



# Патогенетическая терапия болевого синдрома: безопасность врача и пациента



# Что такое боль?

«Неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующим или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такового повреждения»

*(Международная Ассоциация по Изучению Боли)<sup>3</sup>*



## Острая

длится несколько недель, обычно имеется причинный фактор, проходящая



## Хроническая

длится 3-6 месяцев и дольше, ведет к подавлению физических и социальных функций человека  
*(например, ревматоидный артрит)*

# ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МЕДИАТОРЫ НОЦИЦЕПЦИИ

**- ТКАНЕВЫЕ АЛЛОГЕНЫ, ВЫДЕЛЯЮЩИЕСЯ ВО ВНЕКЛЕТОЧНУЮ СРЕДУ**

**ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ:**

- а. ТУЧНЫХ КЛЕТОК (*ГИСТАМИН, ИОНЫ  $K^+$  и  $H^+$* )
- б. ТРОМБОЦИТОВ (*СЕРОТОНИН, АДФ*)
- в. МАКРОФАГОВ (*ИНТЕРЛЕЙКИНЫ, ФНО, СЕРОТОНИН*)
- г. ЭНДОТЕЛИЯ (*ИНТЕРЛЕЙКИНЫ, ФНО, ЭНДОТЕЛИНЫ, ПРОСТАГЛАНДИНЫ*)

**- АЛЛОГЕНЫ, ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ:**

- а. *БРАДИКИНИН*
- б. *КАЛЛИДИН*

**- АЛЛОГЕНЫ, СЕКРЕТИРУЮЩИЕСЯ ИЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОКОНЧАНИЙ С-АФФЕРЕНТОВ:**

- а. *СУБСТАНЦИЯ P*
- б. *НЕЙРОКИНИН A*
- в. *КАЛЬЦИТОНИН ГЕН-РОДСТВЕННЫЙ ПЕПТИД*

# МНОГОКОМПОНЕНТНОСТЬ БОЛИ



НЕОБХОДИМО ПОМНИТЬ, ЧТО АКТИВНОСТЬ, ВОЗНИКАЮЩАЯ В НОЦИЦЕПТОРАХ ИЛИ В НОЦИЦЕПТИВНЫХ ПУТЯХ ПРИ ПОВРЕЖДАЮЩИХ СТИМУЛАХ, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ БОЛЬЮ, А ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ПРОЦЕСС ОБНАРУЖЕНИЯ И ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА

**Taxonomy Committee of the International Association for the Study of Pain**

КОНЕЧНАЯ ОЦЕНКА (ВОСПРИЯТИЕ И ОСОЗНАНИЕ) НОЦИЦЕПТИВНЫХ СИГНАЛОВ НАШИМ МОЗГОМ В ВИДЕ БОЛЕВОГО ОЩУЩЕНИЯ, ЭМОЦИИ, ПЕРЕЖИВАНИЯ ЗАВИСИТ ОТ МНОЖЕСТВА ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ.

**ОЩУЩЕНИЕ БОЛИ МОЖЕТ ВОЗНИКАТЬ НЕ ТОЛЬКО ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ТКАНИ ИЛИ В УСЛОВИЯХ РИСКА ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНИ, НО ДАЖЕ ПРИ ОТСУТСТВИИ КАКОГО-ЛИБО ПОВРЕЖДЕНИЯ**

**ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЧЕЛОВЕКОМ БОЛЕВОГО ОЩУЩЕНИЯ, ЕГО ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ И ПОВЕДЕНИЕ МОГУТ НЕ КОРРЕЛИРОВАТЬ С ТЯЖЕСТЬЮ ПОВРЕЖДЕНИЯ**

# ТИПЫ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

- ◎ Соматогенные (ноцицептивные)
- ◎ Неврогенные (невропатические)
- ◎ Психогенные (психологической природы)

# СОМАТОГЕННЫЕ БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

Возникают в результате активации ноцицепторов

При:

- Травме
- Ишемии
- воспалении
- Растяжении



тканей



# Соматогенная боль

Обусловлена активностью нервных проводящих путей в ответ на потенциально опасные для повреждения тканей стимулы

Послеоперационная  
боль

Висцеральная  
боль

Посттравматическая боль

Миозиты

Артриты

# 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 АНЕСТЕТИКАМИ
- **ПРЯМОЕ ПОДАВЛЕНИЕ ВОЗБУДИМОСТИ НОЦИЦЕПТИВНЫХ НЕЙРОНОВ**  
АНТАГОНИСТЫ ГЛУТАМАТА И NMDA-РЕЦЕПТОРОВ
- **АКТИВАЦИЯ СТРУКТУР АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ**  
МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СРЕДСТВА: НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛГЕТИКИ, БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ, АНТИДЕПРЕССАНТЫ  
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СРЕДСТВА: РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ, ЧРЕЗКОЖНАЯ ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ
- **СНИЖЕНИЕ БОЛЕЗНЕННОГО НАПРЯЖЕНИЯ МЫШЦ**  
ИГЛОУКАЛЫВАНИЕ, ИНФИЛЬТРАЦИОННЫЕ БЛОКАДЫ МЕСТНЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ, ТОКСИН БОТУЛИЗМА ТИПА А, ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - ведущая группа препаратов для медикаментозной терапии болевого синдрома**

**Более 30 миллионов человек в мире принимают НПВП ежедневно**

**ЕЖЕГОДНО В США ВЫПИСЫВАЕТСЯ БОЛЕЕ 35 000 000 РЕЦЕПТОВ НА НПВП И ПРОДАЕТСЯ БОЛЕЕ МИЛЛИАРДА БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ НПВП**

# Основные лечебные эффекты НПВП

- анальгетический

 *ревматический синдром*

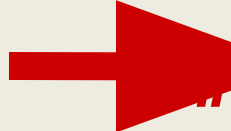
- противовоспалительный

 *местная и системная воспалительная реакция*

- жаропонижающий

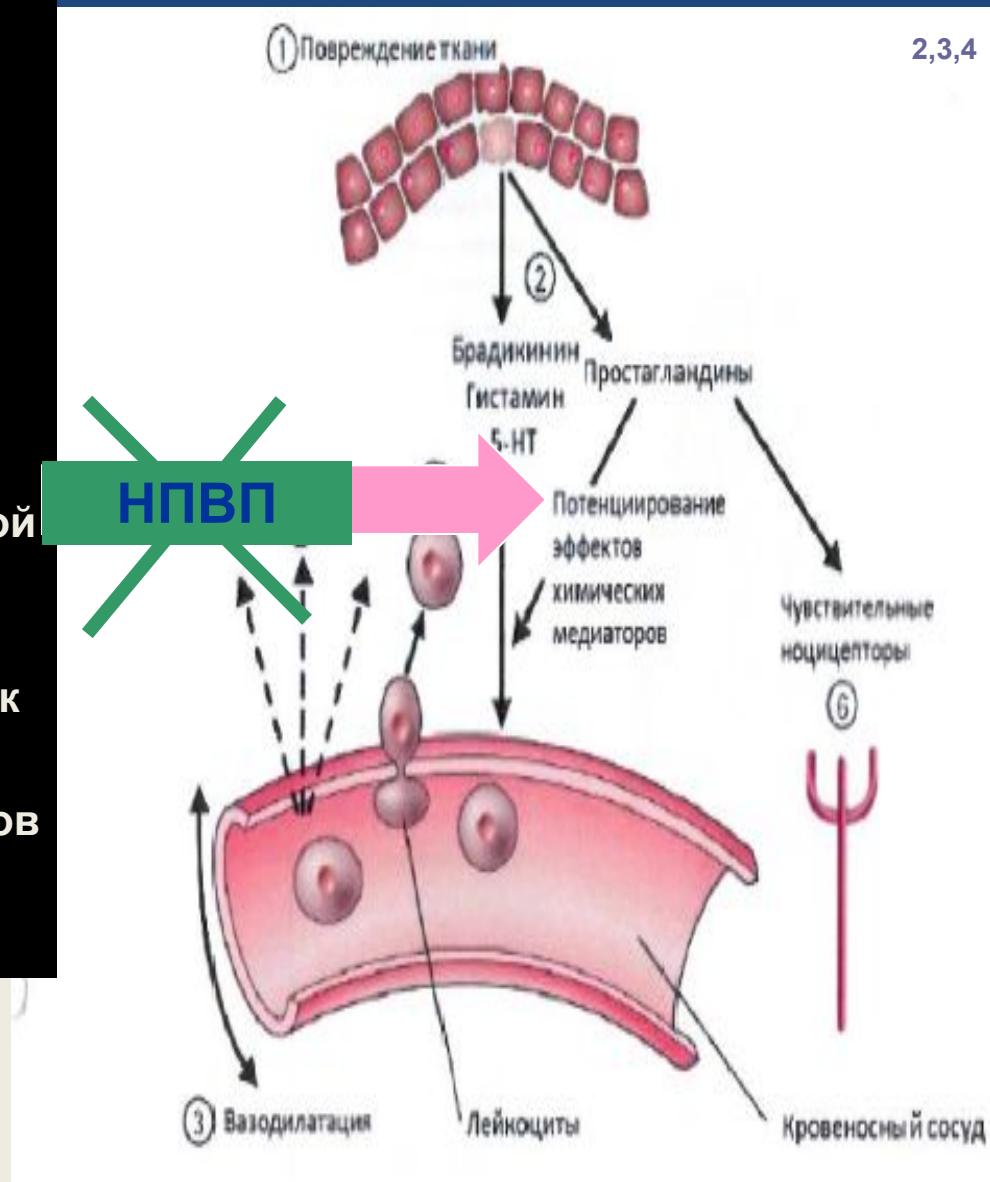
 *лихорадка*

- антиагрегантный

 *тромбокоагуляционный синдром*

# Этапы воспалительного процесса

1. Повреждение ткани
2. Высвобождение химических медиаторов: образование простагландинов происходит под воздействием ЦОГ-1/ЦОГ-2
3. Расширение кровеносных сосудов, приводящее к покраснению и повышению температуры
4. Повышение проницаемости сосудистой стенки, приводящее к экссудации жидкости и к отеку
5. Привлечение воспалительных клеток к месту повреждения
6. Чувствительность болевых рецепторов повышена и химические медиаторы вызывают боль



# Механизм действия традиционных НПВП

ЦОГ-1

фермент циклооксигеназа 1

Постоянно активна.

Отвечает за физиологические реакции.



Желудок  
Кишечник  
Почки  
Тромбоциты



(-)

НПВП

ЦОГ-2

фермент циклооксигеназа 2

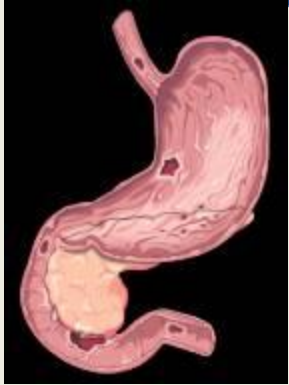
синтезируется при воспалении



Воспаление  
Лихорадка  
Боль



# Побочные эффекты традиционных НПВП



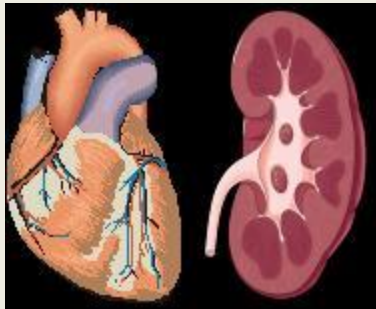
## Желудочно-кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ Кровотечение/перфорация



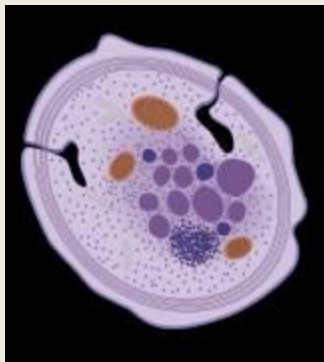
## Печеночные

- ✓ повреждение печеночных клеток



## Кардиоренальные

- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ периферические отеки



## Тромбоцитарные

- ✓ нарушение агрегации
- ✓ повышение риска кровотечения



## Почечные

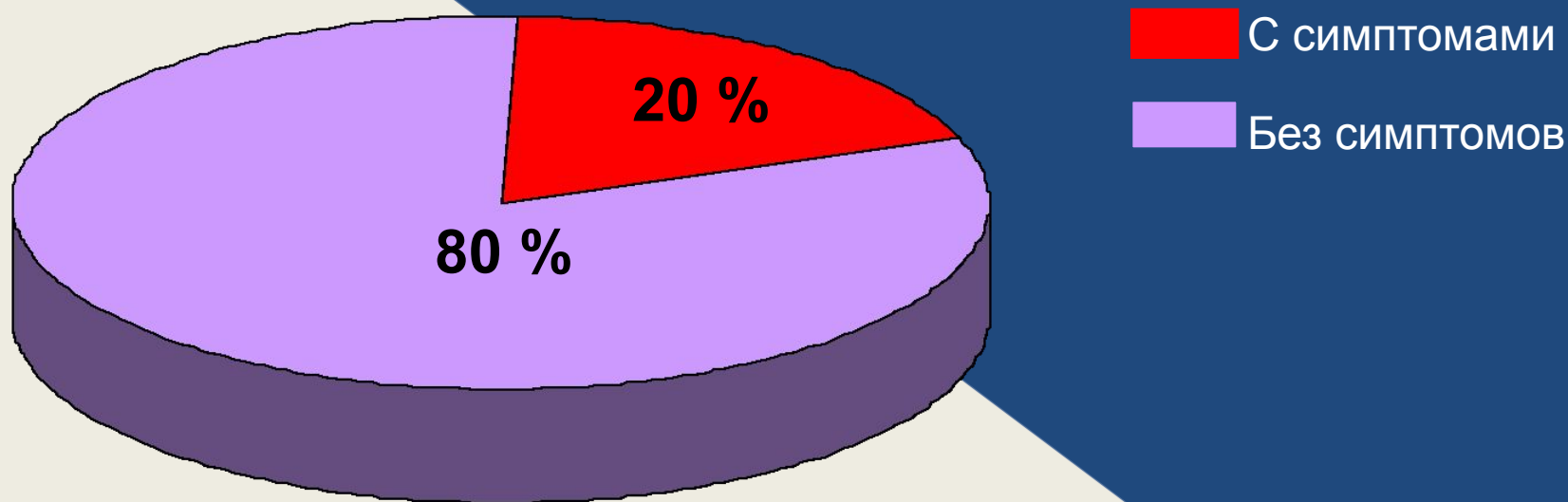
- ✓ Снижение клубочковой фильтрации
- ✓ интерстициальный нефрит

# Риски при приеме НПВП

- Гастропатия
- Энтеропатия
- Гепатотоксичность
- Кардиоваскулярные риски :
  - инфаркты
  - инсульты
  - неконтролируемые подъемы АД
- Нефропатия
- Риск кровотечений любой локализации



**Серьезные осложнения со стороны ЖКТ \*,  
связанные с применением традиционных НПВП,  
у большинства больных (80%) протекают бессимптомно**



\* Кровотечение, перфорация, обструкция пилорического отдела желудка.

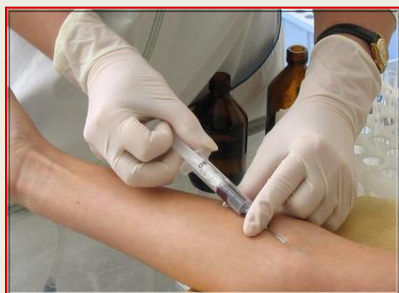


*Пероральный прием*



*"Защищенные" формы*

**НПВП-индуцированное повреждение**



*Парентеральное введение*



*Ректальные суппозитории*

**Сравнительное исследование влияния  
терапии Целекоксибом и комбинации  
Диклофенака с Омепразолом у пациентов  
с Остеоартритом и Ревматоидным  
артритом на риск развития желудочно-  
кишечных осложнений**

**Celecoxib vs Omeprazole aNd Diclofenac  
for At-risk Osteoarthritis and  
Rheumatoid Arthritis Patients:**

**Клиническое исследование  
CONDOR**

# CONDOR

глобальная значимость для всего  
медицинского сообщества!<sup>20,21</sup>



Исследование безопасности на протяжении всего ЖКТ

- Прямое строгое сравнение двух существующих стратегий снижения НПВП- ассоциированного риска

- Исследование демонстрирует клиническую **значимость снижения уровня гемоглобина**, т.к. при кровотечениях в нижних отделах ЖКТ (жизнеугрожающие состояния) могут отсутствовать явные клинические проявления

# CONDOR

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

- ◆ Международное мультицентровое рандомизированное, двойное-слепое исследование
- ◆ 4500 пациентов рандомизировано в
  - группу терапии целекоксиба 200 мг два раза в день или
  - группу комбинации диклофенак SR 75 мг два раза в день плюс омепразол 20 мг раз в день в течение 6 месяцев
- ◆ Проводилось в 196 центрах в 32 странах

# Дизайн исследования CONDOR<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Chan F. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) (published online June 17,2010)

# Пациенты, включенные в исследование CONDOR, имели низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)<sup>1</sup>

- ▶ Пациенты, принимающие аспирин, даже в низких дозах, и пациенты не принимающие аспирин, но нуждающиеся по мнению исследователя в профилактическом приеме низких доз аспирина, исключались из исследования.
- ▶ Кроме того, из исследования исключались следующие категории пациентов:
- Пациенты с ранее диагностированной ИБС (напр., инфаркт миокарда, стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия), атеросклероз периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания (напр., ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака)
  - Пациенты с ранее выполненной операцией реваскуляризации коронарных артерий, церебральных, почечных, периферических артерий и аорты\*
  - Пациенты, которые по мнению исследователя имеют клинически значимые ишемические или другие электрокардиографические изменения.

\*Следует использовать принятые методики расчета рисков. Например, при > 10% 10-летнем риске серьезных ССЗ пациент должен рассматриваться как кандидат на терапию аспирином, если аспирин будет назначен пациента следует исключить из исследования.

<sup>1</sup>Chan F. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) (published online June 17,2010)

# Целекоксиб превосходит комбинацию нсНПВС и ИПП в отношении

## “Клинически значимых осложнений со стороны ЖКТ”

По данным исследования **CONDOR**  
частота клинически значимых ЖК осложнений составила:

- > 0.9% (20/2238) в группе целекоксиба
- > 3.6% (81/2246) в группе диклофенак плюс омепразол
- > Относительный риск **4.32**
  - Достоверно ниже ( $P < 0.0001$ ) у пациентов получавших целекоксиб

**Выводы:**

Целекоксиб превосходит комбинацию нсНПВС и ИПП в отношении “Клинически значимых осложнений со стороны ЖКТ”





«Результаты CONDOR  
должны способствовать  
пересмотру рекомендаций  
по снижению риска ЖКТ - осложнений  
при использовании НПВП»<sup>20,21</sup>

Целебрекс – единственный из НПВП, назначение которого оправдано без гастрокротекторов<sup>2</sup>

**! FDA Предупреждает\***<sup>22</sup>

**о внесении в инструкции по применению ИПП  
(омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол)  
указания о возможном повышении риска переломов бедра,  
запястья или позвоночника при применении этих препаратов!**

\* Май 2010

Chan et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. //The Lancet, Volume 376, Issue 9736, Pages 173 - 179. Каратеев

А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и соавторы. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2009:114-116;  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch>

## Целебрекс – препарат выбора у пациентов с:

- Язвенной болезнью желудка и **12** п.к. в анамнезе.
- гастритом
- энтеропатией (дисбактериозы, анемия)
- патологией печени
- артериальной гипертензией
- получающие аспирин по поводу ССЗ
- перенесшие инфаркты и инсульты
- с нарушением функций почек
- Высоким риском кровотечения (миомы, ПМС)

Выбор Целебрекса – возможность минимизации рисков осложнений.



# Режим дозирования

2  
3  
ЦЕЛЕБРЕКС  
оптимальная доза  
400мг/сут

**Целебрекс можно принимать  
независимо  
от приема пищи**



→ **Остеоартроз<sup>#</sup>**

200 мг в сутки (за 1 или 2 приема)<sup>#</sup>

\* Отмечена безопасность приема доз до 800 мг в сутки при терапии ревматоидного артрита и остеоартроза.

# Целебрекс

## Сроки терапии.

Определяются характером патологического процесса.

Минимальный – **5-7** дней.

Максимально безопасный (подтвержденный исследованиями) – **33** месяца.

Возможен однократный прием **400** мг.

Целебрекс -

самый безопасный из всех эффективных



# БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ !

- Жизнь пациента в руках врача
- Задумайтесь о выборе НПВС