

НОЦИЦЕПТИВНАЯ БОЛЬ. РОЛЬ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Доцент кафедры неврологии
и рефлексотерапии
Р. В. Сулик

Классификация нервных волокон

Тип волокна	Диаметр (микрон)	Скорость проведения (м/с)	Функции
Aα (миелинизированные)	10-20	50-120	Двигательные волокна (α-мотонейроны) Сенсорные волокна: глубокая, тактильная чувствительность
Aβ (миелинизированные)	5-12	25-70	Сенсорные волокна: глубокая о том числе вибрационная и тактильная чувствительность
Aγ (миелинизированные)	2-8	10-50	Двигательные волокна (γ-мотонейроны, интрафузальная иннервация)
Aδ (слабомиелинизированные)	1-5	3-30	Сенсорные волокна: тактильная, болевая, температурная чувствительность (восприятие холода)
C (слабомиелинизированные)	1-3	3-15	Вегетативные преганглионарные волокна
C (немиелинизированные)	1	2	Сенсорные волокна: болевая, температурная чувствительность (восприятие тепла) Вегетативные постганглионарные волокна

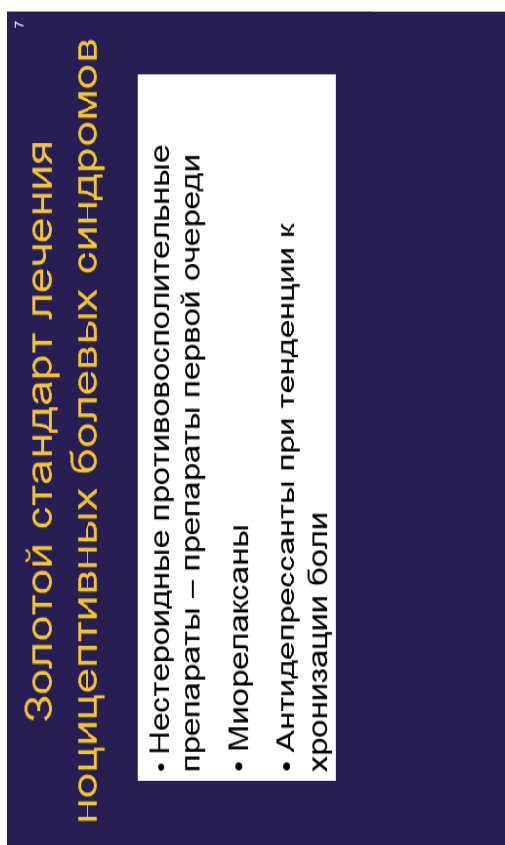
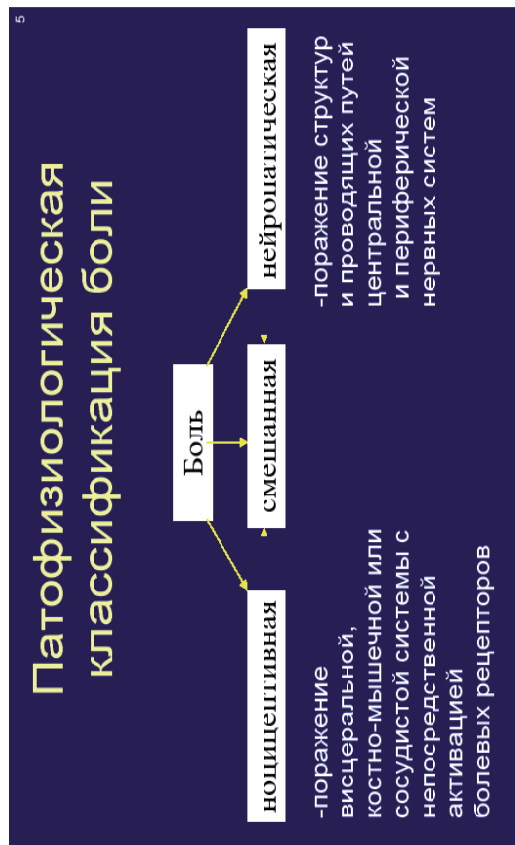
Компоненты боли

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.



9

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

10

Классы НПВП

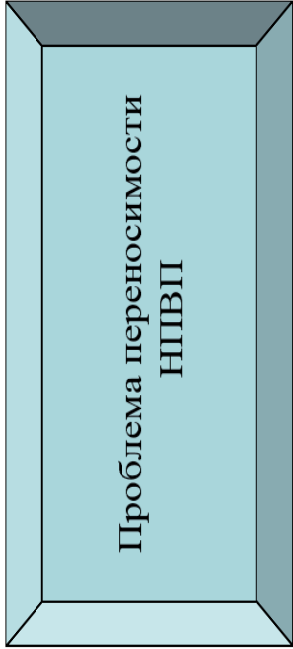
Неселективные НПВП	Селективные НПВП
<ul style="list-style-type: none"> Напроксен Индометацин Ибупрофен Диклофенак 	<ul style="list-style-type: none"> Пироксикам Аспирин Кетонал Нимесулид Мелоксикам

Специфические ингибиторы ЦОГ-2, коксибы

Целекоксиб

11

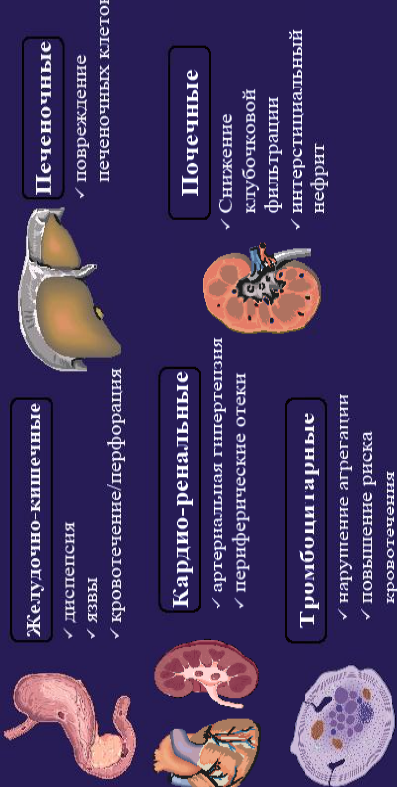
Проблема переносимости НПВП



12

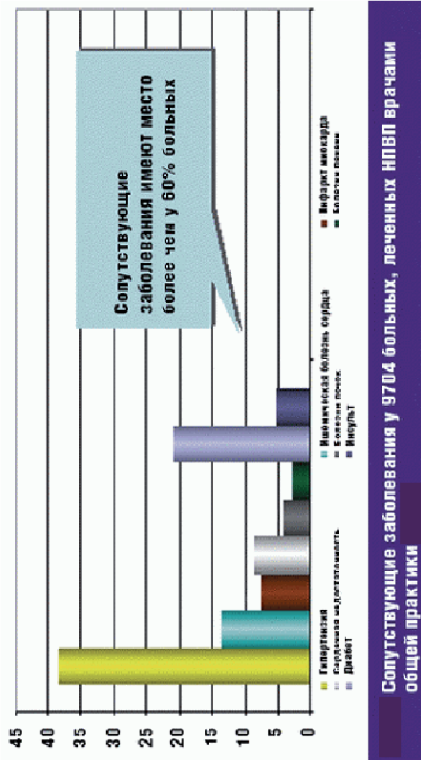
Побочные эффекты НПВП

<p>Желудочно-кишечные</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ диспепсия ✓ язвы ✓ кровотечения/перфорация 	<p>Печеночные</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ повреждение печеночных клеток
<p>Кардио-ренальные</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ артериальная гипертензия ✓ периферические отеки 	<p>Почечные</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Снижение клубочковой фильтрации ✓ интерстициальный нефрит
<p>Тромбоцитарные</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ нарушение агрегации ✓ повышение риска кровотечения 	



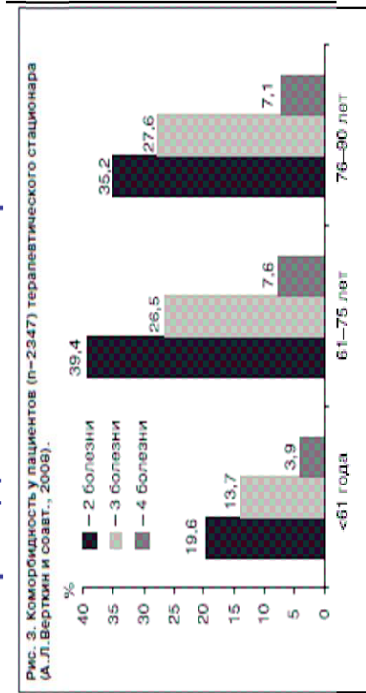
13

Проблема коморбидности при лечении НПВС



14

Зависимость уровня коморбидности от возраста



15

Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм ЦОГ

Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Аспирин Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулindak
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак Ибупрофен Напроксен и др.
Примерно равное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Этодолак Мелоксикам Нимесулид Набуметон
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб

Drugs Therapy Respiratory, 2000, с дополнениями

16

Коксибы: революция или эволюция?

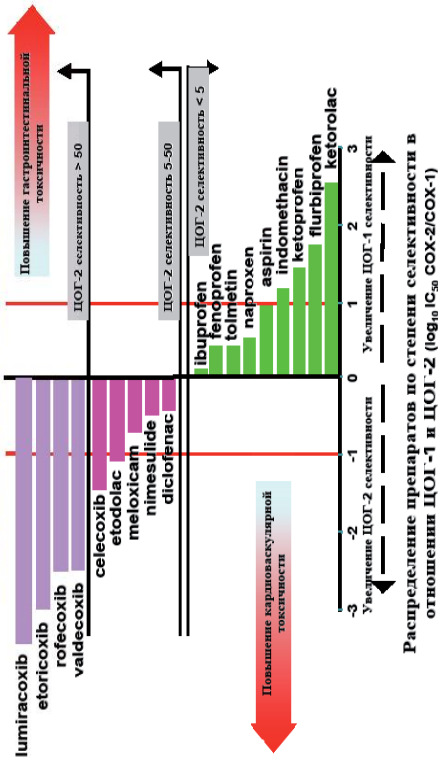
- В последнее время активно дискутировался вопрос о сердечно-сосудистой безопасности специфических ингибиторов ЦОГ-2. Интерес к этой проблеме возник после обнародования результатов исследования VIGOR (Viox Gastrointestinal Outcomes Research), анализ которого продемонстрировал более высокую частоту развития инфаркта миокарда у пациентов с ревматоидным артритом, получавших ингибитор ЦОГ-2 рофекоксиб (0,5%), по сравнению с традиционным НПВП напроксеном (0,1%) ($p < 0,05$). На основании мета-анализа результатов клинических испытаний рофекоксиба и целекоксиба было высказано предположение, что тромбоз является **класс-специфическим побочным эффектом ингибиторов ЦОГ-2**.

Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ Risk of cardiovascular events associated with selective COX 2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954-959 Bombardier C, Lane L, Reicin A, et al.

Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. New Engl J Med 2000; 343: 1520-1528

17

СЕЛЕКТИВНОСТЬ

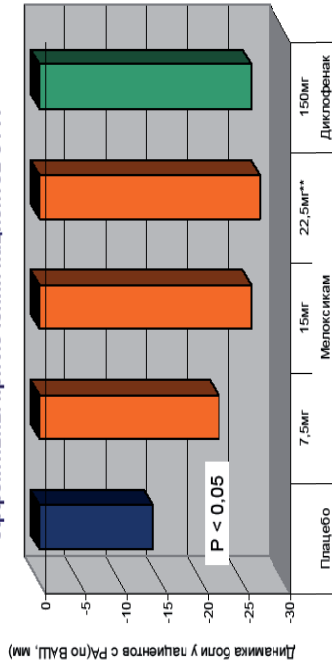


Werner et al. PAINEB J. 2004; 10:790-804

18

Мелоксикам-рагифарм: эффективность

Динамика боли у 894 пациентов с ревматоидным артритом в течение 12 недель двойного слепого рандомизированного исследования. Все три дозы мелоксикама были достоверно эффективны при лечении пациентов с РА



D. E. Furst, J. Rheum. 2002; 29:3436-446.

19

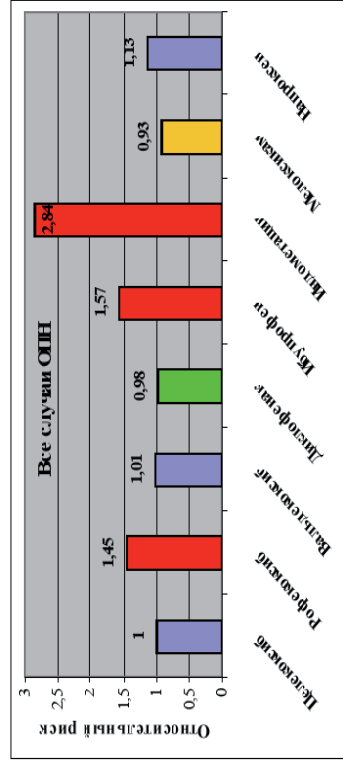
Преимущества мелоксикама в исследованиях

- MELISSA: двойное, слепое, рандомизированное, проспективное исследование, 27 стран, 9323 пациентов с ОА
- Мелоксикам (7,5) vs диклофенак ретард (100), 4 нед
- Побочные реакции:
- 13 % мелоксикам (5,48 % отмена)
- 19 % диклофенак (7,96 % отмена), P < 0,0001
- SELECT: двойное, слепое, рандомизированное, проспективное исследование, 8656 пациентов с ОА
- Мелоксикам (7,5) vs пироксикам (20), 4 нед
- Побочные реакции:
- 22,5 % мелоксикам (10,3% – ЖКТ), P < 0,0001
- 27,9 % пироксикам (15,4% – ЖКТ), P < 0,0001
- Тяжёлые кожные реакции не зарегистрированы

Hawkey C., J. Rheum. 1998. Dequeker J., J. Rheum. 1998.

20

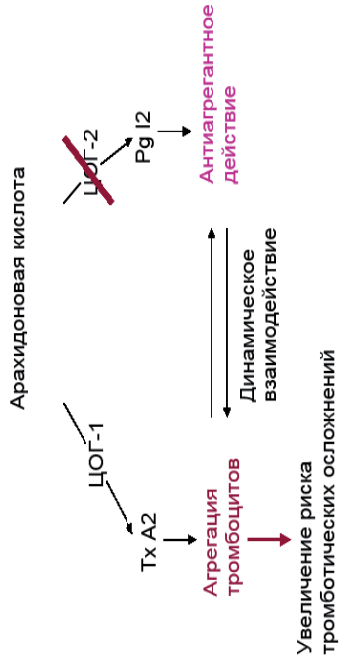
Оценка почечной безопасности НПВС у 183446 пациентов старше 65 лет, США в сравнение с целекоксибом



Winkelmayer W. C., Am. J. Med. 2008

22

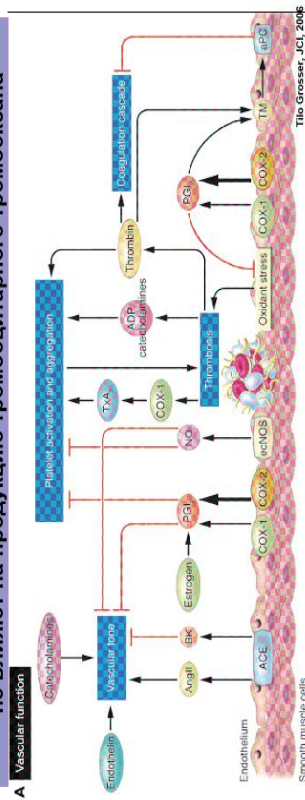
Влияние высокоселективных блокаторов ЦОГ-2 на агрегацию тромбоцитов



21

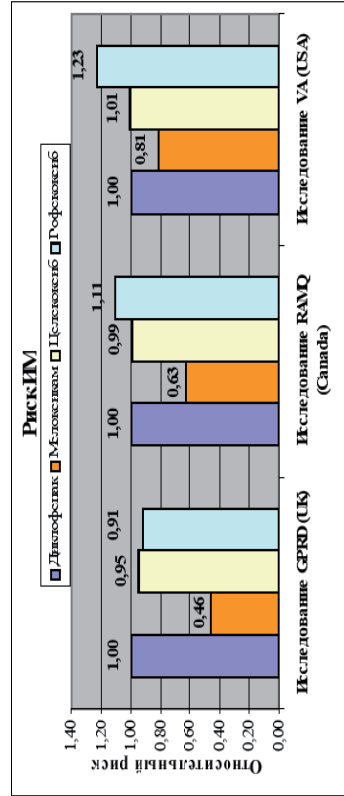
Кардиоваскулярная безопасность

- VIGOR: рофекоксиб vs напроксен – ОИМ: 0.5% vs 0,1%
- «Класс-специфический» эффект селективных ЦОГ-2 НПВС
- Нарушают соотношение «антитромбогенных» и «протромбогенных» эйкозаноидов:
 - подавляют ЦОГ-2 зависимый синтез простаглицлинов эндотелием сосудов
 - не влияют на продукцию тромбоцитарного тромбоксана



24

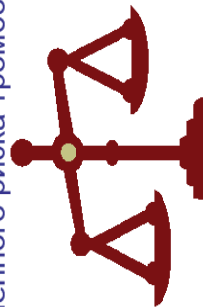
Риск развития ИМ на фоне НПВП в популяционных исследованиях (n = 60437)



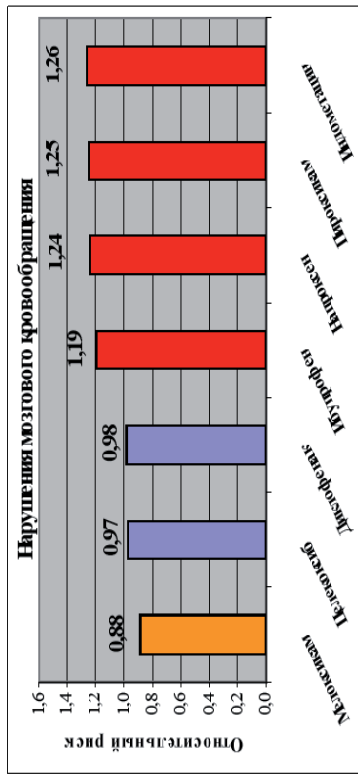
23

Причина тромботических осложнений:

Ингибиторы ЦОГ-2 подавляют ЦОГ-2-зависимый синтез простаглицлина клетками сосудистого эндотелия, не влияя при этом на продукцию тромбоксана. Дисбаланс между синтезом «протромбогенных» (тромбоксан) и «антитромбогенных» (простаглицлин) и «антитромбогенных» (простаглицлин) простаглицлинов может стать фактором повышенного риска тромбозов.



Мета-анализ 3,1 млн. случаев приема НПВС. Доложен на конгрессе EULAR, 2007



p < 0,05

Singh, 2007.

Гепатотоксичность НПВС

- Высокий риск –
 - нимесулид,
 - диклофенак,
 - рофекоксиб
- Низкий риск –
 - мелоксикам,
 - вальдекоксиб

НПВП-индуцированная гепатопатия

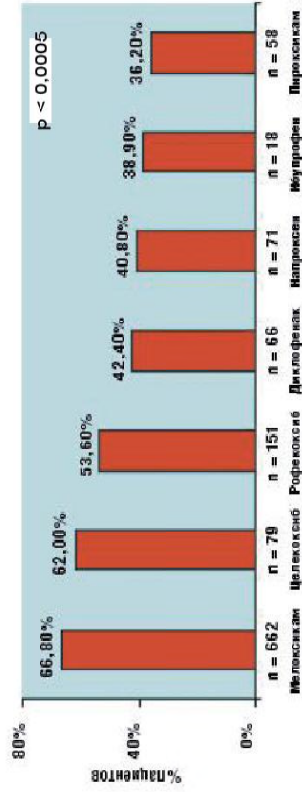
Одним из наиболее гепатотоксичных НПВП является диклофенак.

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)

- 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)

Исследование Imrgrove. (1300 пациентов с ДОА, 6 мес.)
Терапевтический успех.



Терапевтический «успех» мелоксикама по сравнению с другими НПВП

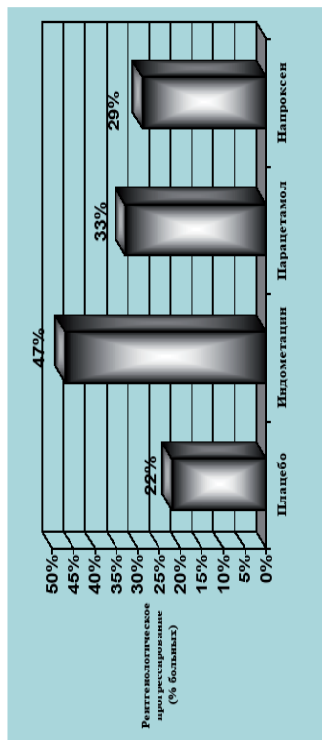
Gagnier R, EULAR 2001.

Влияние НПВС на хрящ

- хондронегативные – индометацин, напроксен, ибупрофен, фенпрофен, пироксикам, парацетамол,
- хондронейтральные – ибупрофен, диклофенак, нимесулид;
- стимулирующие – тиапрофеновая кислота, мелоксикам, ацеклофенак.

И.В. Меркушина, ЗУ, 2012

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., Revel P., Hemingway A. et.al. "Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis." Lancet, 1989, i: 519-522

Преимущества НПВП С СРЕДНЕЙ СТЕПЕНЬЮ СЕЛЕКТИВНОСТИ

- Преимущественно селективный ЦОГ-2
- Приоритеты ступенчатой терапии
- Хорошая переносимость
- Хондропротекторные свойства
- Минимальный риск побочных эффектов:
 - ЖКТ
 - ССС
 - тромбозомболических осложнений

Стратегия лечения НПВП и профилактика гастроэнтерологических и сердечно-сосудистых нарушений

Риск сосудистых нарушений	Риск серьезных осложнений верхних отделов ЖКТ	
	Низкий (<0.2%/г)	Умеренный (0.2-0.5%/г)
Низкий (< 1%/г)	НПВП	ЦОГ-2 ингибиторы
Умеренный (1-3%/г)	НПВП или ингибиторы ЦОГ-2 + низкие дозы АСК	НПВП или ингибиторы ЦОГ-2 ± низкие дозы АСК ± ингибиторы протонной помпы
Высокий (> 3%/г)	ингибиторы ЦОГ-2 + низкие дозы АСК	ингибиторы ЦОГ-2 + низкие дозы АСК ± ингибиторы протонной помпы
		Высокий (>0.5%/г)
		ЦОГ-2 ингибиторы + ингибиторы протонной помпы
		ингибиторы ЦОГ-2 ± низкие дозы АСК + ингибиторы протонной помпы

С. Raineart «COX-2 Selective inhibitors and Cardiovascular Disease». J. Intern. Med. 2003

Нужно лечить своевременно!!

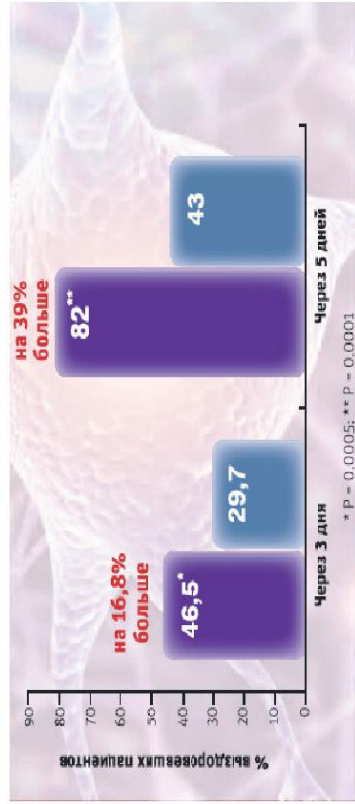
- своевременная и адекватная терапия нейропатической боли снижает риск хронизации процесса

«терапевтическое окно» составляет 6 месяцев

иначе

боль становится хронической

Динамика болевого синдрома (исследование Dolor):
Комбинация витаминов группы В + НПВС более эффективна, чем монотерапия НПВС



■ Группа комбинированной терапии (НПВС + витамины группы В)
■ Группа монотерапии (НПВС)

Mibielli et al, Curr Med Res Opin. 2009;25:2589-99

Лечение неврогенных болевых синдромов

- Витамины группы В
- Противосудорожные средства (габапентин, карбамазепин, ламотриджин, вальпроаты)
- Трициклические антидепрессанты (амитриптилин)
- Местные анестетики (лидокаин)

Для большей эффективности лечения болевого синдрома используют комбинацию:
НПВС + витамины группы В

Острая боль (ампульные формы)	Подострая боль (таблетированные формы)
Нейрорубин, Мильгамма, Витаксон, Нейробион, Нервиплекс	Нейрорубин-Форте, Лактаб, Нейрон, Мильгамма, Витаксон, Нейробион, Неуробекс