

ТИПЫ БОЛИ И ПРИЧИНЫ ЕЕ РАЗВИТИЯ

<i>Типы боли</i>	<i>Причины развития</i>
<i>Соматическая</i>	Поражение мягких тканей, костей, мышечный спазм
<i>Висцеральная</i>	Поражение паренхиматозных и полых органов, перерастяжение, канцероматоз серозных оболочек, асцит, гидроторакс, запоры
<i>Нейропатическая</i>	Повреждение (сдавление) нервных структур

Наиболее частые случаи боли:

- Головная боль
- Боль, связанная с патологией суставно-мышечного аппарата
- Зубная боль
- Дисменоррея

Определение "боль"

охватывает:

- болезнетворный стимул, сообщающий о происшедшем или предстоящем повреждении тканей,
- личное, индивидуальное восприятие вредоносного фактора,
- комплекс ответов, направленных на защиту организма от болезнетворного фактора,
- категорию опыта, основанного на множестве событий, сопровождающихся сенсорными и эмоциональными состояниями.

Нестероидные противовоспалительные средства: основные эффекты

- Противовоспалительный
- Жаропонижающий
- Анальгетический

- Антиагрегантный

Фармакологические свойства НПВС зависят от:

- их рН
- способности связывания с белком
- периодом полувыведения
- селективности к изоферментам ЦОГ
- времени связывания с ЦОГ
-

Классификация НПВС

I. Производные кислот

Арилкарбоновые кислоты:

Производные салициловой кислоты: аспирин, салициламид, дифлунисал, трисалицилат, бенорилат, салицилат натрия.

Производные антраниловой кислоты (фенаматы): флуфенамовая кислота, мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, нифлумовая кислота, толфенамовая кислота.

Арилалкановые кислоты:

Производные арилуксусной кислоты: диклофенак, фенклофенак, алклофенак, фентиазак, гетероарилуксусная кислота, толметин, зомепирак, клоперак, кеторолак, триметамин.

Индол/инденуксусные кислоты: индометацин, сулиндак, этодолак, ацетеметацин.

Производные арилпропионовой кислоты: ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен, напроксен, оксапрозин, фенпрофен, фенбуфен, супрофен, индопрофен, тиапрофеновая кислота, беноксапрофен, пирпрофен.

Производные эноликовой кислоты:

Пиразолидиндионы: фенилбутазон, оксифенилбутазон, азапропазон, фенпразон.

Оксикамы: пироксикам, изоксикам, судоксикам, теноксикам, мелоксикам.

II. Некислотные производные

Проквазон, триамид, буфексамак, эпипразол, набуметон, флурпроквазон, флуфизон, тиноридин, колхицин.

III. Комбинированные препараты

Артротек (диклофенак+мизопростол)

Амбене (фенилбутазон+дексаметазон)

Аспифат (аспирин+сукральфат) и др.

Побочные эффекты НПВС

- Гастротоксичность
- эрозивно-язвенное поражение других отделов ЖКТ
- влияние на ЦНС (салицилаты, индометацин)
- гематологические нарушения (агранулоцитоз, панцитопения и тромбоцитопения)
- нефротоксичность
- «аспириновая астма»
- синдром Рея
- гепатотоксичность
- кожные побочные реакции
-

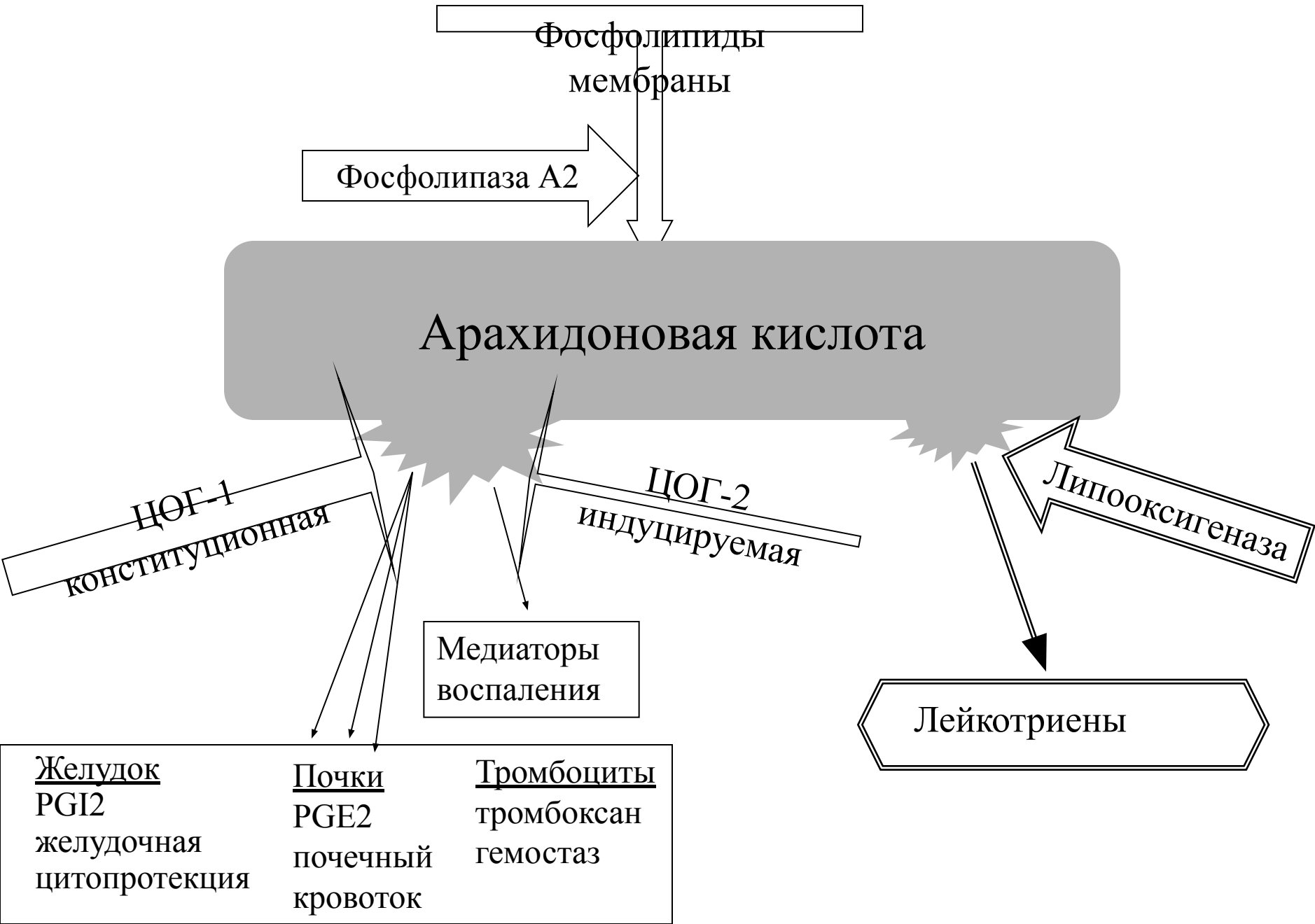
Применение НПВС

- Воспалительно-дегенеративные заболевания суставов и позвоночника и подагра
- Болевой синдром различной этиологии
- Мигрень простагландинового генеза
- Лихорадка
- Профилактика ИМ и инсульта
- Дисменорея
- Химиопрофилактика рака (?)
- Профилактика атеросклероза (?)
- Профилактика болезни Альцгеймера (?)
-

Факторы риска развития нестероидной гастропатии

- возраст старше 65 лет
- язвенная болезнь в анамнезе
- большие дозы и/или одновременный прием нескольких НПВС
- сопутствующая терапия глюкокортикостероидами
- продолжительность терапии
- наличие заболевания, требующего длительного приема НПВС
- ревматоидный артрит
- женский пол
- курение
- прием алкоголя
- наличие *H. pylori*

Современная циклооксигеназная концепция



Синдром Рея - острая печеночная энцефалопатия

- острое и внезапное повышение температуры тела
- нервно-психические расстройства
- признаки метаболического ацидоза
- повышение внутричерепного давления
- нарушение дыхания и затем сознания
- нарушение функции печени
- азотемия

Возникает обычно через 4-5 дней от начала лечения в обычных дозах у лиц, которые принимали препарат по поводу вирусных заболеваний, характеризующихся склонностью к геморрагическому диатезу, например оспы, гриппоподобных заболеваний, кори и др.

Характерна высокая летальность (по некоторым данным до 28%)

Пути преодоления гастротоксичности без отмены НПВП

- терапия гастроцитопротекторами и антацидами на фоне терапии НПВП

сукральфат, Де-нол, маалокс, альмагель, мизопростол

- терапия препаратами, блокирующими синтез соляной кислоты в желудке

ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы

- применение специальных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты для антиагрегантной терапии

энтеросолюбильные формы аспирина - тромбо-АСС

таблетки, содержащие кислотный буфер – Кардиомагнил

- при необходимости длительной терапии применение НПВП с наиболее коротким периодом полувыведения и наибольшим сродством к ЦОГ-2

ибупрофен, лорноксикам

- при необходимости длительной терапии применение селективных ингибиторов ЦОГ2

нимесулид, мелоксикам, целекоксиб

История развития НПВС

200 В.С.	Греческий врач Гиппократ предписывает кору, и листья ивы (богатые салицином) при боли и лихорадке.
100 A.D.	Листья ивы упомянуты в записях греческого хирурга Диоскоридеса.
200 A.D.	Листья ивы описаны в записях римлян Плиния Старший и Галена.
1832	Немецкий химик экспериментирует с салицином и синтезирует салициловую кислоту.
1897	Феликс Хоффманн, химик из Bayer (Германия), синтезирует устойчивую форму ацетилсалициловой кислоты в виде порошка, который облегчает проявления ревматизма у его отца. Состав позже становится активным компонентом в аспирине, названном - "a" acetyl, "spir" spirea - салицил) и "in", из медикаментов. растение (которое содержит общий суффикс для
1899	Bayer распространяет порошок аспирина по врачам, для использования у их пациентов. И
1900	Bayer представляет впервые в аспирин в водорастворимых таблетках - первое лекарство, которое будет в этой форме.
1915	Аспирин становится доступным без рецепта.
1948	Калифорниец Lawrence Craven, врач общей практики, обращает внимание на 400 пациентов, которым он регулярно рекомендует всем пациентам и коллегам "таблетку аспирина ежедневно" для снижения риска развития ишемической болезни.
1980	FDA одобряет использование аспирина, для снижения риска инсульта после преходящих ишемических атак.
1982	Британский фармаколог John R. Vane основному механизма действия аспирина. Он выдвигает, что действие ацетилсалициловой кислоты обусловлено блокированием синтеза простагландинов. (преодолеет к Нобелевской премии за открытие)
1985	FDA одобряет раннее использование аспирина для профилактики инфаркта миокарда у пациентов, имеющих ранее ИМ или несравнимо острое ИМ.
1996	FDA

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)

- профилактика инфаркта миокарда и инсульта
- безрецептурное жаропонижающее средство и анальгетик для взрослых

Ибупрофен

- универсальный безрецептурный анальгетик
- адьювантная терапия в ревматологии

Нобелевская премия 1982 г.



- Сэр Джон Вейн открыл циклооксигеназный механизм действия нестероидных противовоспалительных средств

При выборе НПВС для лечения больного остеоартритом врач должен учесть следующие важные моменты:

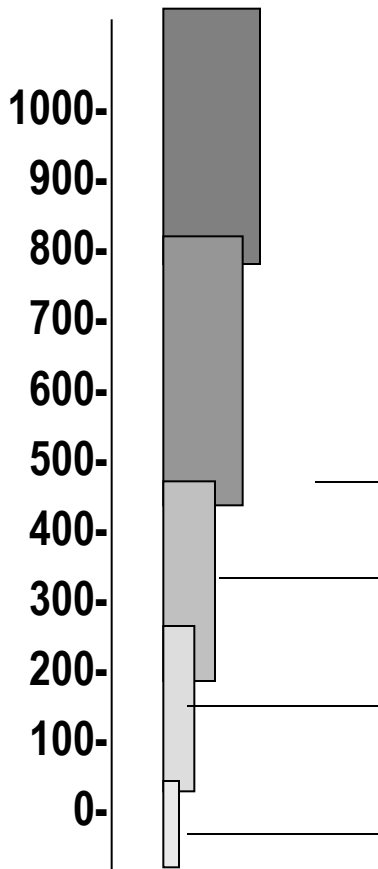
1. Влияние НПВС на ЖКТ
2. Влияние НПВС на суставной хрящ
3. Необходимость и возможность длительного приема НПВС
4. Возможности улучшения эффективности и переносимости НПВП

НПВП, наиболее часто применяющиеся для симптоматического лечения остеоартрита

Группа, Препарат	Средние дозы, мг/сут
Производные арилпропионовой кислоты:	
Ибупрофен)	800 – 1600
Флорбипрофен	200
Напроксен	500 – 1000
Кетопрофен	150 – 300
Тиапрофеновая кислота	600
Производные арилуксусной кислоты:	
Диклофенак	100 – 150
Оксикамы:	
Пироксикам	20 – 40
Мелоксикам	7,5-15
Производные индолуксусной кислоты:	
Индометацин	100 – 150

Зависимость основных и побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты от концентрации салицилата в плазме

Уровень салицилата в плазме



Клинические эффекты

Побочные эффекты

Интоксикация

Почечная и дыхательная недостаточность

Нарушения сердечной деятельности

Кома

Метаболические и неврологические нарушения

Ревматическая лихорадка

Гипервентиляция центрального происхождения, тошнота, рвота

Противовоспалительный диапазон

Нарушение слуха, звон в ушах, головная боль, головокружение

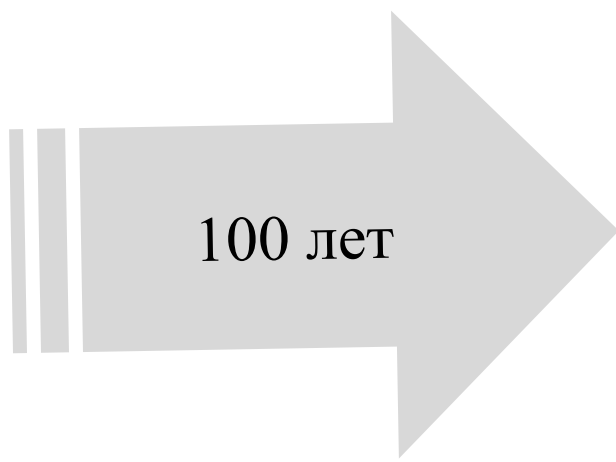
Болеутоляющий, антипиретический и антитромбоцитарные диапазоны

Нестероидная гастропатия и ЖКК, реакции гиперчувствительности, нарушения гемостаза

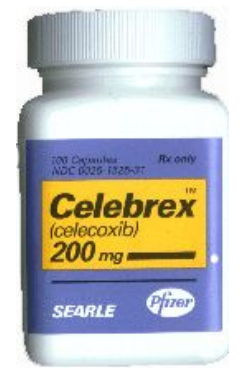
Сравнительная характеристика ЦОГ-1 и ЦОГ-2

(по De Witt D. et al., 1993)

Параметры	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Регуляция	Общая	Локальная
Молекулярная масса	70 кД	70 кД
Ген	22 кб (11 экзонов)	8,3 кб (10 экзонов)
Выраженность экспрессии	Увеличение в 2-4 раза	Увеличение в 8-10 раз
Тканевая экспрессия	Тромбоциты, эндотелиальные клетки сосудов, желудок, почки и др. ткани	Предстательная железа, мозг, активированные моноциты, синовиоциты, фибробласты
Эффект глюкокортикоидов	Отсутствует	Выраженное подавление экспрессии
Предполагаемая роль фермента	Синтез простагландинов, регулирующих физиологические функции желудка, почек и сосудов	Синтез простагландинов, участвующих в развитии воспаления, контроле клеточного деления

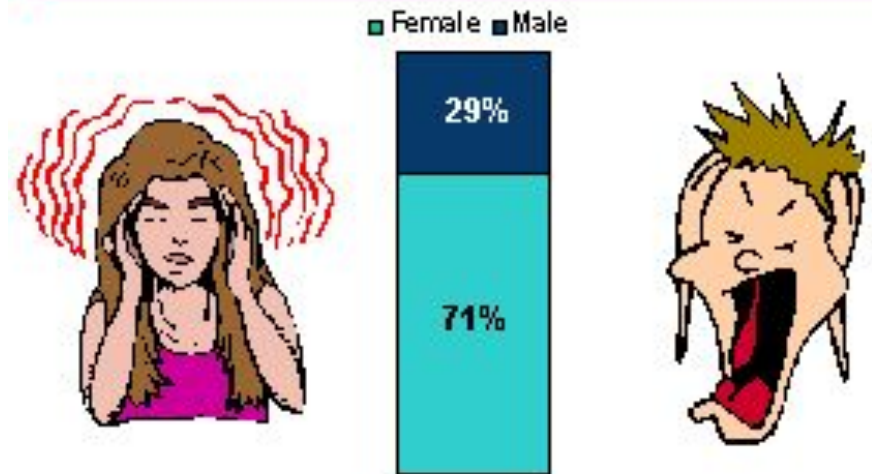


100 лет



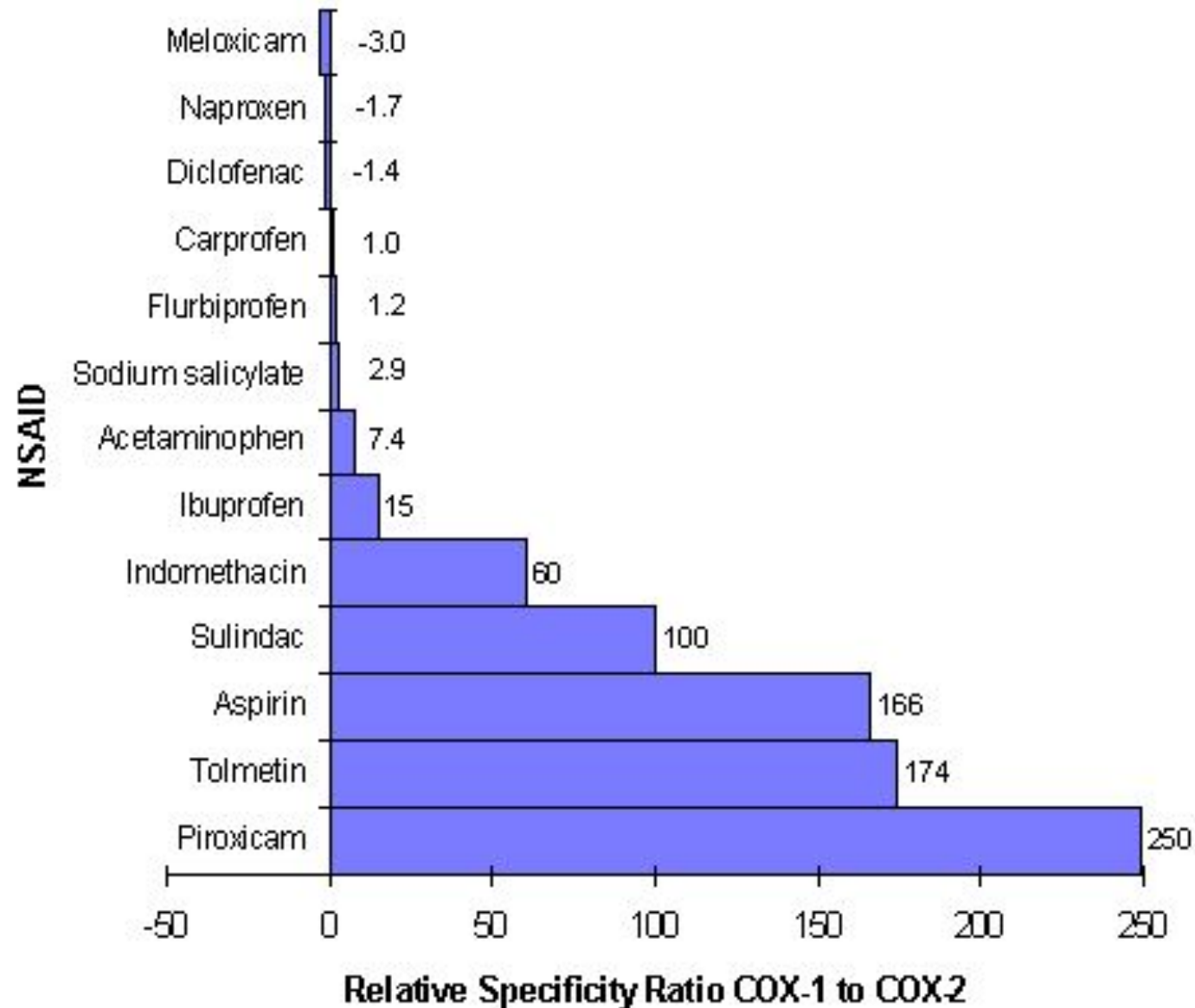
- Головная боль беспокоит женщин в три раза чаще чем мужчин

Women Purchase Headache Remedies Nearly Three Times More Than Men!



Based on 1998 unit share purchased by gender.
Source: NPD PharmTrends 1998 Data, Copyright 1999

ЦОГ1/ЦОГ2 селективность некоторых НПВП



Парацетомол (ацетаминофен)

- С 1960 разрешено использование ацетаминофена как безрецептурного анальгетика
- Терапевтическая доза ацетаминофена 10-15 мг/кг у детей и 325-1000 мг каждые 4-6 часов у взрослых, максимальная - 4 г/день.
- Имеется жидкая форма - сироп, применяемая у детей.
- В целом - один из самых безопасных препаратов-анальгетиков, однако у некоторых лиц (алкоголики) может оказать гепатотоксичное действие даже в терапевтических дозах.



- Боль - это неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное действительным или возможным повреждающим воздействием на ткани.



- Анальгетики - лекарственные средства, уменьшающих боль различного генеза

Сравнительная характеристика наркотических и ненаркотических анальгетиков

Характеристики	Анальгетики	
	наркотические	ненаркотические
Механизм обезболивающего действия	Угнетение проведения болевых импульсов в центральной нервной системе.	Блокирование цикла арахидоновой кислоты и синтеза простагландинов, повышающих чувствительность рецепторов к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям
Дополнительные свойства	Вызывают эйфорию, обладают снотворным действием	Обладают противовоспалительным и жаропонижающим действием
Эффективность	Эффективны при боли любого происхождения, особенно при висцеральной боли	Наиболее эффективны при боли, связанной с воспалительным процессом и при соматической боли
Противопоказания	« Острый живот», дыхательная недостаточность (ХНЗЛ, бронхиальная астма), внутричерепная гипертензия	Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, выраженные нарушения функции печени и почек, цитопении, индивидуальная непереносимость, беременность
Побочные эффекты*	Угнетение дыхания, тошнота, рвота, запоры, задержка мочеиспускания, сухость во рту, брадикардия и гипотония, лекарственная зависимость, привыкание	Гастротоксичность; ототоксичность (снижение слуха), гематотоксичность (агранулоцитоз, лейкопения, анемия), коагулопатия (кровоточивость), нефротоксичность, стоматиты, аллергические реакции и др.

Наиболее употребляемые ненаркотические анальгетики, рекомендуемые дозы, кратность приема в сутки и особенности препаратов

Название	Макс. суточная доза, г	Кратность приема в сутки	Примечания	Побочные эффекты
Аспирин	4,0	4-6	Эталонный ненаркотический анальгетик, обладает противовоспалительным, жаропонижающим и антиагрегантным действием. По анальгетической активности 600 мг аспирина эквивалентны 65 мг кодеина	Гастротоксичность, коагулопатия, ототоксичность, аллергические реакции (риск развития ПЭ умеренный)
Метамизол натрия	3,0	2-3	По сравнению с аспирином обезболивающее действие несколько более выражено	Гастротоксичность, может вызывать лейкопению и агранулоцитоз, аллергические реакции (риск развития ПЭ высокий)
Ацетаминофен	4,0	4-6	Нет противовоспалительного действия и антиагрегантных свойств, не оказывает влияния на желудок	Гепатотоксичность, нефротоксичность редко - аллергические реакции (риск развития ПЭв незначительный)
Кеторолак	0,04	4-6	30 мг препарата эквивалентны 120 мг морфина Самый мощный анальгетик среди ненаркотических	Гастротоксичность, коагулопатия, редко - нефротоксичность, аллергические реакции (риск развития побочных эффектов высокий)
Мефенамовая кислота	1,5	3	Обезболивающая активность выше, чем у аспирина	Гастротоксичность, диарея, гепатотоксичность, гематотоксичность, нефротоксичность, ллергические реакции (риск развития ПЭ высокий ≈25%)
Индометацин	0,2	2-4	Обезболивающая активность выше, чем у аспирина	Гастротоксичность, нейротоксичность, нефротоксичность, аллергические реакции (риск развития ПЭ высокий - 35-50%)
Диклофенак	0,15	2-3	Обезболивающая активность выше, чем у аспирина.	Гастротоксичность, гепатотоксичность, гематотоксичность, аллергические реакции

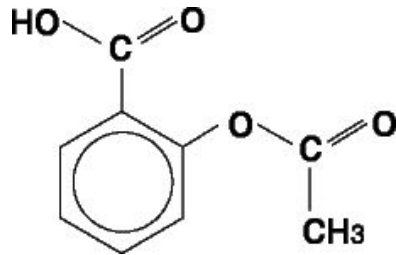
Некоторые наркотические анальгетики, рекомендуемые дозы и особенности по сравнению с морфином

Название	Внутримышечная доза, мг	Доза для приема внутрь, мг	Отличия от морфина
Кодеин	130	200	Обезболивающая активность в 5-10 раз ниже, выраженное противокашлевое действие, в меньшей степени угнетает дыхание
Морфин сульфат	10	60	Эталонный наркотический анальгетик
Мегадон	10	75	Обезболивающая активность в 2,5 раза выше
Пентазоцин	60	180	Обезболивающая активность в 3 раза ниже, меньше угнетает дыхание, реже вызывает запор и задержку мочеиспускания
Промедол	20	25-50	Обезболивающая активность несколько ниже, меньше угнетает дыхательный центр, меньше возбуждает центр блуждающего нерва и рвотный центр, в отличие от морфина обладает спазмолитическим действием
Фентанил	2,5-10	-	Обезболивающая активность выше в 10-150 раз, быстрое наступление эффекта (2-3 мин) и короткая его продолжительность (15-30 мин), сильнее морфина угнетает дыхательный центр

Боль

Наркотические анальгетики	Ненаркотические анальгетики	Адьювантные препараты	Нефармакологическое лечение
морфин кодеин	собственно анальгетики (ацетаминофен, метамизол) НПВС (неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ)	антидепрессанты транквилизаторы противоэпилептические (карбамазепин) местные средства (лидокаин) клонидин ГКС спазмолитики, антациды и др.	<ul style="list-style-type: none">• физические методы• хирургические методы• психо-эмоциональная поддержка• образование больных изменение образа жизни

Ацетилсалициловая кислота (аспирин)



Химическая формула аспирина



Таблетка аспирина в полости желудка
и язва желудка

(Levy D. N Engl J Med. 2000;343:863)

- Аспирин является самым используемым безрецептурным анальгетиком в мире
- Аспирин выпускает более 80 фармацевтических компаний
- Количество комбинированных препаратов, содержащих аспирин - более 2000 наименований
- Потребляется в год 40 000 т. аспирина (25 000 т. - парацетамола)

Частота повреждений желудка по данным
эндоскопии при монотерапии здоровых
добровольцев в течении 7 дней (*F. Hart, 1980*)

Препарат	Частота осложнений
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	22%
Напроксен	16%
Ибупрофен	7-9%
Плацебо	3%
Парацетамол	2%
Метамизол натрия (анальгин)	1-4%

Характер и выраженность побочных эффектов ненаркотических анальгетиков

Препарат	ЖКТ		ЦНС	Кровь	Печень	Почки	Гемостаз	Плод
	Раздражающее действие	Ульцерогенное						
Аспирин	++	+++	+++	+	+++		+++	+
Парацетомол					+++			
Анальгин				+++	+			+
Ибупрофен	++	+	+	+	+	+		
Напроксен			+	+		++		
Кеторолак		+				+	+++	

Торговые названия и состав комбинированных препаратов на основе ацетаминофена (парацетамола)

Торговое название	Состав				
	Парацетамол	Кофеин	Кодеин	Второй анальгетик	Прочие
Панадол	500	65			
Мигренол	500	65			
Алгомин	250	65		Аспирин 250	
Аскофен	200	40		Аспирин 200	
Цитрамон	180	30		Аспирин 240	
Саридон	250	50		Пропифеназон* 150	
Продеин 30	500		30		
Солпадеин	500	30	8		
Каффетин	250	50	10	Пропифеназон* 210	
Пенталгин	300		8	Анальгин 300	Фенобарбитал 10
Брустан	325			Ибупрофен 400	

Хроническая боль:

- Страдает от 2 до 40% взрослого населения США.
- До 75% онкологических больных имеет хронический болевой синдром.
- 40-50% пациентов с хронической болью не получают адекватного обезболивания.
- 18% американцев регулярно используют обезболивающие средства и 65% принимают их хотя бы раз в полгода.
- Стоимость хронической боли (включая медицинские расходы, потерянную производительность и др.) составляет до 100 миллиардов долларов в год.

4 правила выбора анальгетика

1. Выбор в зависимости от выраженности болевого синдрома
 - умеренная боль: ненаркотические анальгетики (ацетиминофен, ибупрофен) и НПВС (безрецептурные препараты)
 - боль средней интенсивности: наркотические анальгетики с невысокой активностью (кодеин), их комбинация с НПВС, индивидуально подбираемая
 - сильная боль: высокоактивные опиоиды (морфин, фентанил), их сочетание с НПВС, их сочетание с психотропными средствами.
 - Адыювантная терапия при любом болевом синдроме
2. Использование наиболее простых схем и комбинаций, преимущество в выборе схем анальгезии, график приема
3. Комбинирование анальгетиков с различным механизмом действия. Предпочтение при длительном применении отдавать не фиксированным комбинациям, а индивидуально подобранным
4. Стремится всегда сразу использовать эффективную («максимальную») дозу анальгетика

Анальгетики

Наркотические:

средней силы

сильные

Ненаркотические:

без противовоспалительной активности (анальгетики-антипиретики)
(ацетаминофен)

слабые НПВС (ибупрофен)

«классические» НПВС

● аспирин

● лорноксикам

● селективные ЦОГ2-ингибиторы
(целококсиб, мелоксикам)

Рецептурные

Безрецептурные

Монопрепараты

Комбинированные

Лекарственные формы:

- пероральные (таблетки, растворимые таблетки, капсулы, жидкие формы)
- парентеральные (в/в, в/м, п/к, ректальные)
- местные (гели, мази, пластыри)

Ибупрофен

- Анальгетик слабой силы, обладающий умеренной противовоспалительной активностью
- Дозозависимое анальгетическое действие
- Риск развития нестероидной гастропатии минимален в терапевтических дозах по сравнению с другими НПВС (уровень доказательности В)
- Рекомендуемый анальгетик для взрослых