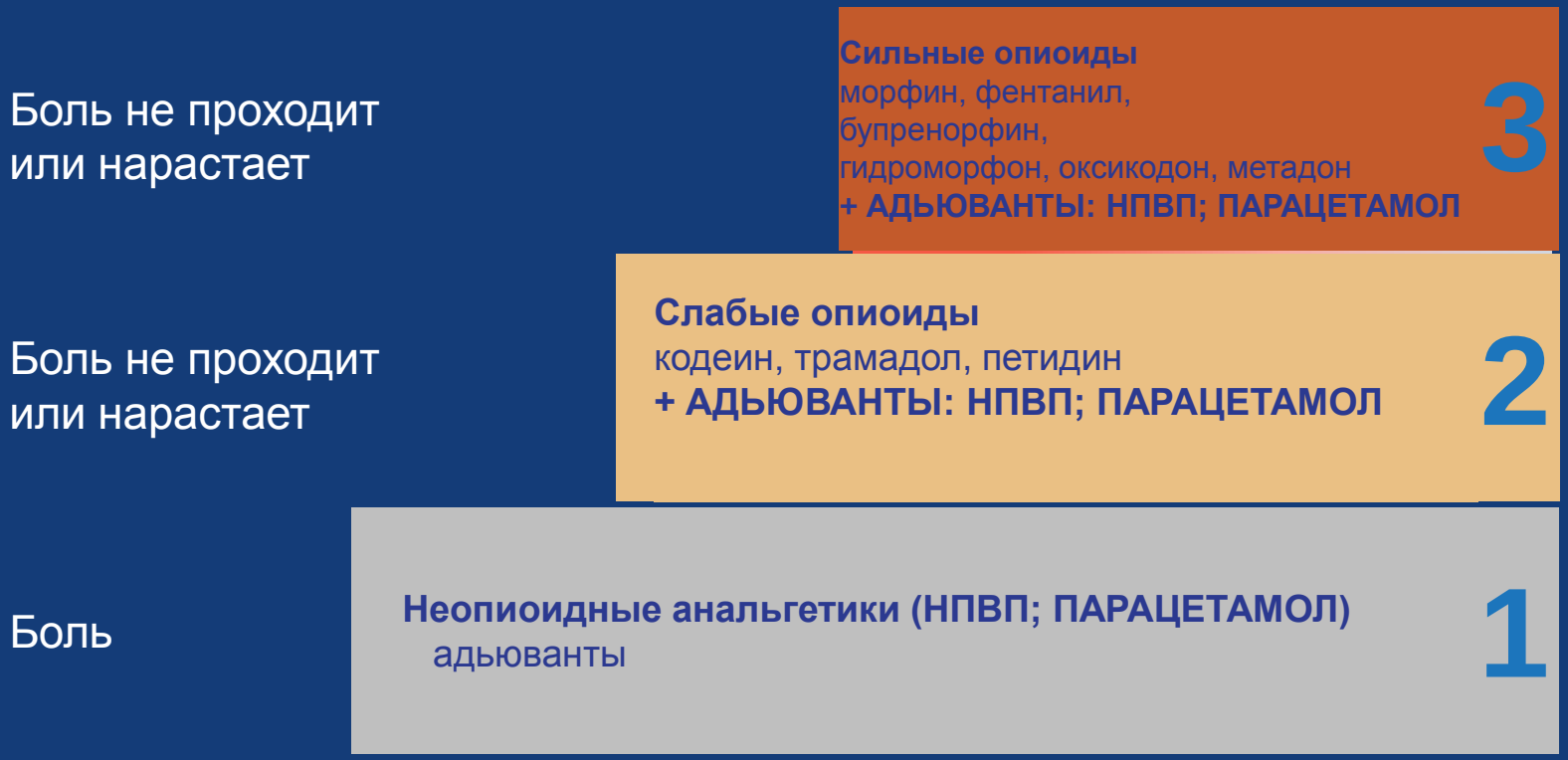
Рациональный подход к обезболивающей терапии на основании современных рекомендаций. Место НПВП.

Доцент М.В. Чурюканов

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова
Клиника боли РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского

г. Москва
22.06.2017 г.

ТРЕХСТУПЕНЧАТАЯ ЛЕСТНИЦА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ВОЗ



WHO. Cancer pain relief, 2nd ed. Geneva, WHO, 1996

Клинические рекомендации Минздрава России 2016

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи

МКБ 10: R52.1/ R52.2

Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)

ID: КР400

URL:

Профессиональные ассоциации:

- Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи
- Ассоциация междисциплинарной медицины
- Общество специалистов доказательной медицины
- Российское научное медицинское общество терапевтов

Клинические рекомендации Минздрава России 2016г : «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи»

Ступень 1. Неопиоидные анальгетики +/- вспомогательная терапия

- *Интенсивность боли оценивается пациентом, как слабая, в пределах от 0 до 40% по НОШ, (ВАШ).*
- *Рекомендуется на 1-ой ступени фармакотерапии боли использовать неопиоидные анальгетики, при необходимости дополнительно назначать адъювантные анальгетики*
- ***Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 2)*
- ***Комментарии:** при выборе препарата следует учитывать гепатотоксичность и нефротоксичность, присущие всем неопиоидным анальгетикам, а также гастротоксичность неселективных НПВС, риски со стороны сердечно-сосудистой системы при применении селективных НПВС*

Из презентации Абузаровой Г.Р., Москва, 01.04.2017 г.

Клинические рекомендации Минздрава России 2016г : «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи»

- **Рекомендуется на 2-й ступени** фармакотерапии боли использовать слабые опиоиды (трамадол, кодеин), при необходимости дополнительно назначать неопиоидные и адъювантные анальгетики
- Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется на 3-й ступени** фармакотерапии боли использовать сильные опиоиды, при необходимости дополнительно назначать неопиоидные и адъювантные анальгетики
- Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

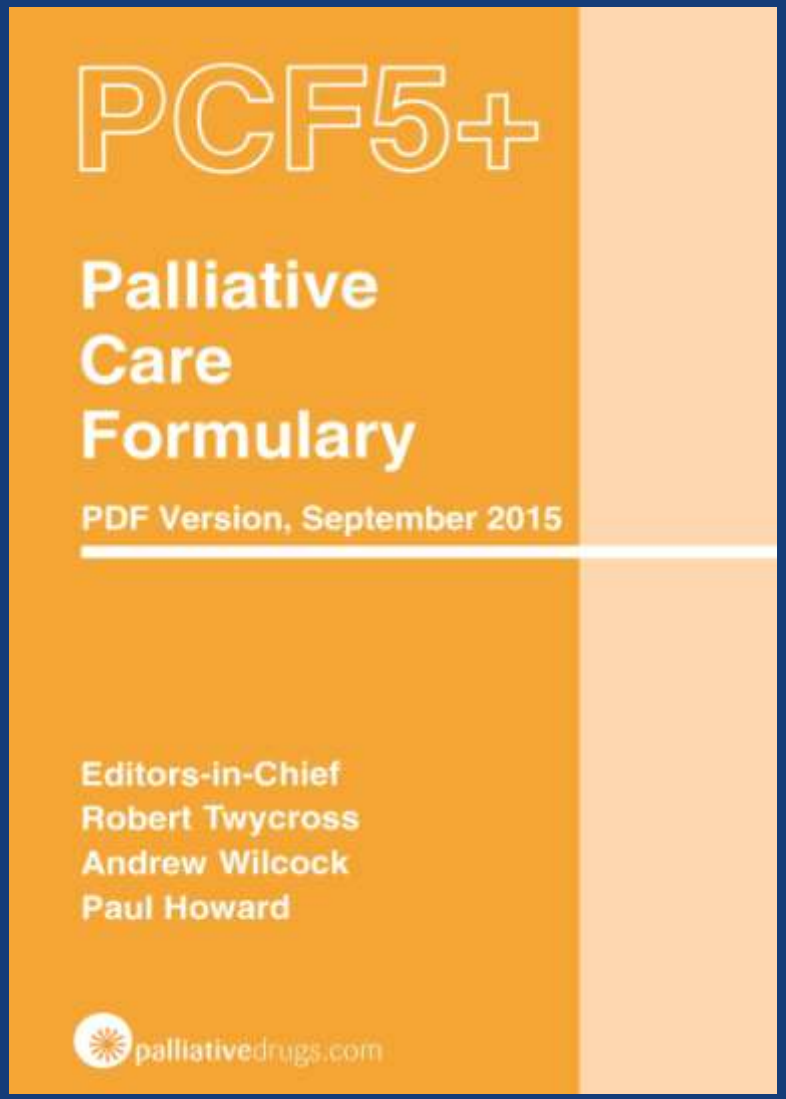
Из презентации Абузаровой Г.Р., Москва, 01.04.2017 г.

ОСНОВНЫЕ РУКОВОДСТВА ПО ТЕРАПИИ БОЛИ В ОНКОЛОГИИ

Формуляр лекарственных препаратов применяемых в паллиативной медицине 2016г

Редакторы :

Роберт Твайкросс
Эндрю Вилкок
Пауль Ховард



Из презентации Абузаровой Г.Р., Москва, 01.04.2017 г.

Формуляр препаратов паллиативной помощи 2016



- Нестероидные противовоспалительные препараты предотвращают или устраняют вызванную воспалением гиперальгезию локально и в ЦНС путем ингибирования синтеза простагландинов
- НПВС особенно эффективны при болях, связанных с воспалением. К ним относятся большинство форм боли в онкологии

1. McNicol E et al. (2004) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. Journal of Clinical Oncology. 22: 1975-1992.
2. Shah S and Hardy J (2001) Non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer pain: a review of the literature as relevant to palliative care. Progress in Palliative Care. 9: 3-7.
3. Mercadante S et al. (2002) A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy: effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. European Journal of Cancer. 38: 1358-1363.

Из презентации Абузаровой Г.Р., Москва, 01.04.2017 г.

Формуляр препаратов паллиативной помощи 2016



Препараты первого выбора

1. Ибупрофен в низких дозах (<1 200 мг / 24 ч) - низкий риск ЖКТ токсичности и, возможно, низкий риск серьезных сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Пациенты с высоким риском развития осложнений ЖКТ:

Целекоксиб (200 мг / 24 часа) или диклофенак + ИПП - лучший выбор для пациентов с очень высоким риском осложнений верхних отделов ЖКТ

Целекоксиб не оказывает влияния на время кровотечения и, таким образом, также является хорошим выбором у пациентов с тромбоцитопенией (например, после химиотерапии), для которых НПВС считается существенным .

3. Пациенты с высоким риском серьезных сердечно-сосудистых осложнений

Напроксен (1 г / 24 ч) является препаратом выбора для пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска

Из презентации Абузаровой Г.Р., Москва, 01.04.2017 г.

EAPC RECOMMENDATIONS 2012

12. Рекомендации по дополнительному назначению парацетамола и НПВП совместно с опиоидами III ступени ВОЗ

1. Существующие данные позволяют дать лишь частично обоснованные рекомендации относительно целесообразности добавления НПВП к опиоидам III ступени с целью улучшения анальгезии или уменьшения дозы опиоида, необходимой для достижения анальгезии.

2. Использование НПВП должно быть ограничено ввиду риска развития серьезных побочных эффектов, в частности, у пациентов пожилого возраста и у больных с наличием почечной, печеночной или сердечной недостаточности.

3. Имеющиеся данные также обеспечивают слабый доказательный базис для рекомендации о предпочтении использования в комбинации с опиоидами III ступени ПАРАЦЕТАМОЛА перед НПВП ввиду более благоприятного профиля его побочных эффектов, однако его эффективность не была достаточно хорошо подтверждена.

Из презентации Абузаровой Г.Р., Москва, 01.04.2017 г.

Рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO) по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических пациентов на стадии ремиссии

Judith A. Paice, Russell Portenoy, Christina Lacchetti, Toby Campbell, Andrea Cheville, Marc Citron, Louis S. Constine, Andrea Cooper, Paul Glare, Frank Keefe, Lakshmi Koyyalagunta, Michael Levy, Christine Miaskowski, Shirley Otis-Green, Paul Sloan, Eduardo Bruera



Рекомендация 2.5

- В систематическом обзоре показано, что добавление НПВП к терапии опиоидами способствовало **большему анальгетическому эффекту и снижало потребление опиоидных препаратов у пациентов с онкологической болью.**[27]
- Два систематических обзора выявили, что некоторые антидепрессанты (например, венлафаксин) могут быть эффективны для купирования болевого синдрома как минимум средней тяжести у пациентов с нейропатической болью
- В четырех систематических обзорах описан клинически значимый эффект антиконвульсантов при невропатической боли, наиболее эффективными препаратами предположительно являются габапентин и прегабалин

27. Nabal M, Librada S, Redondo MJ, et al: The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition toWHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. Palliat Med 26:305-312, 2012

Из презентации Абузаровой Г.Р., Москва, 01.04.2017 г.

НПВП, применяемые в российской медицинской практике

ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО	ТОРГОВЫЕ НАЗВАНИЯ	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ
1. Ацетилсалициловая кислота	Аспирин	Таблетки
2. Ацеклофенак	Аэртал	Таб.; Крем; Порошок для суспенз.
3. Декскетопрофен	Дексалгин	Р-р для инъекций; Таб. 25 мг
4. Диклофенак	Вольтарен, Диклонат, Ортофен, Раптен	Мазь; Суппозитории; Р-р; Таб.
5. Ибупрофен	Нурофен, МИГ, Бруфен, Солпафлекс	Мазь; Суппозитории; Таб. 200 мг
6. Индометацин	Индометацин, Метиндол	Мазь; Суппозитории; Таб. 25 мг
7. Кетопрофен	Артрозилен, Быструмкапс, Кетонал	Р-р / инъекций; Таб. 100 мг; Гель
8. Кеторолак	Кеторол, Кетанов	Р-р для инъекций; Таб. 10 мг
9. Лорноксикам	Ксефокам	Лиофилизат; таб. 4 и 8 мг
10. Мелоксикам	Мовалис, Мирлокс, Лем, Мелокс, Мовасин	Р-р для инъекций; Таб. 7,5, 15 мг
11. Метамизол натрия	Анальгин, Баралгин	Р-р для инъекций; Таб. 500 мг
12. Напроксен	Напроксен, Напросин, Налгезин, ВИМОВО	Таблетки 250 мг
13. Нимесулид	Апонил, Найз, Нимесил, Нимулид, Нимика	Таб.летки 100 мг
14. Пироксикам	Пироксикам	Таб. 10, 20 мг, гель
15. Теноксикам	Теноктил, Теникам, Тилкотил, Тексамен	Лиофилизат, Таб. 20 мг
16. Целекоксиб	Целебрекс	Капсулы 200, 400 мг
17. Эторикоксиб	Аркоксиа	Таб. 30, 60, 90, 120 мг
18. Амтолметин гуацил	Найзилат	Таб. 600 мг
19. Фенилбутазон	Бутадион	Таб. 150 мг, мазь

Сравнение лекарственных форм НПВП

ФОРМА	ОТЛИЧИЕ В ЭФФЕКТИВНОСТИ	БЕЗОПАСНОСТЬ	ПРЕИМУЩЕСТВА
в/м vs per os	Не доказано в РКИ; может быть выше в первый день лечения, но не различается при курсовом применении	Число системных осложнений не различается (в т.ч. со стороны ЖКТ); имеется риск постинъекционных осложнений	Можно использовать при невозможности приема внутрь
Свечи vs per os	Не доказано	Число системных осложнений не различается (в т.ч. со стороны ЖКТ); имеется риск локальных осложнений (геморроидальное кровотечение)	Можно использовать при невозможности приема внутрь
Мази и гели vs per os	Менее эффективны	Низкий риск системных осложнений	Можно применять при высоком риске системных осложнений

Baraf H., Gloth F., Barthel H., et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. Drugs Aging. 2011, 28(1): 27-40.

Побочные эффекты НПВП

Желудочно-кишечные

- диспепсия
- язвы
- кровотечение/перфорация
- энтеропатия

Кардио-ренальные

- артериальная гипертензия
- декомпенсация ХСН
- повышение риска тромбозов

Тромбоцитарные

- нарушение агрегации
- повышение риска кровотечения

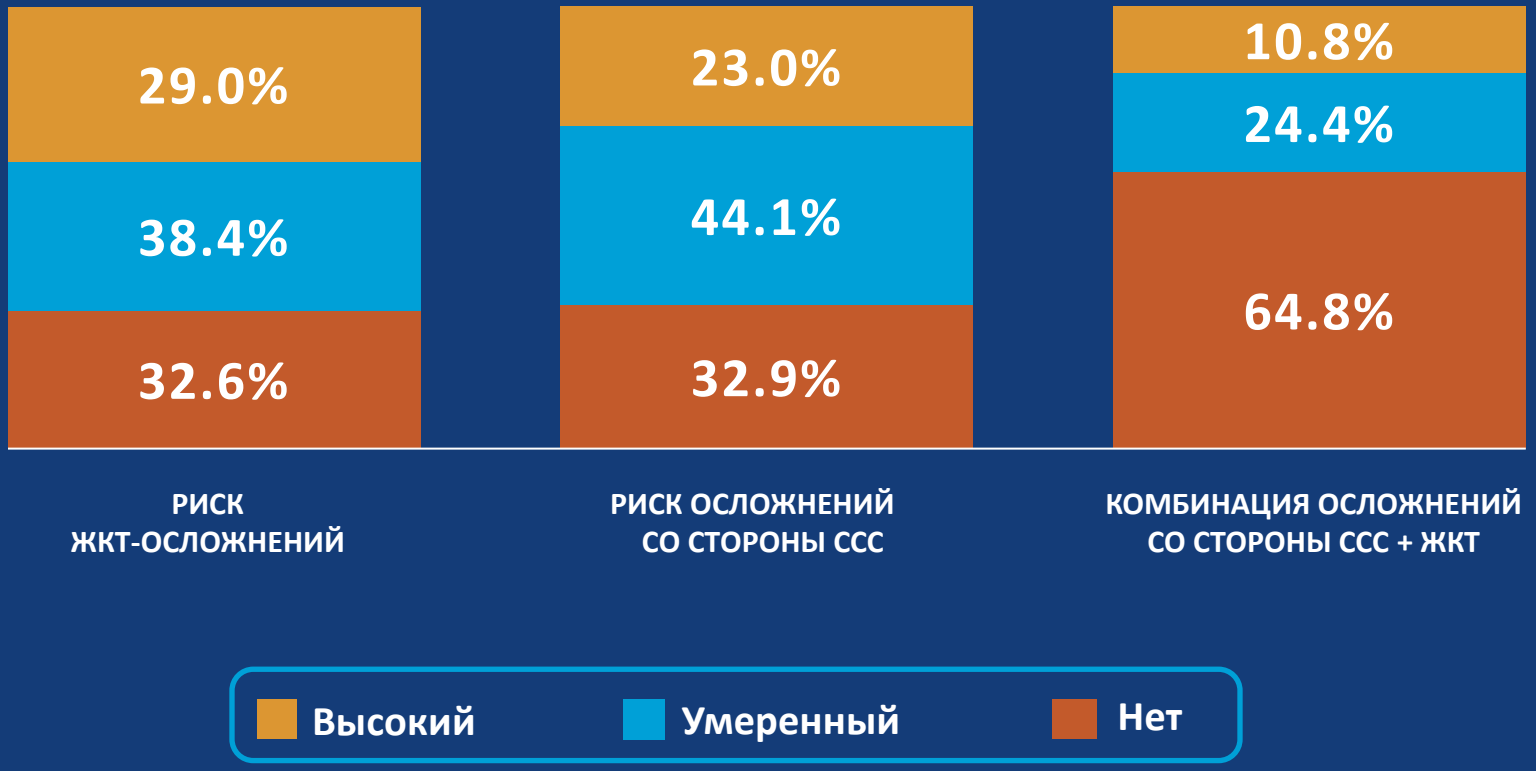
Печеночные

- повреждение печеночных клеток

Почечные

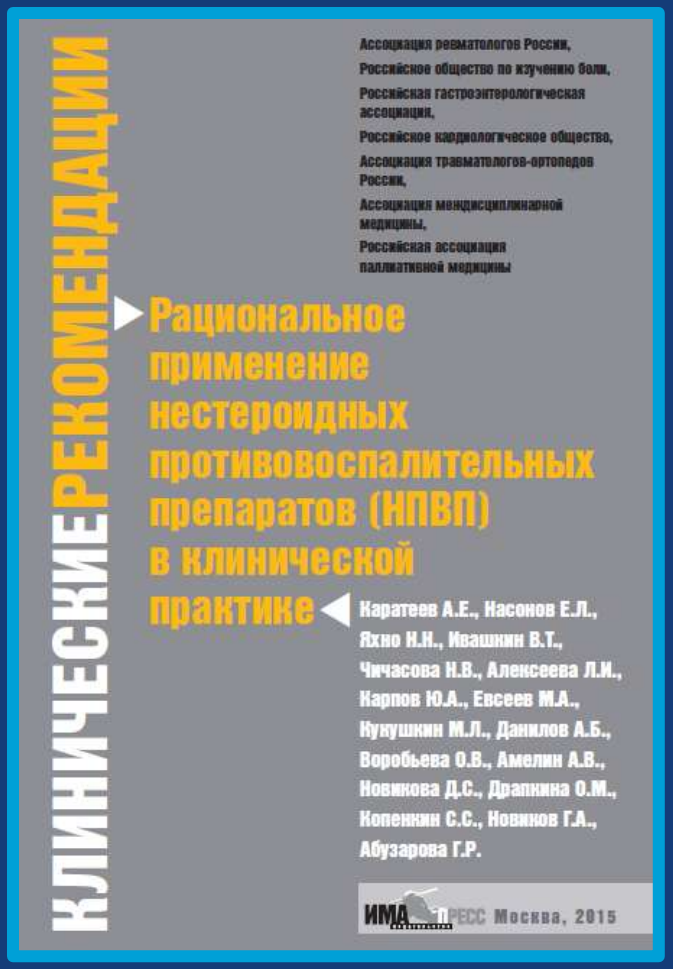
- Снижение клубочковой фильтрации
- интерстициальный нефрит

КОРОНА-2: суммарный риск



Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных проти- вовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(6): 600–606.

Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике



Умеренный ЖКТ-риск

- Диспепсия
- Курение
- Пожилой возраст
- Прием глюкокортикоидов

Высокий ЖКТ-риск

- ЖКТ-кровотечения в анамнезе
- Наличие язвенного анамнеза
- Прием препаратов, влияющих на свертываемость крови

Высокий кардиоваскулярный риск

- SCORE > 5%
- ИБС
- Перенесенные инфаркты и инсульты
- Сахарный диабет

Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике

Алгоритм назначения НПВП

ЖКТ	ССС риск осложнений		
Риск осложнений	низкий	умеренный-высокий	очень высокий*
низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (<1200 мг/сут)	Избегать назначения любых НПВП
умеренный	Н-НПВП+ИПП, с-НПВП	Напроксен+ИПП или целекоксиб	
высокий	Целекоксиб или эторикоксиб	Целекоксиб +ИПП	

* - ИМ или ИИ/ТИА в анамнезе, ИБС, СД 2-го типа с поражением органов-«мишеней», ХСН ≥ 2 NYHA.

Применение

Рекомендаций по

Использованию

НПВП

Целенаправленное

Изменение

Практики

Оптимизация применения НПВП, назначенных в соответствии с алгоритмом, предложенным на основании клинических рекомендаций «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике».

Применение
Рекомендаций по
Использованию
НПВП
Целенаправленное
Изменение
Практики

Критерии эффективности и безопасности

Оценка эффективности терапии

- **Клиническая оценка эффективности НПВП терапии проводилась по 10-ти бальной числовой рейтинговой шкале ВАШ;**
- **по 5-ти балльной шкале оценки эффективности обезболивающего лечения (удовлетворенность пациента лечением) на каждом визите наблюдения;**

Оценка переносимости терапии

- **Оценка переносимости терапии проводилась на каждом визите наблюдения и оценивалась по возникновению жалоб диспептического характера, наличию периферических отеков, колебаниям АД.**

Применение
Рекомендаций по
Использованию
НПВП
Целенаправленное
Изменение
Практики

Распределение пациентов в проекте и назначенные НПВП



Применение
Рекомендаций по
Использованию
НПВП
Целенаправленное
Изменение
Практики

Частота факторов риска у пациентов, включённых в проект

Желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые факторы риска	N (%)
Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией)	66 (15,1)
Диспепсия	175 (40)
Прием НДА или антитромботических препаратов и/или антикоагулятнов	60 (13,7)
Прием глюкокортикоидов	14 (3,2)
Курение	135 (30,8)
Возраст ≥ 65 лет	79 (18)
ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе	6 (1,4)
Неосложненная стабильная форма ИБС и SCORE ≥ 5%	54 (12,3)
Артериальная гипертензия, без ИБС и SCORE 1-4%	147 (33,5)
SCORE < 1%	238 (54,2)

Применение
Рекомендаций по
Использованию
НПВП
Целенаправленное
Изменение
Практики

Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений

ЖК риск	СС риск	N	%
Низкий	Низкий	114	25,9
Низкий	Умеренный	46	10,5
Низкий	Высокий	7	1,6
Умеренный	Низкий	100	22,7
Умеренный	Умеренный	52	11,8
Умеренный	Высокий	17	3,8
Высокий	Низкий	24	5,5
Высокий	Умеренный	29	6,6
Высокий	Высокий	30	6,8

Умеренный и высокий ЖК и СС риски 34,6%

Применение
Рекомендаций по
Использованию
НПВП
Целенаправленное
Изменение
Практики

Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений

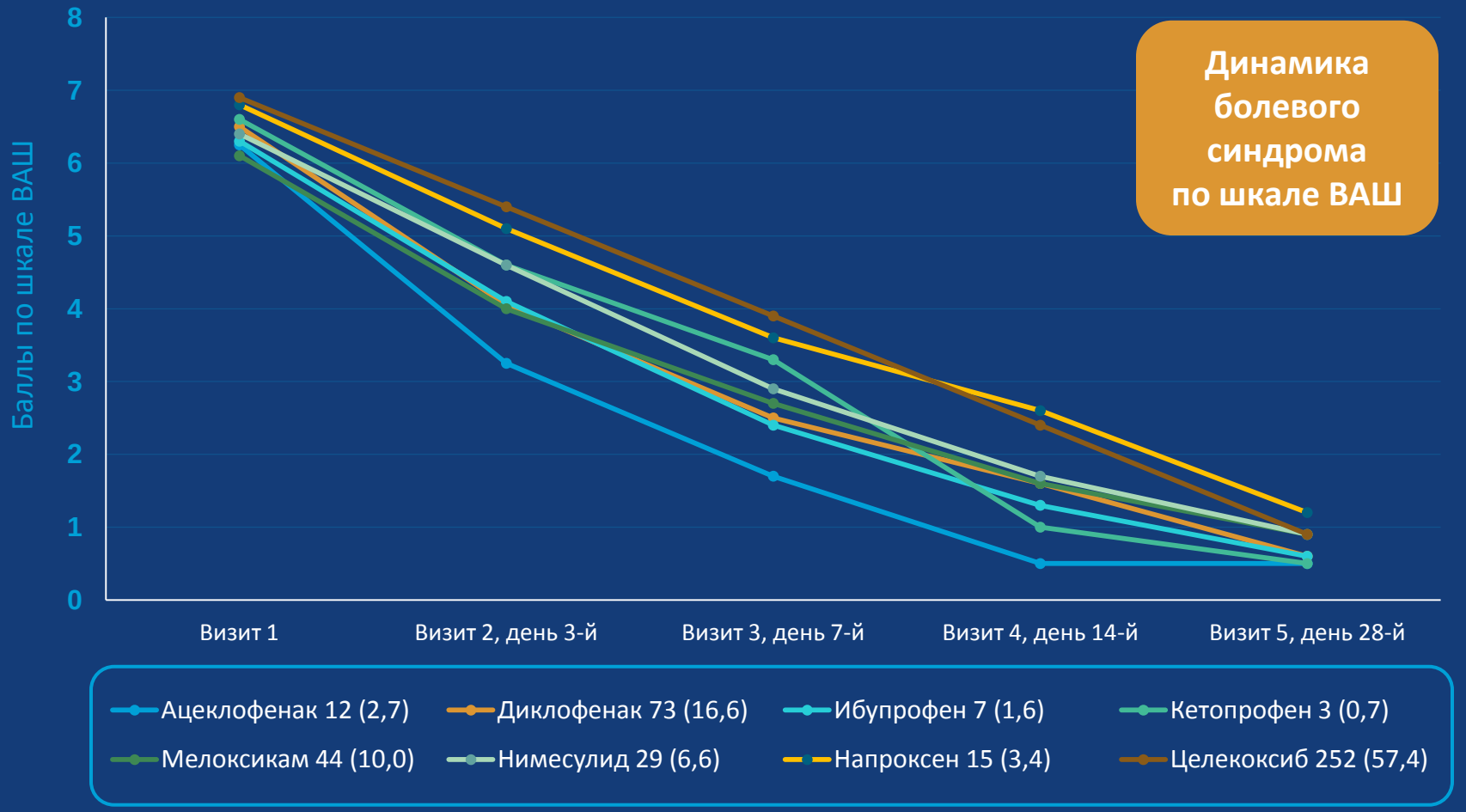
СС риск	ЖК риск	N	%
Низкий	**Низкий**	**114**	**25,9**
Низкий	**Умеренный**	**100**	**22,7**
Низкий	**Высокий**	**24**	**5,5**
Умеренный	**Низкий**	**46**	**10,5**
Умеренный	**Умеренный**	**52**	**11,8**
Умеренный	**Высокий**	**29**	**6,6**
Высокий	**Низкий**	**7**	**1,6**
Высокий	**Умеренный**	**17**	**3,8**
Высокий	**Высокий**	**30**	**6,8**

Высокий СС риск 12,3%

Применение
Рекомендаций по
Использованию
НПВП
Целенаправленное
Изменение
Практики

Результаты проекта

Оценка эффективности терапии в группах пациентов, принимавших различные НПВП (n=439).



Применение
Рекомендаций по
Использованию
НПВП
Целенаправленное
Изменение
Практики

Заключение и выводы

- **Использование терапевтических доз НПВП с первых дней появления боли позволяет добиться существенного уменьшения боли (или его полного прекращения) у большинства больных с наиболее частыми заболеваниями опорно-двигательной системы;**
- **Эффективность НПВП, назначенных в соответствии с «Алгоритмом», оказалась сопоставимой, однако, была отмечена более лучшая динамика уменьшения болевого синдрома у пациентов с низким/умеренным риском осложнений;**
- **Применение алгоритма выбора НПВП позволяет снизить до минимума количество осложнений, за время проведения проекта не было зарегистрировано ни одного тяжелого нежелательного явления;**
- **Результаты проекта убедительно подтверждают правильность схемы рационального применения НПВП, разработанной российскими экспертами в 2015 г.**
- **Однако, даже самые благоприятные результаты в отношении применения целекоксиба у больных с высоким кардиоваскулярным риском не могут менять принципиальной рекомендации российских экспертов не использовать *любые НПВП* у лиц, перенесших кардиоваскулярные катастрофы и/или имеющие клинически выраженную ишемическую болезнь сердца.**

PRECISION
Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen

P rospective
R andomized
E valuation of
C elecoxib
I ntegrated
S afety vs.
I buprofen
O r
N aproxen

Проспективная рандомизированная оценка безопасности применения препарата целекоксиб в сравнении с ибупрофеном и напроксеном.

PRECISION
Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen

Лечение и группы терапии

Целекоксиб 100-200 мг 2 раза/сутки

Напроксен 375-500 мг 2 раза / сутки

Ибупрофен 600-800 мг 3 раза/сутки

В случае необходимости, дозы препаратов могли быть повышены: целекоксиб до 400 мг в сутки, ибупрофен до 2400 мг в суки, напроксен до 1000 мг в сутки.

Омепразол 20 – 40 мг в сутки получали все пациенты

*** Низкие дозы аспирина (<325 мг в сутки) были назначены по показаниям всем пациентам.**

Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen or Ibuprofen for Arthritis. Seven E. Nissen et.al.
The New England Journal od Medicine, Nov, 13, 3016

PRECISION
Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen

Распределение пациентов в исследовании



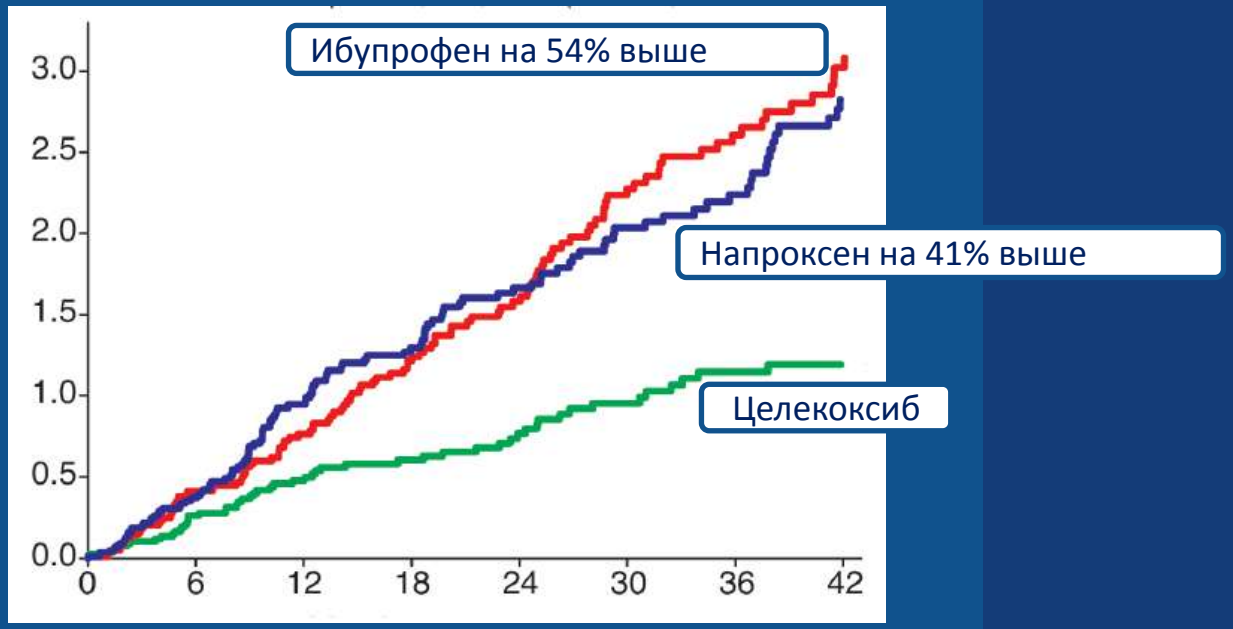
Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen or Ibuprofen for Arthritis. Seven E. Nissen et.al.
The New England Journal od Medicine, Nov, 13, 3016

PRECISION
Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen

Вторичные цели. Значимые ЖК осложнения.

Более высокая частота развития клинически значимых ЖК осложнений связана с приемом ибупрофена и напроксена, по сравнению с целекоксибом

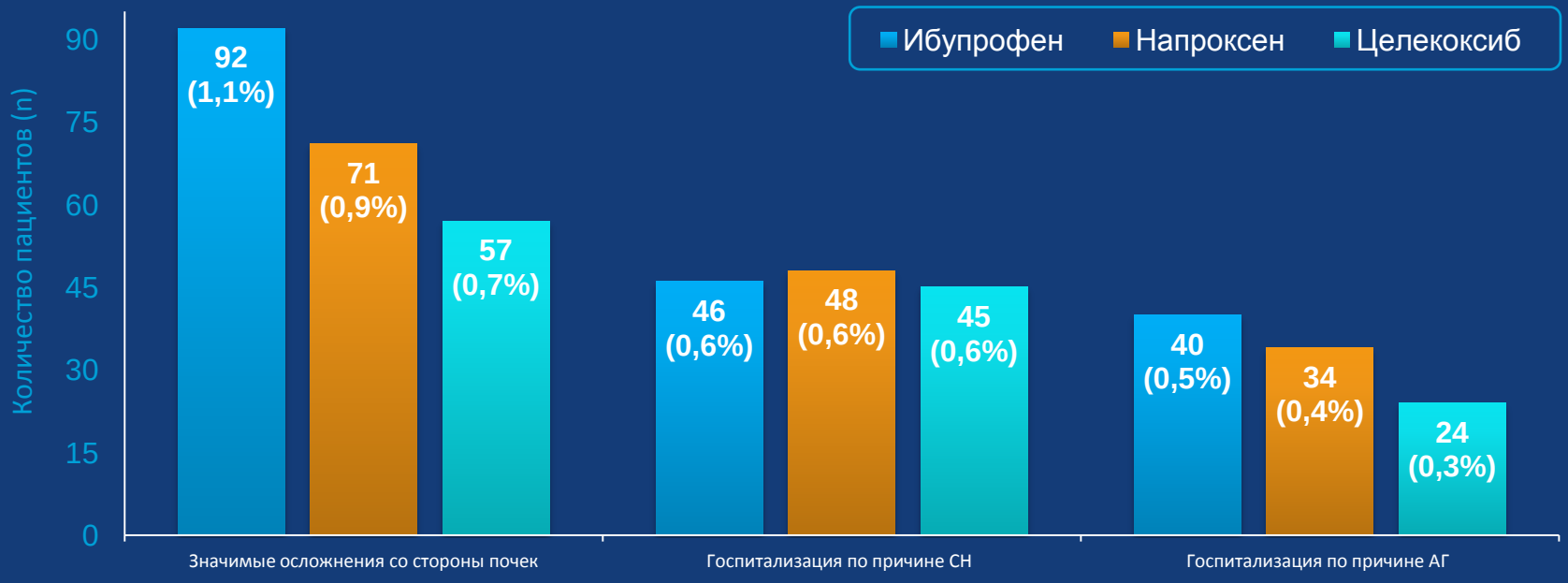
Целекоксиб vs Ибупрофен, HR, 0,65 (95% CI, 0,50 to 0,85), p=0,002
Целекоксиб vs Напроксен, HR, 0,71 (95% CI, 0,54 to 0,93), p=0,01
Ибупрофен vs Напроксен, HR, 1,08 (95% CI, 0,85 to 1,39), p=0,53



PRECISION
Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen

Частота значимых осложнений

Частота развития осложнений со стороны почек (статистически значимо), а также частота случаев госпитализации по причине сердечной недостаточности и артериальной гипертензии за время наблюдения была меньше в группе пациентов, принимавших целекоксиб, по сравнению с напроксеном и ибупрофеном.



Цел. vs Напр., HR, 0.79 (0.56–1.12), P=0.19
Цел. vs Ибупр., HR, 0.61 (0.44–0.85), P=0.004

Цел. vs Напр., HR, 0.92 (0.62–1.39), P=0.70
Цел. vs Ибупр., HR, 0.98 (0.65–1.47), P=0.91

Цел. vs Напр., HR, 0.69 (0.41–1.17), P=0.17
Цел. vs Ибупр., HR, 0.60 (0.36–0.99), P=0.04

PRECISION
Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen

Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике

Алгоритм назначения НПВП

ЖКТ	ССС риск осложнений		
Риск осложнений	**низкий**	**умеренный-высокий**	**очень высокий***
низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (<1200 мг/сут)	Избегать назначения любых НПВП
умеренный	Н-НПВП+ИПП, с-НПВП	Напроксен+ИПП или целекоксиб	
высокий	Целекоксиб или Эторикоксиб	Целекоксиб +ИПП	

* - ИМ или ИИ/ТИА в анамнезе, ИБС, СД 2-го типа с поражением органов-«мишеней», ХСН ≥ 2 NYHA.

Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen or Ibuprofen for Arthritis. Seven E. Nissen et.al.
The New England Journal od Medicine, Nov, 13, 3016

International Association for the Study of Pain
IASP
Working together for pain relief

EFIC

WWW.PAINRUSSIA.RU

Российское межрегиональное общество по изучению боли
РОИБ

