

# Научно-практическая школа «Современная терапия болевых синдромов»

Г. Челябинск  
21.09.2016 г.

# Дисклеймер

- Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).
- MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.
- В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.
- Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.
- Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу

## Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

- Настоящим лектор подтверждает, что он (а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний:
- Данная презентация поддерживается компанией MSD.

**Пациент на стыке  
специальностей:  
ревматологические проблемы в  
стоматологии**

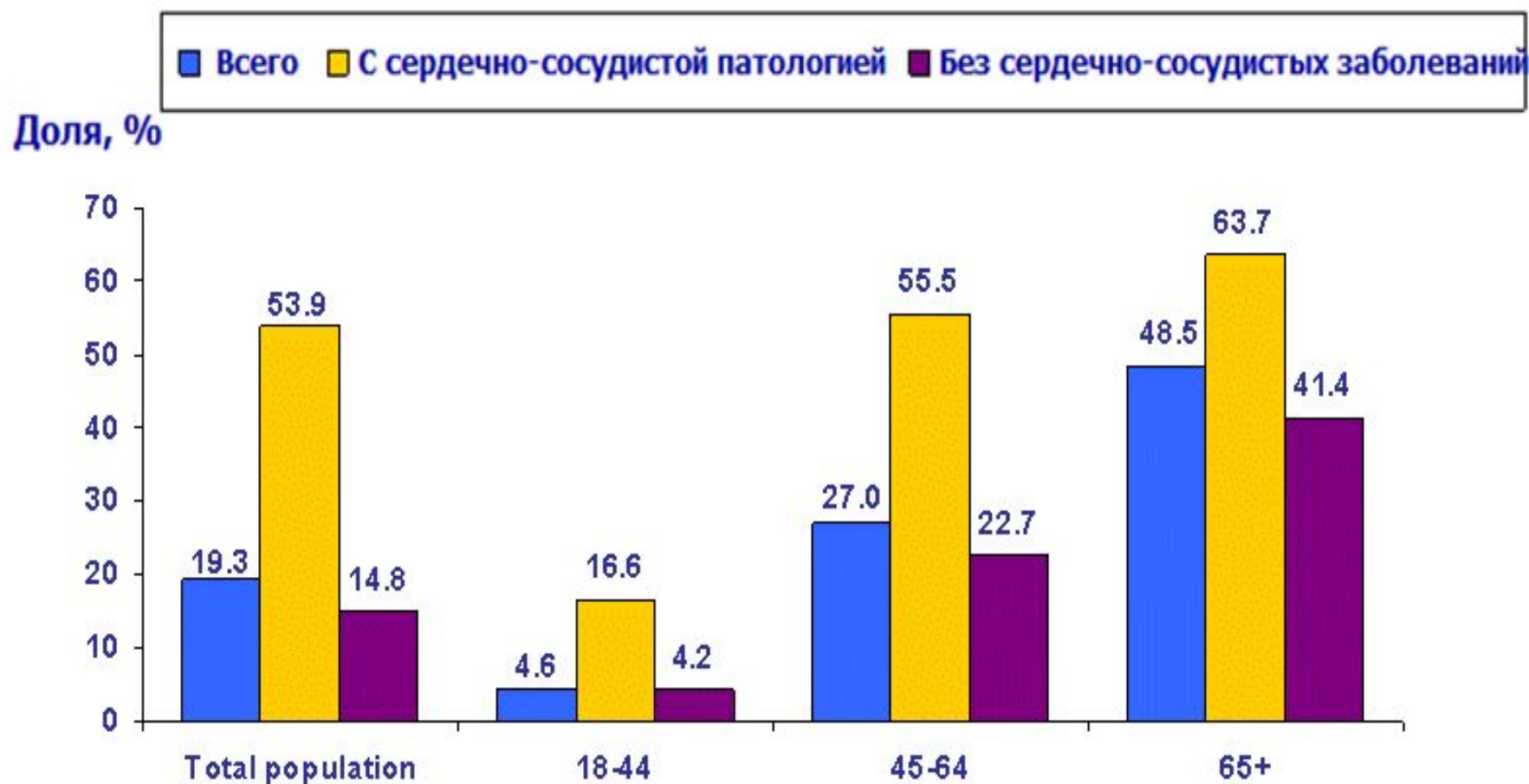
**Д.м.н., профессор кафедры  
поликлинической терапии ФГБОУ ВО  
УГМУ,**

**Теплякова Ольга Вячеславовна**

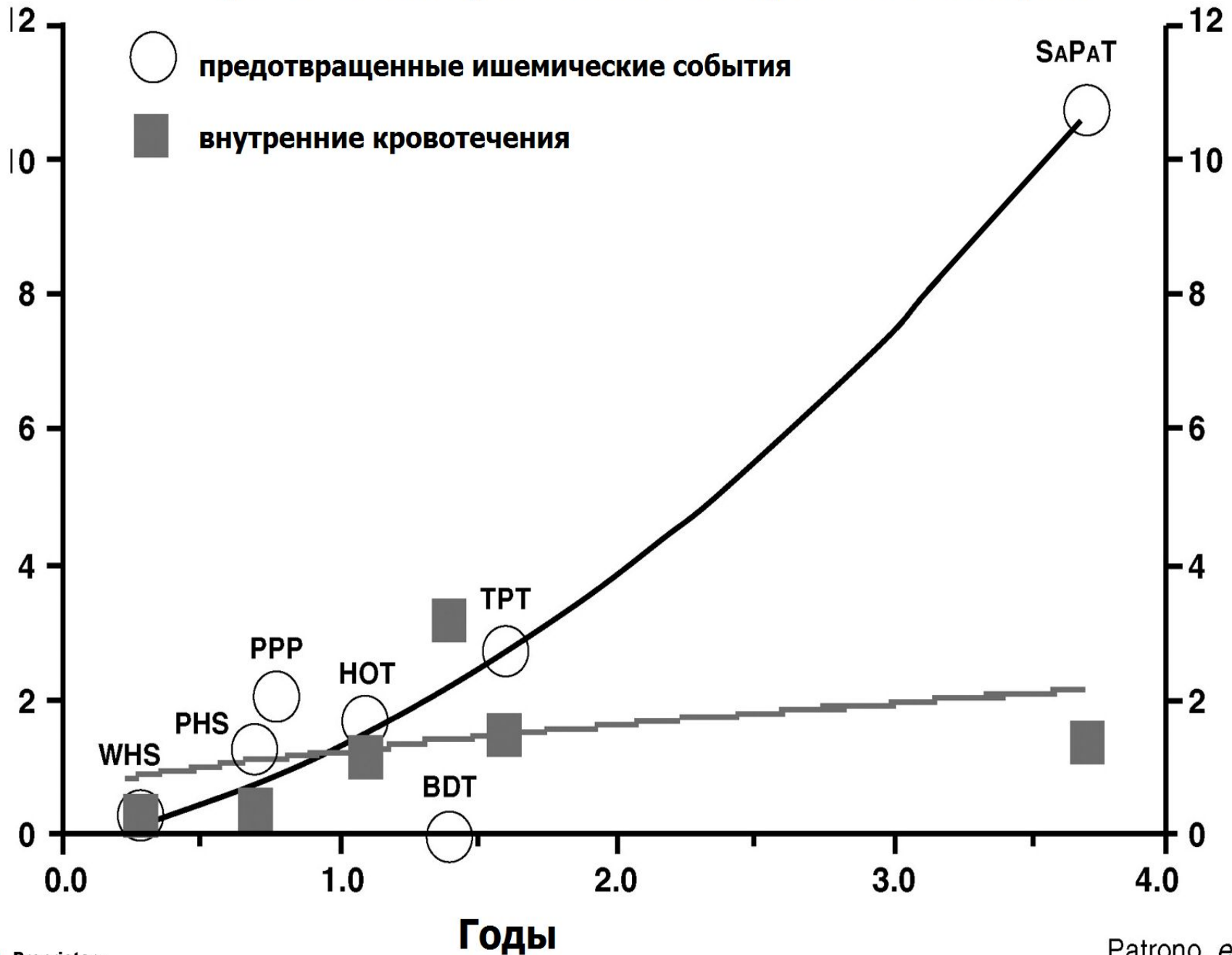
# **Клиническая ситуация 1. Экстракция зуба и малые стоматологические операции. Терапевтические аспекты.**

1. Особенности ведения пациентов, получающих антиагрегантную/антикоагулянтную терапию
2. Антибиотикопрофилактика
3. Постоперационная боль

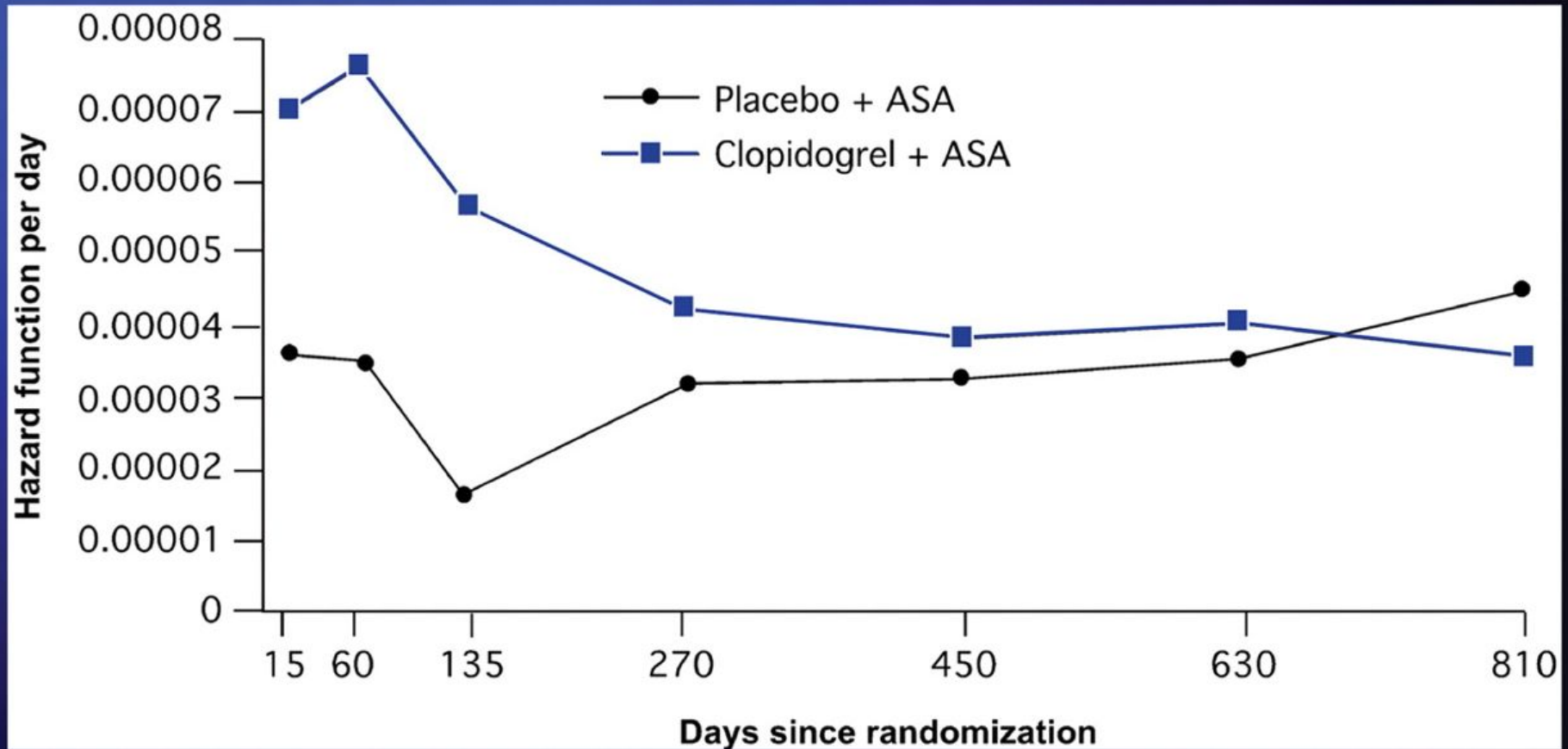
# Доля в популяции лиц, ежедневно принимающих аспирин, США, 2005 г.



# Кровотечения, связанные с приемом аспирина



# Риск развития тяжелых и среднетяжелых кровотечений в зависимости от сроков начала терапии





# Аспирин и экстракция зуба (местная анестезия с вазоконстриктором)

Группа	Время кровотечения	Время свертывания
Прекратившие принимать аспирин (n=25)	3 минуты	5 минут и 4 секунды
Продолжавшие принимать аспирин	2 минуты и 45 секунд	4 минуты и 52 секунд
Здоровые лица (n=25)	1 минута и 49 секунд	3 минуты и 42 секунд

**□ Пациенты не имеют риска раннего или отсроченного кровотечения**

# Относительный риск кровотечения в течение 30 минут

## после экстракции зуба

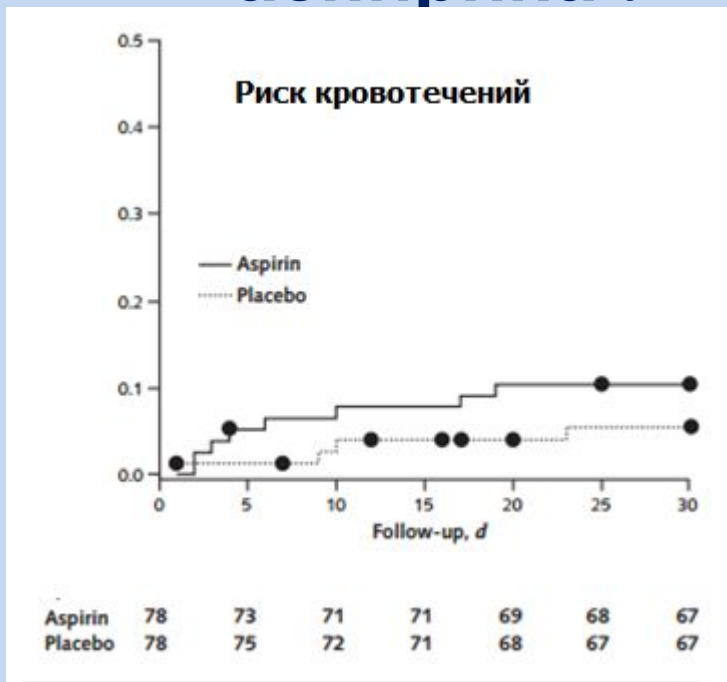
### Антиагрегантная терапия vs placebo

Группа	Число кровотечений	Относительный риск	Д.И.	p
Контроль	<b>2/532</b> (0.4%)	—	—	—
Аспирин	<b>1/42</b> (2.4%)	6.3	0.6 - 68.4	0.2
Клопидогрель	<b>1/36</b> (2.8%)	7.4	0.7 - 79.5	0.18
Аспирин+ Клопидогрель	<b>22/33</b> (66.7%)	177.3	43.5 - 722.1	<b>&lt;0.001</b>

Использование местного гемостаза оказалось достаточным у всех пациентов с кровотечениями

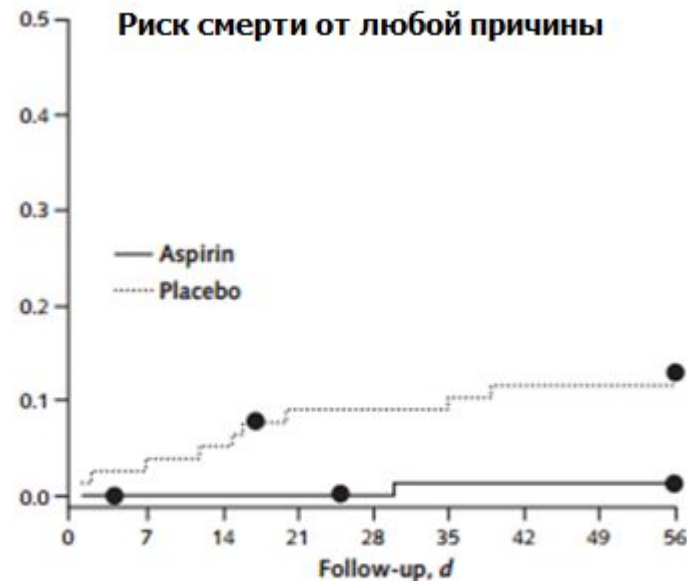
Отсроченного кровотечения не наблюдалось ни у одного пациента

# Продолжение или прекращение аспирина ?

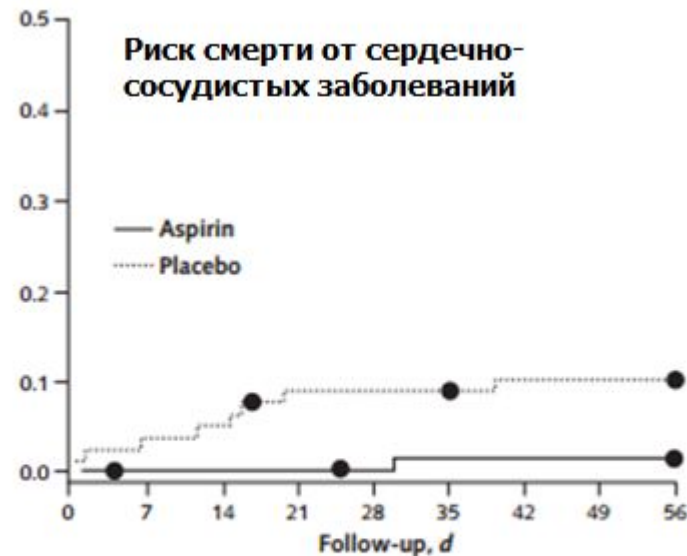


У пациентов, прекративших принимать АСК, снижается риск кровотечений

Однако возрастает риск смерти, преимущественно за счет сердечно-сосудистой



Aspirin	78	77	77	77	76	75	75	75	75
Placebo	78	75	74	70	70	69	68	68	67



Aspirin	78	77	77	77	76	75	75	75	75
Placebo	78	75	74	70	70	69	68	68	67

# Особые ситуации, требующие дополнительного контроля (стационар), но не отмены антиагрегантных препаратов при стоматологических операциях



North West Medicines Information Centre  
Pharmacy Practice Unit, 70, Pembroke Place  
Liverpool, L69 3GF

Editor: Christine Randail

Tel: 0151 794 8206 Fax: 0151 794 8118 E-mail: [druginfo@liv.ac.uk](mailto:druginfo@liv.ac.uk)

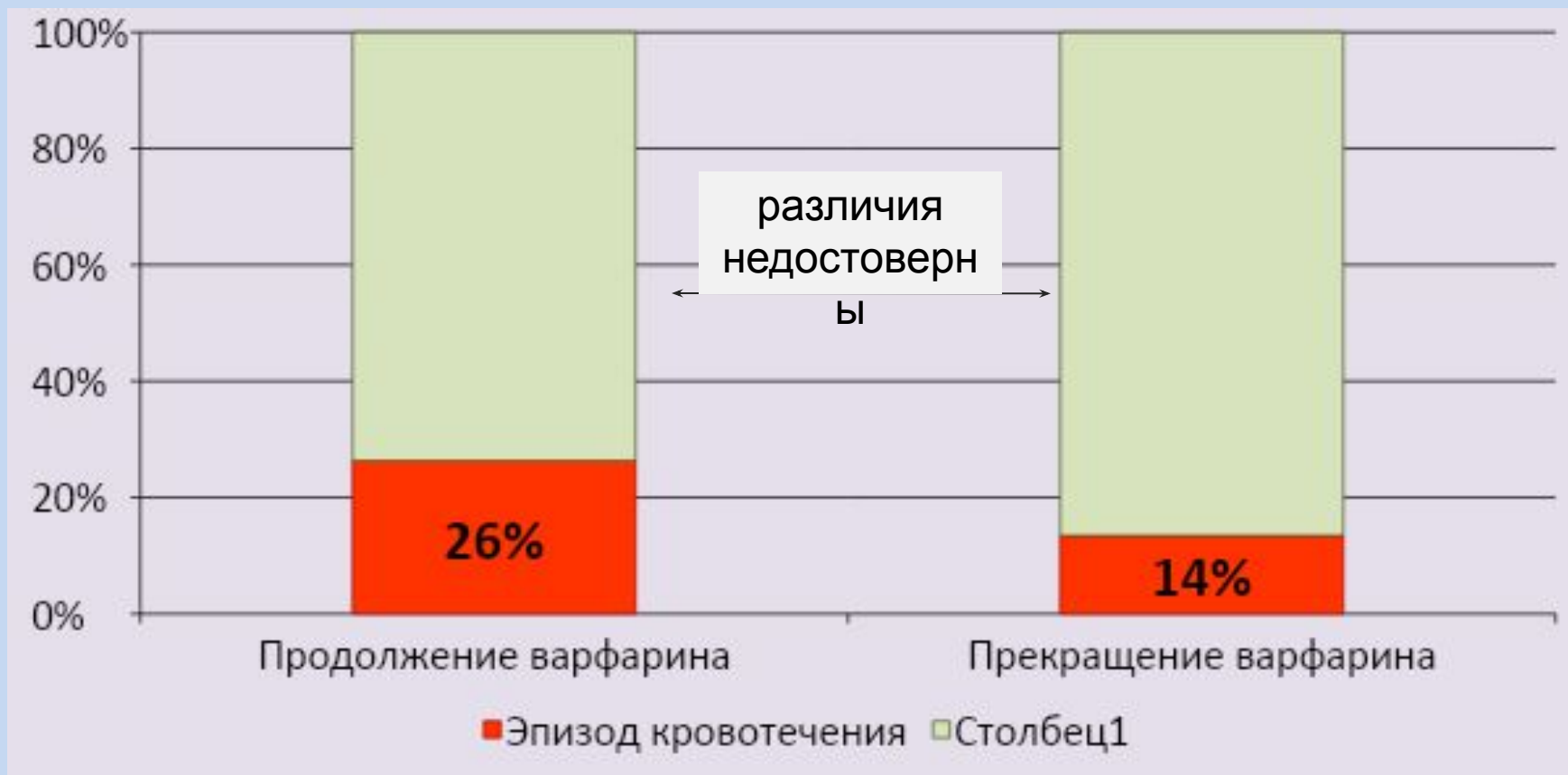
Date first published: July 2001 Date of revision: March 2007



Антиагрегантная терапия у пациентов:

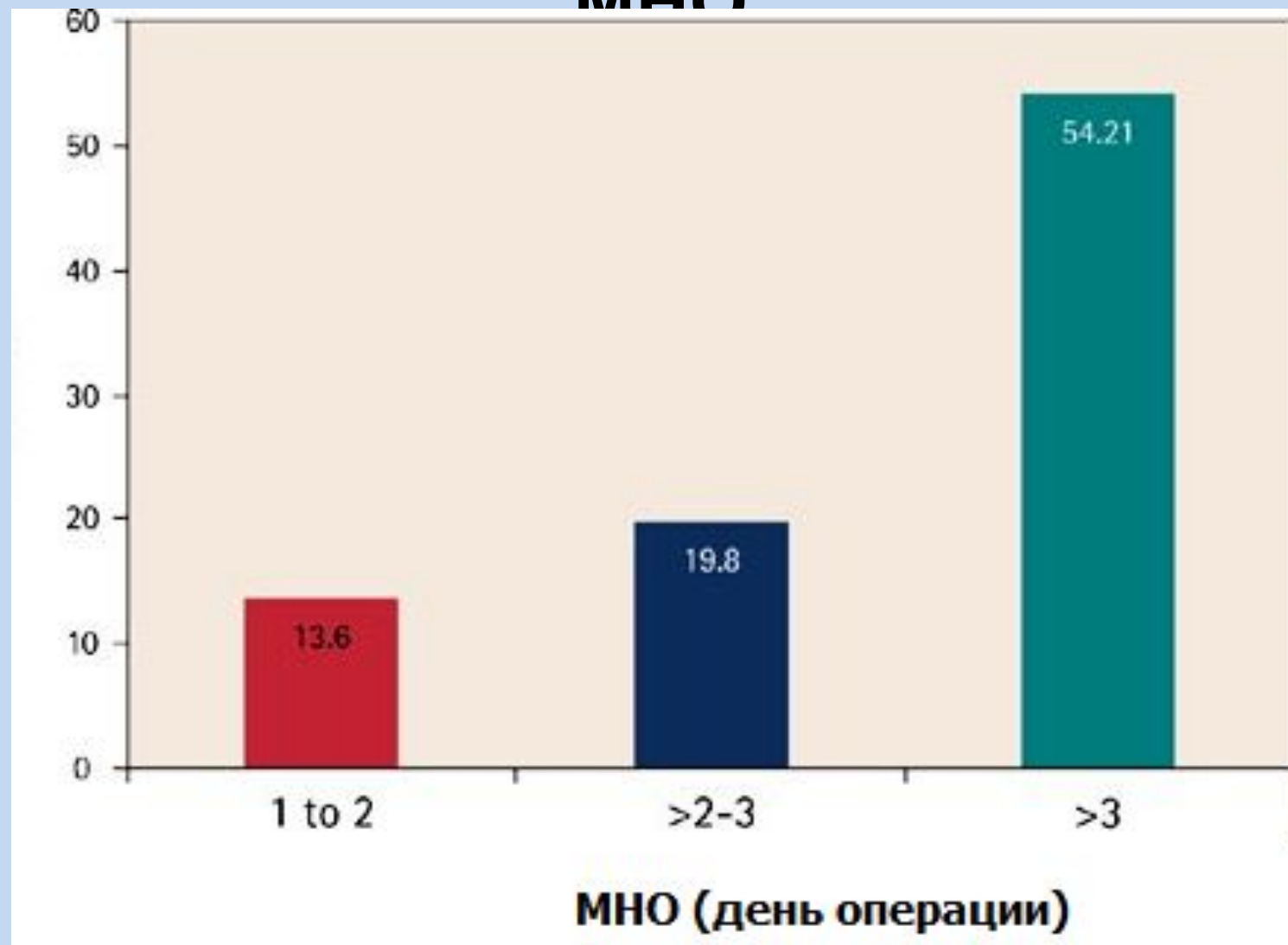
- с циррозом печени
- с алкоголизмом
- высокими степенями ХПН
- с тромбоцитопенией, гемофилией
- получающих цитотоксическую

# Варфарин и экстракция зуба (1)



**2 пациента были госпитализированы,  
остальные получали амбулаторное  
лечение**

# Варфарин и экстракция зуба (2). Риск кровотечения в зависимости от МНО



**Пациент, получающий антикоагулянтную терапию**

**МНО перед операцией**

**Целевое (2,0-3,5)**

**Увеличенное (>3,5)**

**Малая операция**  
(большинство стоматологических)

**Оперативное лечение, дозу ОА не изменять**

**Большая операция**

**Если возможно (низкий риск тромбозов), то отменить ОА на 2-3 дня**

**Отложить вмешательство**

**Если невозможно, то перейти на низкомолекулярный гепарин**

**Вернуться к ОА через 12 часов**

**Местный гемостаз**

# Переход с варфарина на НМГ

- Отмена варфарина за 5 дней до операции
- На 3-ий и 2-ой день до операции – терапевтические дозировки НМГ; последнее ведение НМГ - за 24 часа до операции (1С)
- В последний день перед операцией - контроль МНО (1С)
- Возобновление терапии - вечером после операции; введение НМГ следует продолжить до достижения целевого МНО при двух измерениях (1С)
- Прием варфарина должен быть возобновлен как только будет достигнут хирургический гемостаз (1С)



# Антибиотикопрофилактика при стоматологических процедурах при показаниях (далее)

## ПРОВОДИТСЯ:

- Все стоматологические манипуляции ниже края десны,
- в периапикальных зонах зубов или
- сопровождающиеся повреждением слизистой оболочки полости рта.

## НЕ ПРОВОДИТСЯ:

- Обычная анестезия через неинфицированную ткани
- Установка съемных ортопедических или ортодонтических устройств
- Установка брекетов
- Остановка кровотечения из травмы губы или слизистой оболочки полости рта
- Смена молочных зубов

# Антибиотикопрофилактика при стоматологических процедурах

**ПРОВОДИТСЯ для (1) профилактики инфекционного эндокардита:**

- При наличии протеза сердечного клапана
- Наличия в анамнезе инфекционного эндокардита
- Врожденных пороках сердца:
  - неоперированный «синий» порок
  - оперированные ВПС с наличием ортопедических конструкций, устройств не менее 6 месяцев после операции (сроки эпителизации)
  - любой ВПС с остаточным дефектом в области протеза (ингибирует эпителизацию)

# Антибиотикопрофилактика при стоматологических процедурах

**ПРОВОДИТСЯ для (2) профилактики инфицирования протезированных суставов:**

- В целом, для пациентов с протезированными суставами профилактическая антибиотикотерапия при проведении стоматологических процедур не рекомендуется.
- Но может быть рекомендована при предшествующей перенесенной инфекции искусственного сустава, воспалительных артропатиях (РА), сахарном диабете 1 типа, гемофилии, иммуносупрессии, злокачественном заболевании в анамнезе или в настоящее время

# Антибиотикопрофилактика при стоматологических процедурах (однократно за 1 час до процедуры)

Ситуация	Антибиотик	Режим
Пероральный прием	Амоксициллин	2,0 гр
Пероральный (альтернатива при аллергии на пенициллины))	Цефалексин Клиндамицин Азитромицин или Кларитромицин	2,0 гр 600 мг 500 мг
Невозможность перорального приема	Ампициллин Цефазолин или Цефтриаксон	2,0 гр в/м, в/в 1,0 гр в/м, в/в
Невозможность перорального приема (альтернатива при аллергии на пенициллины))	Цефазолин или Цефтриаксон Клиндамицин	1,0 гр в/м, в/в 600 мг в/м, в/в

**1. Не должно быть использования антибиотиков после «чистых» стоматологических операций (в т.ч. экстракции зуба)!**

**2. При назначении выбор антибиотика должен быть адекватным (крайне мало обоснований для применения фторхинолонов)!**

Среда полости рта: стрептококки (*S. hominis*, *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. mutans*), нейссерии, грамположительные палочки родов *Corynebacterium* и *Lactobacillus*.

При патологических процессах: грамотрицательные анаэробы (бактероиды, лептотрихии, фузобактерии)

# Постоперационное обезболивание

# Эторикоксиб. Фармакология

- Хорошо всасывается с почти 100 % биодоступностью
- Линейная фармакокинетика:  
концентрация в плазме крови  
возрастает

Самый селективный ЦОГ-2  
ингибитор:  
Соотношение

**ЦОГ-1/ЦОГ-2 = 106**

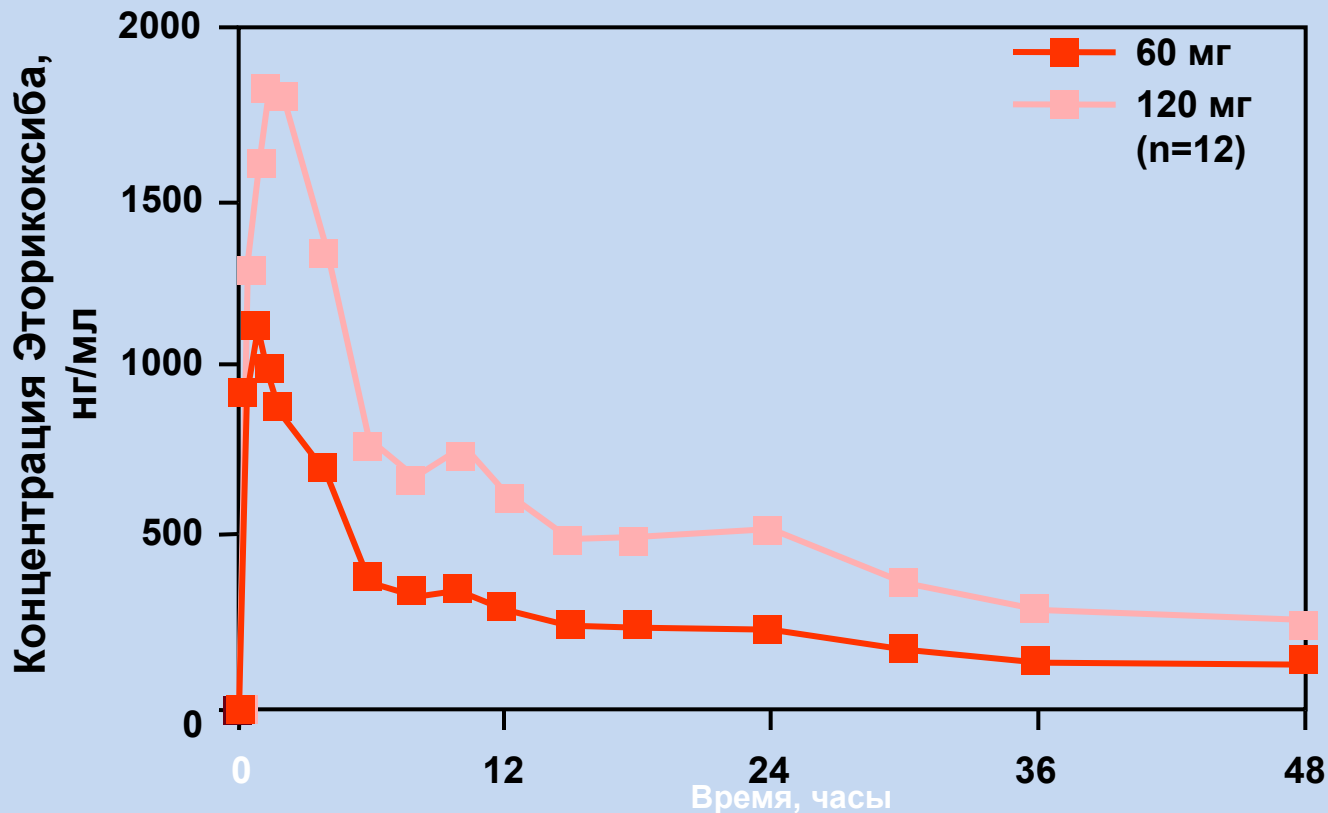
*Matsumoto A., Cavanaugh P. Etoricoxib. Drugs Today (Barc). 2004, 40(5): 395-414.*

*Martina S., Vesta K., Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. Ann Pharmacother., 2005, 39(5):*

# Эторикокиб: фармакокинетика

## Абсорбция и $t_{1/2}$

Однократное пероральное введение здоровым добровольцам.  $t_{1/2}$  = период полувыведения.

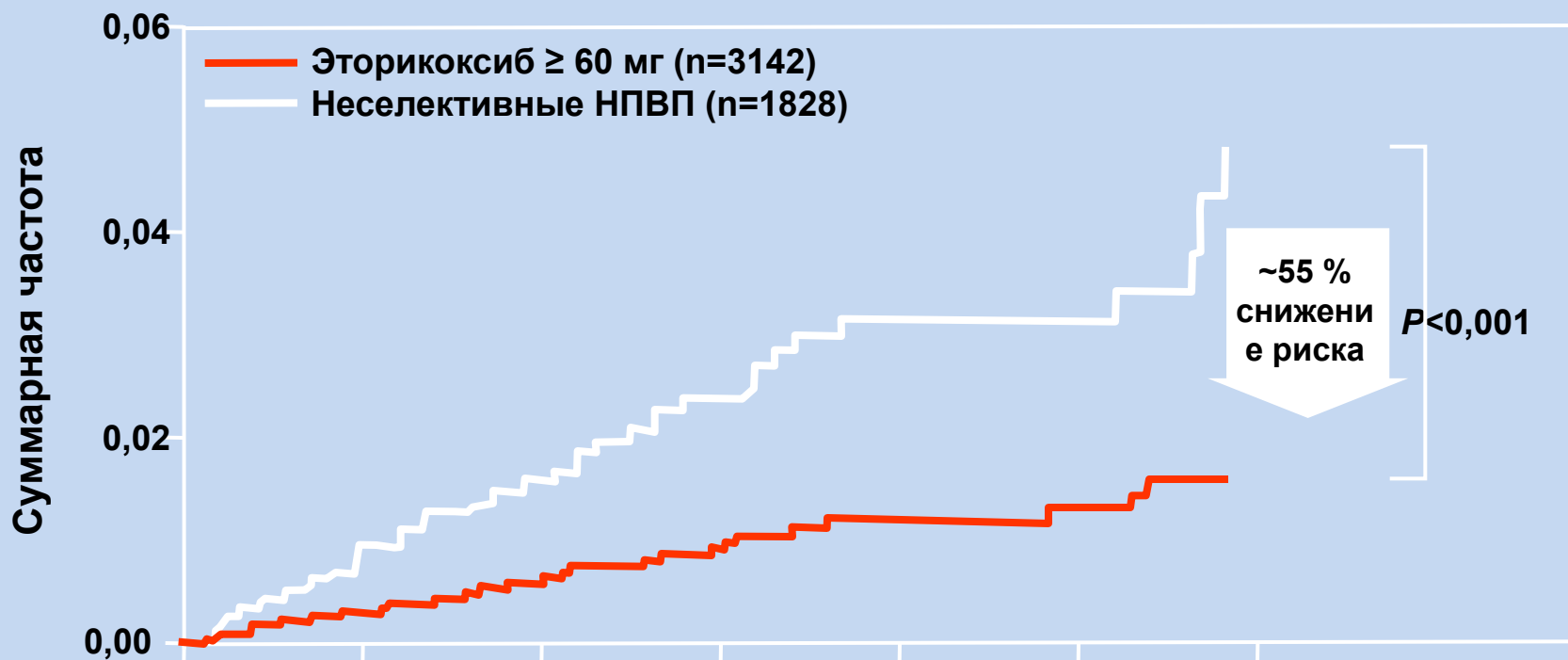


**Линейная дозо-зависимая фармакокинетика,**  
**Максимальная концентрация в плазме - 3.6 мкг/мл**  
**Время достижения  $C_{max}$  1 час,  $T_{1/2}$  22 часа**



# Профиль ЖК переносимости – программа клинических исследований

## Эторикоксиб по сравнению с неселективными НПВП: перфорации, язвы и кровотечения ЖКТ

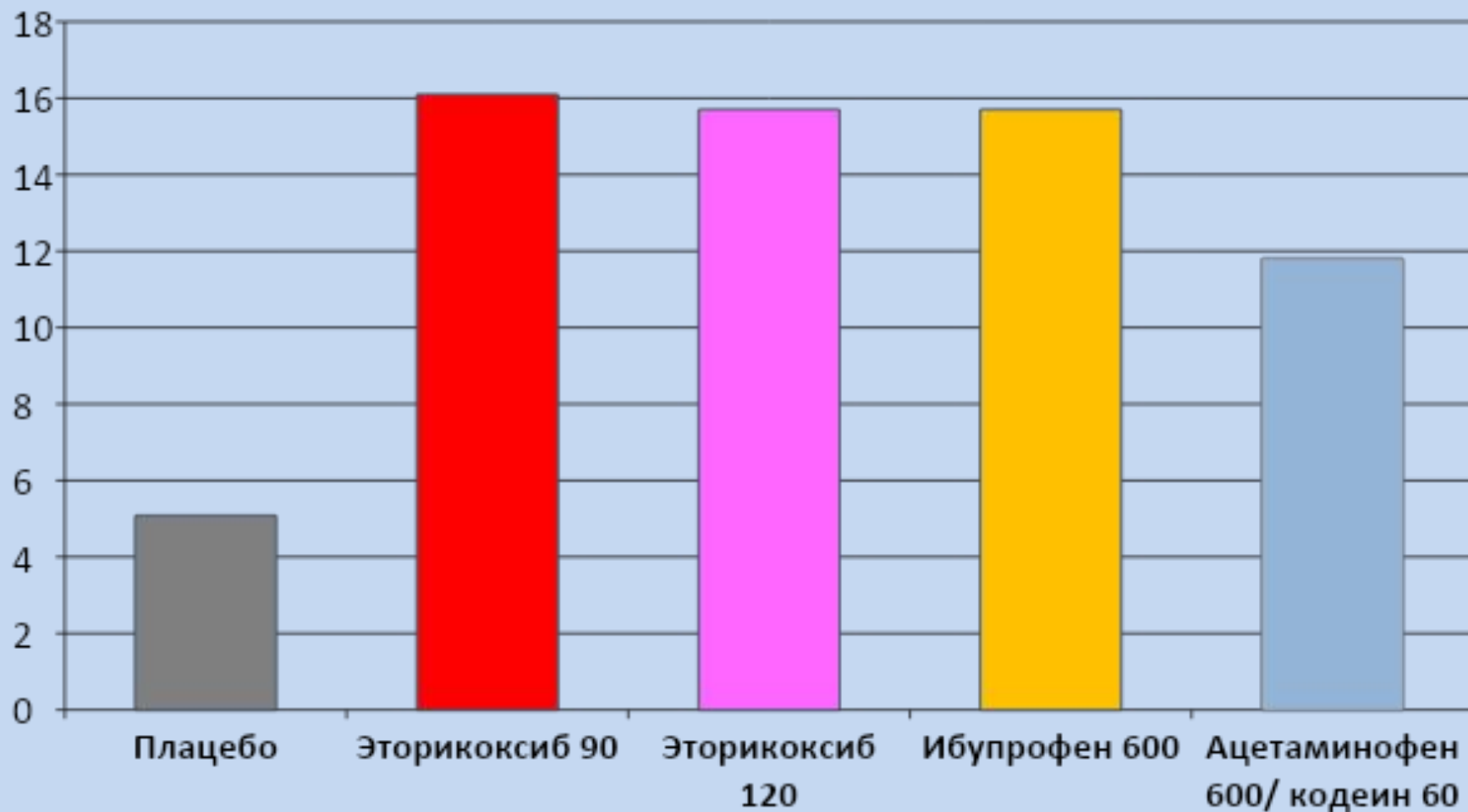


НПВС – нестероидные противовоспалительные средства;

<sup>A</sup> Объединенный анализ 10 клинических исследований при ОА, РА и хронической боли в нижней части спины; <sup>B</sup>Напроксен 1000 мг/сут, ибупрофен 2400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут.

# Снижение острой постоперационной боли (в баллах).

Первые 6 часов (прием одной дозы препарата)



# Снижение постоперационной боли. Через 24 часа после операции

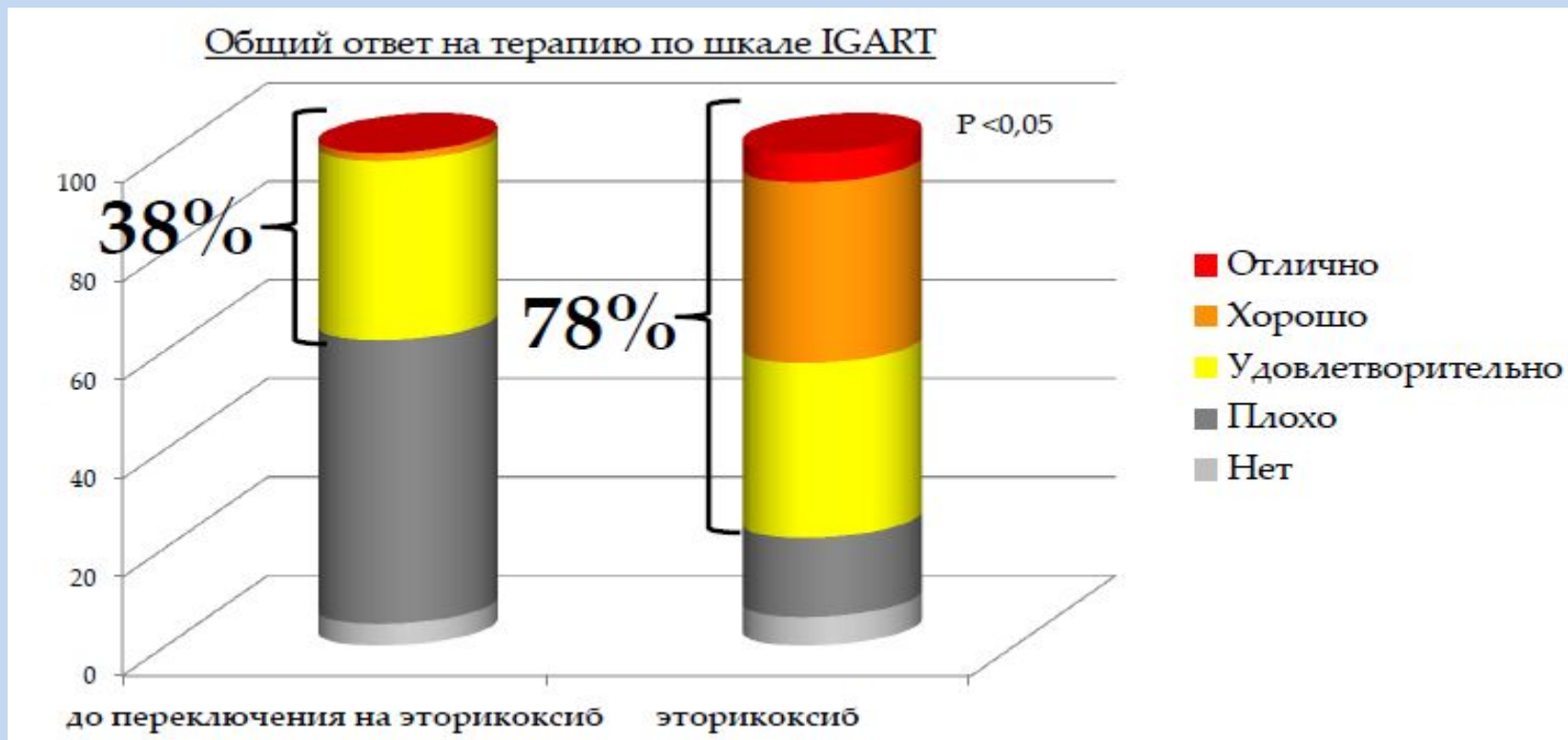




# Эффективность эторикоксиба у пациентов с ОА с недостаточным ответом на терапию другими НПВП

Исследование Lin:

Аркоксиа 60мг увеличивает в 2 раза общий ответ на терапию (боль, отек, подвижность суставов) у пациентов, не достигших эффекта при применении других НПВП

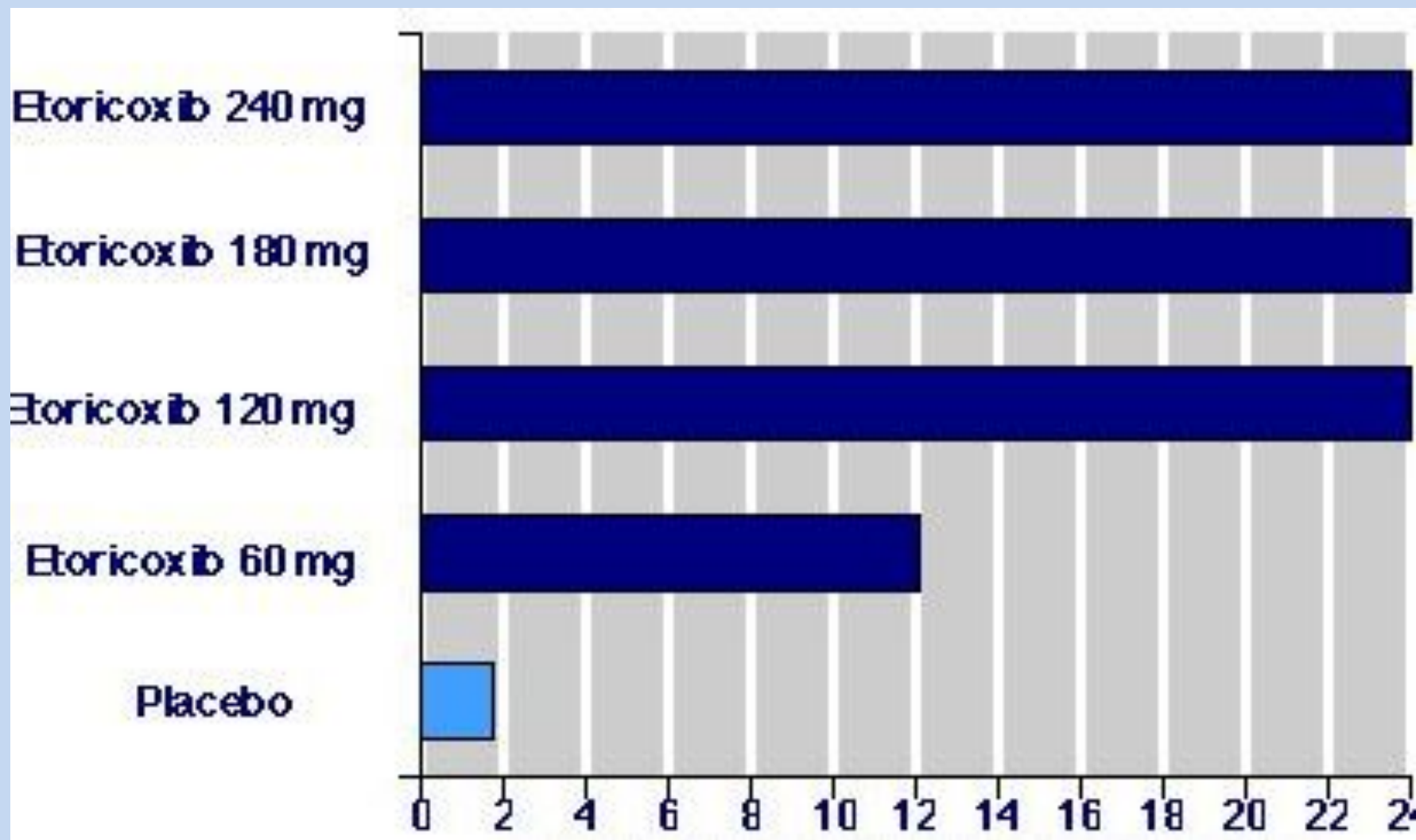


# Сравнительный анальгетический эффект лекарственных препаратов

(NNT – число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения 50% эффекта по снижению боли)

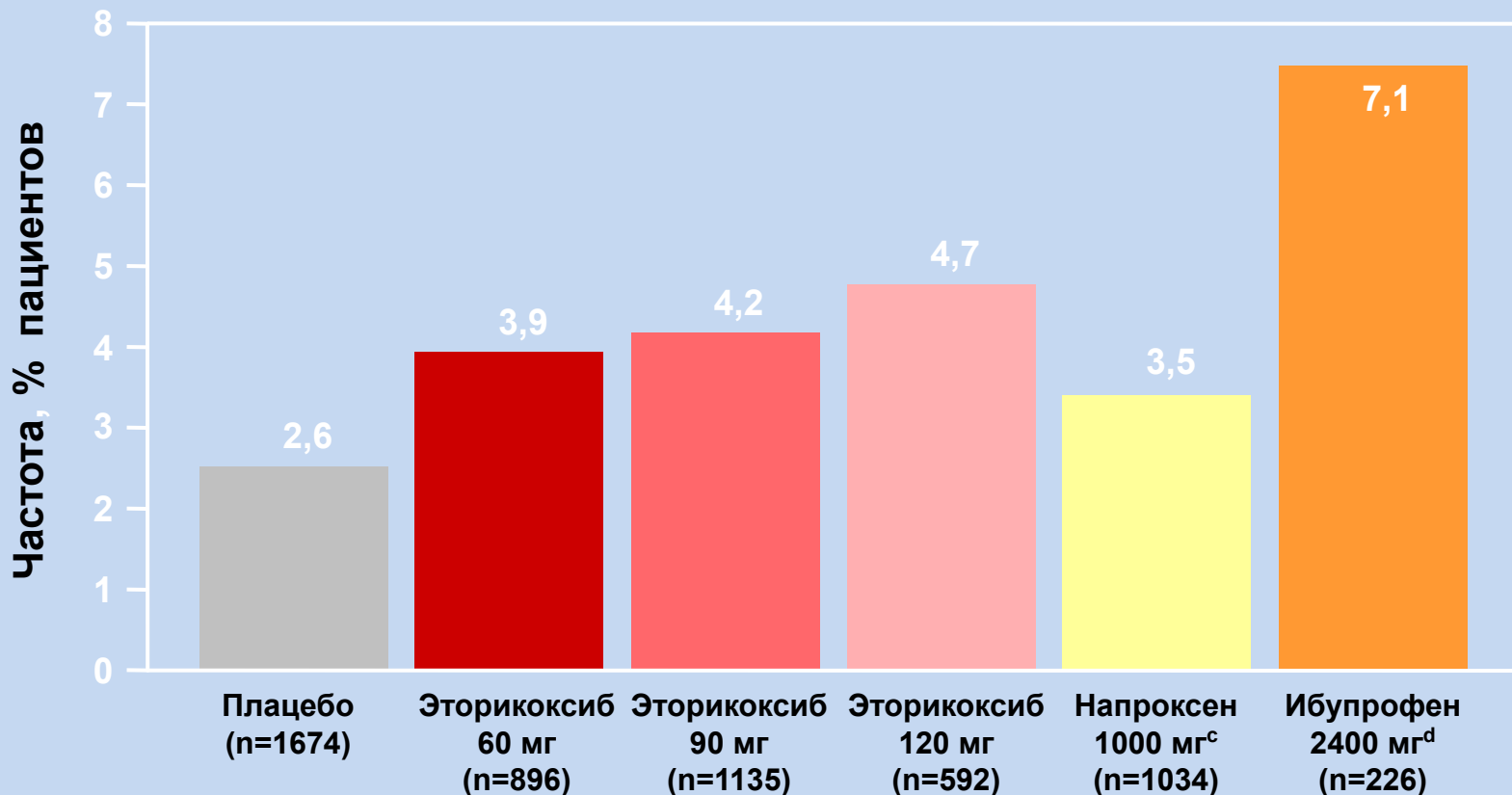


# Время ремедикации при острой боли



## Влияние на артериальную гипертензию – программа клинической разработки

### Эторикокиб по сравнению с напроксеном или ибупрофеном: частота нежелательных явлений, связанных с артериальной гипертензией



#### 1 или больше нежелательных явлений, связанных с АГ, 12 недель

Объединенный анализ 10 клинических исследований при ОА, РА и хронической боли в нижней части спины и контрольной эндоскопии;

<sup>b</sup> 500 мг 2 р/сут; <sup>c</sup> 800 мг 3 р/сут.

# Клиническая ситуация 2.

## Боль в височно-нижнечелюстном суставе.

### Взгляд ревматолога

Распространенность: у 25% населения хотя бы один эпизод в течение жизни

При популяционном исследовании 49,9% имеют  $\geq 1$  клинический признак патологии ВНЧС, но только у 2,7% эти симптомы имеют клиническую значимость



# суставае.

## Клиническая картина и

Симптом	Частота у женщин	Частота у мужчин
1. Боль при жевании, чаще тупая и односторонняя с иррадиацией в ухо, челюсть, с нарастанием в течение дня	3 %	4 %
2. Блокировка челюсти при попытке открыть рот		
3. Щелчок в челюсти	25 %	15 %
4. Головная боль и / или боль в шее	7,2 - 13,5 %	
5. Бруксизм	8,4 %	
6. Ограничение открытия челюсти (нормальный диапазон не менее 4 см, боковое движение – не менее 1 см)	9 %	5 %
7. Пальпаторно болезненные/спазмированные жевательные мышцы	15 %	19%
8. Болезненность при пальпации ВНЧС	5 %	2 %
9. Инфилтрация над суставом	9 %	11 %

# Боль в височно-нижнечелюстном суставе.

## Основные причины механической боли



1. Миофасциальный синдром

2. Патология внутрисуставного диска (мениска)

3. Дегенеративные изменения сустава

• Должны быть исключены заболевания ЛОР-органов, воспалительные заболевания зубов, невралгии, височный артериит и проч.

• Хронические неинфекционные артриты ВНЧС практически не встречаются

## суставах.

# Особенности анамнеза при миофасциальном синдроме

- Чаще у женщин молодого и среднего возраста
- Риск развития патологии ВНЧС выше у активных пользователей компьютера. Многие пациенты также страдают от боли в шее и/или боли в плече.
- Около трети пациентов имеют в анамнезе психические нарушения и/или эмоциональный стресс
- Часто в анамнезе может быть лицевая травма, плохое качество стоматологической помощи
- Имеет значение привычка сжатия челюстей днем и бруксизм в ночное время
- Положительная связь может наблюдаться между курением и возникновением болей, особенно у женщин моложе 30 лет, хотя эта ассоциация может быть объяснима стрессом

# Обследование при миофасциальном синдроме



**Пальпация височных мышц**



**Пальпация ВНЧС**

# Направления терапии при миофасциальном синдроме

- Образование пациента  
(самоизлечение у 50% за 1 год и 85% за 3 года)
- Мягкая пища, избегать жевательной резинки, семечек
- Стоматологическая коррекция:
  - выравнивание прикуса
  - окклюзионные ортезы (на ночь, в ситуациях, когда пациент сжимает челюсти, например, при вождении автомобиля)-*мета-обзоров по эффективности недостаточно*
- Физическая реабилитация (ЛФК) особенно при сопутствующей боли в шее
- Локальное тепло, массаж

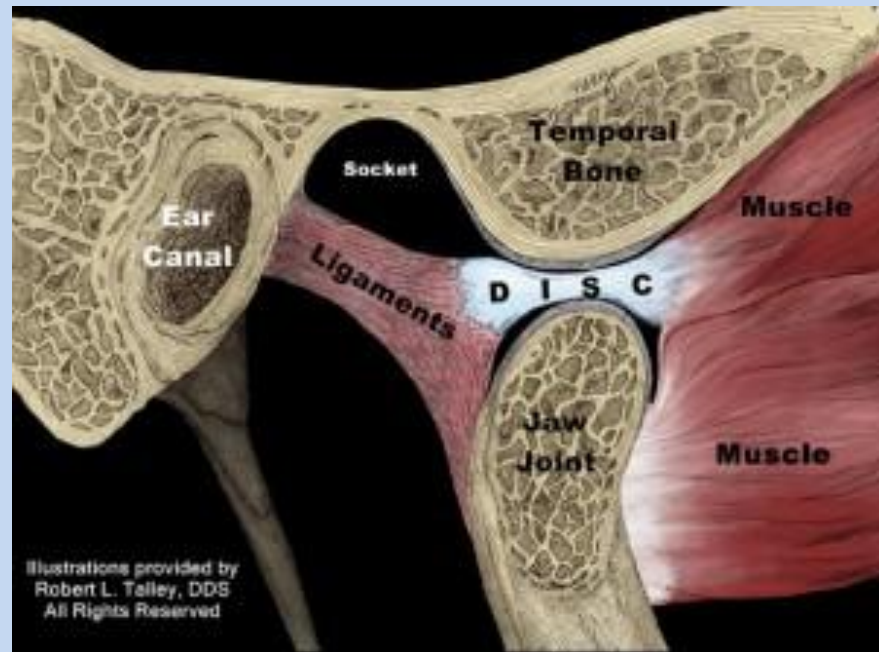
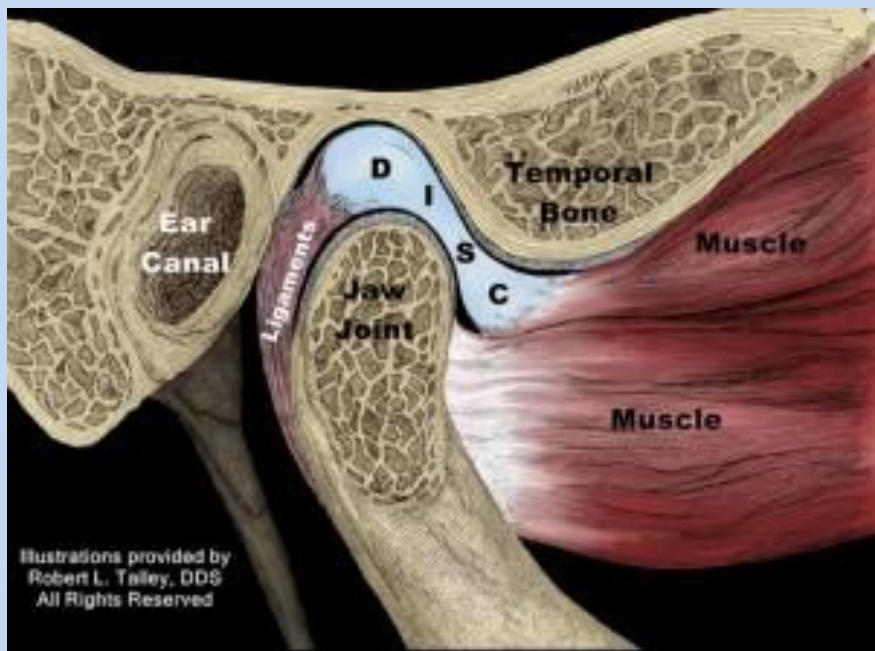


Guidelines for diagnosis and management of disorders involving the temporomandibular joint and related musculoskeletal structures. Cranio 2003, 21: 68-76

# Направления терапии при миофасциальном синдроме

- Парацетомол / НПВП (Эторикоксиб) – ситуационно
- Миорелаксанты
- Антидепрессанты (особенно при ночном бруксизме) – в н.вр. данные есть только по ТЦА

# Патология внутрисуставного диска (8% от всей патологии ВНЧС)



Норма

# Дегенеративные изменения ВНЧС

- Анамнез: длительная патология диска, воспалительные артропатии (РА)
- Крепитация в суставе
- Боль при движениях
- Ограничение открытия рта
- Дополнительные данные (МРТ )





# При дегенеративной патологии ВНЧС:

- SYSADOA (хондропротекторы) – неэффективны
- Гиалуроновая кислота – нет доказательств эффективности
- Нет связи с генерализованным остеоартрозом
- Преимущественно используется симптоматическая терапия

# Клиническая ситуация 3.

## Сухой синдром

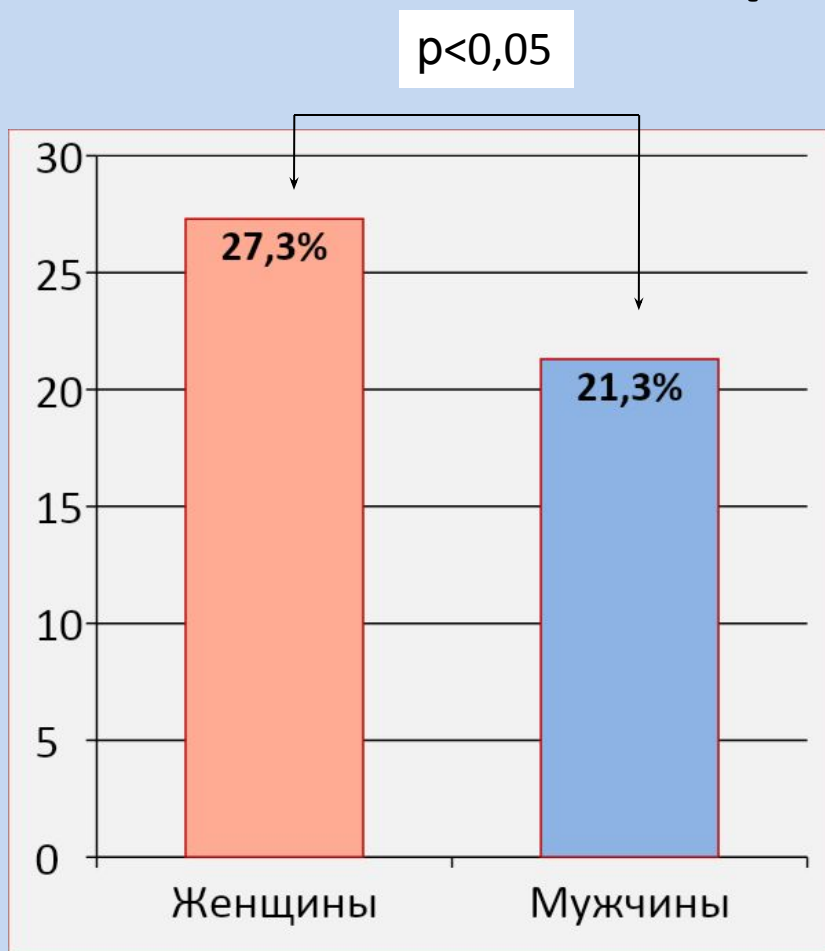
**Ксеростомия** - субъективное ощущение сухости во рту.

Причины:

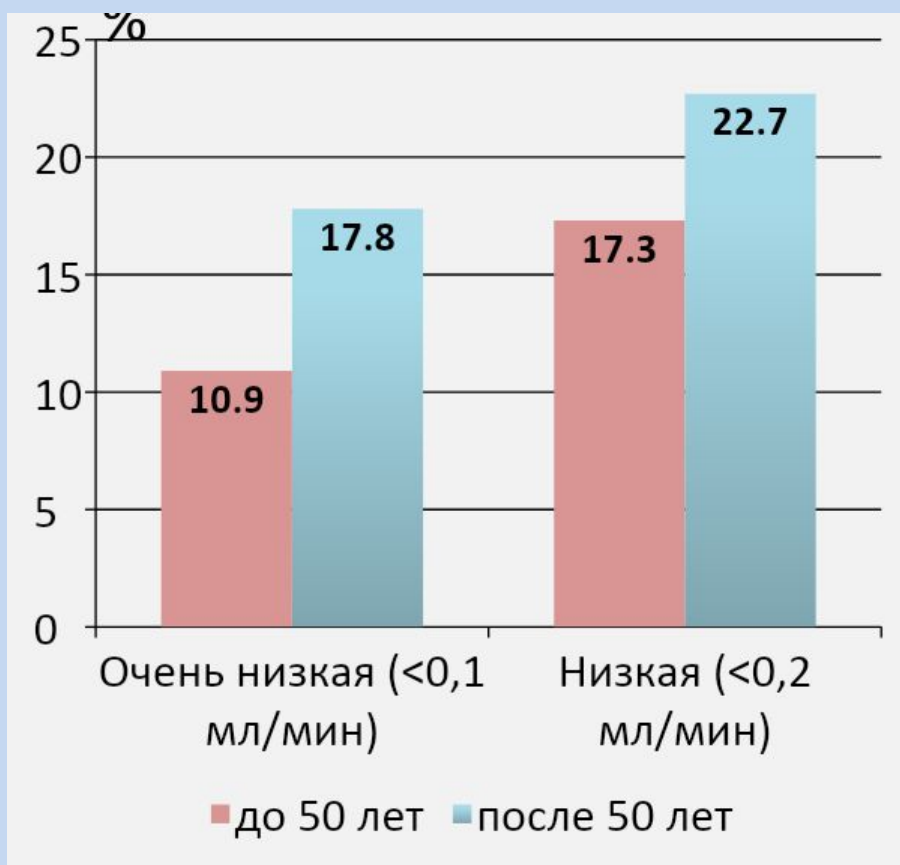
- снижение количества слюны (гипосаливация). Малая корреляция с ксеростомией;

- изменение состава слюны.

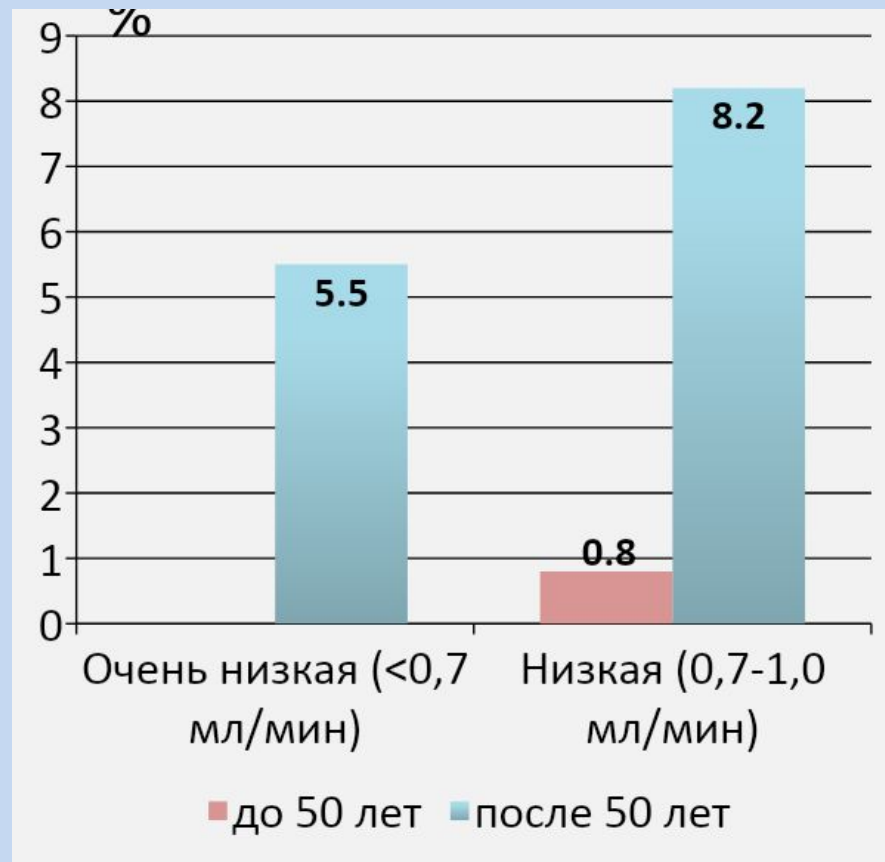
# Распространенность ксеростомии (n=4200)



# Распространенность гипосаливации (n=4200)



**Нестимулированная саливация**



**Стимулированная саливация**

# Лекарства, связанные с развитием сухого синдрома

- Антихолинергические (Атровент, Спирива)
- Бензодиазепины
- Селективные блокаторы обратного захвата серотонина
- Трициклические антидепрессанты (Амитриптилин)
- Антигистаминные
- Никотин, опиоиды
- $\alpha$ -1 агонисты (препараты для лечения ДГПЖ, Кардура)
- $\alpha$ -2 агонисты (Клофелин, Физиотенз)
- $\beta$ -блокаторы
- Диуретики
- Противопаркинсонические препараты

# Другие причины, связанные с развитием ксеростомии

## Частые:

- Пожилой возраст
- Заложенность носа (храп)
- ГЭРБ
- Сахарный диабет
- Тревога или депрессия
- ВИЧ-инфекция (СПИД)

## Редкие:

- Лучевая терапия в области головы и шеи
- Системная химиотерапия
- Синдром (при РА, СКВ, ССД) и болезнь Шегрена
- Гепатит С
- Первичный билиарный цирроз печени
- Амилоидоз

# Симптомы, связанные с ксеростомией



# Симптомы, связанные с ксеростомией



кандидоз



пришеечный кариес



# Диагностические критерии болезни (синдрома) Шегрена

1. Ксерофтальмия (не менее 3 месяцев)

2. Ксеростомия (не менее 3 месяцев)

3. Объективные доказательства поражения глаз:

- тест Ширмера

- окрашивание

4. Сцинтиграфия

- не

- окрашивание

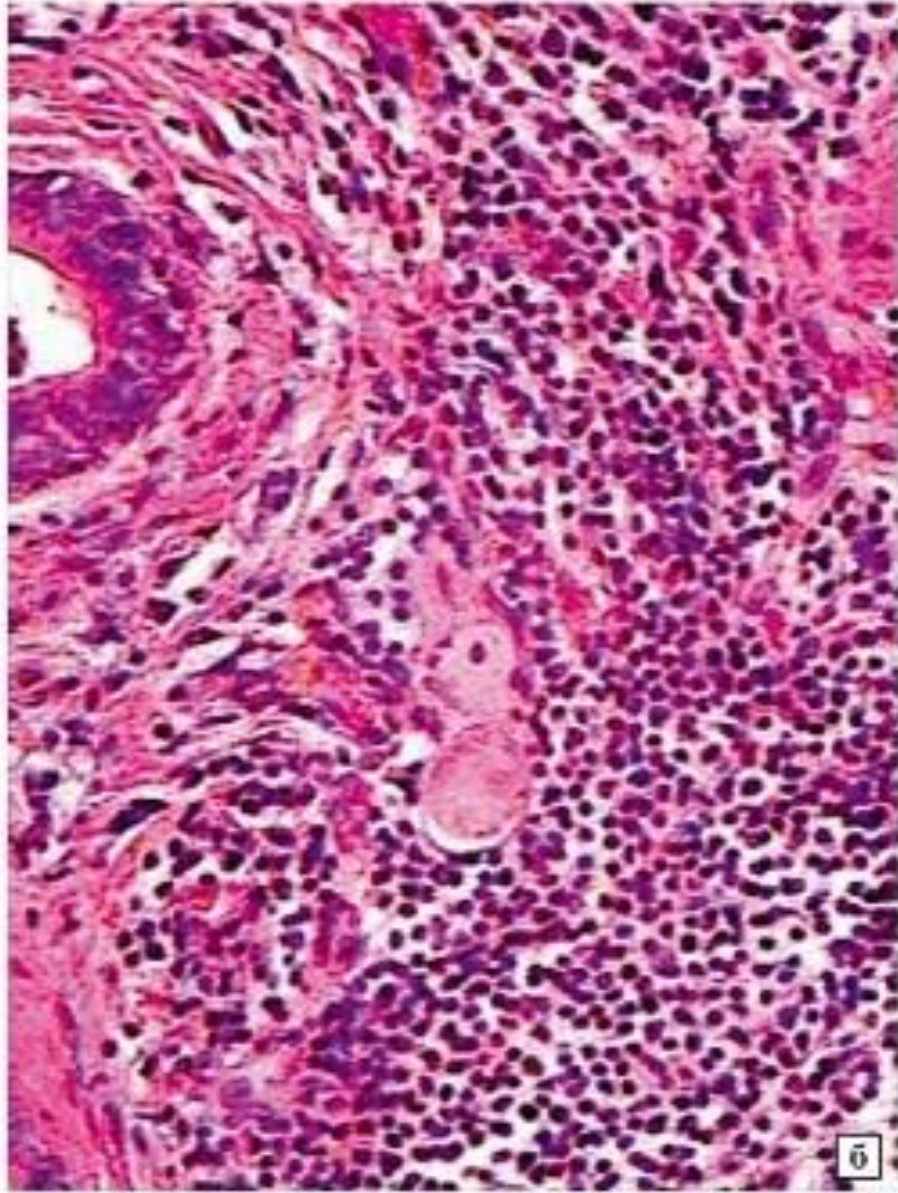
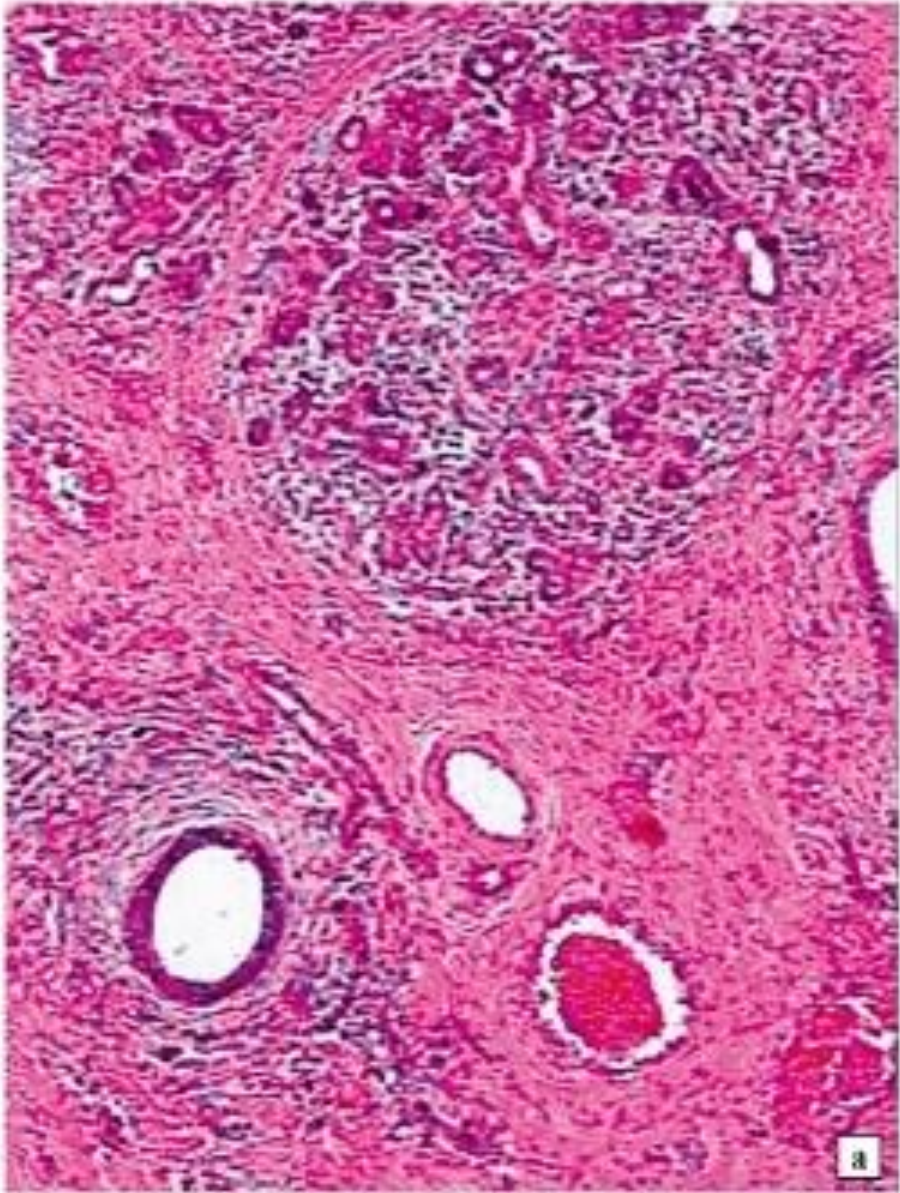
крупнофокусная

- сцинтиграфия

выделения изотопа)

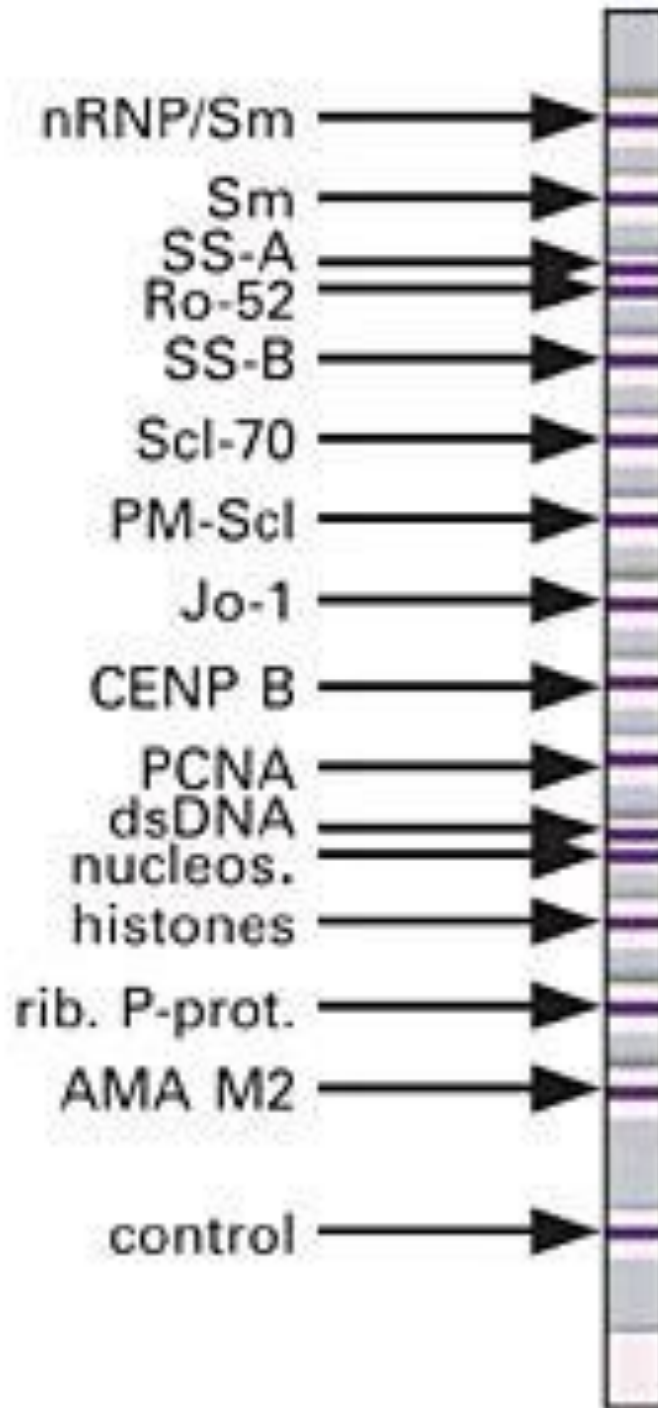
5. Гистопатология: периваскулярное или перидуктальное скопление лимфоцитов в большинстве желез Должно быть >50 лимфоцитов в 4 мм<sup>2</sup> железистой ткани (рассчитывается среднее арифметическое при осмотре не менее чем 4 железистых полей)

Должно быть не менее 4 критериев, из которых либо гистопатология, либо иммунология являются обязательными



Окраска гематоксилином и эозином: а - х 60, б - х 200

# Антинуклеарные антитела иммуноблот



# Лечение ксеростомии

## Общие мероприятия

- пересмотреть лекарственную терапию;
- исключить курение;
- снизить тревожность (аутотренинг);
- частое питье воды;
- увлажнение в помещении (особенно в ночное время);
- уменьшение потребления сахара;
- мягкие зубные щетки
- жевательная резинка без сахара

## Заместительная терапия

## Стимуляторы слюноотделения

- Пилокарпин
- Цевимилин (Эвоксак)

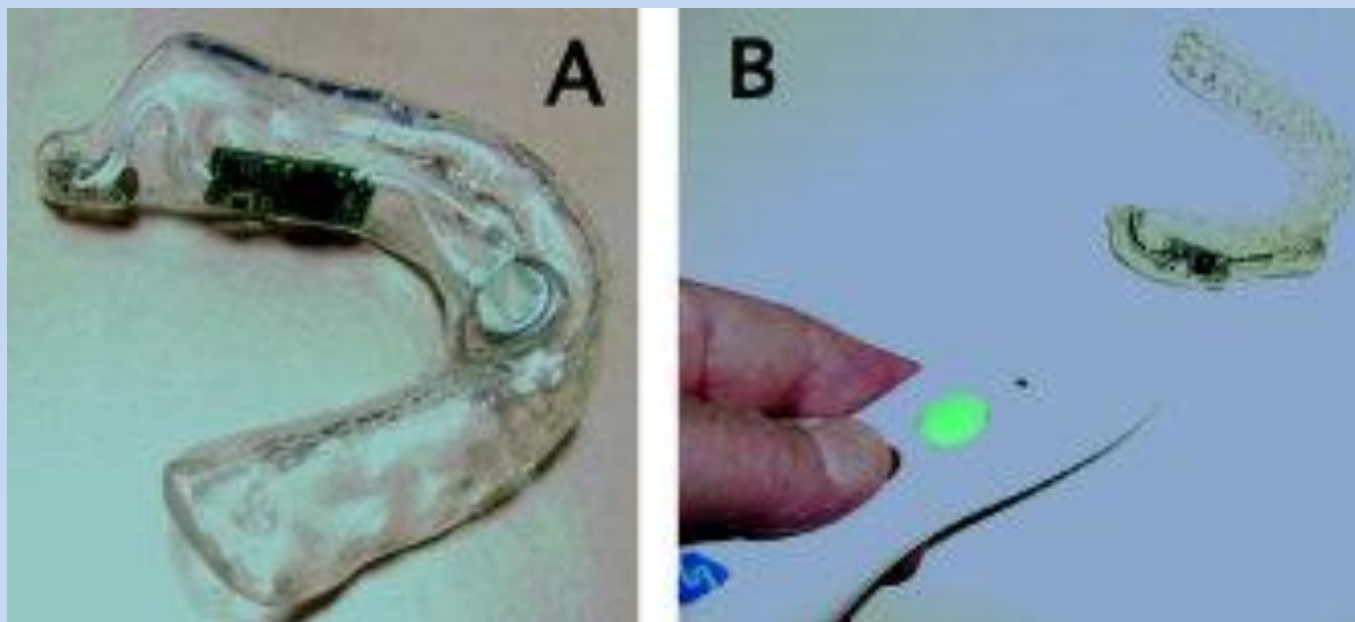
В РФ пероральные формы не зарегистрированы

- потоотделение
- тошнота, рвота, диарея
- бронхоспазм
- икота
- учащенное мочеиспускание

# Физиотерапия

Положительный эффект:

- иглоукалывание
- электростимуляция



# Клиническая ситуация 4.

## Бисфосфонаты и аваскулярный некроз челюсти

1. Текущее или предшествующее лечение бисфосфонатами
2. Открытые участки кости в челюстно-лицевой области, которые сохраняются в течение более чем восьми недель
3. Отсутствие в анамнезе лучевой терапии на челюстную область



# Распространенность аваскулярного некроза челюсти

- Среди постменопаузальных женщин, получающих бисфосфонаты, риск развития АНЧ: 1 /1262 - 1 /4419 в год.
- В 46 % препараты использовались по поводу метастазов, более 50% - сопутствующая терапия ГК.
- В случае терапии бисфосфонатами по поводу рака молочной железы риск развития АНЧ=2,8%
- В **73%** развитию некроза предшествовала экстракция зуба.

# Патогенез аваскулярного некроза челюсти

Назначение бисфосфонатов (деносумаба)

**Остеопороз. Гиперкальциемия. Костные метастазы**

**Травма  
(хирургическая,  
нехирургическая)**

**Инфекция.  
Формирование  
биопленок**

Повреждение кости

Повреждение слизистой

Резорбция кости

Действие  
бисфосфонатов

Токсичное действие  
на мягкие ткани

**Бисфосфонат-  
связанный  
остеонекроз челюсти**



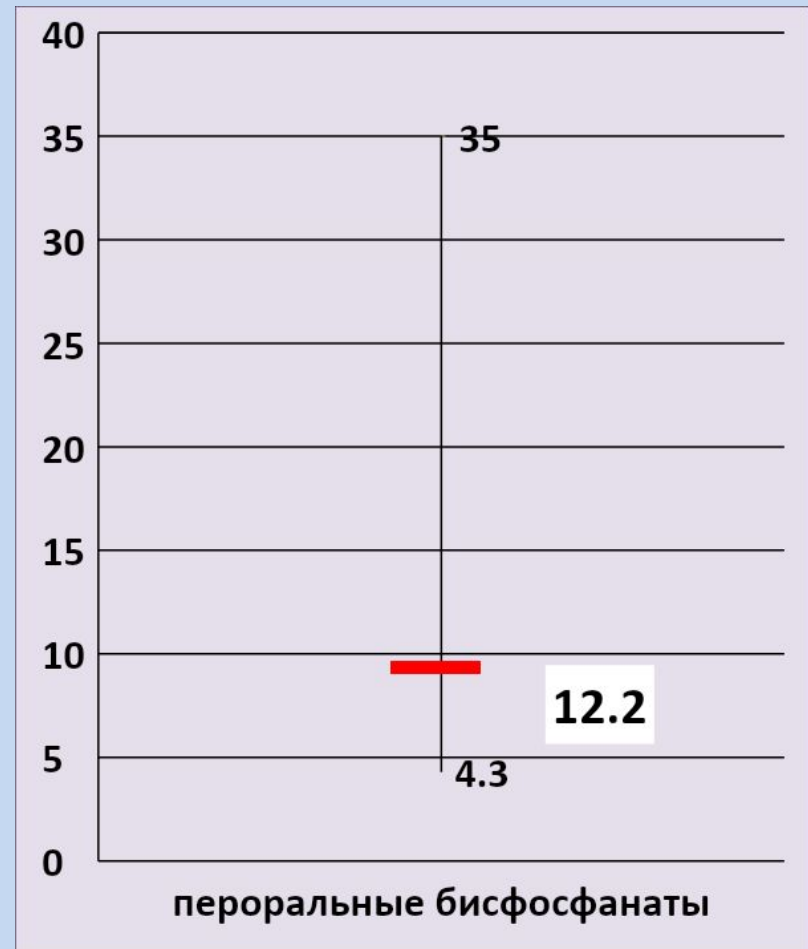
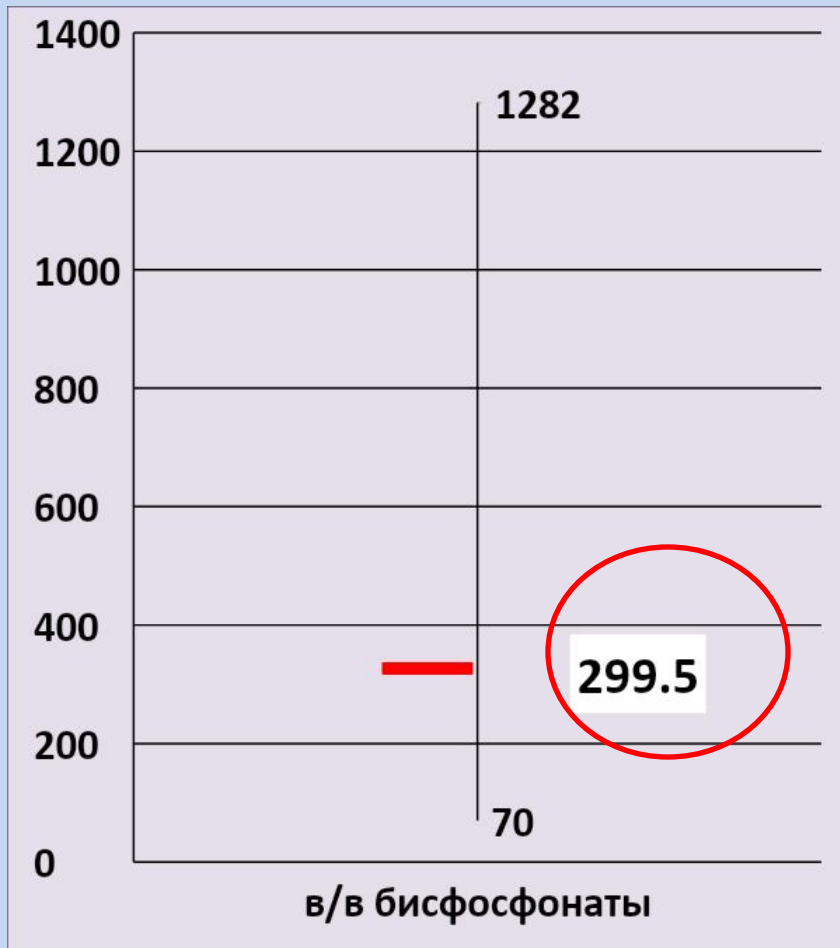
# Особенности клинической картины аваскулярного некроза челюсти

- Боль 74%
  - Появление отделяемого 46%
  - Отек 43%
  - Бессимптомное течение 8%
- 
- Соотношение поражения нижняя : верхняя челюсть = 2:1
  - Преимущественно в области моляров
- 
- Через 1 год от дебюта АНЧ выздоровление в **35%** у пациентов, использовавших пероральные бисфосфонаты по сравнению с **11%**, использовавших внутривенные препараты и в основном у неонкологических пациентов.

# Стадии аваскулярного некроза челюсти

Стадия	Клинические проявления
0	Неспецифические признаки. Нет объективных изменений
I	Выявление некроза кости у асимптоматичных пациентов. Признаков инфекции нет.
II	Зона некроза кости с признаками инфицирования. Боль, гиперемия с или без свища
III	Некроз кости в сочетании с одним из признаков: зона некроза выходит за пределы альвеолярной кости или патологический перелом, или внеротовой свищ (носовая полость, пазуха, лицо)

# Относительный риск развития аваскулярного некроза челюсти



# Относительный риск развития аваскулярного некроза челюсти



# Длительность терапии и риск развития аваскулярного некроза челюсти у онкологических пациентов



# Модификация факторов риска аваскулярного некроза челюсти

Назначение бисфосфонатов (деносумаба)

Остеопороз.  
Гиперкальциемия. Костные  
метастазы

Травма (хирургическая,  
нехирургическая)

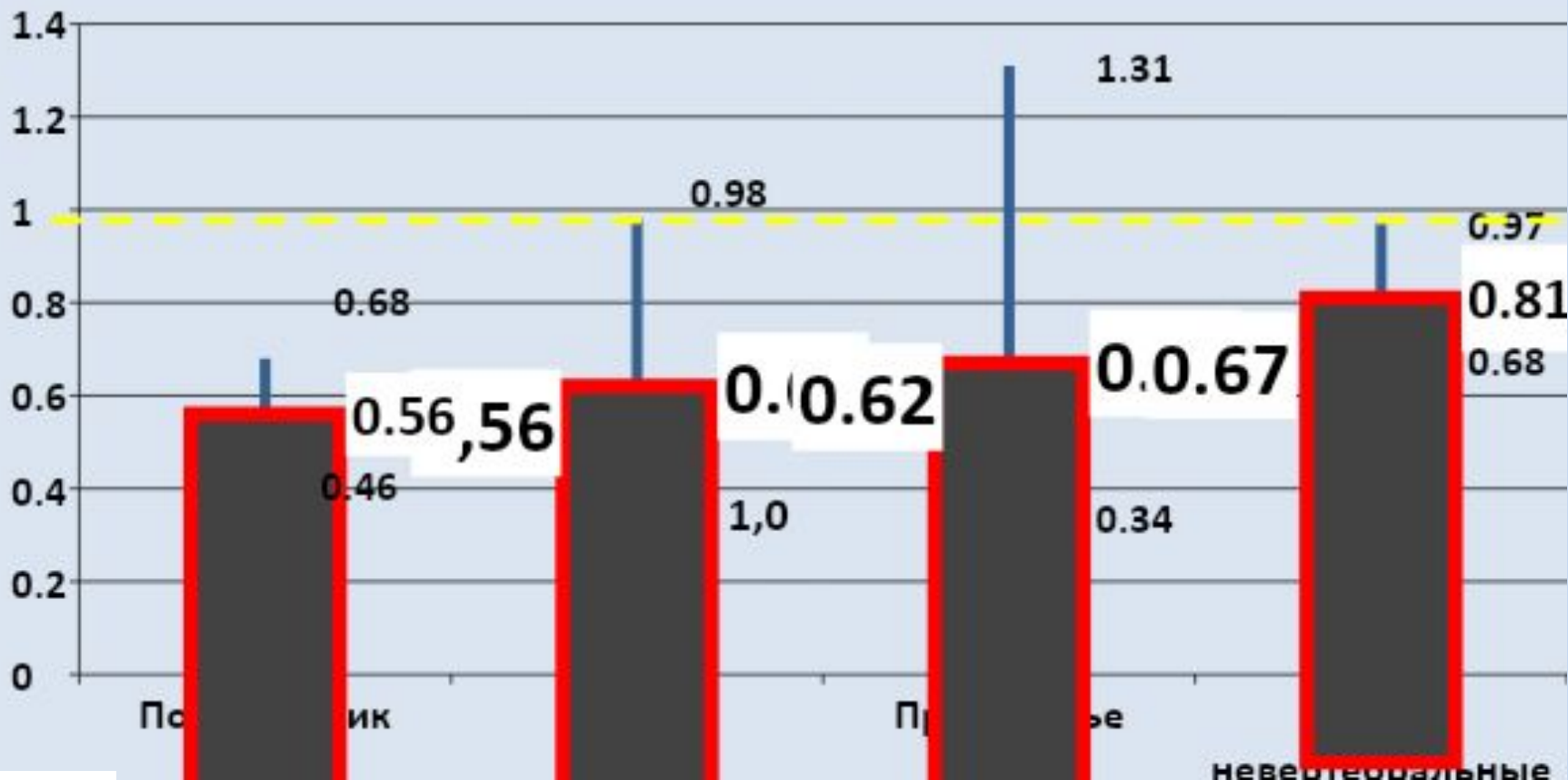
Инфекция.  
Формирование  
биопленок

- **Альтернативы антирезорбтивным препаратам в настоящее время нет (!)**
- Модификация возможна в рамках выбора пути введения (per os или в/в)
- Выбор длительности терапии

# Механизм действия препаратов для лечения остеопороза

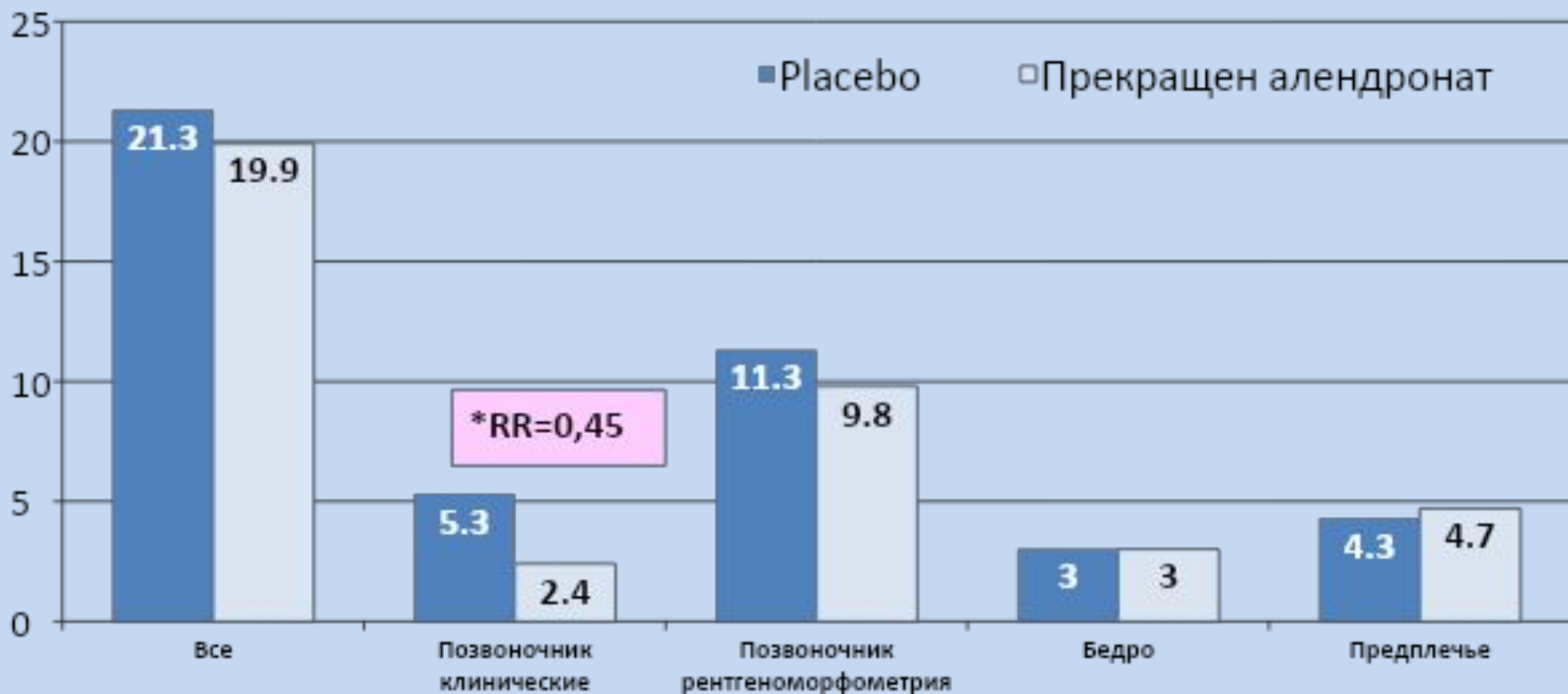
Drug	Bone Resorption	Bone formation	Vertebral fractures	Non- vert. fractures	Hip fractures
Alendronate	↓↓↓	↓↓↓	+	+	+
Risedronate	↓↓↓	↓↓↓	+	+	+
Ibandronate	↓↓↓	↓↓↓	+	post-hoc	-
Zoledronate	↓↓↓	↓↓↓	+	+	+
Raloxifene	↓↓	↓↓	+	post-hoc	-
Calcitonin	↓	↓	+	-	-
Strontium	↓	↑	+	+	post-hoc
Terinaratide	↑↑	↑↑↑	+	+	-

# Снижение риска переломов на фоне приема алендроната (3 года)





# Частота переломов (%) после прекращеня приема алендроната



# Алендроновая кислота

## СОСТАВ:

- Алендроновая кислота – 70 мг

## СОСТАВ:

- Алендроновая кислота – 70 мг
- Холекальциферол – 140 мкг, что обеспечивает ежедневную дозу витамина D 800 МЕ

# Модификация факторов риска аваскулярного некроза челюсти

Назначение бисфосфонатов (деносумаба)

**Остеопороз.  
Гиперкальциемия. Костные  
метастазы**

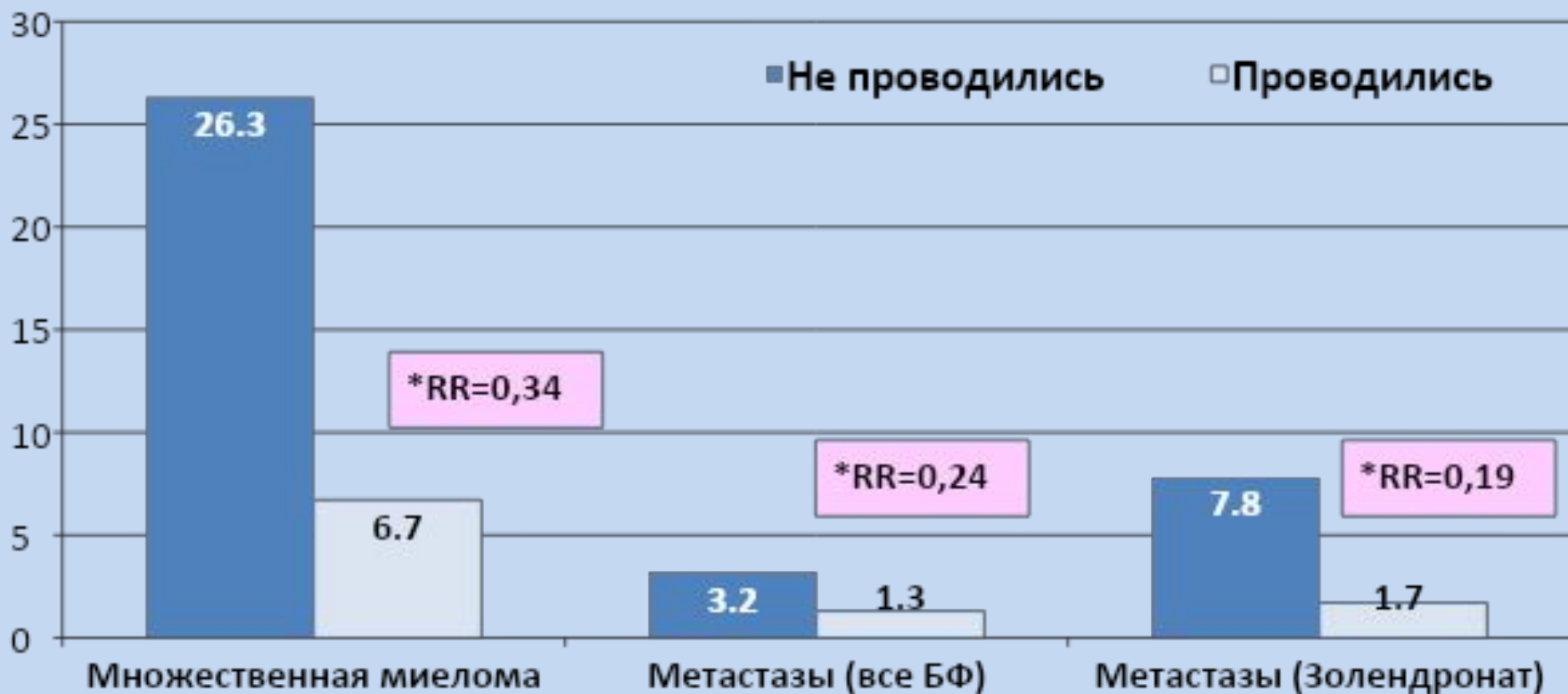
- Альтернативы антирезорбтивным препаратам в настоящее время нет
- Модификация возможна в рамках выбора пути введения (per os или в/в)
- Выбор длительности терапии

**Травма (хирургическая,  
нехирургическая)**

**Инфекция.  
Формирование  
био пленок**

**Модификация факторов  
риска:  
-активная стоматологическая  
помощь ДО начала терапии и  
в первые месяцы от начала  
терапии**

# Развитие АНЧ (%) в случае проведения превентивных мероприятий (санация полости рта, подбор протезов, экстракция зубов)



# ВОПРОСЫ ?

