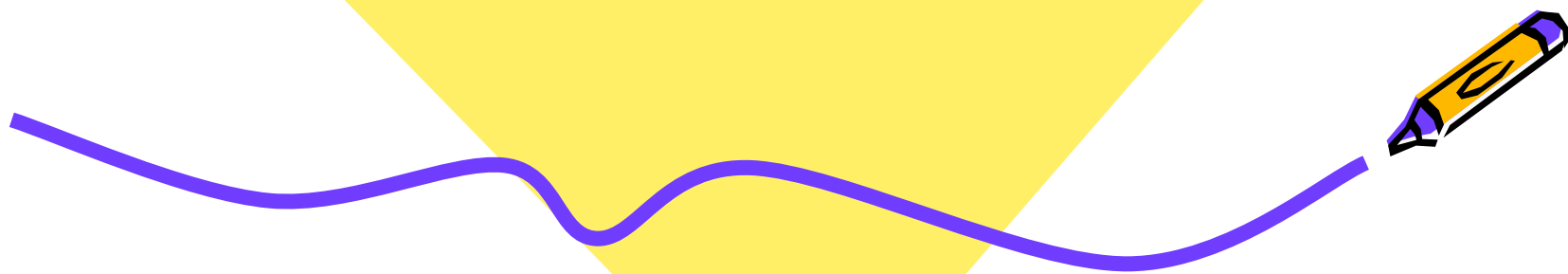


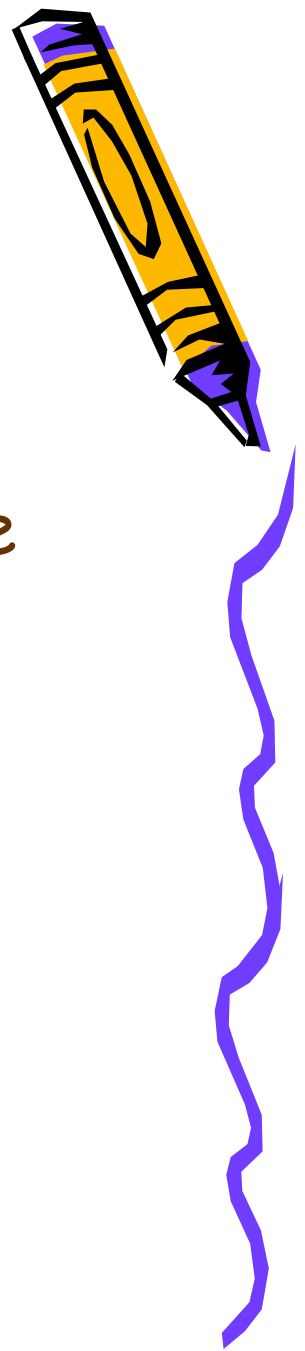


Боль и обезболивание



Основные определения

Боль - это неприятное чувственное и эмоциональное переживание, которое возникает при существующем повреждении и угрозе повреждения ткани или относимое лишь к такому повреждению (Определение, рекомендуемое Международной Ассоциацией Исследования Боли)



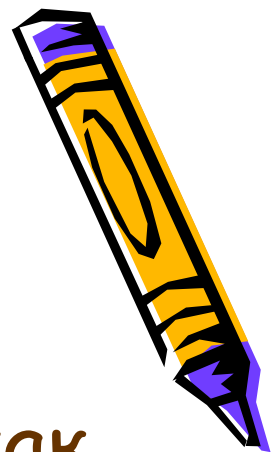
Основные определения

Боль, как реакция на повреждающие (ноцицептивные) воздействия представляет собой важнейший биологический феномен, непосредственно обеспечивающий выживание организма в экстремальных условиях. Боль рассматривают как ключевой фактор эволюционного развития животного мира (Houdart, 1993). Это представление о боли нашло отражение в большинстве ее существующих определений



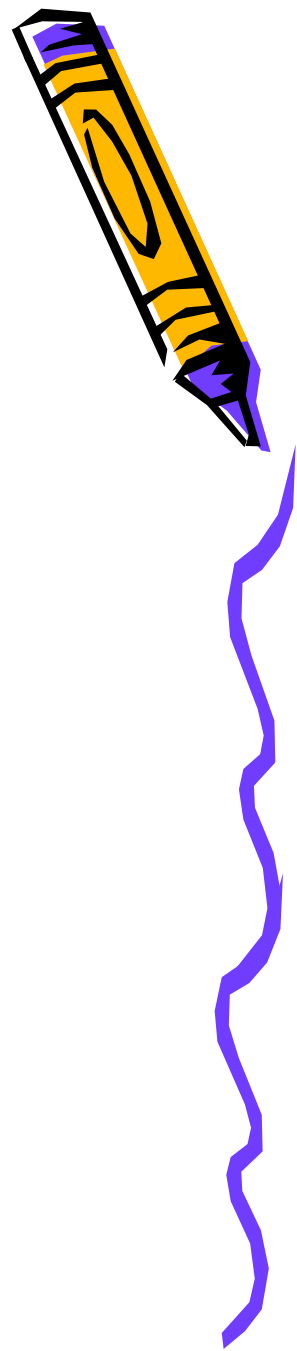
Основные определения

П.К. Анохин определял боль как "реакцию, мобилизующую разнообразные функциональные системы для защиты организма от воздействия вредящего фактора и включающую сознание, память, мотивации и эмоции"



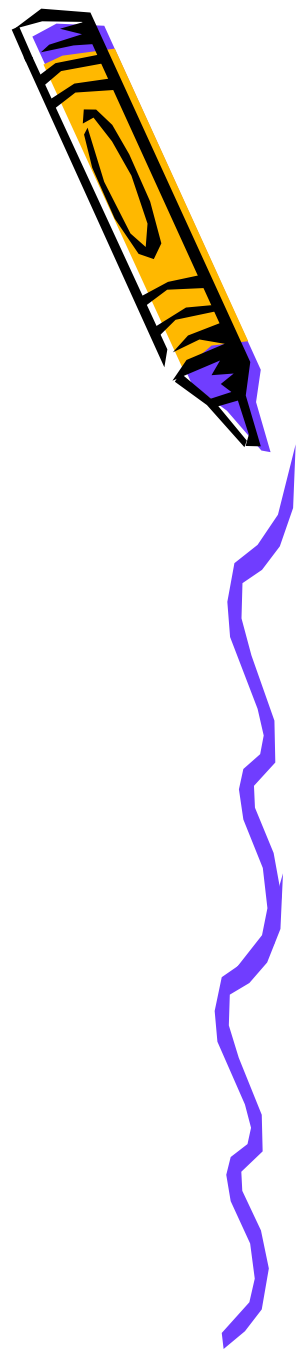
Основные определения

Спиноза рассматривал боль как «печаль», поразившую тот или другой орган или часть тела, и «если печаль распространяется на душу, то она приводит к меланхолии»



Основные определения

- По мнению французского невролога Бодуэна, «боль - это деятельность нервных центров, возбужденных возникшим на периферии раздражением»



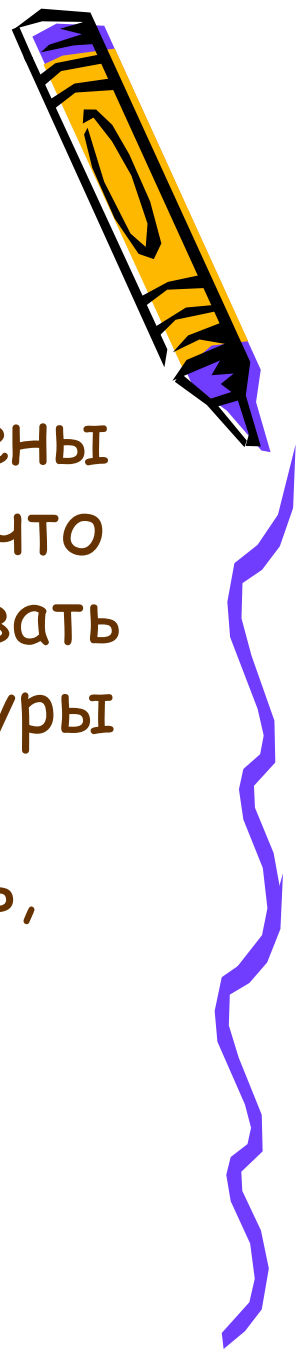
Основные определения

Болевые ощущения присущи уже простейшим животным и даже по некоторым данным растениям. В настоящее время установлено, что человек способен ощущать боль уже во время внутриутробного этапа развития



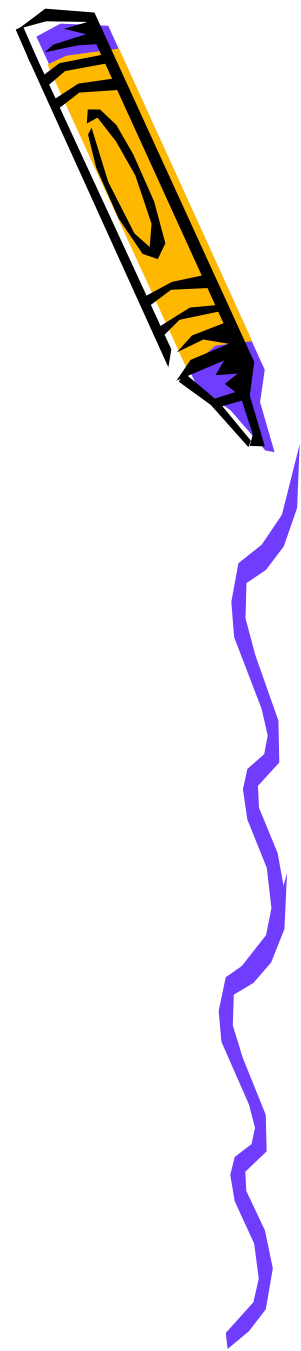
Основные определения

Так в Амстердаме были представлены новые сведения, указывающие на то, что к 30й неделе плод способен реагировать сокращениями мимической мускулатуры в ответ на болевые раздражители. То, что новорожденные испытывают боль, уже практически не подлежит оспариванию



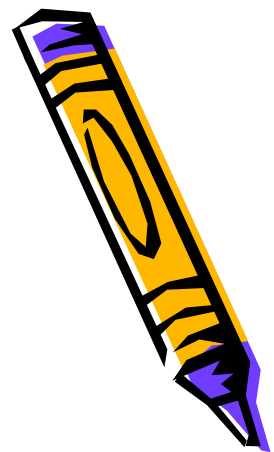
Основные определения

Боль для пациентов - один из важнейших клинических признаков любого патологического процесса и одно из самых отрицательных проявлений болезни. В то же время своевременная и правильная оценка болевого синдрома помогает врачу составить представление о характере заболевания



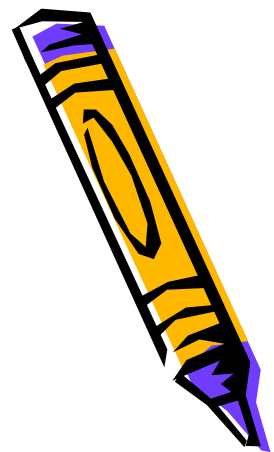
Основные определения

- Понятие «боль» включает:
 - ✓ Своеобразное ощущение боли
 - ✓ Реакцию на болевое ощущение (характеризуется определенной эмоциональной окраской, рефлекторными изменениями функций внутренних органов, биохимическими и нейро-гуморальными сдвигами гомеостаза)



Основные определения

Из всех видов чувствительности боль занимает особое место. В то время как другие виды чувствительности в качестве адекватного раздражителя имеют определенный физический фактор (тепловой, тактильный, электрический и пр.), боль сигнализирует о таких состояниях органов, которые требуют специальных сложных приспособительных реакций. Для боли нет единого универсального раздражителя. Как общее выражение в сознании человека боль вызывается разнообразными факторами в различных органах



Ноцицепция

Термин ноцицепция происходит от латинских *Nocere* - вредить и *Sensio* - воспринимать и означает процесс восприятия повреждения. Активация ноцицепторов и ноцицептивных путей не всегда сопровождается болью, поэтому следует различать термины боль и ноцицепция



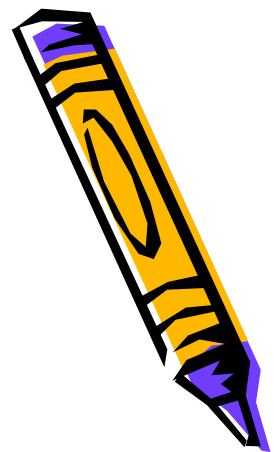
Ноцицепция

Боль, как субъективное ощущение, возникает на корковом уровне, а процессы, происходящие на всех нижележащих уровнях нервной системы относятся к ноцицепции



Ноцицепция

Это процесс распознавания организмом повреждения тканей, вызванного механическим, термическим или химическим раздражителем (информация передается в ЦНС по волокнам А-дельта и С)



Ноцицепция



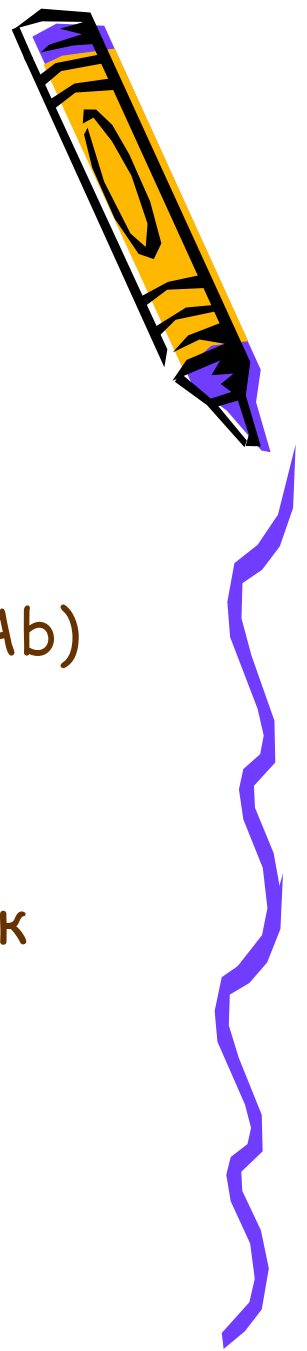
- Аfferентные (приносящие) ноцицептивные периферические нервы содержат первичные волокна малого диаметра, имеющие рецепторы в различных органах и тканях. Их сенсорные окончания напоминают большие ветвистые кусты. Ощущение боли сопряжено с появлением электрической активности - деполяризацией чувствительных нервных окончаний
- Для чувствительных окончаний возбуждающими могут явиться разнообразные механические, термические, химические стимулы



Ноцицепция

Проводниками тактильной и глубокой чувствительности служат толстые миелинизированные волокна с высокой скоростью распространения импульса (Aα, Aβ)

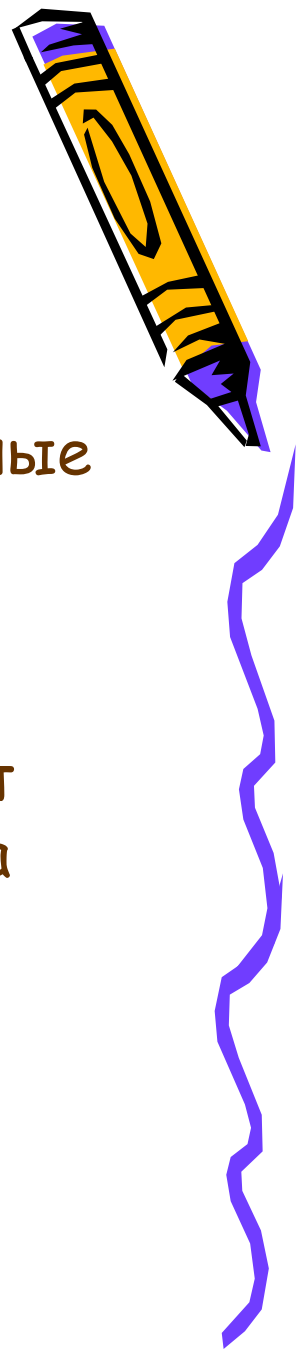
Проведение периферического болевого раздражения обеспечивается медленно проводящими нервными волокнами малого диаметра, значительно более устойчивыми к условиям аноксии



Ноцицепция

Существуют афферентные ноцицептивные волокна двух типов:

- *C-полимодальные ноцицепторы (PMN)* - немиелинизированные C-волокна с низкой скоростью проведения импульса посылают сигналы на расстояние от 0,5 до 2 метров за секунду; при их раздражении ощущается отсроченная тупая диффузная жгучая длительная боль (протопатическая);



Ноцицепция

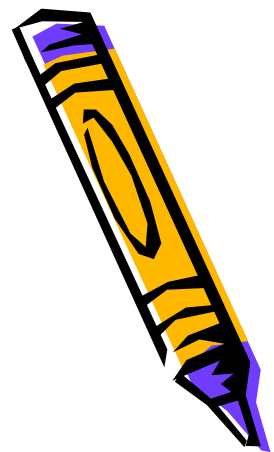


- *Ad*-миелинизированные волокна с более высокой скоростью проведения импульса проводят сигналы на расстояние от 5 до 30 метров за секунду, служит для пропускания быстрой боли. Этот тип боли чувствуется за одну десятую доли секунды с момента возникновения болевого стимула; при их раздражении ощущается немедленная острая, четко локализованная, быстро стихающая (эпикритическая) боль
- Аксоны афферентных ноцицептивных волокон заканчиваются в столбах заднего рога спинного мозга



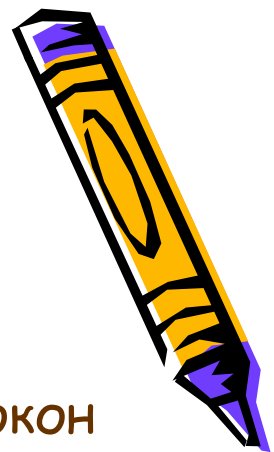
Ноцицепция

В своей классической форме афферентная система ноцицепции представлена цепью из трех последовательно расположенных нейронов, передающих от рецепторов в кору головного мозга информацию о начале действия повреждающего фактора

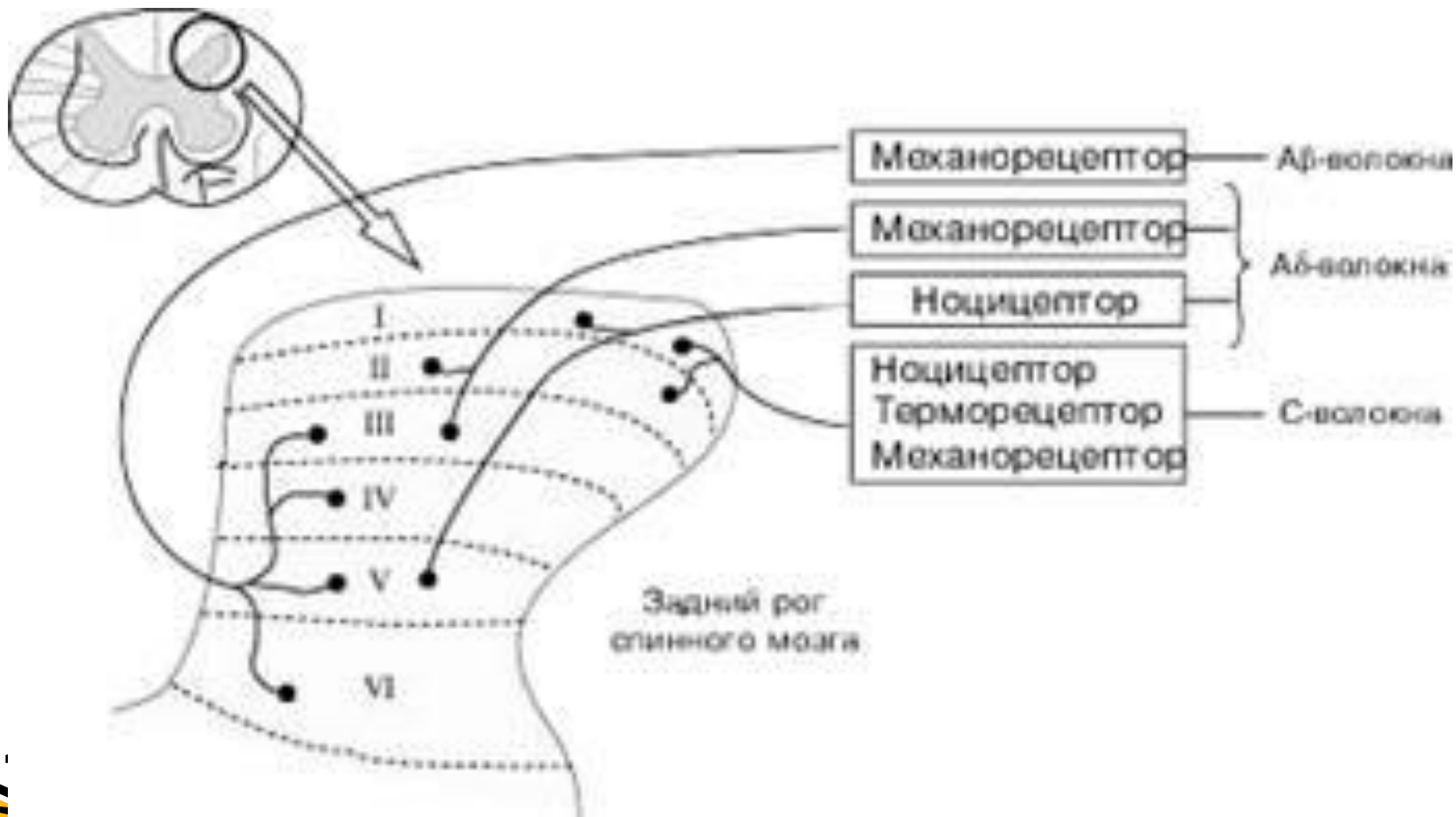


Ноцицепция

Аксоны афферентных чувствительных нервных волокон заканчиваются в соответствующих сегментах заднего рога спинного мозга. Здесь они контактируют с передаточными нейронами спиноталамического пути. Аβ-волокна, ответственные за тактильную чувствительность, проецируются в III-VI сегментах. Аδ-волокна, ответственные за тактильную чувствительность и ноцицепцию, проецируются в I-III и V сегментах. С-волокна, проводящие болевые, температурные и тактильные стимулы, проецируются в I и II сегментах. Здесь они контактируют с передаточными нейронами спиноталамического пути, по которому болевая импульсация достигает задних ядер таламуса, а затем соматосенсорного поля коры большого мозга

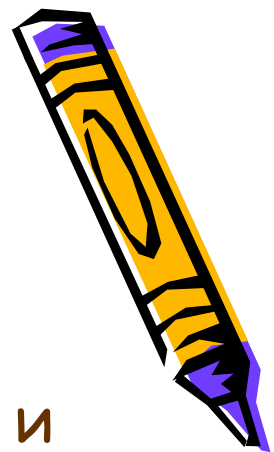


Ноцицепция



Ноцицепция

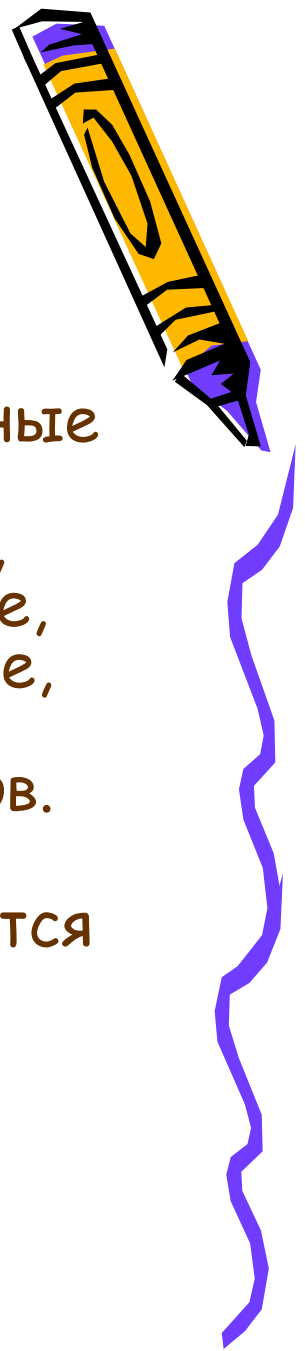
Результаты многочисленных наблюдений и исследований позволили сформировать представление о существовании в организме антиноцицептивной системы, подавляющей восприятие боли. Структуры, относящиеся к этой системе, включают некоторые зоны центрального серого вещества, покрышки моста, миндалевидного тела, гиппокампа, ядер мозжечка, сетчатой формации. Они оказывают нисходящий, цереброспинальный, контроль афферентного "притока", вызывая торможение нейронов спинного мозга



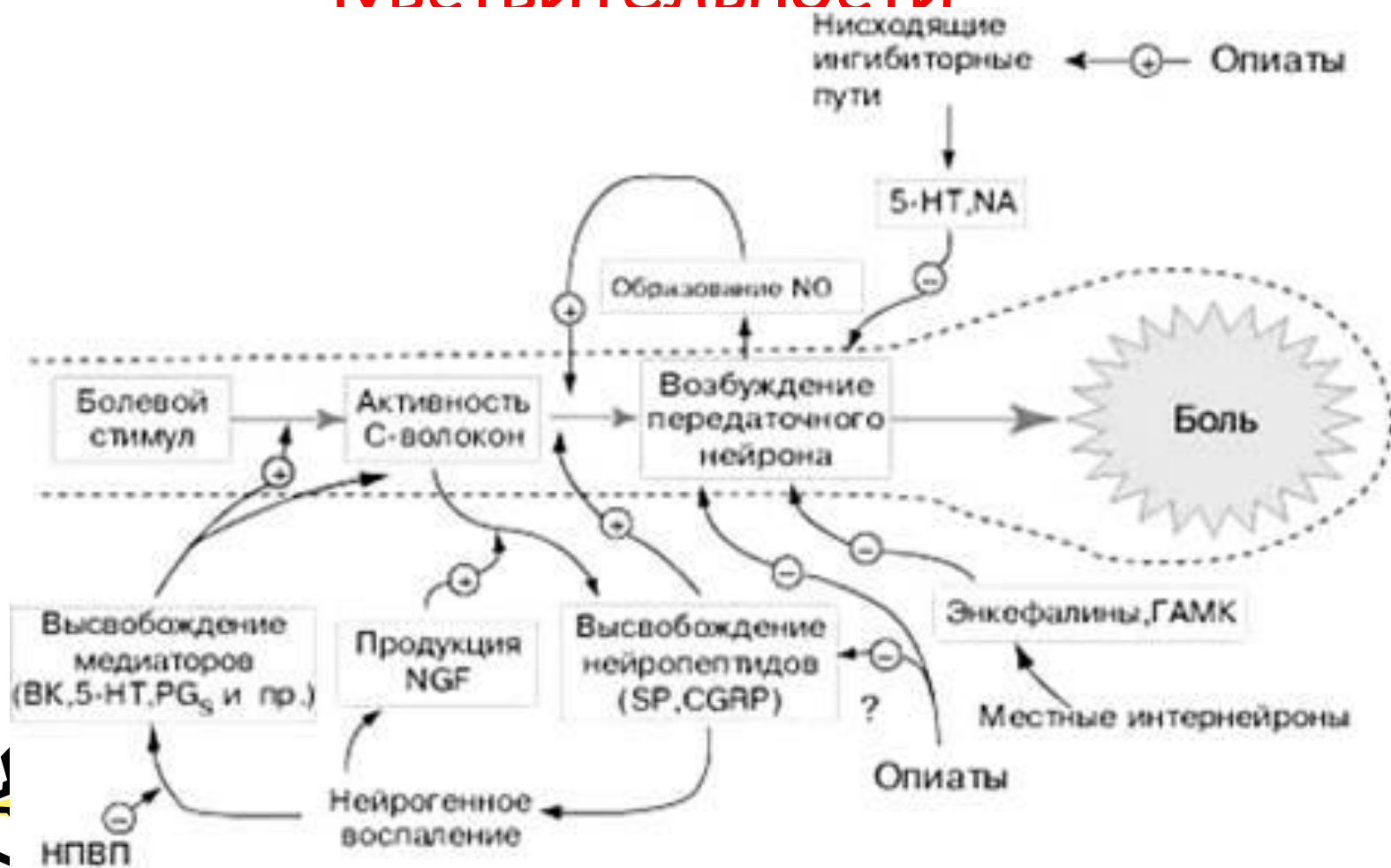
Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности

Можно заключить, что ноцицептивные нервные окончания являются хемочувствительными, поскольку воздействие всех раздражителей, вызывающих ощущение боли (механические, термические, воспалительные, ишемические, химические), связано с изменением химического окружения болевых рецепторов.

На рисунке представлено многообразие факторов, с помощью которых осуществляется нейрогуморальная регуляция болевой чувствительности на разных уровнях

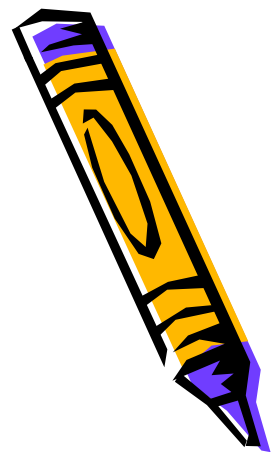


Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности



Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности

Болевой стимул воспринимается ноцицептивными афферентными волокнами, передающими возбуждение передаточным нейронам спиноталамического тракта. Далее по таламокортикальным волокнам импульс достигает коры головного мозга, где формируется восприятие боли. Передача болевого импульса с периферии на передаточные нейроны спиноталамического тракта облегчается посредством NO, SP и CGRP



Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности

Медиаторами нисходящих
цереброспинальных антиноцицептивных
импульсов служат 5-НТ, НА

Медиаторами антиноцицептивных импульсов
от SG-нейронов - энкефалины, ГАМК

При нейрогенном воспалении наблюдается
избыточное и длительное высвобождение
нейропептидов SP, CGRP из C-волокон,
поддерживаемое такими воспалительными
веществами, как BK, 5-НТ, PGs и NGF



Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности



- **Нейротрансмиттеры :**

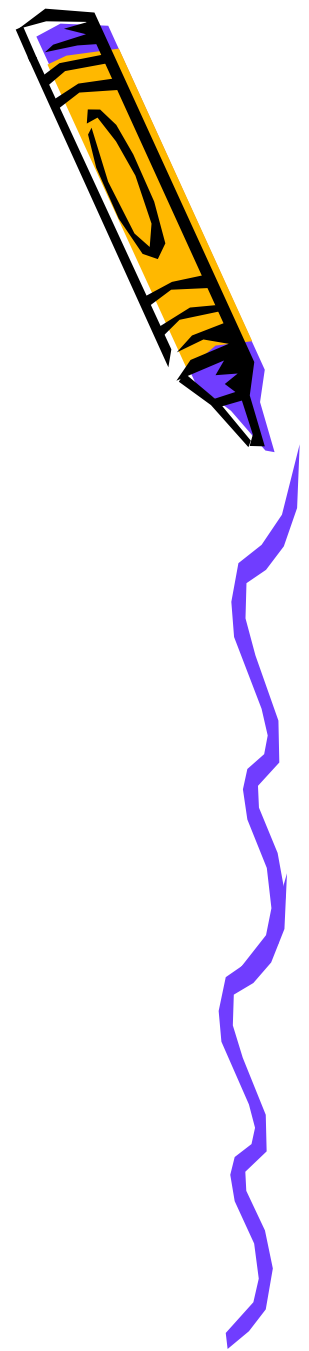
- 5-гидрокситриптамин (5-НТ) - представляет собой наиболее активный медиатор;
- гистамин (наиболее вероятно, что он вызывает скорее зуд, нежели боль);

- **Кинины :**

- брадикинин - мощный продуцент боли, способствующий высвобождению простагландинов, усиливающих болевой эффект; является агонистом специфических рецепторов, сопряженных с G-белком;
- каллидин - вызывает аналогичные эффекты;



Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности



- **Низкий pH** - способствует открытию протонактивируемых катионных каналов ноцицептивных афферентных нейронов;
- **АТФ** - стимулирует открытие АТФ-активируемых катионных каналов чувствительных нейронов;
- **Молочная кислота** - стимулирует открытие протонактивируемых катионных каналов ноцицептивных афферентных нейронов, является потенциальным медиатором ишемической боли;



Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности



- **Ионы K^+** - стимулируют катионные обменники (K^+/H^+ ; K^+/Na^+); потенциальные медиаторы ишемической боли;
- **Простагландины** - непосредственно не вызывают ощущения боли; существенно повышают болевой эффект серотонина (5-НТ) или брадикинина. Простагландины E и F (PGE и PGF) высвобождаются при воспалении и тканевой ишемии, повышают чувствительность нервных окончаний по отношению к другим агентам, подавляют активность K^+ -каналов и вызывают раскрытие катионных каналов;



Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности



- **Тахикинины** - субстанция P (SP), нейрокинин A (НКА), нейрокинин В (НКВ) - широко представлены в центральной и периферической нервной системе; ноцицептивные чувствительные нейроны экспрессируют SP и НКА. Различают 3 типа тахикининовых рецепторов: NK1, NK2 и NK3. SP - агонист NK1, НКА - агонист NK2, НКВ - агонист NK3;



Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности



- **Опиоидные пептиды**

Роль эндогенных опиоидов в регуляции потока болевой импульсации весьма значительна. Опиоды, воздействуя на разные уровни ноцицептивного канала, составляют своеобразную нисходящую систему контроля боли. Они снижают чувствительность болевых рецепторов, угнетают синаптическую передачу болевого импульса на уровне заднего рога спинного мозга



Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности

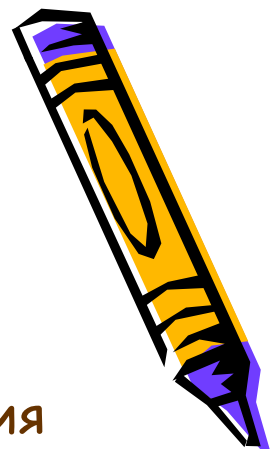
Применение НПВП позволяет уменьшить продукцию воспалительных медиаторов. Опиаты снижают болевую чувствительность посредством активации нисходящих антиноцицептивных сигналов и угнетения передаточных нейронов спиноталамического тракта



Ноцицепция



Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности



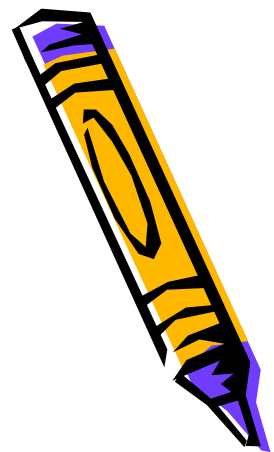
- Нисходящая система контроля - главные зоны участия опиатов в передаче боли

Опиоиды снижают чувствительность болевых рецепторов, угнетают синаптическую передачу болевого импульса на уровне заднего рога спинного мозга. Под их воздействием активируется антиноцицептивный цереброспинальный контроль: возрастает поток активирующих импульсов из парагигантоклеточного ретикулярного ядра и периакведуктального серого вещества к большому ядру шва, нейроны которого тормозят передачу ноцицептивного сигнала на уровне задних рогов спинного мозга

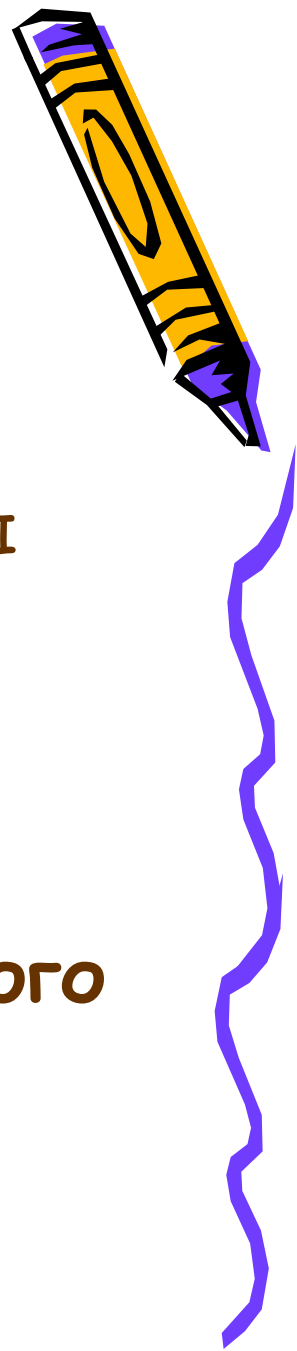


Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности

Современная
нейропатологическая концепция
(Крыжановский, 1997) в качестве
обязательного компонента развития
болевых синдромов рассматривает
ослабление тормозного контроля
со стороны антиноцицептивной
системы



Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности



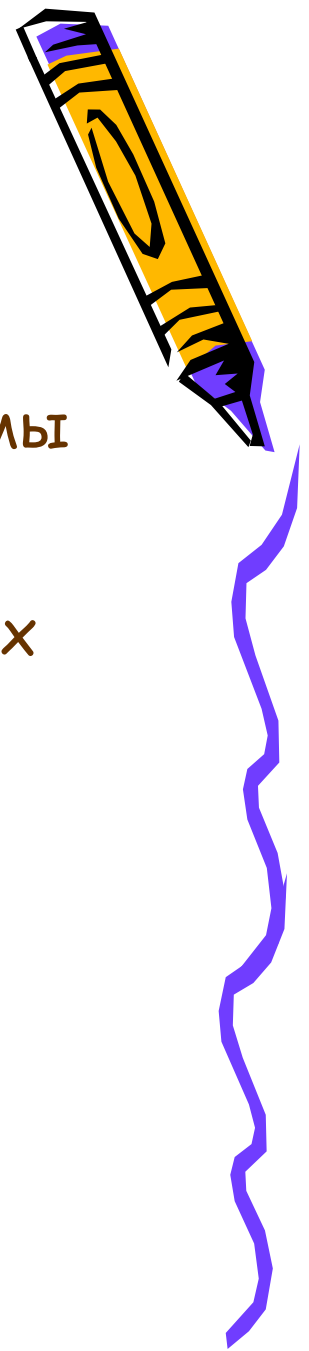
- Ослабление тормозного контроля со стороны антиноцицептивной системы провоцирует образование ансамблей взаимодействующих гиперактивных ноцицептивных нейронов, по определению Г.Н. Крыжановского - генераторов патологически усиленного возбуждения (ГПУВ)



Гуморальные механизмы регуляции ноцицептивной чувствительности

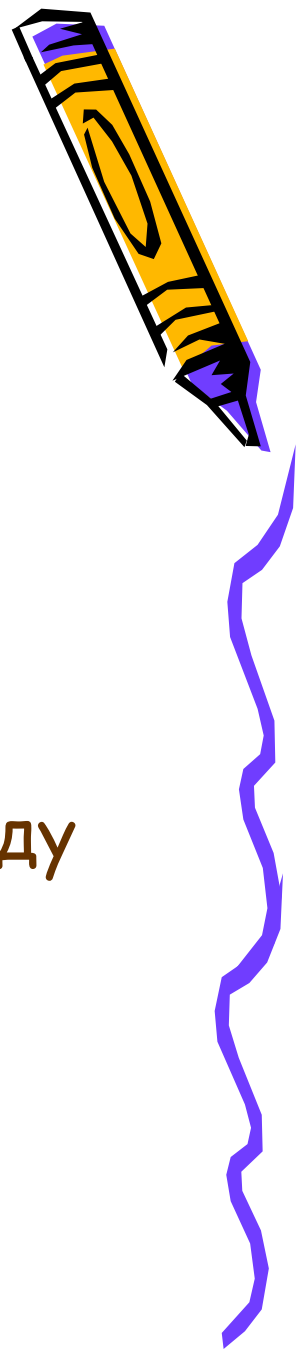
Новая патодинамическая структура системы контроля боли составляет патологическую алгическую систему. Патологическая алгическая система в зависимости от своих конкретных характеристик определяет клиническую картину болевого синдрома.

В отличие от адаптогенного характера физиологической, патологическая боль оказывает дезадаптирующее влияние на организм



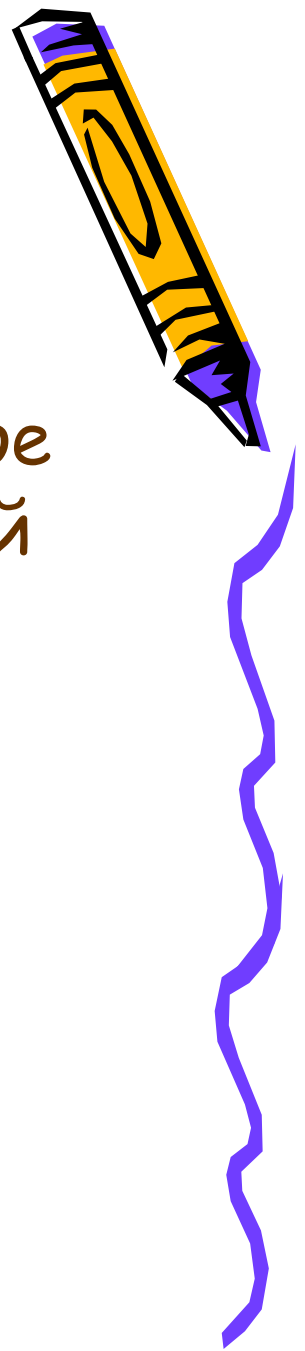
Разновидности боли

Согласно современным представлениям различают физиологическую и патологическую боль, выделяют три основных типа боли: соматогенную, нейрогенную и психогенную. Нет четких границ между собственно соматогенной и висцеральной болью, психогенной и идиопатической болью



Разновидности боли

- **Острая боль** - интенсивное неприятное ощущение, обусловленное чрезмерной повреждающей стимуляцией чувствительных рецепторов
- **Хроническая боль** - результат дисфункции нормального ноцицептивного канала, в частности нарушения работы SG



Разновидности боли

Существуют разновидности хронической боли:

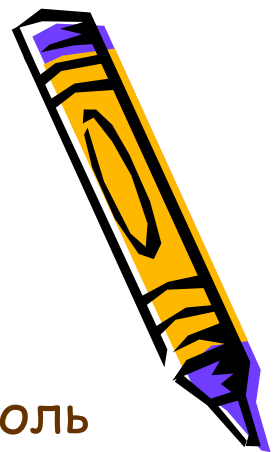
- **гипералгезия** - боль, возникающая под воздействием мягких повреждающих стимулов;
- **аллодиния** - боль, возникающая под воздействием стимулов неповреждающей интенсивности;
- **спонтанные болевые спазмы** - боли, возникающие при отсутствии инициирующих стимулов



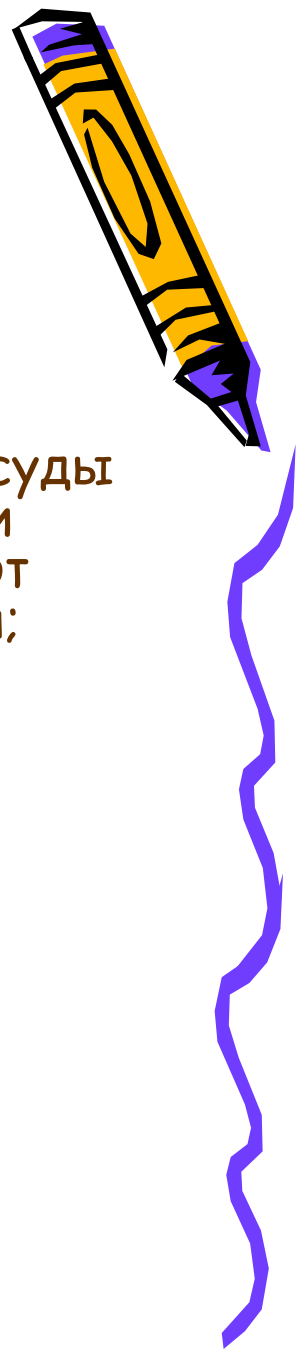
Разновидности боли

В возникновении гипералгезии и аллодинии играет роль нарушение баланса нейрогуморальных воздействий:

- снижение порога чувствительности периферических ноцицептивных окончаний под влиянием брадикининов и простагландинов;
- облегчение центральной передачи сигнала на уровне заднего рога спинного мозга (ускорение синаптической передачи) под влиянием окиси азота (NO), нейропептидов, SP, пептида, относящегося к гену кальцитонина (CGRP) и фактора роста нервов (NGF)



Разновидности боли

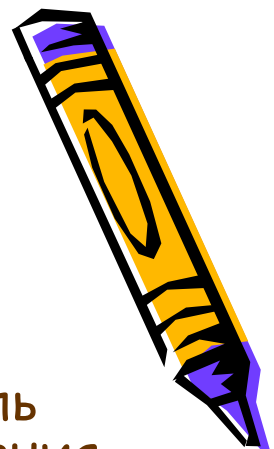


- В условиях воспаления повышается выработка SP нервными клетками. Воздействуя на кровеносные сосуды и клетки иммунной системы (макрофаги), SP, CGRP и другие провоспалительные субстанции способствуют развитию так называемого нейрогенного воспаления;
- При нейрогенном воспалении поддерживается повышенная активность нейрогенных афферентных волокон (в этом важная роль принадлежит NK1-рецепторам нейронов) и формируется гипералгезия;



Разновидности боли

- Отдельно следует охарактеризовать такой вид хронической боли, как **нейропатическая** - тяжелая боль нейрогенного происхождения. Причина ее возникновения - непосредственное поражение сенсорного пути, обычно с вовлечением периферических механизмов формирования боли
- В качестве примеров болезней, сопровождающихся нейропатической болью, можно привести инфаркт миокарда, множественный (системный) склероз, поражение нервов (механическая травма, спондилоартрит, диабетическая нейропатия, злокачественная опухоль, herpes zoster и др.). Ампутиационная (фантомная) боль также представляет собой вариант нейропатической боли

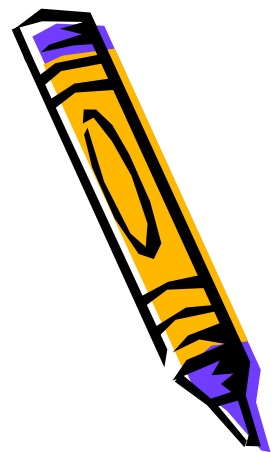


Разновидности боли

Непосредственными механизмами формирования болевого ощущения при нейропатической боли могут быть:

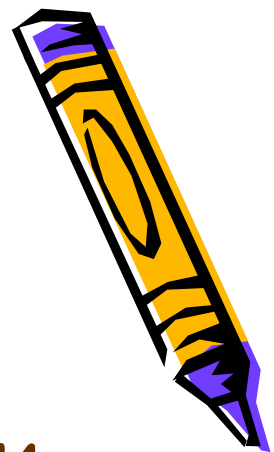
- спонтанная активность поврежденных чувствительных нейронов;
- экспрессия чувствительными нейронами α -адренорецепторов, повышением их чувствительности к адреналину (симпатико-опосредованная боль);

Нейропатическая боль плохо контролируется обычными анальгетиками



Оценка боли

В клинической практике для оценки боли используют различные варианты интервью, наиболее известным из которых является Мак-Гилловский болевой опросник. Выбранные пациентом сенсорные, интенсивностные и аффективные характеристики актуальной боли определенным образом ранжируются и представляются в цифровом выражении



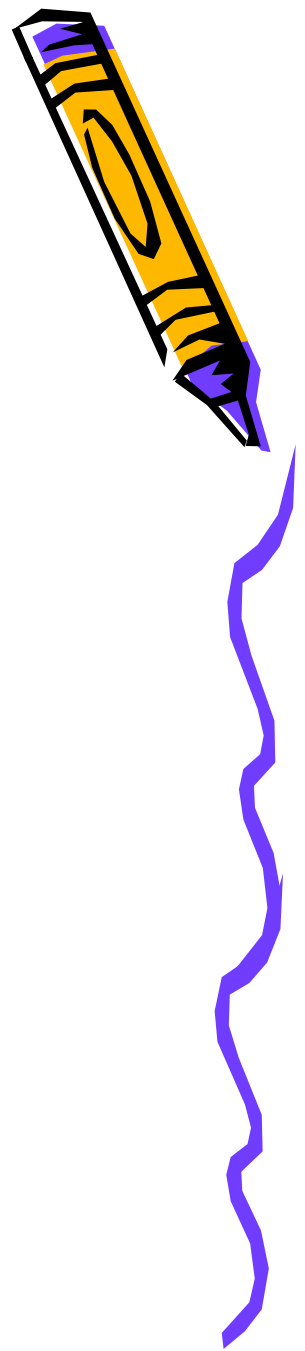
Оценка боли

Простейшим и самым распространенным алгометрическим методом является визуально-аналоговая шкала, на которой пациент фиксирует положение, соответствующее интенсивности его актуального болевого ощущения в диапазоне от полного отсутствия боли до максимального воображаемого уровня ее выраженности



Оценка боли

- 0 - боли нет;
- 1 - слабая;
- 2 - умеренная;
- 3 - сильная;
- 4 - очень сильная



Оценка боли



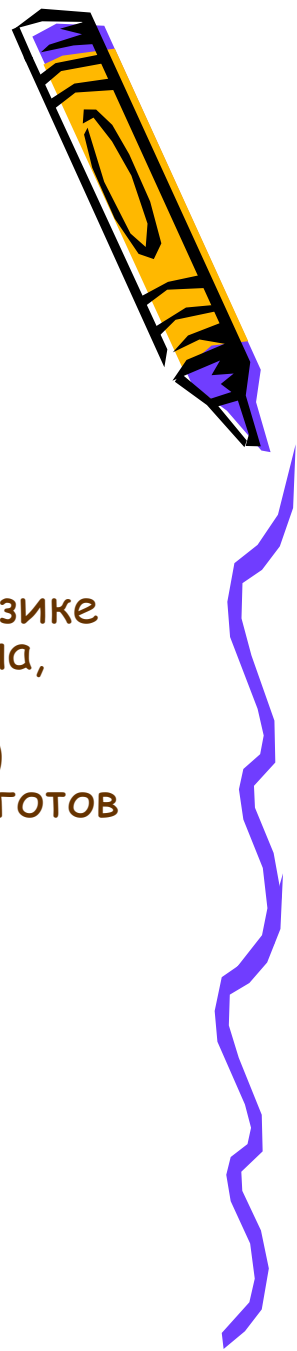
Таблица 3. Схема назначения обезболивающих средств

Интенсивность боли	Схема обезболивания по рекомендации ВОЗ 1986г.	Альтернативная схема
Слабая боль	Ненаркотические анальгетики: а) НПВП (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, кеторолак, ибупрофен, индометацин и др.) б) метамизол, парацетамол	
Умеренная боль	Слабый опиат: Кодеин	Синтетический опиоид: Трамадол (Трамал)
Сильная боль	Сильный опиат: Морфина гидрохлорид Морфина сульфат (МСТ) пролонгированного действия	Синтетический опиоид: Бупренорфин Трамал

(Цит. по Н.А. Осиповой, 2001)



Оценка боли

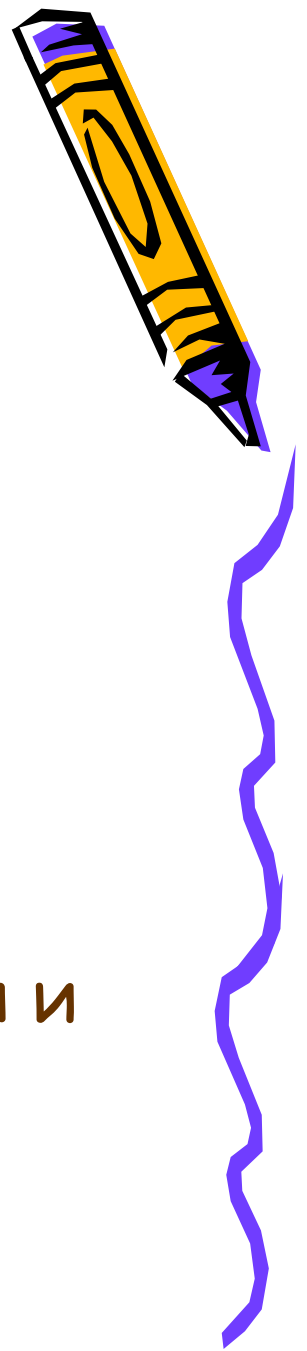


- Информативным, но не вошедшим пока в повседневную клиническую практику, является **измерение болевой чувствительности**
- **Порог боли** определяется как "минимальное болевое ощущение, которое субъект может распознать". В психофизике за порог боли принимают минимальную мощность стимула, который в 50% предъявлений вызывает боль
- **Уровень (порог) переносимости боли** (pain tolerance level) определяют как наибольшую силу боли, которую субъект готов переносить в данных конкретных условиях тестирования. Перспективным направлением алгометрии является регистрация ноцицептивных флексорных рефлексов и экстероцептивной супрессии произвольной мышечной активности (Данилов, Вейн, 1997)



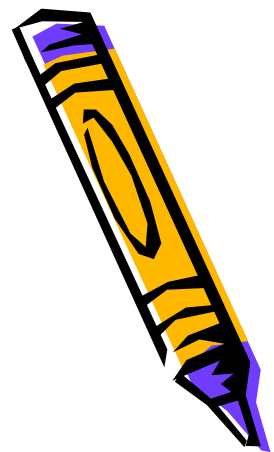
Оценка боли

Пороги боли определяют при предъявлении стимулов различной модальности - механических, термических, электрических, ультразвуковых и других, которые определяют название метода. Чаще всего используется тензоалгометрия, термоалгометрия, электроалгометрия и ультразвуковая алгометрия



Оценка боли

Однако установлено, что в зоне первичной гипералгезии, возникающей непосредственно в месте повреждения, происходит снижение порога боли как на термическую, так и механическую стимуляцию. Окружающие ткани - зона вторичной гипералгезии характеризуются снижением порога боли только на механические воздействия (Treed, Magerl, 1995)



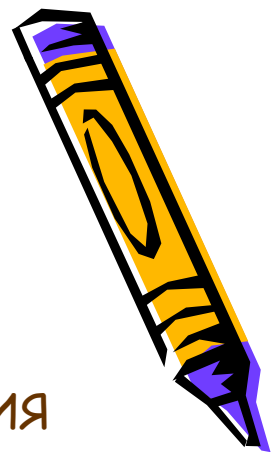
Лечение боли



Лечение боли

I. АНАЛГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ (НАРКОТИЧЕСКИЕ, ОПИОИДНЫЕ)

1. Производные фенантрена (алкалоиды опия и их аналоги): морфин (словагин), омнопон, кодеин, пентазоцин (фортвин), налбуфин (нубаин), бупренорфин (анфин, нопан), буторфанол (бефорал, стадол).
2. Производные фенилпиперидина: тримеперидин (промедол), фентанил, пиритрамид (дипидолор), дименоксадол (эстоцин).
3. Производные метоксифенилциклогексанола: трамадол (адамон, маброн, синтрадон, трамал, трамалгин).
4. Специфические антагонисты морфина и других наркотических анальгетиков: налорфин, налоксон (наркан), налтрексон (антаксон)



Лечение боли

II. НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛГЕТИКИ (НЕОПИАТНЫЕ):

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1: кислота ацетилсалициловая (аспирин) - малые дозы.
2. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ЦОГ-3:
 - Производные кислот:
 - а) производные салициловой кислоты: кислота ацетилсалициловая (аспирин, терапин), холин салицилат (ризаксил), салициламид, метилсалицилат;
 - б) производные фенилуксусной кислоты: диклофенак (апо-дикло, верал, вернак, вурдон, клофен, раптен, диклоберл, диклофен, диклоген, диклоран, инфламак, алмирал, наклоф, наклофен, румакар, санфинак, фелоран, диклонат, ортофен);
 - в) производные индолуксусной кислоты: индометацин (метиндол, индовис, индотард, апо-индометацин), сулиндак (клинорил);
 - г) производные гетероарилуксусной кислоты: кеторолак (кетанов, кеторол, торадол);



Лечение боли

- д) производные пропионовой кислоты: ибупрофен (брустан, бруфен, бурана, ибустрин, ибуфен, солпафлекс, долгит), флурбипрофен (флугалин), кетопрофен (кнавон, профенид, кетонал, фастум), напроксен (налгезин, напросин, нумидан, апо-напроксен);
- е) оксикамы: пироксикам (пироксифер, ревмадор, роксикам, фельден, хотемин, эразон), лорноксикам (ксефокам);
- ж) фенаматы: мефенамовая кислота, нифлумовая кислота (доналгин), этофенамат (этогель);
- з) производные пиразолона: кебузон, фенилбутазон (бутадион), метамизол (анальгин, брюналгин)



Лечение боли

Некислотные производные: парацетамол (панадол, ацетоминофен, колдрин, парагесол, парацет, проходол, санидол, тайленол, эффералган, акамол, альдолор, бен-у-рон, ифимол).

3. Селективные ингибиторы ЦОГ-2: нимесулид (месулид, нимесил, найз), целекоксиб, рофекоксиб, мелоксикам (мовалис), набуметон



Лечение боли



Другие вещества:

- Антагонисты возбуждающих аминокислот: ламотриджин, кетамин, мидантан
- ГАМК-миметик:: баклофен
- Блокаторы гистаминовых H1-рецепторов - димедрол

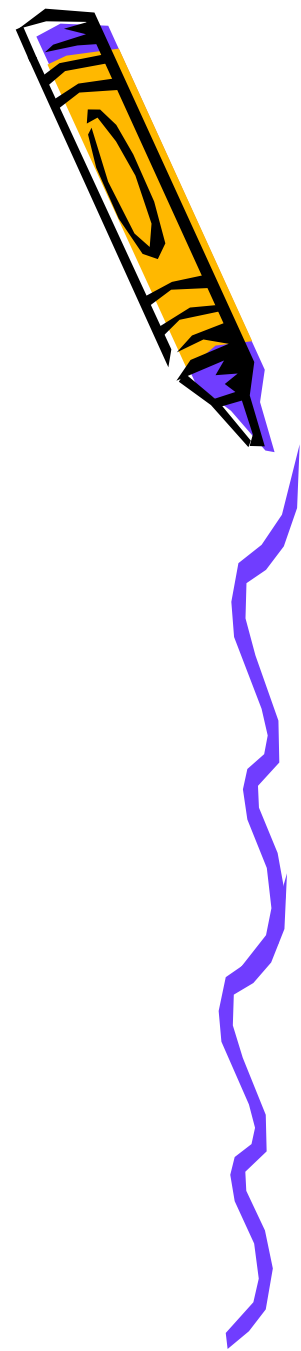
Противоболевой активностью обладают также *центрально действующие* неопиоидные препараты:

- антидепрессанты (амитриптилин и др.), которые обладают способностью усиливать ингибиторные моноаминергические пути регуляции болевых импульсов;
- средства, применяемые при специфических болевых синдромах, - карбамазепин (применяется при невралгии тройничного нерва), эрготамин (используется для лечения мигрени)

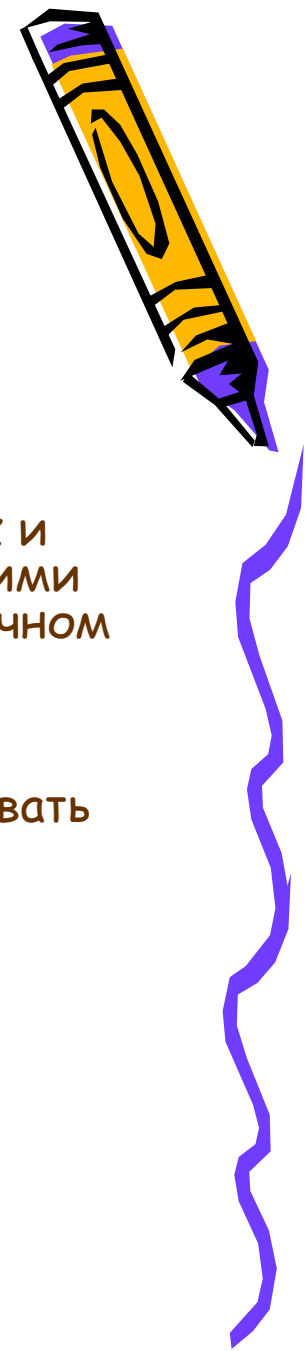


Лечение боли

- Локальные анестетики, блокирующие периферические рецепторы (лидокаин и пр.)



Лечение боли



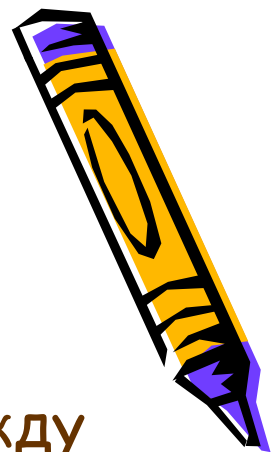
НПВП

- **Общие представления о НПВП**
- Все "традиционные" НПВП имеют ряд общих химических и фармакологических свойств. Будучи слабыми органическими кислотами, они хорошо абсорбируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), сильно связываются с альбумином и имеют примерно одинаковый объем распределения. Гипоальбуминемия ведет к увеличению сывороточной концентрации "свободного" препарата и может обуславливать увеличение токсичности. Продолжительность полужизни НПВП варьируется в широких пределах. Условно НПВП подразделяются на короткоживущие (< 6 часов) и длительноживущие (> 6 часов)



Лечение боли

Следует подчеркнуть, что четкая связь между периодом полужизни НПВП в плазме и его клинической эффективностью не прослеживается. Это связано с тем, что "короткоживущие" препараты длительно и в высокой концентрации сохраняются в зоне воспаления, например в полости сустава. Поэтому двукратный прием "короткоживущих" препаратов нередко столь же эффективен, как многократный



Лечение боли

- Наиболее важный механизм, определяющий как эффективность, так и токсичность НПВП, связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) - фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простациклин и тромбоксан.
- *Особенно большое значение имеет характер влияния НПВП на недавно открытые изоформы ЦОГ, которые обозначаются как ЦОГ-1 и ЦОГ-2*



Лечение боли



- Первая (ЦОГ-1) постоянно присутствует в большинстве тканей (хотя и в различном количестве), относится к категории "конститутивных" ("структурных") ферментов, регулирующих физиологические эффекты ПГ
- Напротив, ЦОГ-2 в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления



Лечение боли

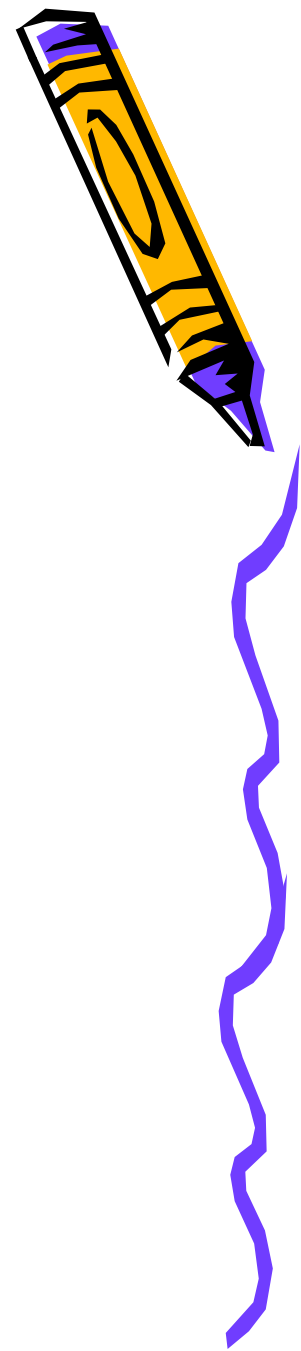
ЦОГ-1:

Конститутивная

- Гомеостатическая
- цитопротекция
- активация тромбоцитов
- функция почек

Патологическая

- воспаление



Лечение боли

ЦОГ-2:

Регулируемая

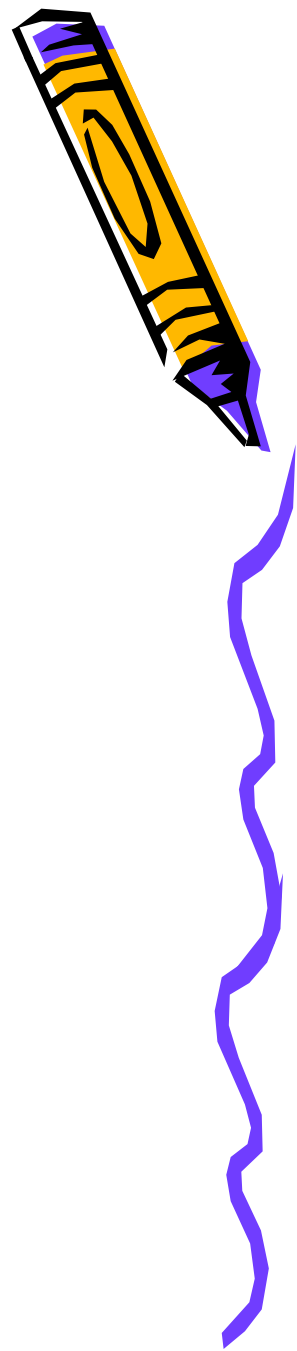
Патологическая

- воспаление
- боль
- лихорадка
- нарушение пролиферации

Репарация тканей

Физиологическая

- репродукция
- функция почек
- ремоделирование кости
- поджелудочная железа
- сосудистый тонус



Лечение боли



Препараты по степени селективности ингибирования ЦОГ

- Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1 Ацетилсалициловая кислота, Индометацин, Кетопрофен, Тироксикам, Сулиндак
- Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1 Диклофенак, Ибупрофен, Напроксен и др.
- Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2 Лорноксикам (Ксефокам)
- Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2 Этодолак, Мелоксикам, Нимесулид, Набуметон
- Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2 Целекоксиб, Рофекоксиб



Лечение боли



- В настоящее время выделен еще 1 изофермен ЦОГ-3. Применяв метод молекулярного клонирования, ученые обнаружили его в ткани головного и спинного мозга собак, и доказали, что парацетамол подавляет его активность, проявляя низкое сродство к ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (Chandrasekharan N. et al., *Proceeding of Academy of Sciences* 2002.10.1073/pnas.162468699)
- Американские ученые считают, что обезболивающее и жаропонижающее действие парацетамола, механизм которого в течение более столетия оставался загадкой, связано именно с ингибцией ЦОГ-3. В статье подчеркивается необходимость дальнейших исследований, направленных прежде всего на выделение указанного фермента у человека. Но в целом данное открытие — это заявка на возможность прорыва в современной науке о боли и воспалении



Лечение боли

- увеличение дозы "стандартных" НПВП больше рекомендуемой приводит к нарастанию токсичности, но не эффективности лечения. Это касается и преимущественных ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид), прием которых в высоких дозах ведет к потере селективности в отношении ингибции ЦОГ-2



Лечение боли



- поскольку "индивидуальный" ответ на НПВП у каждого пациента может колебаться в широких пределах, нередко необходим подбор наиболее эффективного препарата. Для достоверного вывода об эффективности или отсутствии таковой препарат следует принимать не менее 2-4 недель в оптимальной терапевтической дозе



Лечение боли



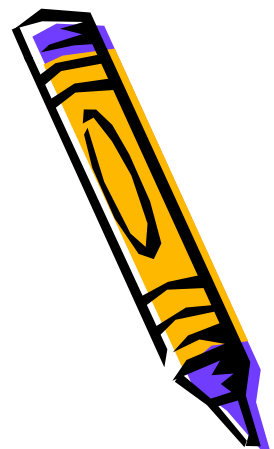
- К побочным эффектам относятся **поражение ЖКТ, нарушения агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на систему кровообращения**. Другие побочные эффекты встречаются значительно реже и, вероятно, не связаны с ингибированием синтеза ПГ. Следует особо подчеркнуть, что **риск почти всех побочных эффектов более высок у лиц пожилого и старческого, чем молодого возраста**



Лечение боли

Факторы риска НПВП-индуцированных поражений ЖКТ:

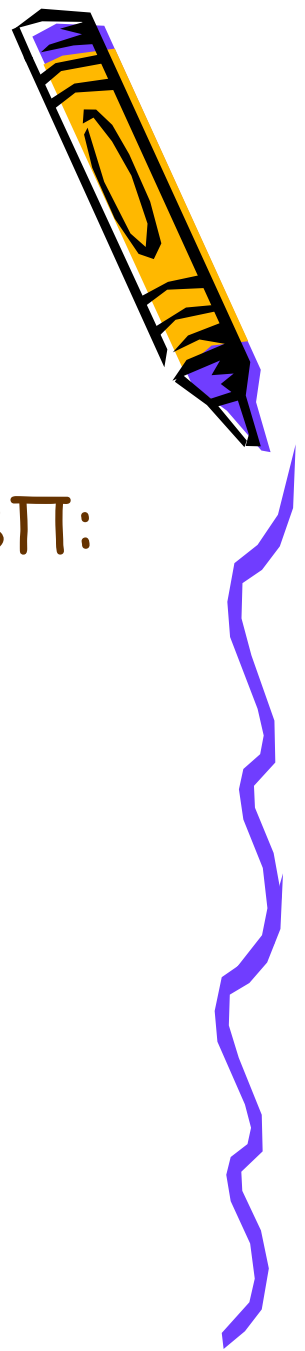
- пожилой возраст (особенно старше 60 лет)
- высокая доза НПВП
- связанное с приемом НПВП поражение ЖКТ или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в анамнезе
- одновременный прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов или нескольких НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты)



Лечение боли

Факторы риска почечных и сердечно-сосудистых побочных эффектов НПВП:

- застойная сердечная недостаточность
- цирроз печени
- гломерулонефрит
- гиперкальцемия
- обезвоживание



Лечение боли

В процессе лечения необходим тщательный клинический и лабораторный мониторинг побочных эффектов:

Базовое исследование -

- Общий анализ крови, креатинин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза.
- При наличии факторов риска - обследование на наличие инфекции *H.pylori*, гастроскопия.

Клиническое обследование -

- «Черный» стул, диспепсия, тошнота/рвота, боли в животе, отеки, затруднение дыхания.

Лабораторное обследование -

- Общий анализ крови 1 раз в год. Печеночные пробы, креатинин (по мере необходимости)



Лечение боли



- Лечение следует начинать с наименее «токсичных» НПВП (диклофенак, ацеклофенак, кетопрофен, и особенно ибупрофен <math><1200\text{ мг/сут}</math>). Поскольку побочные эффекты НПВП имеют зависимый от дозы характер, необходимо стремиться к назначению минимальной, но эффективной дозы



Лечение боли



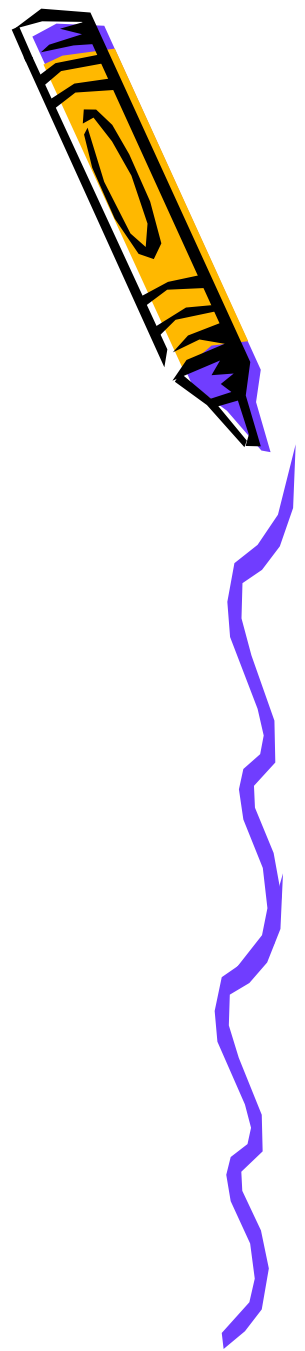
- при лечении диклофенаком аспартатаминотрансферазу и аланинаминотрансферазу следует определять через 8 нед. после начала лечения. При совмещенном приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сывороточный креатинин необходимо определять каждые 3 нед



Лечение боли

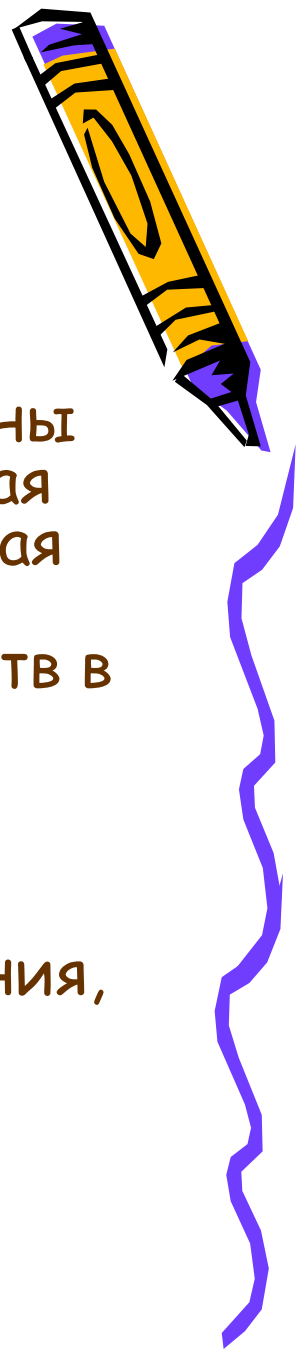
- Наркотические анальгетики

Фармакологические эффекты классических наркотических анальгетиков реализуются через опиатные рецепторы



Лечение боли

Для наркотических анальгетиков характерны следующие основные особенности: 1. Сильная анальгезирующая активность, обеспечивающая возможность их использования в качестве высокоэффективных болеутоляющих средств в разных областях медицины, особенно при травмах (операционные вмешательства, ранения и др.) и при заболеваниях, сопровождающихся выраженным болевым синдромом (злокачественные новообразования, инфаркт миокарда и др.)



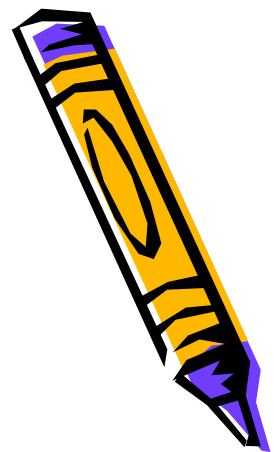
Лечение боли

2. Особое влияние на ЦНС человека, выражающееся в развитии эйфории и появлении при повторном применении синдромов психической и физической зависимости (наркомании), что ограничивает возможность длительного применения этих препаратов



Лечение боли

3. Развитие болезненного состояния (абстинентного синдрома) у лиц с развившимся синдромом физической зависимости при лишении их анальгетического препарата. 4. Снятие вызываемых ими острых токсических явлений (угнетения дыхания, нарушений сердечной деятельности и др.), а также анальгетического эффекта специфическими антагонистами (Налоксон)



Лечение боли

При повторном применении наркотических анальгетиков обычно развивается привыкание (толерантность), т. е. ослабление действия, когда для получения анальгезирующего эффекта требуются все более высокие дозы препарата. Действие наркотических анальгетиков не ограничивается болеутоляющим эффектом. В той или другой степени они оказывают снотворное действие, угнетают дыхание и кашлевой рефлекс, повышают тонус кишечника и мочевого пузыря, могут вызывать тошноту, рвоту, запор и другие побочные явления. В связи с выраженным наркотическим потенциалом (т.е. способностью вызывать пристрастие с синдромом зависимости) и связанными с ним существенными сдвигами в деятельности ЦНС и других систем организма все наркотические анальгетики подлежат хранению, назначению и отпуску из аптек согласно особым правилам



Лечение боли

По источникам получения и химическому строению современные наркотические анальгетики делятся на 3 группы:

- а) природные алкалоиды - морфин и кодеин, содержащиеся в снотворном маке;
- б) полусинтетические соединения, полученные путем химического видоизменения молекулы морфина (этилморфин и др.);
- в) соединения, образовавшиеся в результате полного химического синтеза (промедол, фентанил, пентазоцин, налбуфин, буторфанол, трамадол и др.) Большинство синтетических препаратов получено по принципу модификации молекулы морфина с сохранением элементов его структуры или ее упрощением



Лечение боли



Прежде всего при выполнении послеоперационной анальгезии врачи должны придерживаться ряда общих **принципов**:

- 1. Лечение должно быть по возможности этиопатогенетическим, поскольку при спастической природе боли достаточно назначить спазмолитик, а не анальгетик.
- 2. Назначенное средство должно быть адекватно интенсивности боли и быть безопасным для пациента, не вызывать выраженных побочных явлений (депрессии дыхания, снижения АД, расстройства ритма).
- 3. Продолжительность назначения наркотических средств и их дозы должны определяться индивидуально в зависимости от типа, причин и характера болевого синдрома.
- 4. Монотерапия наркотиками не должна применяться. Наркотик в целях увеличения эффективности должен сочетаться с ненаркотическими средствами и адьювантными симптоматическими средствами различного ассортимента [6].
- 5. Назначать обезболивание следует лишь тогда, когда распознана природа и причина боли и установлен диагноз. Снятие симптома боли при неустановленной причине боли недопустимо



Таблица 1. Перечень ненаркотических и наркотических анальгетиков

Препараты	Лекарств. форма	Разовая доза	Суточная доза
Ненаркотические анальгетики			
Метамизол	табл.	500–1000 мг	1–3 г
Диклофенак	табл., амп.	50–100 мг	200–400 мг
Парацетамол	табл.	200–400 мг	1,5–2 г
Индометацин	табл., свечи	25 мг	150 мг
Ацетилсалициловая кислота	табл.	250–500 мг	2–3 г
Кеторолак	табл.	10–30 мг	60–120 мг
Опиаты			
Пропионилфенил-этоксизтилпиперидина гидрохлорид	табл.	25–100 мг	400 мг
Тримеперидин	табл., амп.	10–20 мг	300 мг
Оmnopон	амп.	10–20 мг	100 мг
Морфин	табл., амп.	10–20 мг	100 мг
Синтетические опиоиды			
Трамадол (Трамал)	капс., амп., свечи.	50–100 мг	400–500 мг
Бупрофанол	амп.	2–4 мг	24 мг
Бупренорфин	табл., амп.	0,2–0,4 мг	3,0 мг

(Цит. по Н.А. Осиповой, 2001)

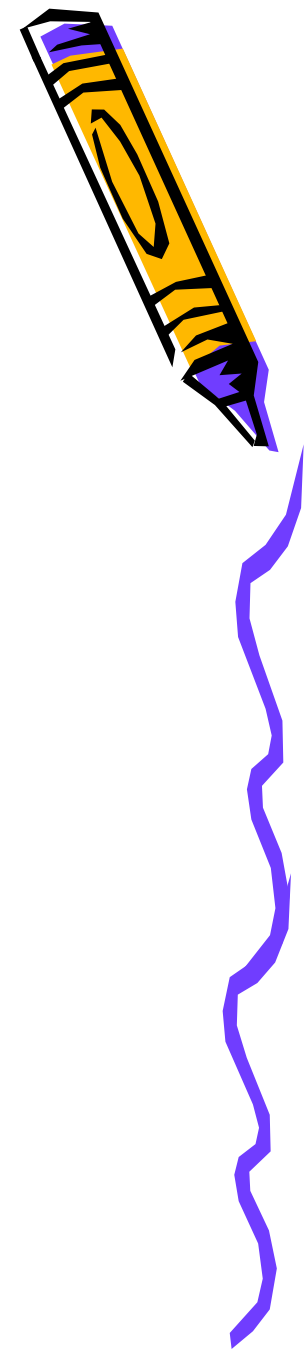
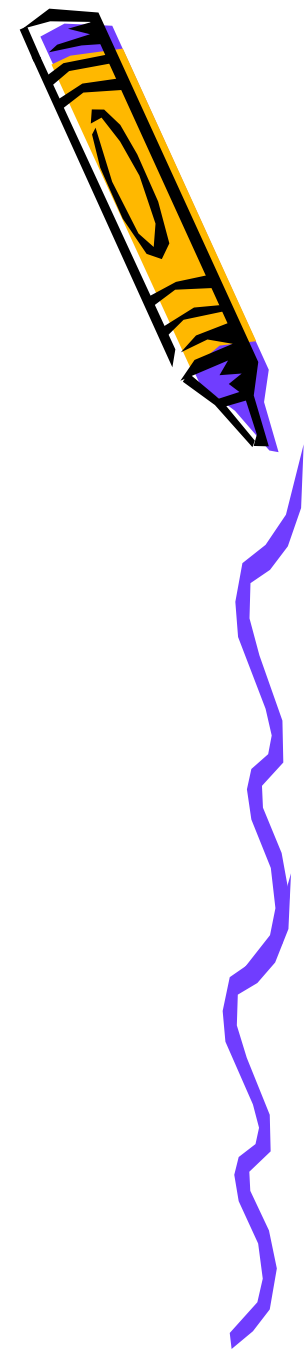


Таблица 2. Перечень адъювантных средств

Препараты	Лекарств. форма	Разовая доза	Суточная доза
Кортикостероиды			
Преднизолон	табл. ампулы	5–30 мг	120 мг
Антидепрессанты			
Амитриптилин	табл. ампулы	12,5–25 мг	125 мг
Азафен	табл.	25–50 мг	150–200 мг
Противосудорожные			
Карбамазепин	табл.	200 мг	1200 мг
Нейролептики			
Хлорпромазин	драже, ампулы	25–50 мг	200 мг
Галоперидол	табл., амп.	1,5–3 мг	10 мг
Транквилизаторы			
Хлордиазепоксид	драже	5–10 мг	50 мг
Диазепам	табл., амп.	5 мг	30 мг
Антигистаминные			
Дифенгидранин	табл., амп.	30–50 мг	200 мг
Супрастин	табл., амп.	25–50 мг	150 мг
Седативные			
Настойка валерианы	флакон	30–60 кап.	По показан.
Корвалол	флакон	30 кап.	По показан.
Пустырник	флакон	30–60 кап.	По показан.

(Цит. по Н.А.Осиповой, 2001)



Лечение боли



Таблица 4. Рекомендуемые методы послеоперационного обезбоживания

Препарат	Суточная доза	Разовая доза и число введений
После внеполостных операций		
Трамал	200–400 мг	50–100 мг в/м 4 раза
Диклофенак или кеторолак	100–150 мг 60–90 мг	50–75 мг в/м 2 раза 10–30 мг в/м 4–6 раз
После абдоминальных операций среднего объема		
Трамал	200–400 мг	100 мг в/м 4 раза (2 мг x 2 раза)
Ацетилсалицилат лизина	2–3 г	1 г в 200 мл 0,9% NaCl в/в капельно 2–3 раза
Апротинин	30–50 тыс. ЕД	10–тыс. ЕД в/в 4–6 раз
После больших торакальных или абдоминальных операций		
Трамал	400–600 мг	100 мг в/м 4 раза (1–2 мг в/м 2 раза)
Ацетилсалицилат лизина	2–3 г	1 г в 200 мл 0,9% NaCl в/в 2–3 раза
Клонидин	0,1–0,3 мг	0,05–0,1 мг в/м 2–3 раза
Апротинин	30 тыс. ЕД	10 тыс. ЕД в/в 3 раза

(Цит. по Н.А. Осиповой, 2001)



» Благодарю за ВНИМАНИЕ

