

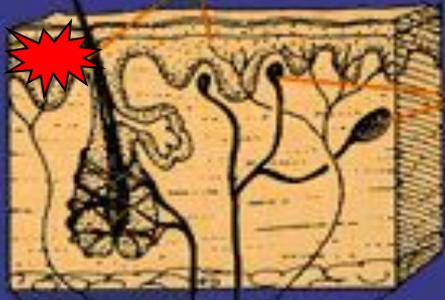
# Ноцицептивная боль. Роль НПВП.

Д.м.н., профессор Новикова Нина Петровна

КОРА

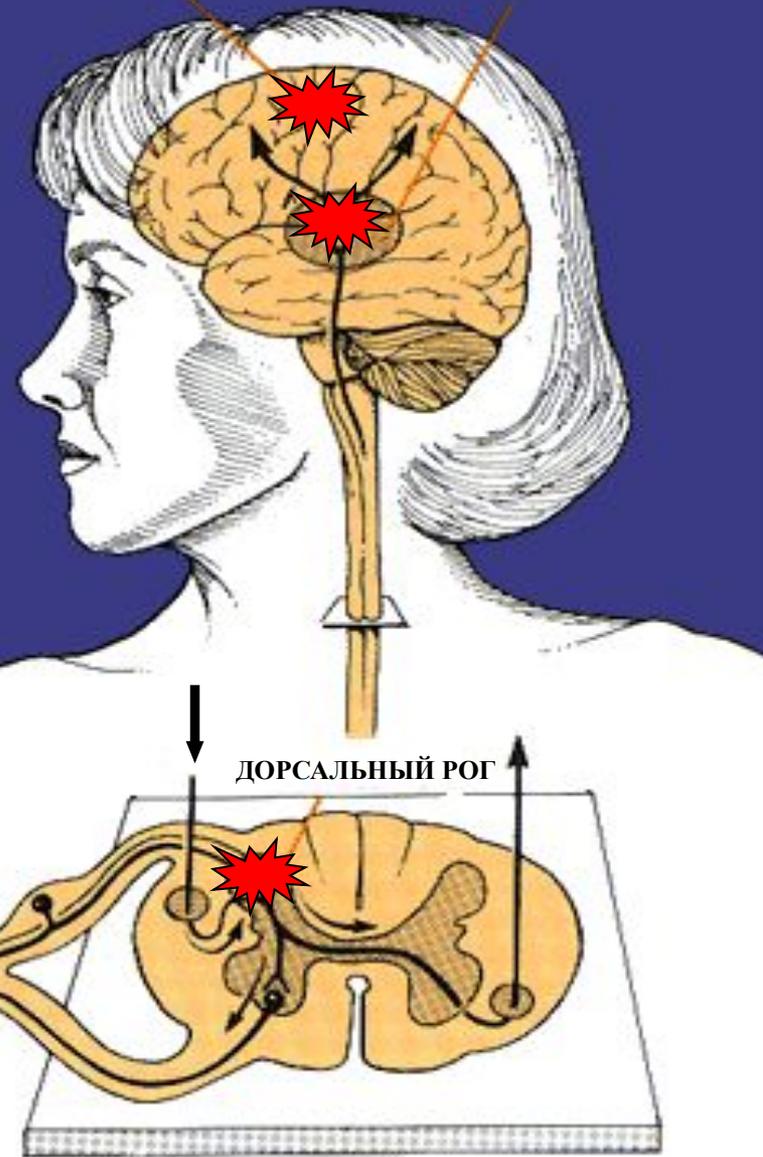
ТАЛАМУС

НОЦИЦЕПТОРЫ



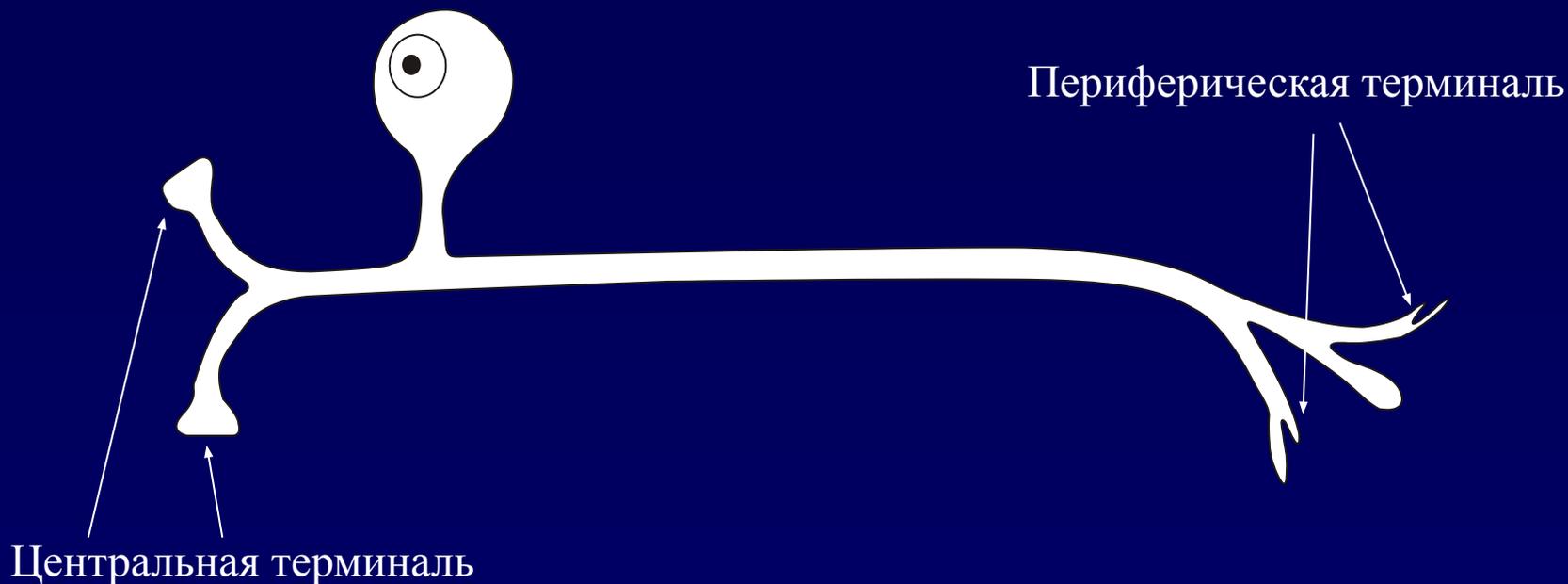
МЫШЦА

ДВИГАТЕЛЬНЫЙ НЕРВ



ДОРСАЛЬНЫЙ РОГ

**НОЦИЦЕПТОР – периферический сенсорный нейрон с аксоном и дендритами, активируемый повреждающими стимулами**



# Классификация нервных волокон

<i>Тип волокон</i>	<i>Диаметр (микроны)</i>	<i>Скорость проведения (м/с)</i>	<i>Функции</i>
<i>А<math>\alpha</math> (миелини- зированные)</i>	<b>10-20</b>	<b>50-120</b>	Двигательные волокна ( $\alpha$ -мотонейроны) Сенсорные волокна: глубокая, тактильная чувствительность
<i>А<math>\beta</math> (миелини- зированные)</i>	<b>5-12</b>	<b>25-70</b>	Сенсорные волокна: глубокая в том числе вибрационная и тактильная чувствительность
<i>А<math>\gamma</math> (миелини- зированные)</i>	<b>2-8</b>	<b>10-50</b>	Двигательные волокна ( $\gamma$ - мотонейроны, интрафузальная иннервация)
<i>А<math>\delta</math> (слобومیели- низированные)</i>	<b>1-5</b>	<b>3-30</b>	Сенсорные волокна: тактильная, болевая, температурная чувствительность (восприятие холода)
<i>В (слобومیели- низированные)</i>	<b>1-3</b>	<b>3-15</b>	Вегетативные преганглионарные волокна
<i>С (немиели- низированные)</i>	<b>1</b>	<b>2</b>	Сенсорные волокна: болевая, температурная чувствительность (восприятие тепла). Вегетативные постганглионарные волокна

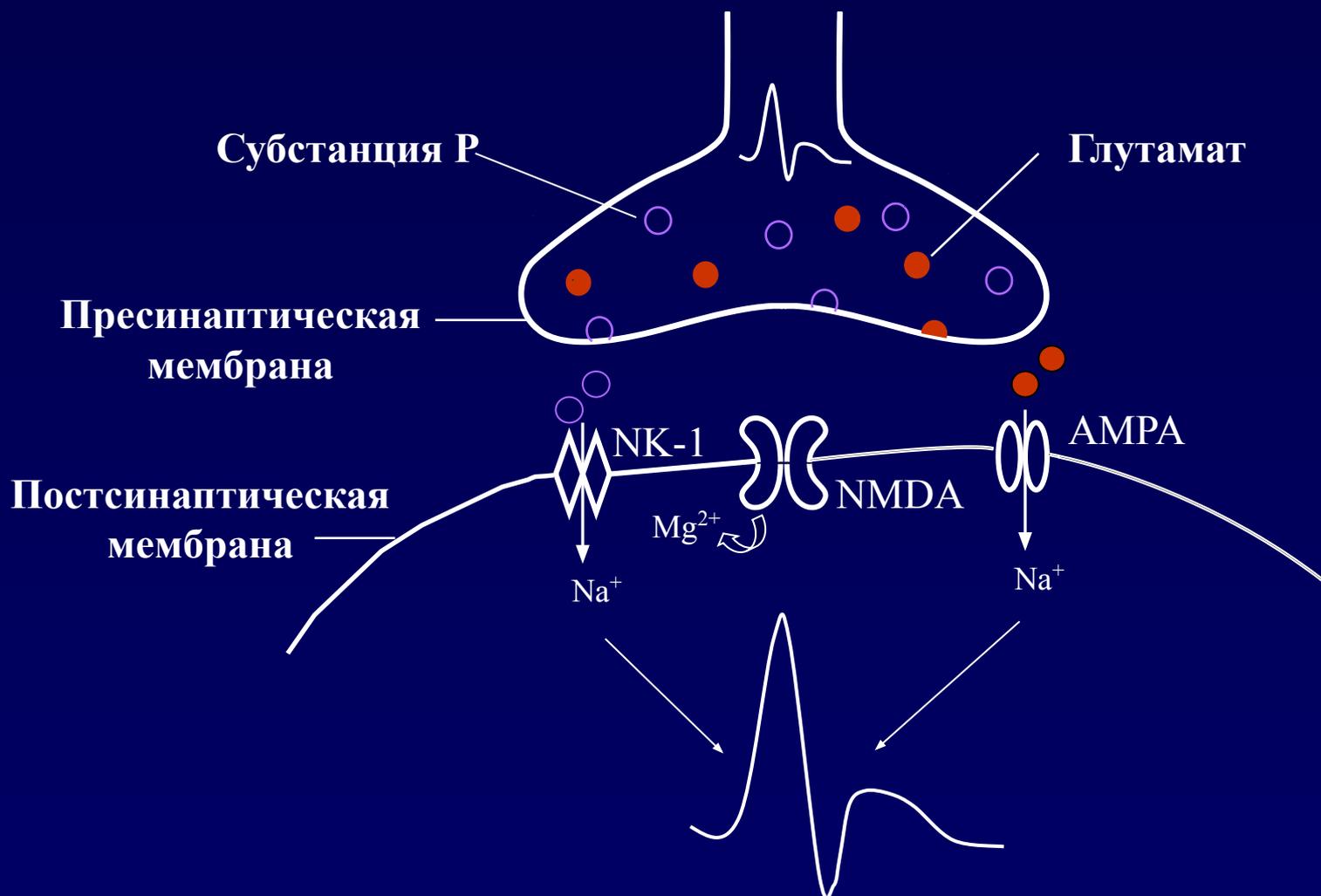
# Классификация ноцицепторов (по механизму возбуждения)

1. А-дельта механоноцицепторы (5-50м/с)
2. А-дельта механо-термоноцицепторы (3-20м/с)
3. С-полимодальные ноцицепторы (<2,5 м/с)

*При возбуждение А-дельта афферентов формируется быстрая, хорошо локализованная боль.*

*При активации С-афферентов возникает ощущение задержанной, плохо локализованной боли.*

# МЕХАНИЗМ СИНАПТИЧЕСКОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ НОЦИЦЕПТИВНОГО НЕЙРОНА



# Субстанции, вызывающие функциональную и структурную перестройку ноцицепторов

- **Альгогены плазмы и клеток крови**
  - Брадикинин, каллидин (плазма)
  - Гистамин (тучные клетки)
  - Серотонин, АТФ (тромбоциты)
  - Лейкотриены (нейтрофилы)
  - Интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, **простагландины**, оксид азота (эндотелий, макрофаги)
- **Альгогены терминалей С-афферентов**
  - Субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин

# Кожные ноцицепторы:

**A-дельта механоноцицепторы** возбуждаются только сильными механическими стимулами;

**A-дельта механотерморцепторы** реагируют на сильное нагревание кожи (более 45°C) и интенсивный механический стимул;

**C- полимодальные ноцицепторы** способны отвечать на механические, термические и химические стимулы.

## **В мышцах** А-дельта и С ноцицепторы располагаются

- между мышечными волокнами,
- в стенках сосудов
- в сухожилиях,
- в фасциях

Активируются ноцицепторы при растяжении или сокращении, высокой температурой, химическими раздражителями, что сопровождается появлением диффузной слабо локализованной боли.

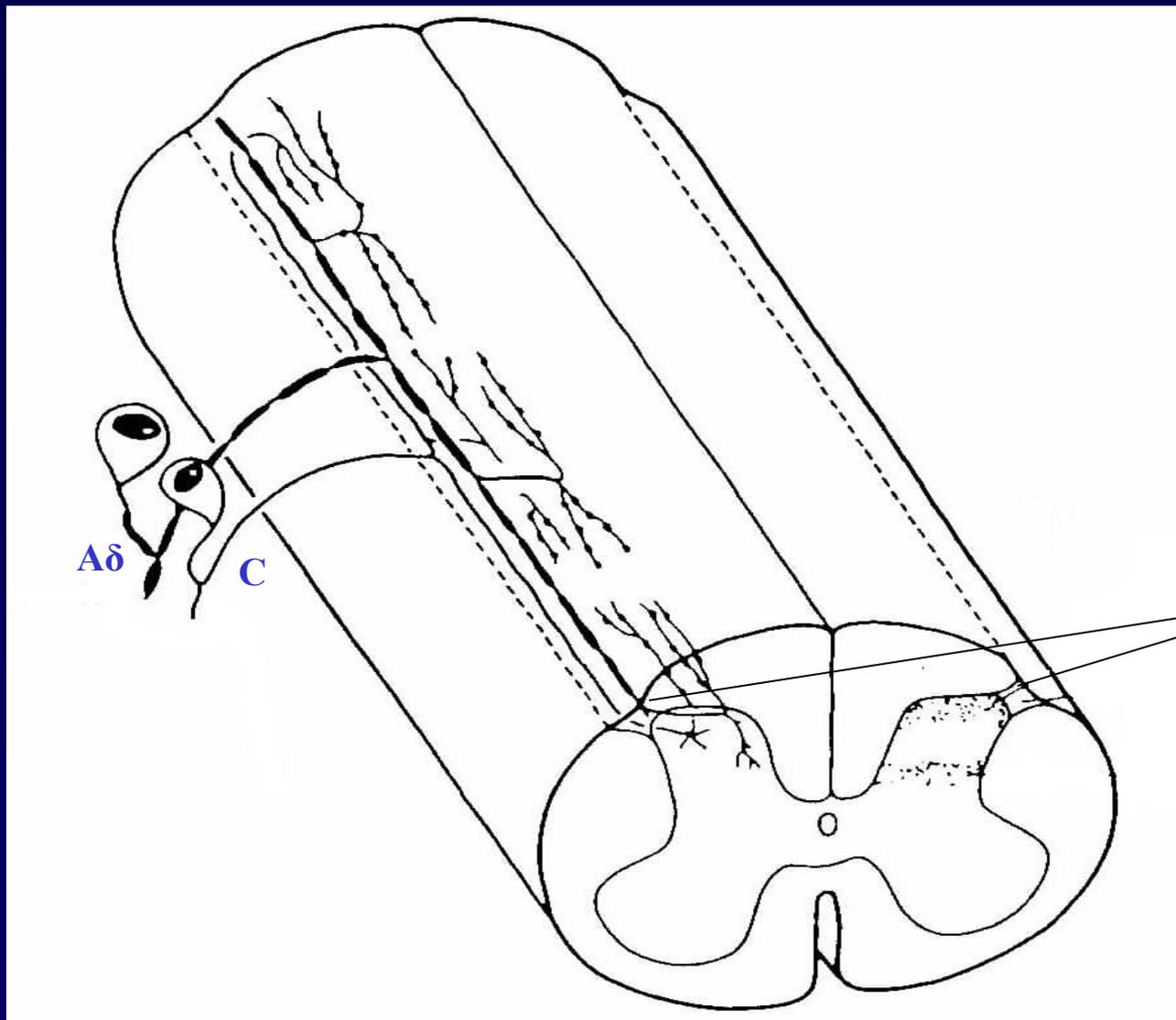
**В капсуле суставов** представлены  
С-полимодалные ноцицепторы,  
**в связках суставов-** механорецепторы

**В костях** А дельта и С- афференты  
образуют многочисленные сплетения в  
надкостнице

## **Внутренние органы иннервируются тремя типами ноцицепторов:**

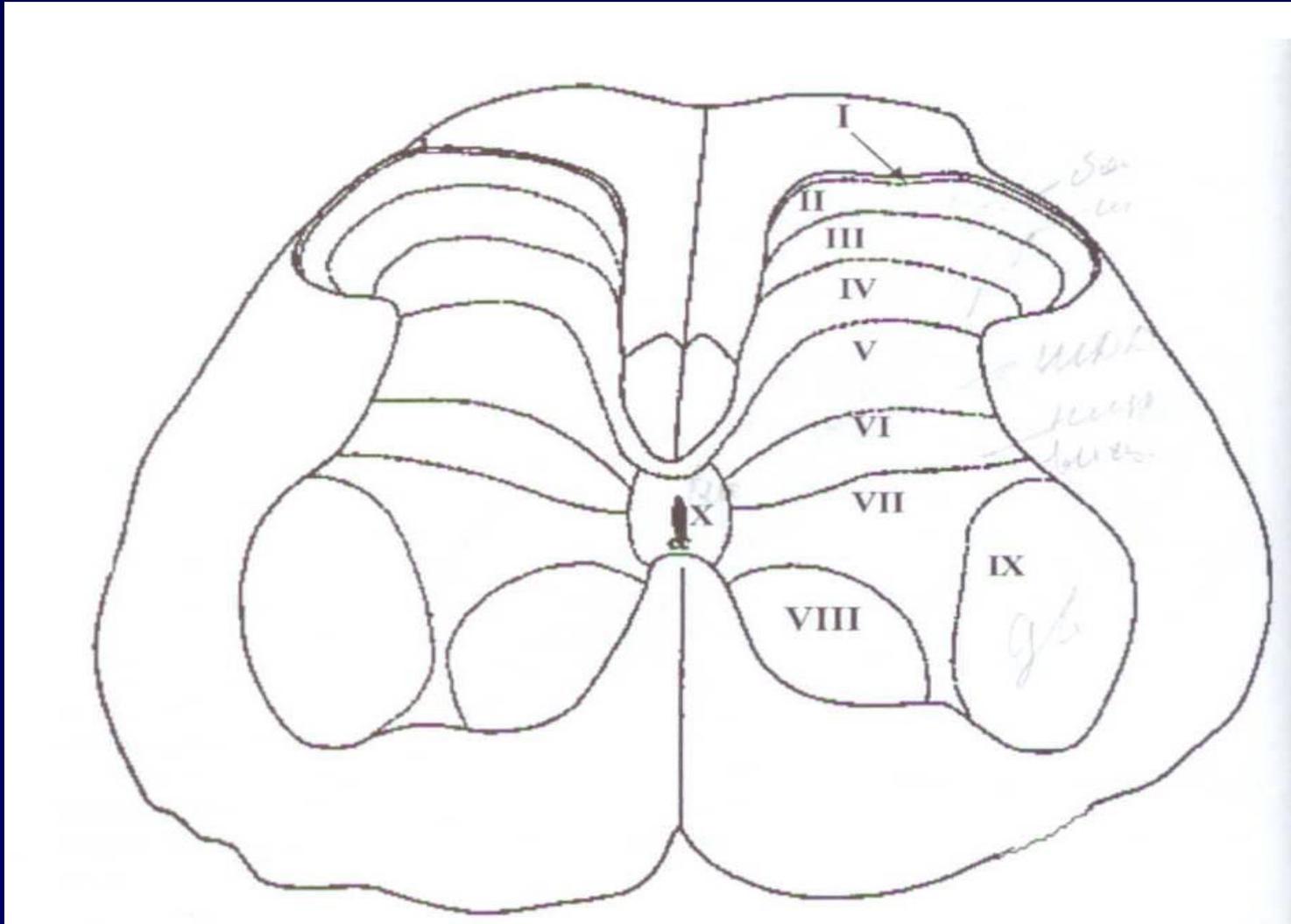
1. Высокопороговые механорецепторы А-дельта и С,
1. Рецепторы «интенсивности» - при увеличении силы раздражения прогрессивно увеличивается количество разрядов в своем ответе
2. «Молчащие» ноцицепторы – возбуждаются только при повреждении (ишемия, воспаление).

# ВХОЖДЕНИЕ А-ДЕЛЬТА И С-АФФЕРЕНТОВ В СПИННОЙ МОЗГ

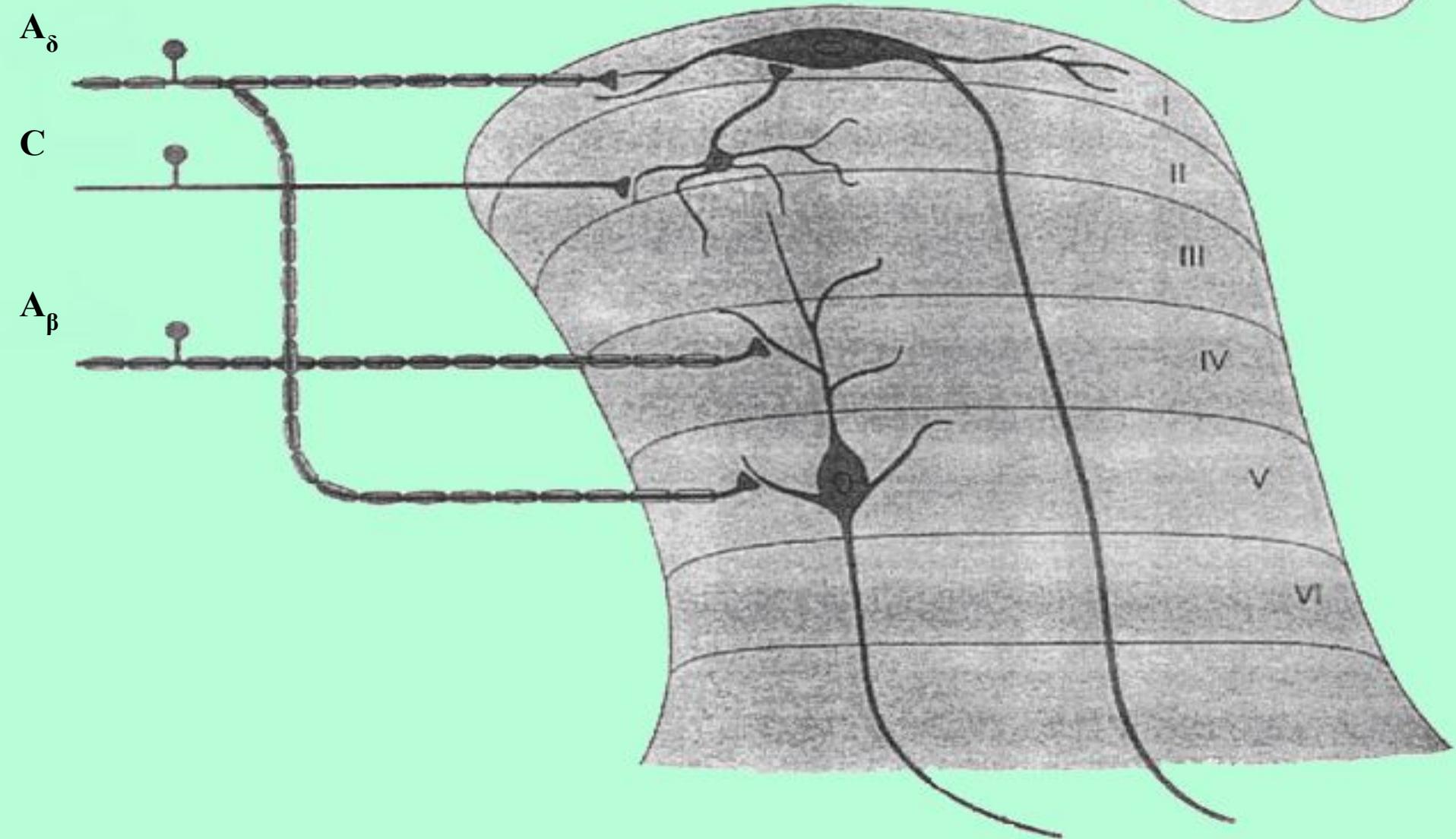
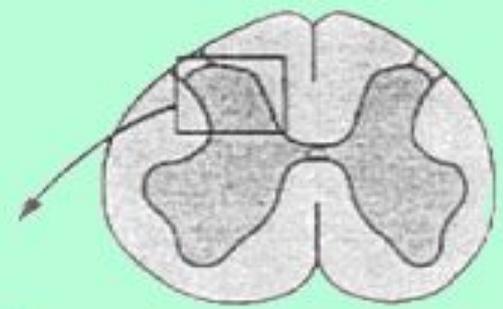


Тракт  
Лиссауера

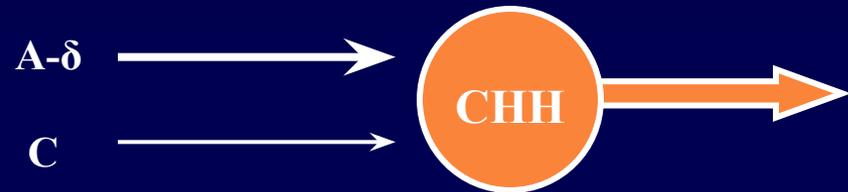
# Схема распределения пластин Рекседа в сером веществе спинного мозга



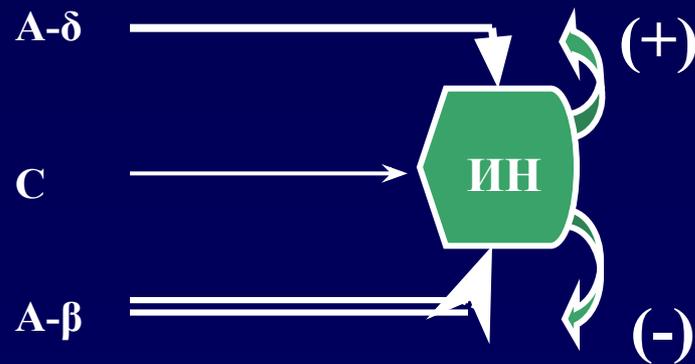
# СХЕМА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СЕНСОРНЫХ ТЕРМИНАЛЕЙ В ДОРСАЛЬНОМ РОГЕ



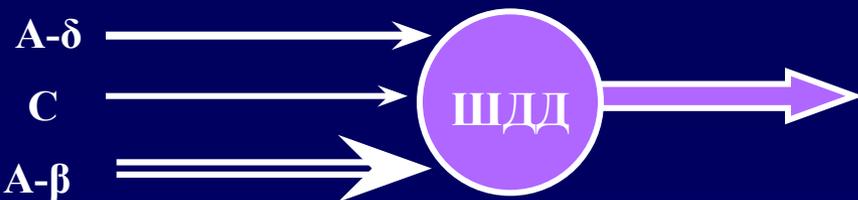
# ТИПЫ НОЦИЦЕПТИВНЫХ НЕЙРОНОВ ДОРЗАЛЬНЫХ РОГОВ СПИННОГО МОЗГА



Специфические ноцицептивные нейроны, активируемые либо высокопороговыми А-дельта механоноцицепторами, либо С-полимодалными ноцицепторами



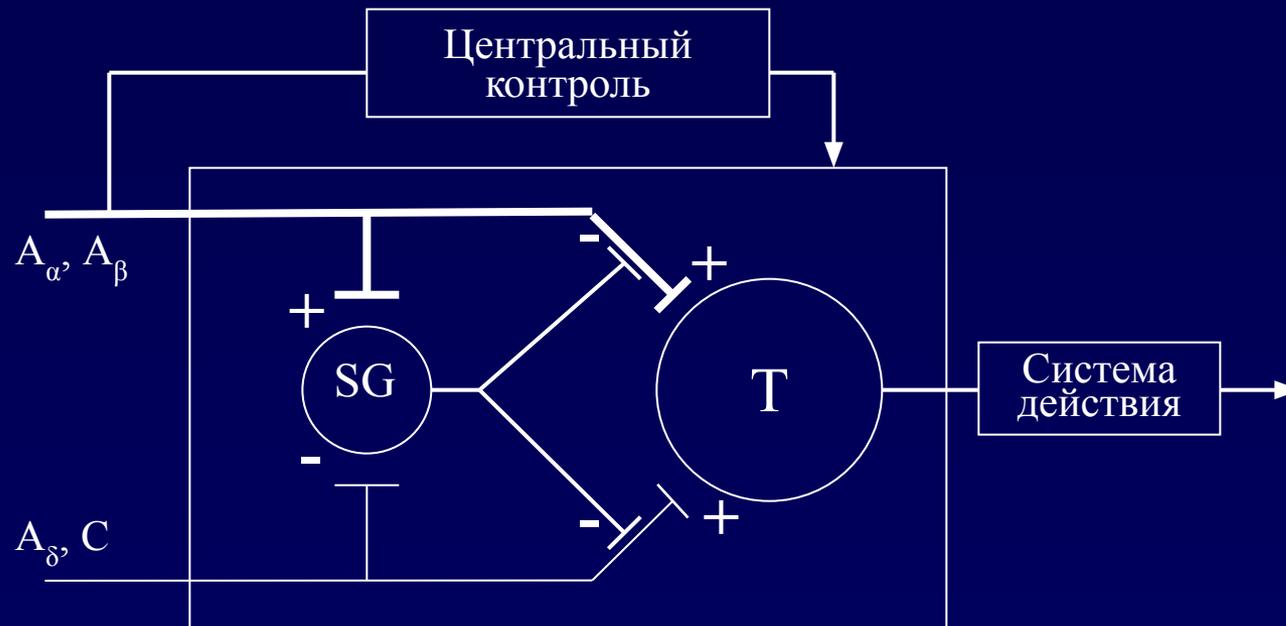
Интернейроны желатинозной субстанции, способные в зависимости от качества периферического сигнала, либо тормозить, либо активировать релейные ноцицептивные нейроны



Нейроны широкого динамического диапазона, реагирующие как на ноцицептивные (А-δ, С), так и ненюцицептивные (А-β) периферические стимулы

# ВОРОТНАЯ ТЕОРИЯ БОЛИ

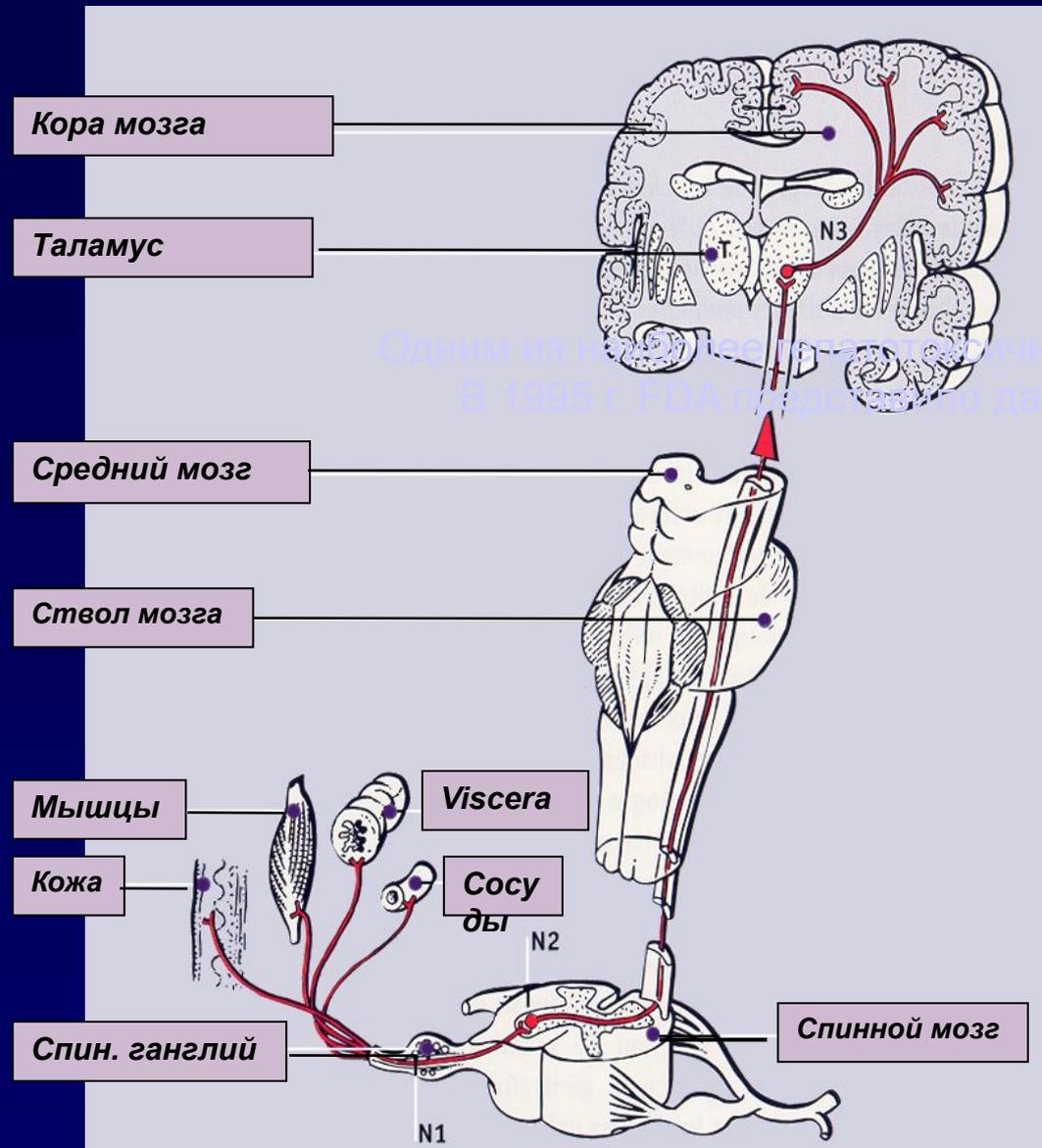
(R. Melzack, P. Wall, 1965)



# Пути ноцицептивной информации

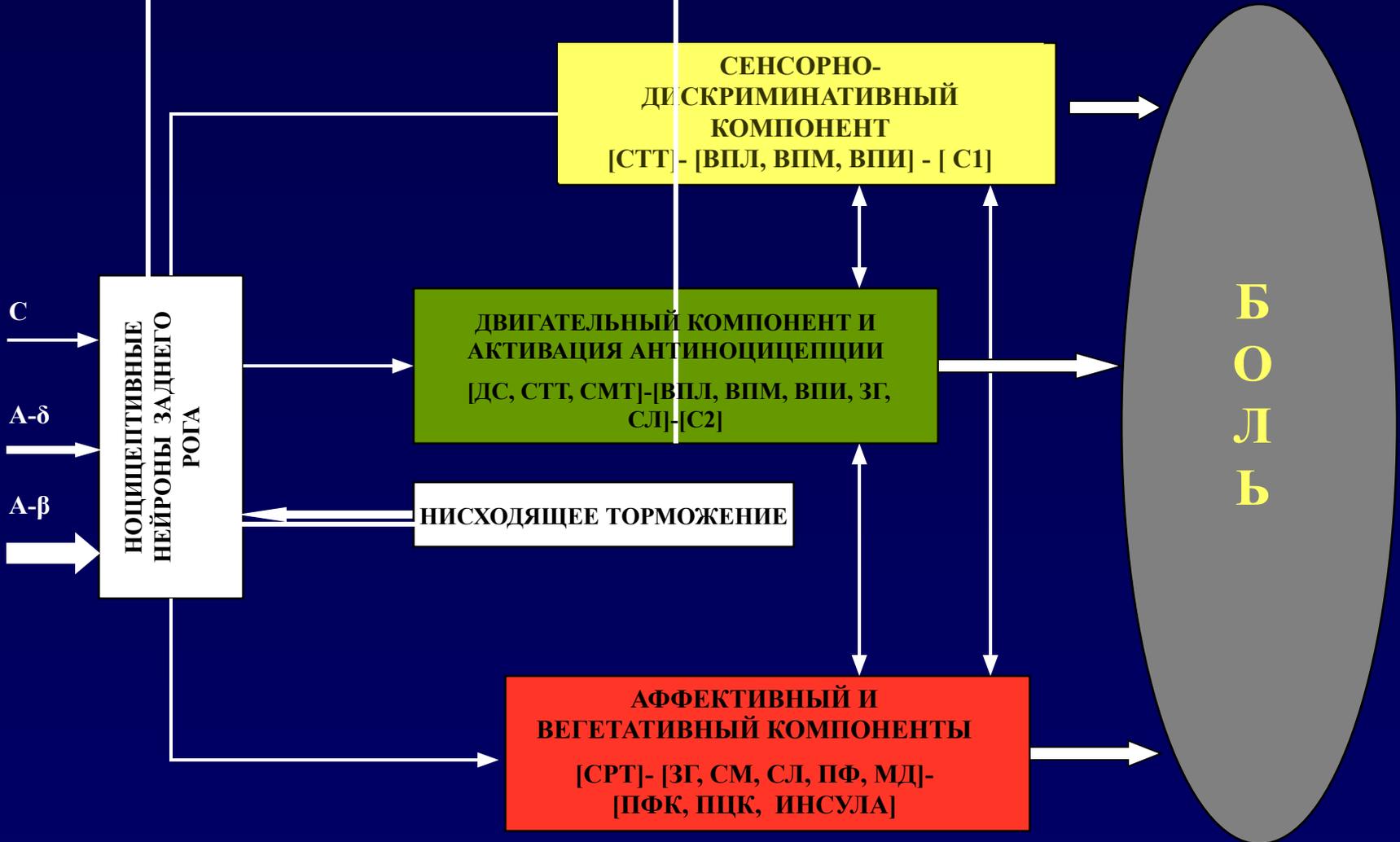
1. *Спиналтамический тракт*
2. *Спिनоретикулярный тракт*
3. *Спиномезэнцефальный тракт*

# 3-х НЕЙРОННЫЙ ПУТЬ НОЦИЦЕПТИВНОГО СИГНАЛА



Одним из наиболее распространенных НПВП является диклфенак.  
В 1995 г. FDA представило данные о 180 случаях тяжелой

# ОСНОВНЫЕ ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ И АНАЛИЗА НОЦИЦЕПТИВНЫХ СИГНАЛОВ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ



# Компоненты боли

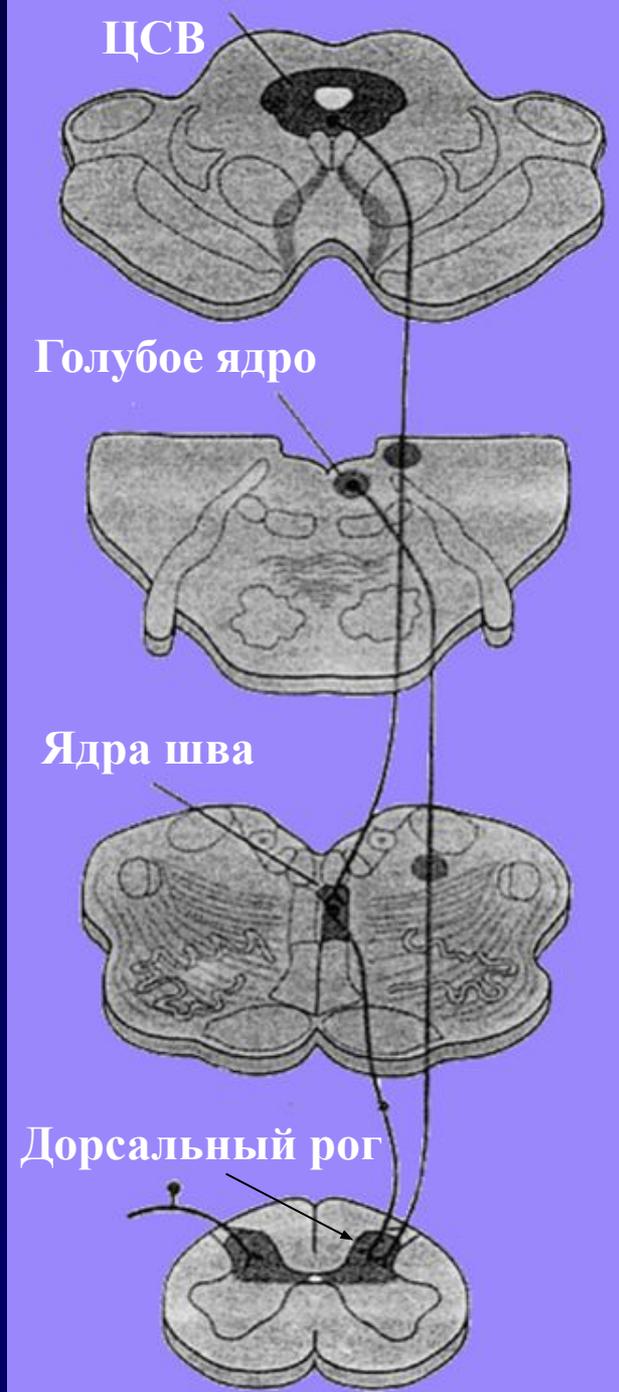
**Сенсорный компонент** — информация о местонахождении стимула, начале и окончании его действия, его интенсивности.

**Аффективный (эмоциональный) компонент**

**Вегетативный компонент**— изменения АД, пульса, ритма дыхания, потоотделения и др.

**Двигательный компонент** – рефлекс избегания или защиты, мышечное напряжение.

# НИСХОДЯЩАЯ ТОРМОЗНАЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА



# НЕЙРОМЕДИАТОРЫ АНТИНОЦИЦЕПЦИИ

## - ОPIOИДЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

**БЕТА-ЭНДОРФИН**  $\mu$ -,  $\delta$

**МЕТ- и ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИН**  $\delta$ -

**ДИНОРФИН**  $\kappa$ -

**ЭНДОМОРФИН**  $\mu$ -

## - СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

**СЕРОТОНИН** 5HT1, 5HT2, 5HT3, 5HT4

## - НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

**НОРАДРЕНАЛИН**  $\alpha_{2A}$ AR,  $\alpha_{2B}$ AR,  $A_{2car}$ AR

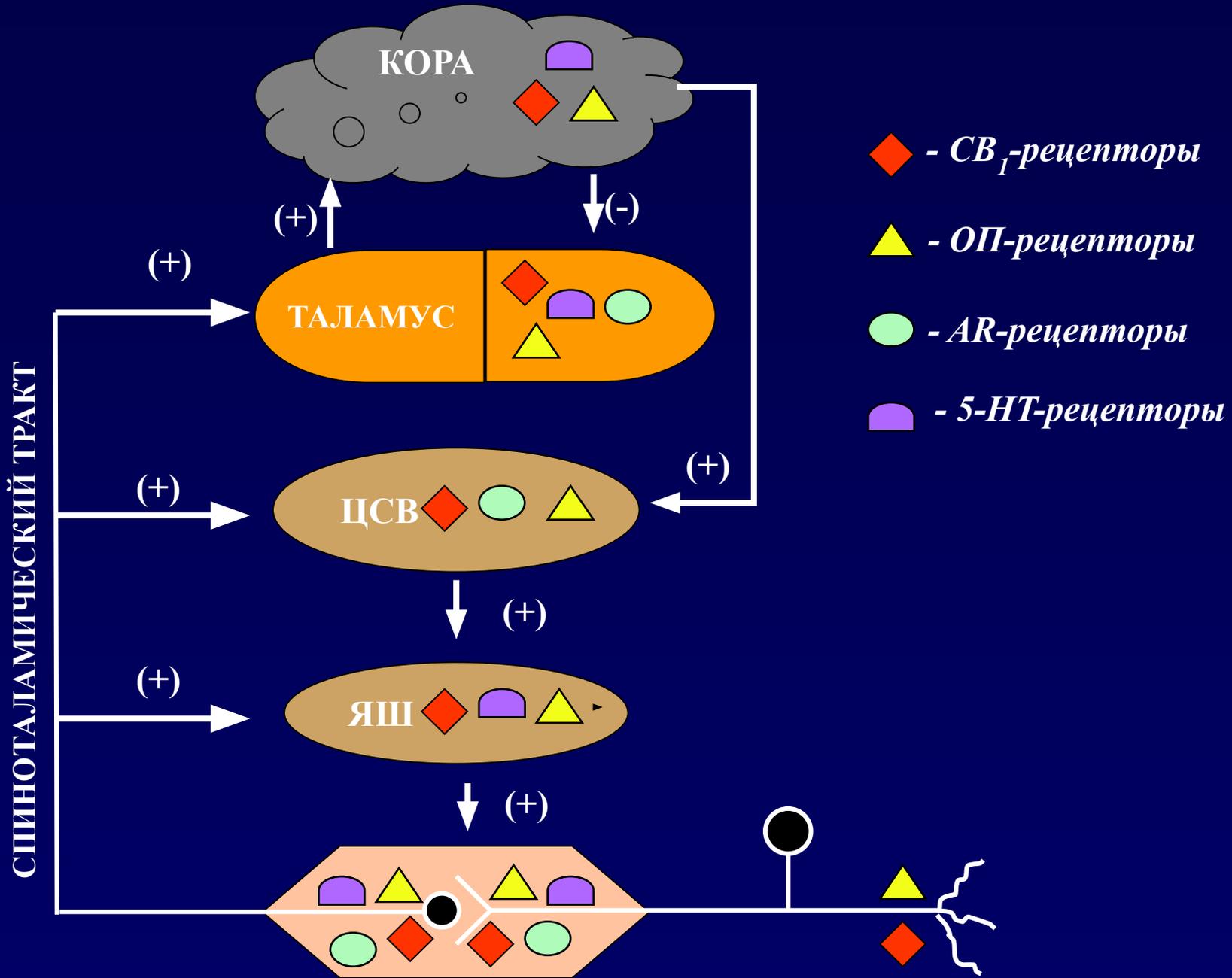
## - ГАМК-ЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

**ГАМК** ГАМК<sub>A</sub>-Cl<sup>-</sup>, ГАМК<sub>B</sub>-G<sub>i</sub>-белки

## - КАННАБИНОИДЫ

**АНАНДАМИД, 2-АРАХИДОНИЛГЛИЦЕРИН** CB1, CB2

# ЭНДОГЕННАЯ СИСТЕМА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ



# Патофизиологическая классификация боли



**-поражение висцеральной, костно-мышечной или сосудистой системы с непосредственной активацией болевых рецепторов**

**-поражение структур и проводящих путей центральной и периферической нервных систем**

# Определение ноцицептивной боли

**Ноцицептивная боль** – чаще острая боль, возникающая вследствие возбуждения периферических болевых рецепторов при травме, растяжении тканей или как результат дегенеративного поражения, воспаления, ишемии или метаболических изменений.

**Ноцицептивная боль** появляется при действии экзогенных и эндогенных факторов на ноцицепторы.

# Физиологическое назначение НОЦИЦЕПТИВНОЙ БОЛИ

**Ноцицептивная боль –**

*предупреждающий сигнал о возникновении в организме нарушений (повреждений), который открывает путь к распознаванию и лечению многих заболеваний.*

**Ноцицептивная боль выполняет важнейшую защитную функцию в организме.**

# СОМАТОГЕННЫЕ БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

Возникают в результате активации ноцицепторов

При:

- Травме
- Ишемии
- воспалении
- Растяжении



тканей

# Соматогенная боль



# Ноцицептивная (соматогенная) боль

Соматическая

Висцеральная

Поверхностная  
(ранняя, поздняя)

Глубокая

## Область происхождения

Кожа

Соединительная  
ткань. Мышцы.  
Кости. Суставы.

Внутренние органы

## Формы боли

Укол, щипок и др.

Мышечная судорога,  
суставная боль и др.

Кардиалгия,  
абдоминальная  
боль и др.

# Поверхностная боль

представляет собой «яркое» по характеру, легко локализуемое ощущение, которое с прекращением стимула быстро угасает. За этой **ранней болью** часто следует поздняя с латентностью 0,5-1,0 сек.

**Поздняя боль** по характеру тупая, ноющая, ее труднее локализовать, она медленнее угасает.

# Глубокая боль

Как правило, тупая, трудно локализуемая, имеет тенденцию к иррадиации в окружающие ткани.

# Висцеральная боль

Возникает при быстром и сильном растяжении полых органов брюшной полости (почечной лоханки). Спазмы и сокращения внутренних органов также болезненны, особенно вследствие неправильного кровообращения (ишемия миокарда).

# Сенситизация ноцицептивных нейронов

Кратковременный  
стимул



Глутамат → AMPAрец.



Кратковременное  
возбуждение нейронов

Повторная  
продолжительная  
стимуляция



Субстанция Р, нейрокинин А



Глутамат → NMDAрец.



Поступление  $Ca^{2+}$  в нейрон,  
активация фосфолипаз, ПГ



Повышенная  
возбудимость нейронов

# Патогенез ноцицептивной боли

Повреждающий фактор



**Первичная гипералгезия** в области поврежденной ткани (феномен сенситизации ноцицепторов)



Повторная стимуляция  
С-афферентов



**Вторичная гипералгезия** (прогрессивное увеличение возбудимости ноцицептивных нейронов – феномен «взвинчивания»)

# ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА СОМАТОГЕННЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

РАЗДРАЖЕНИЕ НОЦИЦЕПТОРОВ



ВЫДЕЛЕНИЕ ТКАНЕВЫХ И ПЛАЗМЕННЫХ АЛЛОГЕНОВ  
ВЫДЕЛЕНИЕ НЕЙРОНАЛЬНЫХ АЛЛОГЕНОВ (СР, НКА, КГРП)  
УСИЛЕНИЕ СИМПАТИЧЕСКИХ ВЛИЯНИЙ НА НОЦИЦЕПТОРЫ

СЕНСИТИЗАЦИЯ  
НОЦИЦЕПТОРОВ



ПЕРВИЧНАЯ  
ГИПЕРАЛГЕЗИЯ



УСИЛЕНИЕ НОЦИЦЕПТИВНОГО АФФЕРЕНТНОГО ПОТОКА



УВЕЛИЧЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ВАЖ, СР, НКА, КГРП



АКТИВАЦИЯ NMDA-, NK1-, NMDA-РЕЦЕПТОРОВ  
УСИЛЕНИЕ ПОСТУПЛЕНИЯ  $Ca^{2+}$  В КЛЕТКУ  
АКТИВАЦИЯ ГЕНОВ РАННЕГО РЕАГИРОВАНИЯ (c-fos)

ЦЕНТРАЛЬНАЯ  
СЕНСИТИЗАЦИЯ

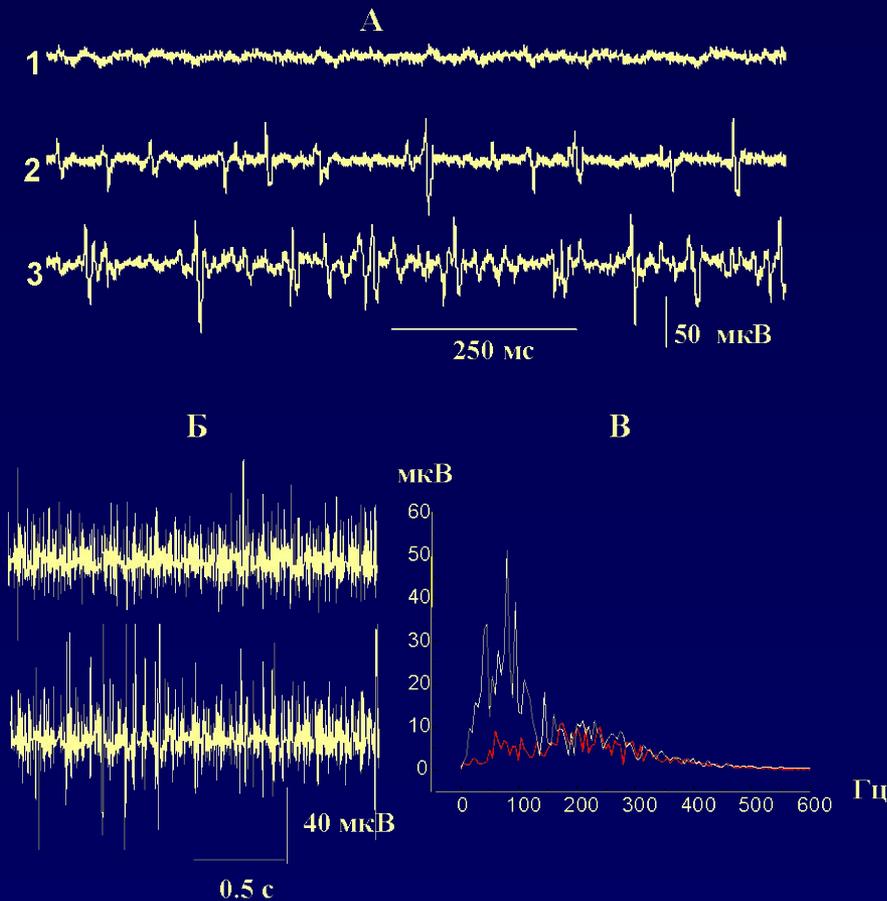


ВТОРИЧНАЯ  
ГИПЕРАЛГЕЗИЯ

РЕФЛЕКТОРНОЕ НАПРЯЖЕНИЕ МЫШЦ



# ПОВЫШЕНИЕ ВОЗБУДИМОСТИ МЫШЦЫ ПРИ БОЛЕВОМ ЭЛЕКТРОКОЖНОМ РАЗДРАЖЕНИИ ПАЛЬЦА



- А - 1-я, 3-я и 5-я минуты болевого воздействия при отсутствии исходной тонической ЭМГ
- Б - исходная тоническая ЭМГ до начала стимуляции (верхняя запись) и через три минуты болевого электрокожного раздражения (нижняя запись)
- В - спектр мощности тонической ЭМГ до и после болевого воздействия (нижняя и верхняя кривые соответственно)

***БОЛЕЗНЕННОЕ НАПРЯЖЕНИЕ  
МЫШЦ –  
ВАЖНЕЙШЕЕ ЗВЕНО В  
ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ  
БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ***

# Структуры и субстраты, обуславливающие ноцицептивные боли

## Последовательность стадий возникновения боли



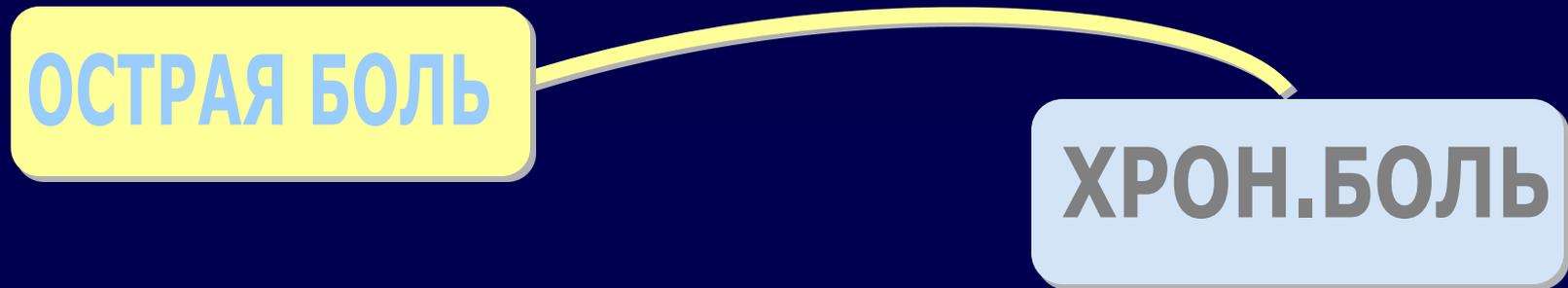
## Этапы обработки информации



# Реализация боли



# Переход ноцицептивной боли в хроническую



- ✓ Утрата сигнальной функции
- ✓ Изменение клинической картины
- ✓ Плохо поддается лечению

## Что способствует переходу?

- Характеристики ноцицептивного сигнала (интенсивность, длительность)
- Психосоциальные факторы
- Состояние антиноцицептивных систем

# Основные принципы патогенетической терапии ноцицептивных болевых синдромов

- Ограничение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в ЦНС
- Подавление синтеза и секреции альгогенов
- Устранение болезненного мышечного напряжения
- Активация структур антиноцицептивной системы

# ЛЕЧЕНИЕ СОМАТОГЕННЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

## – ПОДАВЛЕНИЕ СИНТЕЗА МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ЗОНЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

(НЕСТЕРОИДНЫЕ И СТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА)

## – ОГРАНИЧЕНИЕ ПОСТУПЛЕНИЯ НОЦИЦЕПТИВНОЙ ИМПУЛЬСАЦИИ ИЗ ЗОНЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ В ЦНС

ИНФИЛЬТРАЦИОННЫЕ И РЕГИОНАРНЫЕ БЛОКАДЫ МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМ

## – ПРЯМОЕ ПОДАВЛЕНИЕ ВОЗБУДИМОСТИ НОЦИЦЕПТИВНЫХ НЕЙРОНОВ

АНТАГОНИСТЫ ГЛУТАМАТА И NMDA-РЕЦЕПТОРОВ (КЕТАМИН, ЛАМИКТАЛ)

## – АКТИВАЦИЯ СТРУКТУР АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СРЕДСТВА: НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛГЕТИКИ, БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ, АНТИДЕПРЕССАНТЫ, АГОНИСТЫ АЛЬФА-2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СРЕДСТВА: РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ, ЧРЕЗКОЖНАЯ ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ

## - СНИЖЕНИЕ БОЛЕЗНЕННОГО НАПРЯЖЕНИЯ МЫШЦ

ИГЛОУКАЛЫВАНИЕ, ИНФИЛЬТРАЦИОННЫЕ БЛОКАДЫ МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ, ТОКСИН БОТУЛИЗМА ТИПА А, ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ, МИДОКАЛМ

# Золотой стандарт лечения ноцицептивных болевых синдромов

- Нестероидные противовоспалительные препараты – препараты первой очереди
- Миорелаксаны
- Антидепрессанты при тенденции к хронизации боли

# Патогенез НПВП

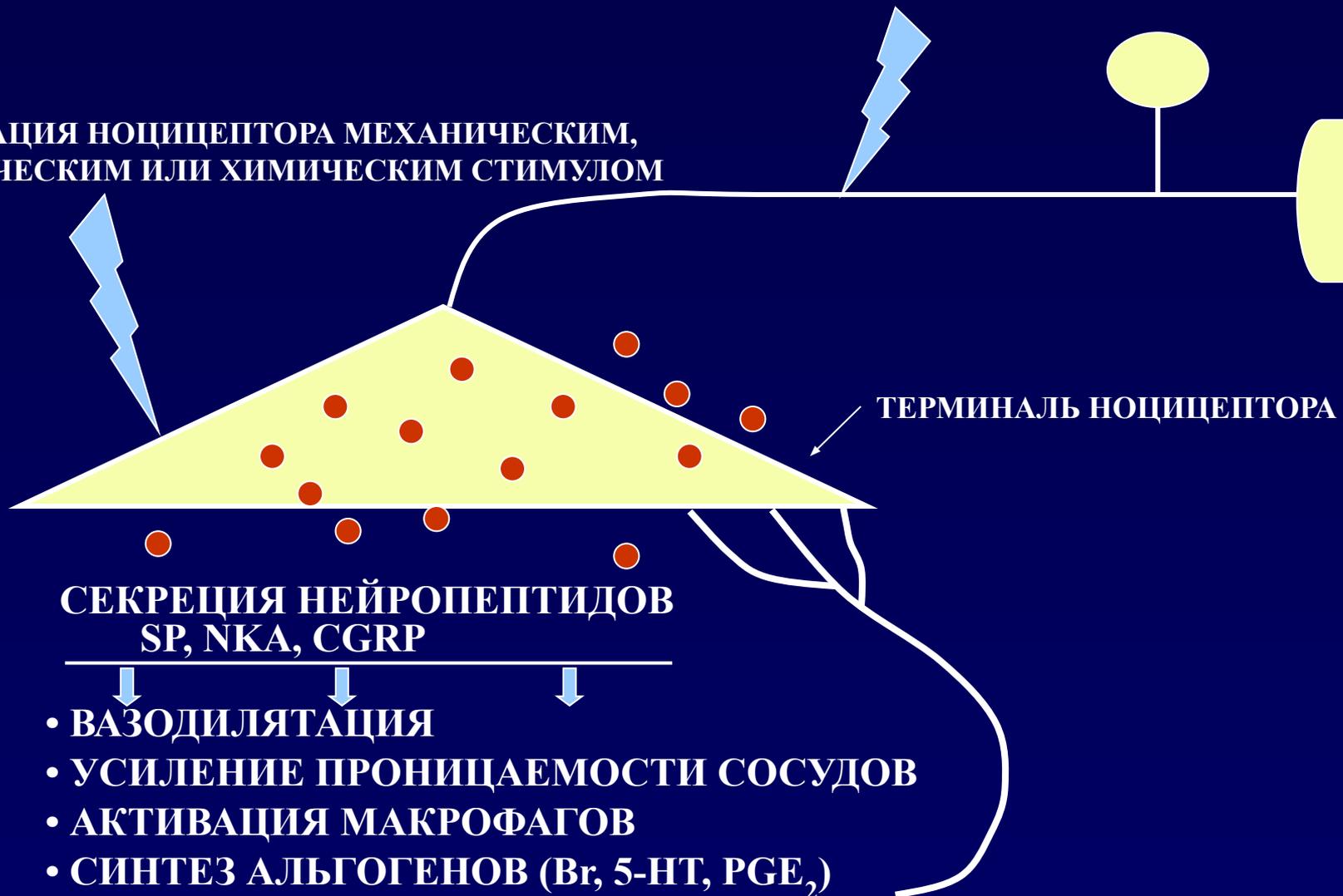
# Провоспалительные компоненты

- Брадикинин, каллидин (плазма)
- Гистамин (тучные клетки)
- Серотонин, АТФ (тромбоциты)
- Лейкотриены (нейтрофилы)
- Интерлейкин-1, фактор некроза опухоли,  
- ***Простагландины***,
- Оксид азота (эндотелий, макрофаги)
- Субстанция P, нейрокинин A,  
кальцитонин

# МЕХАНИЗМ НЕЙРОГЕННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

АНТИДРОМНАЯ АКТИВАЦИЯ НОЦИЦЕПТОРА

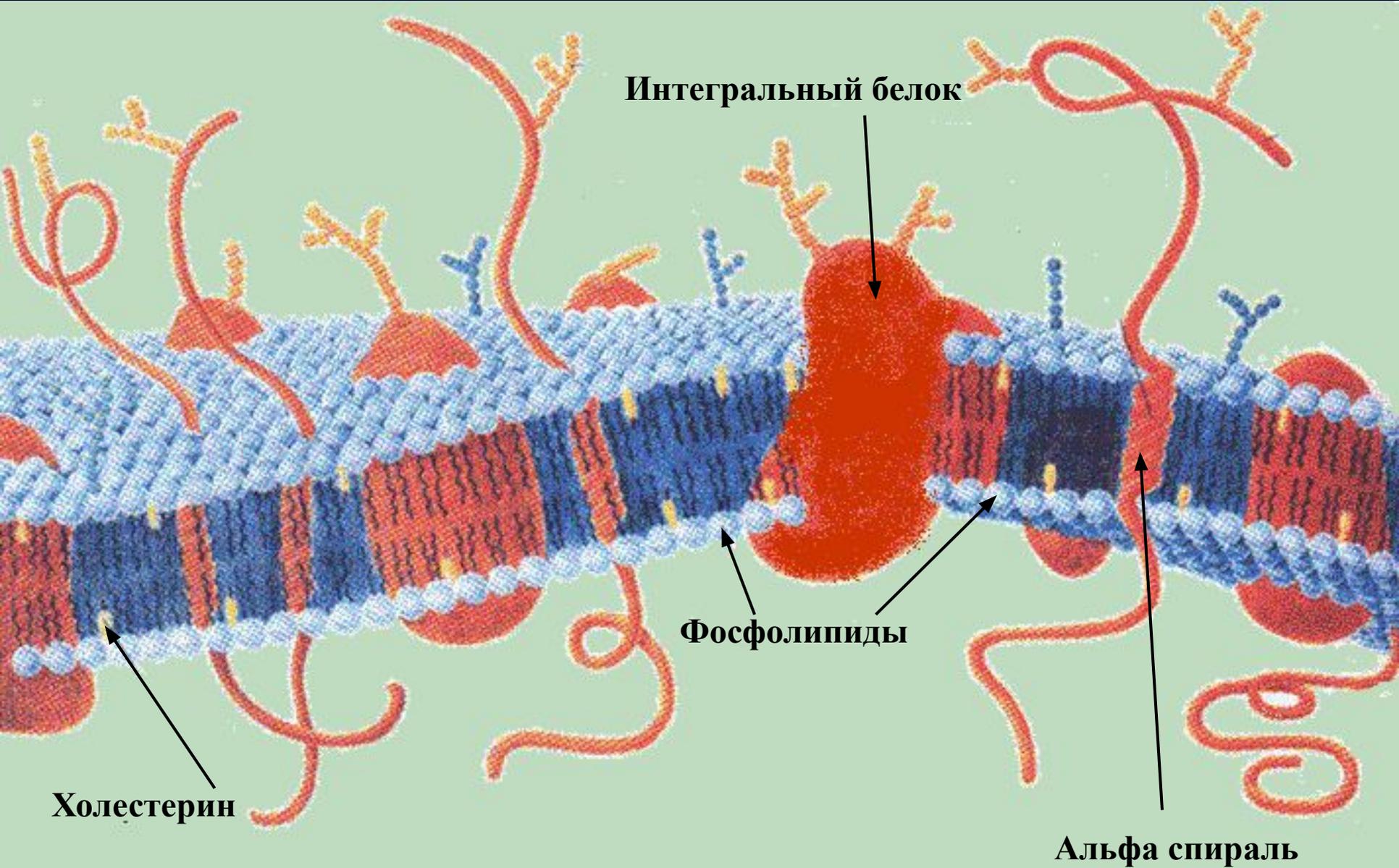
АКТИВАЦИЯ НОЦИЦЕПТОРА МЕХАНИЧЕСКИМ,  
ТЕРМИЧЕСКИМ ИЛИ ХИМИЧЕСКИМ СТИМУЛОМ



ТЕРМИНАЛЬ НОЦИЦЕПТОРА

СЕКРЕЦИЯ НЕЙРОПЕПТИДОВ  
SP, NKA, CGRP

- ВАЗОДИЛЯТАЦИЯ
- УСИЛЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ СОСУДОВ
- АКТИВАЦИЯ МАКРОФАГОВ
- СИНТЕЗ АЛЬГОГЕНОВ (Br, 5-НТ, PGE<sub>2</sub>)



**Интегральный белок**

**Фосфолипиды**

**Холестерин**

**Альфа спираль**

# ***МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НПВП***

**Фосфолипиды мембран клеток**



**Арахидоновая кислота**



**Циклооксигеназа (ЦОГ)**



**Простагландины**

**Простагландины** относятся к классу ненасыщенных жирных кислот и являются предшественниками ряда биогенных веществ, синтезируются в разнообразных типах клеток и действуют непосредственно в месте образования.

**Известно 8 типов и множество подтипов простагландинов**

# Физиологические функции, в реализации которых участвуют простагландины

- Свертывание крови
- Репродуктивная функция (овуляция, инициация родов)
- Метаболизм кости
- Рост и развитие нервов
- Заживление ран
- Функционирование почек
- Поддержание уровня микроциркуляции и тонуса сосудов
- Иммунные реакции и т.д.

Принципиальное значение для понимания функций простагландинов в норме и при патологии имеет открытие в конце XX века **изоформ ЦОГ-**основного его фермента.

# Основные характеристики изоформ циклооксигеназы

Параметры	ЦОГ -1	ЦОГ-2
Факторы, активирующие биосинтез	Физиологические	Воспалительные
Степень усиления биосинтеза под влиянием активирующих факторов	В 2-4 раз	В 10-80 раз
Кодирующие гены и их состав	22 kb+ 11 аминокислот	8 kb+ 10 аминокислот
Локализация в клетке	Цитоплазма	Околоядерная область

# Арахидоновая кислота

ЦОГ-1

ЦОГ-2

(-)

НПВП

- Защищает ЖКТ,
- Поддерживает нормальную функцию тромбоцитов,
- Отвечает за другие физиологические процессы

-Опосредует выброс медиаторов воспаления

# НПВП

- В настоящее время на мировом рынке находится более 100 препаратов группы НПВП
- Число НПВП постоянно растет
- Исследования направлены на создание НПВП с большей эффективностью и меньшей токсичностью
- Причина поиска новых НПВП состоит в том, что существующие НПВП имеют не достаточно хорошее соотношение показателей риск/ польза

# Классы НПВП

## Неселективные НПВП

Напроксен Пироксикам

Индометацин

Аспирин

Ибупрофен

Кетонал

Диклофенак

## Селективные НПВП

Нимесулид  
Мелоксикам

## Специфические ингибиторы ЦОГ-2, коксибы

Целекоксиб

# Арахидоновая кислота

ЦОГ-1

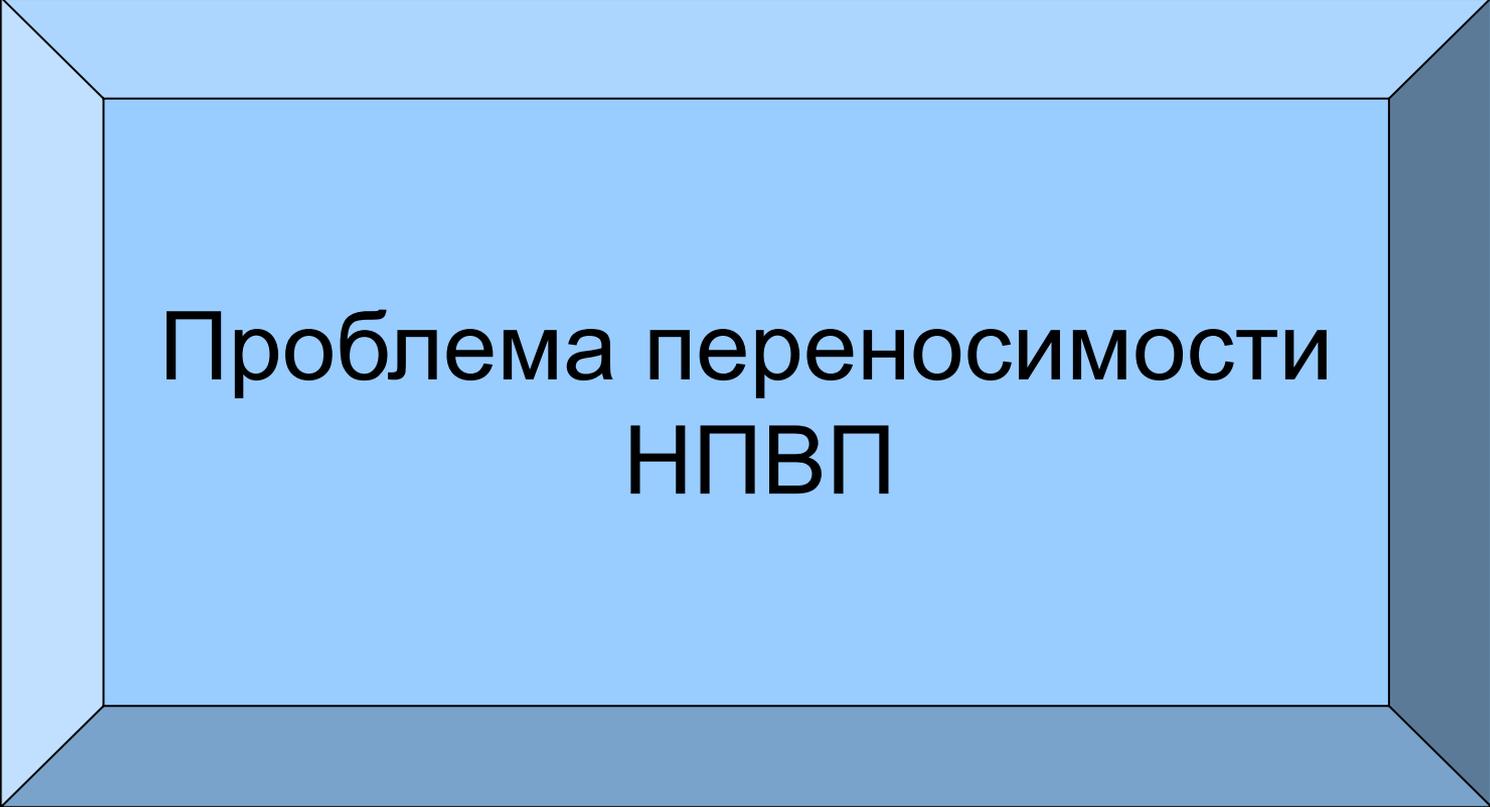
ЦОГ-2

(-)

НПВП

- Защищает ЖКТ,
- Поддерживает нормальную функцию тромбоцитов,
- Отвечает за другие физиологические процессы

-Опосредует выброс медиаторов воспаления



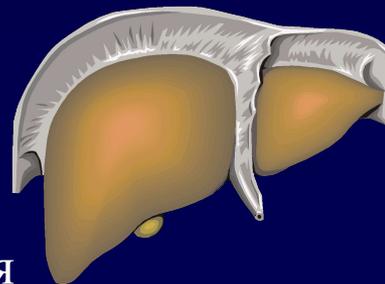
Проблема переносимости  
НПВП

# Побочные эффекты НПВП



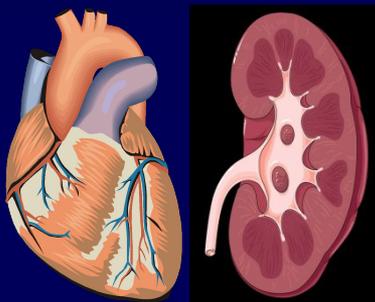
## Желудочно-кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ кровотечение/перфорация



## Печеночные

- ✓ повреждение печеночных клеток

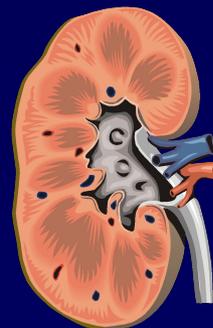


## Кардиоренальные

- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ периферические отеки

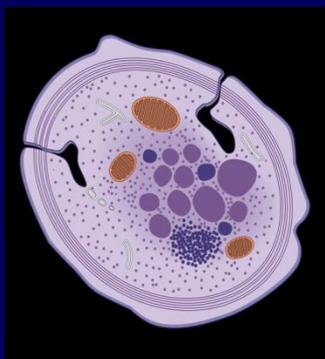
## Почечные

- ✓ Снижение клубочковой фильтрации
- ✓ интерстициальный нефрит



## Тромбоцитарные

- ✓ нарушение агрегации
- ✓ повышение риска кровотечения



# Факторы риска побочных эффектов НПВП

Патология ЖКТ  
в анамнезе

Пожилой возраст

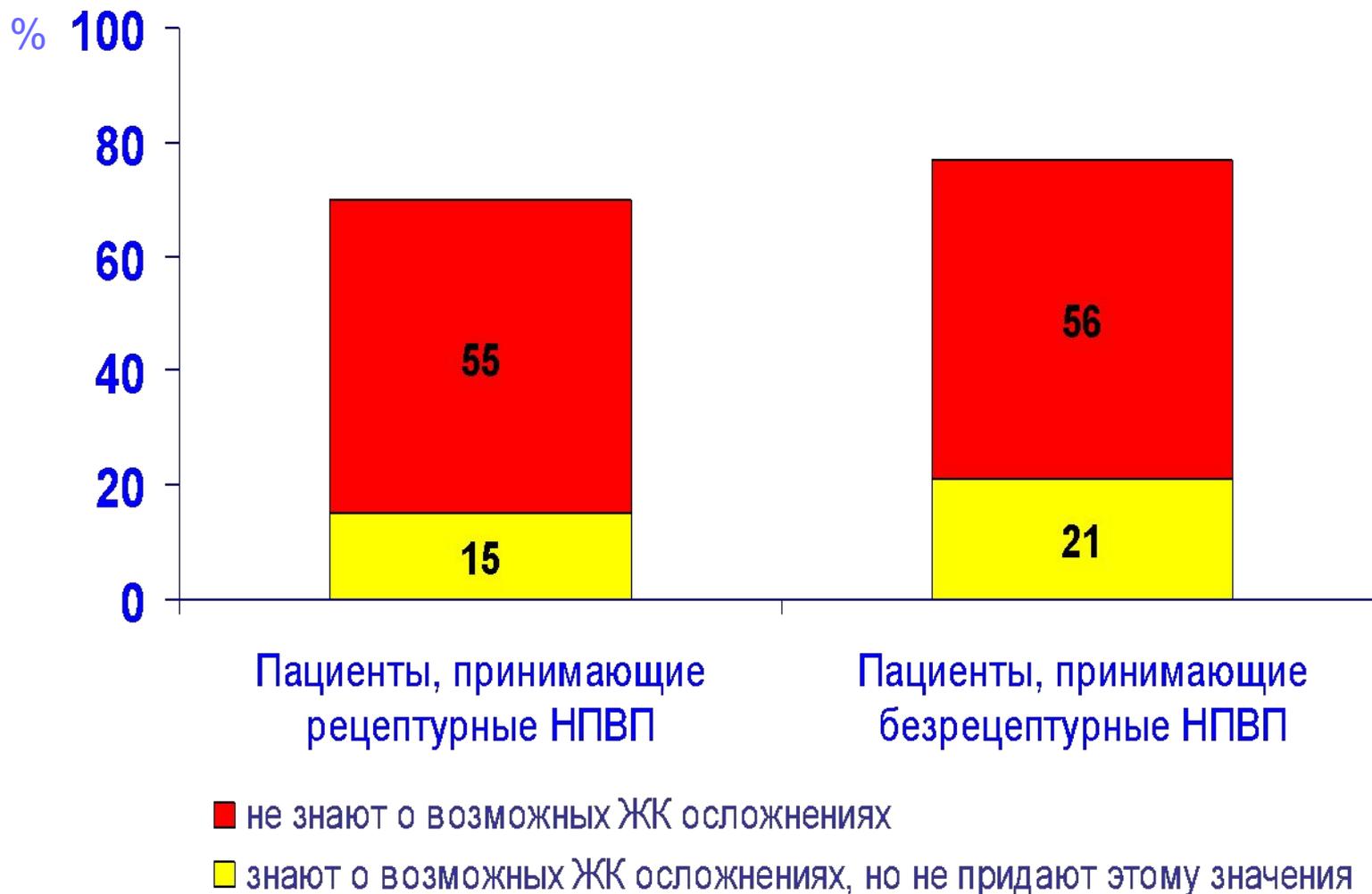
Сопутствующие  
заболевания (сердечно-  
сосудистые, почек,  
печени

Прием высоких доз  
НПВП

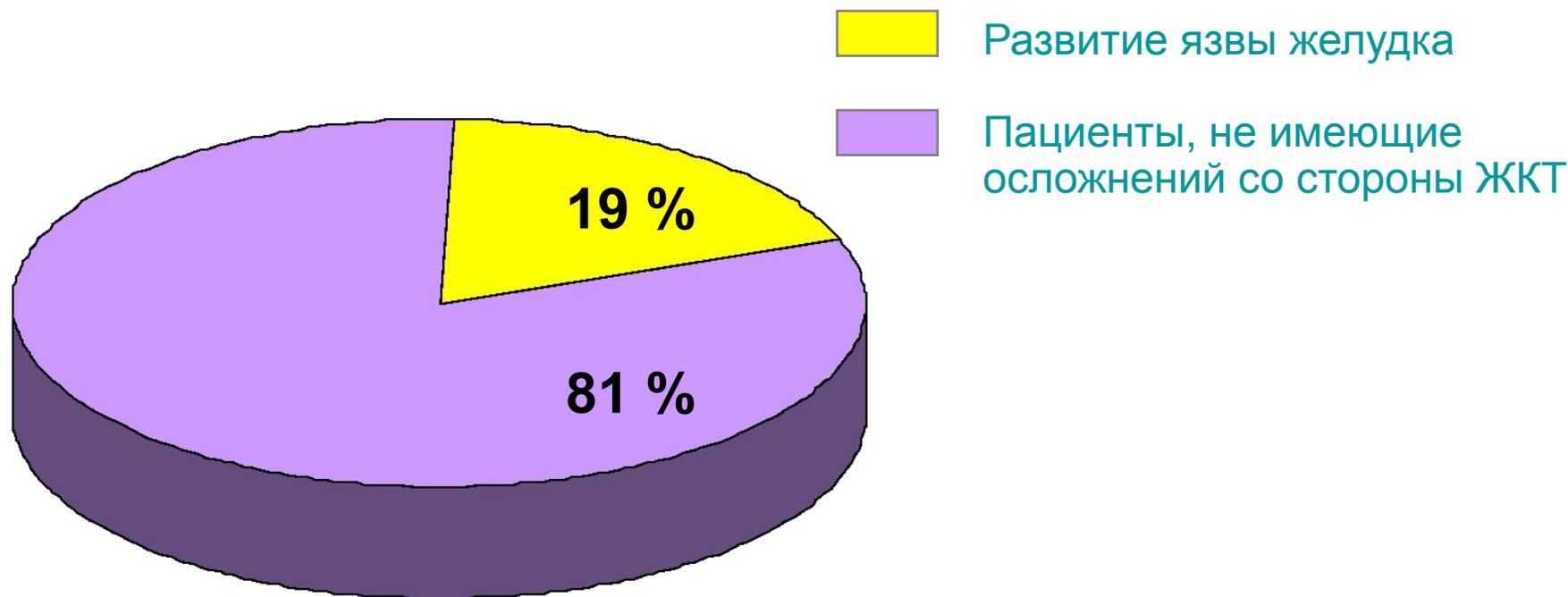
Прием нескольких  
НПВП одновременно

Одновременный  
прием др. противо-  
воспалительных  
и анальгетических  
средств

## Большинство пациентов, регулярно принимающих НПВП, не знают о возможном развитии осложнений со стороны ЖКТ

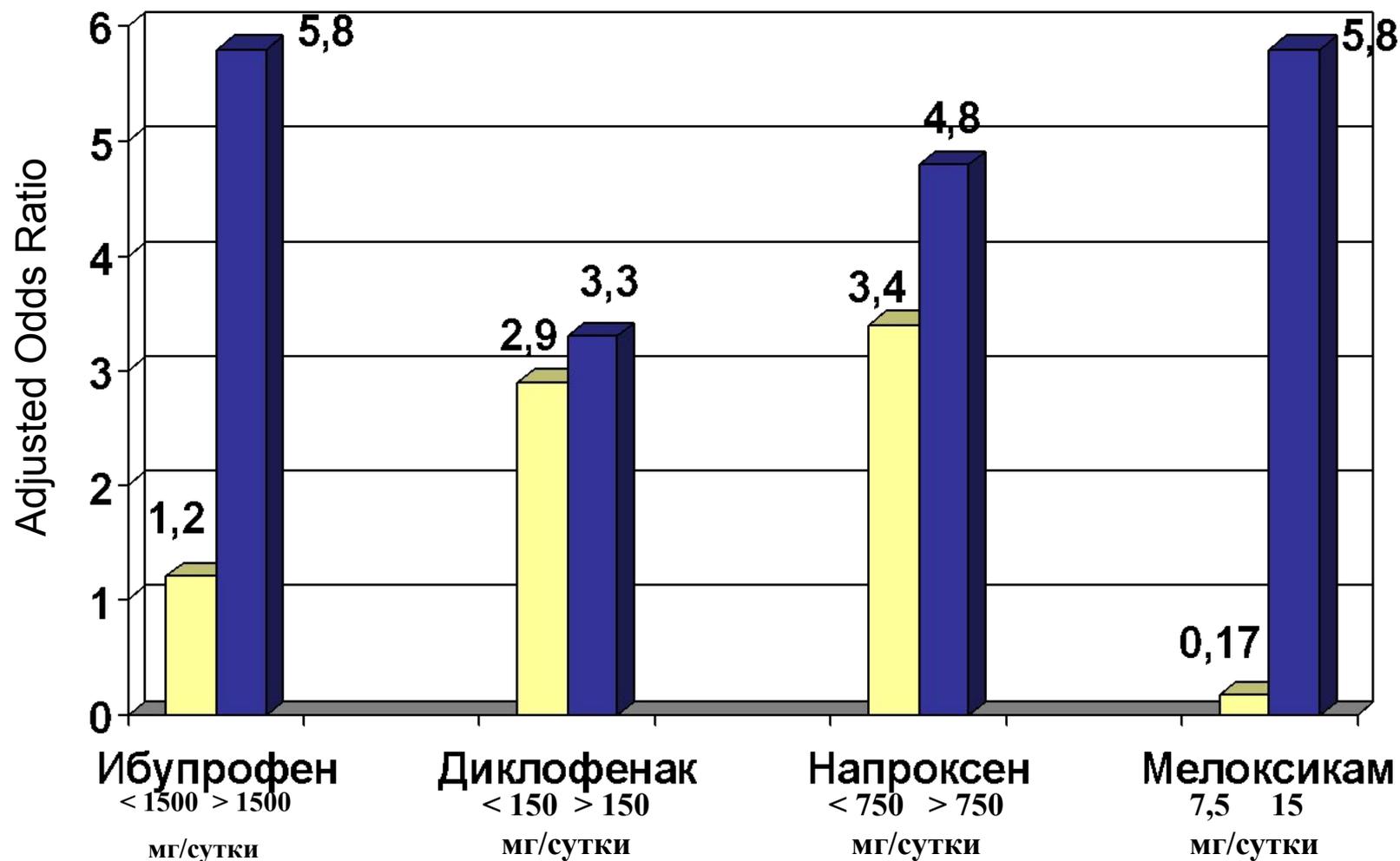


## Традиционные НПВП могут вызывать язву желудка уже через 1 неделю применения



**У 19% пациентов после кратковременного (недельного) приема традиционных НПВП эндоскопически диагностируется развитие язвы желудка**

# Риск осложненных язв при назначении различных доз НПВП – анализ по данным исследований, включающих более 25 тысяч пациентов



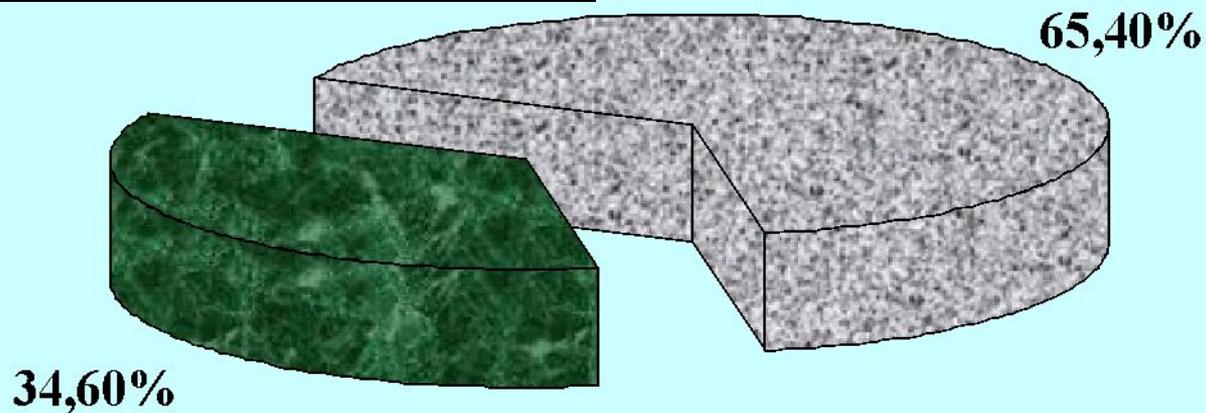
**71% случаев тяжелых  
гастродуоденальных  
кровотечений**

**и перфораций приходится на  
пациентов старше 60 лет,**

**из них 82% заканчиваются летальным  
ИСХОДОМ**

# Доля НПВП-индуцированных ЖКК среди острых ЖК кровотечений

2042 истории болезни за  
Период с 1997 по 2001 гг.



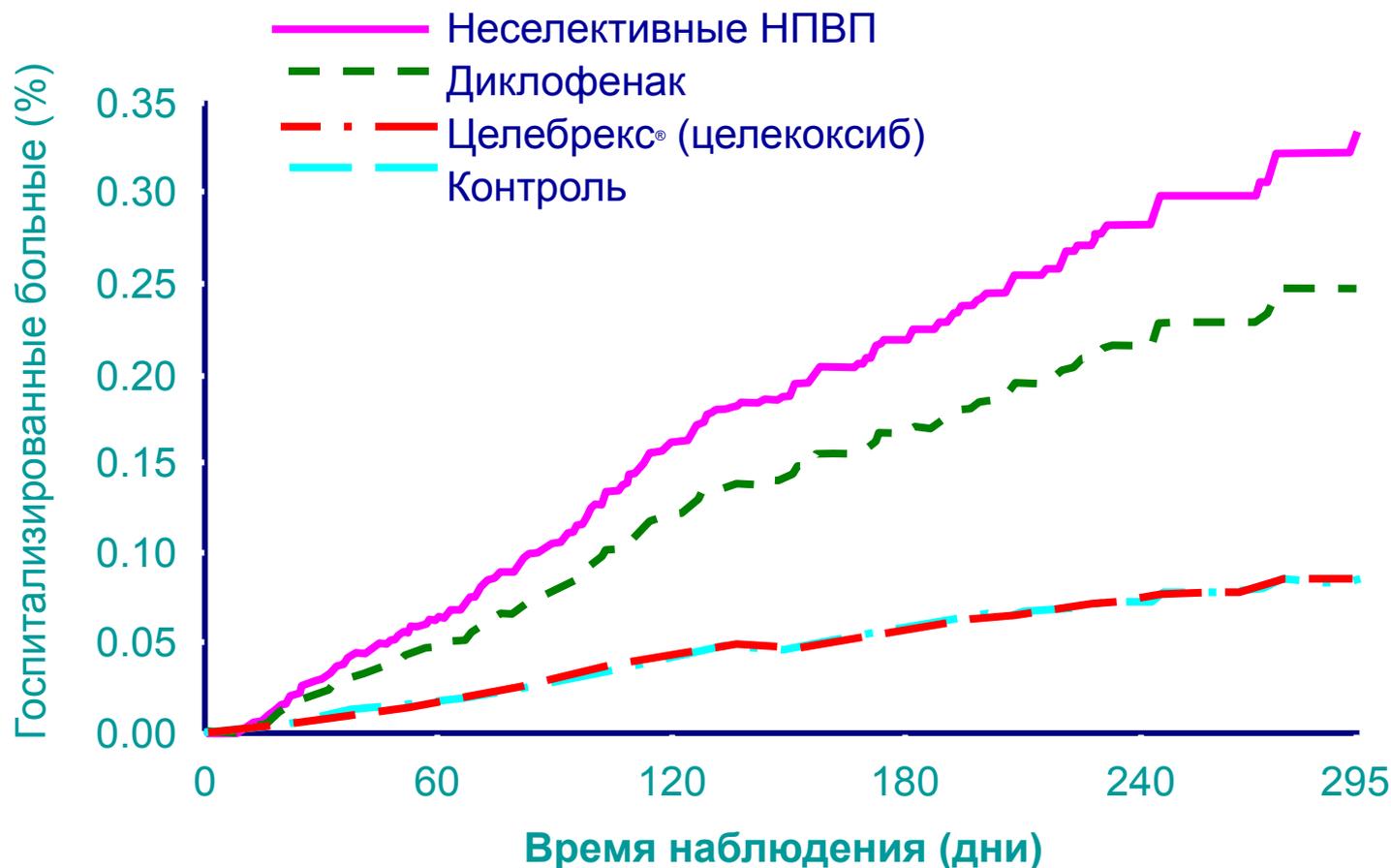
**На фоне НПВП**

# НПВП, принимаемые больными до развития ЖКК

Препарат	% случаев
Аспирин	36,4
Индометацин	20,3
Реопирин	8,1
Флексен	7,5
Пироксикам	7,2
Диклофенак	6,8
Ортофен	6,4
Мовалис	3,4
Кетонал	3,2
Целебрекс	0,7

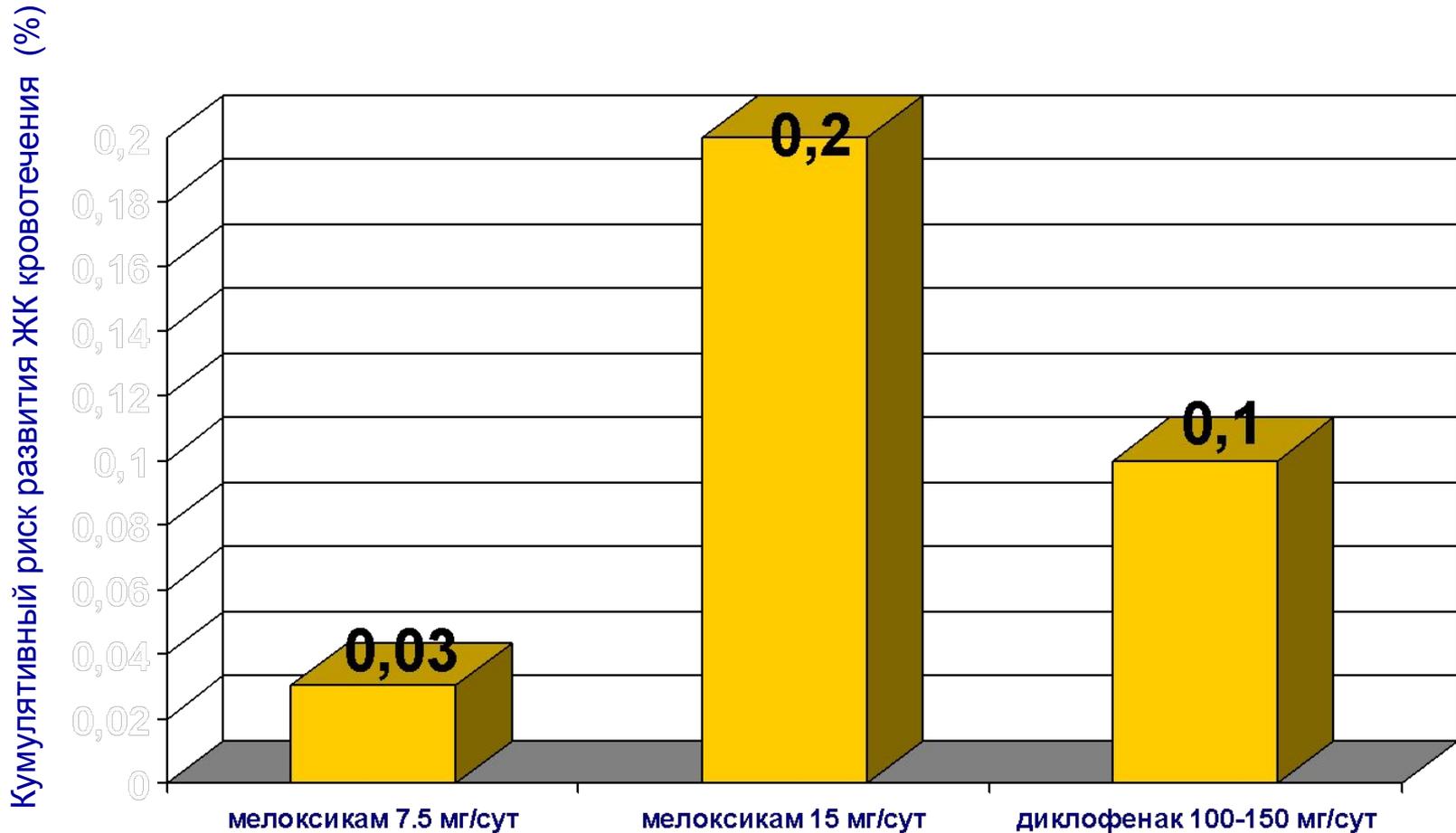
# Целебрекс- безопасность в отношении желудочно-кишечного тракта сравнима с применением плацебо

Частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пожилых больных, получавших лечение НПВП  
ретроспективный анализ 143 969 пациентов в возрасте старше 65 лет



# Преимущественно селективные НПВП: количество ЖК перфораций, обструкций и кровотечений зависит от дозировки

Анализ 28 исследований, включавших 24 196 пациентов



# Частота образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки - 12-я неделя

Целебрекс - Клинические испытания III фазы по безопасности для ЖКТ при РА и ОА

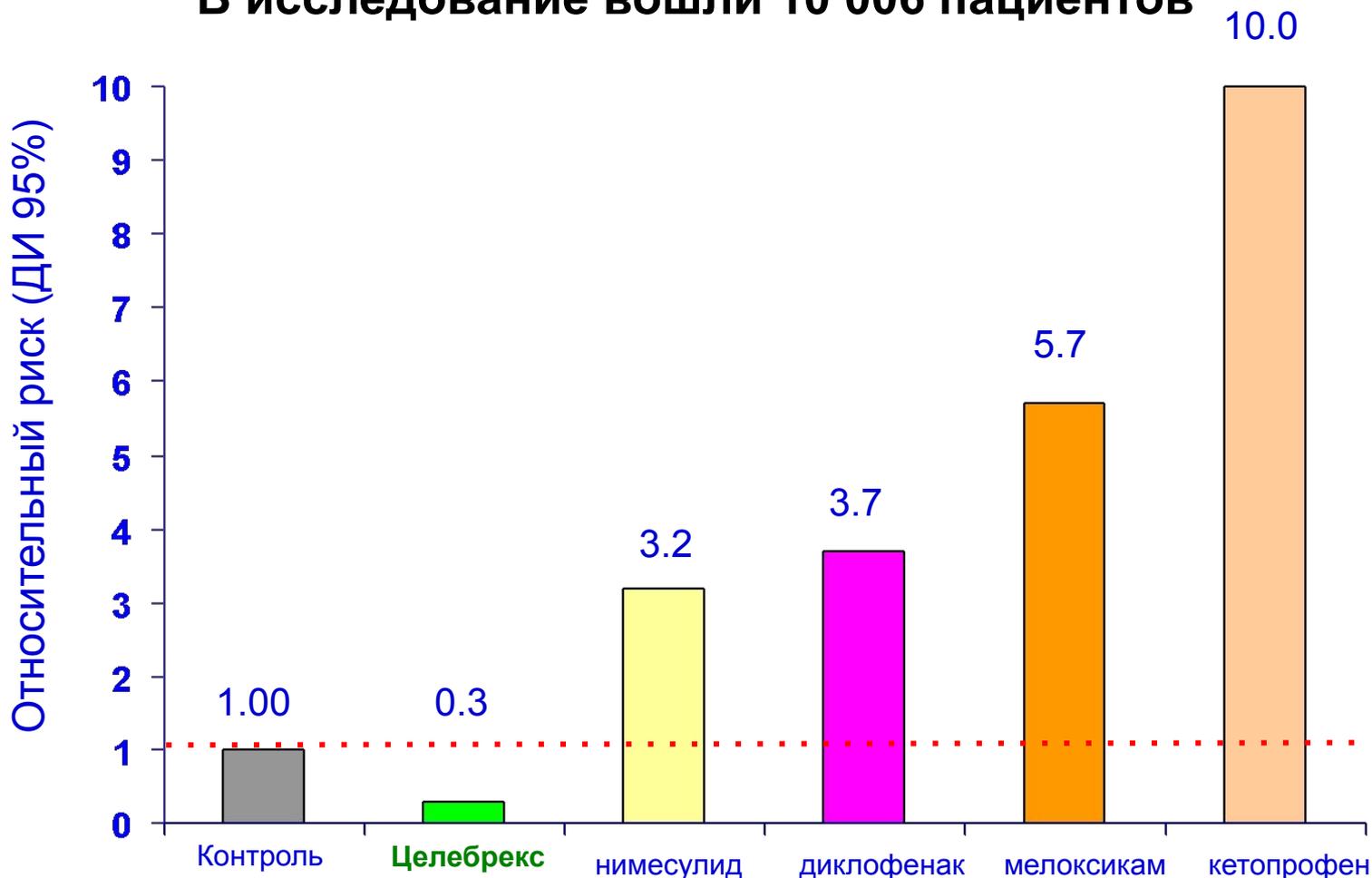


Geis GS et al. *Arthritis & Rheum* 1998; 41 (9) Suppl: 1990A.

Данные в файле: Исследования 021 и 022

# Целебрекс- наибольшая безопасность в отношении желудочно-кишечного тракта среди современных НПВП

В исследование вошли 10 006 пациентов



- У кеторолака риск ЖК кровотечений составляет 24.7

## НПВП-индуцированные гастропатии: общая характеристика патологии

- Развивается в первые 1-3 месяца от начала приема НПВП
- Характер и локализация патологии:  
язвы и эрозии антрального отдела желудка
- Типично несоответствие клинической картины и выраженности эндоскопических изменений («немые язвы»)
- ***Рецидивирующий характер***  
(если язвы и эрозии возникли на фоне приема НПВП, то при продолжении приема этих препаратов они неуклонно рецидивируют)

# «Первичная» профилактика (первое назначение НПВП)

- Назначение селективных ЦОГ-2 ингибиторов больным с факторами риска гастропатий
- Проведение ЭГДС через 1-3 месяца от начала приема НПВП у больных с факторами риска развития гастропатий
- Проведение ЭГДС перед назначением НПВП у всех больных с язвенным анамнезом: при выявлении язвы — лечение по стандартам язвенной болезни
- Проведение медикаментозной профилактики у больных с высоким риском развития осложнений или при сочетании факторов риска гастропатий

# Медикаментозная профилактика рецидивов

- При патологии, локализованной в желудке -ИПП (омепразол 20 мг/сутки или лансопразол 30 мг/сутки). При неэффективности – Мизопростол 400 мкг/сутки
- При патологии, локализованной в ДПК – ИПП или H<sub>2</sub>-блокаторы (ранитидин 150 мг/сутки или омепразол 20 мг/сутки)

Примечание: медикаментозная профилактика должна продолжаться в течение всего периода приема НПВП

# Поражение почек

- Все неселективные НПВП вызывают повреждения интерстиция почек – по патолого-анатомическим данным у больных РА интерстициальный нефрит в 67%-100% случаев
- Подавление простагландинов в ткани почек – повышение АД, отеки, снижение клубочковой фильтрации

# НПВП-индуцированная гепатопатия

Одним из наиболее гепатотоксичных НПВП является диклофенак.

В 1995 г. FDA представило данные о 180 случаях тяжелых гепатотоксичных реакций, связанных с этим препаратом  
(Banks A., et al. *Hepatology*, 1995, 22, 820-870)

# НПВП-индуцированная гепатопатия

*Преимущественно селективные ЦОГ-2 ингибиторы так же могут негативно влиять на печень.*

Есть единичные сообщения о тяжелых гепатотоксических реакциях на фоне приема Мелоксикама (Бельгия, 1999 г.; Англия, 2000 г.);

В исследовании MELISSA (мелоксикам 7.5 мг vs. диклофенак 100 мг, 4635 и 4688 б-х) повышение трансаминаз было отмечено: АЛТ у 3.4% и 9.3%, АСТ у 2.5% и 4.2%

**Зарегистрированные в последние годы случаи тяжелых гепатотоксических реакций (в том числе и с летальным исходом) на нимесулиде вызвали приостановку его продаж в ряде стран (Финляндия, Испания, Израиль, Португалия, Турция)**

## Рекомендации Европейского агентства по исследованиям медицинской продукции (ЕМЕА) по поводу нимесулида для стран Европейского сообщества

- Максимальная доза нимесулида - 200 мг/сутки (в России- 400 мг/сутки)
- В ЕС нимесулид запрещен к применению у детей младше 14 лет ( в России- с 2 лет)

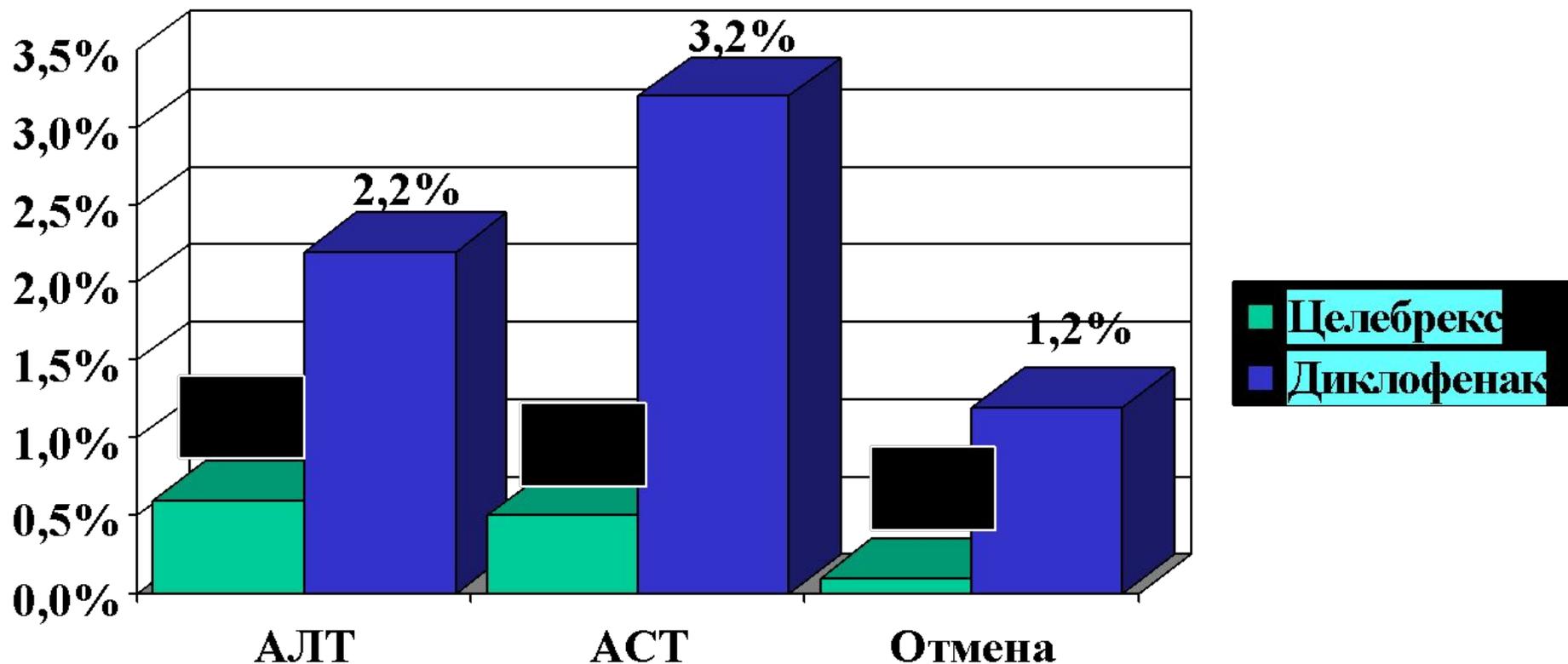
# Основные успехи применения целебрекса

## Доказанное уменьшение гепатопатий

	Плацебо	Целебрекс	Диклофенак
Пограничное повышение функциональных печеночных проб	5%	6%	48%
Повышение АСТ и АЛТ (в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)	0,3%	0,2%	19%

**В исследовании CLASS 3-х и более кратное повышение трансаминаз на фоне приема целебрекса отмечалось значительно реже, чем на фоне приема диклофенака**

### 3-х и более кратное повышение трансаминаз



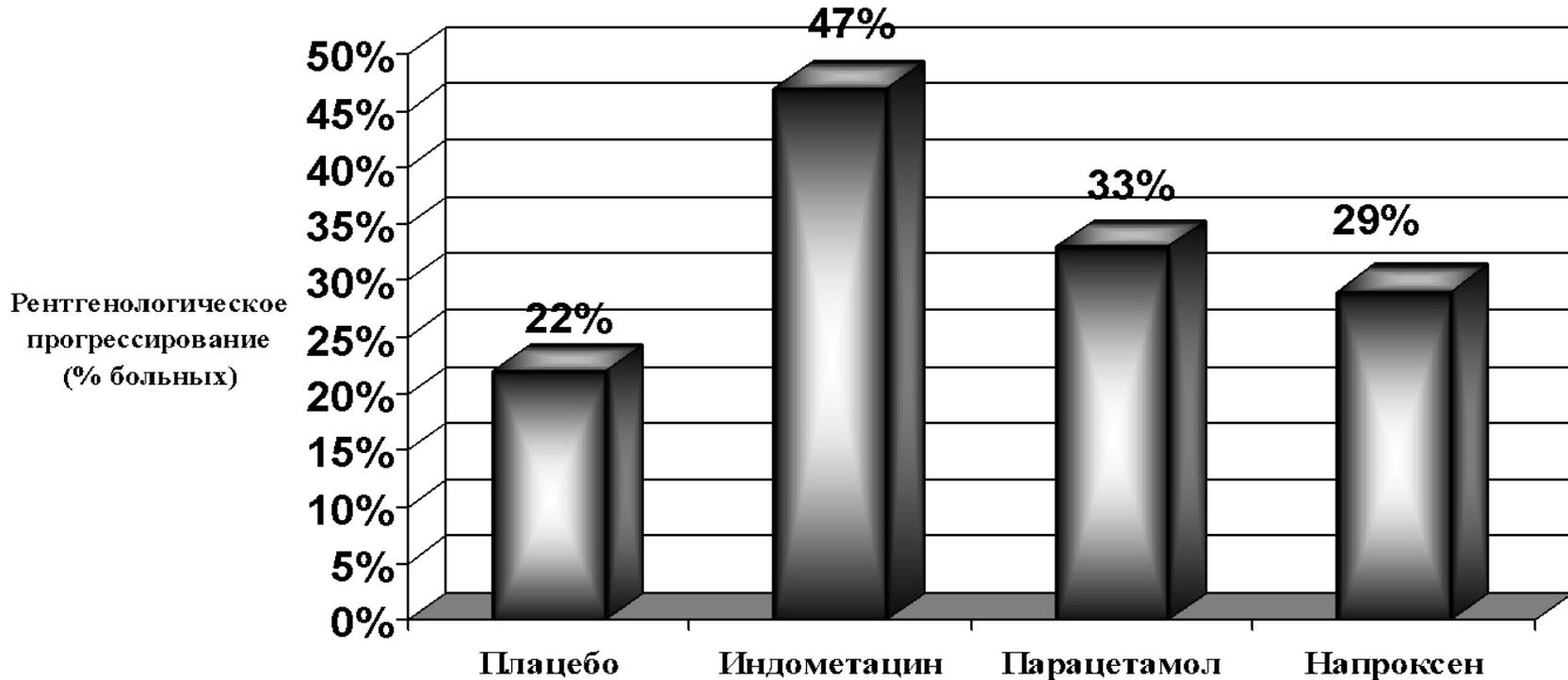
# НПВП-индуцированная гепатопатия: выводы

- Тяжелое поражение печени (цитолиз, холестатический с-м) - редкое осложнение НПВП) - 1 случай на 10 тыс. больных
- **НПВП-индуцированная гепатопатия** носит характер метаболической или иммунологической идиосинкразии.  
**Факторы риска** - пожилой возраст, женский пол, патология гепатобилиарной системы, тяжелые сопутствующие заболевания, сочетанный прием препаратов, влияющих на метаболизм НПВП, генетические аномалии, гипоальбуминемия, гепатотоксические реакции в анамнезе

# Трудный больной

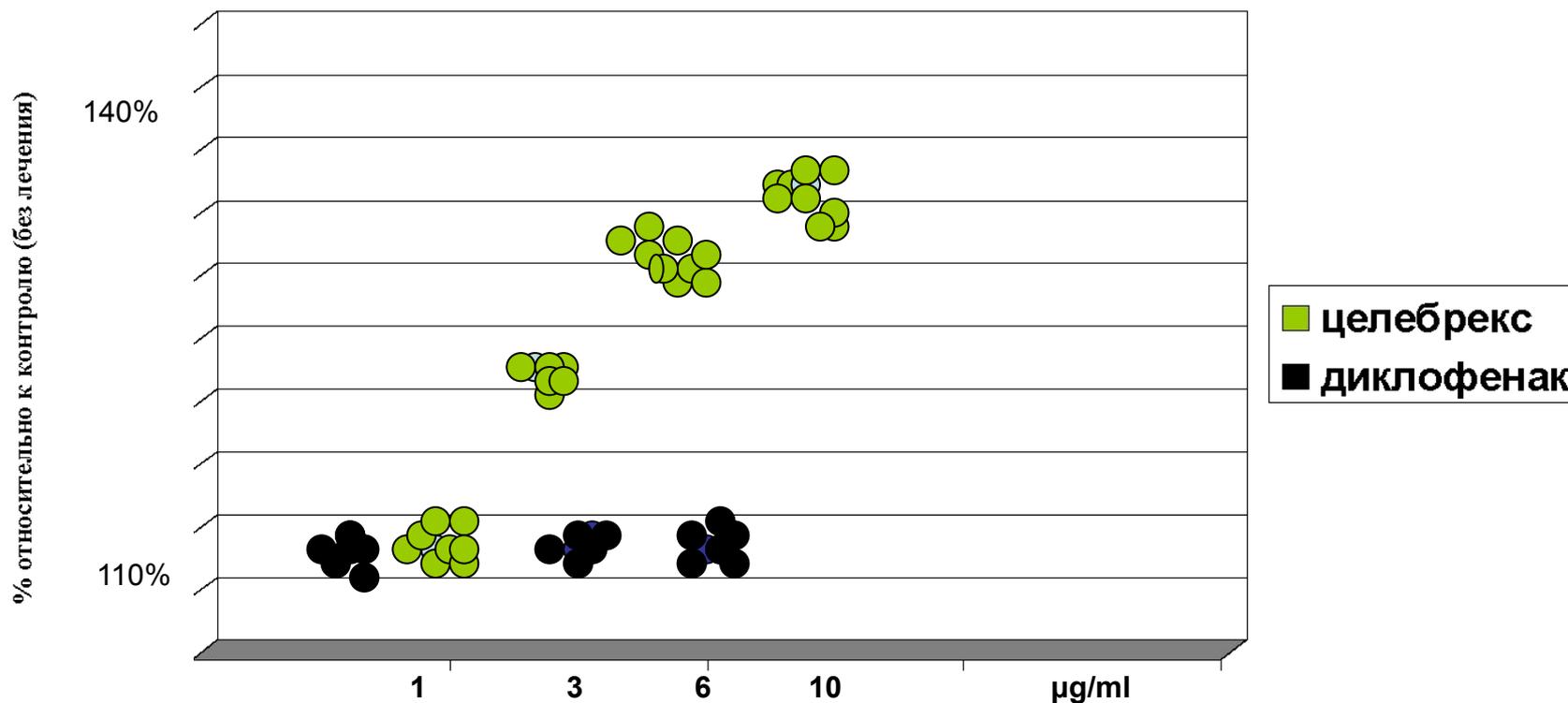
- Пожилой возраст
- Сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия
- Деградация хряща
- Развитие остеопороза

# Отрицательное действие классических НПВП на хрящ [1,2]



1. Haskinsson E.C., Berry H., Gishen P. et.al. "Effects of anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee" J. Rheum., 1995, 22: 1941-1946
2. Rashad S., Revell P., Hemingway A. et.al. "Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis." Lancet, 1989, i: 519-522

# Увеличение образования (<sup>3</sup>H)- молекул протеогликанов на фоне применения целебрекса



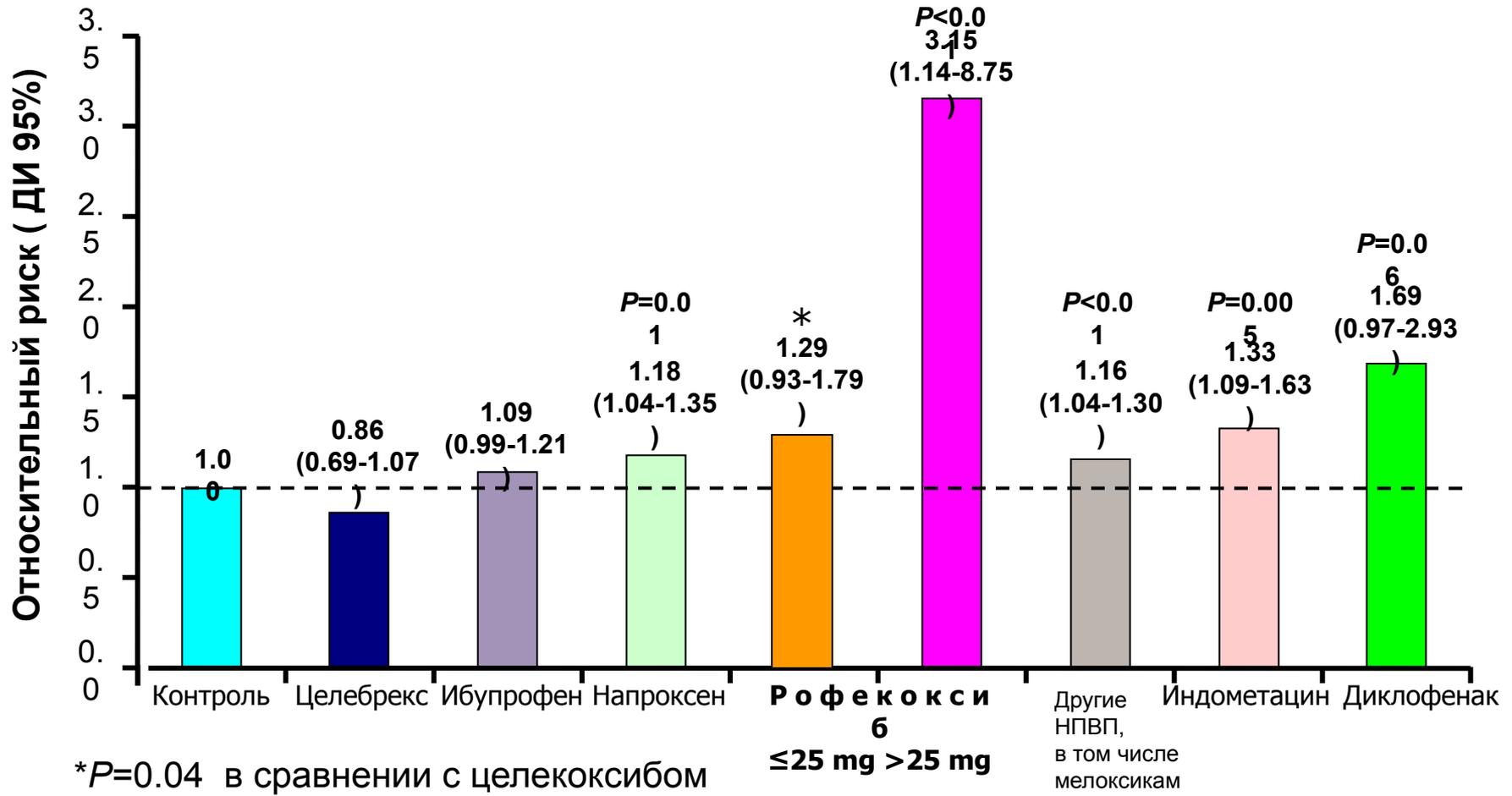
Hajjal H.E.L., Marcelis A., Devogelaer J-P., Manicourt D-H. "Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage." J. Rheum., 2003,30: 2444-2451 (Чичасова Н.В., РМЖ, том 13, №8, 539-543)

# Выводы

- Все НС-НПВП усугубляют течение остеоартроза (особенно индометацин)
- Целебрекс не имеет отрицательного влияния на хрящ, а даже способствует выработке компонентов матрикса хряща хондроцитами
- Целебрекс не усугубляет течения остеопороза

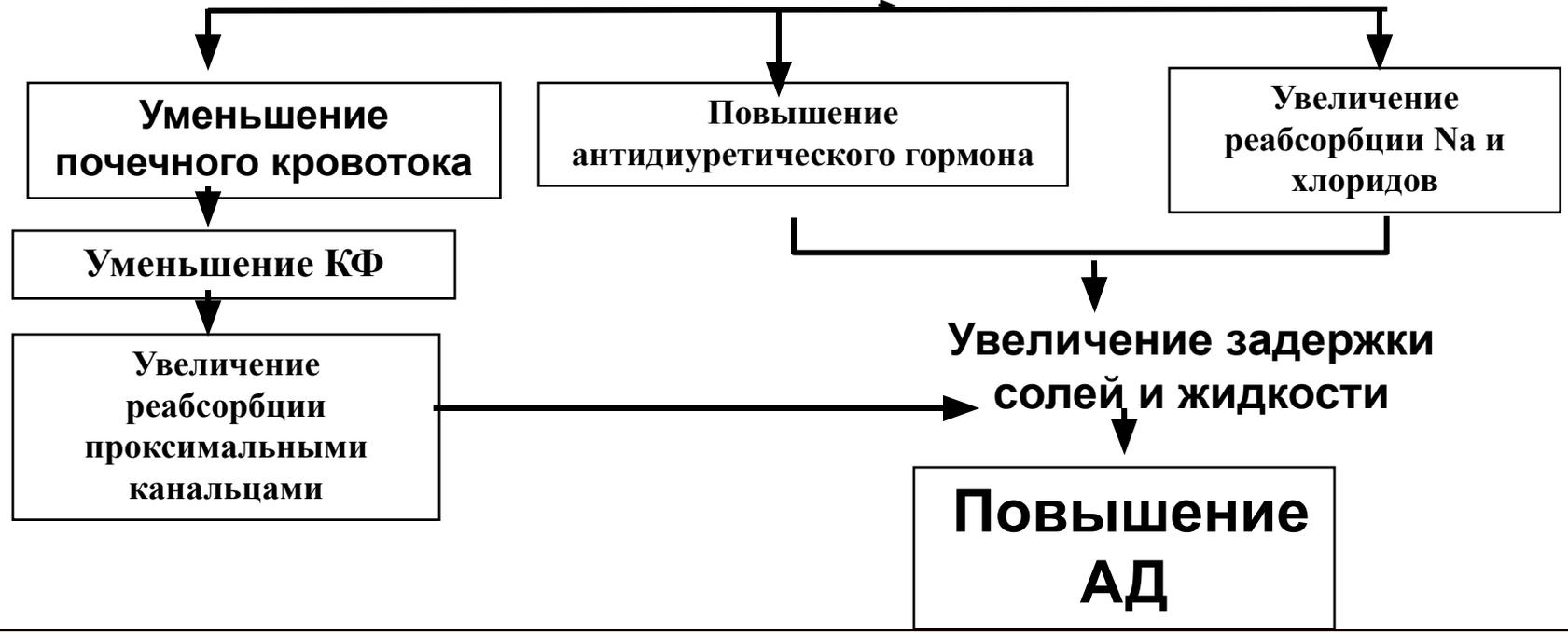
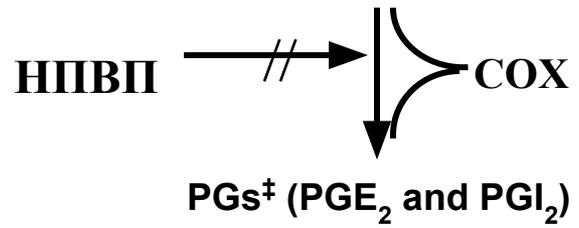
# Риск острого инфаркта или внезапной смерти при применении НПВП

## системный мета-анализ 1 400 000 пациентов



# Как НПВП повышают АД?

Арахидоновая кислота



**Уменьшение эффекта ингибиторов АПФ, АП II, β-блокаторов, диуретиков, но не блокаторов Са каналов**

# НПВП могут дестабилизировать АД и вызывать задержку жидкости

---

- Снижают антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ, антагонистов АТII рецепторов типа I и бета-блокаторов и мочегонных препаратов
- Умеренно повышают АД
- Развитие АГ выявлено в процессе РКИ

## Увеличение АД на 5-6 ммHg :

- Риск кардиоваскулярных осложнений > на **25-30%**
- Риск инсульта > на **50-60%**

# Случаи АГ при испытании целекоксиба



Recommended celecoxib dose for OA: 200 mg OD or 100 mg BID.

Recommended celecoxib dose for RA: 100 to 200 mg BID.

As with all NSAIDs, celecoxib should be used with caution in patients with fluid retention, hypertension, or heart failure. NSAIDs may diminish the effects of ACE inhibitors and can reduce the natriuretic effect of furosemide and thiazides.

\*Pooled hypertension adverse events, as reported by physicians

Data on file (pooled clinical trials). Pharmacia Corporation, Peapack, NJ, USA

# ЦОГ-2 ингибиторы и сердечно-сосудистые заболевания

- Целебрекс не влияет на уровень АД
- Подавляя ЦОГ-2 снижает уровень СРБ, уменьшая повреждение эндотелия
- Уменьшение риска развития/прогрессирования атеросклероза

# Дополнительные эффекты Целебрекса в отношении сердечно-сосудистой системы

- Снижение выраженности оксидативного стресса
- Уменьшение уровня С-реактивного белка
- Улучшение эндотелиальной функции
- Снижение уровня окисления атерогенных липопротеидов низкой плотности

## Последние решения FDA относительно НПВП

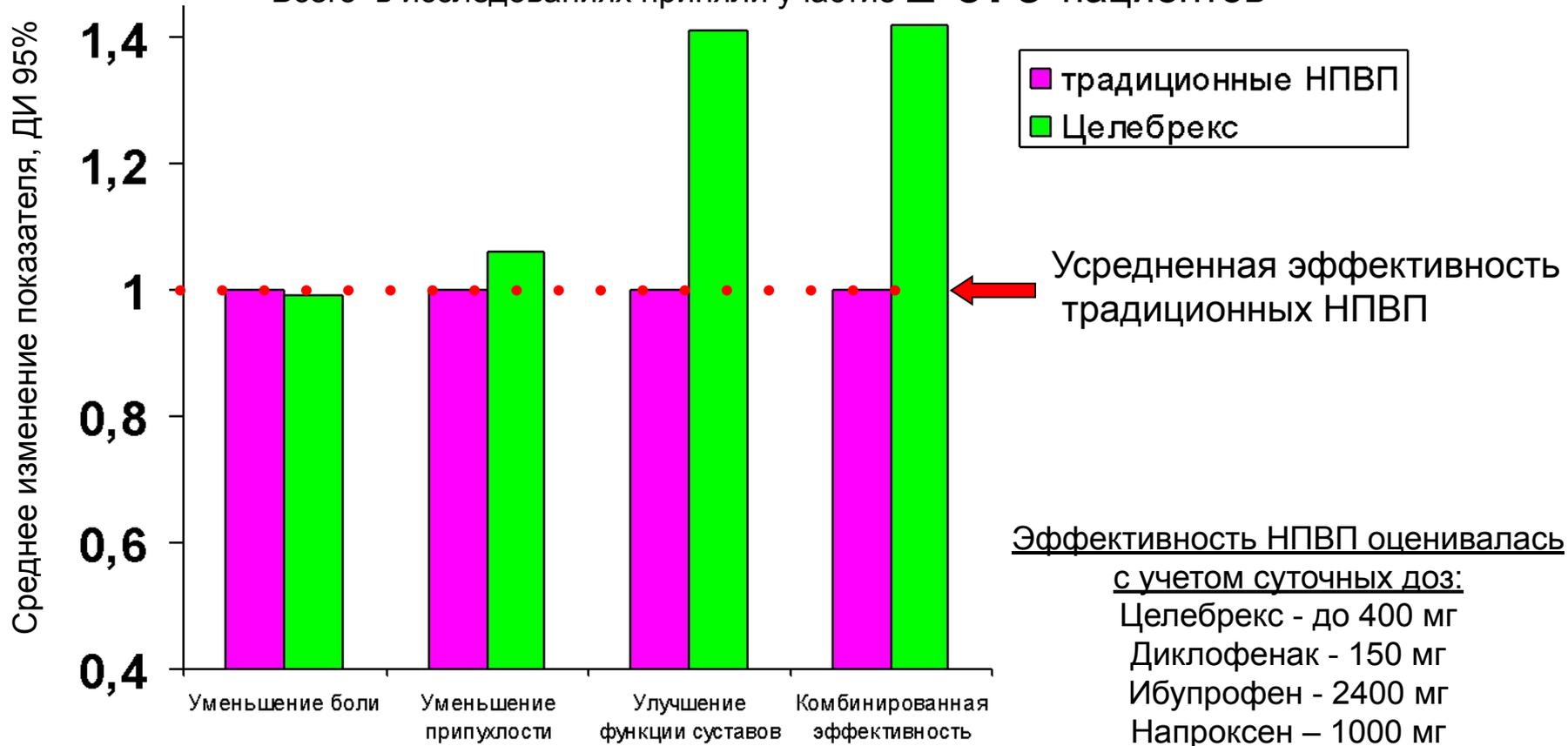
- Увеличение сердечно-сосудистых осложнений признано возможным при применении **всего класса НПВП (исключая низкие дозы аспирина)**
- Рекомендовано добавить дополнительные предупреждения о возможности развития сердечно-сосудистых и ЖКТ осложнений в инструкции всех НПВП, как селективных, так и традиционных, включая безрецептурные формы
- При назначении **всех** НПВП рекомендовано использовать минимально эффективные дозы максимально короткий период времени
- Все производители традиционных НПВП должны предоставить обзор и результаты клинических исследований для последующего анализа и оценки сердечно-сосудистых рисков при приеме НПВП
- Данные решения относятся и к **безрецептурным формам** НПВП

# Эффективность Целебрекса равна эффективности высоких дозировок традиционных (не селективных) НПВП

## При остеоартрозе

Длительность применения НПВП от 12 недель

Всего в исследованиях приняли участие **2 679** пациентов

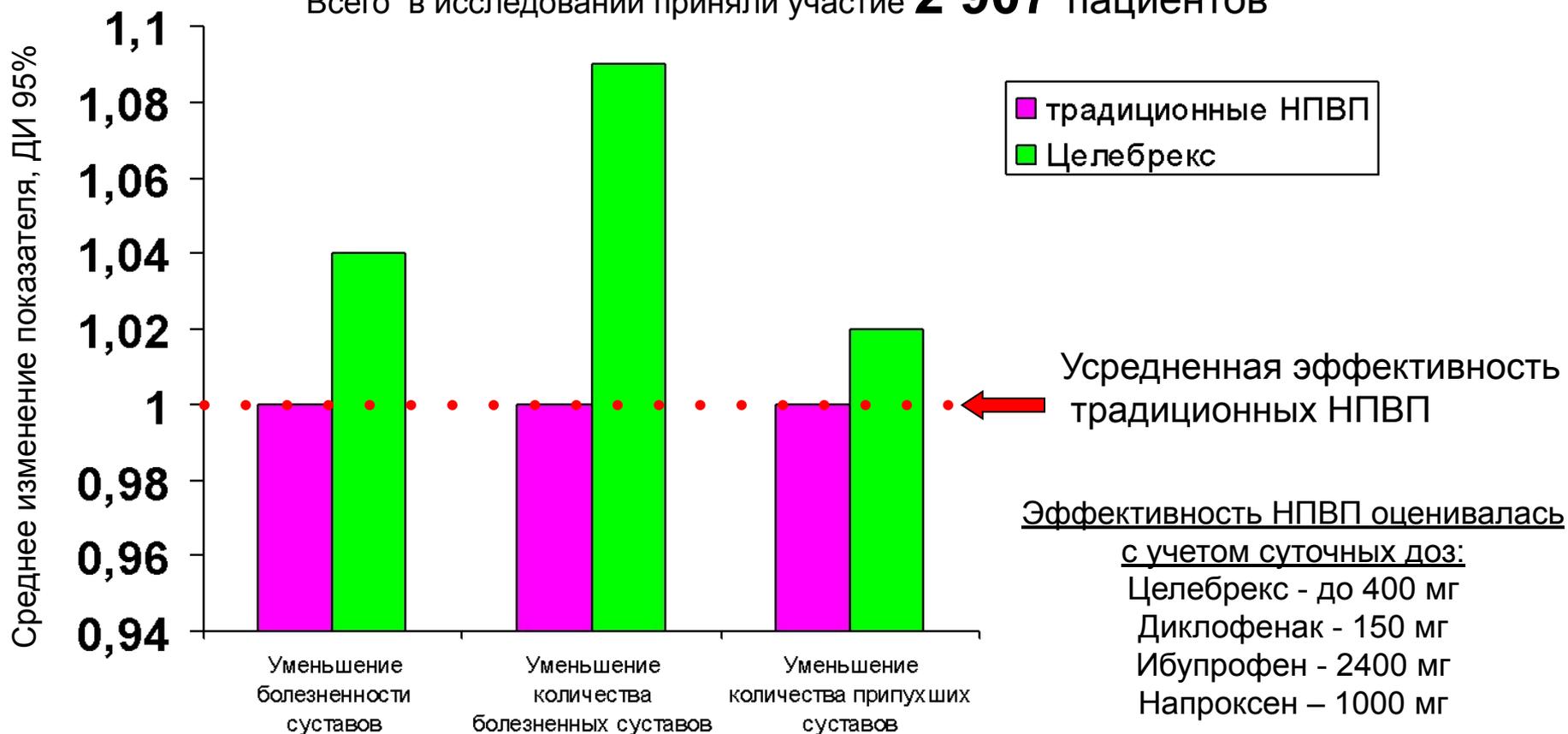


# Эффективность Целебрекса равна эффективности высоких дозировок традиционных НПВП

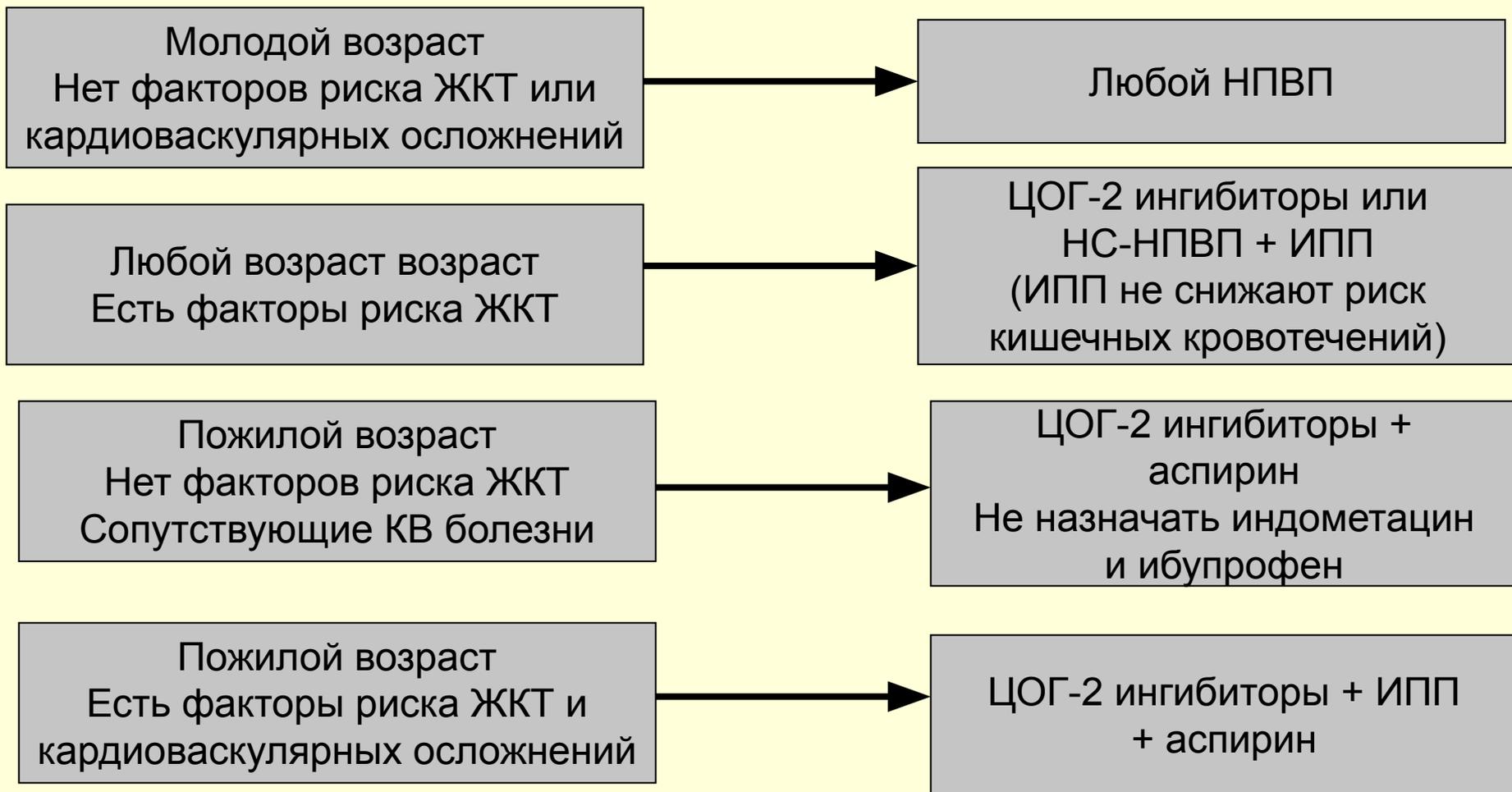
## При ревматоидном артрите

Длительность применения НПВП- от 12 недель

Всего в исследовании приняли участие **2 907** пациентов



# Выбор НПВП



# Тесты для самоконтроля

# Задача №1

Можно ли считать правильным утверждение, что ноцицепция – это процесс восприятия и передачи сигналов, связанных с повреждением тканей.

ДА/НЕТ

# Задача №2

Назовите типы ноцицепторов в зависимости от механизма их возбуждения

А)

Б)

В)

# Задача №3

Укажите восходящие спинальные тракты передачи ноцицептивных сигналов.

А)

Б)

В)

# Задача №4

Назовите основные компоненты боли.

А)

Б)

В)

Г)

# Задача №5

Укажите, какие из перечисленных болевых синдромов относятся к соматогенным (А), нейрогенным (Б) и психогенным (В).

- 1. Послеоперационный болевой синдром*
- 2. Онкологические боли*
- 3. Невралгия тройничного нерва*
- 4. Атипичные лицевые боли*
- 5. Каузалгия*
- 6. Таламические боли*
- 7. Фантомно-болевой синдром*
- 8. Боли при ревматоидном артрите*
- 9. Боли при истерии без соматической патологии*
- 10. Боли при стенокардии*

Проверьте ответы

# Задача №1

Ответ: ДА

# Задача №2

**Ответ:**

А) Механоноцицепторы

Б) Термоноцицепторы

В) Полимодальные ноцицепторы

# Задача №3

Ответ:

- А) Спиноталамический тракт
- Б) Спиноретикулярный
- В) Спinoмезэнцефалический тракт

# Задача №4

**Ответ:**

- А) Сенсорный
- Б) Аффективный
- В) Вегетативный
- Г) Двигательный

# Задача №5

## Ответ:

- А) Послеоперационный болевой синдром
  - Онкологические боли
  - Боли при ревматоидном артрите
  - Боли при стенокардии
- Б) Невралгия тройничного нерва
  - Каузалгии
  - Таламические боли
  - Фантомно - болевой синдром
- В) Атипичные лицевые боли
  - Боли при истерии без соматической патологии