



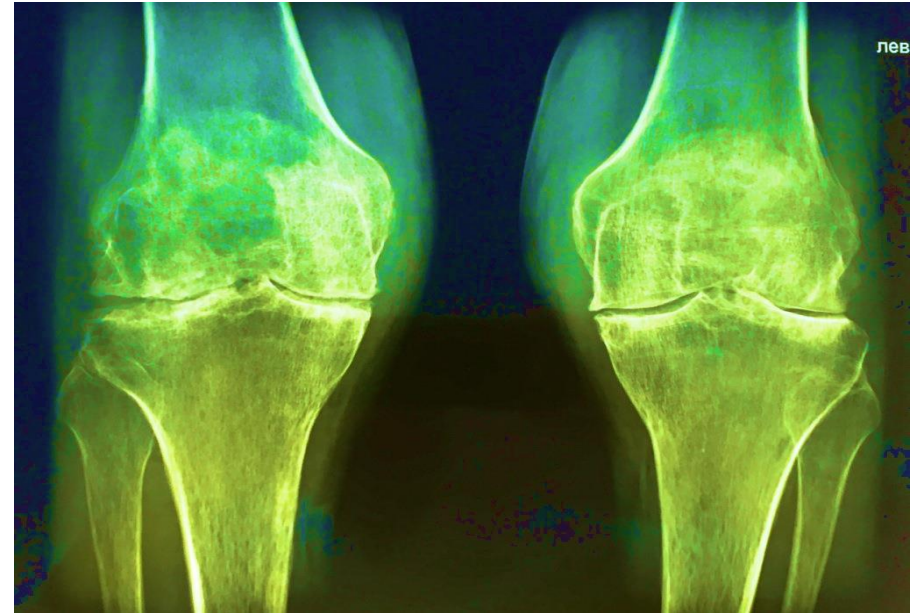
**Боль – междисциплинарная проблема
г. Нижний Новгород, 30 марта 2019 г.**

«Золотой стандарт» в лечении болевого синдрома

Каратеев А.Е.

ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой

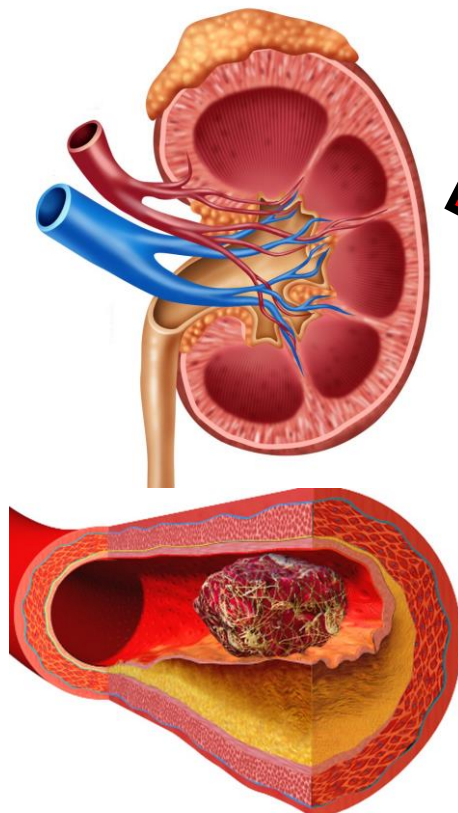
Хроническая боль



- Тяжелые страдания
- Потеря социальной активности
- Инвалидизация
- Огромные затраты

Боль и кардиоваскулярный риск

Активация САС



Депрессия, тревога

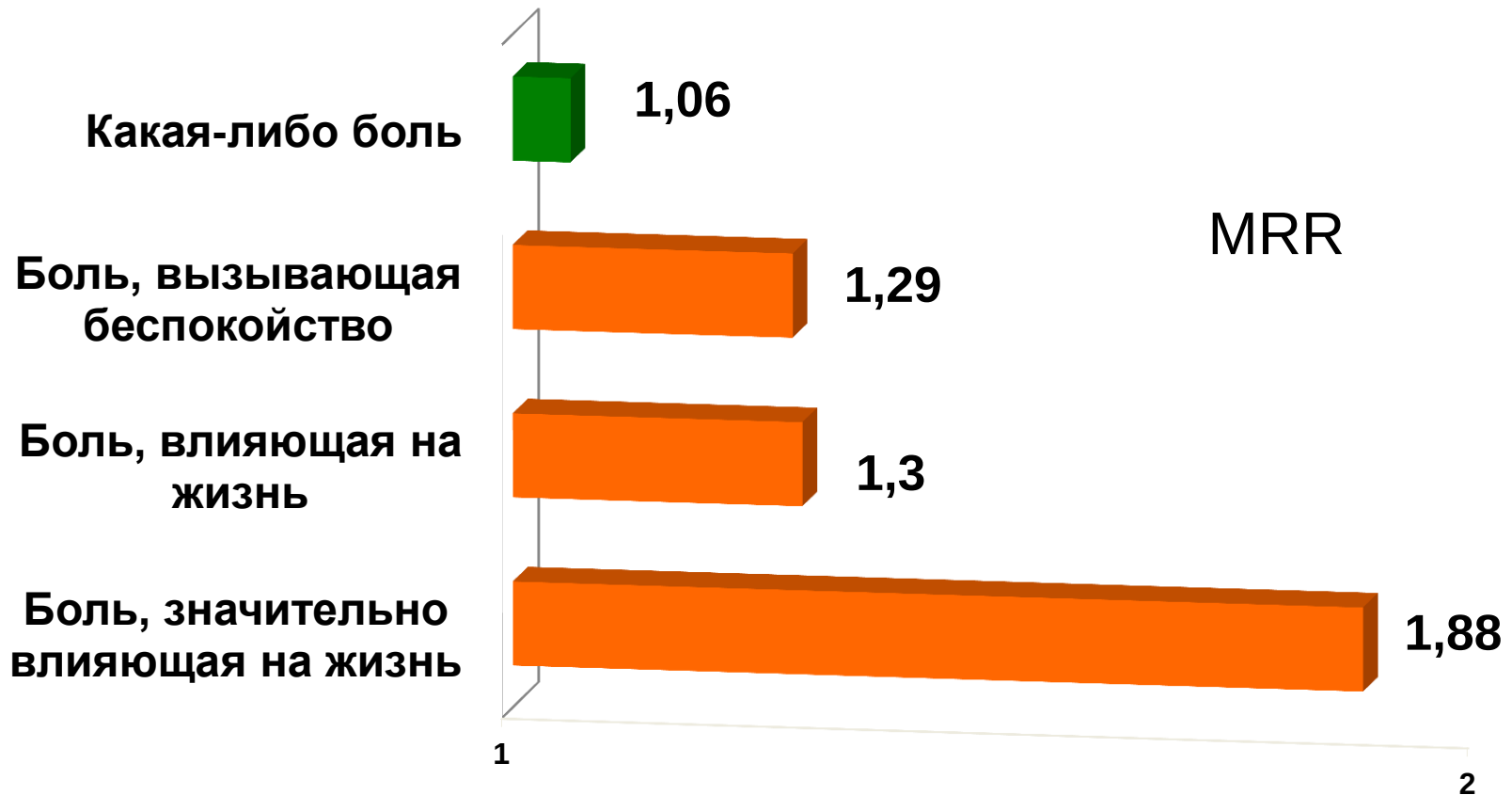


Тромбоз

Артериальная гипертензия

- Zhu K., Devine A., Dick I., Prince R. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. Spine. 2007, 32(18), 2012-2018.
- Haugen IK, Ramachandran VS, Misra D, et al. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis. 2015; 74, 74-81

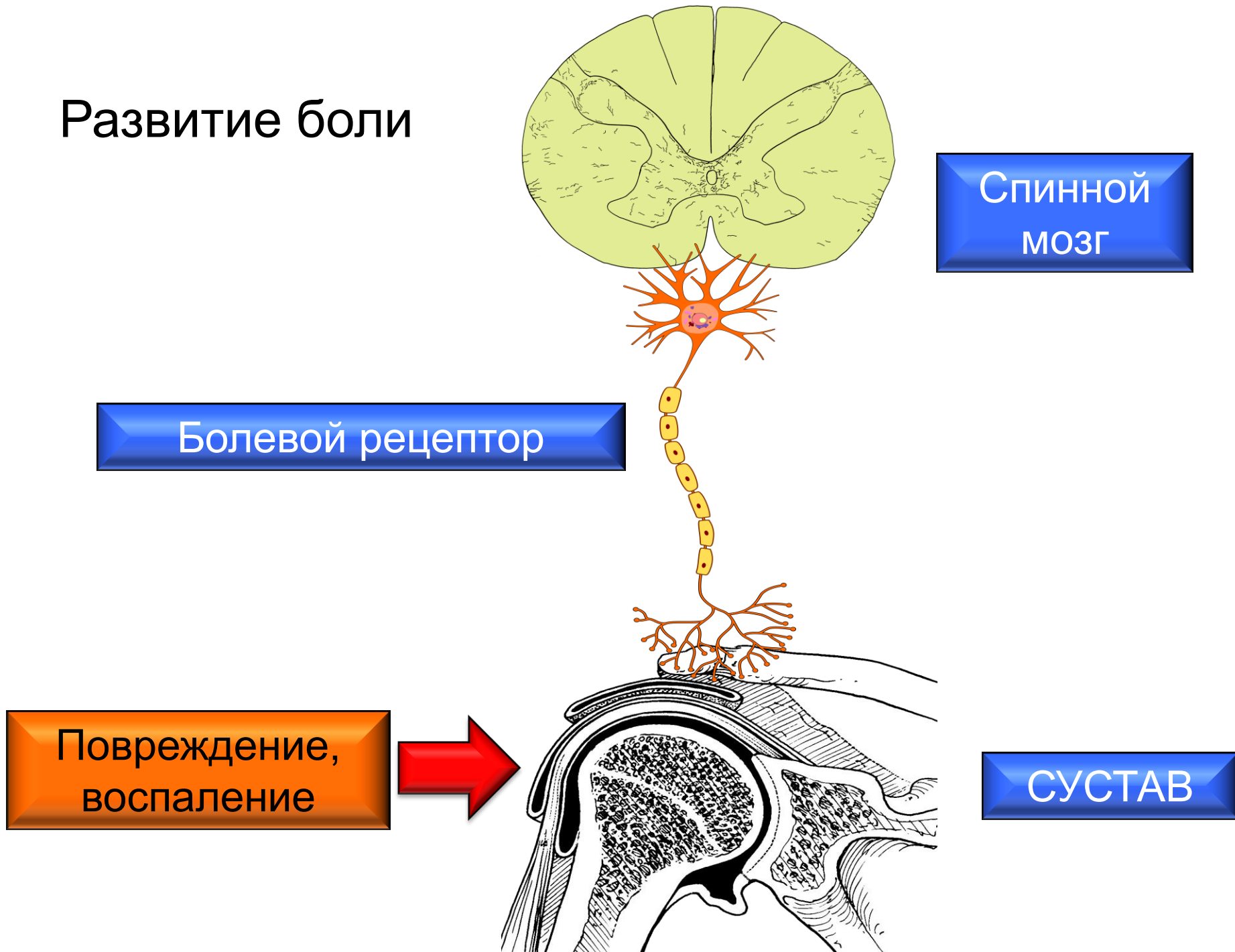
Влияние боли на риск смерти



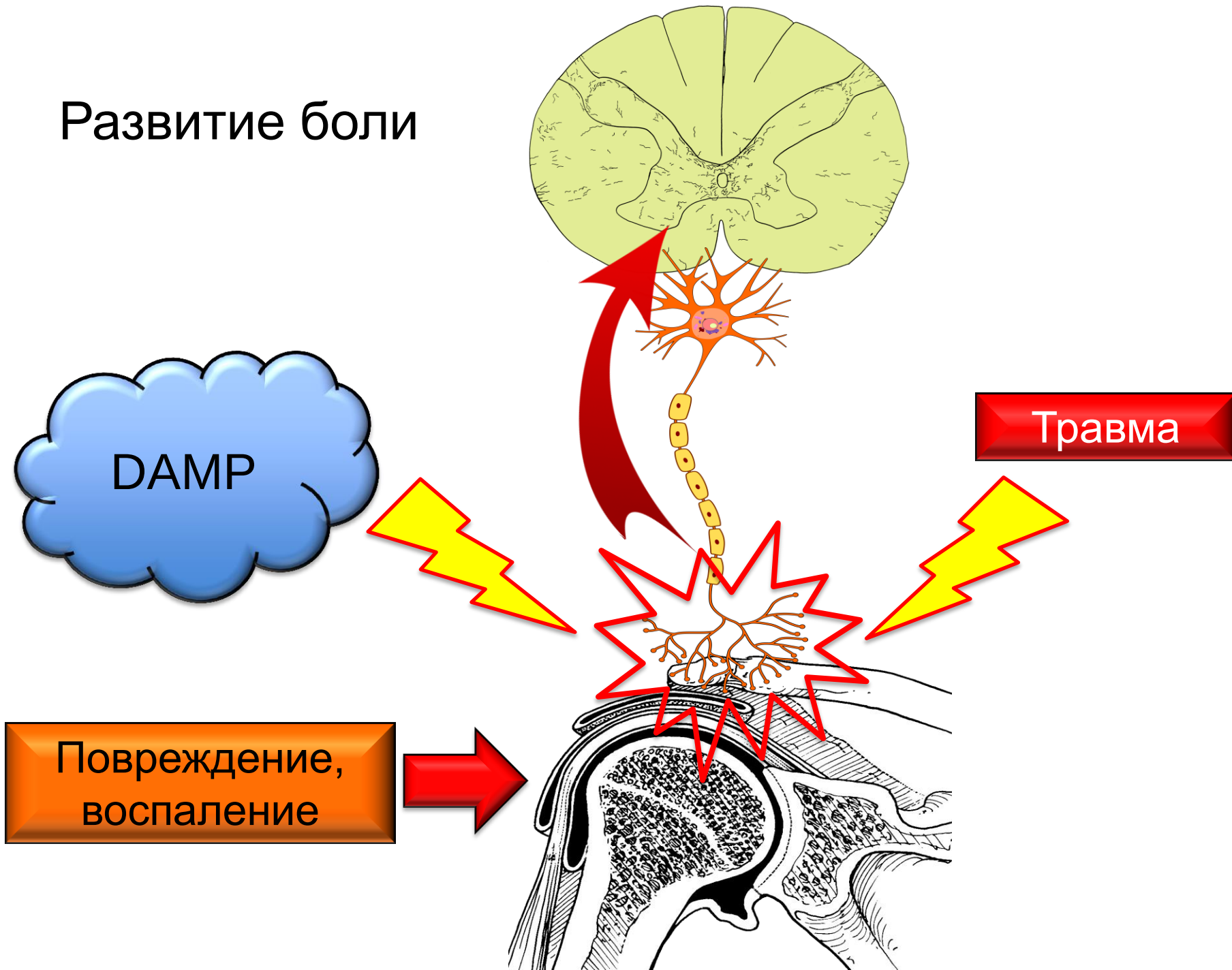
2 когортных исследования лиц ≥ 50 лет: English Longitudinal Study of Ageing ($n = 6,324$) и North Staffordshire Osteoarthritis Project ($n = 10,985$)

Smith D, Wilkie R, Croft P, McBeth J. Pain and Mortality in Older Adults: The Influence of Pain Phenotype. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Feb;70(2):236-243. doi: 10.1002/acr.23268.

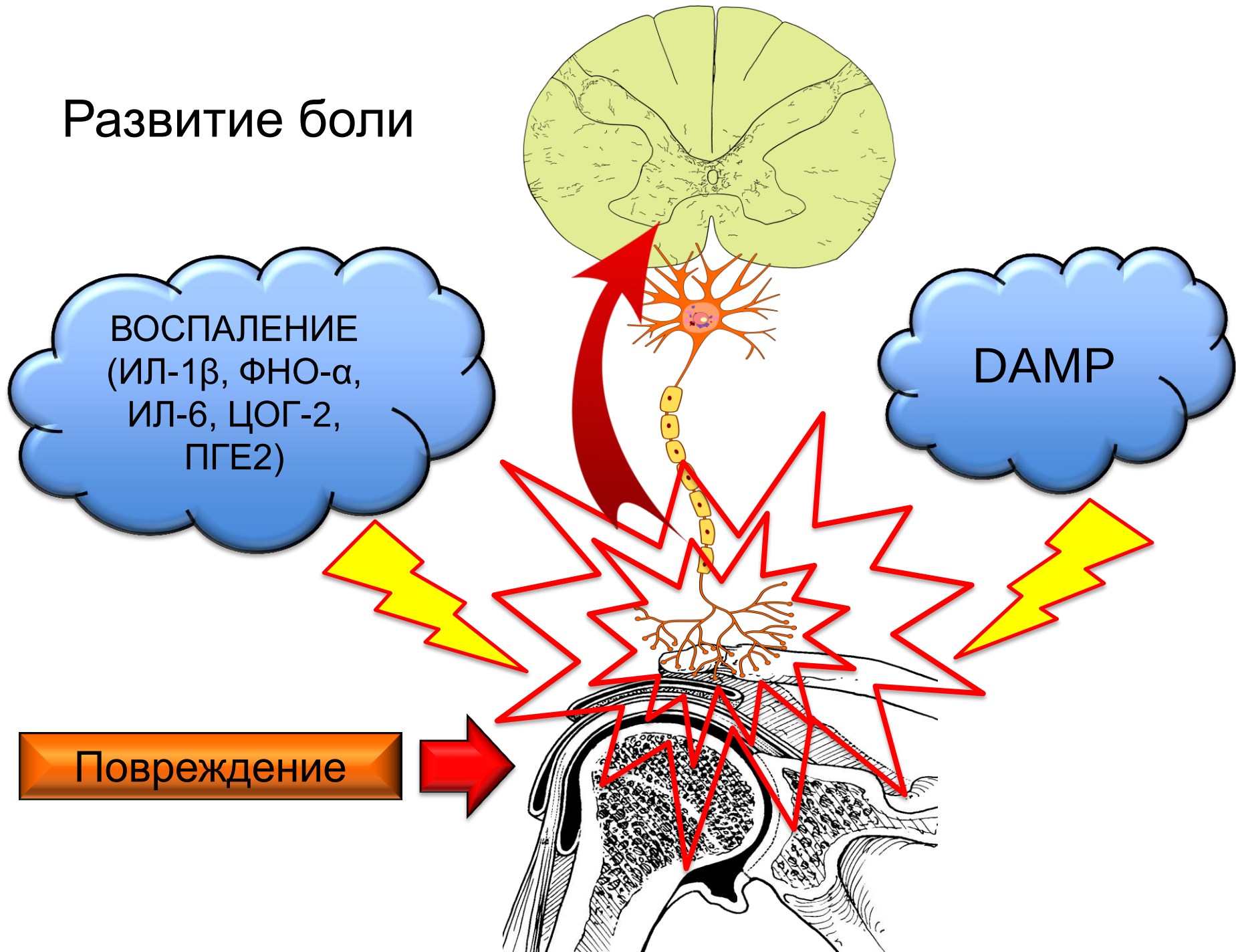
Развитие боли



Развитие боли



Развитие боли



Развитие боли

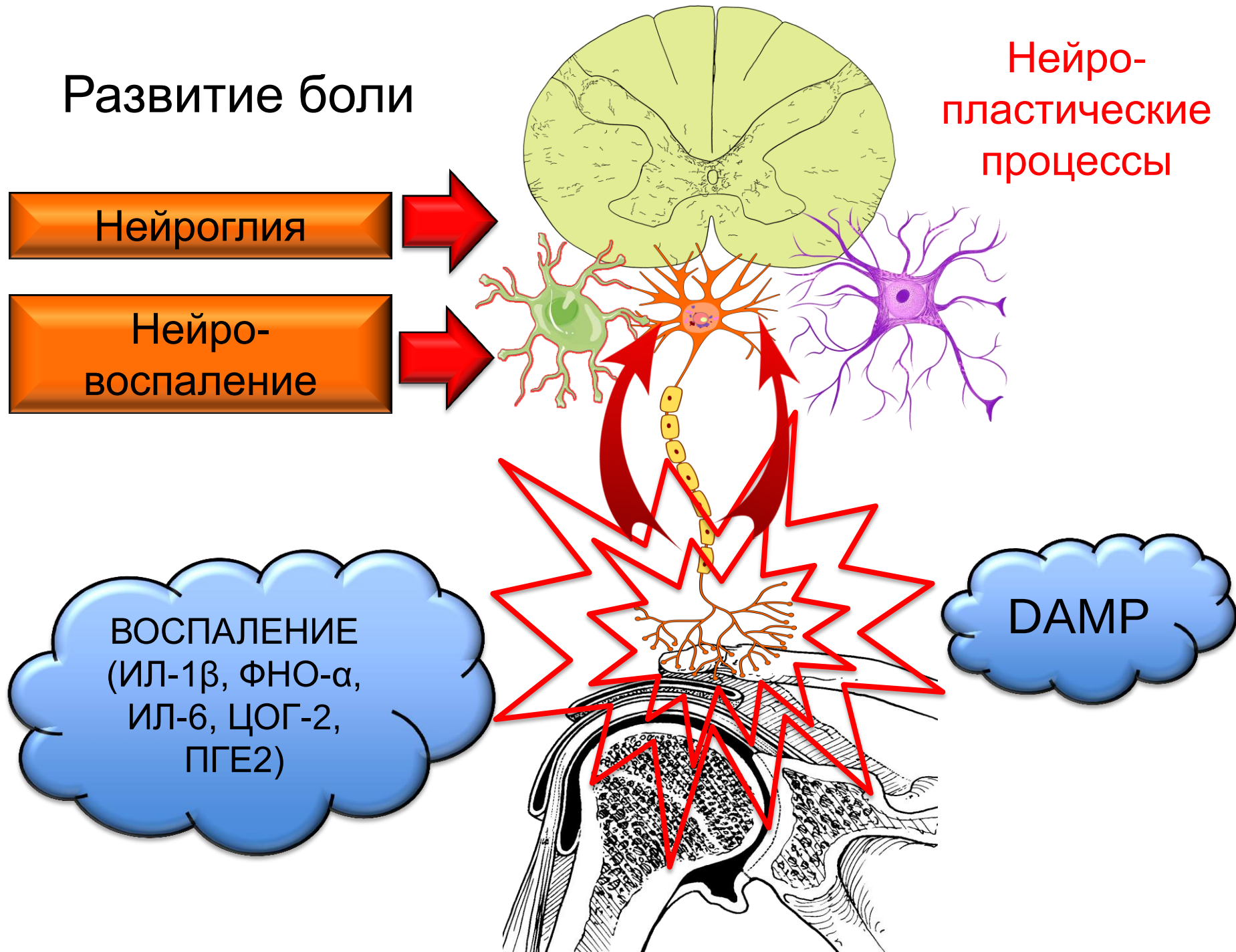
Нейроглия

Нейро-
воспаление

Нейро-
пластические
процессы

ВОСПАЛЕНИЕ
(ИЛ-1 β , ФНО- α ,
ИЛ-6, ЦОГ-2,
ПГЕ2)

DAMP

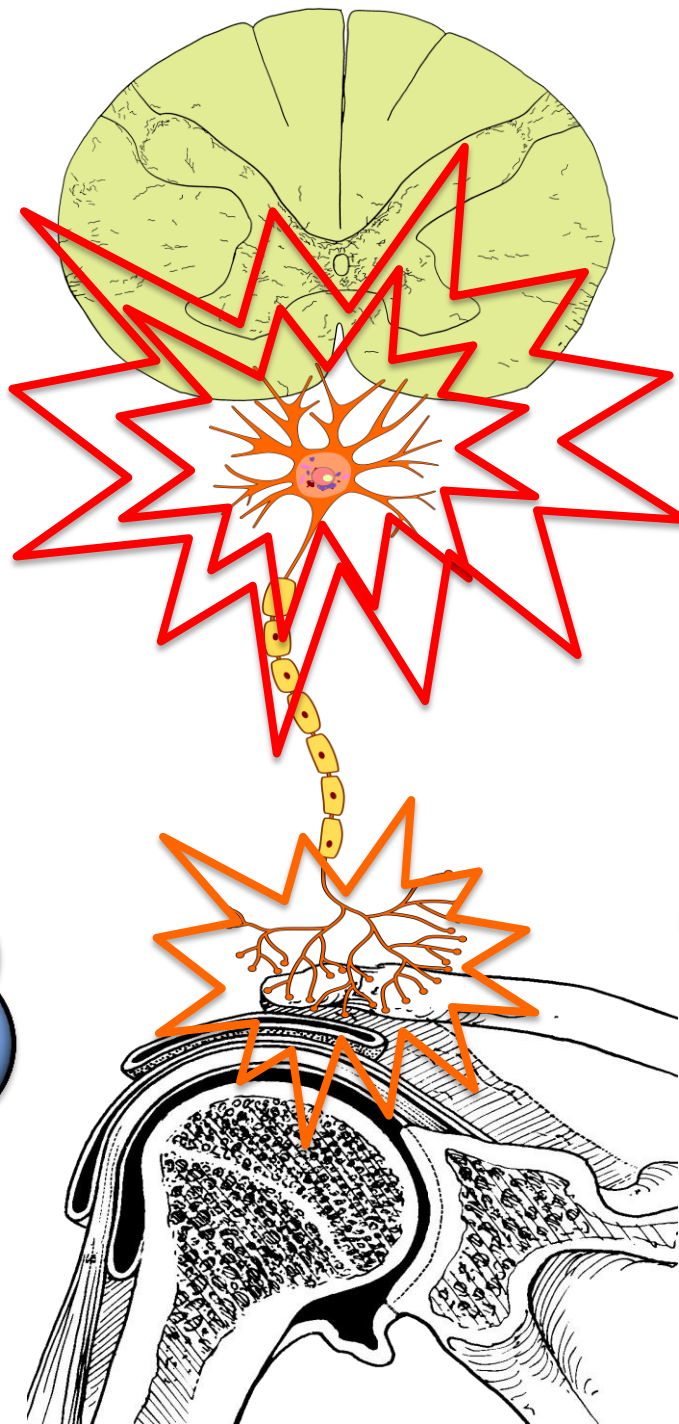


Развитие боли

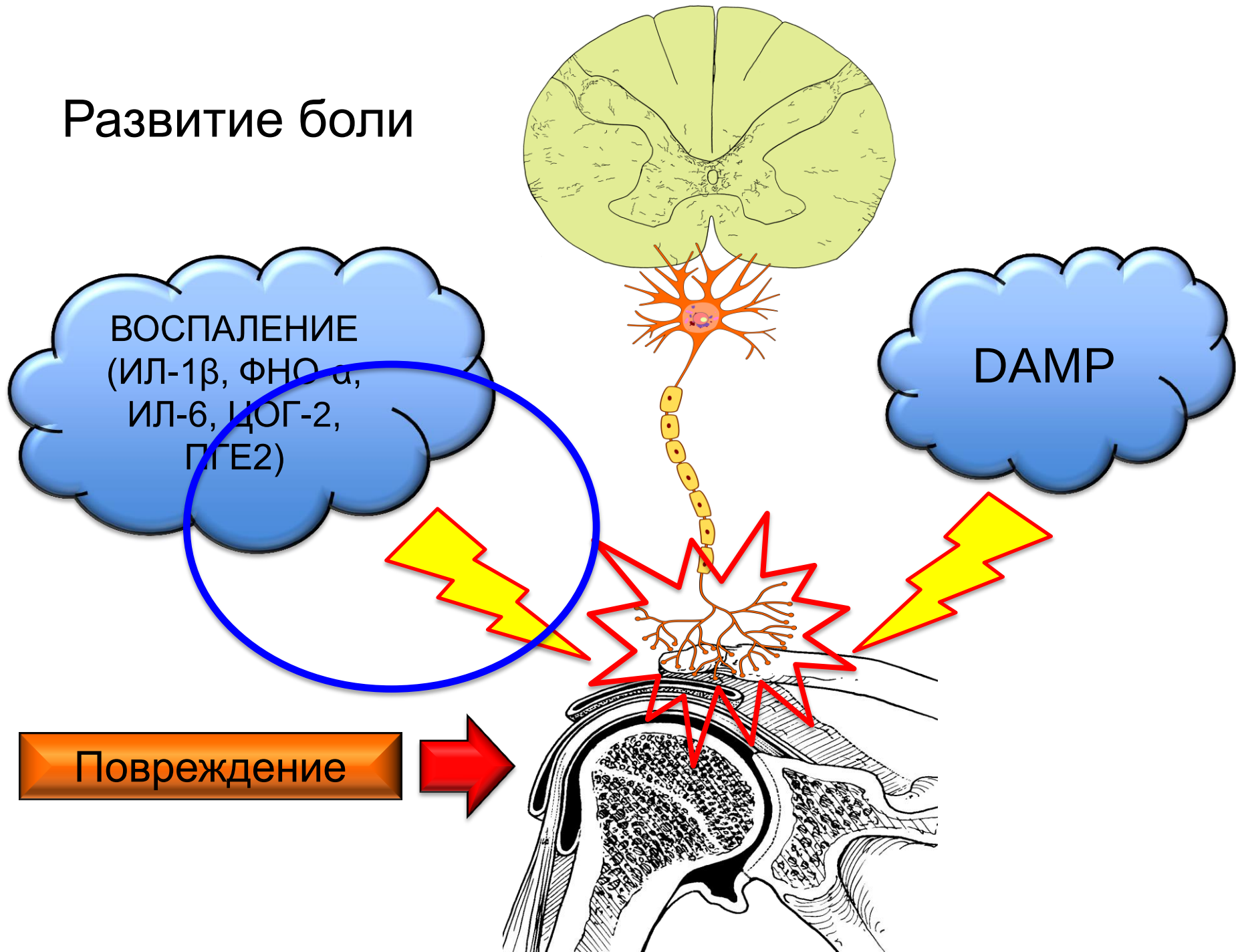
Центральная
сенситизация

ВОСПАЛЕНИЕ
(ИЛ-1 β , ФНО- α ,
ИЛ-6, ЦОГ-2,
ПГЕ2)

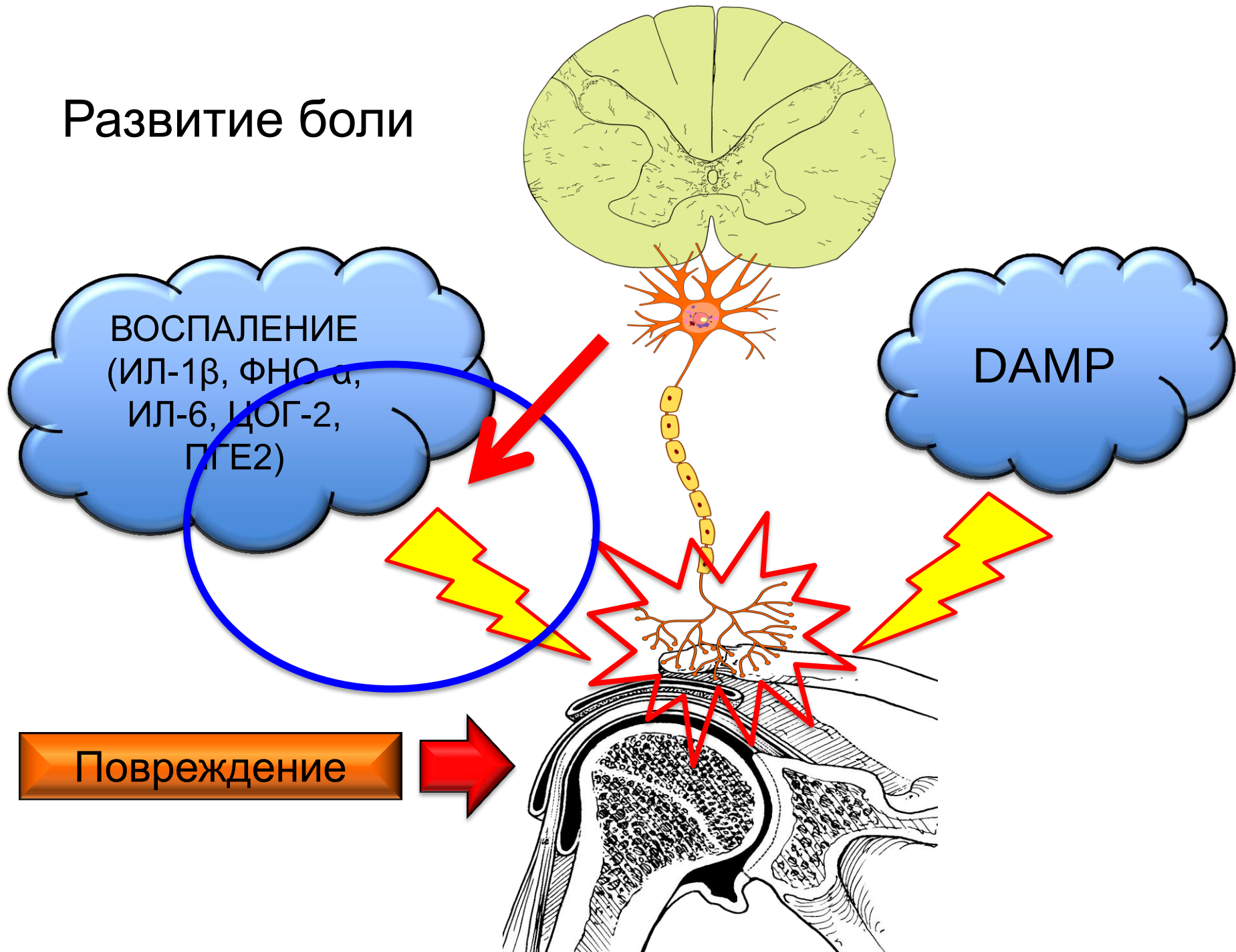
DAMP



Развитие боли

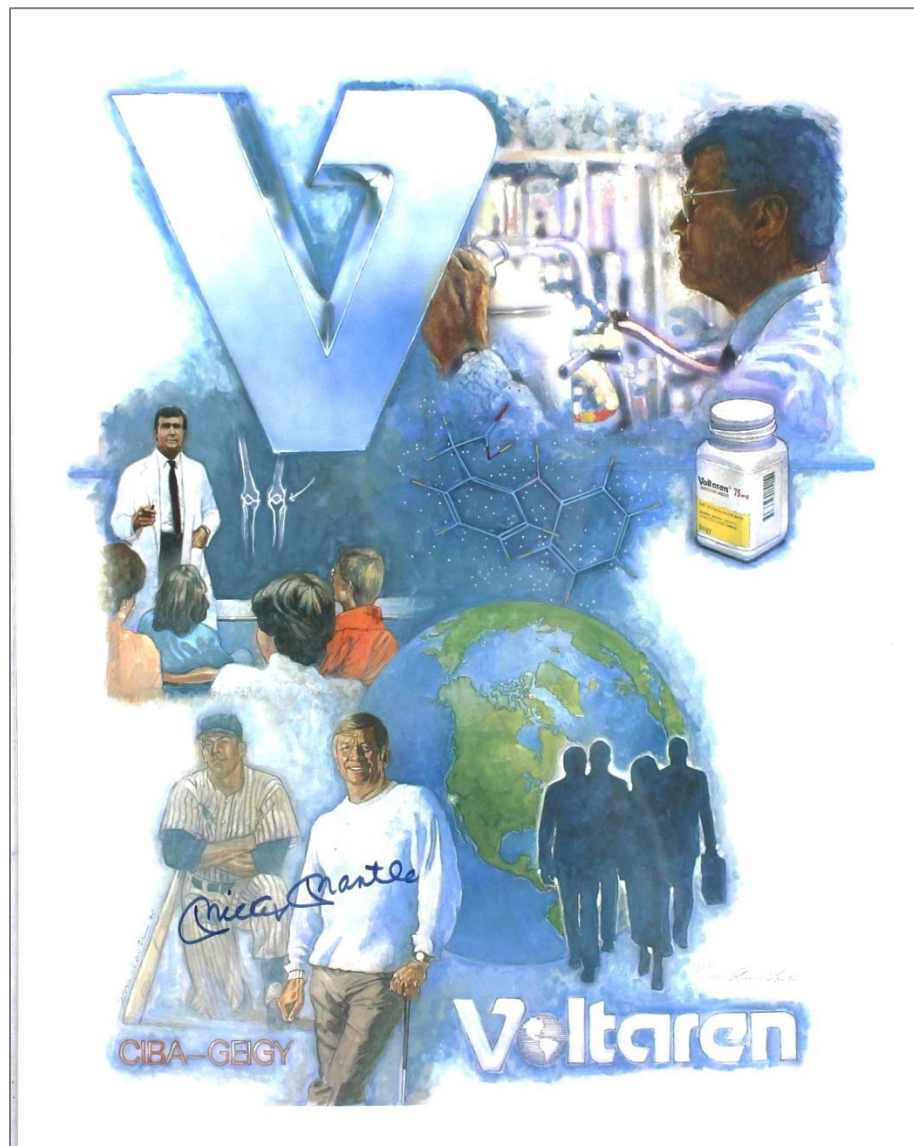


Развитие боли

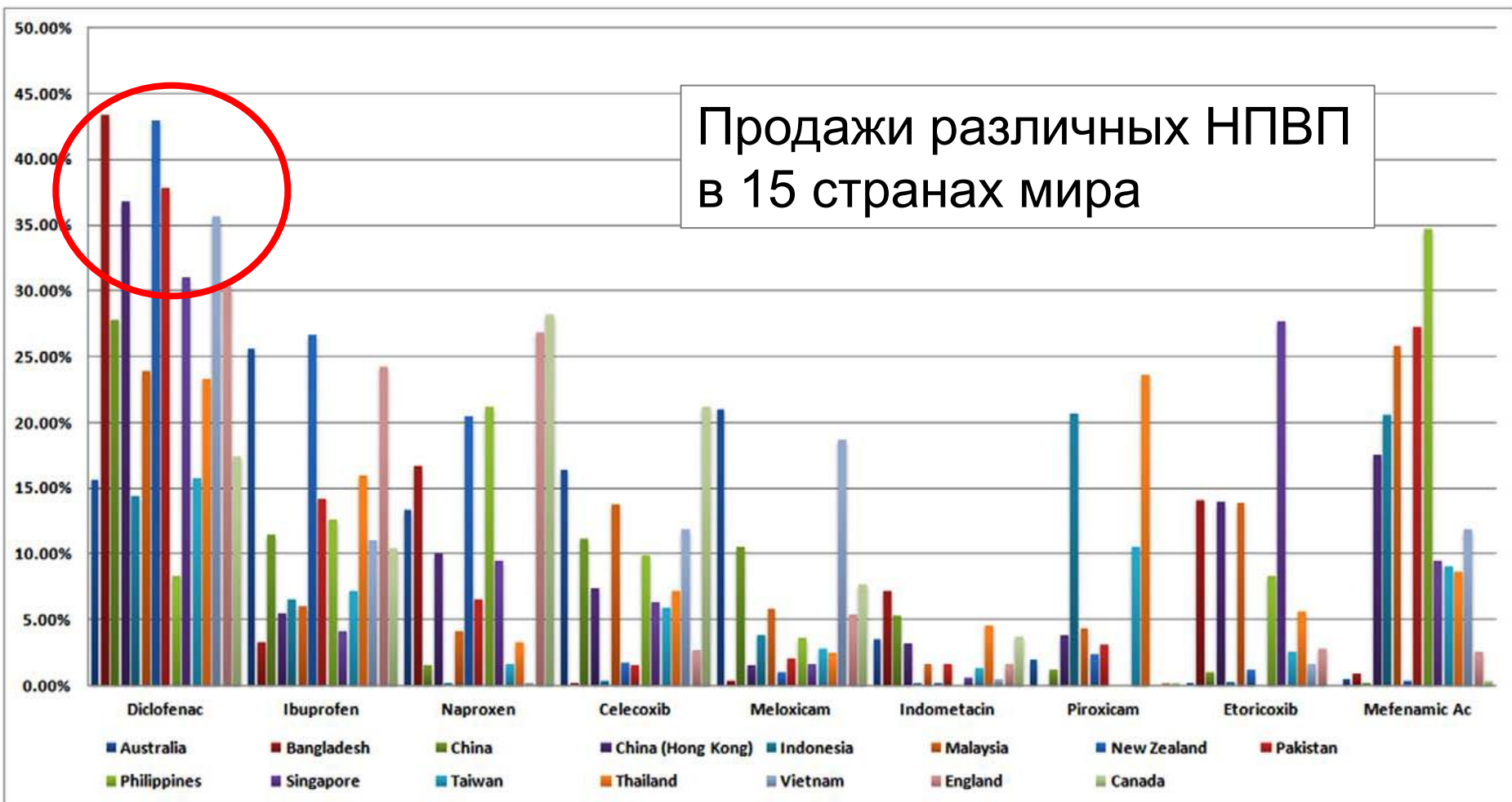




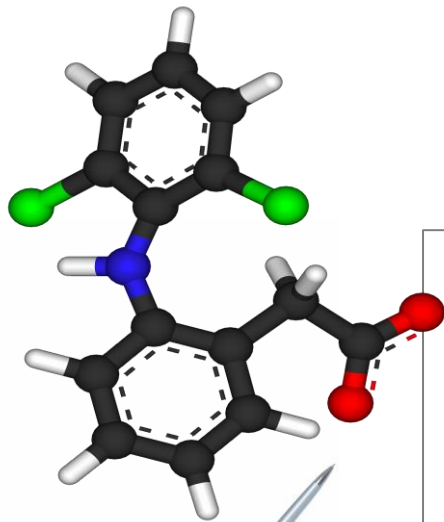
1974 г.: появление диклофенака



Patricia McGettigan¹, David Henry^{2,3,4*}



Диклофенак

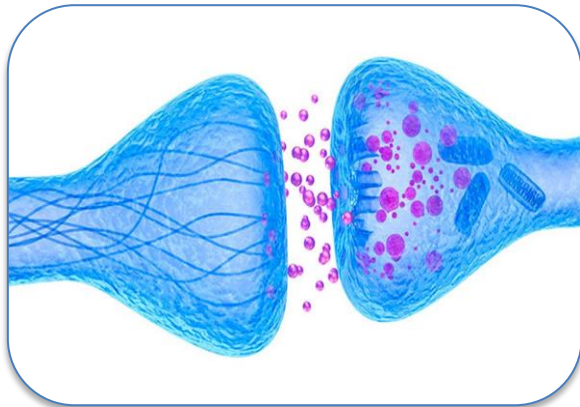


- «Золотой стандарт» анальгетической терапии
- Самый популярный НПВП в мире: более 1500 наименований
- Все лекарственные формы: пероральные (таблетки, капсулы SR, рапидные формы, саше, сироп), инъекционные (в/в и в/м), свечи, глазные капли, назальный спрей, местные: растворы, гели, мази

Механизм действия диклофенака

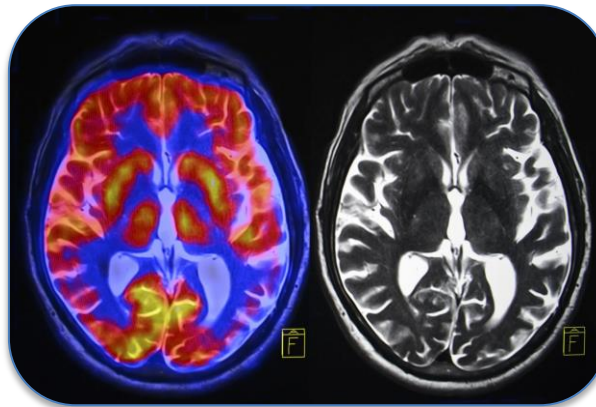
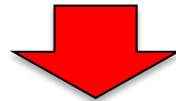
Периферические
ноцицепторы:

- ◆ блокада ЦОГ2 и синтеза ПГЕ₂
- ◆ Блокада NO/cGMP-пути
- ◆ Блокада ФЛА₂



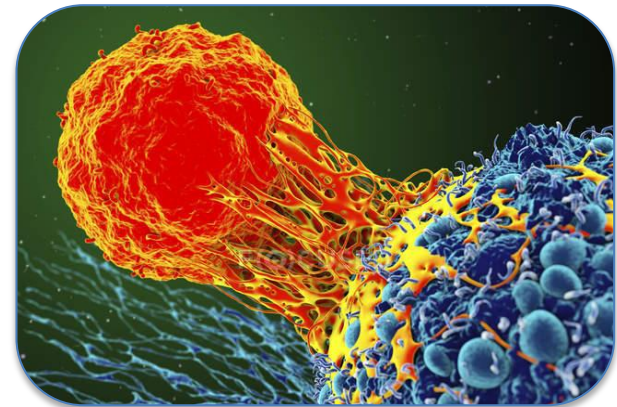
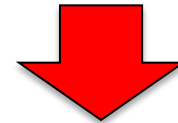
ЦНС:

- ◆ Блокада NMDA/Ca²⁺ каналов
- ◆ Снижение синтеза SP
- ◆ Повышение концентрации β -эндорфинов



Воспаление:

- ◆ Блокада рецептора PPAR_γ
- ◆ Блокада ASIC3 and ASIC1a
- ◆ Снижение синтеза ИЛ6, ИЛ1, ФР



Сравнение диклофенака и других НПВП

Систематический обзор 37
РКИ, диклофенак vs:

- Эторикоксиб
- Целекоксиб
- Рофекоксиб
- Лумиракоксиб
- Ацеклофенак
- Декскетопрофен
- Этодолак
- Лорноксикам
- Мелоксикам
- Набуметон
- Нимесулид

ВЫВОД:

«Эффективность диклофенака в значительной степени неоспорима в том, что он остается таким же эффективным, как и новые лекарства для лечения боли, применяемые при ОА. Обзор имеющихся данных показывает, что диклофенак продолжает оставаться для врачей эталоном фармакотерапии ОА».

НПВП при ОА: мета-анализ (THE LANCET)

Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis

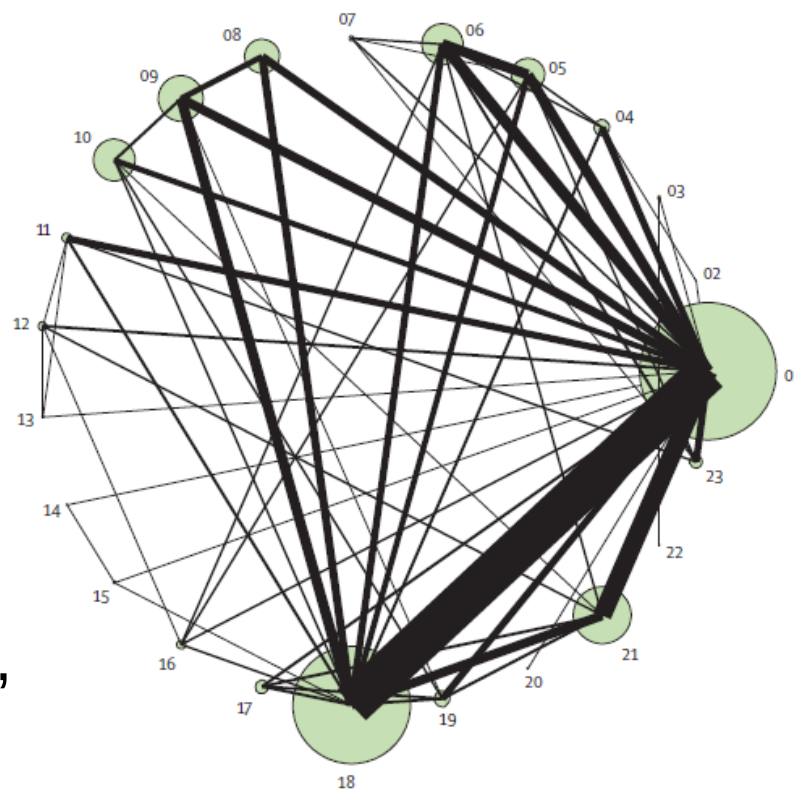
Bruno R da Costa*, Stephan Reichenbach*, Noah Keller, Linda Nartey, Simon Wandel, Peter Jüni, Sven Trelle

- 74 РКИ (n=58.556)

«We provide sound evidence that diclofenac 150 mg/day is the most effective NSAID available at present, in terms of improving both pain and function*»

***«Мы предоставляем убедительные доказательства, что диклофенак 150 мг/сут является наиболее эффективным НПВП, доступным сейчас, как для улучшения боли, так и функции»**

da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. Lancet. 2016 May 21;387(10033):2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. Epub 2016 Mar 18.



Сравнение диклофенака и других НПВП

van Walssem et al. *Arthritis Research & Therapy* (2015) 17:66
DOI 10.1186/s13075-015-0554-0



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis

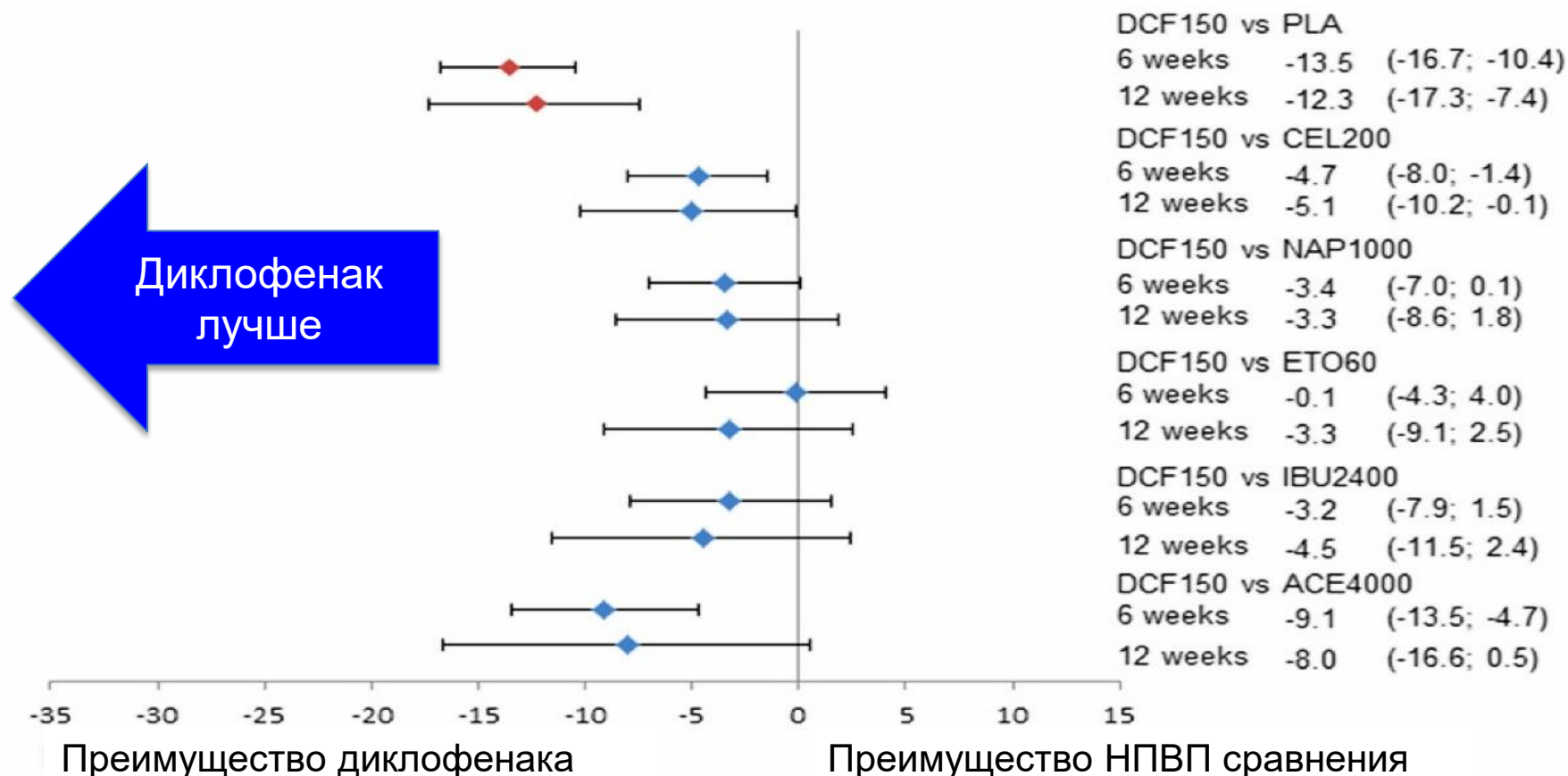
Anneloes van Walssem¹, Shaloo Pandhi², Richard M Nixon², Patricia Guyot¹, Andreas Karabis^{1*} and R Andrew Moore³

Сетевой мета-анализ
176 РКИ (n=146,524),
диклофенак 100-150
мг/сутки

- Сравнение с целекоксибом 200 мг, напроксеном 1000 мг, ибупрофеном 2400 мг, эторикоксибом 60 мг, парацетамолом 4000 мг и плацебо при ОА и РА
- Продолжительность лечения 6-12 нед.
- Оценка: боль (ВАШ), глобальная оценка пациентом (ВАШ)

Сравнение диклофенака и других НПВП

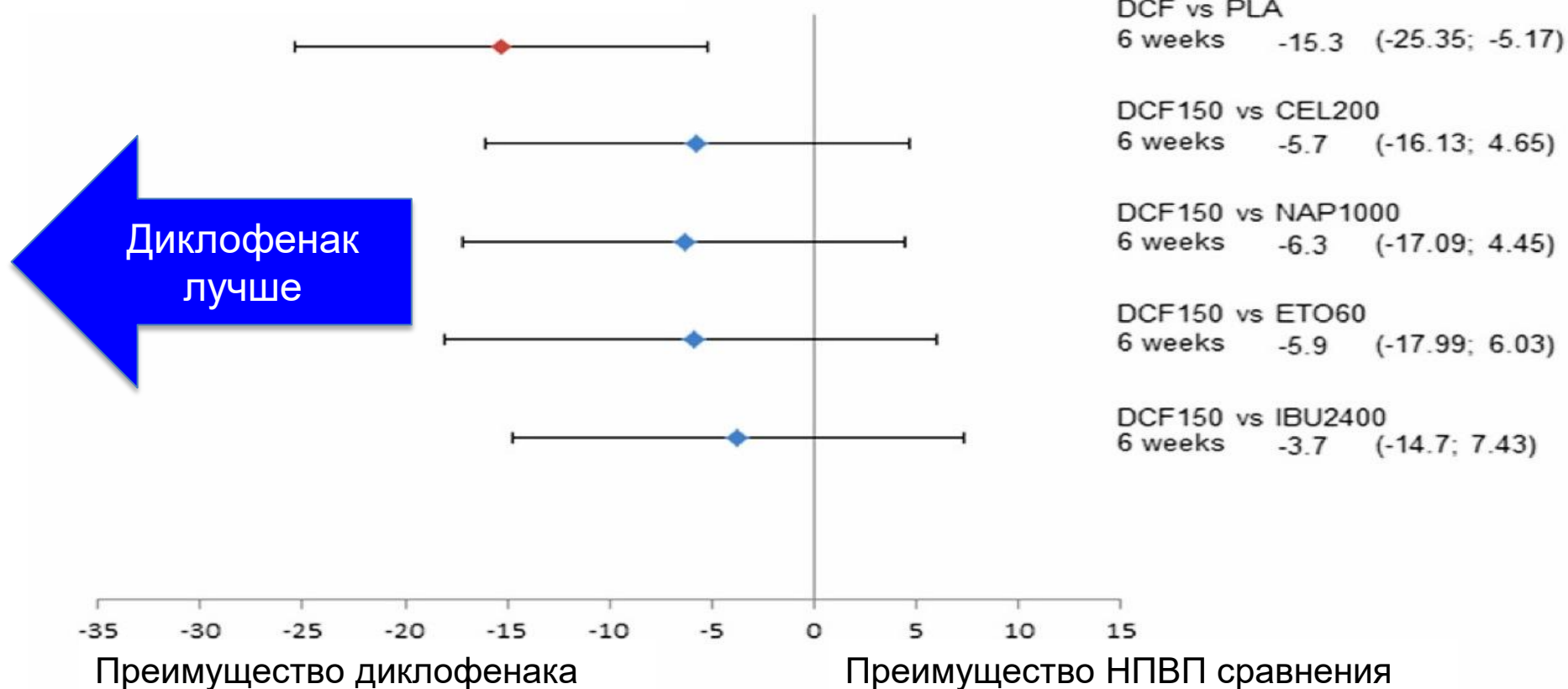
Боль, ВАШ



van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 19;17:66. doi: 10.1186/s13075-015-0554-0.

Сравнение диклофенака и других НПВП

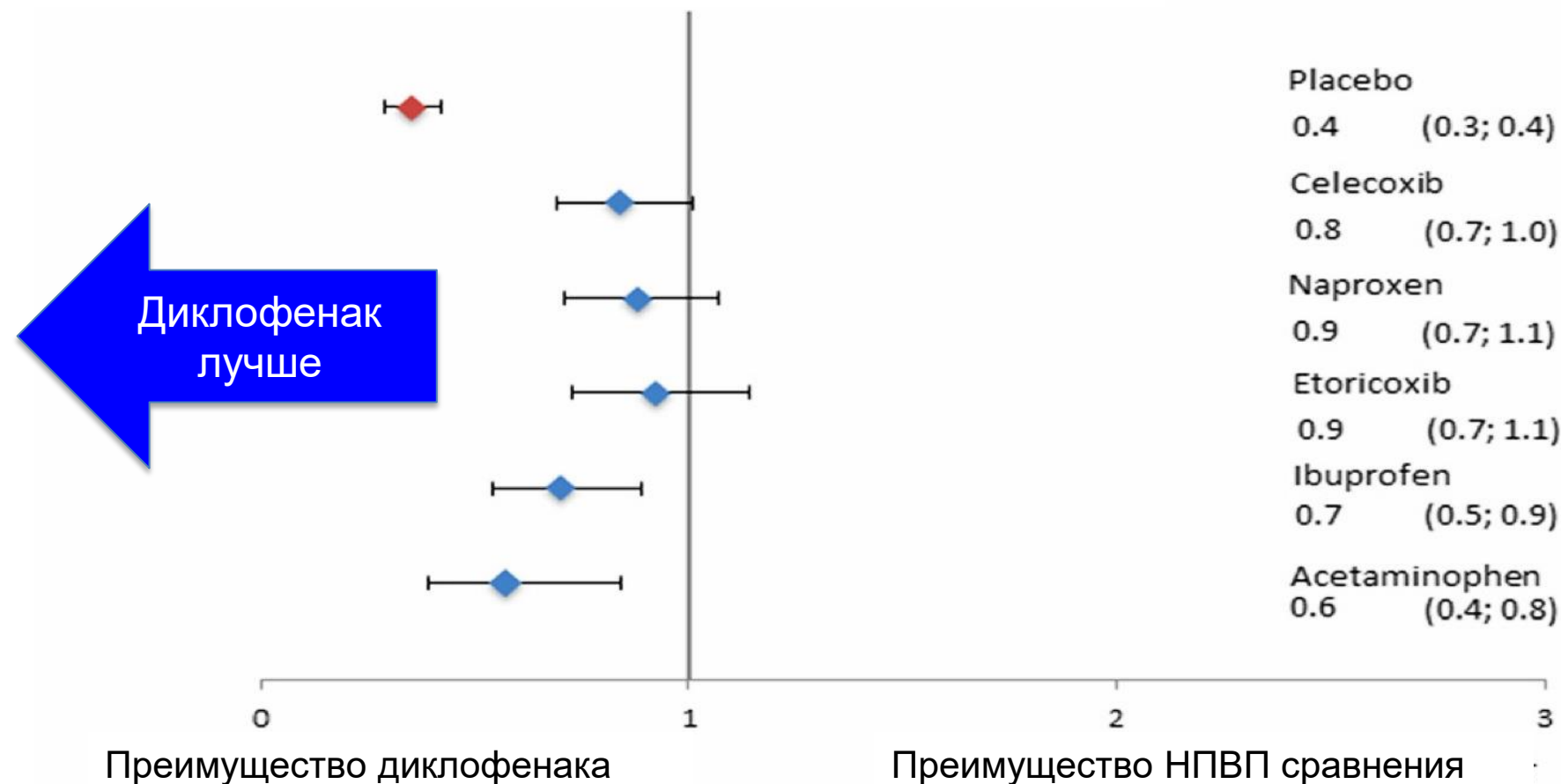
Глобальная оценка
активности, ВАШ



van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 19;17:66. doi: 10.1186/s13075-015-0554-0.

Сравнение диклофенака и других НПВП

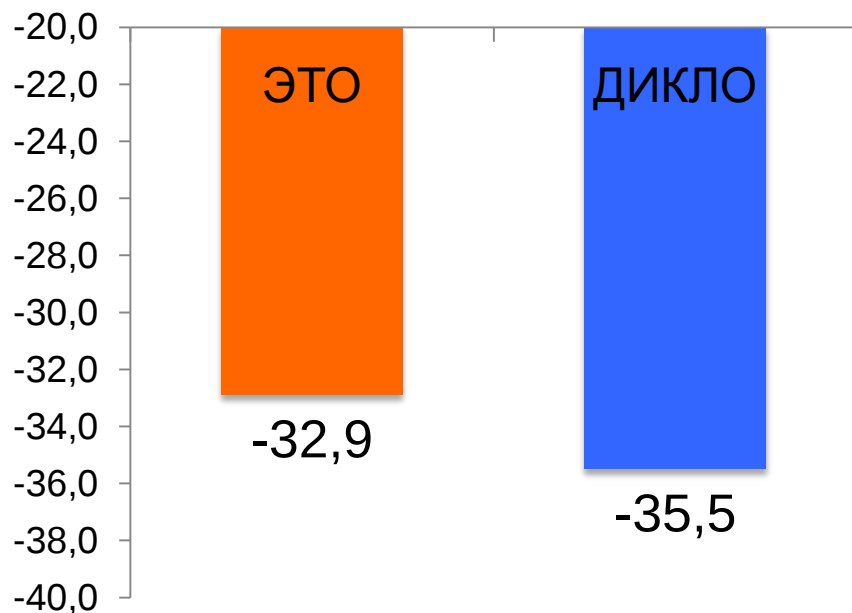
Отмены из-за неэффективности, ОШ



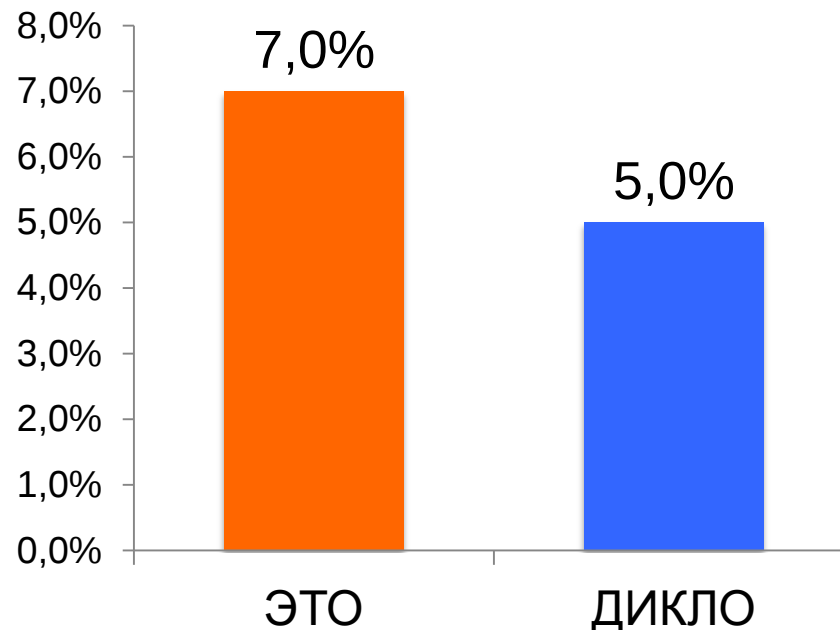
van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 19;17:66. doi: 10.1186/s13075-015-0554-0.

Диклофенак и эторикокиб при НБС

Уменьшение боли, мм



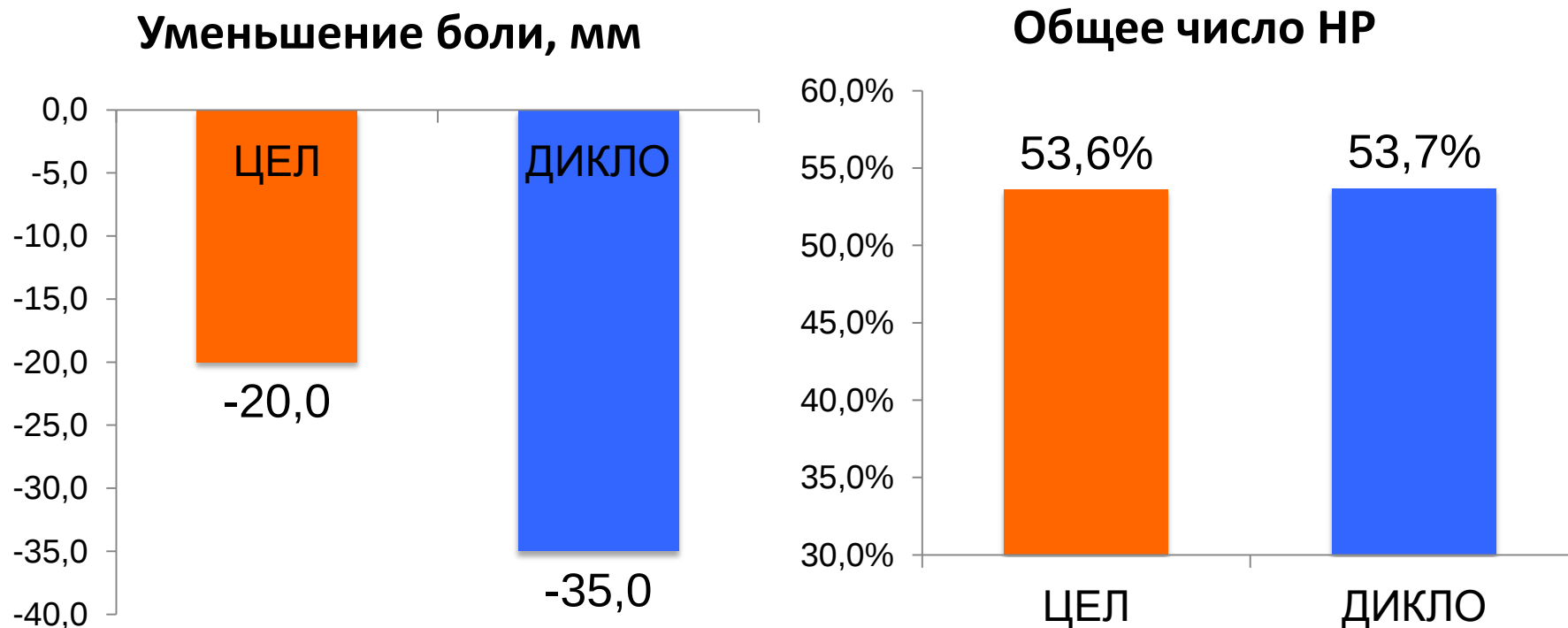
Отмены из-за осложнений



446 больных с хронической НБС, диклофенак 150 мг/сутки vs эторикокиб 60 мг/сутки, 4 недели

Zerbini C, Ozturk ZE, Grifka J, et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. Curr Med Res Opin. 2005 Dec;21(12):2037-49.

Диклофенак и целекоксиб при ОА

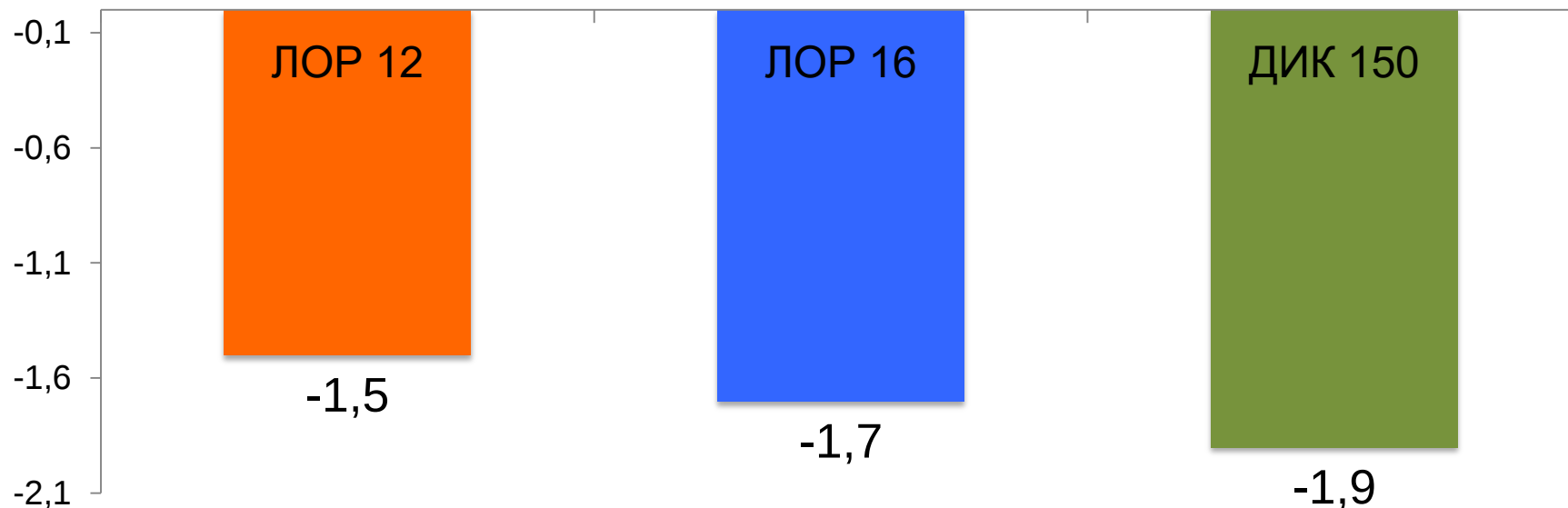


249 больных ОА ТБС, диклофенак 150 мг/сутки vs целекоксиб 400 мг/сутки, 12 недель

Emery P, Koncz T, Pan S, Lowry S. Analgesic effectiveness of celecoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis of the hip requiring joint replacement surgery: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy, noninferiority study. Clin Ther. 2008 Jan;30(1):70-83. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.01.016.

Диклофенак и Лорноксикам при ОА

Уменьшение выраженности ОА, баллы



135 больных ОА, лорноксикам 12 мг/сутки, 16 мг/сутки и диклофенак 150 мг/сутки, 12 недель

Kidd B, Frenzel W. A multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. J Rheumatol. 1996 Sep;23(9):1605-11.

НПВП: проблема безопасности



- Диспепсия
- НПВП-гастропатия
- НПВП-энтеро/колопатия



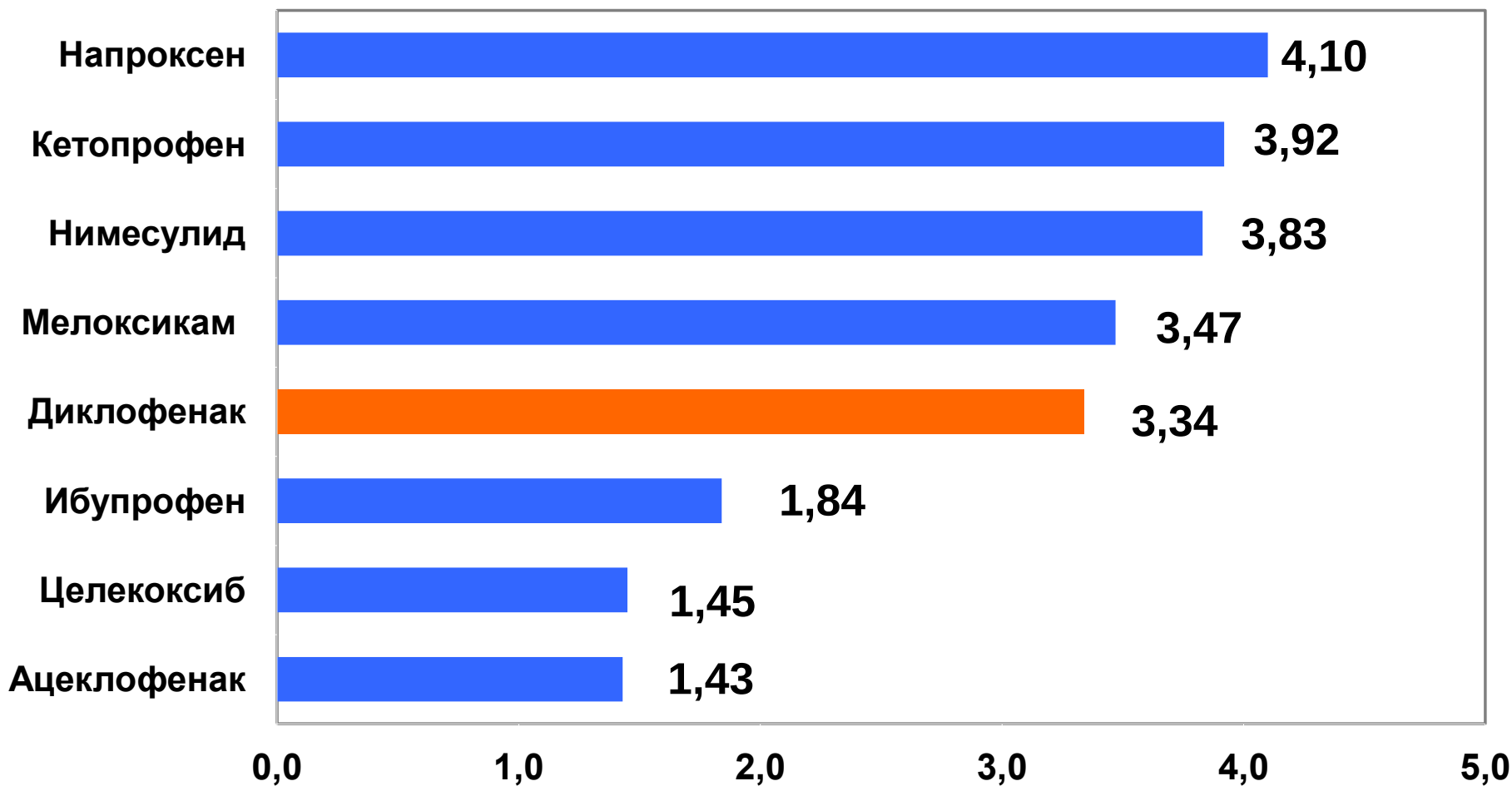
- Артериальная гипертензия
- Тромбоэмболия
- Сердечная недостаточность



- Острая почечная недостаточность
- Прогрессирование ХБП

Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.Л., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>

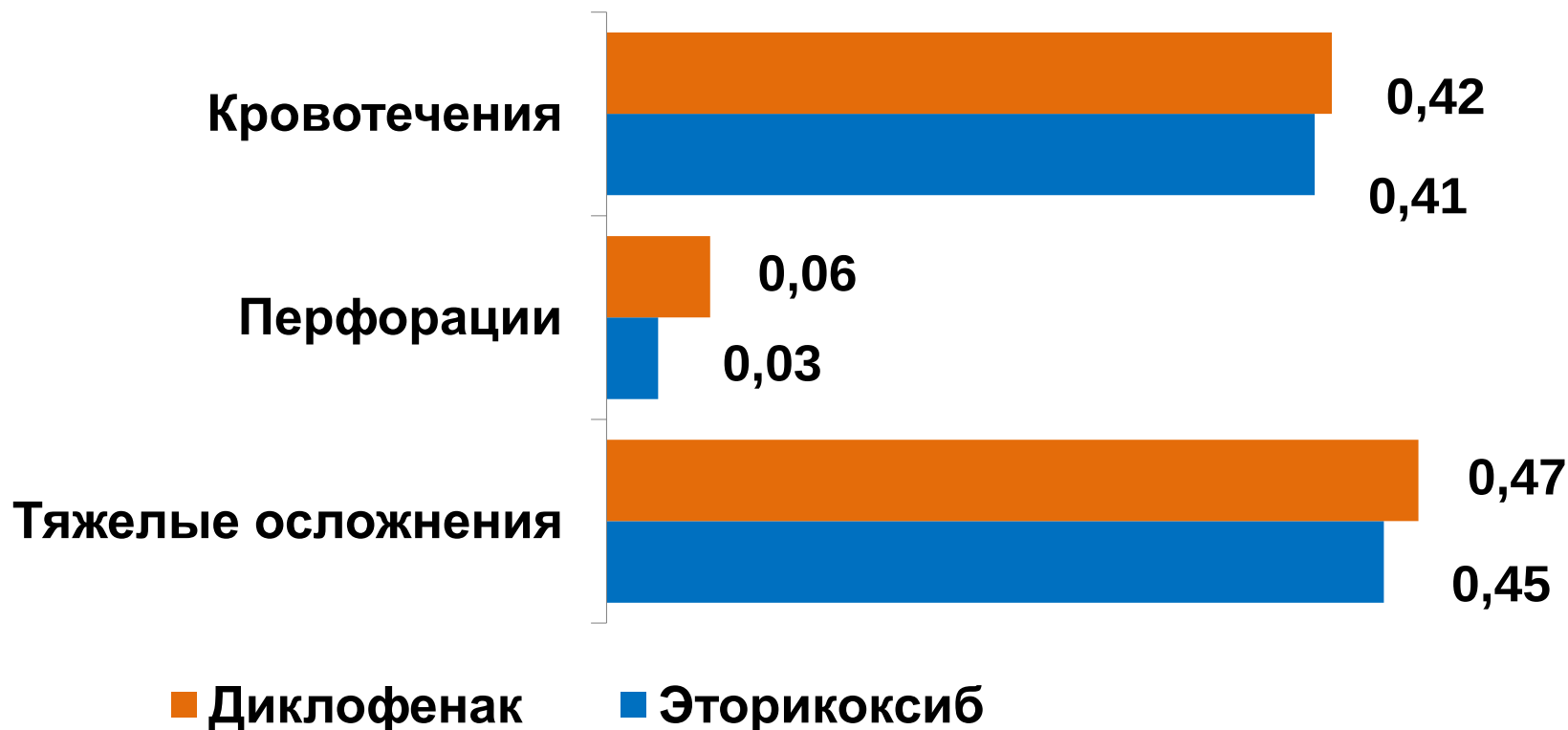
НПВП и риск ЖКТ – кровотечения



Метаанализ 28 популяционных исследований

Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf. 2012; 35(12): 1127-1146.

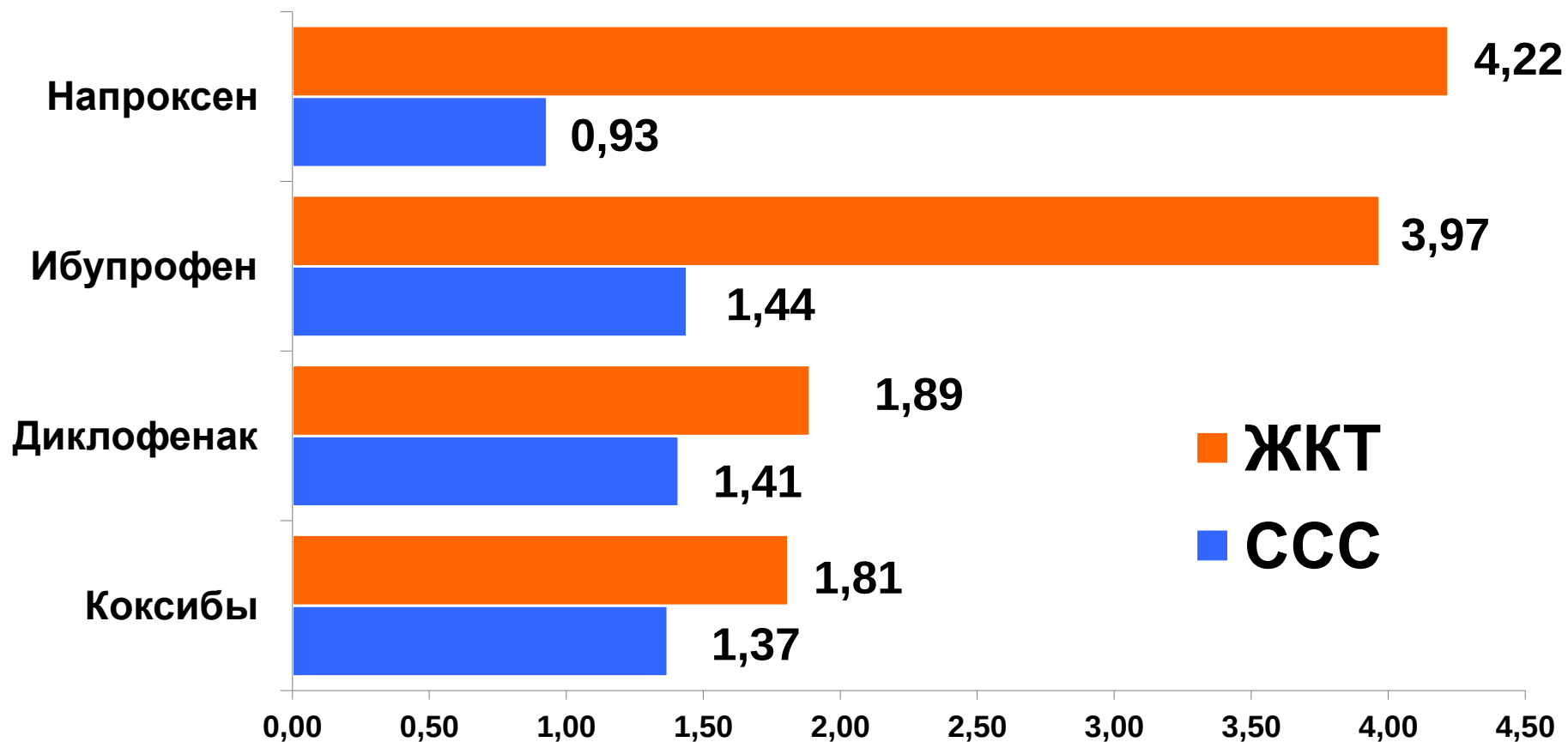
Частота ЖКТ-осложнений при использовании эторикоксиба и диклофенака



Исследование MEDAL (n=34700, 1.5 года)

Laine L., Curtis S., Cryer B., et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet, 2007, 369, 465-473.

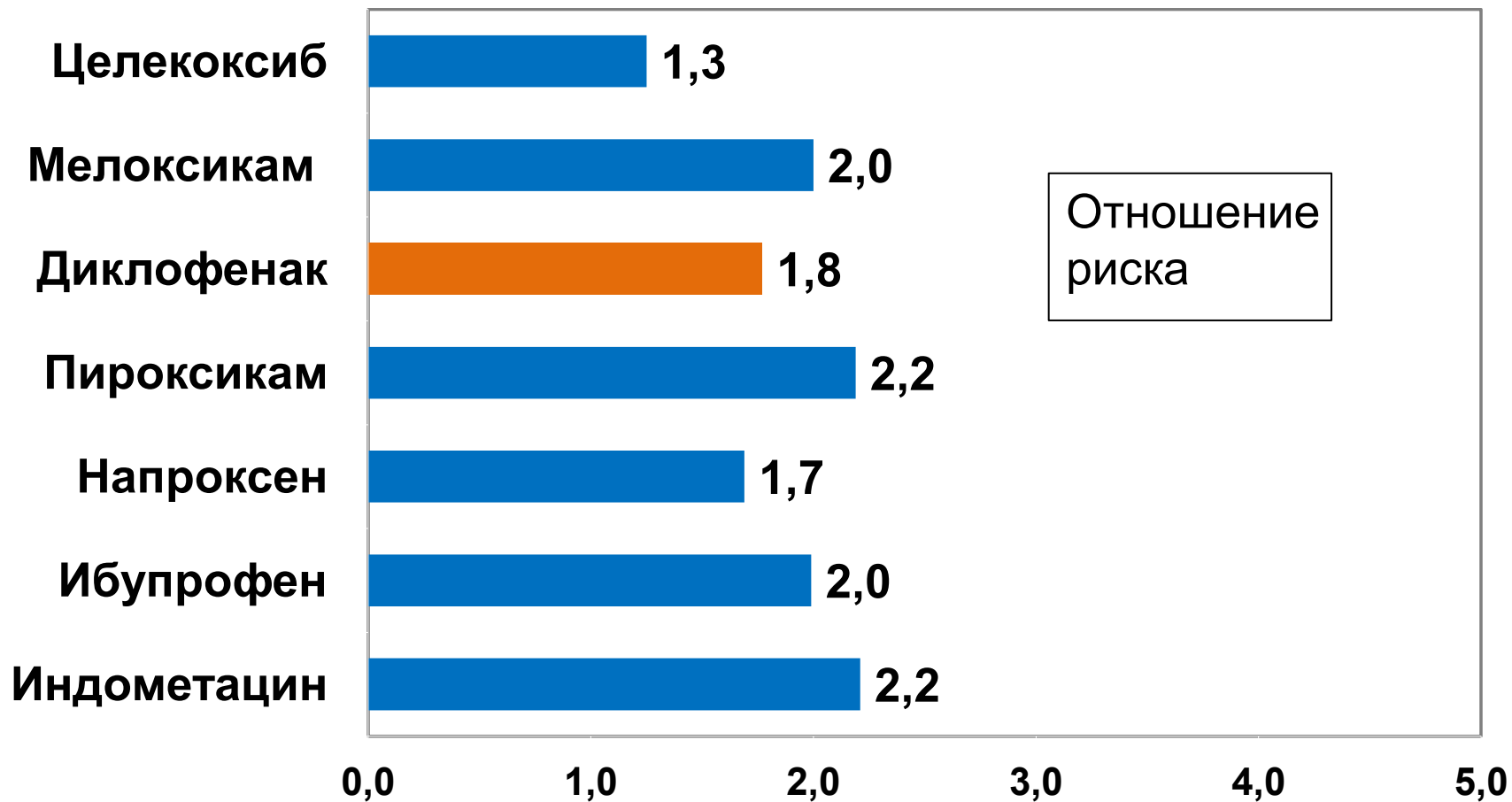
НПВП и риск ЖКТ- и КВ осложнений



**Мета-анализ 280 РКИ НПВП vs Плацебо (n=124.513)
и 474 РКИ НПВП vs НПВП (n=229.296)**

Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Lancet. 2013 Aug 31;382(9894):769-79.

НПВП и риск ОПН



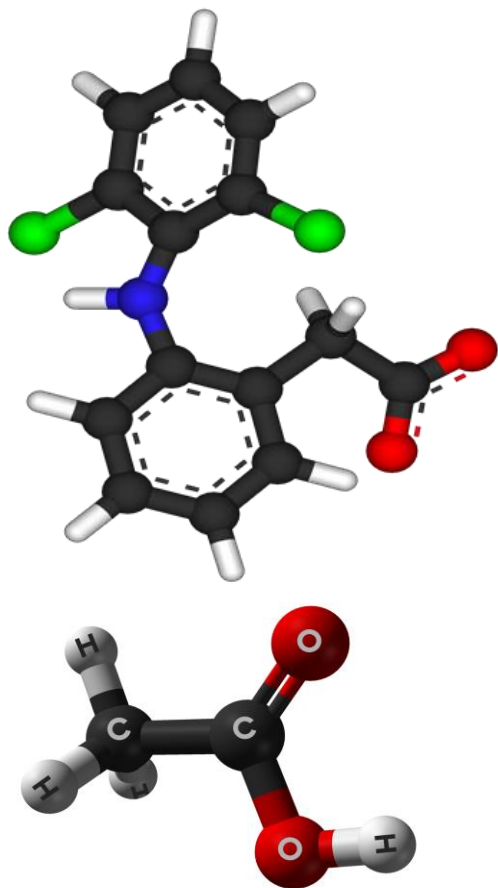
Мета-анализ 5 когортных исследований

Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Eur J Intern Med. 2015 May;26(4):285-91. doi: 10.1016/j.ejim.2015.03.008. Epub 2015 Apr 8.



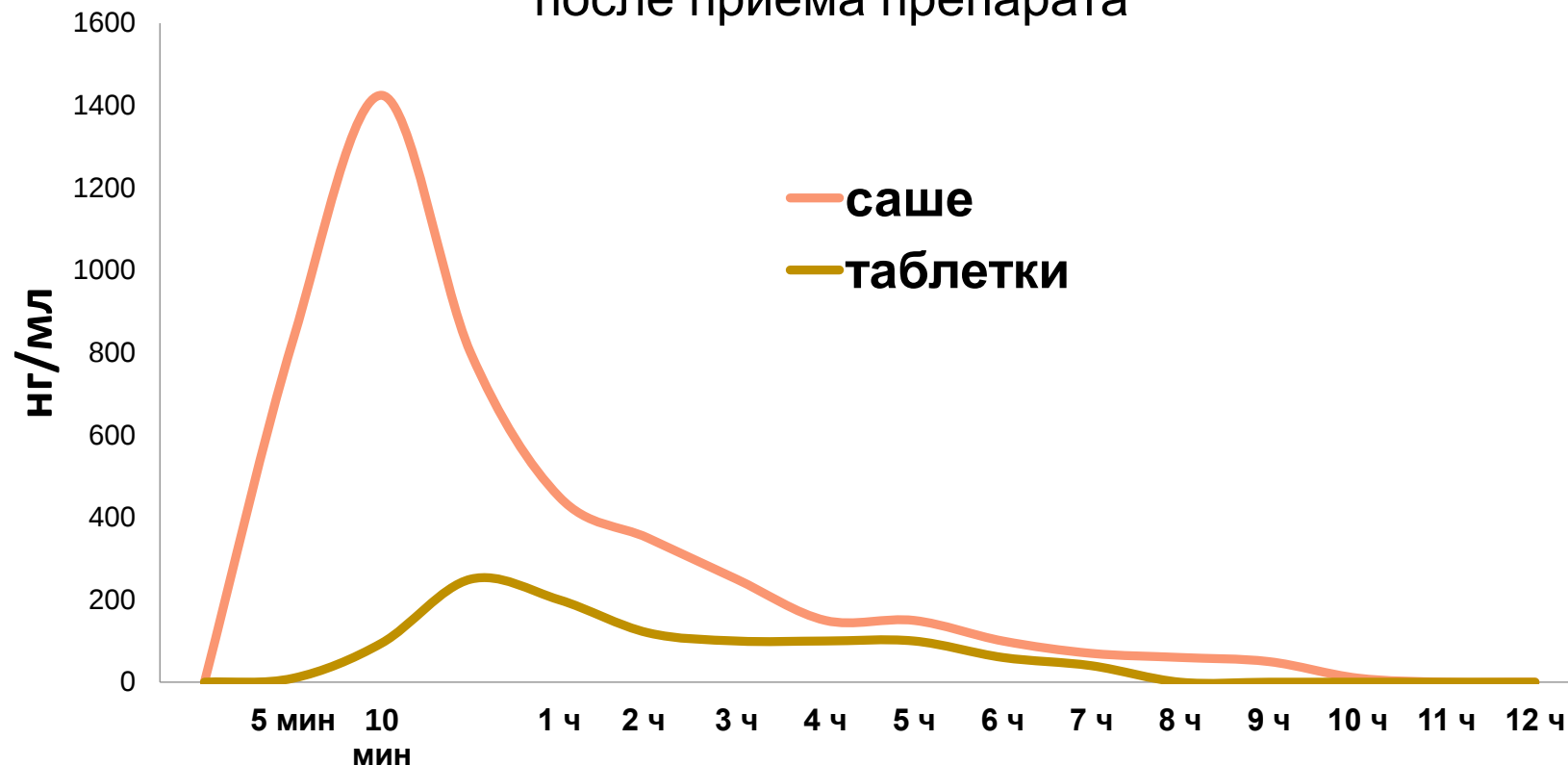
Диклофенак 21 века

- Технология DIALRAPID запатентована APR (Applied Pharma Research, Швейцария), лицензирована и продается в по всему миру, включая США, Канаду, Италию.
- Саше (быстрорастворимый порошок), содержащий 50 мг диклофенака калия и калия гидрокарбонат
- «Рapidная» (быстрая) форма: эффект наступает через 5 мин после перорального приема; Cmax достигается через 10 мин.
- Продолжительность действия 4-12 ч.



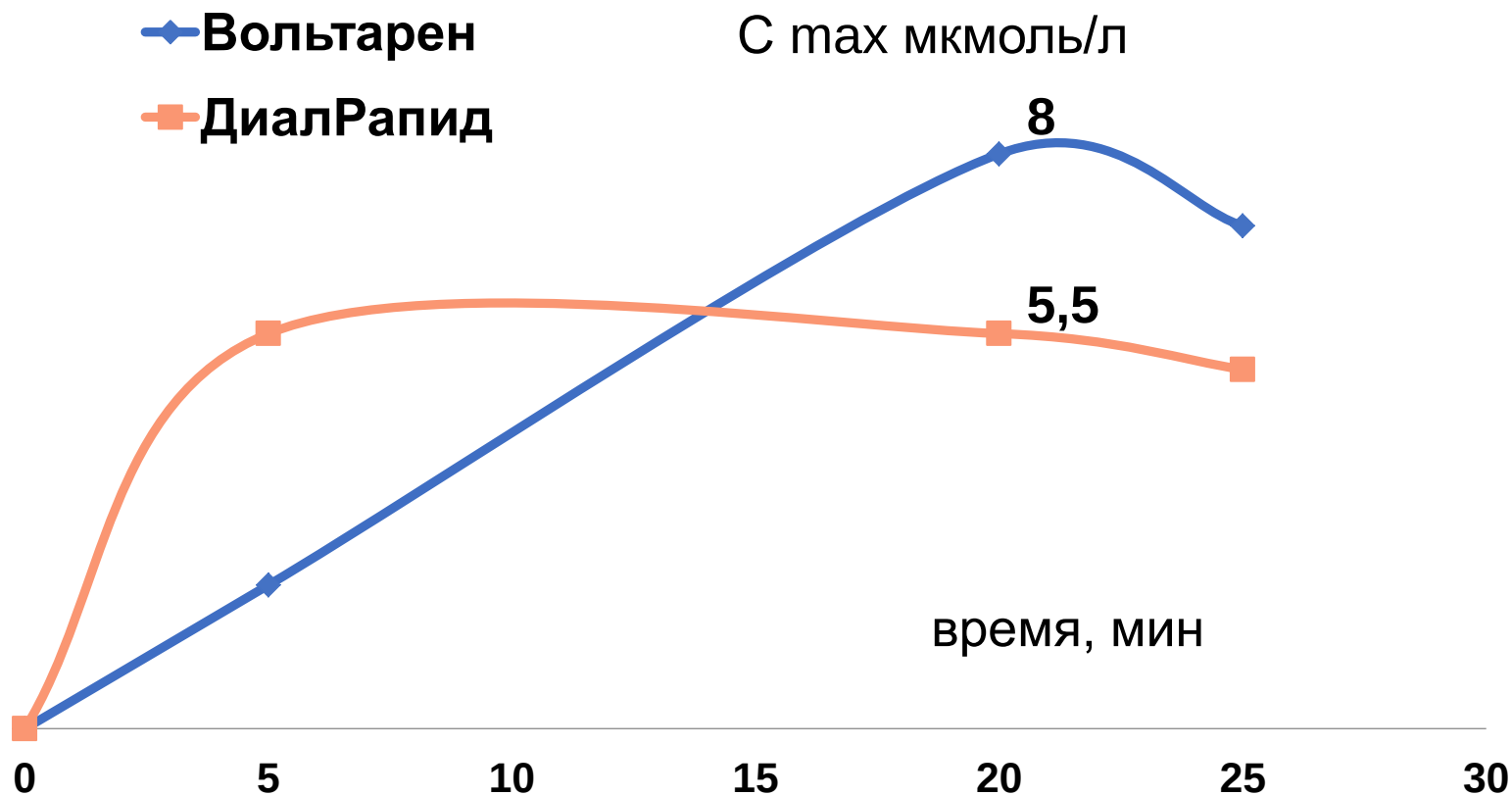
Диклофенак 21 века

Кривые концентраций калиевой соли диклофенака в плазме крови в зависимости от времени, прошедшего после приема препарата



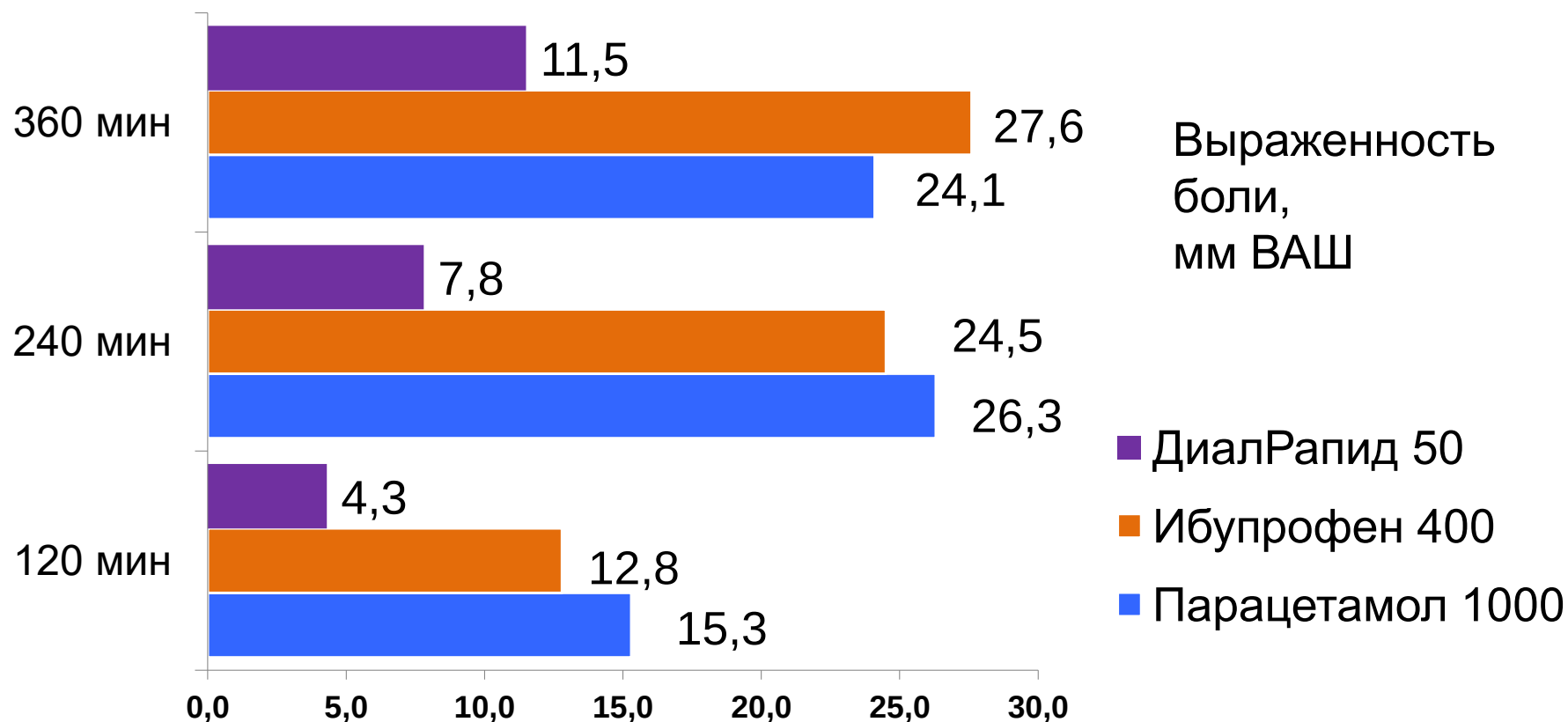
Сравнение фармакокинетики диклофенака калия в виде саше и таблетки

Диклофенак 21 века



Сравнение фармакокинетики диклофенака калия в виде саше и в/м инъекции диклофенака (вольтарен)

Эффективность ДиалРapid при острой боли



Сравнение диклофенака калия саше 50 мг, ибупрофена 400 мг и парацетамола 1000 мг у 120 больных после удаления зуба

Giath Gazal, et al. Comparison of paracetamol, ibuprofen, and diclofenac potassium for pain relief following dental extractions and deep cavity preparations. Saudi Med J 2017; Vol. 38 (3)

Место ДиалРапид в лечении ревматических заболеваний



Купирование острых приступов боли:

- В дебюте лечения
- При обострении хронических заболеваний (например, ОА)
- При «прорывах» хронической боли
- Как замена «традиционным» инъекционным формам НПВП

Главный принцип: лучший способ предупреждения развития хронической боли – полное и быстрое устранение острой боли



Благодарю за внимание!

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
"Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой"

Телефон для справок:

8 (495) 109-29-10 - Справочная информация
(многоканальный)