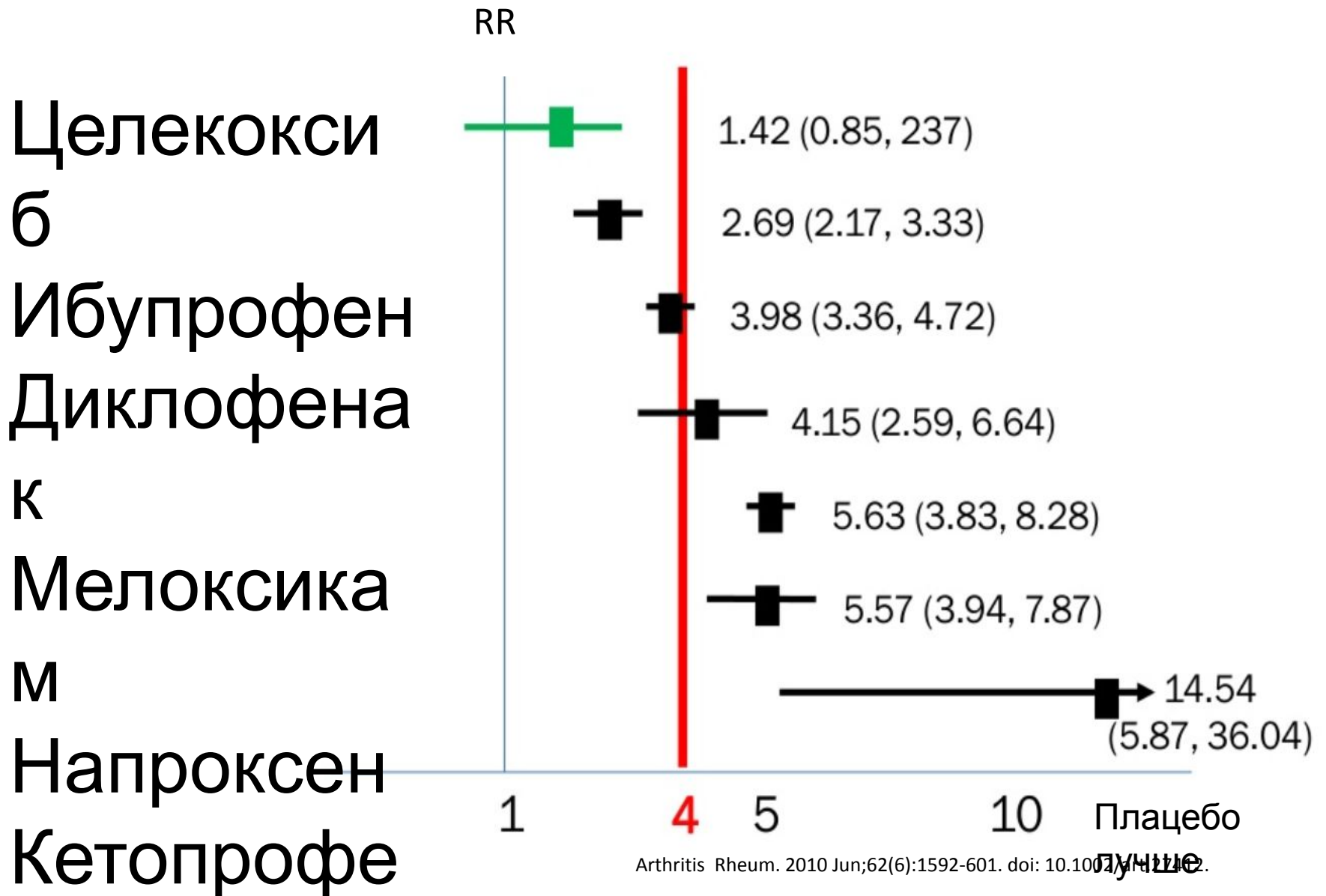
Традиционные НПВС вызывают грозные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта

у 1 пациента из 5

с изначально неповрежденной слизистой оболочкой желудка развивается язва уже через 1 неделю применения



Риск серьезных ЖКК/перфорации среди НПВП

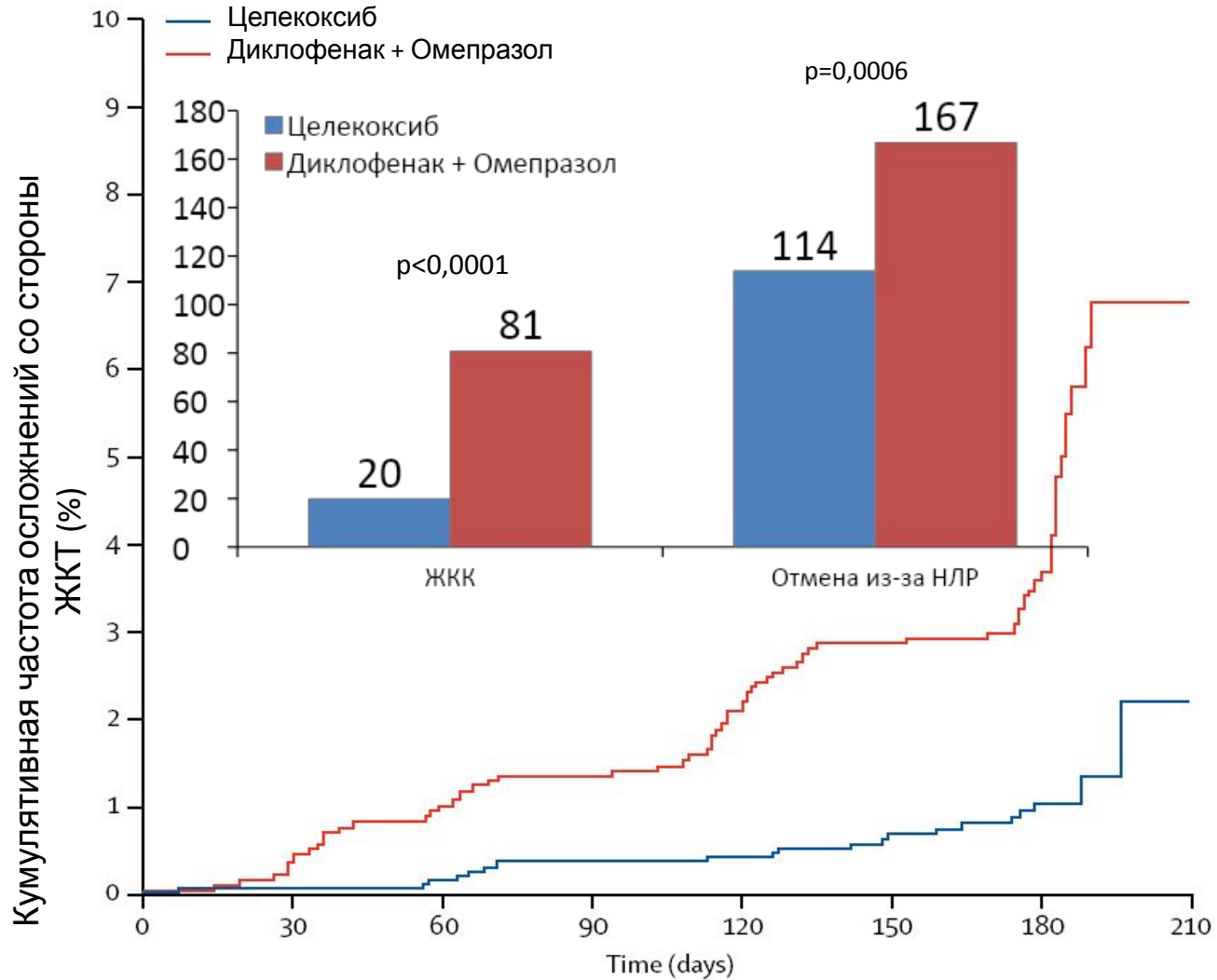


Суммарные данные о безопасности НПВС



| НПВС | Риск ЖКК | ССС риск | Взаимодействие с АК |
|------------|----------|-----------------|---------------------|
| Ибупрофен | Средний | Средний | Да |
| Диклофенак | Средний | Средний-Высокий | Да |
| Напроксен | Высокий | Нет | Да |
| Целекоксиб | Низкий | Средний | Возможно |

Гастропротекция и НПВС



| | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|----|
| Целекоксиб | 2238 | 2101 | 2000 | 1911 | 1858 | 1769 | 1117 | 57 |
| Диклофенак + Омепразол | 2246 | 2095 | 1921 | 1792 | 1734 | 1653 | 1060 | 53 |

Кровотечения из нижних отделов ЖКТ

| Drug use | LGIB (exposed/ unexposed) | Non-LGIB (exposed/ unexposed) | Crude OR (95% CI) | P value | Adjusted OR (95% CI) | P value |
|--|------------------------------|----------------------------------|----------------------|------------|-------------------------|------------|
| Single-drug regimens* | | | | | | |
| NSAIDs | 42 (13)/270 (87) | 218 (7)/3124 (93) | 2.2 (1.6–3.2) | <.01 | 2.3 (1.6–3.2) | <.01 |
| Nonselective NSAIDs | 39 (13)/273 (87) | 199 (6)/3142 (94) | 2.2 (1.6–3.2) | <.01 | 2.3 (1.6–3.3) | <.01 |
| COX-2 inhibitor | 5 (2)/314 (98) | 17 (0.5)/3341 (99.5) | 3.1 (1.1–8.5) | .03 | 2.8 (1.0–7.8) | <.05 |
| Low-dose aspirin | 26 (8)/293 (92) | 191(6)/3167 (94) | 1.5 (1.0–2.3) | .08 | 1.3 (0.9–2.0) | .21 |
| Thienopyridine | 6 (2)/313 (98) | 23 (0.7)/3335 (99.3) | 2.8 (1.1–6.9) | .03 | 2.4 (0.9–5.9) | .07 |
| Other antiplatelets | 9 (3)/310 (97) | 88 (3)/3270 (97) | 1.1 (0.5–2.2) | .83 | 0.9 (0.5–1.9) | .84 |
| Anticoagulants | 5 (2)/314 (98) | 74 (2)/3284 (98) | 0.7 (0.3–1.8) | .46 | 0.6 (0.2–1.6) | .31 |
| Combination regimens* | | | | | | |
| NSAIDs + low-dose aspirin | 7 (2)/312 (98) | 15 (0.5)/3343 (99.5) | 5.0 (2.0–12) | <.01 | 4.3 (1.7–11) | <.01 |
| NSAIDs + other antiplatelets | 4 (1)/315 (99) | 7 (0.2)/3351 (99.8) | 6.1 (1.8–21) | <.01 | 4.9 (1.4–17) | .01 |
| Low-dose aspirin + thienopyridine | 10 (3)/309 (97) | 42 (1)/3,316 (99) | 2.6 (1.3–5.1) | <.01 | 2.2 (1.1–4.5) | .03 |
| Low-dose aspirin + other antiplatelets | 4 (1)/315 (99) | 11 (0.3)/3,347 (99.7) | 3.9 (1.2–12) | .02 | 3.6 (1.1–12) | .03 |
| Low-dose aspirin + anticoagulants | 5 (2)/314 (98) | 45 (1)/3,313 (99) | 1.1 (0.5–3.0) | .74 | 1.1 (0.4–2.7) | .93 |
| Thienopyridine + other antiplatelets | 3 (0.9)/316 (99.1) | 6 (0.2)/3,352 (99.8) | 5.3 (1.3–21) | .02 | 3.8 (0.9–16) | .07 |

Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. Nagata N, Niihara R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Uemura N. *Gastrointest Endosc.* 2014 Aug 1

Руководство Practice Parameters комитета Американской коллегии

гастроэнтерологов по предупреждению НПВС-зависимых язвенных осложнений



ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ РИСК

НИЗКИЙ

УМЕРЕННЫ
Й

ВЫСОКИЙ

ОБЫЧНЫЙ
СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫЙ
РИСК

НПВС БЕЗ
ДРУГИХ
ПРЕПАРАТОВ
(НАИМЕНЕЕ
УЛЬЦЕРОГЕННЫЙ
В МИНИМАЛЬНОЙ
ДОЗЕ)

НАИМЕНЕЕ
УЛЬЦЕРОГЕННЫ
Й НПВС + ИПП

ЕСЛИ
ВОЗМОЖНО –
АЛЬТЕРНАТИВН
АЯ ТЕРАПИЯ
ИЛИ
СЕЛЕКТИВНЫЙ
ИНГИБИТОР
ЦОГ-2 + ИПП

ВЫСОКИЙ
СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫЙ

НАПРОКСЕН

НАПРОКСЕН
+ ИПП

ИЗБЕГАТЬ
НПВС, ВКЛЮЧАЯ
СЕЛЕКТИВНЫЙ
ИНГИБИТОР

Гепатотоксичность НПВС



| НПВС | Частота на 100 000 пациенто-лет | Относительный риск |
|------------|---------------------------------|--------------------|
| Диклофенак | 22,4 (9,7–44,1) | 1,5 (0,7–3,2) |
| Ибупрофен | 44,6 (5,4–160) | 3,0 (0,7–12,4) |
| Напроксен | 12,8 (0,3–71,1) | 0,9 (0,1–6,2) |
| Нимесулид | 33,1 (18,9–53,8) | 2,2 (1,3–3,0) |
| Пироксикам | 13,6 (4,9–46,4) | 1,2 (0,4–3,4) |
| Целекоксиб | 15,1 (0,4–84,2) | 1,0 (0,1–7,3) |

Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 373–380.

doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02092.x

Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs

J. H. RUBENSTEIN* & L. LAINE†



Риск развития гепатотоксичности при приеме НПВС в 10 раз выше у пациентов с ревматоидным артритом, чем с остеоартрозом.

García Rodríguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. Arch Intern Med. 1994 Feb 14;154(3):311-6.

Нефротоксичность НПВС



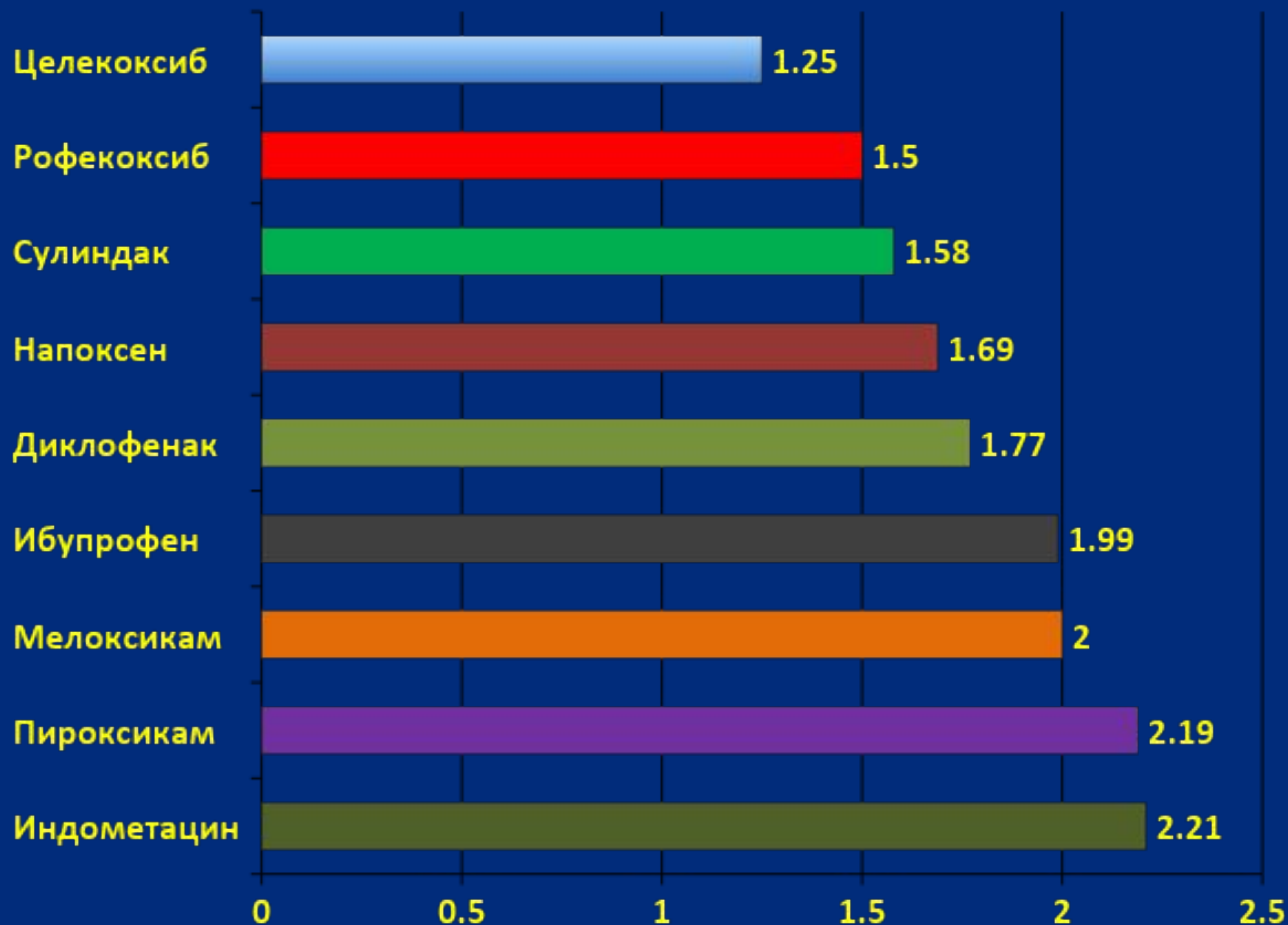
Когортное исследование – 9895 пациентов.
1989 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП).

Достоверное увеличение риска развития ХБП при приеме:

- Оксикамов (прием более 90 дней) (OR: 1,68; 95% CI: 1,15-2,44);
 - Мелоксикам (OR: 1,98; 95% CI: 1,01-3,87)
 - Пироксам (OR: 1,95; 95% CI: 1,19-3,21)
- Кеторолака (OR: 2,54; 95% CI: 1,45-4,44);

Острое поражение почек и НПВС

Систематический обзор - 28954 случаев развития ОПН на фоне
НПВС





Ноцицептивная боль
Боль, вызываемая
воспалительным или
невоспалительным
ответом на
повреждающее
воздействие

Боль с
ноцицептивным
и
нейропатическим
компонентами

Нейропатическая боль
«Боль, возникающая при
первичном повреждении
или дисфункции
периферической или
центральной нервной
системы»
IASP, 1994

**БОЛЬ, ВОЗНИКАЮЩАЯ ВСЛЕДСТВИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ИЛИ
БОЛЕЗНИ, ЗАТРАГИВАЮЩЕЙ СОМАТОСЕНСОРНУЮ СИСТЕМУ**
(NeuPSIG of IASP – Eur. J. Pain, 2007)

Нейропатическая боль – когда обычные анальгетики не помогают...



Жжение



Ощущение ползающих мурашек



Удар током



Покалывание



Оледенение

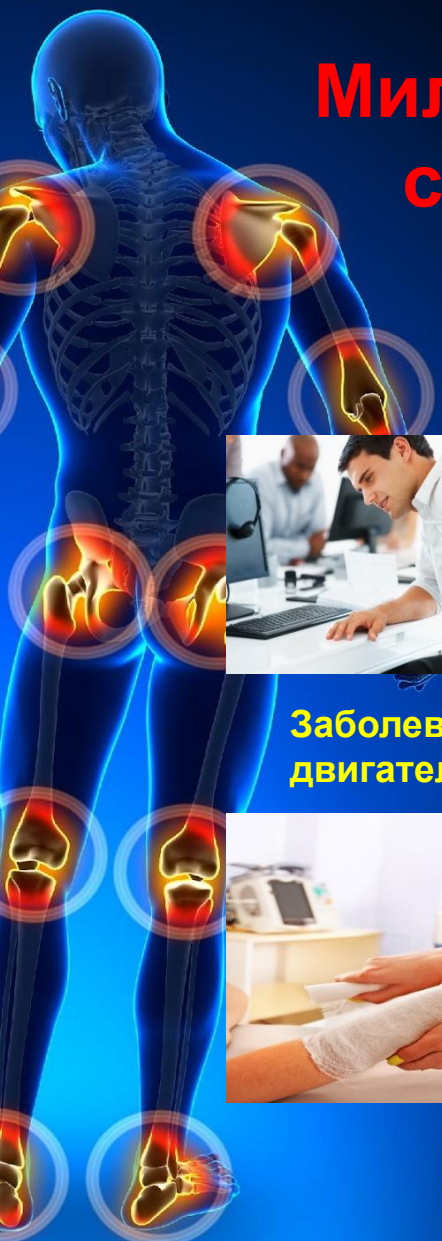


- Связана с повреждением нервной системы
- Длительность – от нескольких недель до нескольких лет ^{9,10}
- Осложняется нарушениями сна и тревожными расстройствами ^{19,20}

9
11
19,20

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Миллионы пациентов в России и в мире страдают от нейропатической боли



Онкология

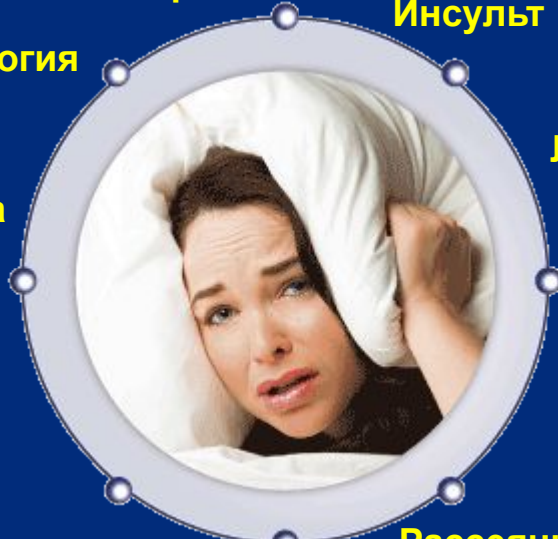
Заболевания опорно-двигательного аппарата



Травмы и операции

Герпес

Инсульт



Лицевые боли



Сахарный диабет



Рассеянный склероз

Распространенность нейропатической боли



Диабетическая полиневропатия

- Приблизительно у 50% пациентов, страдающих от диабета, наблюдаются те или иные формы невропатий
- Болевая диабетическая полиневропатия встречается у 26% больных сахарным диабетом

Боль в спине

- У 37% больных с хронической болью в нижней части спины имеют нейропатический компонент как основной

Постгерпетическая невралгия

- Нейропатическая боль развивается у 25-50% больных старше 50 лет, перенесших опоясывающий герпес

Диагностический опросник нейропатической боли DN4¹⁴

Сумма баллов (количество ответов «Да»): Если сумма составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является нейропатической или имеет нейропатический компонент боли (при смешанных ноцицептивно-нейропатических болевых синдромах).

Да Да Да Да

4 и более «ДА» из 10 ответов

=



нейропатическая боль

СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ

Часть 1

Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

Да Нет

- | | | | |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Ощущение жжения | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Болезненное ощущение холода | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Ощущение как от ударов током | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Часть 2

Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

Да Нет

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Покалыванием | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Онемением | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Зудом | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Часть 3

Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома?

Да Нет

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 8. Пониженная чувствительность к прикосновению | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Пониженная чувствительность к покалыванию | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Часть 4

Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации?

Да Нет

- | | | |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 10. Проведя в этой области кисточкой | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|

Примеры нейропатической боли

Повреждение локтевого нерва вследствие перелома кости



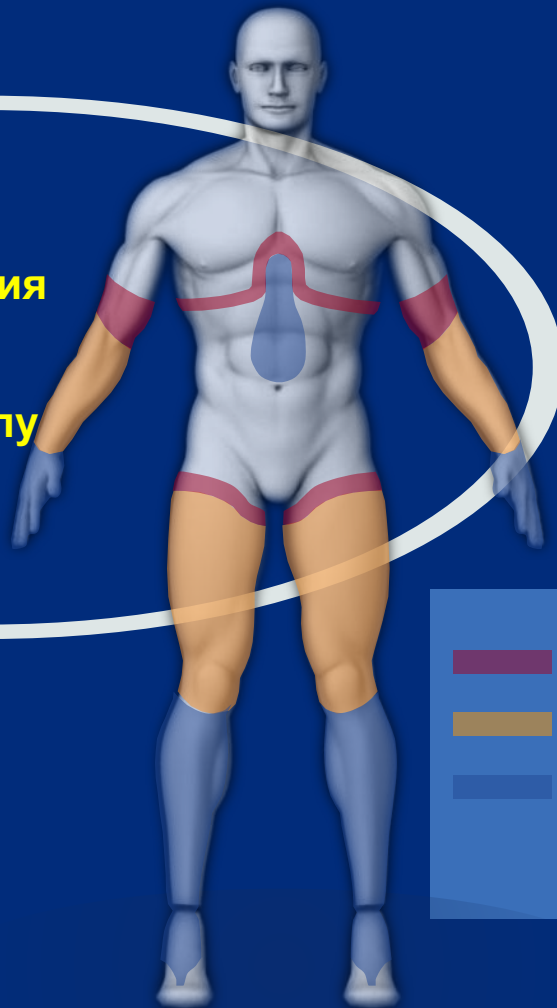
Периферические ноцицепторы



Пример нейропатической боли

Диабетическая периферическая невропатия

Диабетическая невропатия
может проявляться
нарушением
чувствительности по типу
«носков и перчаток»



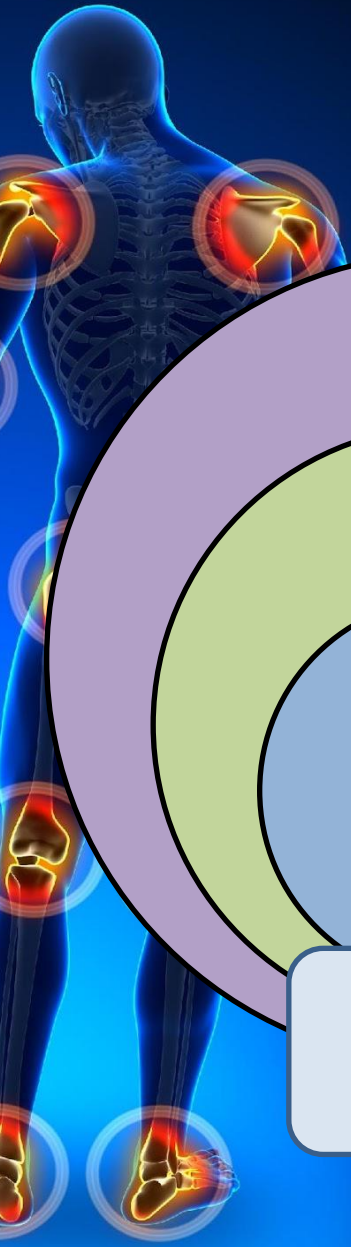
- Гиперестезия
- Снижение чувствительности
- Потеря поверхностной чувствительности

Боль в спине может быть сочетанием ноцицептивной и нейропатической боли¹



1. Freynhagen R, et al. Curr Med Res Opin. 2006;22(10):1911-20.

Сообщаемое пациентами бремя невропатической боли является значительным



Повседневная деятельность

- Сниженное качество жизни
- Нарушения сна
- Сонливость во время бодрствования

Психологическое бремя

- Депрессия
- Психологический дистресс
- Трудности при концентрации

Физическое бремя

- Физическая недееспособность

Невропатическая боль

Как **интенсивность** боли, так и **длительность** заболевания усугубляют бремя для пациента

| Препарат | Фарм. группа | Зарегистрированные показания для лечения боли | Режим дозирования при нейропатической боли |
|---|---|---|---|
| 5 % лидокаин для местного применения | Местноанестезирующее средство | Все виды местной анестезии, постгерпетическая невралгия | 1–3 пластыря на до 12 часов, затем перерыв 12 часов |
| Амитриптилин, имипрамин, нортриптилин, дезипрамин | Трициклический антидепрессант | Хронический болевой синдром, атипичные боли в области лица, постгерпетическая невралгия, диабетическая и др. периферические невропатии | 10–50 мг/сут., перед сном или отдельными дозами через каждые 12 часов; еженедельное увеличение дозы на 10–25 мг/сут. |
| Дулоксетин | Антидепрессант СИОЗСН | Болевая форма диабетической полиневропатии | 60 мг один раз в сут.; доза 60 мг через каждые 12 часов также безопасна и эффективна |
| Венлафаксин | Антидепрессант СИОЗСН | Нет | 37,5 мг 2 раза в сутки; при неэффективности – через несколько недель 75 мг 2 раза в сутки |
| Прегабалин | Противоэпилептическое средство | Лечение нейропатической боли всех типов у взрослых | Стартовая доза 150 мг/сут., по 75 мг в 2 приема. К 3 дню увеличение дозы до эффективной – 300 или до 600 мг/сут. |
| Габалентин | Противоэпилептическое средство | Лечение нейропатической боли у взрослых в возрасте 18 лет и старше | Стартовая доза 300–900 мг/сут., в 3 приема еженедельное увеличение дозы на 300 – 600 мг/сут. до достижения эффективной дозы 1800 мг |
| Карбамазепин | Противоэпилептическое средство | Идиопатическая невралгия тройничного нерва, НТН при рассеянном склерозе, невралгия языкоглоточного нерва | 100–200 мг/сут., отдельными дозами через каждые 6–8 часов; ежедневное увеличение дозы на 100–200 мг/сут. При невралгии тройничного нерва – форма с контролируемым высвобождением действующего вещества через каждые 8–12 часов; карбамазепин короткого действия – через каждые 4 часа |
| Трамадол | Альгезирующее средство со смешанным механизмом действия | Болевой синдром (сильной и средней интенсивности, в т.ч. воспалительного, травматического, сосудистого происхождения). Обезболивание при проведении болезненных диагностических или терапевтических мероприятий | 50–100 мг/сут., при неэффективности возможен прием дополнительно 50 мг |
| Морфин (или альтернативный опиат с соответствующим пересчетом дозы) | Альгезирующее наркотическое средство | Выраженный болевой синдром (травмы, злокачественные новообразования, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, послеоперационный период), премедикация | 5–15 мг (короткого действия) через каждые 4 часа по мере необходимости; после 1–2 недель лечения – переключение на препарат длительного действия и продолжение титрования дозы в соответствии с необходимостью |

Механизм действия Прегабалина

1/11

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ:



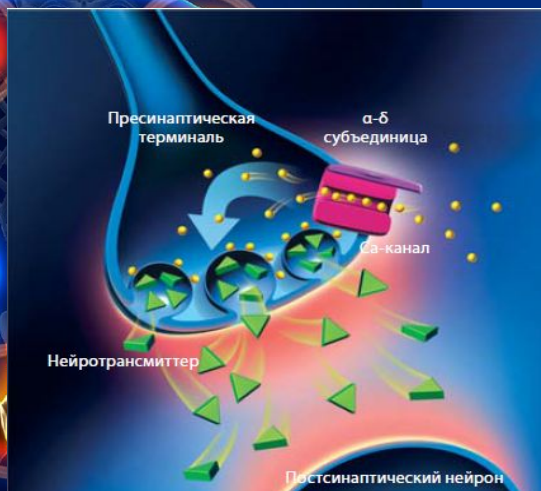
- Повышенная возбудимость нейронов
- Массивный выброс болевых медиаторов

ЛИРИКА ДЕЙСТВУЕТ

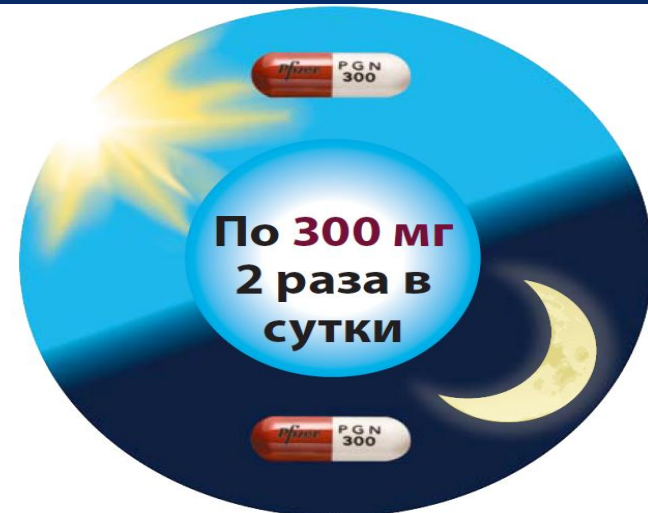
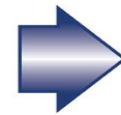
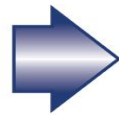
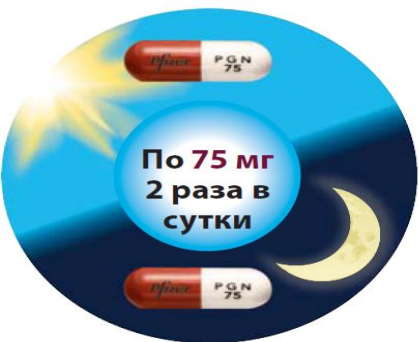
только на патологически измененные «перевозбужденные» нейроны. Не влияет на нормально функционирующие нейроны



- Лирика связывается с субъединицей $\alpha 2 - \delta$ - потенциал-зависимых кальциевых каналов
- Приток ионов Ca^{2+} в пресинаптические окончания гипервозбужденных нейронов уменьшается
- Выброс возбуждающих нейромедиаторов из синаптической щели уменьшается
- Передача нервного импульса на следующий нейрон замедляется



Режим дозирования Прегабалина при нейропатической боли



СТАРТ ТЕРАПИИ
150 мг в сутки

НАЧИНАЯ С 3-7 ДНЯ
ТЕРАПИИ

по 300 мг в сутки

ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ
еще через 7 дней увеличить
до 600 мг в сутки

- Лирику можно принимать до или после приема пищи
- Также допускается 3-кратная частота приема
- Курс лечения длительный (от нескольких недель до нескольких лет)
- Дозу повышают на основании индивидуальной ответной реакции и переносимости пациента
- Максимальная суточная доза 600 мг



Фармакологическое лечение невропатической боли

Начать лечение одним или несколькими препаратами первой линии:

- $\alpha_2\delta$ -лиганды (габапентин, прегабалин)
- ИОЗСН (дулоксетин, венлафаксин)
- ТЦА* (нортриптилин, дезипрамин)
- Топический лидокаин (при локализованной периферической боли)

- 1
- Если отмечается частичное облегчение боли, добавьте препарат первой линии
 - Если облегчение боли отсутствует или оно неадекватно, перейдите на другой препарат первой линии

2

Если препараты первой линии в монотерапии и в комбинации неэффективны, рассмотрите препараты второй линии (опиоиды, трамадол) или препараты третьей линии (бупропион, циталопрам, пароксетин, карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин, топирамат, вальпроевая кислота, капсаицин местно, декстрометорфан, мемантин, мексилетин) или направление к специалисту по боли

3

*Используйте ТЦА, являющиеся третичными аминами (такие как амитриптилин), только если недоступны ТЦА, являющиеся вторичными аминами

Обратите внимание: имеется недостаточно данных в поддержку использования нсНПВП при невропатической боли
нсНПВП - неспецифический нестероидный противовоспалительный препарат; ИОЗСН - ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина; ТЦА - трициклический антидепрессант

Dworkin RH et al. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3 Suppl):S3-14; Frennhagen R, Bennett MI. *BMJ* 2009; 339:h3002



БОЛЬ

Вопросы?