

© ШНАЙДЕР Н.А.

## ХРОНИКА IV МЕЖДУНАРОДНОГО СИМПОЗИУМА ПО ПРОБЛЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

Н.А. Шнайдер

Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н, проф. И.П. Артюхов; проректор по международной деятельности – д.м.н., проф. А.Б. Салмина; кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, зав. – д.м.н., доц.

Н.А. Шнайдер

В г. Сант-Джулианс (Мальта) 3-4 ноября 2006 г. состоялся *IV Международный симпозиум по проблеме лечения боли*. В симпозиуме приняли участие ведущие неврологи и ревматологи мира: США, Великобритании, Италии, Австрии, Германии, Сербии и Черногории, Чехии, Словакии, России, Украины, Белоруссии, Эстонии, Латвии, Литвы и других стран. В работе симпозиума приняли участие более 200 специалистов, включая экспертов по проблеме боли, научных сотрудников и практикующих врачей, в том числе более 30 специалистов из всех регионов Российской Федерации. Красноярскую государственную медицинскую академию представляли заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО – д.м.н., доцент Н.А. Шнайдер, и доц. кафедры нейрохирургии и неврологии ИПО – д.м.н. С.А. Шетекаури, принявшие участие в мультицентровом исследовании по проблеме безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) в неврологической практике.

Симпозиум открыл председатель Оргкомитета – проф. *Н. Дамьянов*, руководитель второго клинического отдела Института ревматологии в Белграде (Сербия), который осветил ключевые вопросы патогенеза боли в норме и патологии. На конгрессе были рассмотрены наиболее значимые вопросы патогенеза, классификации, диагностики, фармакотерапии, хирургического лечения острой и хронической боли в неврологической и ревматологической практике, а также в практике семейного врача. Значительную часть программы составил цикл лекций, представляющих современное состояние проблемы лечения боли, включая доклады по эффективности и безопасности классических («старых») и современных НПВС. Большое внимание было уделено вопросам аггравации течения болевых синдромов и развитию толерантности по отношению к НПВС, а также новым технологиям (клинической нейрофизиологии, нейровизуализации и др.).

Консультант по проблеме боли *Б. Коллетт* (Лейцестер, Великобритания) осветила вопросы эпидемиологии боли, механизмы анальгетической активности в норме и патологии, факторы развития и сохранения (сенситизации) болевого синдрома при остеоартрите. Особый акцент был сделан на генетической предрасположенности к развитию хронического болевого синдрома, который отмечен приблизительно в 20% клинических случаев. Б. Коллетт подчеркнула, что мышечно-скелетные боли испытывает большинство населения мира в течение жизни, при этом у одного из 5 людей боли принимают персистирующий характер и нарушают качество жизни. Согласно результатам Всеевропейского исследования по идентификации хронической боли в 25% у страдающих хронической болью, развивается депрессия различной степени выраженности. Больной, страдающий хронической болью, нуждается в решении одной из хронических проблем, которую можно идентифицировать как био-психо-социальную. Лечение хронической боли должно быть индивидуализированным, адресным, включая модификацию стиля жизни больных, редукцию остеоартрит-ассоциированной боли, повышение физической активности. Фармакотерапия является одним из наиболее важных аспектов лечения боли, но она может приводить к нежелательным явлениям и угрожающим жизни побочным эффектам. Так, парацетамол (ацетоминофен) и классические («старые») НПВС, несомненно, превосходят по противовоспалительной и

анальгетической активности плацебо, но при их длительном приеме значительно обостряется проблема токсичности препаратов по отношению к различным органам и системам организма человека. В какой-то мере эта проблема решается с помощью местного применения НПВС (мази с НПВС, капсаицином, лидокаином, кожные наклейки «Мезодерм», наносимые на 12 часов на пораженную зону). Однако их эффективность при местном применении оставляет желать лучшего. В последние годы появились рекомендации по применению опиоидов при неонкологической боли, но этот вопрос дебатруется и не решен окончательно. Многочисленные исследования по применению глюкозамингликанов и хондроитина, внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты разноречивы, в настоящее время не получено убедительных данных об их эффективности при хроническом болевом синдроме. Внутрисуставное введение стероидов, как правило, дает кратковременный эффект. В последние годы при хроническом болевом синдроме активно применяются антидепрессанты, включая трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также габапентин (нейронтин) и топирамат (топамакс), однако следует помнить, что эти препараты, несмотря на достаточно высокую эффективность в случае развития вторичного депрессивного синдрома и/или сенситизации боли, рассматриваются как сопутствующая терапия хронического болевого синдрома.

Альтернативным методам лечения хронической боли, включая модифицированную лечебную физкультуру, электротерапию, массаж, хиропрактику, гидротерапию (бальнеотерапию), гимнастику тай-чи, акупунктуру, ортезы и др., был посвящен доклад *М. Борхерса* (Берлин-Бах, Германия). Большое внимание было уделено мануальным технологиям, позволяющим изменить вектор силы у больных с мышечно-скелетными болями. Отмечено, что больные молодого возраста чаще обращаются за медицинской помощью к врачам альтернативной (традиционной) медицины. Докладчик осветил международные рекомендации по организации альтернативной медицинской помощи больным с хроническим болевым синдромом, результаты рандомизированных клинических трайлов и данные Кокрановской библиотеки. Показано, что 30-минутная ежедневная зарядка (кроме домашней уборки) статистически значимо снижает риск сенситизации боли, а групповые программы лечебной физкультуры, включая гимнастику «тай-чи», не менее эффективны, чем индивидуальные программы. Иглорефлексотерапия статистически значимо снижает выраженность хронического болевого синдрома, но ее эффект значительно уступает эффекту НПВС. Интересно, что согласно опросу практикующих врачей, 58% специалистов ответили утвердительно относительно эффективности альтернативной терапии при хроническом болевом синдроме. В заключении *М. Борхерс* подчеркнул важность междисциплинарного подхода к лечению хронической боли.

*Г. Трумлиц* (Вартаузен, Германия) осветил эволюцию ингибиторов циклооксигеназы-II (ЦОГ-II). В 1971 году *Vane* впервые доказал, что эффективность НПВС зависит от степени ингибирования биосинтеза простагландинов. Позже было показано, что маркером эффективности новых НПВС является ингибирование циклооксигеназы, ключевого фермента для синтеза простагландинов. В 1991 году внимание исследователей (биохимиков, клинических фармакологов, ревматологов, неврологов и др.) было посвящено изучению роли индуцибельной циклооксигеназы или ЦОГ-II в развитии воспаления и болевого синдрома. Было показано, что ЦОГ-II не влияет на манифестацию желудочно-кишечных осложнений НПВС и на агрегацию тромбоцитов. Это открытие послужило мощным толчком к синтезу нового поколения – ЦОГ-II-специфичных НПВС, преимущественно ингибирующим ЦОГ-II, среди которых, в настоящее время, достаточно эффективным и самым безопасным является мелоксикам (мовалис, мобикокс, мобик). Позже были синтезированы высоко селективные по отношению к ЦОГ-II ингибиторы ЦОГ-II: целекоксиб (целебрекс), рофекоксиб (виокс), валдекоксиб (бекстра), парекоксиб, эторикоксиб и др. Однако, по мере их широкого

внедрения в клиническую практику, было показано, что в связи с высокой селективностью к ЦОГ-II и отсутствием ингибирования ЦОГ-I, на фоне хронического применения этих препаратов повышается уровень артериального давления и значительно возрастает риск тромботических (церебральных и кардиальных) осложнений, что требует дополнительного назначения ингибиторов ЦОГ-I. Таким образом, применение высоко селективных ингибиторов ЦОГ-II оказалось дискутабельным не только с точки зрения фармакоэкономики (высокая стоимость), но и с точки зрения побочных эффектов и целесообразности применения в широкой клинической практике.

*Е. Цветкова* (Москва, Россия) представила результаты продолженного (18 месяцев) рандомизированного исследования эффективности мелоксикама (мовалиса) 15 мг/сут, глюкозамина сульфата 1500 мг/сут, хондроитина сульфата 1000 мг/сут и ацетоминофена (парацетамола) 2 г/сут при остеоартрите. Выраженность клинической симптоматики оценивалась по валидной шкале WOMAC и Lequesne Algofunctional Index в динамике. Кроме того, всем больным в динамике были проведены рентгенография, магнитно-резонансная томография и артроскопия пораженных суставов. Наилучшие результаты (противовоспалительный и анальгетический эффекты) были показаны в группе мелоксикама (мовалиса). Мелоксикам (мовалис), глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат продемонстрировали стабилизацию патологического процесса и отсутствие прогрессирования поражения хрящевой ткани сустава в течение 18 месяцев. Ацетоминофен (парацетамол) продемонстрировал только анальгетический эффект со статистически значимым прогрессированием выраженности остеоартроза по данным проведенных объективных методов обследования. *Е. Цветкова* отметила, что, несмотря на то, что гепатотоксичной дозой ацетоминофена считается 4 г/сут, у наблюдаемых пациентов были отмечена гепатотоксичность и при использовании препарата в дозе 2 г/сут.

Доклад *В. Алексеева* (Москва, Россия) был посвящен ступенчатой терапии мелоксикамом (мовалисом) 761 клинического случая острой экзацербации остеоартрита, включая больных с острой болью в нижней части спины (дорсалгией, люмбалгией). На первой ступени терапии мелоксикам вводился внутримышечно 1 раз в день в дозе 15 мг/сут в течение трех дней, далее назначался перорально в дозе 15 мг/сут 1 раз в день в течение 2-4 недель. Статистический анализ полученных данных показал значимое снижение интенсивности боли в 91,6% случаев, в 6,7% - эффект был незначительный и в 1,7% - отсутствовал. Побочные эффекты (без значимых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и нарастания риска тромбообразования) наблюдались в 4,7% случаев, что согласовывалось с накопленными данными в мировой клинической практике. Была показана эффективность и безопасность мелоксикама при лечении мышечно-тонических болевых синдромов, миофасциальных синдромов и компрессионной радикулопатии.

Гастроэнтеролог и гепатолог *М. Кришч* (Белград, Сербия) осветил современный взгляд на риск развития, патогенез, эпидемиологию и особенности клинического течения желудочно-кишечных осложнений, являющихся наиболее важной ятрогенной проблемой в медицине. Около 100000 больных в год (в мировой клинической практике) имеют желудочно-кишечные кровотечения как следствие применения НПВС. Механизмы желудочно-кишечных кровотечений мультифакториальные, но главный патогенетический фактор - систематическая супрессия синтеза простагландинов. Избирательный токсический эффект НПВС на слизистую важен только в начале терапии. НПВС-индуцированные кровотечения обычно внезапные, болевой синдром слабо выражен, что является причиной их поздней диагностики и высокого риска летальных исходов. Следует помнить, что НПВС-индуцированные кровотечения могут быть результатом повреждения слизистой в различных отделах желудочно-кишечного тракта у одного больного. К факторам риска НПВС-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений относят: предшествующий язвенный анамнез, возраст старше 65 лет, одновременное назначение аспирина или антикоагулянтов, возможная инфекция *Helicobacter pylori*. При

отягощенном язвенном анамнезе рекомендуется отдавать предпочтение специфичным и селективным ингибиторам ЦОГ-II, которые снижают риск серьезных НПВС-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений более, чем на 50% по сравнению с классическими («старыми», традиционными) НПВС, и назначению ингибиторов протонной помпы (например, мезопростол). Капсульная эндоскопия и двухбаллонная энтероскопия позволяет диагностировать НПВС-индуцированные энтеропатии. Ранняя энтеропатия обычно развивается в течение 14 дней от начала терапии НПВС, ее механизм в настоящее время неизвестен, но показано, что энтеропатия встречается чаще гастропатий на фоне приема классических НПВС. НПВС-индуцированная колонопатия встречается чаще энтеропатий и может быть причиной перфораций, обструкций или серьезных кровотечений. Диафрагмоподобные стриктуры могут быть диагностическим маркером НПВС-индуцированной колонопатии. Особое внимание М. Кршич уделил НПВС-индуцированным гепатопатиям, при этом отмечен наибольший риск при применении нимесулида (нимесила, найза и др.) и классических НПВС, включая напроксен и диклофенак.

Н. Дамьянов (Белград, Сербия) представил вниманию участников симпозиума лекцию, посвященную вопросам улучшения медицинской помощи больным с острой и хронической болью. Результаты опроса и анкетирования населения показали, что одна треть людей, страдающих хронической болью, не лечатся; 50% - занимаются самолечением, применяя безрецептурные анальгетики; около 20% - НПВС. Докладчик отметил, что в Сербии самыми популярными среди населения являются ибупрофен и диклофенак, 80% практикующих врачей не подписываются ни на один медицинский журнал, лишь 20% - являются пользователями Интернета. Вследствие этого в Сербии большое внимание уделено проведению обучающих семинаров, научно-практических конференций для врачей, подготовке и изданию буклетов для больных, принимающих НПВС, а также проведению круглых столов и пленарных секций в рамках конференций для врачей общей практики. Образовательные программы к концу года привели к изменению структуры НПВС, применяемых в клинической практике. Так удельный вес мелоксикама (мовалиса) вырос с 19,3% до 26,6%, снизилось назначение диклофенака с 28,8% до 25,5%, нимесулида - с 23,3% до 17,9%, напроксена - с 17,3% до 10,3%. Редко назначаются индометацин (1,3%), кетопрофен (1,3%), целекоксиб (1,1%), тенапрост (1,3%). Результаты обобщения данных мировой практики показали, что к 2006 году наиболее часто назначаемыми препаратами в клинической практике являются ибупрофен и диклофенак, но их удельный вес значительно снизился по сравнению с 2005 годом. В противоположность этому, отмечен значительный рост назначения новых НПВС: преимущественно мелоксикама (мовалиса), в меньшей мере - целекоксиба (целебрекса). Все большее внимание клиницистов и больных уделяется не только вопросам эффективности НПВС, но и их побочным эффектам, нежелательным явлениям и токсичности. Проведение образовательной программы для больных, хронически принимающих НПВС, обусловило тенденцию к снижению НПВС-ассоциированных побочных эффектов. Анализ показателя «цена/качество» убедительно показал преимущество новых НПВС за счет снижения не прямых затрат на лечение побочных эффектов классических («старых») НПВС.

Доклад Г. Сингха (Пало-Альто, Калифорния, США) был посвящен госпитализации и смертности больных от желудочно-кишечных кровотечений, перфорации и обструкции на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в США. Было проанализировано 493.834.509 случаев госпитализаций за 14-летний период (1988-2001 гг.) и их корреляция с анти-*Helicobacter pylori* терапией. Распространенность язвенных желудочно-кишечных кровотечений в США составила 59,65 случаев на 100000 американцев. Отмечено повышение числа всех случаев госпитализаций с 35.171.448 в 1998 году до 37.187.646 случаев в 2001 году. Однако общее число язвенной болезни, осложненной желудочно-кишечными кровотечениями, снизилось с 166.725 случаев в 1988

году до 139.597 случаев в 2001 году. При этом отмечено 2-ступенчатое снижение числа кровотечений: 1 степень (11%, 1995) была обусловлена широким внедрением в клиническую практику рекомендаций по анти-*Helicobacter pylori* терапии; 2 степень (8%, 1999) - с внедрением в клиническую практику ЦОГ-II-селективных ингибиторов. Это привело к снижению общего числа госпитализаций по поводу осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в США. Однако Г. Сингх подчеркнул, что с внедрением высокоселективных ингибиторов ЦОГ-II в США отмечено повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, включая артериальную гипертензию и тромботические события (инфаркт миокарда и ишемический инсульт). С одной стороны, в настоящее время роль высокоселективных ингибиторов ЦОГ-II в развитии инсультов изучена мало, риск тромботических инсультов вариабелен. С другой стороны, показано, что риск инсультов может повышаться до 26% по сравнению со средним риском в популяции на фоне длительного приема высокоселективных ингибиторов ЦОГ-II.

Б. Либ (Стоккерау, Австрия) охарактеризовал современную терапевтическую стратегию терапии ранних проявлений ревматоидного артрита. Были представлены современные механизмы межклеточного взаимодействия и цитокинового каскада. Особое внимание уделено негативным эффектам стандартных методов лечения ревматоидного артрита с использованием метотрексата и блокаторов фактора некроза опухоли альфа, в том числе: повышение риска инфекций, экзацербацию латентного туберкулеза, возможное повышение риска злокачественных образований. В последние годы активно дебатированы фармакоэкономические аспекты «новых методов лечения».

Особый интерес вызвал доклад Г. Сенна (Верона, Италия) «Кожа и НПВС». Отмечено, что реакция кожи является одним из важных штрихов в общей картине побочных эффектов НПВС. Аспирин, кетопрофен, ибупрофен и пироксикам являются препаратами, наиболее часто вызывающими побочные кожные реакции, однако серьезные кожные осложнения отмечены и при применении высокоселективных ЦОГ-II-ингибиторов (рофекоксиба, валдекоксиба и целекоксиба). Иммунологические механизмы побочных кожных реакций при приеме НПВС в настоящее время активно изучаются. В частности, показано, что причиной синдрома Стивена-Джонсона и токсического эпидермального некролиза является эпидермальный клеточный апоптоз, который может быть обусловлен цитотоксическим Т-клеточным выбросом перфорина и гранзима B. IgE-обусловленная реакция является причиной острой уртикарной сыпи («крапивницы») при однократном приеме НПВС, которая может запускать патологический каскад продукции IgE-специфичных антител против НПВС. При повторном приеме этого НПВС у больного может развиваться иммуно-связанный феномен с массивным выбросом гистамина и продукцией препарат-специфичных антител против этого (одного) НПВС. Однако описан и «перекрестный» иммуно-связанный феномен при приеме разных (нескольких) НПВС. В настоящее время описаны случаи хронической уртикарной сыпи, которая в  $\frac{1}{3}$  -  $\frac{3}{4}$  случаев была проявлением экзацербации НПВС. Согласно одной из «циклооксигеназных теорий», превентивное применение антагонистов рецепторов лейкотриенов может блокировать или снижать выраженность НПВС-индуцированной уртикарии («крапивницы») и отека Квинке. ЦОГ-II-селективные ингибиторы, включая ЦОГ-II-специфичный ингибитор – мелоксикам, продемонстрировали наилучшую толерантность у больных с хронической уртикарией.

Руководитель Центра сердечно-сосудистых заболеваний Университета им. Королевы Марии Т. Уорнер (Лондон, Великобритания) осветил результаты эпидемиологических исследований, посвященных применению НПВС при различных патологических состояниях: воспалении, боли, лихорадке, болезни Альцгеймера, раке и др. В настоящее время показано, что регулярное применение НПВС позволяет в 80% случаев снизить выраженность клинической симптоматики болезни Альцгеймера, особенно на ранних стадиях развития заболевания. Кроме того, регулярное применение ЦОГ-II-селективных ингибиторов коррелирует со снижением риска развития рака пищевода,

головы и шеи, ротовой полости, желчного пузыря, поджелудочной железы, кожи, легких, шейки матки, предстательной железы и, особенно, рака толстого кишечника.

В рамках IV Международного симпозиума по проблеме лечения боли были проведены рабочие совещания участников мультицентровых исследований эффективности и безопасности НПВС, в работе которых приняли активное участие научные сотрудники Красноярской государственной медицинской академии: д.м.н., доцент Н.А. Шнайдер и д.м.н., доцент С.А. Шетекаури. В результате проведенных многочисленных исследований препаратом с наилучшим профилем безопасности стал мелоксикам (мовалис), что было отмечено и аналитической группой ВОЗ.

Таким образом, симпозиум предоставил широкие возможности для ученых-специалистов и практикующих врачей поделиться опытом, обменяться мнениями по актуальным вопросам менеджмента и терапии острой и хронической боли.

Кроме того, неврологи из стран дальнего и ближнего зарубежья приняли участие в работе круглого стола, посвященного «синдрому беспокойных ног» (Restless legs syndrome – RLS, англ.). Председателем круглого стола был доктор *Л. Ферлини-Страмби* (Центр патологии сна университета им. Святого Рафаэля, Милан, Италия), который представил доклад, посвященный этиопатогенезу, эпидемиологии, клинической диагностике RLS. Отмечена высокая распространенность RLS, которая составляет около 64,8% популяции США и европейских стран, но выраженная клиническая симптоматика, приводящая к нарушению качества жизни больных, встречается в 12,9% случаев RLS, при этом в 2,7% - приводит к развитию умеренно выраженного и выраженного дистресса, тревоги и депрессии. Особое внимание было уделено нейрофизиологическим методам диагностики RLS, включая компьютерную электроэнцефалографию (ЭЭГ), ЭЭГ-видеомониторинг и полисомнографию. Отмечено, что в 5% случаев больных RLS обращаются за медицинской помощью к врачам общей практики, но лишь небольшая часть этих больных (до 12%) обследуются в полном объеме и направляются к неврологу. В клинической картине доминируют такие субъективные ощущения, как «ощущение ползания насекомых по ногам», «ощущение переливания газированной воды в ногах», ощущения зуда в ногах, что приводит к острому (нестерпимому) желанию двигать ногами, чтобы снять неприятные ощущения, состояние больных ухудшается во сне и во время отдыха, и улучшается при ходьбе. Возможным ведущим этиологическим фактором развития RLS является снижение синтеза (экскреции) дофамина в ЦНС, в связи с этим в последние годы отмечена тенденция к применению с целью коррекции RLS дофаминергических препаратов.

## **CHRONICLE OF IV INTERNATIONAL SYMPOSIUM “WORKING TOWARDS BEST PRACTICE IN PAIN MANAGEMENT**

N.A. Shnayder

Krasnoyarsk state medical academy