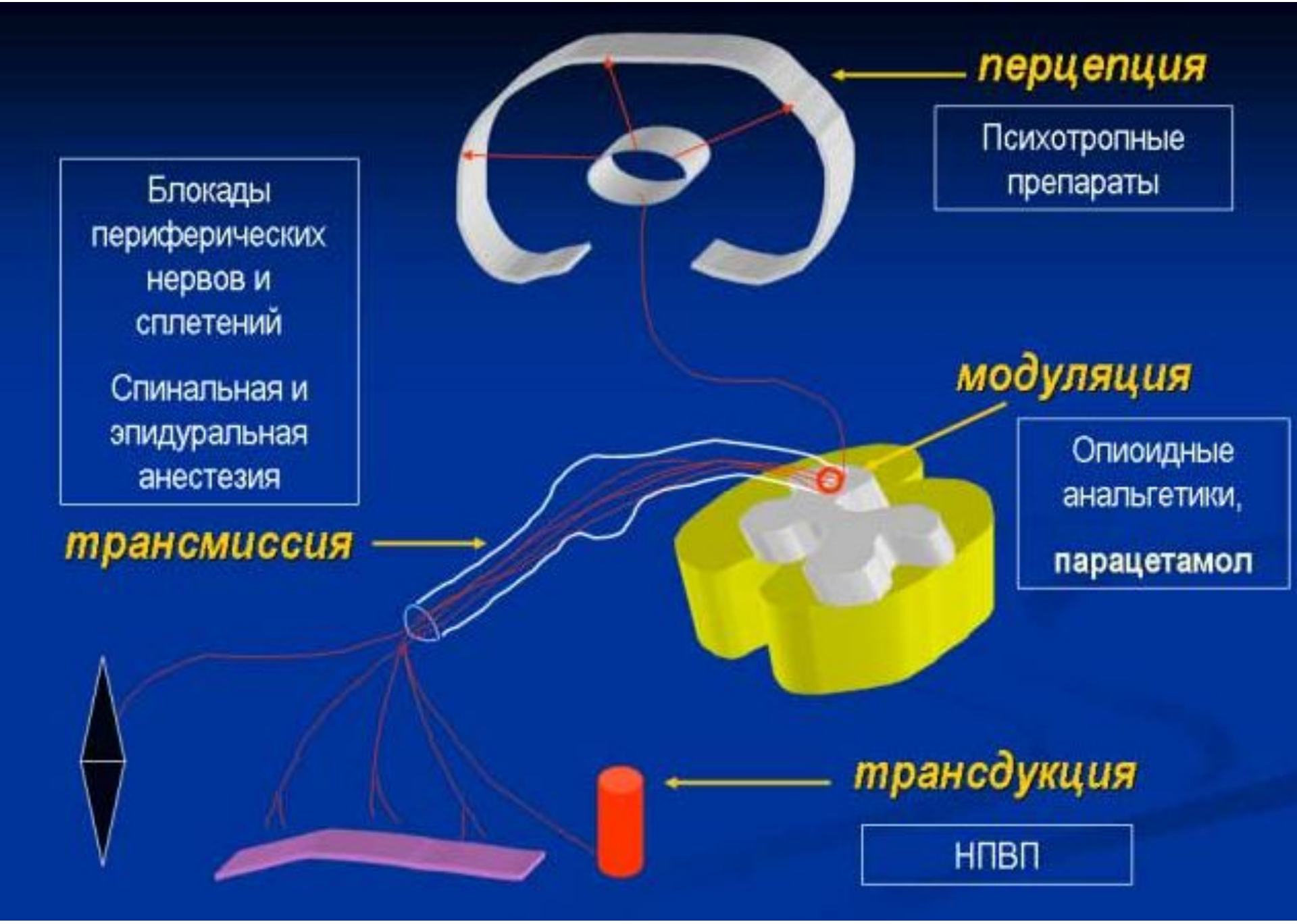
Боль и обезболивание

Е.В. Орешников


перцепция
Психотропные препараты
Блокады периферических нервов и сплетений
Спинальная и эпидуральная анестезия
модуляция
Опиоидные анальгетики,
парацетамол
трансмиссия
трансдукция
НПВП

-**Трансдукция**: в зоне операционного поля высвобождается огромное количество медиаторов воспаления и боли (брадикинин, ПГ-е2 и др., которые воздействуют на болевые рецепторы, снижают порог их активации (сенситизация); формируется болевой импульс.
На этом уровне действуют НПВП.

- **Трансмиссия** – процесс передачи сформированного болевого импульса
по нервным волокнам в задние рога спинного мозга
На этом уровне осуществляется действие региональных блокад, ЭДА.

- **Модуляция** – в задних рогах включается антиноцецептивная система
(большое количество опиоидных и др. рецепторов)
На этом уровне действуют опиоиды, парацетамол.

- **Перцепция** – болевой импульс через таламус приходит в кору головного мозга, где формируется осознанное восприятие боли.
На этом уровне действуют психотропные средства.

Мультимодальная терапия включает:

Kehlet & Dahl. 1993

EuroPain руководство: фармакотерапия послеоперационной боли[1]

Хирургические вмешательства

“Малая” хирургия
- **Грыжесечение**
- **Сафенкэктомия**
- **Гинекологические операции**

- **Парацетамол**/НПВС /слабые опиоиды
- Инфильтрационная анестезия и/или
- Периферическая блокада нервов

“Средняя” хирургия
- **Пластика тазобедренного сустава**
- **Гистерэктомия**
- **Черепно-лицевая хирургия**

- **Парацетамол**/НПВС +
- Инфильтрационная анестезия и/или
- периферическая блокада нервов +
- системное введение опиоидов (КПА)

“Большая” хирургия
- **Торакотомия**
- **Обширные абдоминальные операции**
- **Операции на коленном суставе**

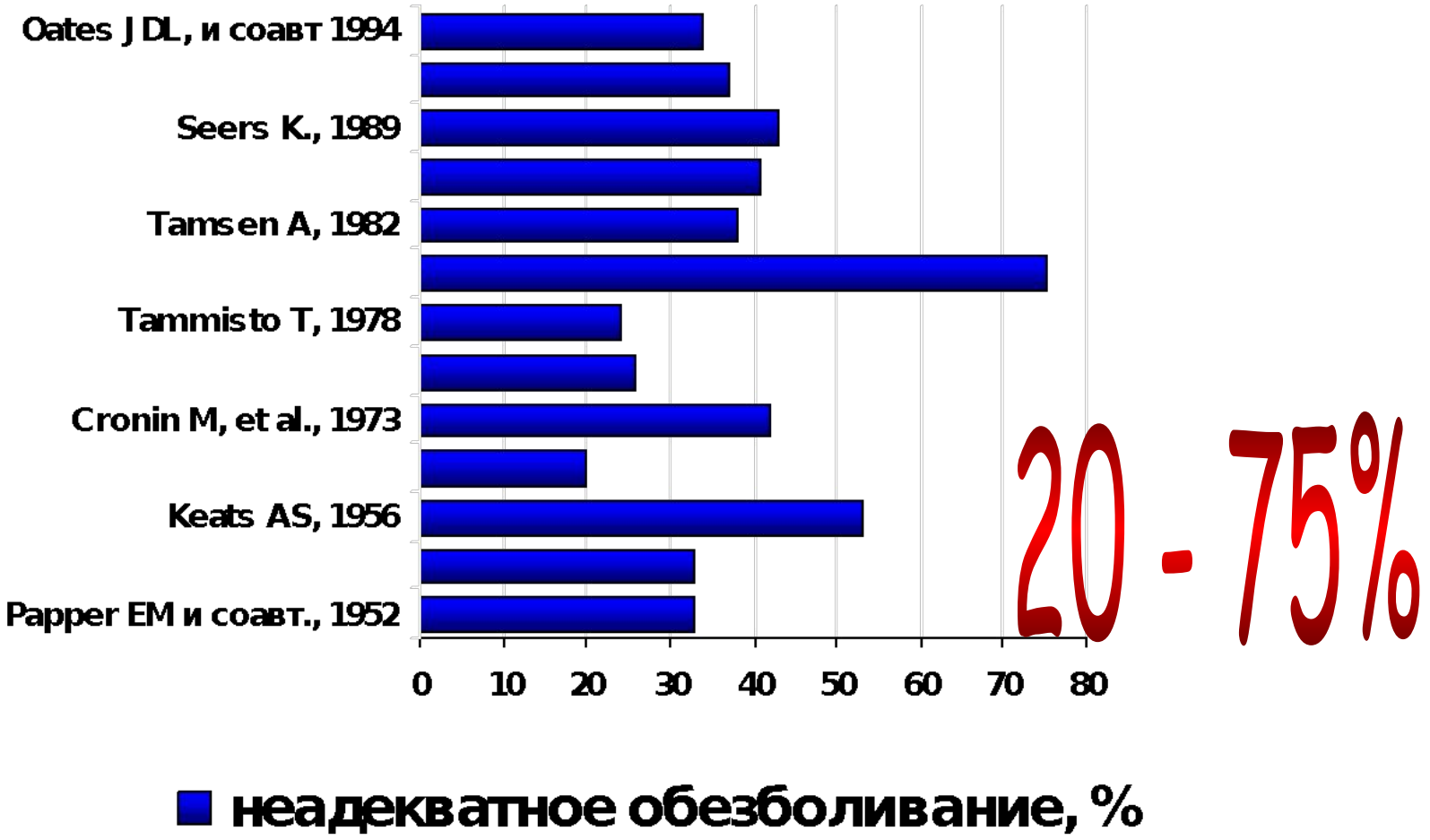
- **Парацетамол**/НПВС +
- Эпидуральная анестезия +
- Опиоиды или комбинированное введение аналгетиков или системное введение опиоидов (КПА)

Обезболивание

EuroPain - European Minimum Standards for the Management of Postoperative Pain - 1998

Боль:

частота неадекватного обезболивания



Боль

- Пациенты, которых в послеоперационным периоде беспокоила сильная боль[1,2,3] - **38** to **46%**

- Мета-анализ 129 исследований (n =19 909) [4]:
  - умеренная в покое боль (>3-7см) - 29,7%
  - сильная боль (>7см) - 10,9%

- Пациенты с болью > 5 (см по визуально-аналоговой шкале)

1. Kuhn S et al. BMJ 1990;300(6741):1687-90.
2. Poisson-Salomon AS et al. La Presse Médicale 1996;25(22):1013-7.
3. Vallano A et al. Br J Clin Pharmacol 1999;47:667-73.
4. Dolin S., Cashman J. Br J Anaesth 2002; 89:409-23
5. McCutchen T.M. et al . Anesthsiology 2004; 291:1333-41

Боль

- У 30-60% пациентов сохраняется боль в течение 12 мес. после торакотомии, стернотомии, гистерэктомии, грыжесечения, оп-ций на молочной железе
- У 20% пациентов причина хронической боли - хирургическое вм-во (клиника боли, Шотландия)
- 3-5% пациентов беспокоит выраженный болевой синдром

(H.Breivik, 2002)

Неадекватное обезболивание

- Негативное влияние на функцию жизненно важных систем организма
- Стресс
- Возрастание частоты осложнений
- Риск психических расстройств
- Затруднена реабилитация, возрастают сроки восстановления нормальной активности

1. Breivik H., Eur J Anaesthesiol 1998; 15:748-51
2. Schwann NM. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126:1261-64
3. Rauck RL. Reg Anesth 1996; 21 (6S):139-43
4. Good M., et al Outcomes Manage Nurs Pract 2001; 5:41-6
5. Chelly JE. Orthopedics 2003 Aug: 26(8 suppl): s865-71
6. Pavlin DJ et al., J Clin Anesth 2004 May; 16:200-6
7. Wu CL et al., Anesthesiology 2003; 97:1078-85
8. Feldt KS et al. Ortho Nurs 2000;19(6):35-44

Неадекватное обезболивание

- Увеличение сроков пребывания в ОРИТ и длительности госпитализации
- Возрастает риск повторной госпитализации
- Возможно появление хронической боли и снижение качества жизни
- Негативное отношение пациента к лечению
- Повышение экономических затрат

1. Good M., et al Outcomes Manage Nurs Pract 2001; 5:41-6
2. Pavlin DJ et al., J Clin Anesth 2004 May; 16:200-6
3. Pavlin DJ et al., Anesth Anal 2002; 95:627-34
4. Chung F et al., Anesth Anal 1999; 89:1352-9
5. Wu CL et al., Anesthesiology 2002; 96(4):994-1003
6. Breivik H., Eur J Anaesthesiol 1998; 15:748-51
7. Stephens J et al., Rheumatology 2003;42suppl 3, iii40-52
8. Berry PH et al Monograph 2001

Потенциальные осложнения болевого синдрома

- Ателектаз, пневмония, гипоксемия
- Аритмия, ишемия и инфаркт миокарда
- Медленное восстановление функции ЖКТ
- Тромбоз глубоких вен/ ТЭЛА
- Психические расстройства

Bonica, 1990

Причины неэффективной терапии боли[1,2,3]

- Организационные проблемы **62.5%**
- Дефицит времени медперсонала **61.9%**
- Отсутствие мотивации **38.8%**
- Трудности в проведении обезболивания **37.7%**
- Невозможность оценки боли **37.0%**
- Недостаточные знания по проблеме **30.1%**

1. Meissner W et al. Anaesthesist 2001;50(9):661-70.
2. Klopfenstein CE et al. Acta Anaesthesiol Scand 2000;44:58-62.
3. Nolli M et al. Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:573-80.

Концепция сбалансированной аналгезии

“Мультимодальная аналгезия: применение нескольких болеутоляющих препаратов с целью <u>достижения адекватного обезболивания</u> за счет их аддитивного эффекта (или синергизма) и <u>уменьшения частоты нежелательных явлений</u> вследствие снижения доз и различного спектра других вызываемых ими эффектов”

Kehlet H et al. Anesth Analg 1993;77:1048-56

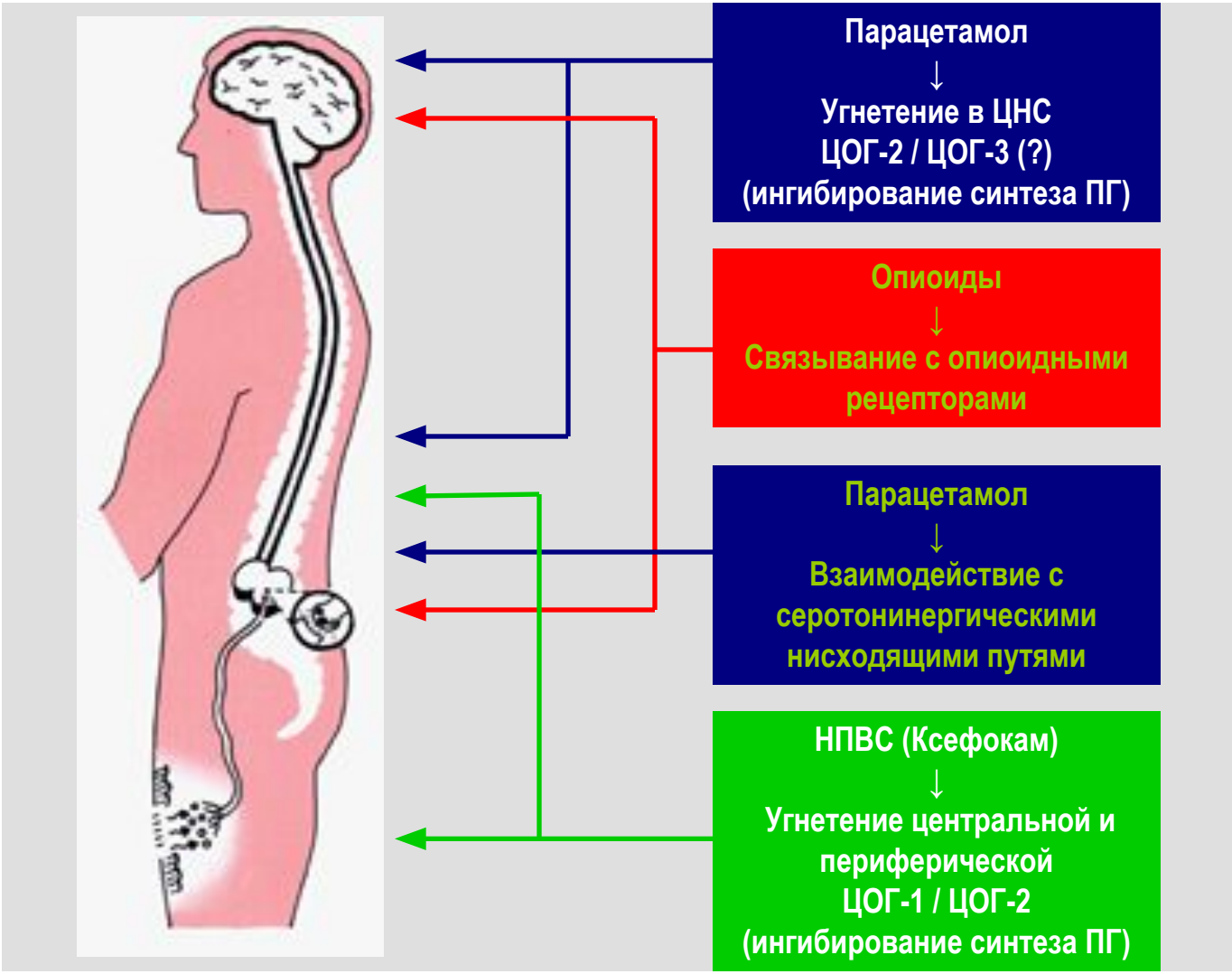
Мультимодальное обезболивание обеспечивает

- Улучшение результатов обезболивания [1-3]
- снижение частоты осложнений [2,4]
- сокращение сроков госпитализации [2,4,5]
- уменьшение побочных реакций [1, 4, 6, 7, 8]
- быструю активизацию [9]
- быстрое восстановление нормальной функции ЖКТ [5]
- экономическую пользу [4, 10, 11]

1. Pasero C. J Perianesth Nurs. 2003 Aug;18(4):265-8
2. Rosenquist RW et al. Reg Anesth Pain Med. 2003 Jul-Aug;28(4):279-88
3. Tong D et al. Surg Clin North Am. 1999 Apr;79(2):401-30
4. Kehlet H. Surg Clin North Am. 1999 Apr;79(2):431-43
5. Brown AK et al. Best Pract Res Clin Anaes. 2004;18(4):703-17
6. Kehlet H et al. Am J Surg. 2002; 183:630-41
7. Raffa RB et al. Expert Opin Pharmacother. 2003;4(10):1697-708
8. Camu F et al. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2002;16(4):475-88
9. Eriksson H et al. Acta Anaesthesiol Scand. 1996;40:151-5
10. Philip BK et al. J Clin Anesth. 2002 Aug; 14: 354-64
11. Oderda GM et al. J Pain Symptom Manage. 2003 Mar;25(3):276-83

SIMPATH

Механизмы действия болеутоляющих средств[1,2,3,4]



1. D'Amours RH et al. JOSPT 1996;24(4):227-36.
2. Piguet V et al. Eur J Clin Pharmacol 1998;53:321-4.
3. Pini LA et al. JPET 1997;280(2):934-40.
4. Simmons DL et al. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:3275-80

Лечение боли

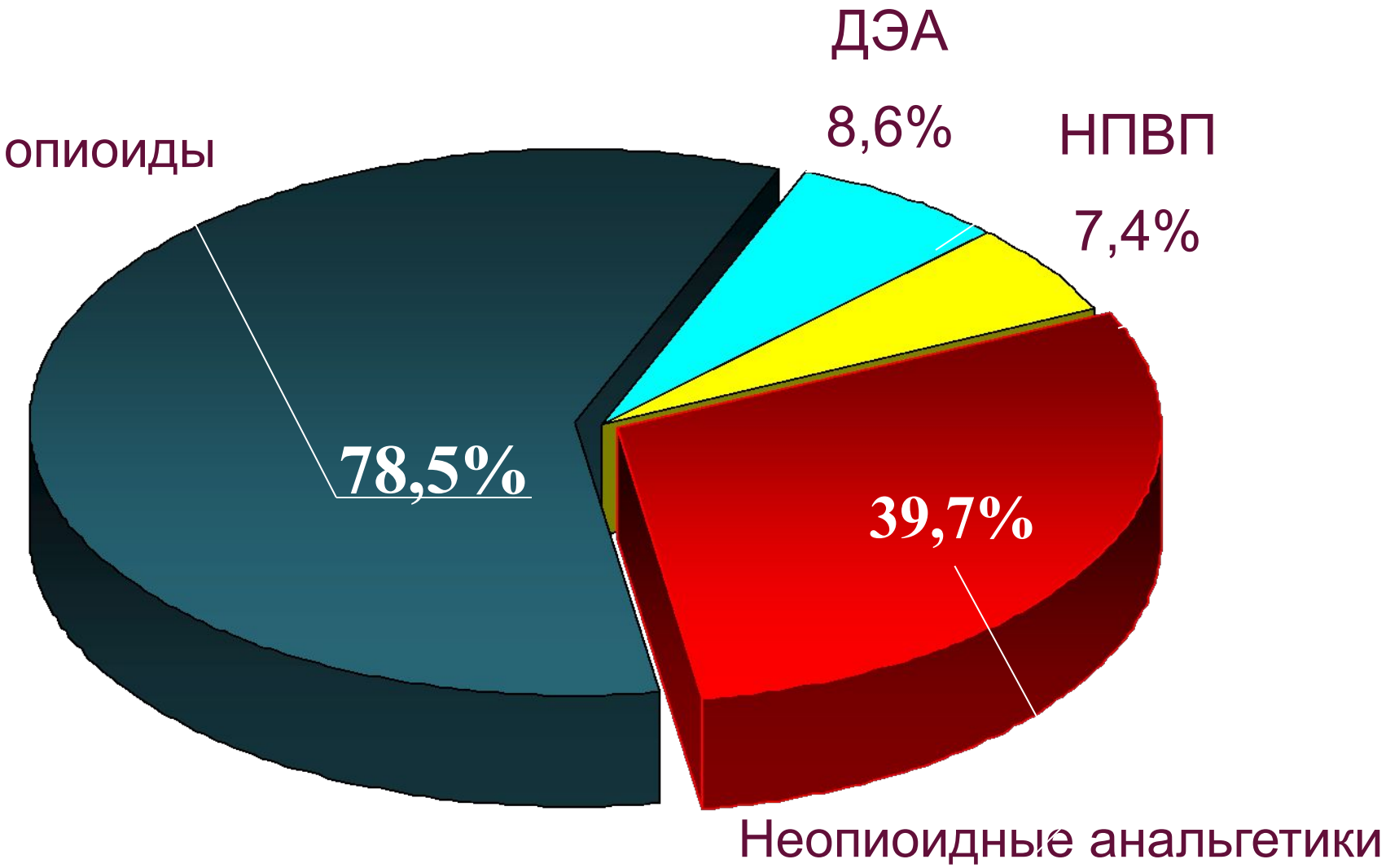
1-ая ступень
Ненаркотический анальгетик + адьювантные средства

2-ая ступень
Слабый опиоид типа кодеина + **ненаркотический анальгетик**
+ адьювантные средства

3-ая ступень
Сильный опиоид (опиаты) группа морфина + **ненаркотический анальгетик**
+ адьювантные средства

Позволяет достигнуть удовлетворительного обезболивания у 90% пациентов
(R.H.Enting и соавторы, 2001г.)

Частота применения различных методов обезболивания



ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

ПРЕИМУЩЕСТВА

- Простота использования
- Низкая стоимость препаратов

НЕДОСТАТКИ

- Эффективность обезболивания не > 25-30%
- Эффективная анальгетическая доза близка к вызывающей депрессию дыхания
- Высокая частота побочных эффектов
- Вероятность развития зависимости

КОНТРОЛИРУЕМАЯ ПАЦИЕНТОМ АНАЛЬГЕЗИЯ

ПРЕИМУЩЕСТВА

- Максимальная ориентация на индивидуальные потребности пациента в обезболивании
- Облегчение труда среднего медперсонала

НЕДОСТАТКИ

- Во время сна пациента плазменная концентрация препарата может снизиться и он проснется от боли
- Не может быть использована пациентами в состоянии седации
- При неисправности устройства возможна передозировка анальгетика
- Высокая стоимость оборудования.

ЭПИДУРАЛЬНАЯ ОПИОИДНАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ

ПРЕИМУЩЕСТВА

- Мощный и длительный анальгетический эффект, превосходящий КПА.
- Минимальное воздействие на симпати-ческую и моторную функции

НЕДОСТАТКИ

- Не оказывает модулирующего действия на хирургический стресс-ответ
- Высокий риск витальных осложнений (отсроченная депрессия дыхания (0,33-4,2%)

АГОНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ

ПРЕИМУЩЕСТВА

- Отсутствие наркогенного потенциала

НЕДОСТАТКИ

- Низкий анальгетический эффект
- Наличие «потолочного» эффекта
- Значительная частота побочных действий (трамал – тошнота и рвота 50%)

НПВП

ПРЕИМУЩЕСТВА

- Снижают выраженность хирургического стресс-ответа
- Обладают синергизмом с опиоидами и опиоид-сберегающим действием (25-30%)

НЕДОСТАТКИ

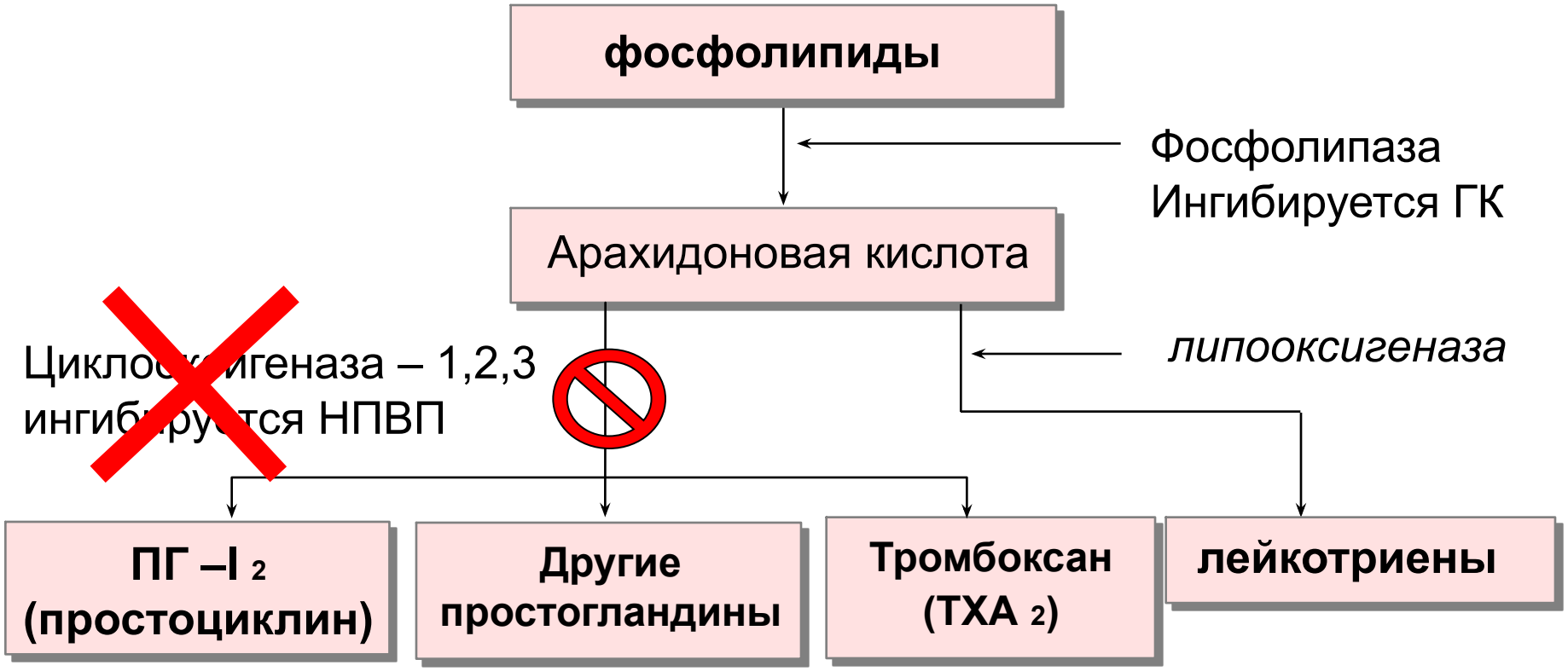
- Малоэффективны при полостных операциях
- Увеличивают риск послеоперационных кровотечений
- Значительная частота побочных действий

Механизм действия ингибиторов циклооксигеназы: ИЛ – интерлейкин, ФНО – фактор некроза опухоли; (+) – активация, (-) – ингибиция

ИЗОФЕРМЕНТЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

- **ЦОГ-1 (конституитивный) постоянно присутствует в клетках и регулирует синтез цитопротективных ПГ (тромбоксан А2 - тромбоцитами, простациклин - клетками эндотелия и слизистой оболочки ЖКТ, ПГЕ2 и простациклин - почками и др.**
- **ЦОГ-2 (индуцибельный) в норме присутствует в ничтожных количествах, но в очаге воспаления бурно нарастает (возрастает в 50 раз), индуцируя образование ПГ, вовлеченных в воспаление, клеточную пролиферацию и деструкцию.**
- **ЦОГ-3 преимущественно экспрессируется в тканях коры головного мозга определяют анальгетическую и жаропонижающуюактивность.**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



Главные требования к НПВП для лечения острой боли

- Большая сила обезболивания (сопоставимая с наркотическими анальгетиками)
- Быстрое действие
- Выраженное противовоспалительное действие в той же дозе
- Простота дозирования
- Безопасность для пожилых
- Прямое показание – лечение острой боли
- Многообразие форм

Классификация НПВП в зависимости от селективности к изоферментам ЦОГ:

- Неселективные ингибиторы ЦОГ
  большинство нпвп;
- Селективные ингибиторы ЦОГ-2:
  коксибы;
- Частично селективные ингибиторы ЦОГ–2: *мелоксикам, нимесулид, этодолак;*
- Селективные ингибиторы ЦОГ–3: *парацетамол, метамизол.*

Главные требования к НПВП для лечения острой боли

- Большая сила обезболивания (сопоставимая с наркотическими анальгетиками)
- Быстрое действие
- Выраженное противовоспалительное действие в той же дозе
- Простота дозирования
- Безопасность для пожилых (не повышать АД)
- Прямое показание – лечение острой боли
- Многообразие форм

Наиболее частые побочные действия анальгетиков у пожилых:

- Кровотечения в ЖКТ
- Поражение почек
- Запор
- Головокружение
- Дезориентация

«Practical pain management in geriartric patients» Presented at the 37th American Siciety of health-System Pharmacists Midyear Clinical meeting and Exibits, 2002

Факторы риска тяжелых поражений ЖКТ на фоне лечения НПВП

- Возраст
- Болезни ЖКТ в анамнезе
- Сопутствующие заболевания
  - СН, АГ, печеночная недостаточность
- Прием высоких доз НПВП
- Сочетанный прием НПВП и глюкокортикоидов
- Сочетанный прием НПВП, непрямых антикоагулянтов и низких доз аспирина

Насонов Е.Л. 1999

Относительный риск развития желудочных кровотечений

(Garcia-Rodrigues L.A. et al., 1998).

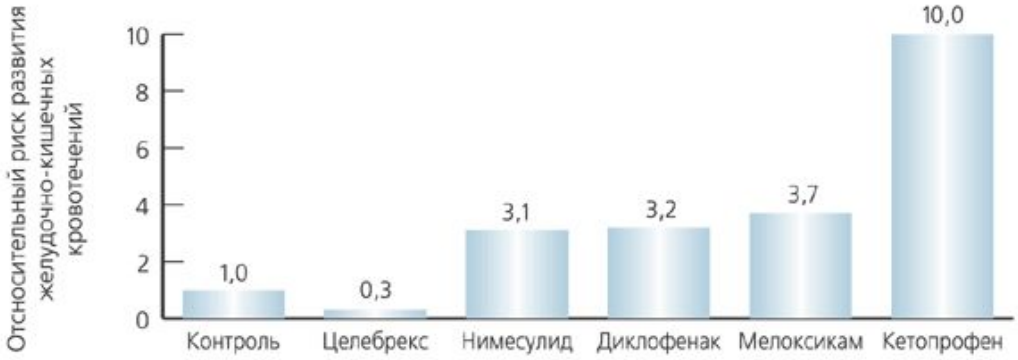
Препарат	Относительный риск желудочных кровотечений
Ибупрофен	2,1
Диклофенак	2,7
Кетопрофен	3,2
Напроксен	4,3
Нимесулид	4,4
Индометацин	5,5
Пироксикам	9,5
Кеторолак триметамин	24,7

Garcia-Rodriguez L. A., Cattaruzzi C., Troncon M. G., Agostini L.
Risk of hospitalisation for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac,
other nonsteroidal anti-inflammatory drugs,
calcium antagonists, and other antihypertensive drugs.
Arch Intern Med, 1998; 158: 33-9.

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ГАСТРОТОКСИЧНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

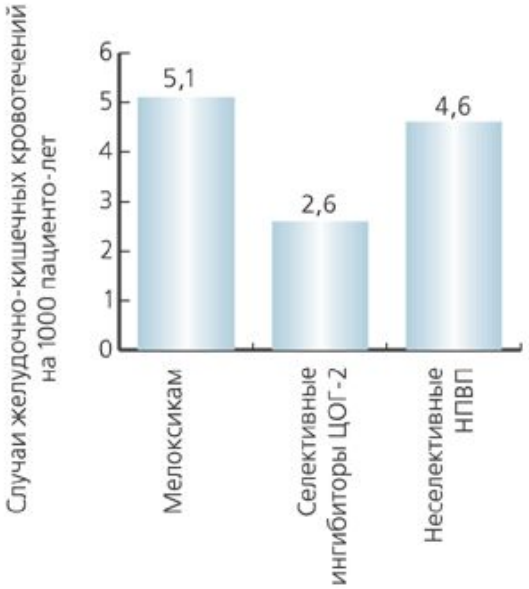
Г.Я. Шварц
Институт прикладной фармакологии, Москва

Рис. 4. **Риск желудочно-кишечного кровотечения при применении НПВП**



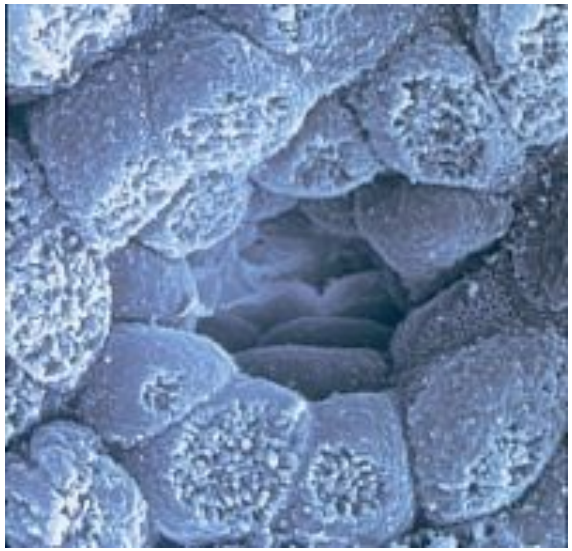
У кеторолака риск желудочно-кишечных заболеваний составляет 24,7.

Рис. 5. **Риск желудочно-кишечных кровотечений при применении мелоксикама, селективных ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВП**



Анализ данных, полученных от 686 врачей, назначивших НПВП 1,38 млн пациентов за период с июня 1987 по январь 2001 г.

Слизистая желудка после лечения неселективными НПВП



Слизистая желудка после лечения Ациклофенаком (>ЦОГ-2)

Слизистая желудка
(электронный микроскоп)

Цог-2 зависимые ПГ участвуют в заживления язв и эрозий ЖКТ, приём селективных НПВП ***увеличивает*** время регенерации .

Нежелательные лекарственные взаимодействия НПВП и других препаратов у пожилых

(Насонов Е.Л., 1999).

Препараты	Механизм
Гипотензивные: -Бета-блокаторы -Ингибиторы АПФ -Диуретики	Индуцируют вазоконстрикцию, задерживают соль и жидкость, вызывают гиперкалиемию
Противосудорожные	Подавляют метаболизм
Гипогликемические	Подавляют метаболизм, усиливают гипогликемический эффект
Непрямые антикоагулянты	Ингибируют метаболизм
Дигоксин	Подавляют почечный клиренс, увеличивают уровень дигоксина
Метотрексат	Интерферируют с метаболизмом, увеличивают токсичность метотрексата
Аспирин	Повышают риск кровотечений

Часто используемые НПВП

- Ацетилсалициловая кислота
- Ибупрофен
- Индометацин
- Кетопрофен
- Кеторолак
- Мелоксикам
- Диклофенак
- Нимезулид
- Перфалган
- Залдиар

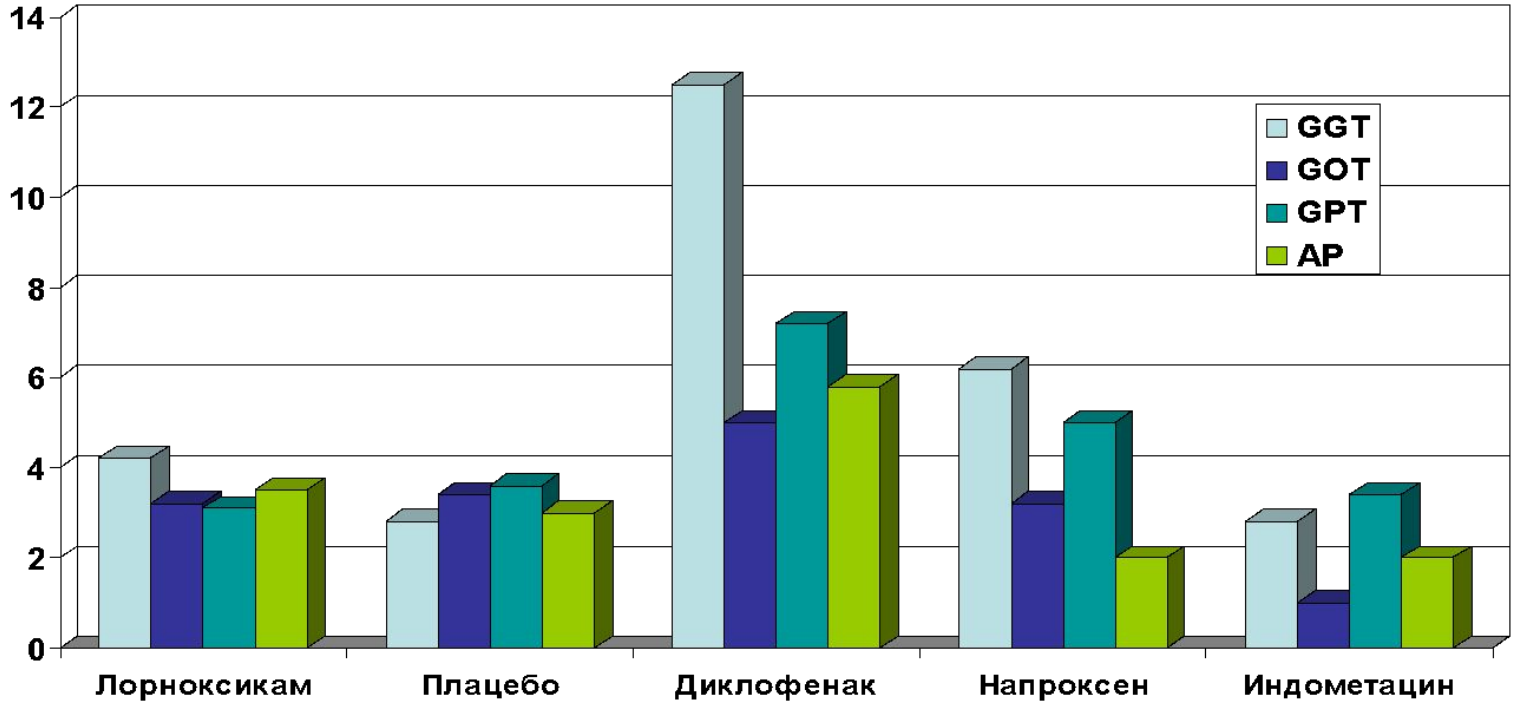
диклофенак

T1/2 из плазмы	**1,5-2 часа**
Путь выведения	**Почки 2/3 , кишечник 1/3**
Воздействие на ЦОГ	**Умеренное**, сбалансированное
Центральный компонент действия	**Нет**
Метаболизм в печени	Метаболиты **активны**, эффект «первого прохождения», активация внутрипеченочных ферментов
Макс суточная доза п/о	150 Мг / сут
Побочные реакции	Со стороны ЖКТ **Вызывает увеличение печеночных ферментов у 15% - 20% пациентов, что приводит к отмене препарата**
Сила обезболивания	Сравним с 650 мг аспирина, более длительное действие

- Короткий период полувыведения
  требует более частого приёма (3 раза в день).
- Выведение - преимущественно почками.

функция печени

% пациентов с нормальными печеночными параметрами до и после лечения



Диклофенак вызывает увеличение печеночных ферментов

у 15% - 20% пациентов, что приводит к отмене препарата

кетопрофен

Показания к применению	Купирование болевого синдрома разной этиологии Симптоматическое лечение при дегенеративных ревматических заболеваниях (РА,ОА,АС)
Риск тяжелых осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ	**Выше, чем у диклофенака, резко возрастает с увеличением дозы**
Фотоаллергия	**Фотоконтактный дерматит**
Несовместимое сочетание	**Нельзя с диуретиками** (риск развития ОПН)
Влияние на активность липооксигеназы	Угнетает.
Сила обезболивания	50 мг > комбинация парацетамол/ кодеин

T1/2 из плазмы	**2часа**
Путь выведения	**Почки 99%,** кишечник 1%
Парентеральное введение	в/м
Безопасность	Удовлетворительная, **резко ухудшается с увеличением дозы**

кетопрофен

- Риск тяжёлых осложнений возрастает с повышением дозировки. Это означает, что препарат нужно крайне осторожно применять при выраженном болевом синдроме.

- Ограничение в назначении диуретиков очень важно для больных с сердечной недостаточностью, артериальной гипертонией.

- Короткий период полувыведения требует более частого приёма препарата (3 раза в день).

- Угнетение активности липооксигеназы приводит к угнетению синтеза лейкотриенов, обладающих противовоспалительной активностью, а также - к снижению выработки брадикинина и торможению перистальтики кишечника.

- Выведение преимущественно почками.

- Ограничение назначения кетопрофена при гиперинсоляции (риск возникновения фотодерматита). Необходимо учитывать во время садовых работ.

кеторолак

Показания к применению	Купирование БС разной локализации, ПОБ
Путь выведения	**Почки > 90%**
Срок введения	**Не более 5 дней – внутрь, не более 2 – в/м**
Сила обезболивания	30 мг = 12 мг морфина
Особые предупреждения	**Влияет на уровень глюкозы крови**

- Выведение кеторолака преимущественно почками.
- Кеторолак можно назначать не более 5 дней, что не подходит для полноценного курса терапии острой боли.
- Нежелательно применять при сахарном диабете

нимесулид

Путь выведения	**Почки 2/3** , кишечник 1/3
Воздействие на ЦОГ	**Умеренное**, селективное к ЦОГ 2
Центральный компонент действия	**Нет**
Пути введения	**Парентеральной формы нет**
Побочные реакции	Со стороны ЖКТ, **печени.**
Влияние на хрящевую ткань	достоверно **ингибирует синтез** внеклеточного матрикса человеческого суставного хряща

- Ингибитор ЦОГ - 2.
- Выведение - преимущественно почками.
- Влияние на функции печени стало основанием к запрету применения в нескольких странах.

мелоксикам

Показания к применению	**Воспалительные заболевания** сопровождающиеся болевым синдромом – РА, ОА, АС
Т1/2 из плазмы	**20 часов**
Путь выведения	Почки 50 % , кишечник 50%
Воздействие на ЦОГ	**Умеренное, селективное к ЦОГ 2**
Центральный компонент действия	**Нет**
Пути введения	Перорально, парентерально в/м
Побочные реакции	Со стороны ЖКТ, лучше чем у диклофенака в дозе до 15 мг/сут

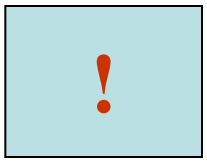
- **Период полувыведения мелоксикама - 20 часов: не подходит для купирования острой боли.**
- **Мелоксикам показан для лечения ревматических заболеваний (согласно инструкции). Не показан для лечения острой боли в спине.**
- **Показан для длительного лечения хронической боли**

Кардиоваскулярные осложнения **селективных ингибиторы ЦОГ-2(*коксибы*) и частично селективных ингибиторов ЦОГ–2 (*мелоксикам, нимесулид, этодолак*)**

(по данным исследований APPROVe, APC, VIGOR)

- В группах, получавших коксибы набдюдалось достоверное увеличение кардиоваскулярных осложнений (в 2,5 – 3,4 раза).

« …на вопрос о том, следует ли сохранять зарегистрированные в России ингибиторы ЦОГ – 2 (**целекоксиб, мелоксикам, нимесулид**), следует ответить положительно.



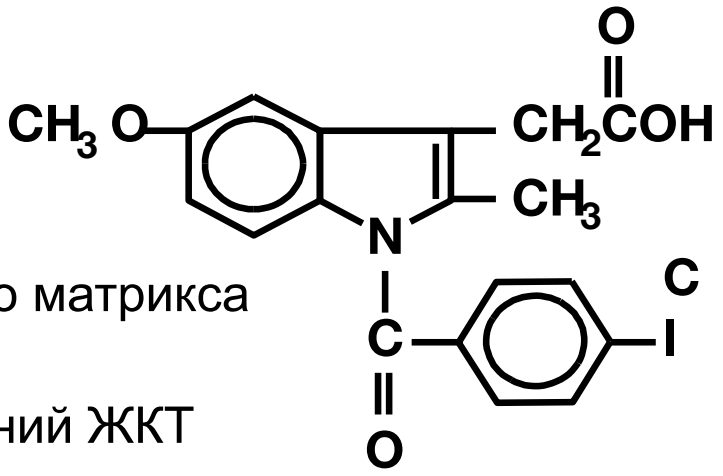
… придерживаться следующих рекомендаций:

- ***Детально информировать*** пациентов о потенциальных кардиоваскулярных побочных эффектах…
- Назначать НПВП с особой осторожностью (***или избегать***), у пациентов, имеющих риск кардиоваскулярных осложнений…»

Чл.-корр.РАМН, профессор Е.Л.Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Индометацин

- По эффективности сравним с АСК
- Применяется при скелетно-мышечных и суставных болях
- При длительном применении возрастает частота побочных эффектов
- Может обострять депрессию, эпилепсию и болезнь Паркинсона
- Половина пациентов отмечает сильную головную боль после длительного применения
- Ингибирует синтез внеклеточного матрикса человеческого суставного хряща
- Высокий риск развития осложнений ЖКТ



Парацетамол

- Селективный ингибитор циклоксигеназы 3 – слабое (или отсутствие) противовоспалительное действие
- При передозировки может привести к полной дисфункции печени
- Применяется как анальгетик при широком спектре:
  - Головная боль
  - Менструальная боль
  - Скелетно-мышечная боль (слабая)
- Входит в состава различных комбинаций с кодеином или кофеином
- Показан для применения у детей – не вызывает синдрома Рея

Лорноксикам (ксефокам)

Показания к применению	***Болевой синдром, острая боль в спине, симптоматическое лечение при дегенеративных ревматических заболеваниях (РА,ОА)***
Воздействие на ЦОГ	**Сильное, сбалансированное**
Центральный компонент действия	**Есть**, стимулирует выработку эндогенных опиатов (нет привыкания и с-ма отмены)
Влияние на активность липооксигеназы	Нет
Сила обезболивания	16 мг (сут доза) = 20 мг морфина
Срок введения	Не ограничен
Несовместимое сочетание	Нет
Риск тяжелых осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ	Аналогичен диклофенаку
Т1/2 из плазмы	**4 часа**
Путь выведения	**Почки 1/3**, кишечник 2/3
Метаболизм в печени	Метаболиты **не активны**
Пути введения	Перорально, парентерально в/м, **в/в**
Побочные реакции	Со стороны ЖКТ, аналогично диклофенаку
Фотоаллергия	Не характерна

Лорноксикам

- Быстро и полностью всасывается в ЖКТ
- Биодоступность 97 - 100%
- Короткий период полувыведения - 4 часа не зависимо от дозы
- Отсутствие риска кумуляции
- Неактивные метаболиты
- Элиминация из организма 70 % с желчью, **30 % с мочей**
- Не активирует внутрипеченочные ферменты
- Фармакокинетика не меняется в зависимости от возраста пациента, не требует “коррекции” дозы в группах повышенного риска (пожилые , нарушения функции печени и почек)
- Лорноксикам (Ксефокам) в отличие от других НПВП не повышает АД.
- в отличие от других НПВП он выводится преимущественно не почками (только треть) и не способствует задержке жидкости в организме

Всё это делает ксефокам предпочтительным у пожилых пациентов при лечении острой боли.

Высокий уровень безопасности и хорошая переносимость

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- Угнетение синтеза простагландинов вследствие сбалансированного подавления ЦОГ 1 и ЦОГ2

  - ЦОГ 1 повышается у больных с сильным болевым синдромом

  - ЦОГ 2 ингибирование обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект

  -5 -липооксигеназная активность - не угнетает, тем самым не подавляет выработку лейкотриенов
- Ингибирование активных форм кислорода, окиси азота и интерлейкина 6
- Стимуляция выработки эндогенных опиатов: эндорфина и динорфина

Лечение боли:

- Суточная доза 16мг (разрешается увеличить дозу до 32 мг в первые сутки)*
- Время начала обезболивания - 20 мин. -1 час.
- Пик обезболивания 1, 5 - 2 часа
- Продолжительность обезболивания 8 - 12 час.
- Кратность введения : <u>2 раза в сутки</u>

** - Суточная доза может быть увеличена до 24 мг или 32 мг у пациентов после обширных операций и у онкологических больных при сильных или нестерпимых болях*

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ : ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ

- **Онкология (IV группа терапевтических больных)**
  - монотерапия у пациентов со слабой хронической болью
  - комбинированная терапия у больных с умеренной, тяжелой или непереносимой хронической болью (опиоидсберегающий эффект)
- **Неврология**
  - мышечно-скелетные боли, боли в спине
- **Ревматология**
  - снятие боли у больных ОА
  - уменьшение боли и воспаления у больных РА
- **Хирургия, травматология**
  - послеоперационное обезболивание
  - упреждающая анальгезия

Ксефокам в стандартах

Ксефокам в амб-поликлинической помощи

- **Нозологическая форма: люмбаго с ишиасом, боль внизу спины**

Ксефокам в стационарной помощи

- **Стабильная стенокардия**
- **Эмболия и тромбозы других уточненных вен (острый тромбоз в системе верхней полой вены)**
- **Эмболия и тромбозы других уточненных вен (острый тромбоз в системе нижней полой вены)**
- **Геморрой**
- **Поражения тройничного нерва**
- **Опоясывающий лишай**
- **Хронический туботимпанальный гнойный средний отит; хронический эпитимпано-антральный гнойный средний отит**
- **Смещенная носовая перегородка (искривление носовой перегородки)**
- **Стеноз под собственно голосовым аппаратом после медицинских процедур (рубцовый стеноз гортани)**
- **Острый панкреатит**
- **Воспалительные болезни шейки матки, острый вагинит, подострый и хронический вагинит, острый вульвит, подострый и хронический вульвит**
- **Перелом ключицы**
- **Перелом проксимального отдела большеберцовой кости, перелом тела (диафиза) большеберцовой кости, перелом дистального отдела большеберцовой кости, множественные переломы голени, перелом неуточненного отдела голени**
- **+ 34 стандарта по онкологии**

Нозологическая форма:
перелом ключицы
Код по МКБ-10: S42.0
Фаза: любая
Стадия: острая
Осложнения: осложненный
Условия оказания: стационарная помощь

Диклофенак	0,6	50 мг	150 мг
Кеторолак	**0,1**	10 мг	30 мг
Лорноксикам	**0,3**	16 мг	48 мг

Нозологическая форма:

перелом проксимального отдела большеберцовой кости,
перелом тела (диафиза) большеберцовой кости,
перелом дистального отдела большеберцовой кости,
множественные переломы голени,
перелом неуточненного отдела голени

Код по МКБ-10: S82.1, S82.2, S82.3, S82.7, S82.9
Фаза: любая
Стадия: острая
Осложнения: без осложнений
Условия оказания: стационарная помощь

КЕТОРОЛАКА НЕТ

Диклофенак	0,4	50 мг	500 мг
Метамизол натрия	0,3	2 г	8 г
Лорноксикам	0,3	16 мг	160 мг

ЛОРНОКСИКАМ (КСЕФОКАМ)

- Сильный анальгетический эффект - среднесут. доза 16 мг

  - эквивалентна максимальным суточным дозам “стандартных” НПВП

  - превосходит трамадол при постоперационном обезболивании

  - эквивалентен 20 мг морфина (самый высокий показатель для НПВП)
- Длительность обезболивания (8 - 12 час.)
- Мощное противовоспалительное действие (самый сильный ингибитор ЦОГ среди НПВП)
- Терапия низкими дозами (2 мг > плацебо)
- Хорошее соотношение польза/ риск : возможность длительного, безопасного приема
- Артропротективное действие (не угнетает синтез протеогликана)
- Наличие формы для внутривенного введения

  - техника КПО
- Не учетный препарат

В хирургической клинике очень важное значение имеет развивающийся на фоне назначения опиоидов так называемый “опиоидный синдром”.
Клиническая картина опиоидного синдрома может складываться из нарушения дыхания -дыхание становится поверхностным (возможно апноэ), цианоза, выраженного миоза, комы. Может развиваться отек легких, обусловленный, видимо, местным токсическим действием опиоидов - повышением проницаемости легочных капилляров в отсутствие нарушений гемодинамики (некардиогенный отек легких). В хирургической клинике также важен развивающийся на этом фоне парез кишечника.

Одной из целей концепции ММА является сокращение дозы опиоидов при сохранении выраженности анальгетического эффекта терапии. Как результат этого – уменьшается риск развития выраженности “опиоидного синдрома”.

В ряде исследований был продемонстрирован выраженный опиоидсберегающий эффект ксефокама:

В исследовании В В Петровой и Н А Осиповой – потребность в опиоидах снижается на 50% при назначении лорноксикама (при назначении кетопрофена и кеторолака – на 30%).

В исследовании В В Никоды – применение лорноксикама в качестве базисного компонента обезболивания в раннем послеоперационном периоде в 10% случаев позволяет отказаться от назначения промедола. У ряда больных удается уменьшить его суточную дозу в среднем на 32%. Введение лорноксикама методом постоянной внутривенной инфузии и КПА у больных пожилого возраста позволяет в 45% случаев отказаться от использования опиоидных анальгетиков и характеризуется хорошей переносимостью.

Сравнение с кетопрофеном

Свойство продукта	**Лорноксикам**	**Кетопрофен**
Хим. структура	Оксикамы	Пр-ое пропионовой к-ты
T1/2 из плазмы	**4 часа**	**2часа**
Путь выведения	**Почки 1/3**, кишечник 2/3	**Почки 99%,** кишечник 1%
Воздействие на ЛОГ	**Не угнетает**	**Угнетает**
Воздейсивие на ЦОГ	**Сильное**, сбалансированное	**Умеренное**, сбалансированное
Центральный компонент действия	Есть, стимулирует выработку эндогенных опиатов	Есть, подавляет синтез простагландинов в ЦНС и ПНС
Проникновение через ГЭБ	Не определяется современными методами	Проникает
Парентеральное введение	**в/в**, в/м	в/м
Пероральное введение	Быстрое высвобождение и всасывание	Ретард –замедленное выведение
Безопасность	Хорошая	Удовлетворительная, **резко ухудшается с увеличением дозы**

Сравнение с кетопрофеном

- **Суточная дозировка кетопрофена превышает сут. дозу лорноксикама в 10 -20 раз. Это означает значительно большую нагрузку на почки и прежде всего на печень.**

- **Риск тяжёлых осложнений возрастает с повышением дозировки. Это означает, что препарат нужно крайне осторожно применять при выраженном болевом синдроме.**

- **Ограничение назначения кетопрофена при гиперинсоляции (риск возникновения фотодерматита)**

- **Ограничение в назначении диуретиков очень важно для больных с явлениями сердечной недостаточности, артериальной гипертонии, склонности к отёкам.**

- **Короткий период полувыведения требует более частого приёма препарата (3 раза в день) для поддержания терапевтической концентрации препарата в крови.**

- **Угнетение липоксигеназы приводит к угнетению синтеза лейкотриенов, обладающих противовоспалительной активностью.**

- **Выведение препарата преимущественно почками вызывает угнетение синтеза ПГ в почках, что опасно для больных с поражением почек.**

- **Степень воздействия на систему ЦОГ определяет уровень анальгезии.**
- **Проникновение через ГЭБ детерменирует сонливость и др. нарушения со стороны ЦНС.**

Сравнение с кеторолаком

Свойство продукта	Лорноксикам	Кеторолак
Показания к применению	Болевой синдром, острая боль в спине, симптоматическое лечение при дегенеративных ревматических заболеваниях (РА,ОА)	Купирование БС разной локализации, ПОБ
Макс суточная доза п/о	16 мг	40 Мг / сут п/о
Макс суточная доза в/м. в,в	16 мг	90 мг / сут в/м
Путь выведения	Почки 1/3, кишечник 2/3	**Почки 100%**
Срок введения	Не ограничен	**Не более 5 дней**
Побочные реакции	Со стороны ЖКТ	Со стороны ЖКТ, кровоточивость
Сила обезболивания	16 мг = 20 мг морфина	30 мг= 12 мг морфина
Применение в группах риска	Можно у пожилых	**С осторожностью у пациентов старше 65 лет**
Особые предупреждения		**Нельзя для премедикации** **Нельзя для поддерживающей анестезии во время операций** **Нельзя для купирования БС при инфаркте миокарда**

Сравнение с кеторолаком

- Выведение кеторолака преимущественно почками вызывает угнетение синтеза ПГ в почках, участвующих в поддержании нормального уровня почечного кровотока, что опасно для больных с поражением почек.

- Кеторолак назначают с осторожностью у пожилых. (Фармакокинетика лорноксикама не меняется с возрастом пациента).

- Кеторолак можно назначать **не более 5 дней**, что не подходит для полноценного курса терапии острой боли в спине (см инструкцию к препарату).

Сравнение с мелоксикамом

Свойство продукта	Лорноксикам	Мелоксикам
Хим. структура	Оксикам	Оксикам
Т1/2 из плазмы	**4 часа**	**20 часов**
Путь выведения	**Почки 1/3**, кишечник 2/3	**Почки 2/3** , кишечник 1/3
Воздейсивие на ЦОГ	**Сильное, сбалансированное**	**Умеренное, селективное к ЦОГ2**
Центральный компонент действия	**Есть**, стимулирует выработку эндогенных опиатов	**Нет**
Метаболизм в печени	**Метаболиты не активны**	**Метаболиты активны**
Пути введения	Перорально, парентерально в/в	Перорально, парентерально в/м
Показания к применению	**Болевой синдром** Острая боль в спине Симптоматическое лечение при дегенеративных ревматических заболеваниях (РА,ОА)	**Воспалительные заболевания** сопровождающиеся болевым синдромом –РА, ОА, АС
Макс суточная доза п/о	16 мг	15 Мг / сут
Побочные реакции	Со стороны ЖКТ, аналогично диклофенаку	Со стороны ЖКТ, лучше чем у диклофенака в дозе до 15 мг/сут
Сила обезболивания	16 мг = 20 мг морфина	**Не подходит для купирования острой боли!!!**

СРАВНЕНИЕ С МЕЛОКСИКАМОМ

- Выведение мелоксикама преимущественно почками вызывает угнетение синтеза ПГ в почках, что опасно для больных с поражением почек.

- Период полувыведения мелоксикама 20 ч., что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. На этом фоне возникают “окна неэффективности” (до приёма следующей дозы).

- Активные метаболиты мелоксикама создают трудности в титровании дозировки.

- Мелоксикам показан для лечения хронических ревматоидных заболеваний. Не показан для лечения острой боли в спине (см инструкцию к препарату).

Мовалис в лечении острых дорсопатий.

Гузева В.И., Гайгалас Л.М., Разумовский М.А.

Только на **ЧЕТВЕРТЫЙ** день
Мелоксикам превосходит
диклофенак
по обезболивающему эффекту –
не подходит для купирования
острой боли.

Таблица 1

Интенсивность боли по ВАШ в течение курса лечения Мовалисом и диклофенаком

	До лечения	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день
I группа Мовалис (n=40)	7,6 + 1,5	6,9+1,6*	5,7+1,7**	4,1+1,6***	2,8+1,4***#	1,6+1,3***#	0,7+1,2**#
II группа Диклофенак (n=38)	7,3 + 1,8	6,1+1,1**#	5,2+1,7**	4,1+1,5**	3,8+1,2	2,8+1,1*	1,7+0,9*

*p < 0,05; **p<0,001; ***p<0,0001 – достоверность отличий по отношению к предыдущему дню

- достоверность отличий между I и II группами (p<0,01)

Сравнение с диклофенаком

Свойство	Лорноксикам	Диклофенак
Хим. структура	Оксикам	Фенилуксусной к-ты
Т1/2 из плазмы	**4 часа**	**1,5-2 часа**
Путь выведения	**Почки 1/3, кишечник 2/3**	**Почки 2/3 , кишечник 1/3**
Воздейсивие на ЦОГ	**Сильное**, сбалансированное	**Умеренное**, сбалансированное
Центральный компонент действия	**Есть**, стимулирует выработку эндогенных опиатов	**Нет**
Метаболизм в печени	Метаболиты **не активны**	Метаболиты **активны**, эффект «первого прохождения», активация внутрипеченочных ферментов
Пути введения	Перорально, парентерально в/в	Перорально, парентерально вм, наружно Парентерально не более 2-3 дней
Показания к применению	Болевой синдром Острая боль в спине Симптоматическое лечение при дегенеративных ревматических заболеваниях (РА,ОА)	Болевой синдром Воспалительные заболевания сопровождающиеся болевым синдромом –РА, ОА, АС
Макс суточная доза	16 мг	150 Мг / сут
Побочные реакции	Со стороны ЖКТ, аналогично диклофенаку	Со стороны ЖКТ
Сила обезболивания	16 мг = 20 мг морфина	Сравним с 650 мг аспирина, более длительное действие

Сравнение с диклофенаком

- Суточная дозировка диклофенака превышает сут. дозу лорноксикама в 10 раз. Это означает значительно большую нагрузку на почки и прежде всего на печень.

- 25% пациентов «не чувствительны» к диклофенаку натрия из-за полиморфизма цитохрома Р 450 (Ксефокам - 2%)

- Короткий период полувыведения требует более частого приёма препарата (3 раза в день) для поддержания терапевтической концентрации препарата в крови.

- Выведение препарата преимущественно почками вызывает угнетение синтеза ПГ в почках, что опасно для больных с поражением почек.

- Активные метаболиты диклофенака создают трудности в титровании дозировки.

- Местные осложнения при в/м введении составляют 20 – 25% (у Ксефокама 10%)

- Повышает АД у пациентов в среднем на 9 мм рт. ст., что не желательно у больных с ГБ или СД (повышение АД на 5-6 мм увеличивает риск инсульта на 67%, инфаркта миокарда на 15%)

Сравнение с нимесулидом

Свойство продукта	Лорноксикам	Нимезулид
Хим. структура	**Оксикам**	**Пр-ое сульфонилида**
Т1/2 из плазмы	4 часа	2-3 часа
Путь выведения	**Почки 1/3,** кишечник 2/3	**Почки 2/3** , кишечник 1/3
Воздейсивие на ЦОГ	**Сильное**, сбалансированное	**Умеренное**, селективное к ЦОГ2
Центральный компонент действия	**Есть**, стимулирует выработку эндогенных опиатов	**Нет**
Метаболизм в печени	**Метаболиты не активны**	**Метаболиты активны**
Пути введения	Перорально, **парентерально**	Парентеральной формы нет
Показания к применению	**Болевой синдром** Острая боль в спине Симптоматическое лечение при дегенеративных ревматических заболеваниях (РА,ОА)	**Воспалительные** заболевания сопровождающиеся болевым синдромом, лихорадка
Макс суточная доза п/о	16 мг	200 Мг / сут
Побочные реакции	Со стороны ЖКТ	Со стороны ЖКТ, **печени, аллергические р-ии**
Сила обезболивания	16 мг = 20 мг морфина	

Сравнение с нимесулидом

- **Суточная дозировка нимезулида превышает сут. дозу лорноксикама в 10-15 раз. Это означает значительно большую нагрузку на почки и прежде всего на печень.**

- **Короткий период полувыведения требует более частого приёма препарата (3 раза в день) для поддержания терапевтической концентрации препарата в крови.**

- **Выведение препарата преимущественно почками вызывает угнетение синтеза ПГ в почках, что опасно для больных с поражением почек.**

- **Активные метаболиты нимезулида создают трудности в титровании дозировки.**

- **Нарушения функции печени являются ограничением для назначения нимезулида**.

Сравнение с нимесулидом.

- В марте 2002 года запрещены продажи нимесулида в Финляндии, в следствии регистрации 109 серьёзных побочных эффектов, 66 из которых со стороны печени.

NAMF, March 2002

С 2007 года запрещен в Ирландии

- «Множественные перфорации кишечника и их возможная связь с длительным приёмом нимесулида: описание клинических случаев»

- Описываются случаи множественных перфораций нижней части ЖКТ у молодых женщин, длительно (300 мг в день – 3 недели и 200 мг в день – 2 недели), принимавших нимесулид.

Вывод: Длительный прём Нимесулида приводит к развитию тяжелых энтеропатий.

Asteria C et al., Digestive Dis Science. 2005; 50(9) 1647-1653

Сравнение с парацетамолом (перфалган)

Св-во продукта	Лорноксикам	Перфалган
Хим. структура	**Оксикам**	**Парацетамол**
Т1/2 из плазмы	4 часа	2,7 часа
Путь выведения	**Почки 1/3,** кишечник 2/3	**Преимущественно почками**
Воздейсивие на ЦОГ	**Сильное**, сбалансированное	Умеренное ингибирование системы ЦОГ
Центральный компонент действия	**Есть**, стимулирует выработку эндогенных опиатов	**Преимущественно центральные ЦОГ**
Метаболизм в печени	**Метаболиты не активны**	**Метаболиты активны**
Пути введения	Перорально, **парентерально**	Только парентеральная форма приёма
Показания к применению	**Болевой синдром** Острая боль в спине Симптоматическое лечение при дегенеративных ревматических заболеваниях (РА,ОА)	- Болевой синдром умеренной интенсивности особенно при ПОБС **- Лихорадочный синдром** на фоне инфекционно-воспалительных забол.
Макс суточная доза	16 мг	4000 Мг / сут
Побочные реакции	Со стороны ЖКТ	**Резкая активация печеночных ферментов** **Артериальная гипотензия** **Тромбоцитопении, кожные реакции, отёк Квинке.**
Сила обезболивания	16 мг = 20 мг морфина	Нет сравнения с опиоидами.

Сравнение с парацетамолом (перфалган)

- **Суточная доза перфалгана превышает сут. дозу лорноксикама в 250 раз.**
  Это означает значительно большую нагрузку прежде всего на печень, а также на почки.

- **Короткий период полувыведения требует более частого приёма препарата (4 раза в день)**
  для поддержания терапевтической концентрации препарата в крови.

- **Выведение препарата преимущественно почками вызывает угнетение синтеза ПГ в почках,**
  что опасно для больных с поражением почек.

- **Активные метаболиты перфалгана ограничивает его в применении у пациентов с поражением**
  печени и почек.

- **Нарушения функции печени (особенно алкогольного генеза) являются ограничением для**
  назначения дальнейшего увеличения дозы препарата с целью достижения терапевтического эффекта.

Основные требования к инъекционным НПВС, применяемым для обезболивания

- **болеутоляющее действие, сравнимое с опиоидами**
- **быстрое начало действия**
- **возможность в/в применения** (быстрое достижении max концентрации в крови, короткий и стабильный период T1/2)
- **относительная безопасность, хорошая переносимость**
- **влияние на агрегацию Tr, слизистую ЖКТ, функцию почек)**
- **минимальное взаимодействие с другими ЛС**

ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ КСЕФОКАМОМ

- Быстрое и эффективное обезболивание
- Простота и удобство применения
- Возможность применения в условиях КПА (контролируемой пациентом анальгезии)
- Минимальный риск побочных реакций
- Оптимальное соотношение цена/качество

Ксефокам можно применять перорально, внутримышечно, внутривенно и в инфузиях

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- Угнетение синтеза простагландинов вследствие сбалансированного подавления ЦОГ 1 и ЦОГ2
  - ЦОГ 1 повышается у больных с сильным болевым синдромом
  - ЦОГ 2 ингибирование обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект

  -5 -липооксигеназная активность - не угнетает, тем самым не подавляет выработку лейкотриенов
- Стимуляция выработки эндогенных опиатов: эндорфина и динорфина

БЕЗОПАСНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

- Биодоступность 97 - 100%
- Короткий период полувыведения - 4 часа не зависимо от дозы
- Отсутствие риска кумуляции
- Неактивные метаболиты
- Элиминация из организма 70% с желчью, 30% с мочей
- Не активирует внутрипеченочные ферменты
- Не требует “коррекции” дозы в группах повышенного риска (пожилые , нарушения функции печени и почек)

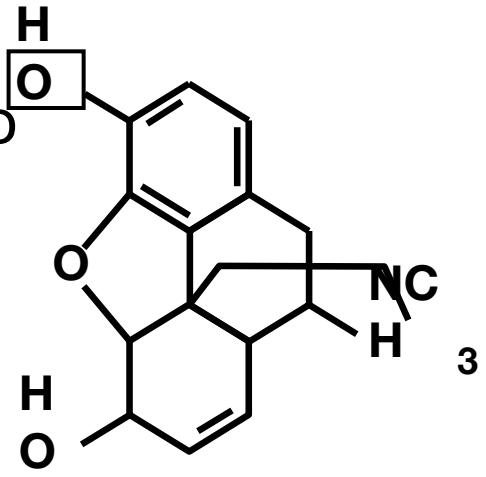
Высокий уровень безопасности и хорошая переносимость

Наркотические анальгетики: побочные действия

- Обшее:
  - тошнота
  - рвота
  - запоры
  - задержку мочеиспускания
  - снотворное
  - Кожные реакции - зуд
- Общая практика – применение опиоидов со слабительными
- Высокие дозы опиоидов могут привсети к угнетению дыхания
- Опиоды вызывают зависимость
- При онкологических болях опиоиды реже вызывают привыкание и угнетение дыхания

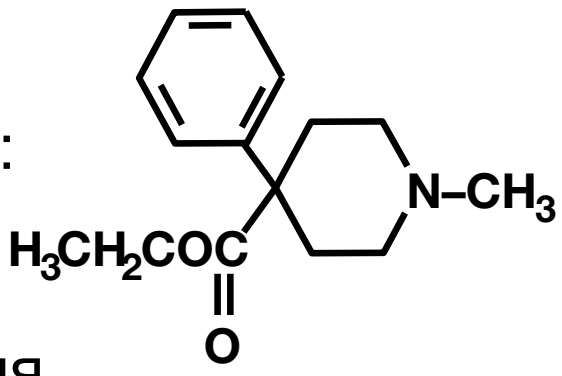
Морфин и диаморфин

- Морфин – золотой стандарт
- Морфин применяется для облегчения послеоперационных и онкологических болей от средней до тяжелой степени
- Морфин подавляет чувство страха связанное с сильной болью
- Диаморфин HCl (героин) быстро гидролизуется до морфина
- Диаморфин HCl при в/м введении дважды эффективнее морфина



Петидин (меперидин) и промедол (тримеперидин)

- Синтетический агонист опиоидных рецепторов
- По сравнению с морфином, петидин:
  - более быстрое начало
  - период действия короче
- Морфин применяется для облегчения болей от средней до тяжелой степени, особенно при родах
- При кумуляции, метаболит петидина (норпетидин) оказывает токсическое действие - центральное возбуждение и судороги
- В малых дозах петидин предотвращает дрожь после анестезии

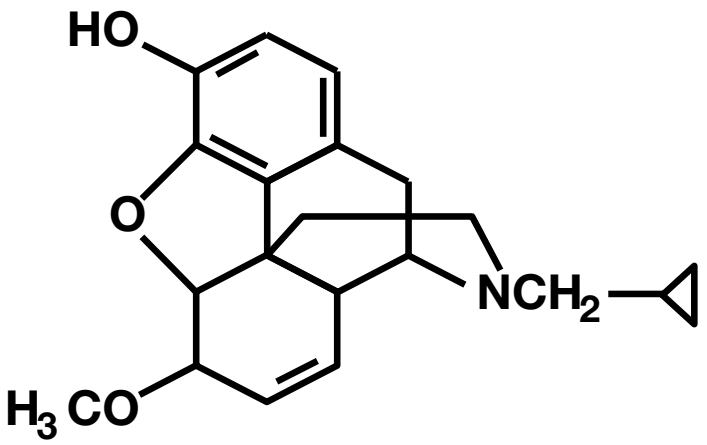


Фентанил, ал-, кар-, рами- и суфентанил

- Синтетический наркотический анальгетик применяется для общей анестезии и лечения болевого синдрома (фентаниловый пластырь)
- Продолжительность действия:
  фентанил > алфентанил > суфентанил
- Высокие дозы вызывают глубокую респираторную депрессию, что требует искусственной вентиляции
- Повышение риска респираторной депрессии при пролонгированной терапии вследствие тканевой кумуляции
- Анальгетический эффект и свойство урежения дыхания алфентанила используются в интенсивной терапии

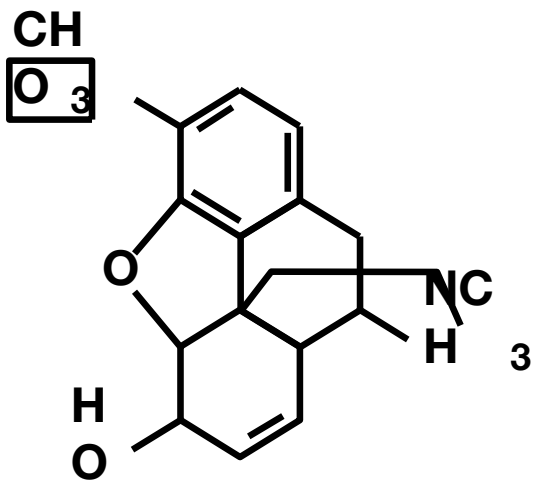
Бупренорфин

- Частичный агонист m опиоидных рецепторов, но антагонист **κ**−опиоидных рецепторов
- Применяется для облегчения послеоперационных и хронических болей от средней до тяжелой степени
- Может применятся сублингвально
- Эффективность бупренорфина имеет нелинейную дозовую зависимость и порог



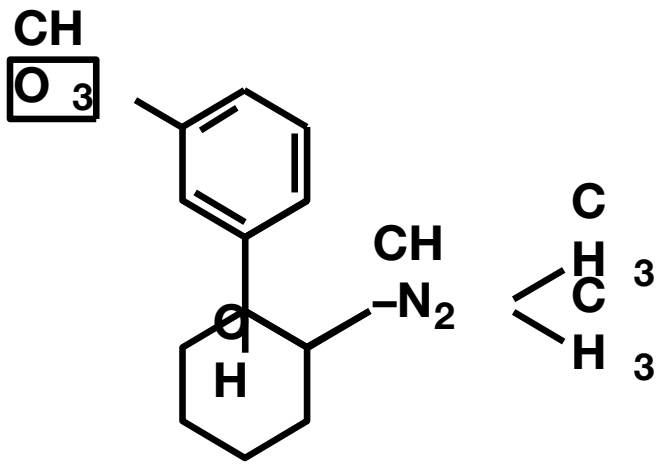
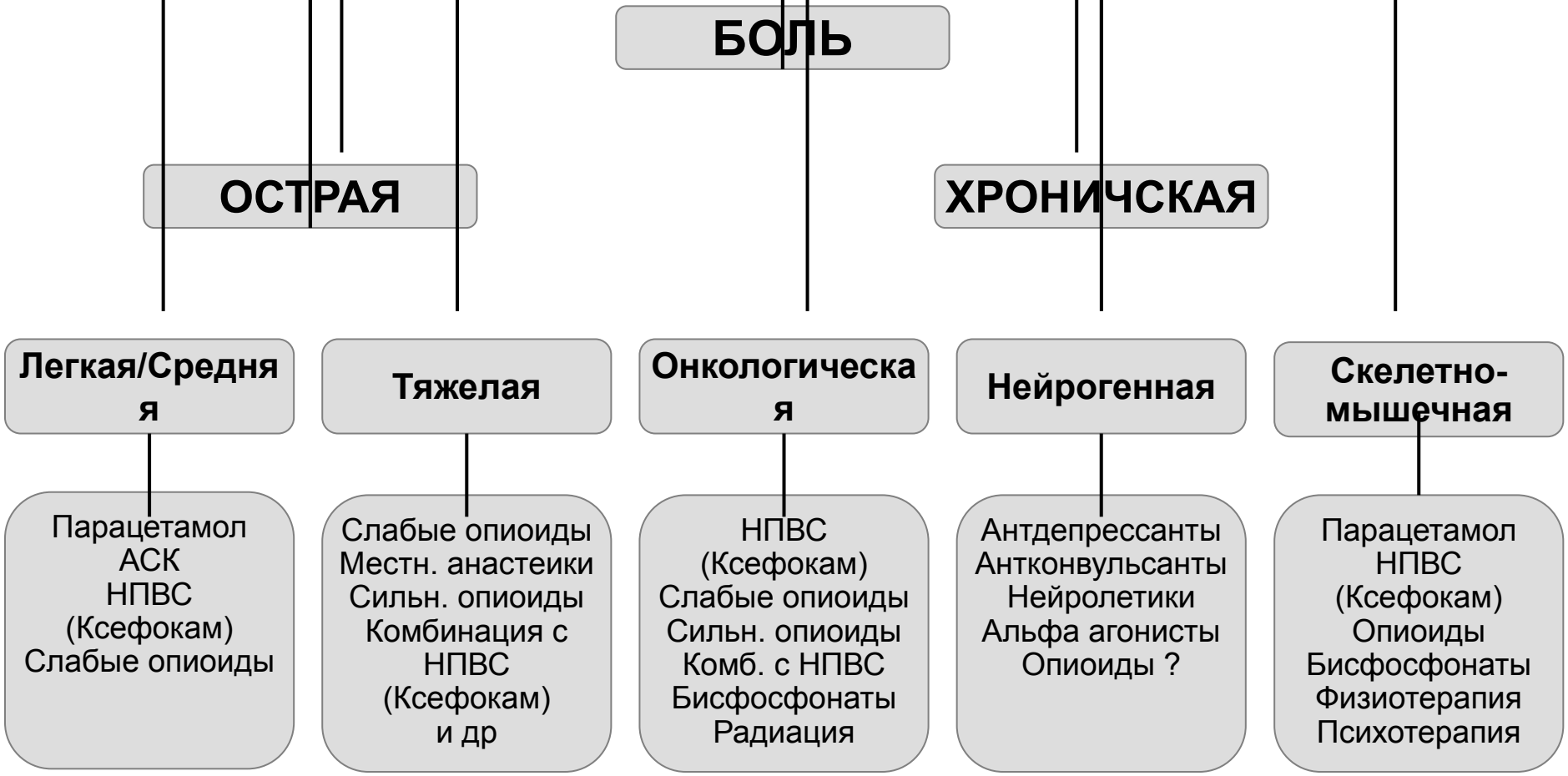
Кодеин

- Как и морфин, кодеин производное из класса опиатов
- Менее эффективен, чем морфин
- Применяется перорально при легких и умеренных болях
- Наиболее часто используется в комбинации с АСК и парацетамолом
- Может применяться для подавления непродуктивного кашля



Трамадол

- Трамадол имеет как опиоидные и неопиоидные свойства (агонист-антагонист)
- Применяется для облегчения от умеренных до тяжелых болей (п/о и онкология)
- Трамадол вызывает меньше респираторных нарушений и атонии кишечника, чем другие опиоиды
- Неопиоидный эффект: подавляет рециркуляцию норадреналина and 5-HT (5-гидрокситриптамина)



Лекарственная терапия