



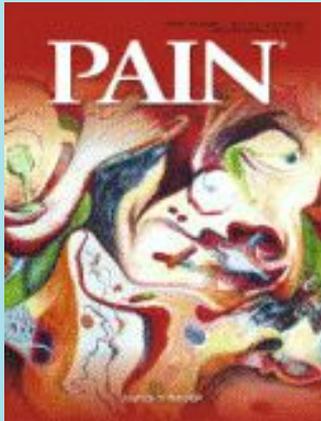
Фармакотерапия боли

Сомова М.Н., доцент кафедры клинической фармакологии ВГМА им. Н.Н. Бурденко

Боль

Международная ассоциация исследования боли определяет боль как

"неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением ткани или описанное на основе такого повреждения".



Боль - симптом подавляющего большинства заболеваний (более 90%)

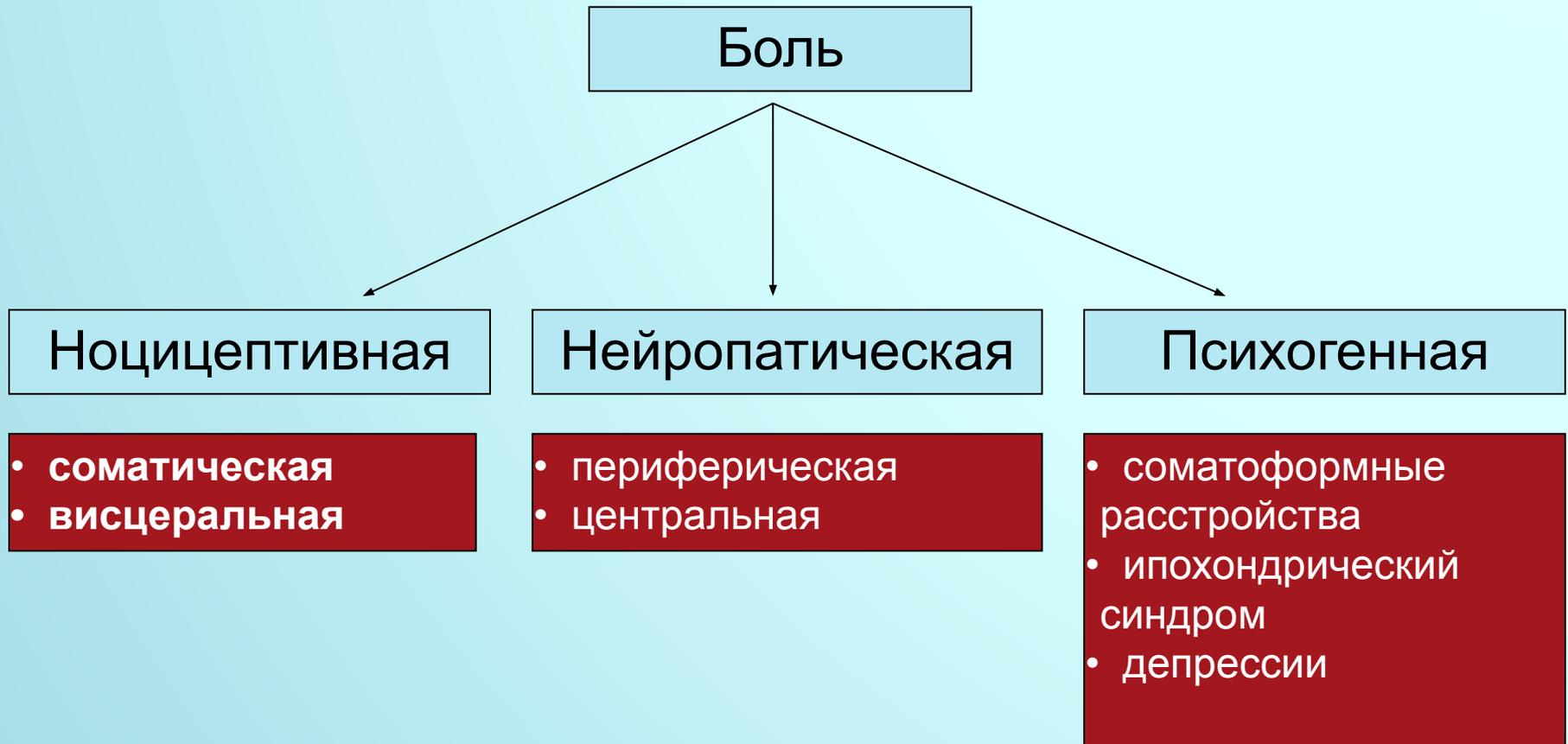
International Association for the Study of Pain

DECLARATION OF MONTREAL

Declaration that Access to Pain Management Is a Fundamental Human Right

- 1. Все люди имеют право на возможность лечения боли без какой-либо дискриминации.**
- 2. Все люди имеют право на признание их боли и информацию о том, как она может быть оценена и управляема.**
- 3. Все люди при наличии боли имеют право на возможность диагностики и лечения боли должным образом подготовленных медицинских работников.**

Физиологическая классификация боли



Боль



Острая боль

- Симптом
- Кратковременна (до 3-х месяцев)
- Преимущественно ноцицептивная
- Внезапный характер
- Анальгетики эффективны



Хроническая боль

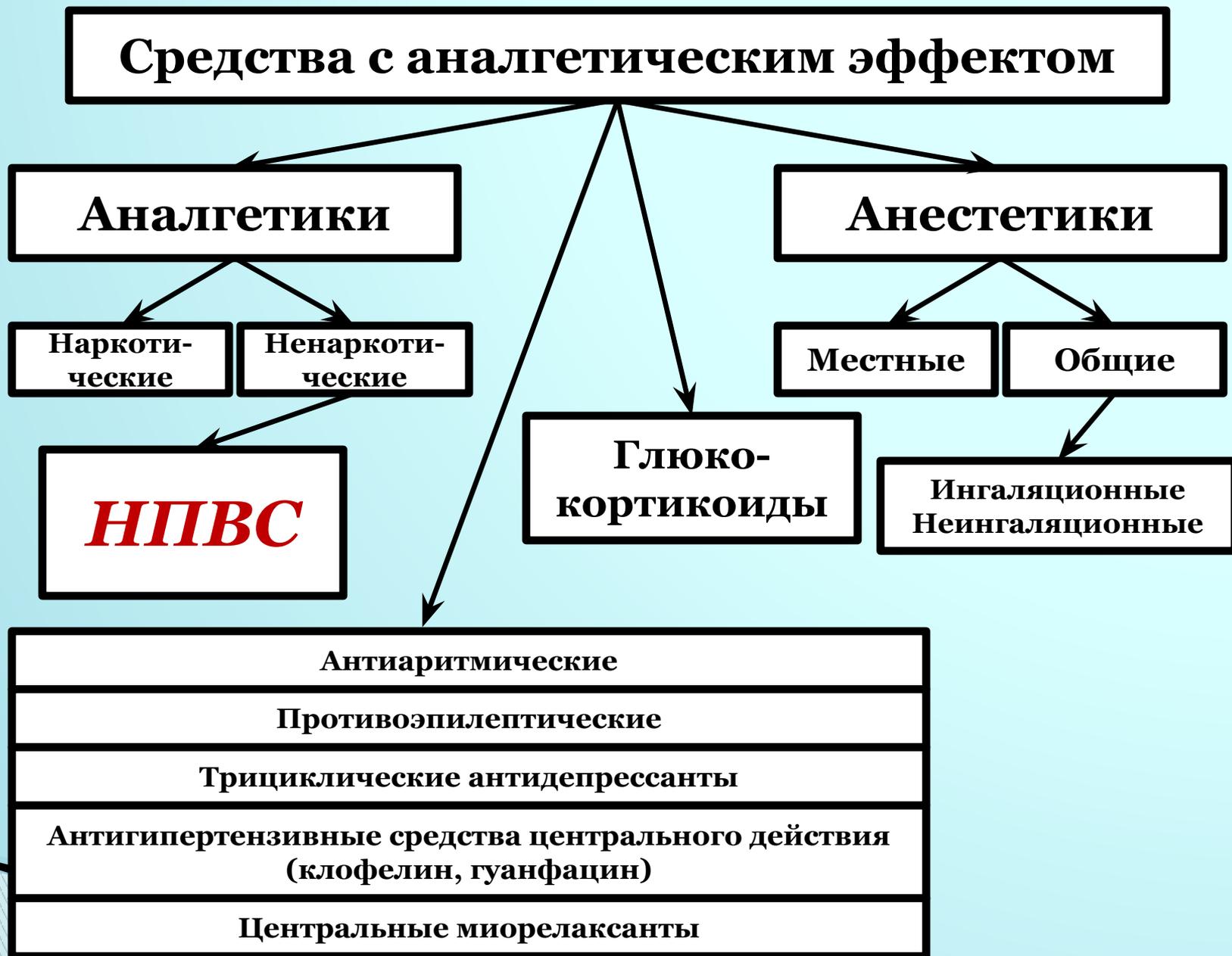
- Заболевание
- Продолжительна (более 3-х месяцев)
- Преимущественно нейропатическая
- Медленно прогрессирующий характер
- Анальгетики малоэффективны или неэффективны



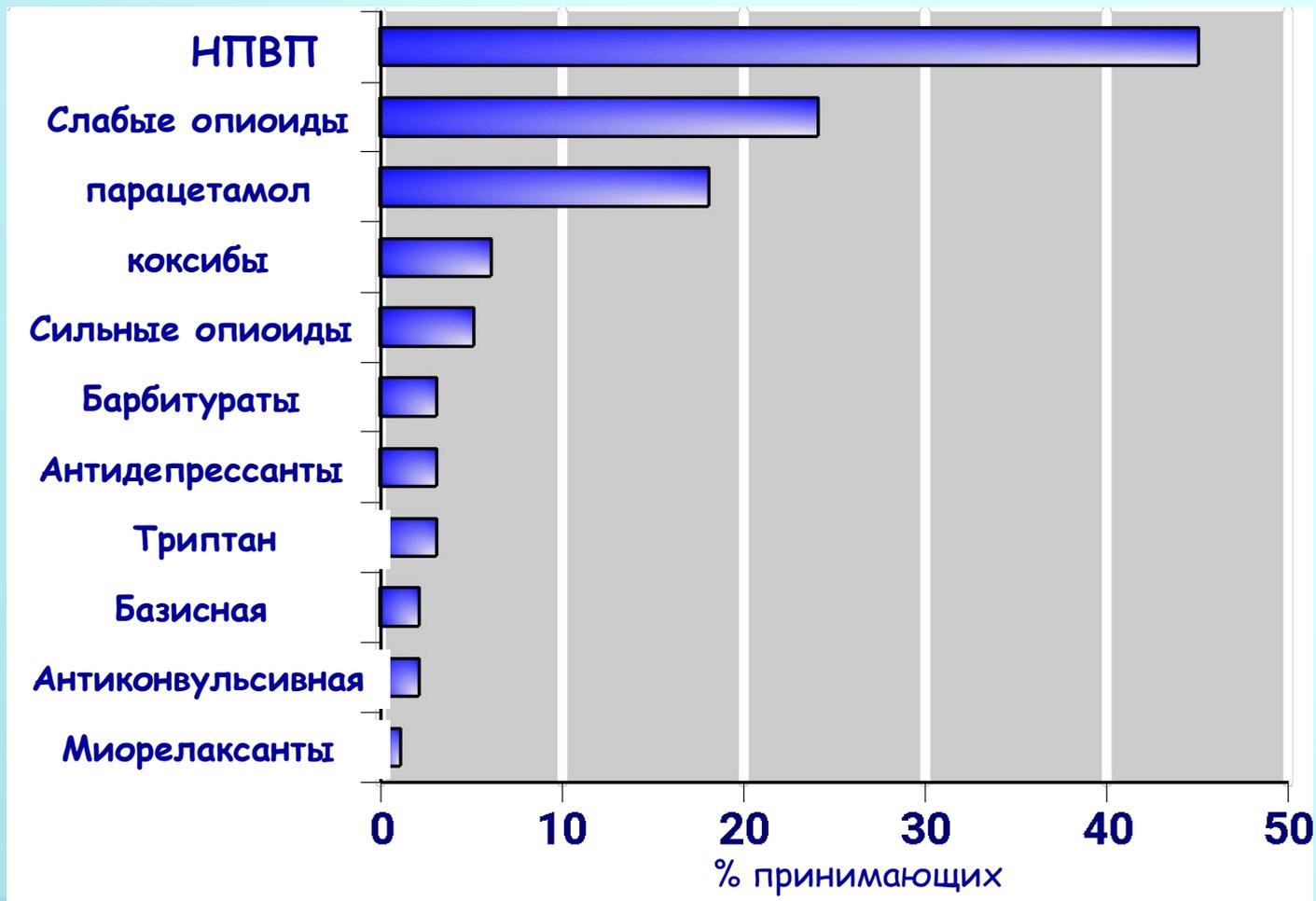
Наиболее распространенные причины боли



Современные средства лечения боли



Терапия боли



Современные принципы лечения боли

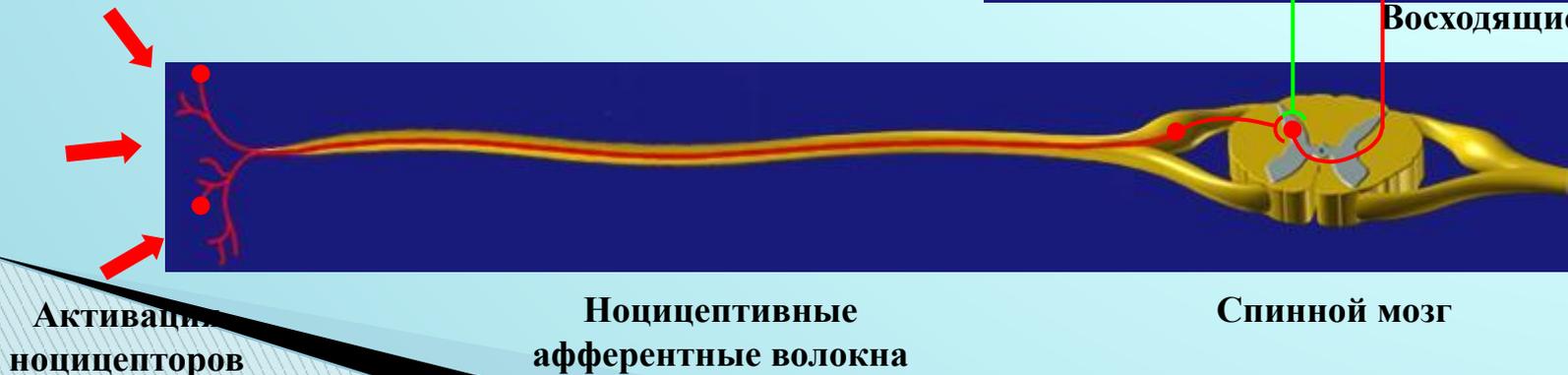


WHO. WHO 's pain ladder.

Ноцицептивная боль - это боль, возникающая вследствие возбуждения периферических болевых рецепторов при травме, растяжении тканей, но может также возникать как результат дегенеративного поражения, воспаления, ишемии или метаболических изменений

- воспаление
- механическая травма
- ожог
- мышечный спазм
- артроз, артрит
- дорсалгия

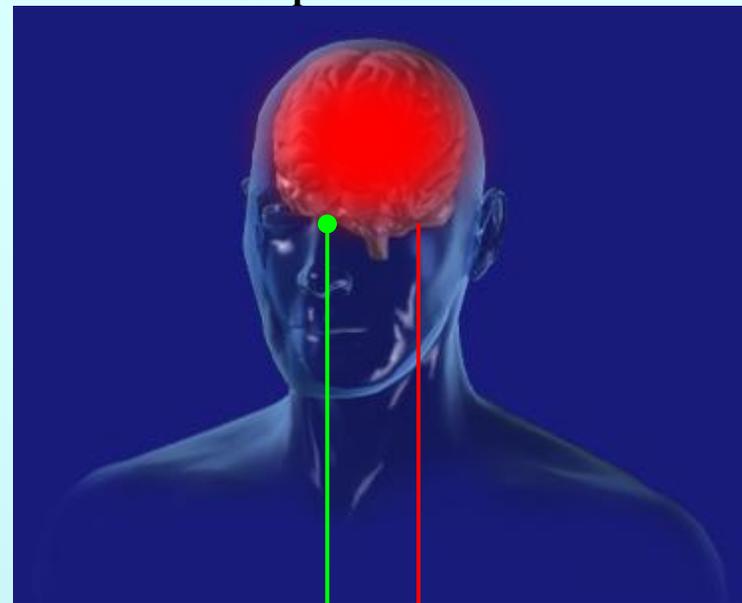
Ноцицептивные стимулы



Нисходящая Модуляция

- опиатная
- серотонин.
- норадренерг.

Восприятие боли



Восходящие пути

Ноцицептивная боль

общая характеристика

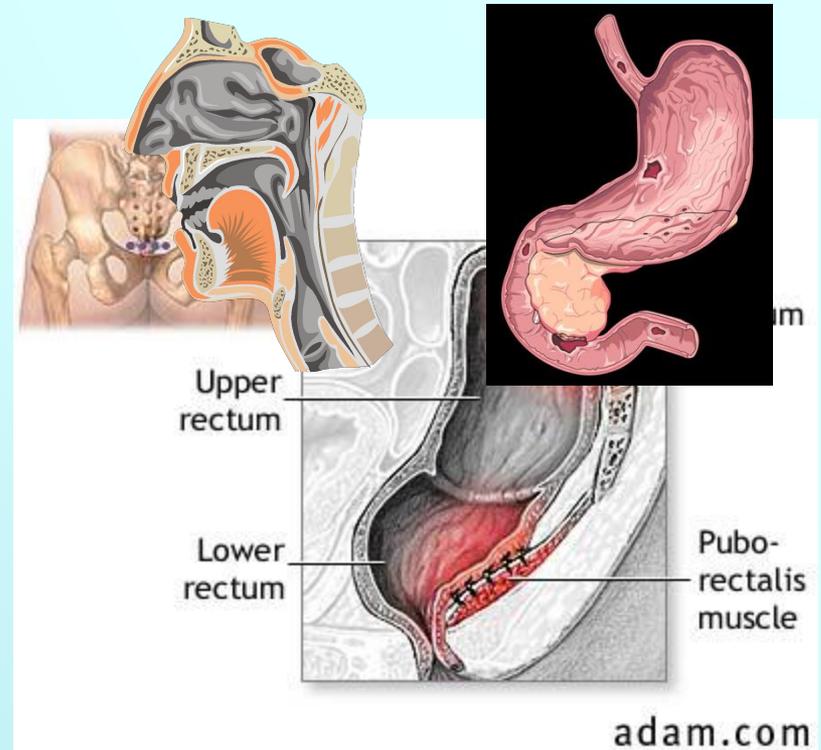


- ▣ Острая и хроническая (хр. воспаление)
- ▣ Имеет очерченную локализацию
- ▣ Характеризуется гипералгией в зоне повреждения
- ▣ Быстро регрессирует после прекращения действия повреждающего фактора
- ▣ Купируется анальгетиками, НПВС



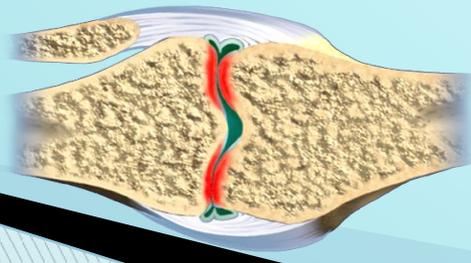
Ноцицептивная боль: клинические виды висцеральной боли

- Кардиалгия
- Абдоминалгия (ЯБЖ, ЯБДПК, ЖКБ, МКБ)
- Боли при ишемии конечностей



Ноцицептивная боль: клинические виды соматической боли

- Ожог
- Ушиб
- Растяжение
- Мышечный спазм
- Постоперационная боль
- Артрит, миозит
- Дорсопатии без повреждения структур нервной системы



ЛЕЧЕНИЕ НОЦИЦЕПТИВНЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

1. Нестероидные противовоспалительные препараты – уровень доказательности А

- В нескольких систематических обзорах представлено строгое доказательство, что прием НПВП уменьшает ноцицептивную боль (А).

Уровни доказательности

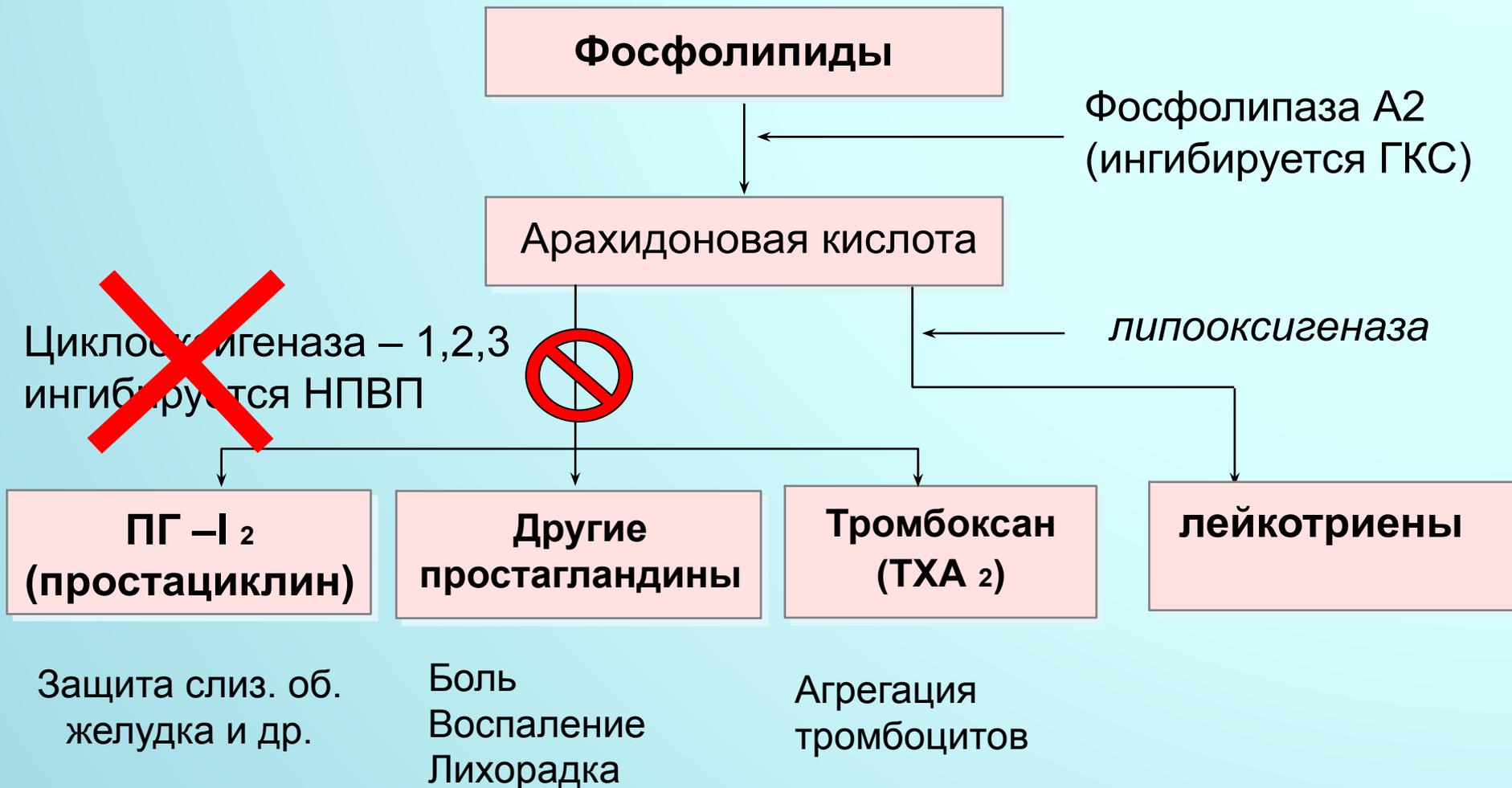
Класс (уровень) I (A) - большие двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований

Класс (уровень) II (B) - небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных

Класс (уровень) III (C) - нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов

Класс (уровень) IV (D) - выработка группой экспертов консенсуса по определённой проблеме

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НПВС

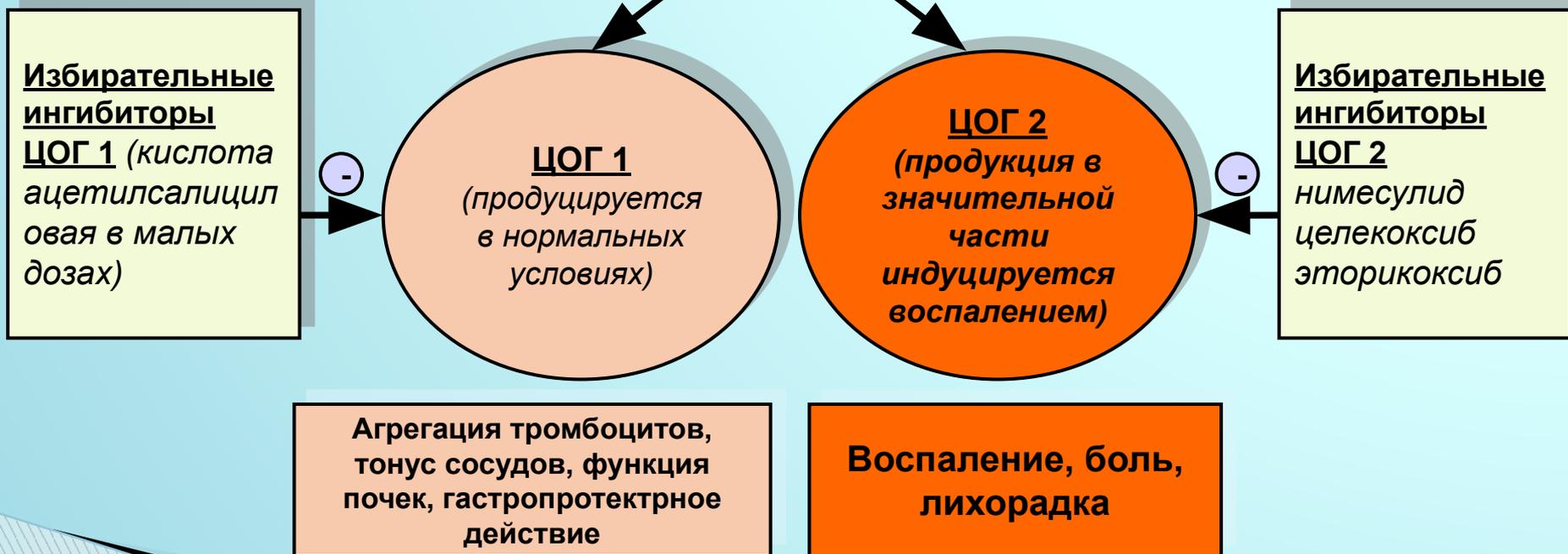


ИЗОФЕРМЕНТЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

- ЦОГ-1 (**конституитивный**) постоянно присутствует в клетках и регулирует синтез цитопротективных ПГ (тромбоксан A_2 - тромбоцитами, простаглицлин - клетками эндотелия и слизистой оболочки ЖКТ, ПГЕ₂ и простаглицлин - почками и др.)
- ЦОГ-2 (**индуцибельный**) в норме присутствует в ничтожных количествах, но в очаге воспаления бурно нарастает (возрастает в 50 раз), индуцируя образование ПГ, вовлеченных в воспаление, клеточную пролиферацию и деструкцию
- ЦОГ-3 преимущественно экспрессируется в тканях коры головного мозга, ответственна за формирование боли и лихорадки

Подтипы ЦОГ

Неизбирательные ингибиторы ЦОГ (кислота ацетилсалициловая, индометацин, пироксикам, диклофенак-натрий, ибупрофен)



Классификация НПВС по механизму действия

□ Селективные ингибиторы ЦОГ-1

- ацетилсалициловая кислота в низких дозах (75-325 мг/сут)

□ Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2

- ацетилсалициловая кислота в высоких дозах (1,0-3,0 в сутки и более)
- ибупрофен
- кетопрофен
- напроксен
- пироксикам
- лорноксикам
- диклофенак
- индометацин и др.



□ Умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2

- Мелоксикам (мовалис)
- Нимесулид (нимесил, найз)

□ Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2

- Целекоксиб (целебрекс)
- Эторикоксиб (аркоксиа)

□ Селективные ингибиторы ЦОГ-3

- Ацетаминофен (парацетамол)
- Метамизол натрия (анальгин)



Эффекты:
Анальгезирующий
Жаропонижающий

Основные фармакологические эффекты НПВС

- Анальгезирующий
- Противовоспалительный
- Жаропонижающий
- Антиагрегационный (ацетилсалициловая кислота в низких дозах – 75-325 мг/сут)

Показания к назначению НПВП

- ревматические заболевания: ревматизм (ревматическая лихорадка), ревматоидный артрит, подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева);
- неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата: остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная);
- неврологические заболевания (невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго);
- профилактика артериальных тромбозов (ацетилсалициловая кислота в низких дозах);
- лихорадка;
- болевой синдром различной этиологии (в т.ч. послеоперационная боль).

Ненаркотические анальгетики



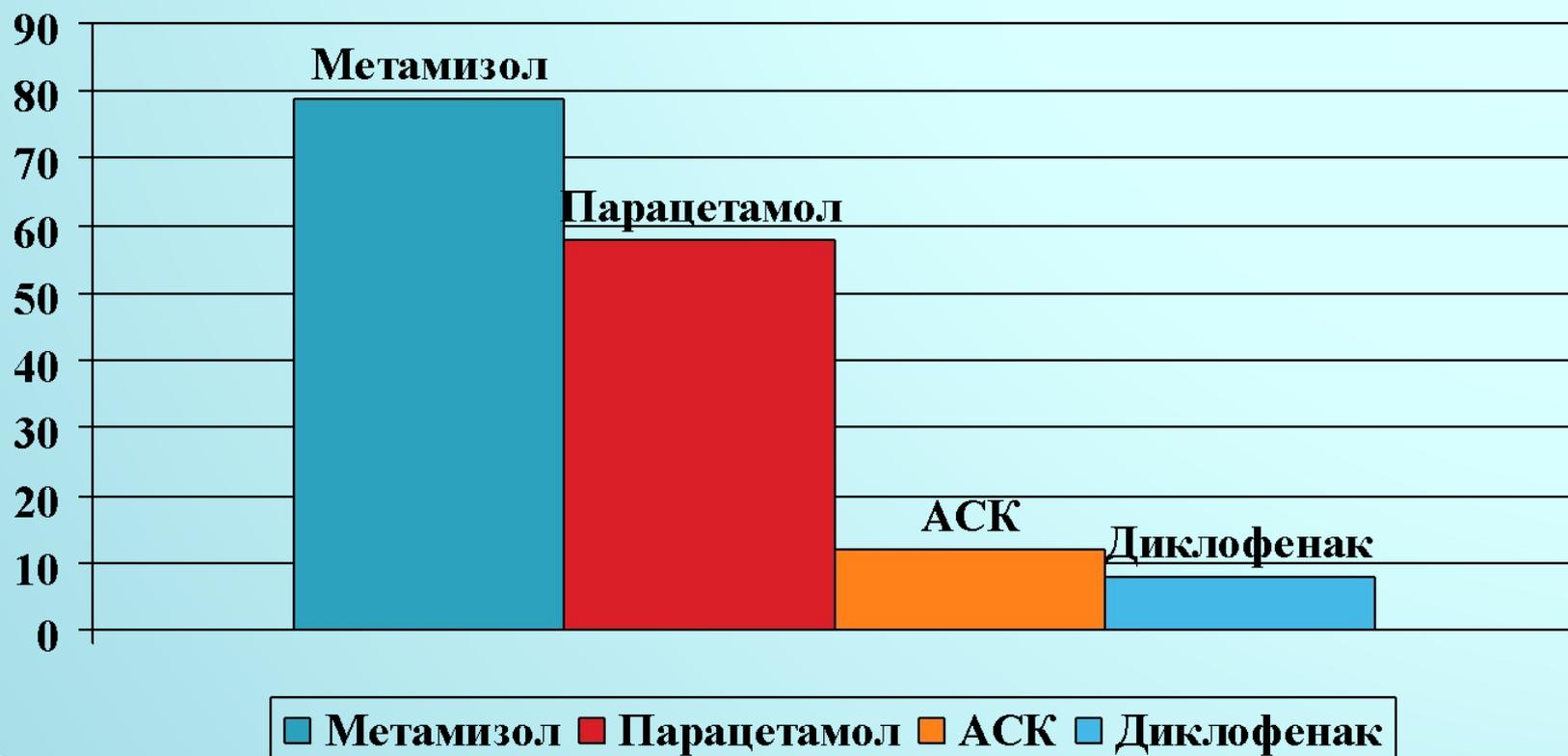
Метамизол

«Анальгин следовало бы изъять с фармынка России. Этот препарат... обладает массой побочных эффектов. Отечественной статистики побочных эффектов анальгина нет. Но даже если риск агранулоцитоза и не очень высок, следует учесть, как высока смертность от него.

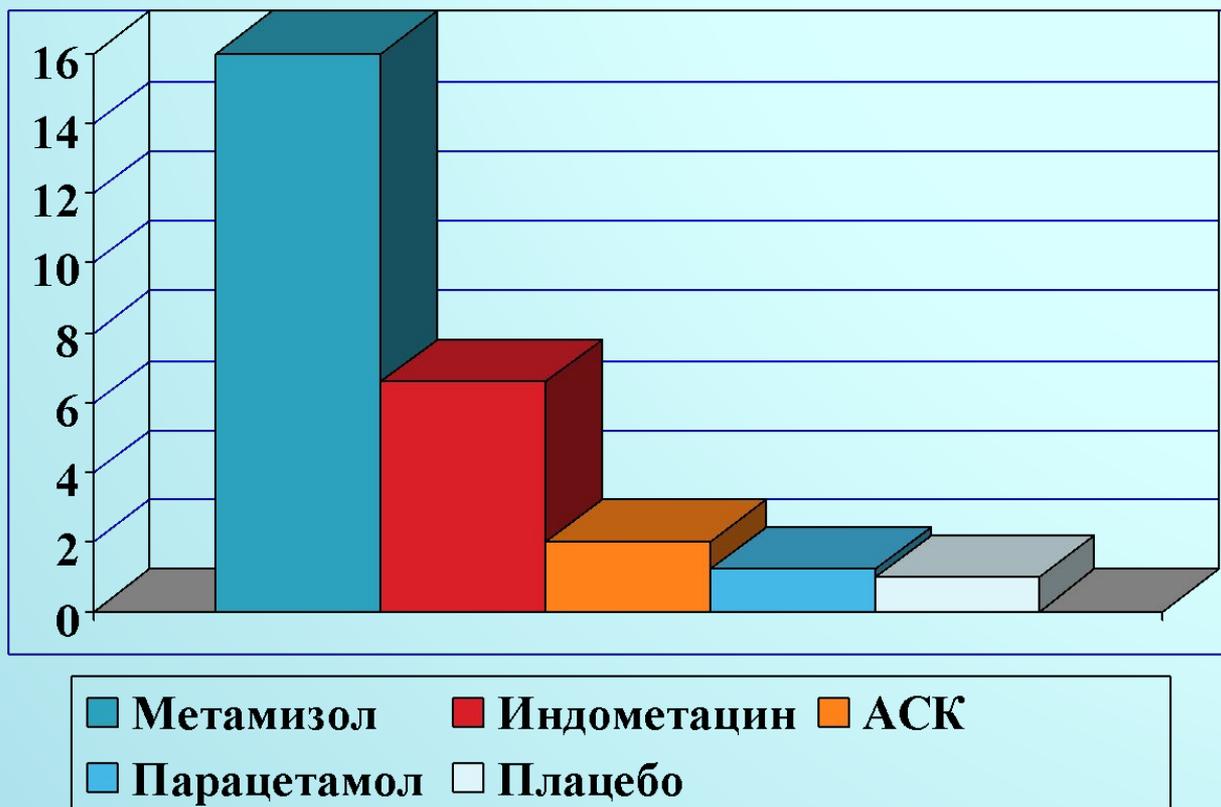
**Акад. РАМН А.И. Воробьев, директор
Гематологического научного центра РАМН**

По данным "Ремедиум", №12, 1999

Наиболее популярные ненаркотические анальгетики в России (1999)



Относительный риск агранулоцитоза при применении ненаркотических анальгетиков



частота побочных реакций

Препарат	Агранулоцитоз	Анафилаксия	Желудочно-кишечные кровотечения
АНАЛЬГИН	16,0	3,6	1,6
ПАРАЦЕТАМОЛ	1,2	1,9	1,1
АСПИРИН	2,0	3,6	3,7
ДИКЛОФЕНАК	1,0	6,5	4,2
ИНДОМЕТАЦИН	6,6	-	7,2

Из инструкции к применению на Анальгин

Лечение: промывание желудка, солевые слабительные, активированный уголь; проведение форсированного диуреза, гемодиализ, при развитии судорожного синдрома – внутривенное введение диазепама и быстродействующих барбитуратов.

ВЗАМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Из-за высокой вероятности развития фармацевтической несовместимости нельзя смешивать с другими лекарственными средствами в одном шприце.

Усиливает эффекты этанола.

Рентгеноконтрастные лекарственные средства, коллоидные кровезаменители и пенициллин не должны применяться во время лечения метамизолом.

При одновременном назначении циклоспоринона снижается концентрация последнего в крови.

Метамизол, вытесняя из связи с белком пероральные гипогликемические препараты, непрямые антикоагулянты, глюкокортикоиды и индометацин, увеличивает их активность.

Фенилбутазон, барбитураты и др. гепатоиндукторы при одновременном назначении уменьшают эффективность метамизола.

Одновременное назначение с другими ненаркотическими анальгетиками, трициклическими антидепрессантами, контрацептивными гормональными лекарственными средствами и диуретиком может привести к усилению токсичности.

Седативные и анксиолитические препараты (транквилизаторы) усиливают анальгезирующее действие метамизола.

Тиамазол и цитостатики повышают риск развития лейкопении.

Эффект усиливают кодеин, блокаторы H2-гистаминовых рецепторов и пропранолол (замедляет инактивацию).

Миелотоксические препараты усиливают проявления гематотоксичности препарата. Одновременное применение анальгина с другими ненаркотическими анальгетиками может привести к взаимному усилению токсических эффектов. Трициклические антидепрессанты и противозачаточные средства для приема внутрь нарушают метаболизм анальгина в печени и повышают его токсичность. Барбитураты, фенилбутазон и другие индукторы микросомальных ферментов печени ослабляют действие анальгина. Одновременное применение анальгина с циклоспорином снижает уровень последнего в крови. Седативные средства и транквилизаторы усиливают обезболивающее действие анальгина.

Эффект усиливается при одновременном применении с кодеином, глицерофосфатом, блокаторами и пропранололом.

Из-за высокой вероятности фармацевтической несовместимости нельзя смешивать с другими лекарственными средствами в одном шприце.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При лечении детей до 5 лет и больных, получающих цитостатики, прием метамизола натрия должен проводиться только под наблюдением врача.

Непереносимость встречается весьма редко, однако угроза развития анафилактического шока после внутривенного введения препарата относительно выше, чем после приема препарата внутрь. У больных атопической бронхиальной астмой и поллинозами имеется повышенный риск развития аллергических реакций.

На фоне приема метамизола натрия возможно развитие агранулоцитоза, в связи с чем, при выявлении немотивированного подъема температуры, озноба, болей в горле, затрудненного глотания, стоматита, а также при развитии явлений вагинита или проктита необходима немедленная отмена препарата. При длительном применении необходимо контролировать картину периферической крови.

Недопустимо использование для снятия острых болей в животе (до выяснения причины).

Для внутримышечного введения необходимо использовать длинную иглу.

Возможно окрашивание мочи в красный цвет за счет выделения метаболита (значения не имеет).

Протокол №2 Президиума Фармкомитета РФ

(26 октября 2000 года)

*«В инструкции к метамизол-содержащим
лекарственным препаратам ввести
следующие ограничения:*

- ▣ Длительность применение метамизола
без контроля врача не должно превышать
3 дней*
- ▣ У детей до 12 лет метамизол может
использоваться только по назначению
врача»*

Кеторолак

Показания к применению	Купирование БС разной локализации, послеоперационная боль
Путь выведения	Почки > 90%
Срок введения	Не более 5 дней
Сила обезболивания	30 мг = 12 мг морфина
Особые предупреждения	Влияет на уровень глюкозы крови До 16 лет противопоказан

- Выведение кеторолака преимущественно почками
- Кеторолак можно назначать не более 5 дней
- Нежелательно применять при сахарном диабете



Кетопрофен

Показания к применению	Купирование болевого синдрома разной этиологии Симптоматическое лечение при ревматических заболеваниях (РА, ОА)
Риск тяжелых осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ	Выше, чем у диклофенака, резко возрастает с увеличением дозы
Фотоаллергия	Фотоконтактный дерматит
Несовместимое сочетание	Нельзя с диуретиками (риск развития ОПН)
Сила обезболивания	50 мг > комбинация парацетамол/ кодеин
T_{1/2} из плазмы	2 часа
Путь выведения	Почки 99%, кишечник 1%
Парентеральное введение	в/м и в/в
Безопасность	Удовлетворительная, резко ухудшается с увеличением дозы До 15 лет противопоказан

Дексалгин®

Дексалгин®25

Оригинальный нестероидный противовоспалительный препарат



Раствор для в/м и в/в введения
25 мг/мл ампулы 2 мл №5

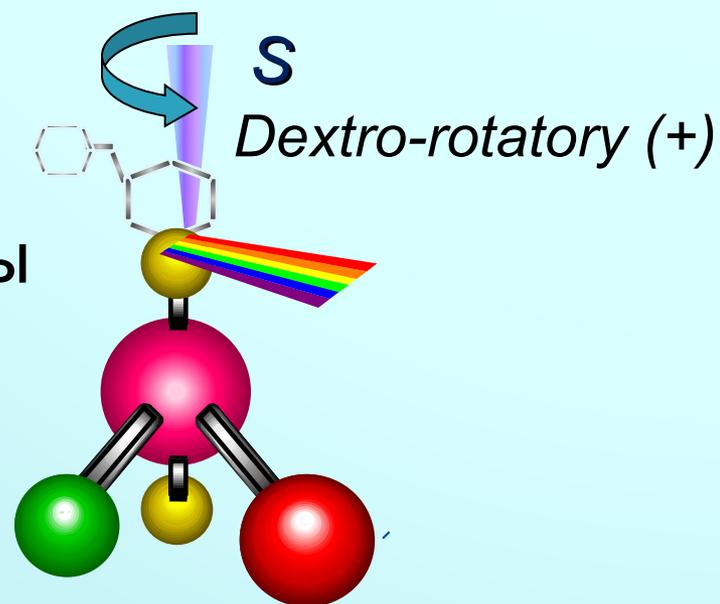
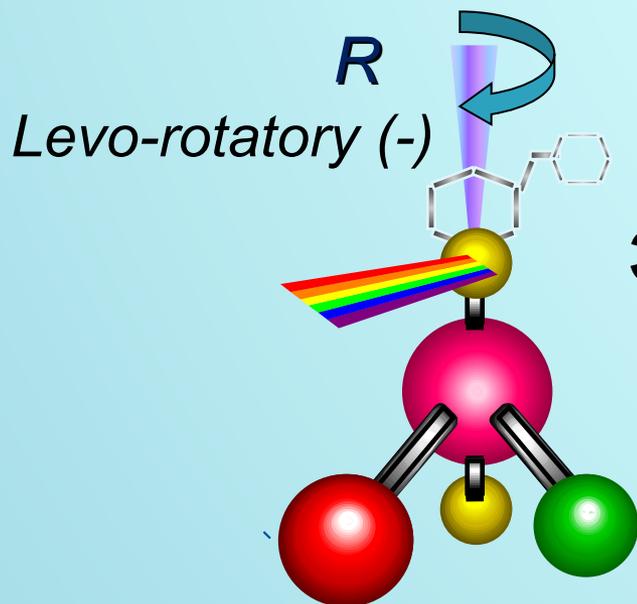


Таблетки, покрытые
оболочкой 25 мг №10

Кетопрофен

Лишен фармакологической активности. Токсичен, повышенный риск желудочных заболеваний

Мощный анальгетик с высокой противовоспалительной активностью и сниженной токсичностью

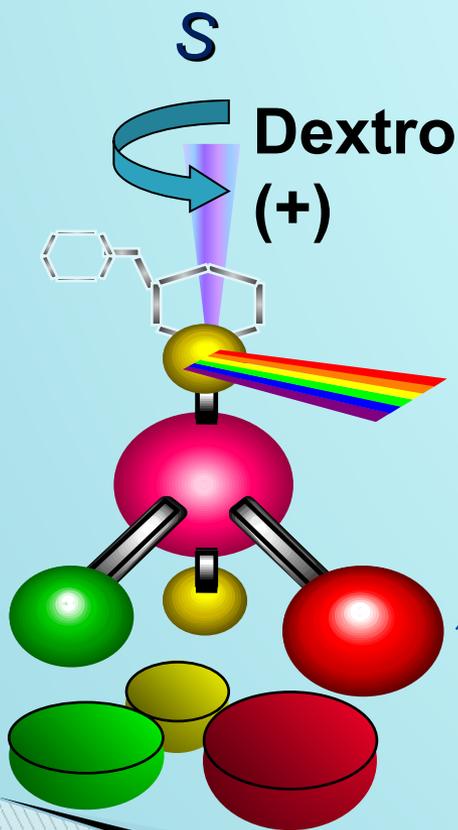


По часовой стрелке (R)Rectus
R(-) ketoprofen

Против часовой стрелки (S)Sinister
S(+) ketoprofen

Дексалгин® (dexketoprofen)

Правовращающий S-энантиомер кетопрофена



- Достижение анальгетического эффекта использованием меньших доз препарата, в сравнении с его рацемическим предшественником
- За счет исключения «бесполезного» изомера снижается риск проявления побочных эффектов
- Дозирование: в/м или в/в 50 мг каждые 8-12 часов
- Внутрь 12,5-25 мг 1-3 р/сут

Лорноксикам (ксефокам)

<i>Показания к применению</i>	<i>Болевой синдром, острая боль в спине, симптоматическое лечение при ревматических заболеваниях (РА, ОА)</i>
<i>Центральный компонент действия</i>	<i>Есть, стимулирует выработку эндогенных опиатов (нет привыкания и с-ма отмены)</i>
<i>Сила обезболивания</i>	<i>16 мг (сут доза) = 20 мг морфина</i>
<i>Срок введения</i>	<i>Не ограничен</i>
<i>Риск тяжелых осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ</i>	<i>Аналогичен диклофенаку</i>
<i>T_{1/2} из плазмы</i>	<i>4 часа</i>
<i>Путь выведения</i>	<i>Почки 1/3, кишечник 2/3</i>
<i>Метаболизм в печени</i>	<i>Метаболиты не активны</i>
<i>Пути введения</i>	<i>Перорально, парентерально в/м, в/в</i>
<i>Побочные реакции</i>	<i>Со стороны ЖКТ, аналогично диклофенаку До 18 лет противопоказан</i>
<i>Фотоаллергия</i>	<i>Не характерна</i>

Режим дозирования ненаркотических анальгетиков

Препарат	Форма выпуска	Путь введения	Дозирование	Кратность	Примечание
Кеторолак (кеторол, кетанов)	Табл. 10 мг Амп – 30 мг	Внутрь в/м	РД=10 мг- 30 мг Мах сут доза = внутрь 40 мг, в/м 90 мг	3 р/сут	При ХПН ВСД = 60 мг
Кетопрофен (кетонал)	Капс. 50 мг, Табл.-100 мг Амп - 100 мг	Внутрь, в/м, в/в	РД =100 мг Мах сут доза = 200 мг	2 р/сут	Флаконы с р-ром д.б. обернуты в темную бумагу или фольгу
Лорноксикам (ксефокам)	Табл – 4мг, 8 мг Фл – 8 мг	Внутрь, В/м, в/в	РД = 4- 8 мг Мах сут доза = 16 мг	2 р/сут	При ХПН и заболеваниях печени, >65 лет сут доза =8-12 мг

Ацетаминофен (парацетамол)

- У детей с 3 мес (до 3 мес с осторожностью)
- Может быть использован во время беременности
- Регулярный прием увеличивает риск ХПН в 2,5 раза
- Нельзя принимать совместно с алкоголем
- При сопутствующих факторах риска, в высоких (иногда и в терапевтических дозах) может быть гепатотоксичным и в небольших дозах:

№ 1 по риску острой печеночной недостаточности в США и некоторых странах Запада



НПВП – период полувыведения ($T_{1/2}$)

$t_{1/2}$		T_{max} , ч
Эторикоксиб	22	
Целебрекс	8–12	
Диклофенак натрия (модифицированного высвобождения)		1–2,3
Диклофенак натрия (продленного высвобождения)		6,75
Диклофенак калия (немедленного высвобождения)		1–2
Ибупрофен	1,8–2	
Мелоксикам	15–20	
Напроксен	12–17	
Напроксен (замедленного высвобождения)		12–17
Напроксен натрия	12–17	
Напроксен натрия (продленного высвобождения)		15
Индометацин	3–11	
Индометацин (модифицированного высвобождения)		3–11
Нимесулид	2–5	
Целекоксиб		8-12
Кетопрофен		2-4
Кетопрофен (ретардированная форма)		4-6

Мелоксикам

Показания к применению	Воспалительные заболевания сопровождающиеся болевым синдромом – РА, ОА, АС
T1/2 из плазмы	20 часов
Путь выведения	Почки 50 % , кишечник 50%
Воздействие на ЦОГ	Умеренное, селективное к ЦОГ 2
Центральный компонент действия	Нет
Пути введения	Перорально (табл и суспензия), ректально, парентерально в/м. В суспензии – с 2 лет
Побочные реакции	Со стороны ЖКТ, лучше чем у диклофенака в дозе до 15 мг/сут

- Период полувыведения мелоксикама - 20 часов
- Мелоксикам показан для лечения ревматических заболеваний (согласно инструкции).
- Показан для длительного лечения хронической боли

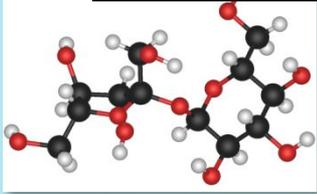


НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Состав:

Мелоксикам 3 мг (3%).

Настойка перца стручкового (капсаицин) 100 мг (10%).



Мелоксикам

Капсаицин

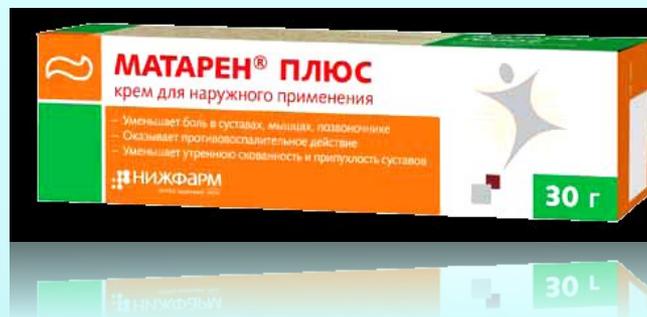
**МАТАРЕН
ПЛЮС**

- Благодаря оптимальному сочетанию компонентов крема отмечается взаимное усиление их обезболивающего и противовоспалительного эффектов.
- При совместном воздействии активные компоненты крема Матарен оказывают больший эффект за счет синергизма, по сравнению с индивидуальным эффектом каждого из ЭТИХ КОМПОНЕНТОВ.



Боль в спине может быть сочетанием ноцицептивной и нейропатической боли

Пример: грыжа межпозвоночного диска вызывает боль в мышцах спины и поясничную радикулопатию



МАТАРЕН® Плюс оказывает терапевтический эффект при разных типах боли (воспалительный (ноцицептивный), нейрогенный (нейропатический), смешанный).

Нимесулид

Путь выведения	Почки 2/3 , кишечник 1/3
Воздействие на ЦОГ	Умеренное, селективное к ЦОГ 2
Центральный компонент действия	Нет
Пути введения	Парентеральной формы нет
Побочные реакции	Со стороны ЖКТ, печени.
Влияние на хрящевую ткань	достоверно ингибирует синтез внеклеточного матрикса человеческого суставного хряща



- Ингибитор ЦОГ - 2.
- Выведение - преимущественно почками.
- Влияние на функции печени стало основанием к запрету применения в нескольких странах.



Кардиоваскулярные осложнения
селективных ингибиторы ЦОГ-2 (**коксибы**)
и частично селективных ингибиторов ЦОГ-2
(**мелоксикам, нимесулид**)

(по данным исследований APPROVe, APC, VIGOR)

- В группах, получавших коксибы, наблюдалось достоверное увеличение кардиоваскулярных осложнений (в 2,5 – 3,4 раза).
- « ...на вопрос о том, следует ли сохранять зарегистрированные в России ингибиторы ЦОГ – 2 (**целекоксиб, мелоксикам, нимесулид**), следует ответить положительно.



... придерживаться следующих рекомендаций:

- **Детально информировать** пациентов о потенциальных кардиоваскулярных побочных эффектах...
- Назначать НПВП с особой осторожностью (**или избегать**), у пациентов, имеющих риск кардиоваскулярных осложнений...»

Побочные эффекты НПВС

1. Желудочно-кишечные расстройства

2. Геморрагический синдром

3. Бронхоспазм

4. Токолитический эффект

5. Нефротоксичность

6. Гепатотоксичность.

7. Гематотоксичность.

8. Повышение артериального давления,
задержка жидкости и увеличение объема
циркулирующей крови



Побочные эффекты НПВП со стороны ЖКТ

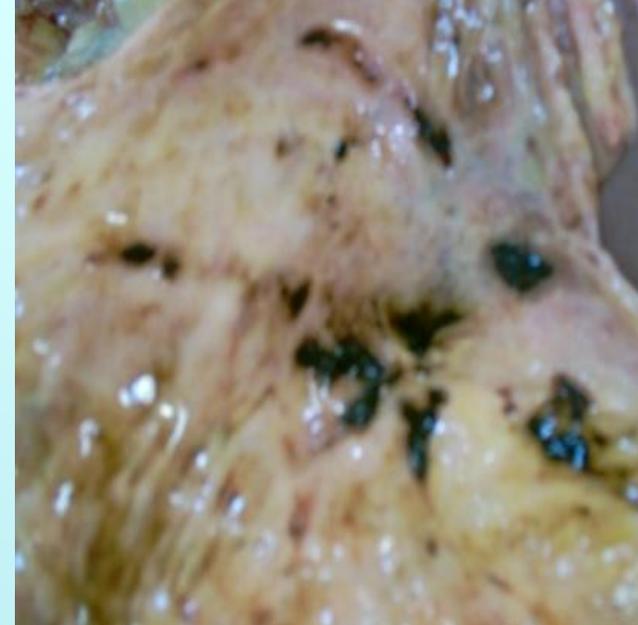
Побочные эффекты	Частота	комментарии
<p>Желудочно-кишечные:</p> <p>Диспепсические явления (тошнота, рвота, боли в эпигастральной области)</p> <p>Бессимптомные язвы верхних отделов ЖКТ</p> <p>Тяжелые осложнения (перфорации, кровотечение)</p>	<p>10-30%</p> <p>10-15%</p> <p>0,5-2 %</p>	<p>Частая причина прерывания лечения (8-10%), не коррелирует с эндоскопическими изменениями</p> <p>Преимущественно антральный отдел желудка</p> <p>В зависимости от факторов риска</p>
Поражения кишечника	1-5 %	Одна из причин развития железодефицитной анемии
<p>Поражение печени (бессимптомное повышение АСАТ, АЛАТ, ЩФ)</p> <p>Острый лекарственный гепатит</p>	<p>1-5 %</p> <p>0,01%</p>	<p>Клиническое значение неясно</p> <p>Потенциально фатальное осложнение</p>
Поражение пищевода (эрозивный эзофагит, язвы пищевода, кровотечение, стриктура)	<1 %	Развивается у пациентов с ГЭРБ



Гастропатия в большинстве случаев не приводит к появлению специфичных жалоб (голодная боль), развивается внезапно;

Причины бессимптомного течения НПВП-гастропатий:

- Аналгетический эффект самих НПВП
- Имеющийся болевой синдром, связанный с основным заболеванием
- Наличие сопутствующей патологии – заболевания сердца, сосудов, почек и др



Риск возникновения НПВС-гастропатий

- ▣ Пироксикам
- ▣ Кеторолак
- ▣ Индометацин
- ▣ Напроксен
- ▣ Ибупрофен
- ▣ Нимесулид, мелоксикам, коксибы



Факторы риска повреждения слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки на фоне приема НПВП

Установленные

- Возраст >65 лет
- Язва или кровотечения в анамнезе
- Лечение глюкокортикоидами или антикоагулянтами
- Высокие дозы НПВП или одновременное использование нескольких НПВП
- Сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца и др.)

Вероятные

- Длительность приема НПВП
- Инфекция *H. pylori*
- Тяжелые сопутствующие заболевания
- Курение
- Прием алкоголя

Относительный риск развития желудочных кровотечений

Препарат	Относительный риск желудочных кровотечений
Ибупрофен	2,1
Диклофенак	2,7
Кетопрофен	3,2
Напроксен	4,3
Нимесулид	4,4
Индометацин	5,5
Пироксикам	9,5
Кеторолак	24,7

Препараты для профилактики возникновения побочных эффектов НПВП со стороны ЖКТ

Препарат

Категория доказательства

Диспепсия

- Блокаторы H_2 -рецепторов

В

- Ингибиторы протонного насоса

Риск развития осложнений (профилактика)

- Ингибиторы протонной помпы А

С целью лечения и профилактики НПВП-гастропатии назначают ИПП в стандартных дозах



Синдром Рея

- Синдром Рея представляет собой острое заболевание, характеризующиеся тяжелой энцефалопатией в сочетании с жировой дегенерацией печени и почек.
- Развитие синдрома Рея связано с применением ацетилсалициловой кислоты, как правило, после перенесенных вирусных инфекций (гриппа, ветряной оспы и т.д.).
- Чаще всего синдром Рея развивается у детей, с возрастным пиком в 6 лет.
- При синдроме Рея отмечается высокая летальность, которая может достигать 50%.



- Бронхиальная обструкция



- Геморрагический васкулит

«Триада» на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой (Синдром Видаля)

Бронхиальная обструкция
Полипозный риносинусит
Непереносимость аспирина

Побочные эффекты НПВП (продолжение)

Побочные эффекты	Частота	комментарии
Сердечно-сосудистые Риск тромбозов и декомпенсация ХСН	1-5 %	Любые НПВП в высоких дозах при длительном приеме
Неврологические головная боль асептический менингит	1-5 % < 1 % < 0,01 %	Наиболее часто кетопрофен, напроксен
Кожные: Зуд, кожная сыпь	< 1 %	Реже - мелоксикам
Другие Агранулоцитоз ототоксичность Бронхоспазм Бесплодие у женщин	< 1 % < 1 % < 1 % < 1 %	НПВП в высоких дозах

- ▣ **Основное правило назначения НПВС больным пожилого возраста** – начинать лечение с половинной дозы взрослого здорового человека, а затем медленно повышать её до максимальной эффективной (титрование дозы)



АЦЕКЛОФЕНАК (АЭРТАЛ). ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические свойства

Короткий латентный период (15 - 30 мин)

Высокая биодоступность

Быстрое достижение C_{max}

Высокая концентрация в синовиальной жидкости – 50% от плазменной

Период полувыведения 3-6 часов

C_{max} и t_{max} не меняются у пожилых пациентов, даже при многократном дозировании

Значение

Быстрое начало действия

Не требуются высокие дозы

Быстрая абсорбция

Противовоспалительное действие при заболеваниях суставов

Длительная активность
Отсутствие кумуляции

Не требуется коррекция дозы у пожилых пациентов

АЭРТАЛ

Хондропротективное действие

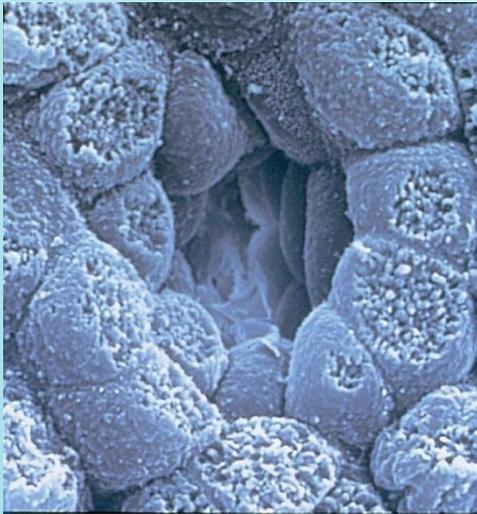
- ✓ Высокая концентрация в синовиальной жидкости - 50% от плазменной
ингибирует синтез синовиальной ЦОГ 2
- ✓ Стимулирует синтез компонентов матрикса хряща *глюкозаминогликанов, протеогликанов и гиалуроновой кислоты*
- ✓ Замедляет процессы деградации матрикса хряща :
ингибирует активность IL-1 β
стимулирует синтез антагониста рецепторов IL-1 (IL-1 Ra)
хондроцитами и синовиоцитами
подавляет IL-1- стимулированную продукцию металлопротеиназ
- ✓ Тормозит апоптоз хондроцитов



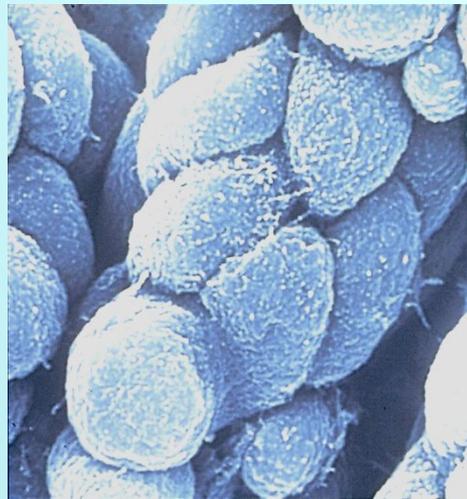


Переносимость

✓ Сравнение с диклофенаком



диклофенак



ацеклофенак



контроль

Отличная переносимость со стороны ЖКТ
продемонстрирована в электронной микроскопии

НПВП и метаболизм гиалинового хряща

-Индометацин

- снижает синтез простагландинов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты
- способствует преждевременной гибели хондроцитов

-Нимесулид

ингибирует синтез внеклеточного матрикса человеческого суставного хряща

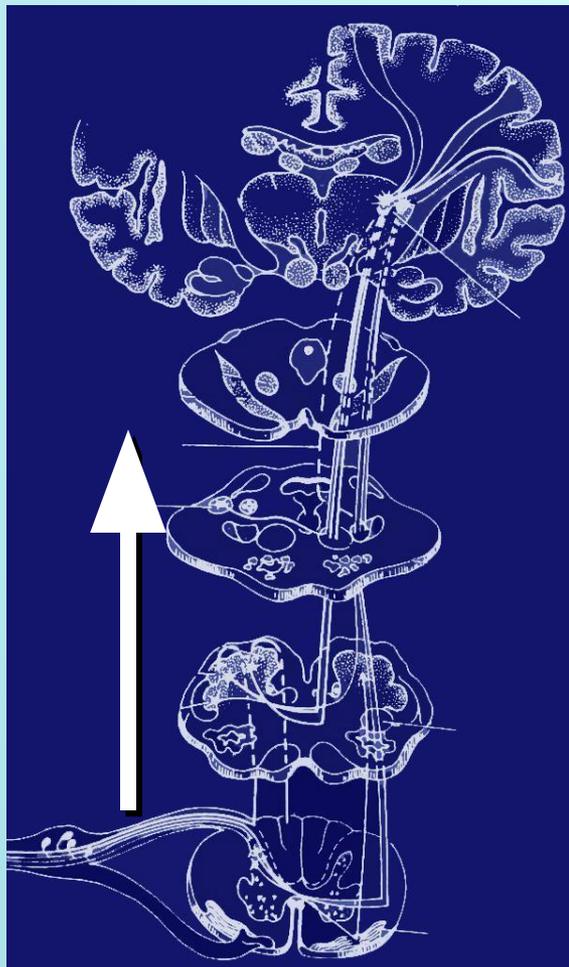
+Мелоксикам, ацеклофенак, кетопрофен

- обладают анаболическим действием
- экспрессируют факторы роста
- ингибируют деградацию агрекана
- нейтрализуют действие металлопротеиназ
- тормозят апоптоз хондроцитов

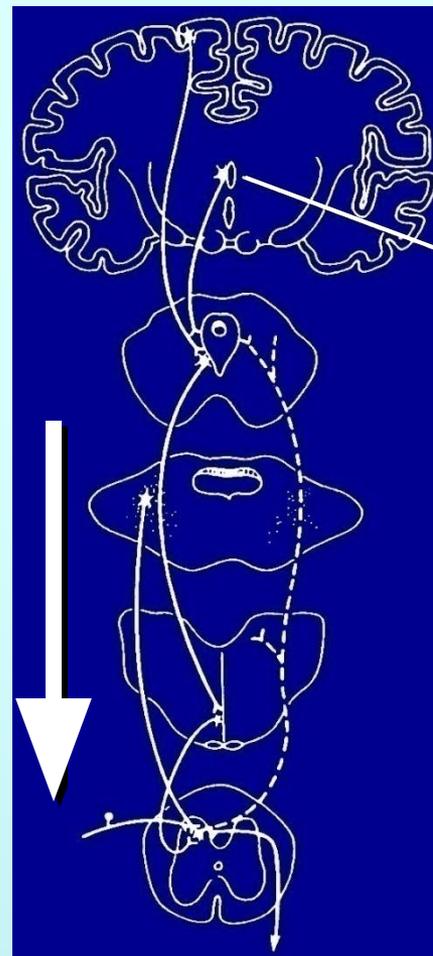
Наркотические анальгетики

Избирательно подавляют восприятие боли и повышают ее переносимость, уменьшают эмоциональную окраску и вегетативное сопровождение боли, вызывают лекарственную зависимость

Ноцицептивные и антиноцицептивные системы



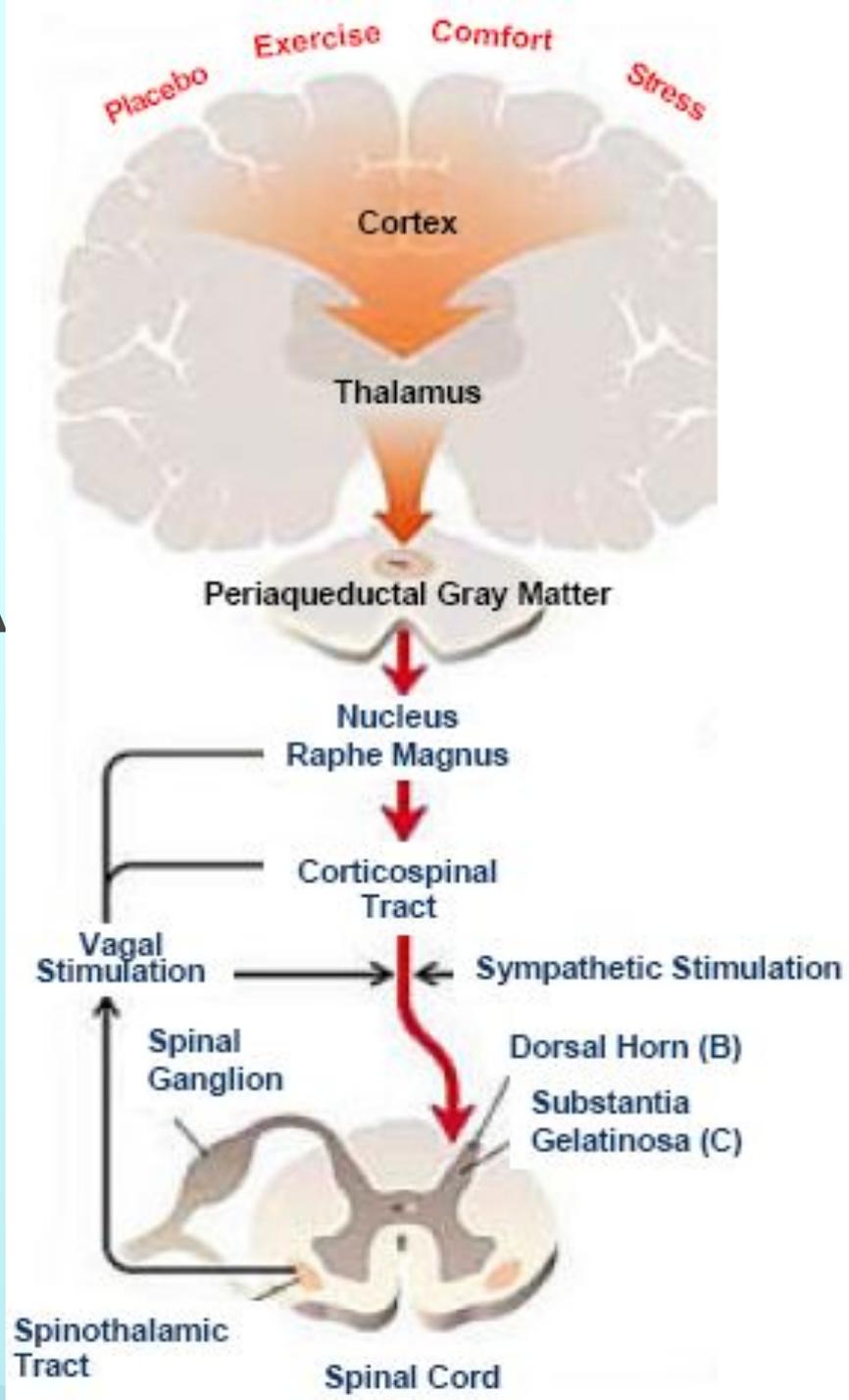
Ноцицептивная система



Антиноцицептивная система

НИСХОДЯЩАЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

- ОPIOИДЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА
- СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА
- НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА
- ГАМК-ЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА
- КАННАБИНОИДЫ



Источник получения опиатов – опий (сок мака снотворного) *Papaver somniferum* - используется более 6000 лет (клинописи Шумера, IV тыс. до н.э.).

Выращивается по разрешению ООН в разных странах.

Ежегодное производство опия - 2000 т.

Опий содержит **более 20 алкалоидов (20% от веса опия) и балласт (сапонины, 80% от веса опия).**

Алкалоиды фенантренового ряда - морфин–10%, кодеин–0,5% - обладают анальгезирующей и противокашлевой активностью; тебаин – 0,2% - сырье для полусинтетических «опиоидов».

Алкалоиды изохинолинового ряда - спазмолитический эффект (папаверин – 1%)



3 типа опиатных рецепторов:

1. **μ (мю)** – мет-энкефалиновые и β -эндорфиновые рецепторы (подтипы - μ_1 , μ_2 и μ_3).

Эффекты активации

μ_1 - **Супраспинальная анальгезия** (изменение эмоционального восприятия, «переключение»). \uparrow выделения пролактина.

μ_2 – **Спинальная анальгезия**. Обстипация (запор).
 \uparrow выделения гормона роста. **Угнетение дыхания.**

μ_3 – Супраспинальная и спинальная анальгезия.

Все 3 подтипа мю-рецепторов вызывают:

угнетение центра терморегуляции (снижение t тела ниже нормы),
повышение тонуса гладких мышц (миоз),

седативный эффект (сон),

развитие эйфории (**психическая зависимость**),

угнетение синтеза эндорфинов (**физическая зависимость**)

2. δ (δ_1 , δ_2 , дельта)

Эффекты активации

δ_1 - Развитие **супраспинальной анальгезии** (выражена в 15 раз слабее по сравнению с эффектом активации μ -рецепторов).

δ_2 – **Супраспинальная и спинальная анальгезия.**

δ_3 – **Спинальная анальгезия.**

Все 3 подтипа дельта-рецепторов вызывают:

дисфорию, галлюцинации, запор, \downarrow АД

Нарушают познавательную деятельность, настроение, обоняние, двигательную активность

3. κ (κ₁, κ₂, κ₃, капша)

Эффекты активации:

κ₁ – Спинальная анальгезия. Увеличение диуреза.

κ₂ – Спинальная и супраспинальная анальгезия. ↑ диуреза.

κ₃ – Супраспинальная анальгезия.

Все 3 подтипа капша-рецепторов вызывают:

спазм гладких мышц (миоз), запор.

Изменяют питьевую и пищевую мотивации.

Механизм действия опиатов и опиоидов:

- 1. Взаимодействие с опиатными рецепторами → активация эндогенной антиноцицептивной системы → гиперполяризация нейронов задних рогов → нарушение выделения медиаторов боли → нарушение межнейронной передачи болевых импульсов.**
- 2. Угнетение энкефалиназ – ферментов, разрушающих энкефалины.**

Классификация

I. Полные агонисты опиоидных р-ров

а. Природные (опиаты) - мю- и каппа агонисты:

Морфин, Омнопон

Метилморфин (Кодеин) - слабее морфина в 5-7 раз.

б. Синтетические (опиоиды) – мю-агонисты:

Тримеперидин (Промедол) - слабее в 3-4 раза.

Фентанил, Ремифентанил – сильнее в 100-300 раз.

Трамадол - слабее в 3-4 раза.

II. Опиоиды с комбинированным действием

Производные фенантрена –

Бупренорфин (Бутранол, Норфин) - частичный (парциальный) мю-агонист, каппа-антагонист– сильнее в 25-50 раз.

Бупорфанол (Морадол, Стадол) - частичный мю-агонист и каппа-агонист– сильнее в 5-раз.

Налорфин, Налбуфин (Нубаин) - мю-антагонист и каппа-агонист– обезболивающий эффект такой же, как и у морфина.

Производные бензоморфана –

Пентазоцин (Лексир, Фортрал) - частичный мю-агонист, каппа-агонист– слабее в 3-4 раза.

III. Антагонисты опиатных рецепторов

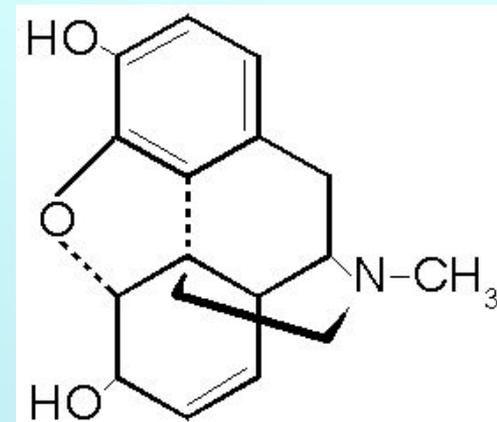
Мю-, каппа-, дельта- антагонисты

Налоксон (2-4 часа), **Налтрексон** (24 часа)

Морфин – производное фенантрена, основной алкалоид опия (10% концентрации).

Выделен из опия в 1806 году ганноверским фармацевтом Сертюрнером, который назвал его по имени древнегреческого бога сновидений Морфея (*Morpheus*, греч. *morphe* – форма, образ людей, животных и природных стихий), сына бога сна Гипноса.

Химическая структура морфина была установлена в 1925 году, а в 1952 году был осуществлен его синтез



Морфин (как и все другие опиаты) –
хорошо всасывается из ЖКТ,
со слизистых оболочек полости носа,
из подкожной клетчатки, из мышц.

Накапливается в активно крово-
снабжающихся органах и тканях –
печень, легкие, селезенка, скелетные
мышцы.

Морфин –

плохо преодолевает тканевые барьеры, но при ацетилировании в организме двух гидроксильных групп превращается в активный метаболит – диацетилморфин (героин).

Героин – хорошо проникает через ГЭБ.

В мозге диацетилморфин гидролизуется до моноацетилморфина, и далее – до морфина.

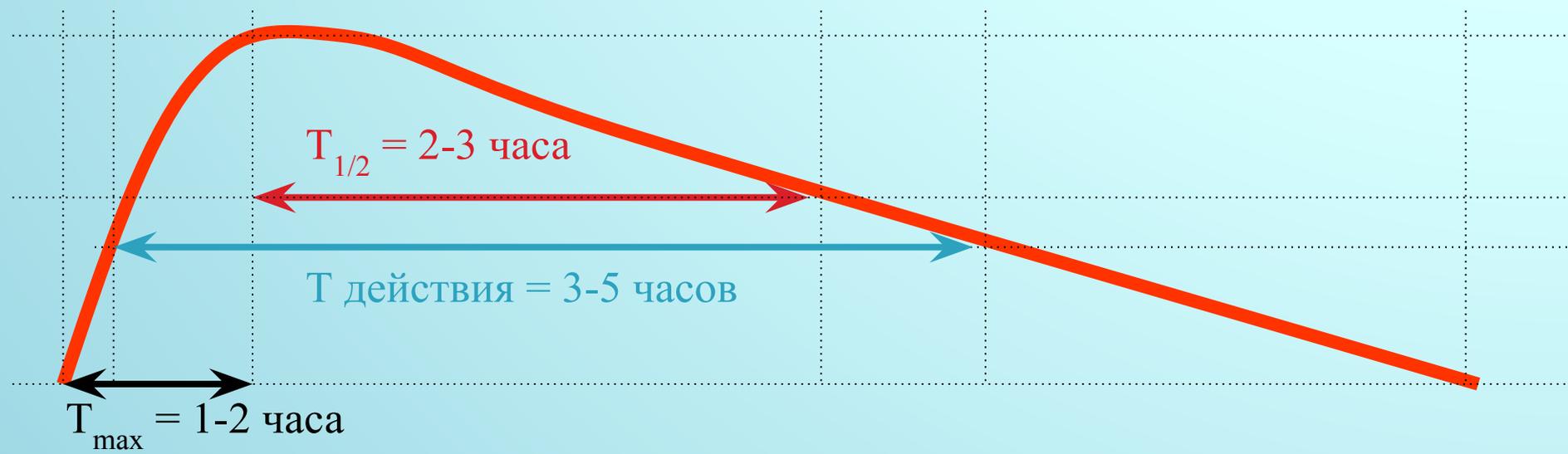
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ МОРФИНА –

через 10-15 минут после введения под кожу,
и через 20-30 минут после приема внутрь.

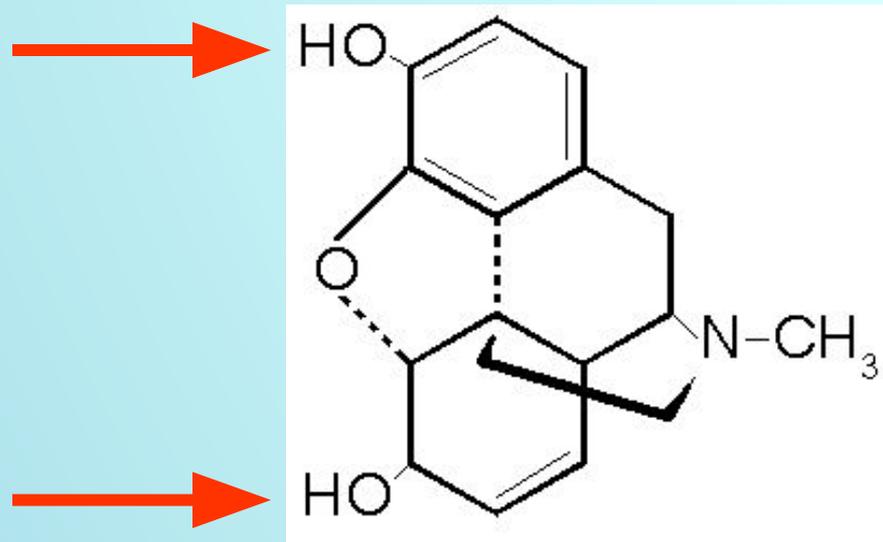
Пик концентрации в плазме - через 10-30 минут после
п/к введения и через 1-2 часа после приема внутрь.

Действие однократной дозы - 3-5 часов.

Период полувыведения - 2-3 часа при приеме внутрь.



В молекуле морфина - **две свободных гидроксильных группы** - легко конъюгируют с глюконовой кислотой.



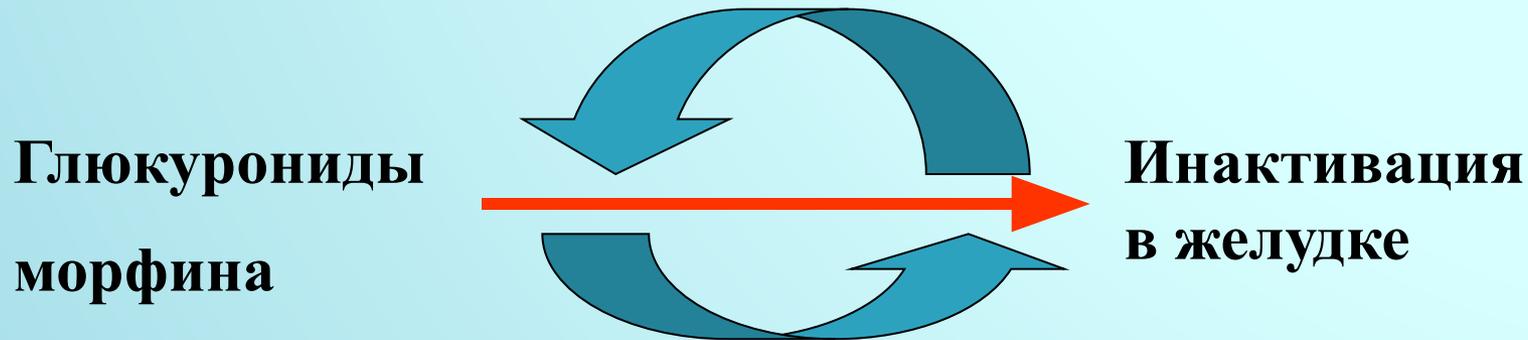
Морфин-глюкуронид **обладает более выраженным анальгетическим эффектом** по сравнению с морфином.

При почечной недостаточности - накопление активных метаболитов → длительная выраженная анальгезия.

Морфин, как и всех опиаты, на 85% превращается в полярные метаболиты, которые затем быстро экскретируются почками.

9-12% морфина - выводится в неизменном виде.

7-10% глюкуронидов морфина - **эксcretируется в желчь** и поступает в просвет желудка, откуда может снова всосаться в кровь, или (при лечении отравления морфином) **может быть удален** (промыванием желудка), **или инактивирован** (раствором калия перманганата).



Показания к применению морфина: выраженные болевые синдромы (онкологические больные, операции, тяжелые травмы, инфаркт миокарда).

Омнопон – смесь алкалоидов опия

(морфин, кодеин, наркотин, папаверин и тебаин).

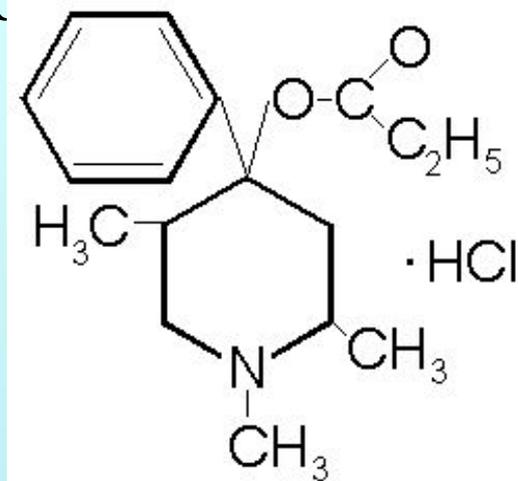
По фармакологическим свойствам близок к морфину.

За счет папаверина **обладает меньшим спазмогенным действием на гладкомышечные органы.**

Кодеин (метилморфин) – производное фенантрена, алкалоид опия (0,5% концентрации), синтезируется из морфина. Обладает всеми свойствами наркотических анальгетиков.

Синтетические наркотические анальгетики

Тримеперидин (промедол) – синтетический опиоид, производное N-метилпиперидина (гидрохлорид-1,2,4-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидин), оригинальный отечественный наркотический анальгетик, синтезированный в 50-х годах XX века в Институте органической химии АН СССР.



Промедол в отличие от морфина:

1. **Меньше угнетает дыхательный центр** (поэтому может быть использован при беременности, в родах, и у детей),
2. **Повышает тонус маточной мускулатуры**
3. **Оказывает меньший спазмогенный эффект** (поэтому может использоваться при почечных и печеночных коликах).

Показания: выраженный болевой синдром (травмы, злокачественные новообразования, послеоперационный период и др.), подготовка к операции, роды.

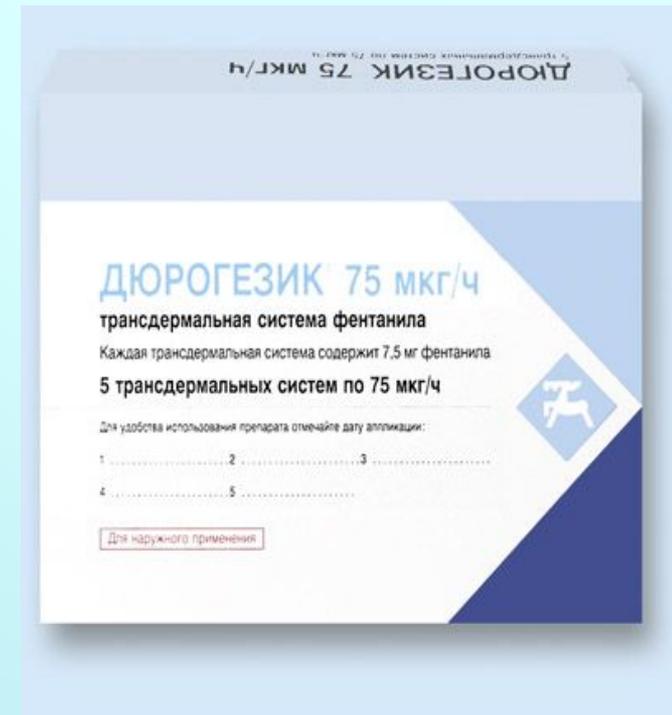
Фентанил – производное фенилпиперидина, полный агонист опиатных рецепторов.

Высоко липофильный → **быстро проникает в ткани мозга.**

Накапливается в жировой ткани и подвергается медленному метаболизму.

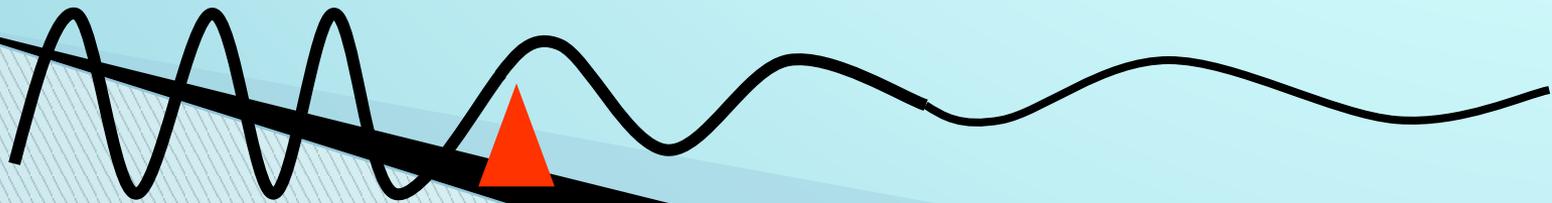
Применяется парентерально (внутривенно) для быстрого обезболивания перед и во время хирургической операции, во время инфаркта миокарда, в комбинации с нейролептиком дроперидолом (нейролептаналгезия).

В форме ТТС – хронический болевой синдром – 3 этап борьбы с болью у онкобольных



Центральные эффекты НА:

- 1. Анальгезия** - при любых видах боли.
- 2. Подавление кашлевого рефлекса** (быстрое привыкание).
- 3. Эйфория**
- 4. Появление привыкания** (даже после однократного приема).
Физическая зависимость проявляется абстинентным синдромом (синдром лишения).
Развивается при прекращении повторных приемов наркотика (угнетение выработки эндогенных лигандов опиатных рецепторов)
- 5. Седативный эффект** — сонливость
- 6. Угнетение дыхания** - подавление реакции дыхательного центра на двуокись углерода. **Дыхание редкое и глубокое** при терапевтических дозах. В токсических дозах - очень редкое поверхностное дыхание, вплоть до полной его остановки.



7. Повышение тонуса скелетных мышц

8. Снижение температуры тела ниже нормы

(снижение теплопродукции).

9. Тошнота и рвота (усиливающиеся при движении) – активация триггерной хеморецепторной зоны рвотного центра в продолговатом мозге.

10. Миоз (сужение зрачков)

характерный признак приема наркотиков !

Привыкание в отношении миоза не развивается.

Периферические эффекты :

1. На вегетативную систему:

Активация биосинтеза и выделения ацетилхолина, серотонина и гистамина – **сухость во рту, расширение сосудов конъюнктивы глаз, покраснение и зуд кожи.**

2. На сердечно-сосудистую систему:

- угнетение проводимости миокарда - **брадикардия,**
- увеличение мозгового кровотока - **головная боль.**

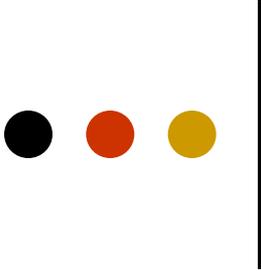
3. На ЖКТ: запор + колики.

4. На мочеполовую систему:

снижение почечного кровотока, активация секреции и высвобождения антидиуретического гормона, повышение тонуса сфинктеров мочевого пузыря и мочеточников (уменьшение образования мочи и **задержка мочи**).

Сравнительная характеристика наркотических анальгетиков

Показатель	Морфин	Промедол	Фентанил	Бупренорфин
Анальгезирующая активность	1	0,2	100 – 400	20-30
Длительность действия	3-5 час	2-4 час	30 мин	6-8 час
Наркогенный потенциал	высокий	высокий	высокий	низкий
Привыкание	быстрое	быстрое	быстрое	маловероятно
Угнетение дыхательного центра	++++	++	+++	—
Тошнота, рвота	++++	+++	+++	—



Режим дозирования наркотических анальгетиков

Показатель	Морфин	Промедол	Бупренорфин	Трамадол
Форма выпуска	амп.	амп. табл.	амп.	амп. капс.
Путь введения	в/м, в/в	в/м, в/в внутри	в/м, в/в	в/м, в/в внутри
Разовая доза	10-20 мг	25-100 мг	0,3-0,6 мг	50-100 мг

Побочные реакции наркотических анальгетиков:

- ▣ Угнетение дыхания
- ▣ Нарушение гемодинамики
- ▣ Угнетение ЦНС
- ▣ Стимуляция рвотного центра
- ▣ Подавление перистальтики кишечника
- ▣ Задержка мочи
- ▣ Развитие толерантности и зависимости

Препарат выбора для обезболивания - бупренорфин
(бупранал):

1. Превосходит по активности и длительности действия морфин
2. Имеет низкий наркогенный потенциал
3. Абстинентный синдром возможен в легкой степени
4. Побочные эффекты выражены в меньшей степени

Противопоказания:

1. Дыхательная недостаточность
2. Паралитические, спастические и обструктивные заболевания ЖКТ
3. Детский (и старше 60 лет) возраст
4. Беременность
5. Черепно-мозговая травма и хирургические заболевания органов брюшной полости (до установления диагноза)

Антагонисты наркотических анальгетиков

Налоксон – производное фенантрена.

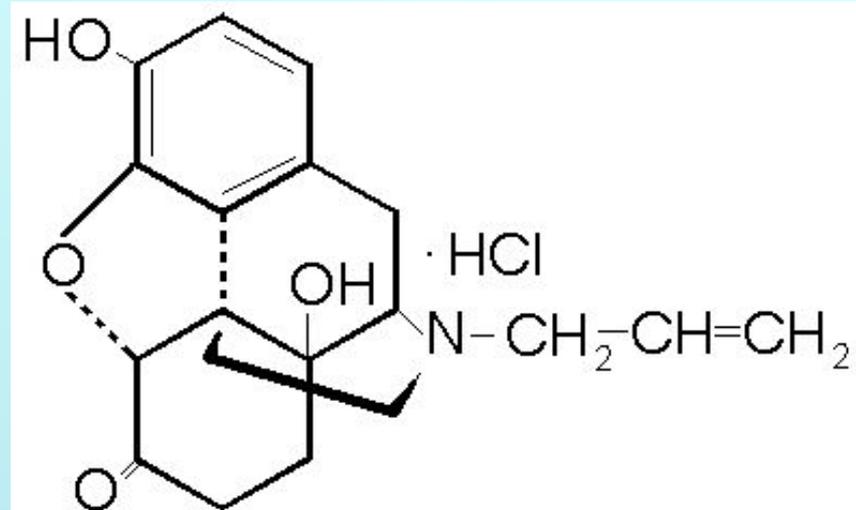
Полный конкурентный антагонист μ , δ , и χ -опиатных рецепторов, вытесняет агонисты из связи с ними.

Вызывает абстиненцию у опиатных и героиновых наркоманов.

Показания: интоксикация наркотическими анальгетиками (тяжелой степени) для конкурентного вытеснения их из связи с дыхательным центром.

Противопоказания:

гиперчувствительность



Трамадол

- Препарат смешанного действия (опиоидный и неопиоидный механизмы действия)
- Зарегистрирован в > 100 странах мира
- Клинический опыт применения > 25 лет
- Обширная база данных по безопасности
- Ведущий анальгетик центрального действия в мире



Трамадол и Морфин: краткая сравнительная характеристика



	Трамадол	Морфин
обезболивание	++	+++
подавление дыхательного центра	-	+
эйфория	-	+
запор	-	+
тошнота	+	+
головокружение	+	+

Синергизм между изомерами трамадола

(–) трамадол

Более мощный ингибитор повторного захвата норадреналина

(+) трамадол

Более мощный μ -агонист и ингибитор повторного захвата серотонина



синергизм анальгетического эффекта
Отсутствие синергизма побочных эффектов

-Монотерапия наркотиками любых болевых синдромов (в том числе самых сильных) нецелесообразна.

- В целях повышения эффективности и безопасности обезболивания наркотик следует сочетать с ненаркотическими компонентами, избираемыми в соответствии с патогенезом конкретного болевого синдрома

Мультимодальная аналгезия

Наркотический
анальгетик

+

Потенцирование

Ненаркотический
анальгетик/НПВС

- Сокращение дозы каждого из препаратов
- Усиление обезболивания из-за синергетического или аддитивного эффектов
- Уменьшение тяжести побочных эффектов каждого из препаратов

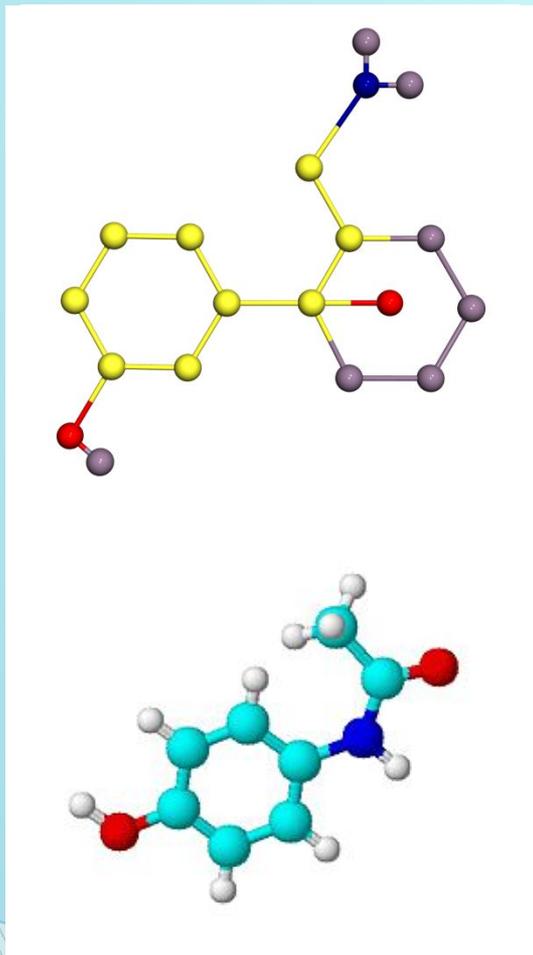
Залдиар (37,5 трамадола + 325 парацетамола)

■ Трамадол

Анальгетик центрального действия с длительным противоболевым эффектом

■ Парацетамол

Анальгетик и антипиретик с быстрым началом действия



Нейропатическая боль

Нейропатическая боль является прямым следствием поражения или заболевания соматосенсорной нервной системы **7-8%**

Ноцицептивные стимулы отсутствуют

Восприятие боли



Нисходящая модуляция

Восходящие пути



Нейропатическая боль

Периферическая (поражение ПНС)

- Полиневропатии
- Постгерпетическая невралгия
- Тригеминальная невралгия
- Фантомные боли
- Мононевропатии

Центральная (поражение ЦНС)

- Рассеянный склероз
- Постинсультная боль
- Травма спинного мозга



Позитивные и негативные сенсорные симптомы нейропатической боли

Поражение соматосенсорной нервной системы

Позитивные симптомы
(с-мы «раздражения»)

Спонтанная боль
Дизестезии
Парестезии
Гипералгезия

Негативные симптомы
(с-мы «выпадения»)

Гипестезия
Анестезия
Гипалгезия
Аналгезия

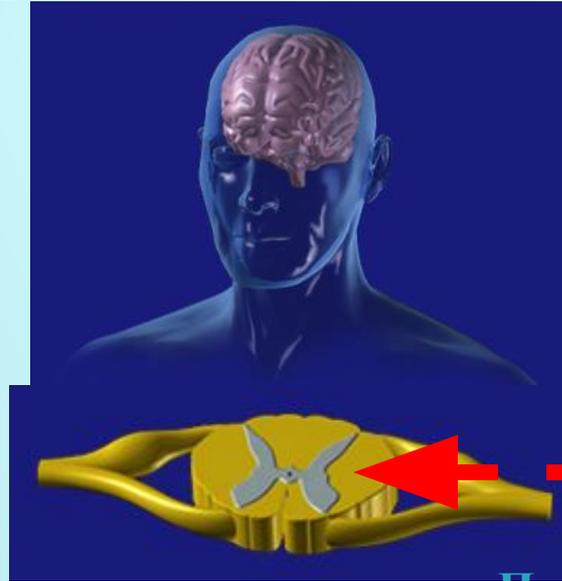
Для нейропатической боли характерно сочетание болевых ощущений и локальных нарушений чувствительности в одной зоне

Медикаментозное лечение нейропатической боли

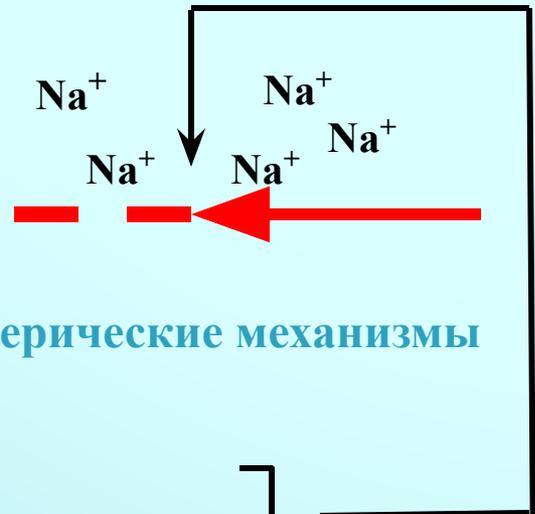
- Местные анестетики (*лидокаин, капсаицин*)
- Опиаты (*морфин, фентанил, трамадол, залдиар*)
- Антikonвульсанты (*прегабалин, габапентин, карбамазепин*)
- Антидепрессанты (*амитриптилин, СИОЗС*)
- Препараты других групп (*ингибиторы NMDA-рецепторов - трамадол, кетамин*)

Фармакотерапия нейропатической боли

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ



Периферические механизмы



Торможение афферентных болевых импульсов за счет блокирования Na каналов

2% Лидокаин

Версатис

Как родилась идея!

1989 год, США

Доктор Гарри Хайд применяет раствор лидокаина местно для лечения постгерпетической невралгии у своей жены



- 1999 Endo Pharmaceuticals в США выпускает препарат Lidoderm®
- 2001 октябрь Grunenthal регистрирует Versatis®
- 2006 – июль регистрация Versatis в России
- 2006 – конец октября начало продаж в России

Версатис – первый и единственный анестетик в виде трансдермальной системы для местного лечения боли

Матричная трансдермальная терапевтическая система с лидокаином в виде пластины размерами 10x14 см

Схема лидокаиновой пластины



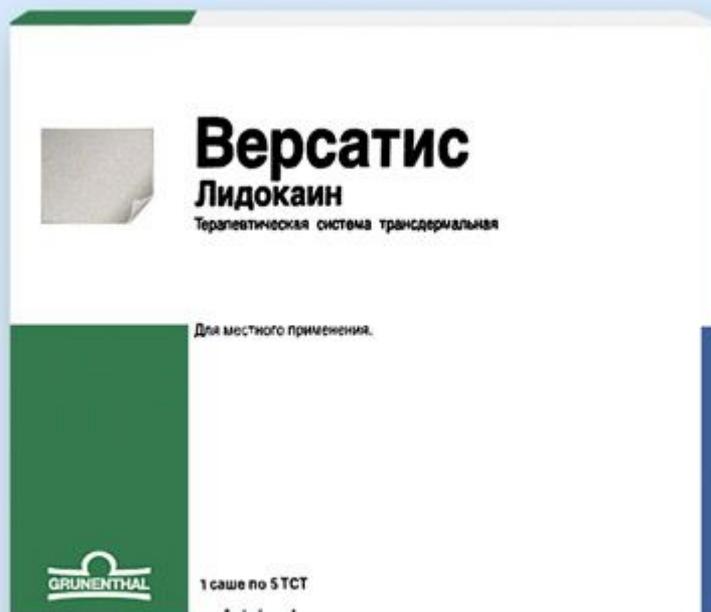
3 слоя

a – защитная пленка

b – гидрогель на клейкой основе, содержащий 700 мг лидокаина

c – нетканая основа, на которой расположен гидрогель с лидокаином

Не имеет аналогов в мире



**Одна ТТС содержит
5% лидокаин 700 мг**

**Размеры пластины
10x14 см**

**Форма выпуска:
5 ТТС в саше.**

**1 саше в
упаковке**



Версатис

Показания к применению

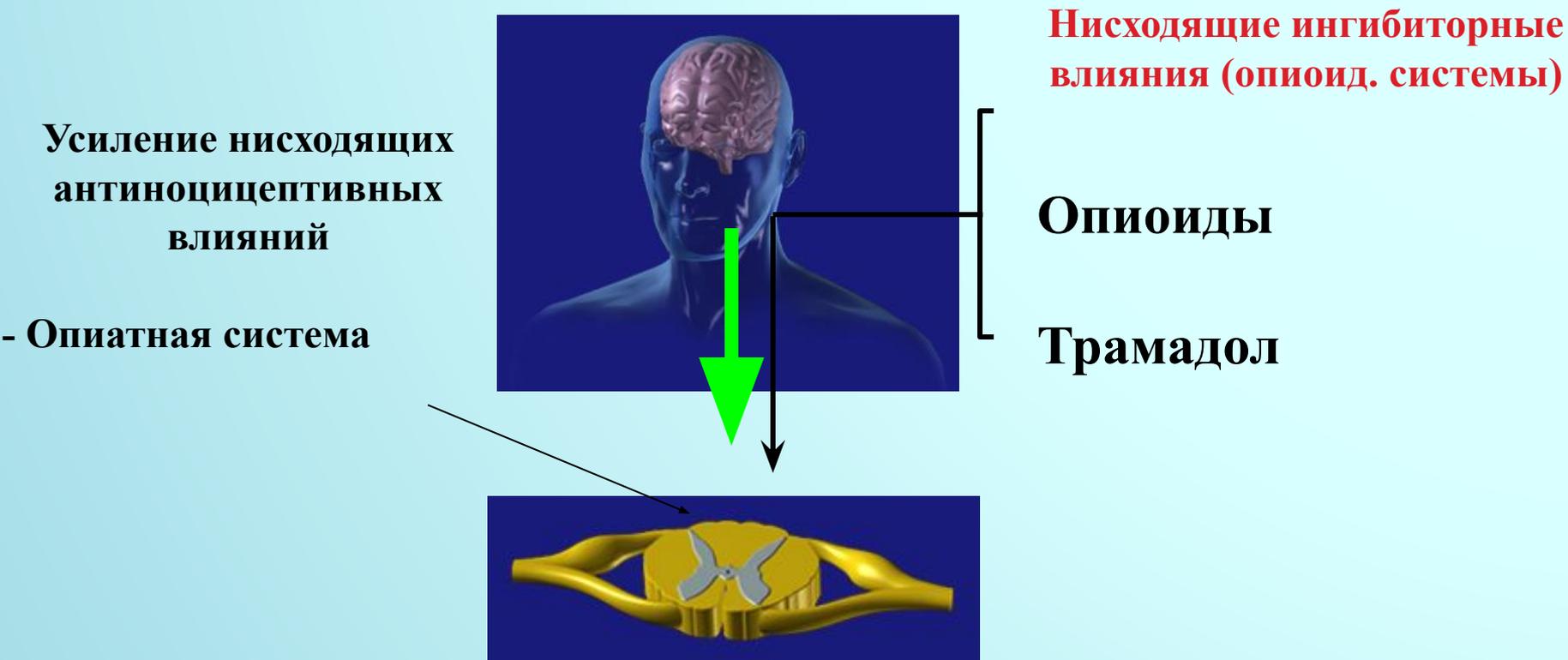
- Вертеброгенные боли
- Миозит
- Постгерпетическая невралгия

Противопоказания

- Гиперчувствительность к лидокаину или к любому из компонентов, входящих в состав препарата.
- Нарушение целостности кожных покровов

Фармакотерапия нейропатической боли

ОПИОИДЫ

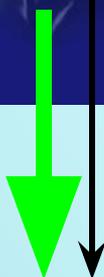
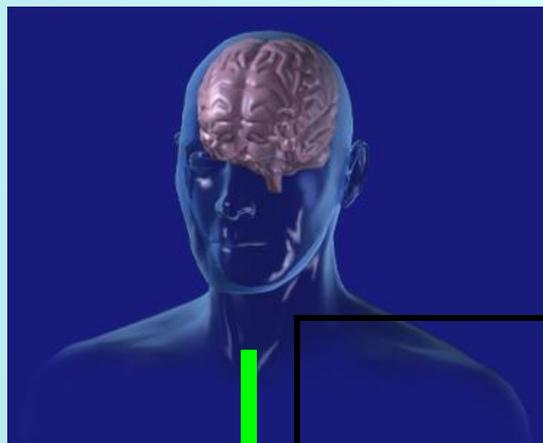


Фармакотерапия нейропатической боли

Антидепрессанты

Усиление
нисходящих
антиноцицеп-
тивных
влияний

- Серотонин
- Норадреналин



Трициклические антидепрессанты (ТЦА):

Амитриптилин (25-75 мг/сут 12 недель)

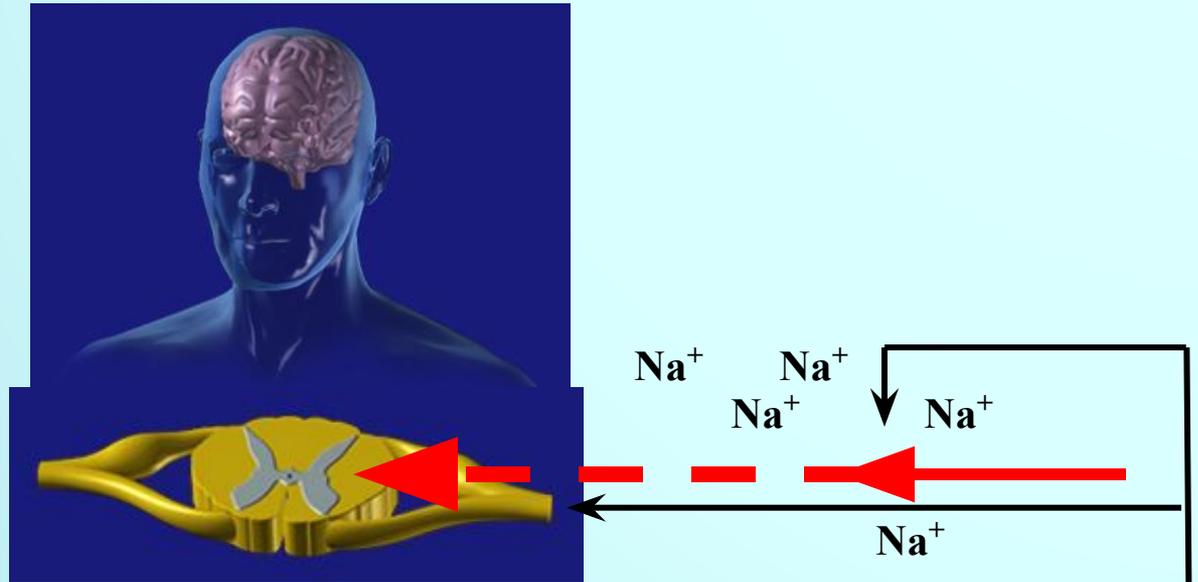
СИОЗС:

дулоксетин (60 и 120 мг/сут в течение 12 недель)

венлафаксин (75-150 мг/сут 8-12 недель)

Фармакотерапия нейропатической боли

АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ



Периферические механизмы

Торможение
афферентных болевых
импульсов за счет
блокирования Na
каналов

Карбамазепин
Ламотриджин
Окскарбазепин
Топирамат

Фармакотерапия нейропатической боли

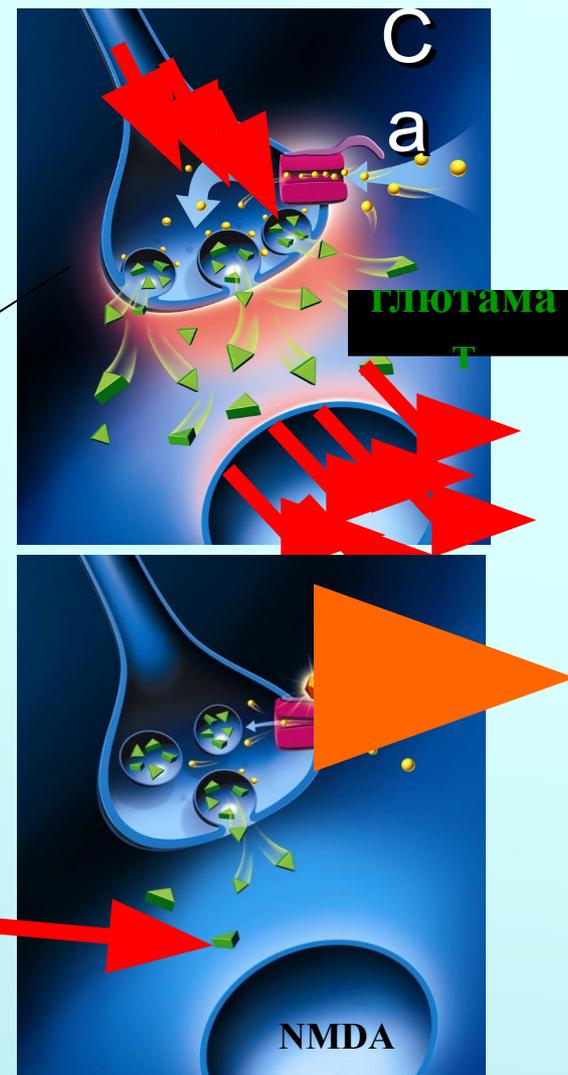
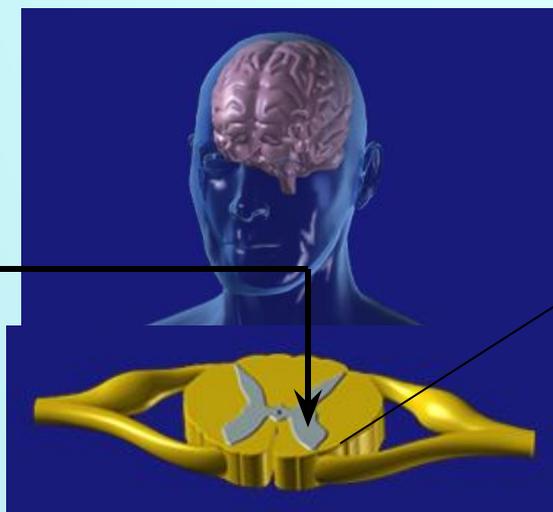
АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ

Центральная
сенситизация

Ca^{2+}

Габапентин

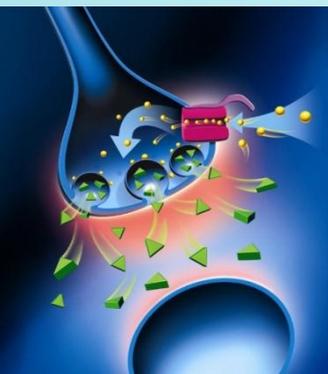
Прегабалин



**Торможение входа Ca^{2+}
в клетку, снижение активности
глутамата
и уменьшение боли**

Болевые полинейропатии

Препараты первого ряда



- прегабалин

- габапентин (тебантин)

- трициклические антидепрессанты

Препараты второго ряда

- ламотриджин

- опиоиды

- СИОЗС

- трамадол



Постгерпетическая невралгия

Препараты первого ряда

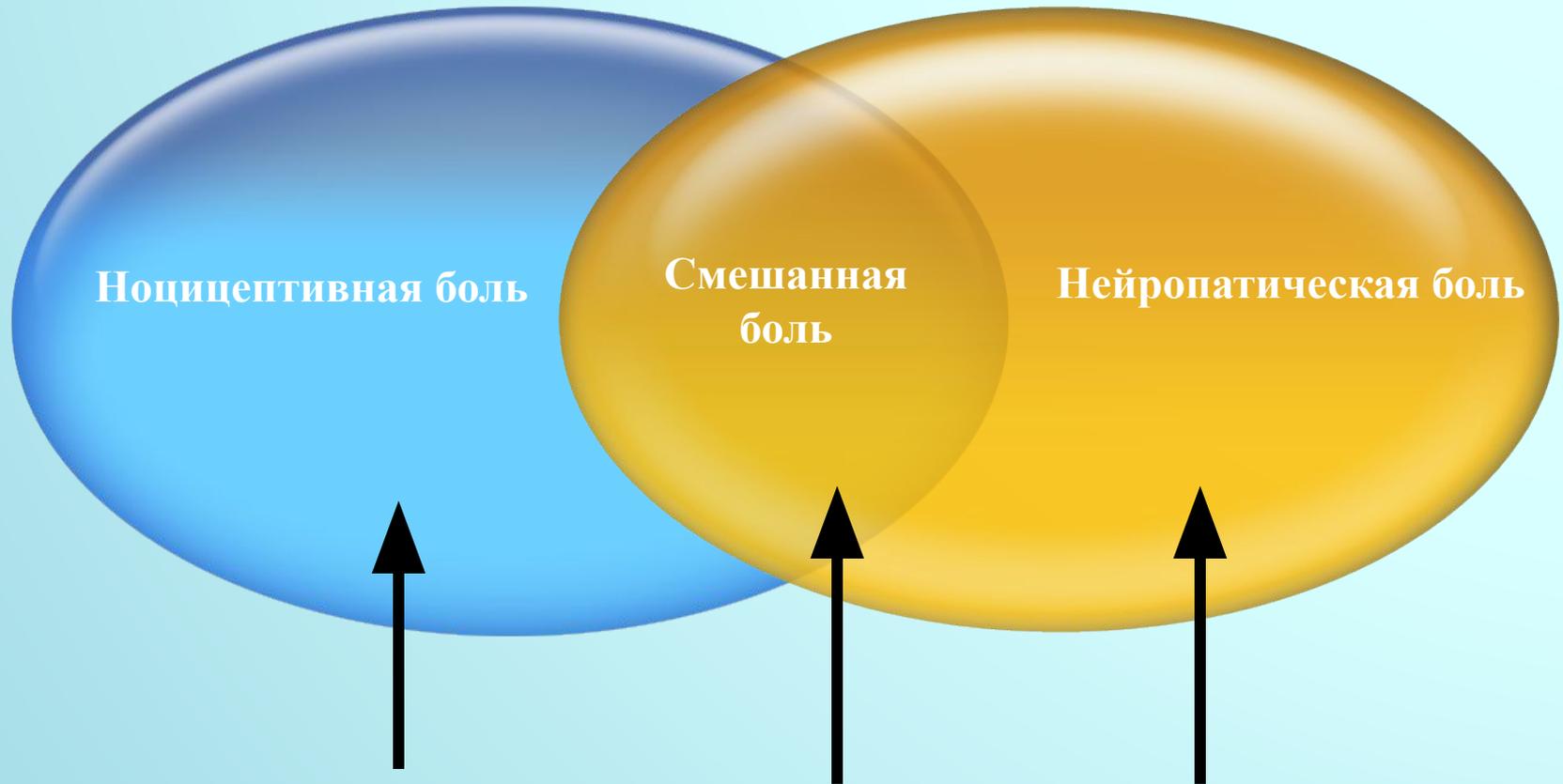
- лидокаин 5% (пластины)
- прегабалин
- габапентин (тебантин)
- карбамазепин

Препараты второго ряда

- ламотриджин
- опиоиды
- СИОЗСН
- трамадол



Лечение боли



Дифференцированное лечение