

# Научно-практическая школа «Современная терапия болевых синдромов»

Г. Челябинск  
21.09.2016 г.

# Дисклеймер

- Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).
- MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.
- В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.
- Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.
- Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу

## Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

- Настоящим лектор подтверждает, что он (а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний:
- Данная презентация поддерживается компанией MSD.

**Пациент на стыке  
специальностей:  
ревматологические проблемы в  
стоматологии**

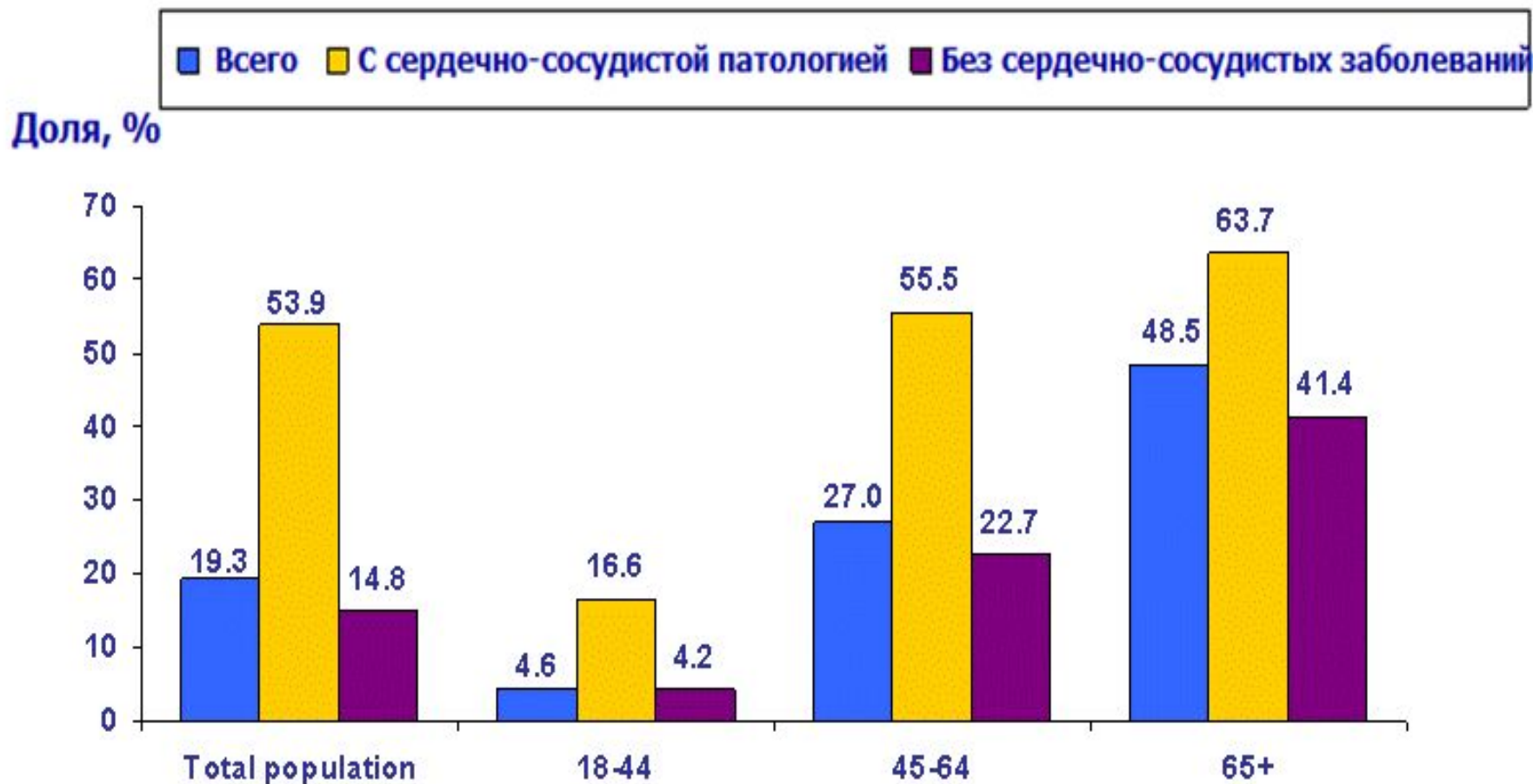
**Д.м.н., профессор кафедры  
поликлинической терапии ФГБОУ ВО  
УГМУ,**

**Теплякова Ольга Вячеславовна**

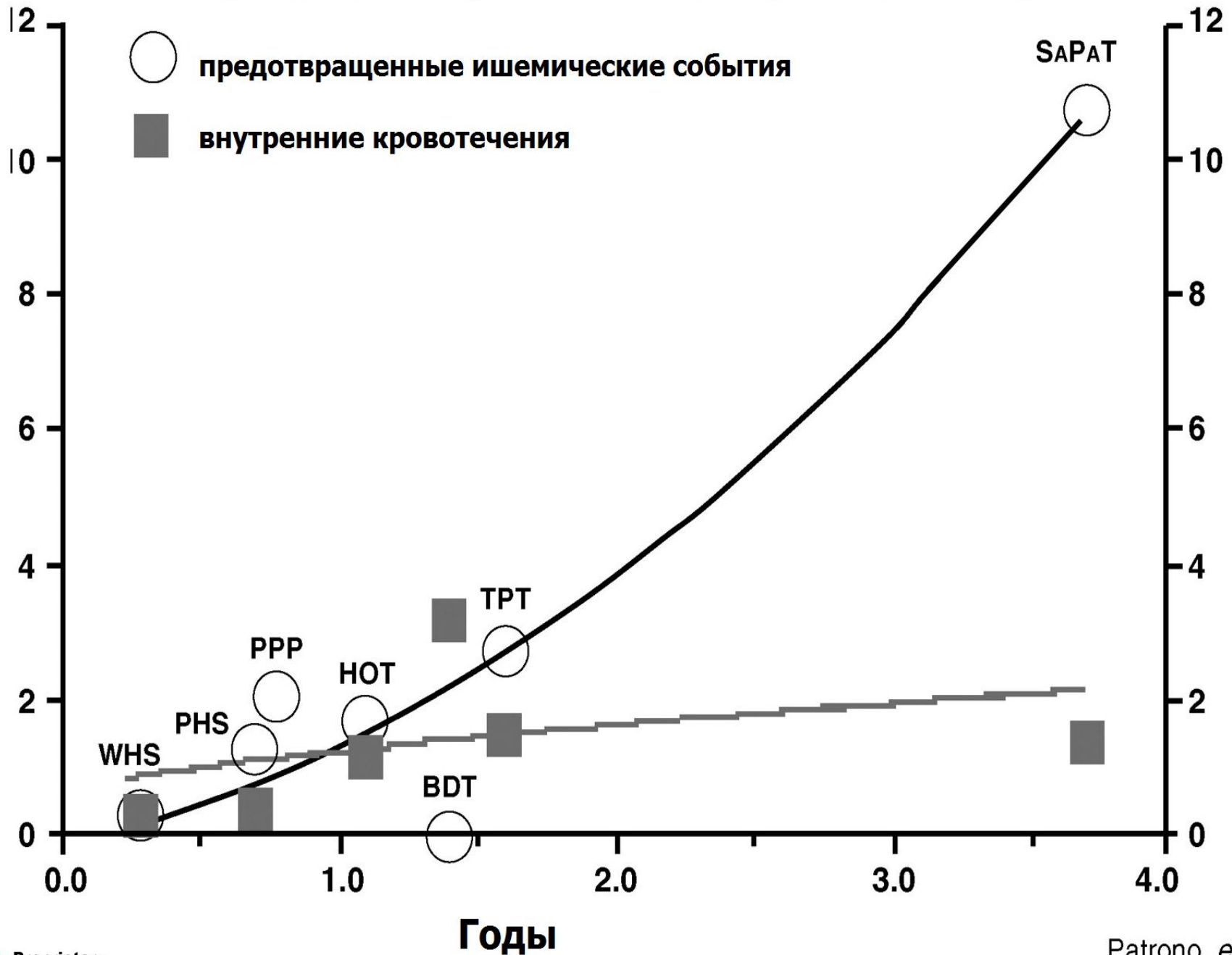
# Клиническая ситуация 1. Экстракция зуба и малые стоматологические операции. Терапевтические аспекты.

1. Особенности ведения пациентов, получающих антиагрегантную/антикоагулянтную терапию
2. Антибиотикопрофилактика
3. Постоперационная боль

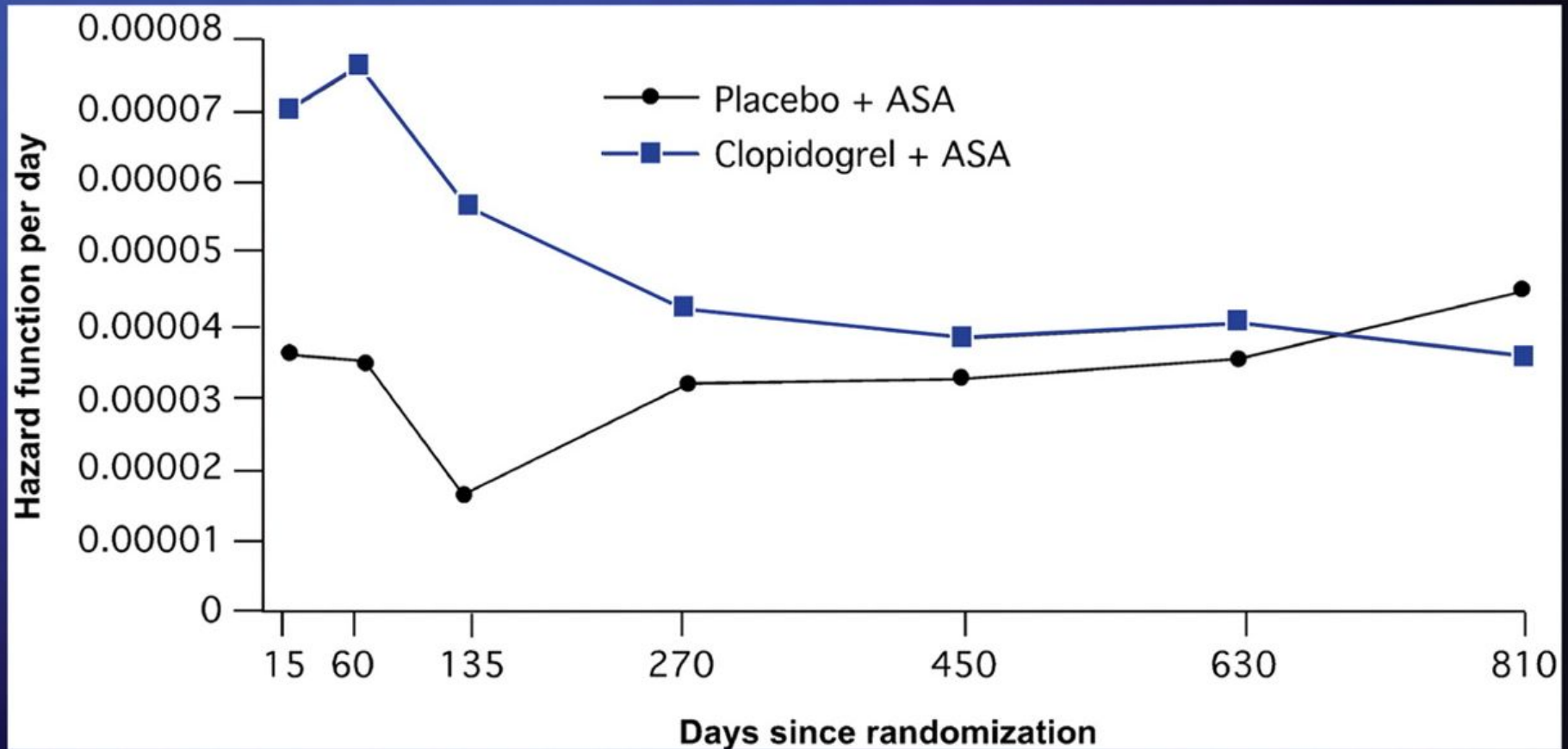
# Доля в популяции лиц, ежедневно принимающих аспирин, США, 2005 г.



# Кровотечения, связанные с приемом аспирина



# Риск развития тяжелых и среднетяжелых кровотечений в зависимости от сроков начала терапии





# Аспирин и экстракция зуба (местная анестезия с вазоконстриктором)

| Группа                                | Время кровотечения   | Время свертывания    |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Прекратившие принимать аспирин (n=25) | 3 минуты             | 5 минут и 4 секунды  |
| Продолжавшие принимать аспирин        | 2 минуты и 45 секунд | 4 минуты и 52 секунд |
| Здоровые лица (n=25)                  | 1 минута и 49 секунд | 3 минуты и 42 секунд |

**□ Пациенты не имеют риска раннего или отсроченного кровотечения**

# Относительный риск кровотечения в течение 30 минут

## после экстракции зуба

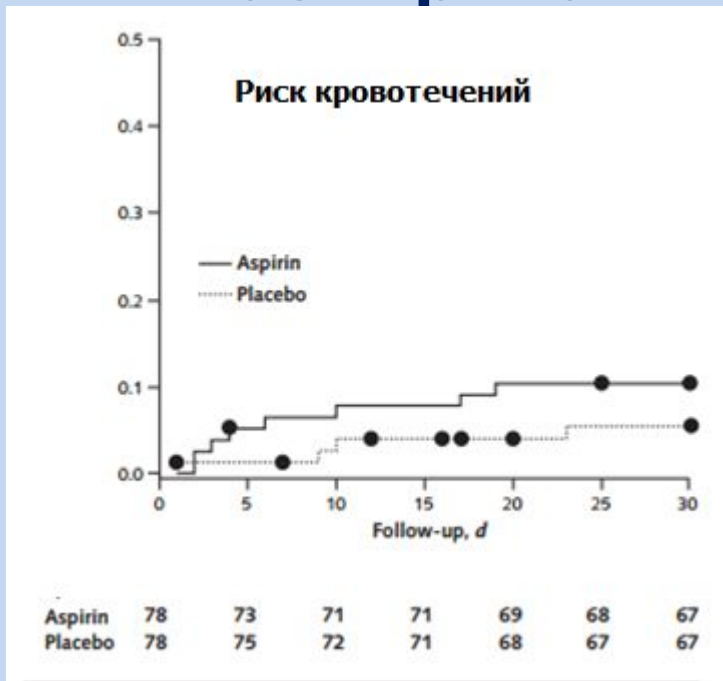
### Антиагрегантная терапия vs placebo

| Группа                   | Число кровотечений   | Относительный риск | Д.И.         | p                |
|--------------------------|----------------------|--------------------|--------------|------------------|
| Контроль                 | <b>2/532</b> (0.4%)  | —                  | —            | —                |
| Аспирин                  | <b>1/42</b> (2.4%)   | 6.3                | 0.6 - 68.4   | 0.2              |
| Клопидогрель             | <b>1/36</b> (2.8%)   | 7.4                | 0.7 - 79.5   | 0.18             |
| Аспирин+<br>Клопидогрель | <b>22/33</b> (66.7%) | 177.3              | 43.5 - 722.1 | <b>&lt;0.001</b> |

Использование местного гемостаза оказалось достаточным у всех пациентов с кровотечениями

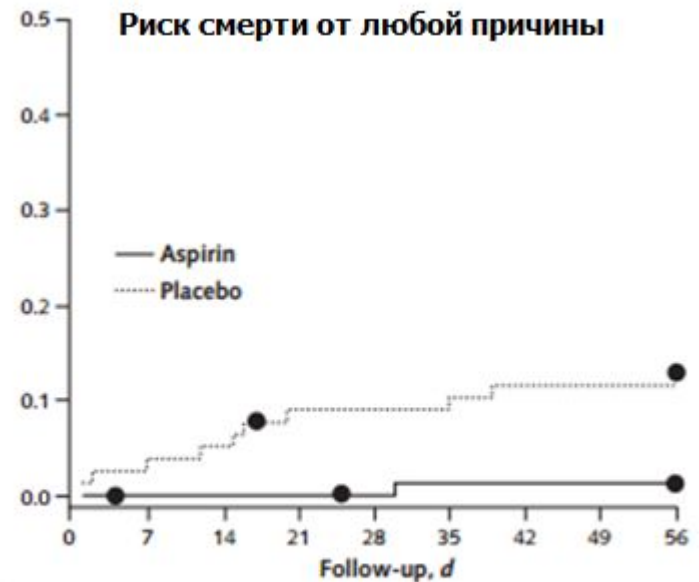
Отсроченного кровотечения не наблюдалось ни у одного пациента

# Прекращение или прекращение аспирина ?

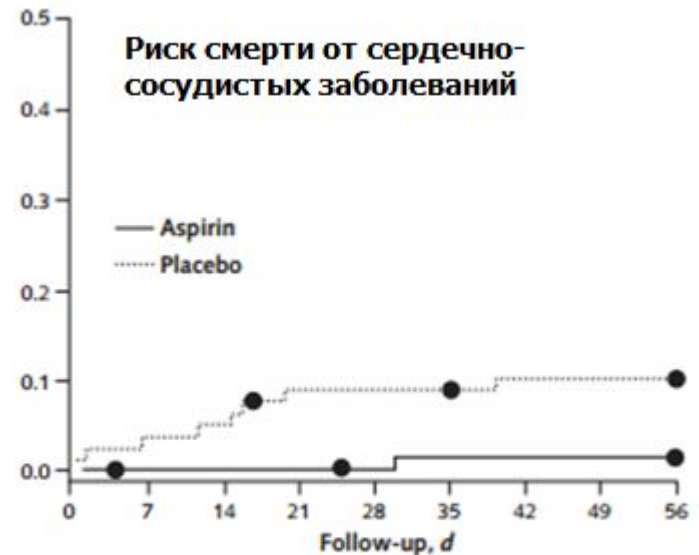


У пациентов, прекративших принимать АСК, снижается риск кровотечений

Однако возрастает риск смерти, преимущественно за счет сердечно-сосудистой



|         |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Aspirin | 78 | 77 | 77 | 77 | 76 | 75 | 75 | 75 |
| Placebo | 78 | 75 | 74 | 70 | 70 | 69 | 68 | 67 |



|         |    |    |    |    |    |    |    |    |
|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Aspirin | 78 | 77 | 77 | 77 | 76 | 75 | 75 | 75 |
| Placebo | 78 | 75 | 74 | 70 | 70 | 69 | 68 | 67 |

# Особые ситуации, требующие дополнительного контроля (стационар), но не отмены антиагрегантных препаратов при стоматологических операциях



North West Medicines Information Centre  
Pharmacy Practice Unit, 70, Pembroke Place  
Liverpool, L69 3GF

Editor: Christine Randail

Tel: 0151 794 8206 Fax: 0151 794 8118 E-mail: [druginfo@liv.ac.uk](mailto:druginfo@liv.ac.uk)

Date first published: July 2001 Date of revision: March 2007



Антиагрегантная терапия у  
пациентов:

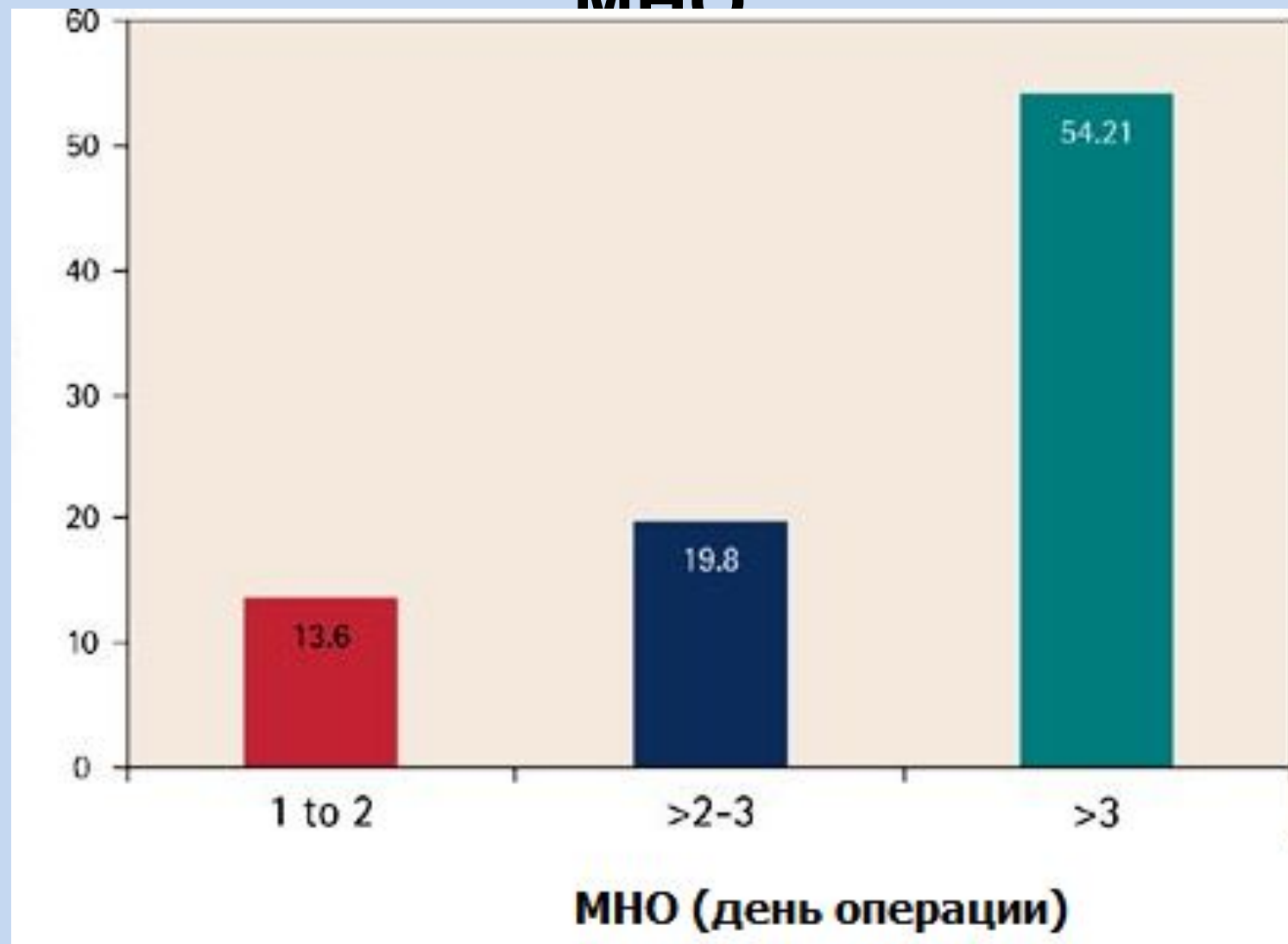
- с циррозом печени
- с алкоголизмом
- высокими степенями ХПН
- с тромбоцитопенией, гемофилией
- получающих цитотоксическую

# Варфарин и экстракция зуба (1)



**2 пациента были госпитализированы,  
остальные получали амбулаторное  
лечение**

# Варфарин и экстракция зуба (2). Риск кровотечения в зависимости от МНО



**Пациент, получающий антикоагулянтную терапию**

**МНО перед операцией**

**Целевое (2,0-3,5)**

**Увеличенное (>3,5)**

**Малая операция**  
(большинство стоматологических)

**Оперативное лечение, дозу ОА не изменять**

**Большая операция**

**Если возможно (низкий риск тромбозов), то отменить ОА на 2-3 дня**

**Отложить вмешательство**

**Если невозможно, то перейти на низкомолекулярный гепарин**

**Вернуться к ОА через 12 часов**

**Местный гемостаз**

# Переход с варфарина на НМГ

- Отмена варфарина за 5 дней до операции
- На 3-ий и 2-ой день до операции – терапевтические дозировки НМГ; последнее ведение НМГ - за 24 часа до операции (1С)
- В последний день перед операцией - контроль МНО (1С)
- Возобновление терапии - вечером после операции; введение НМГ следует продолжить до достижения целевого МНО при двух измерениях (1С)
- Прием варфарина должен быть возобновлен как только будет достигнут хирургический гемостаз (1С)



# Антибиотикопрофилактика при стоматологических процедурах при показаниях (далее)

## ПРОВОДИТСЯ:

- Все стоматологические манипуляции ниже края десны,
- в периапикальных зонах зубов или
- сопровождающиеся повреждением слизистой оболочки полости рта.

## НЕ ПРОВОДИТСЯ:

- Обычная анестезия через неинфицированную ткани
- Установка съемных ортопедических или ортодонтических устройств
- Установка брекетов
- Остановка кровотечения из травмы губы или слизистой оболочки полости рта
- Смена молочных зубов

# Антибиотикопрофилактика при стоматологических процедурах

**ПРОВОДИТСЯ для (1) профилактики инфекционного эндокардита:**

- При наличии протеза сердечного клапана
- Наличия в анамнезе инфекционного эндокардита
- Врожденных пороках сердца:
  - неоперированный «синий» порок
  - оперированные ВПС с наличием ортопедических конструкций, устройств не менее 6 месяцев после операции (сроки эпителизации)
  - любой ВПС с остаточным дефектом в области протеза (ингибирует эпителизацию)

# Антибиотикопрофилактика при стоматологических процедурах

**ПРОВОДИТСЯ для (2) профилактики инфицирования протезированных суставов:**

- В целом, для пациентов с протезированными суставами профилактическая антибиотикотерапия при проведении стоматологических процедур не рекомендуется.
- Но может быть рекомендована при предшествующей перенесенной инфекции искусственного сустава, воспалительных артропатиях (РА), сахарном диабете 1 типа, гемофилии, иммуносупрессии, злокачественном заболевании в анамнезе или в настоящее время

# Антибиотикопрофилактика при стоматологических процедурах (однократно за 1 час до процедуры)

| Ситуация  | Антибиотик  | Режим                              |
|---|---|------------------------------------|
| Пероральный прием   | Амоксициллин  | 2,0 гр                             |
| Пероральный (альтернатива при аллергии на пенициллины))                       | Цефалексин<br>Клиндамицин<br>Азитромицин или<br>Кларитромицин | 2,0 гр<br>600 мг<br>500 мг         |
| Невозможность перорального приема   | Ампициллин<br>Цефазолин или Цефтриаксон                       | 2,0 гр в/м, в/в<br>1,0 гр в/м, в/в |
| Невозможность перорального приема (альтернатива при аллергии на пенициллины)) | Цефазолин или Цефтриаксон<br>Клиндамицин                      | 1,0 гр в/м, в/в<br>600 мг в/м, в/в |

**1. Не должно быть использования антибиотиков после «чистых» стоматологических операций (в т.ч. экстракции зуба)!**

**2. При назначении выбор антибиотика должен быть адекватным (крайне мало обоснований для применения фторхинолонов)!**

Среда полости рта: стрептококки (*S. hominis*, *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. mutans*), нейссерии, грамположительные палочки родов *Corynebacterium* и *Lactobacillus*.

При патологических процессах: грамотрицательные анаэробы (бактероиды, лептотрихии, фузобактерии)

# Постоперационное обезболивание

# Эторикоксиб. Фармакология

- Хорошо всасывается с почти 100 % биодоступностью
- Линейная фармакокинетика:  
концентрация в плазме крови  
возрастает

Самый селективный ЦОГ-2  
ингибитор:  
Соотношение

**ЦОГ-1/ЦОГ-2 = 106**

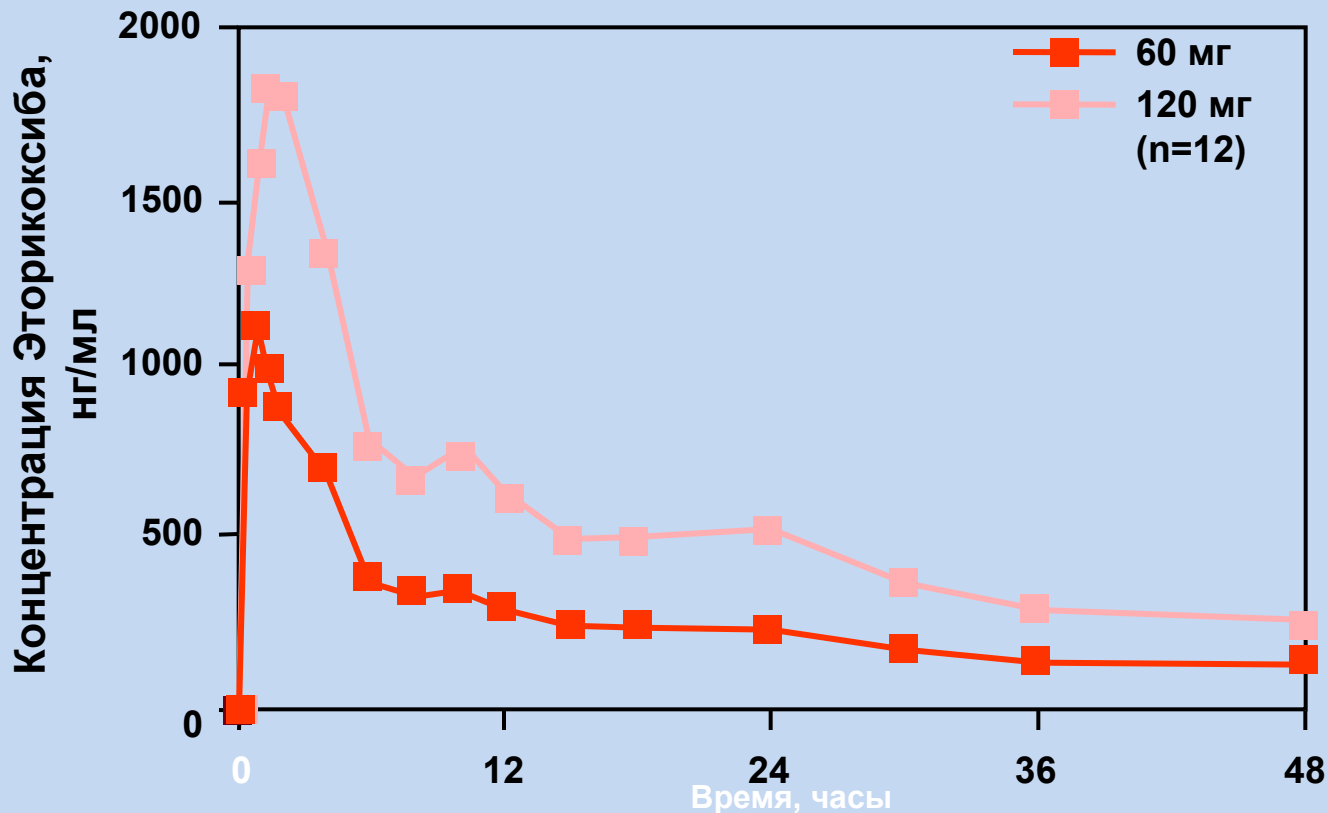
*Matsumoto A., Cavanaugh P. Etoricoxib. Drugs Today (Barc). 2004, 40(5): 395-414.*

*Martina S., Vesta K., Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. Ann Pharmacother., 2005, 39(5):*

# Эторикоксиб: фармакокинетика

## Абсорбция и $t_{1/2}$

Однократное пероральное введение здоровым добровольцам.  $t_{1/2}$  = период полувыведения.

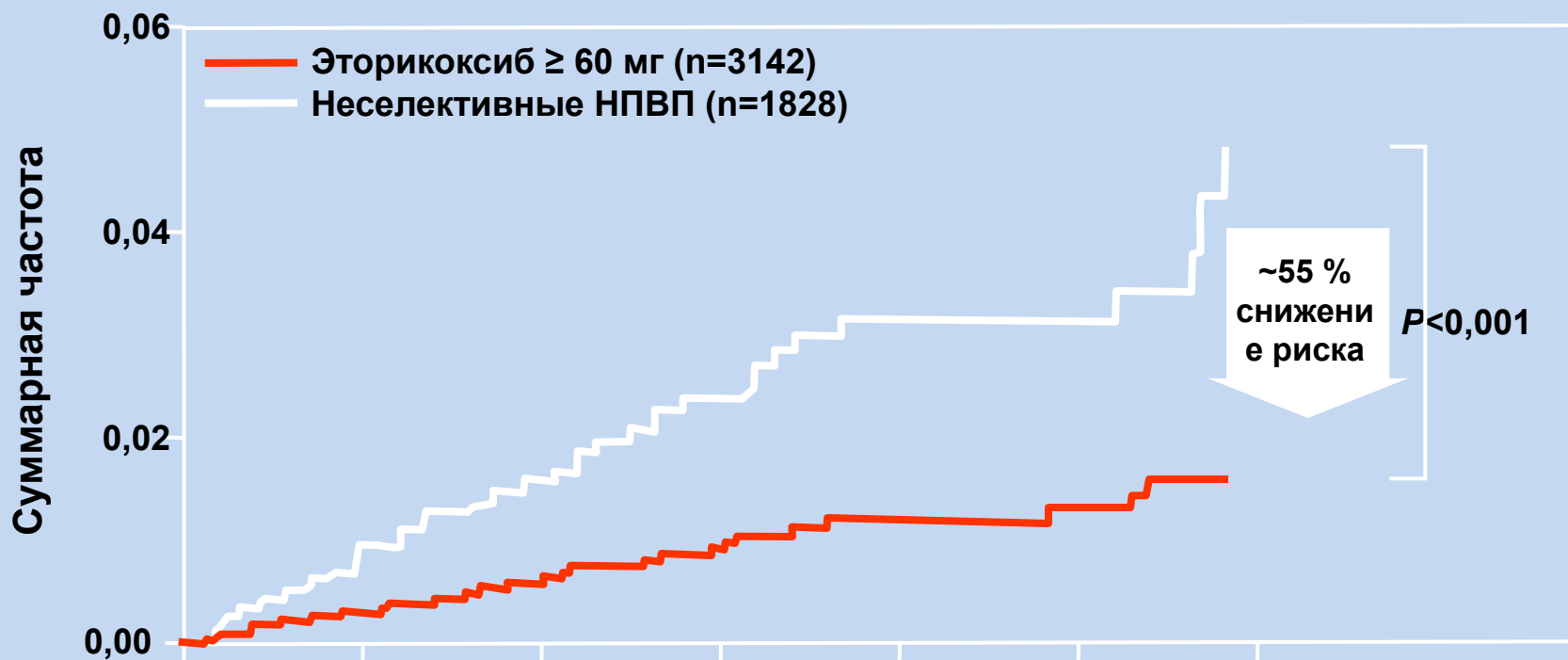


**Линейная дозо-зависимая фармакокинетика,**  
**Максимальная концентрация в плазме - 3.6 мкг/мл**  
**Время достижения  $C_{max}$  1 час,  $T_{1/2}$  22 часа**



# Профиль ЖК переносимости – программа клинических исследований

## Эторикоксиб по сравнению с неселективными НПВП: перфорации, язвы и кровотечения ЖКТ

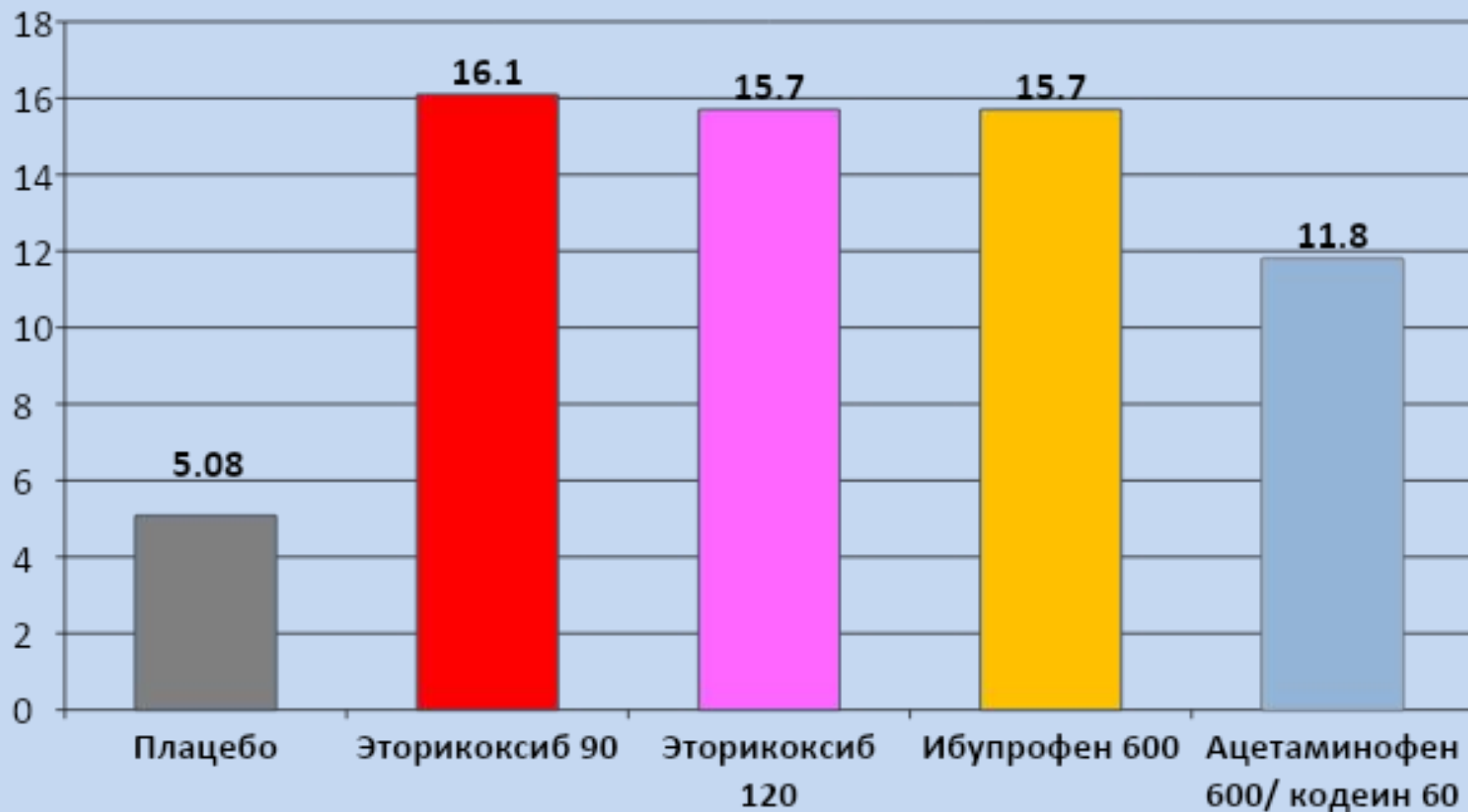


НПВС – нестероидные противовоспалительные средства;

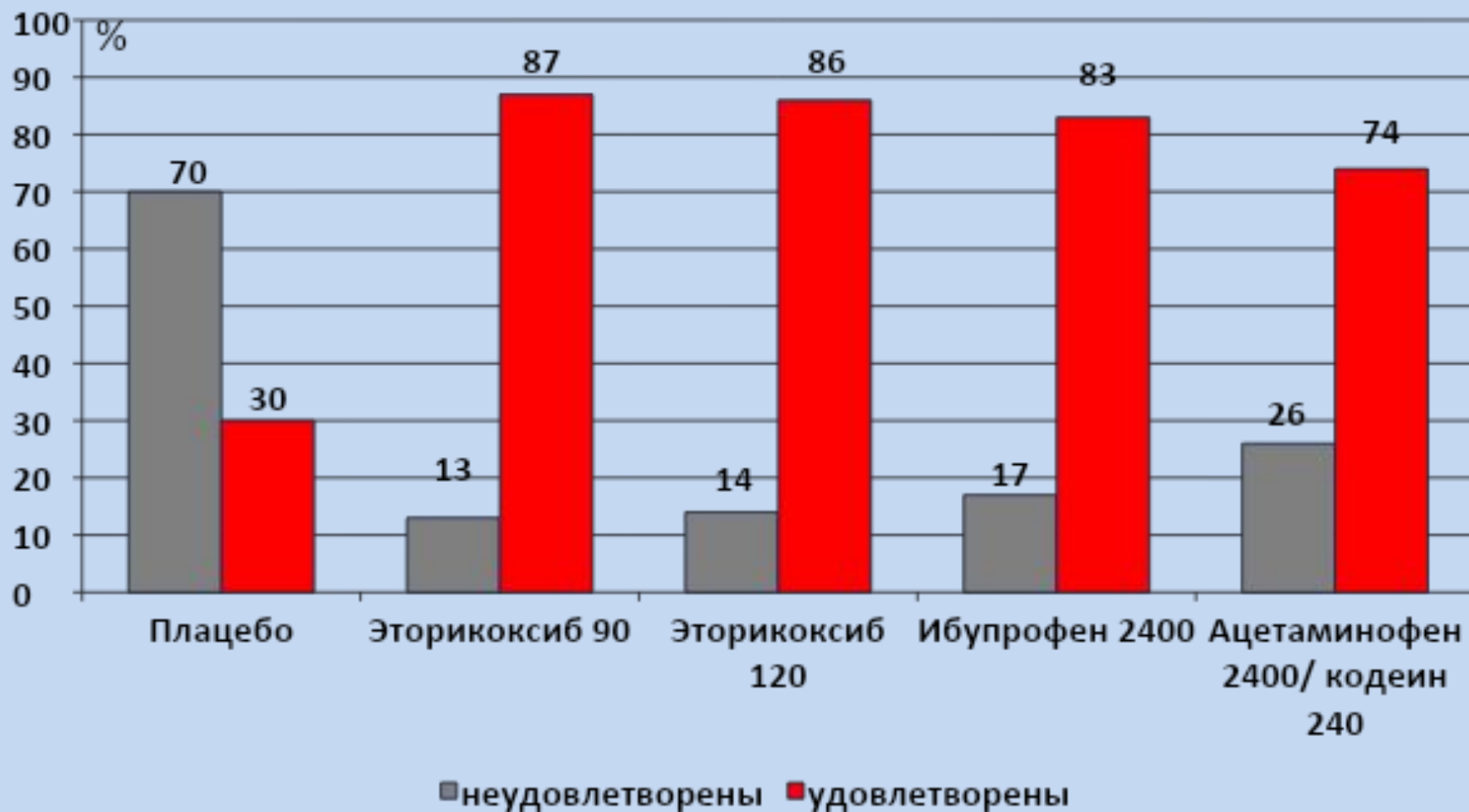
<sup>A</sup> Объединенный анализ 10 клинических исследований при ОА, РА и хронической боли в нижней части спины; <sup>B</sup>Напроксен 1000 мг/сут, ибупрофен 2400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут.

# Снижение острой постоперационной боли (в баллах).

Первые 6 часов (прием одной дозы препарата)



# Снижение постоперационной боли. Через 24 часа после операции





# Эффективность эторикоксиба у пациентов с ОА с недостаточным ответом на терапию другими НПВП

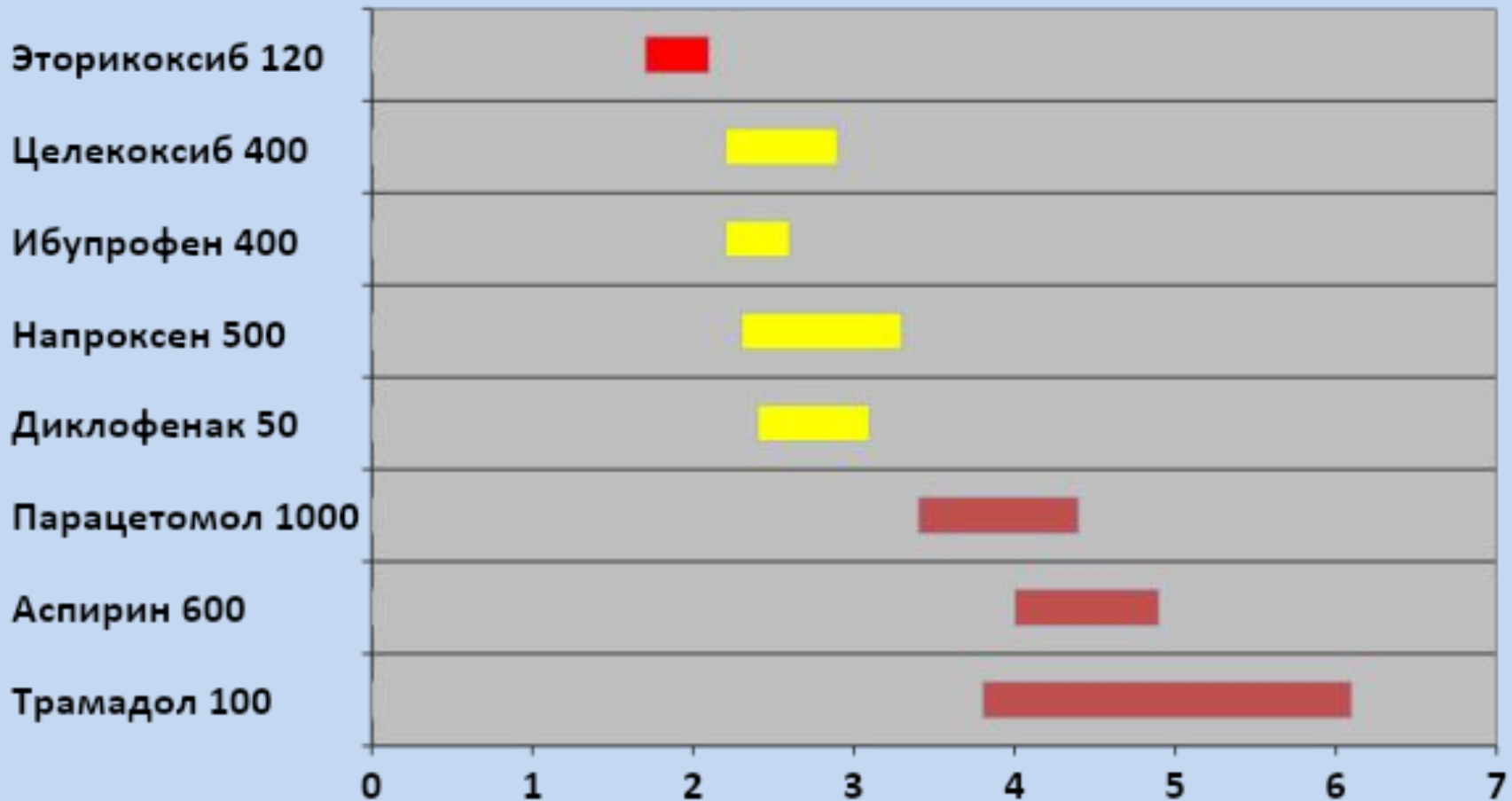
Исследование Lin:

Аркоксиа 60мг увеличивает в 2 раза общий ответ на терапию (боль, отек, подвижность суставов) у пациентов, не достигших эффекта при применении других НПВП

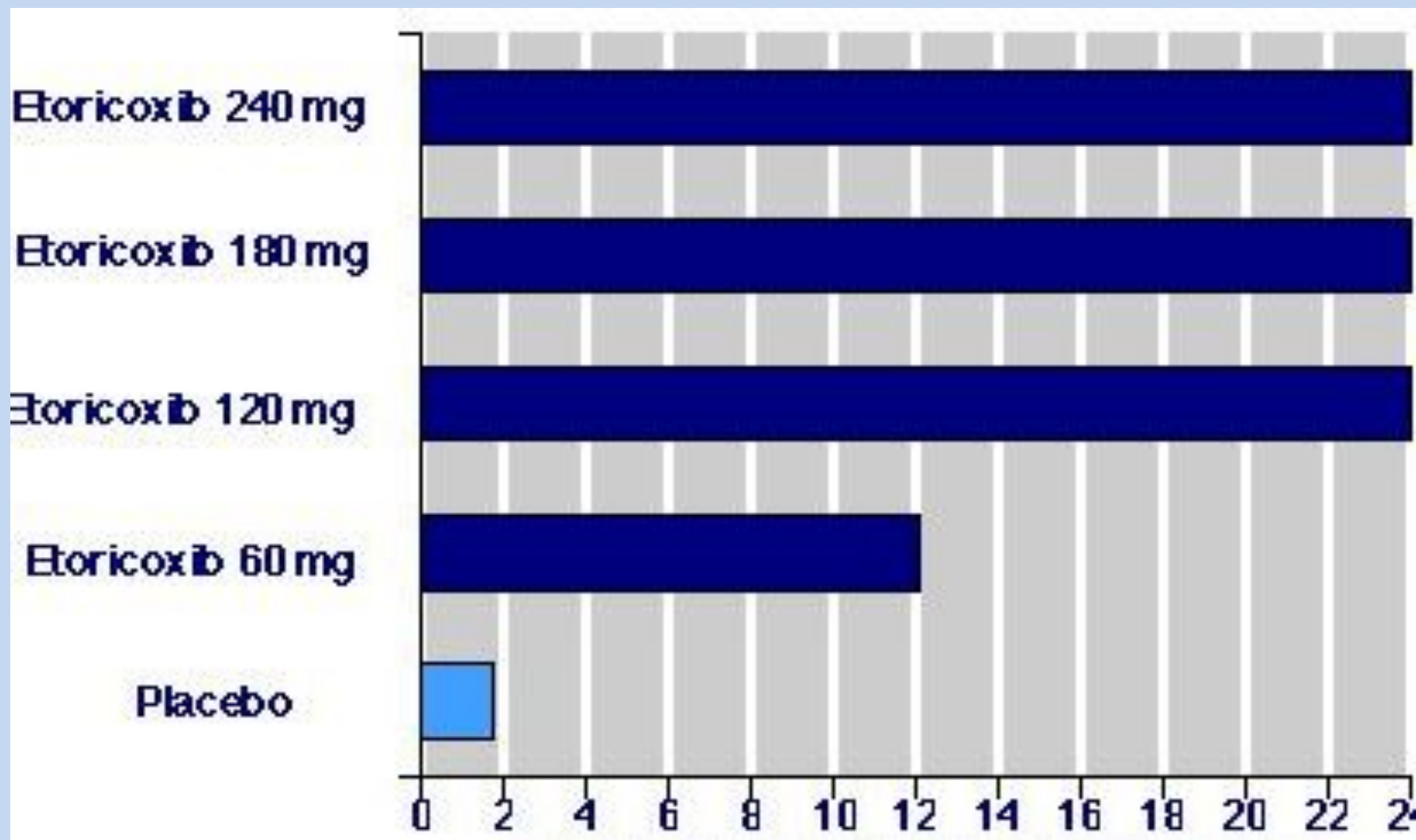


# Сравнительный анальгетический эффект лекарственных препаратов

(NNT – число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения 50% эффекта по снижению боли)



# Время ремедикации при острой боли



Влияние на артериальную гипертензию – программа клинической разработки

## Эторикоксиб по сравнению с напроксеном или ибупрофеном: частота нежелательных явлений, связанных с артериальной гипертензией



**1 или больше нежелательных явлений, связанных с АГ, 12 недель**

Объединенный анализ 10 клинических исследований при ОА, РА и хронической боли в нижней части спины и контрольной эндоскопии;

<sup>b</sup> 500 мг 2 р/сут; <sup>c</sup> 800 мг 3 р/сут.

# Клиническая ситуация 2.

## Боль в височно-нижнечелюстном суставе.

### Взгляд ревматолога

Распространенность: у 25% населения хотя бы один эпизод в течение жизни

При популяционном исследовании 49,9% имеют  $\geq 1$  клинический признак патологии ВНЧС, но только у 2,7% эти симптомы имеют клиническую значимость



# суставае.

## Клиническая картина и

| Симптом   | Частота у женщин | Частота у мужчин |
|---|------------------|------------------|
| 1. Боль при жевании, чаще тупая и односторонняя с иррадиацией в ухо, челюсть, с нарастанием в течение дня | 3 %              | 4 %              |
| 2. Блокировка челюсти при попытке открыть рот   |                  |                  |
| 3. Щелчок в челюсти   | 25 %             | 15 %             |
| 4. Головная боль и / или боль в шее   | 7,2 - 13,5 %     |                  |
| 5. Бруксизм   | 8,4 %            |                  |
| 6. Ограничение открытия челюсти (нормальный диапазон не менее 4 см, боковое движение – не менее 1 см)     | 9 %              | 5 %              |
| 7. Пальпаторно болезненные/спазмированные жевательные мышцы   | 15 %             | 19%              |
| 8. Болезненность при пальпации ВНЧС   | 5 %              | 2 %              |
| 9. Инфилтрация над суставом   | 9 %              | 11 %             |

# Боль в височно-нижнечелюстном суставе.

## Основные причины механической боли



1. Миофасциальный синдром

2. Патология внутрисуставного диска (мениска)

3. Дегенеративные изменения сустава

• Должны быть исключены заболевания ЛОР-органов, воспалительные заболевания зубов, невралгии, височный артериит и проч.

• Хронические неинфекционные артриты ВНЧС практически не встречаются

## сустава.

# Особенности анамнеза при миофасциальном синдроме

- Чаще у женщин молодого и среднего возраста
- Риск развития патологии ВНЧС выше у активных пользователей компьютера. Многие пациенты также страдают от боли в шее и/или боли в плече.
- Около трети пациентов имеют в анамнезе психические нарушения и/или эмоциональный стресс
- Часто в анамнезе может быть лицевая травма, плохое качество стоматологической помощи
- Имеет значение привычка сжатия челюстей днем и бруксизм в ночное время
- Положительная связь может наблюдаться между курением и возникновением болей, особенно у женщин моложе 30 лет, хотя эта ассоциация может быть объяснима стрессом

# Обследование при миофасциальном синдроме



**Пальпация височных мышц**



**Пальпация ВНЧС**

# Направления терапии при миофасциальном синдроме

- Образование пациента  
(самоизлечение у 50% за 1 год и 85% за 3 года)
- Мягкая пища, избегать жевательной резинки, семечек
- Стоматологическая коррекция:
  - выравнивание прикуса
  - окклюзионные ортезы (на ночь, в ситуациях, когда пациент сжимает челюсти, например, при вождении автомобиля)-*мета-обзоров по эффективности недостаточно*
- Физическая реабилитация (ЛФК) особенно при сопутствующей боли в шее
- Локальное тепло, массаж

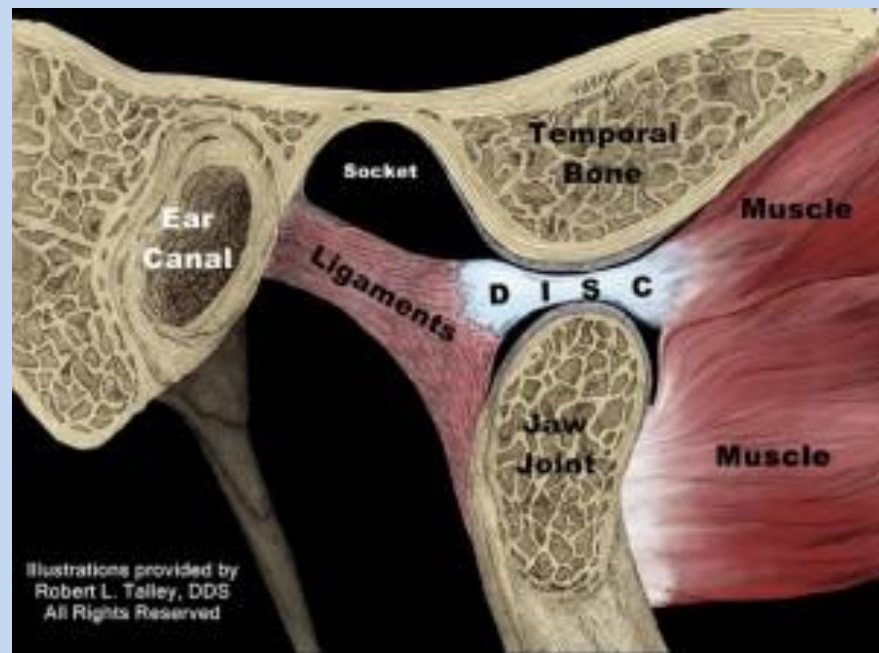
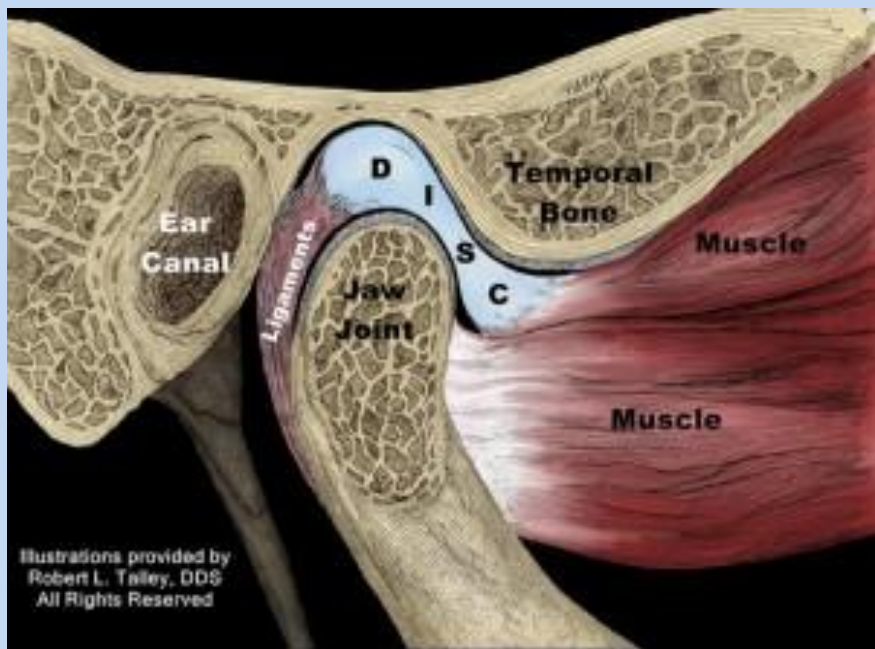


Guidelines for diagnosis and management of disorders involving the temporomandibular joint and related musculoskeletal structures. Cranio 2003, 21: 68-76

# Направления терапии при миофасциальном синдроме

- Парацетомол / НПВП (Эторикоксиб) – ситуационно
- Миорелаксанты
- Антидепрессанты (особенно при ночном бруксизме) – в н.вр. данные есть только по ТЦА

# Патология внутрисуставного диска (8% от всей патологии ВНЧС)



Норма

# Дегенеративные изменения ВНЧС

- Анамнез: длительная патология диска, воспалительные артропатии (РА)
- Крепитация в суставе
- Боль при движениях
- Ограничение открытия рта
- Дополнительные данные (МРТ )





# При дегенеративной патологии ВНЧС:

- SYSADOA (хондропротекторы) – неэффективны
- Гиалуроновая кислота – нет доказательств эффективности
- Нет связи с генерализованным остеоартрозом
- Преимущественно используется симптоматическая терапия

# Клиническая ситуация 3.

## Сухой синдром

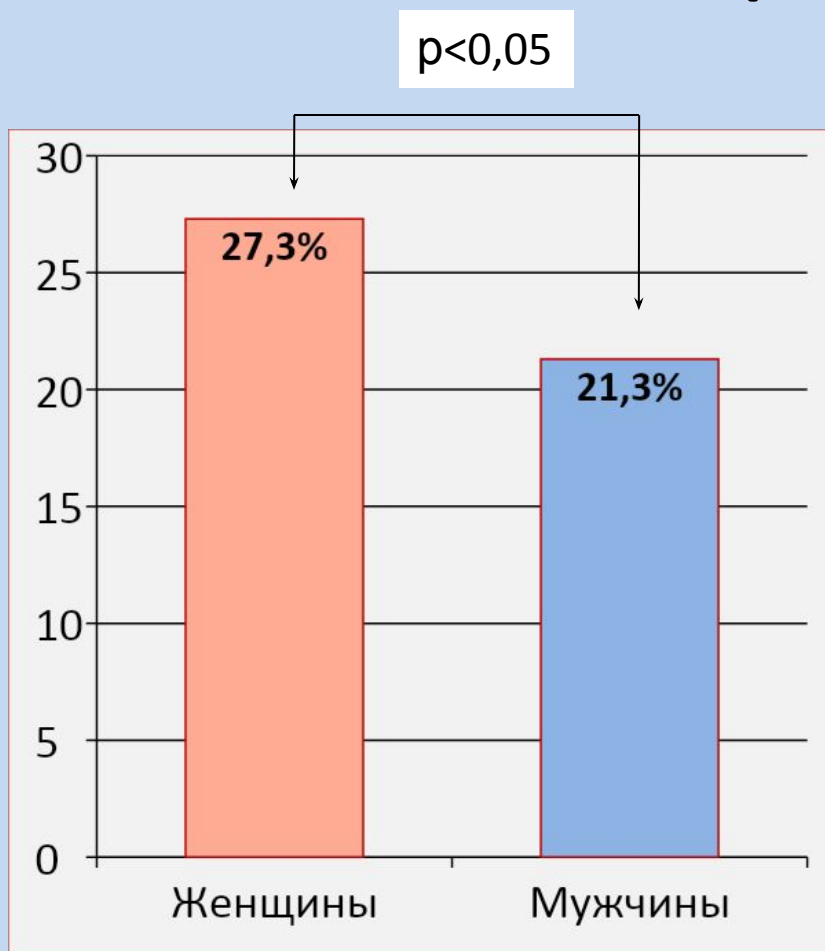
**Ксеростомия** - субъективное ощущение сухости во рту.

Причины:

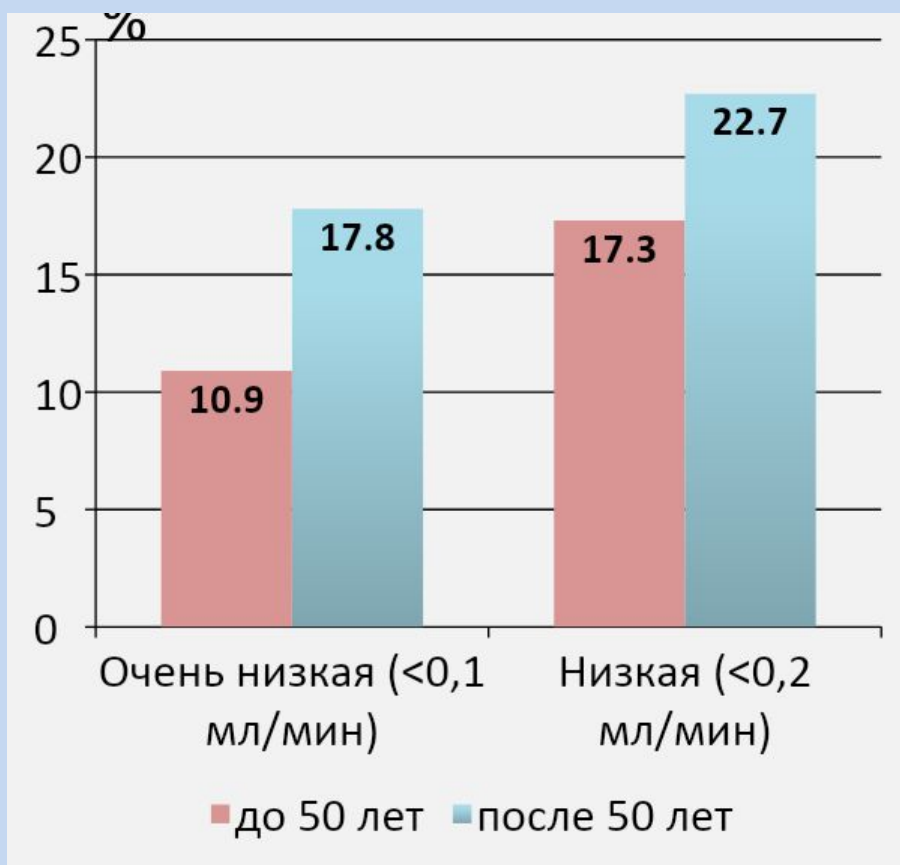
- снижение количества слюны (гипосаливация). Малая корреляция с ксеростомией;

- изменение состава слюны.

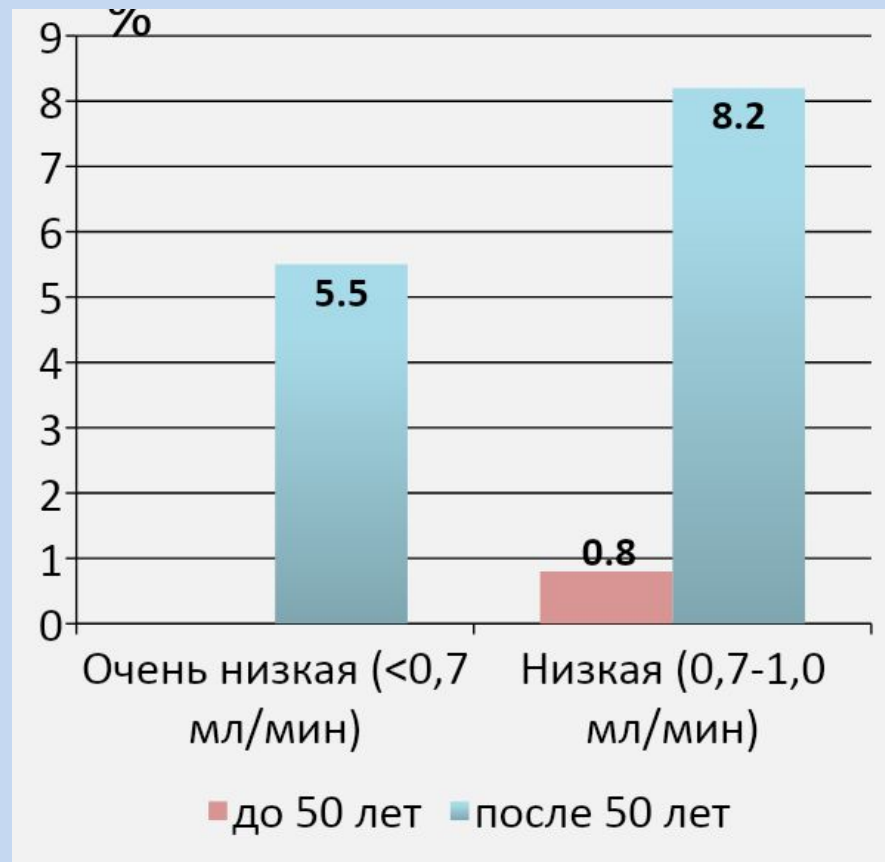
# Распространенность ксеростомии (n=4200)



# Распространенность гипосаливации (n=4200)



**Нестимулированная саливация**



**Стимулированная саливация**

# Лекарства, связанные с развитием сухого синдрома

- Антихолинергические (Атровент, Спирива)
- Бензодиазепины
- Селективные блокаторы обратного захвата серотонина
- Трициклические антидепрессанты (Амитриптилин)
- Антигистаминные
- Никотин, опиоиды
- $\alpha$ -1 агонисты (препараты для лечения ДГПЖ, Кардура)
- $\alpha$ -2 агонисты (Клофелин, Физиотенз)
- $\beta$ -блокаторы
- Диуретики
- Противопаркинсонические препараты

# Другие причины, связанные с развитием ксеростомии

## Частые:

- Пожилой возраст
- Заложенность носа (храп)
- ГЭРБ
- Сахарный диабет
- Тревога или депрессия
- ВИЧ-инфекция (СПИД)

## Редкие:

- Лучевая терапия в области головы и шеи
- Системная химиотерапия
- Синдром (при РА, СКВ, ССД) и болезнь Шегрена
- Гепатит С
- Первичный билиарный цирроз печени
- Амилоидоз

# Симптомы, связанные с ксеростомией



# Симптомы, связанные с ксеростомией



кандидоз



пришеечный кариес



# Диагностические критерии болезни (синдрома) Шегрена

1. Ксерофтальмия (не менее 3 месяцев)

2. Ксеростомия (не менее 3 месяцев)

3. Объективные доказательства поражения глаз:

- тест Ширмера

- окрашивание

4. Сцинтиграфия

- не

- окрашивание

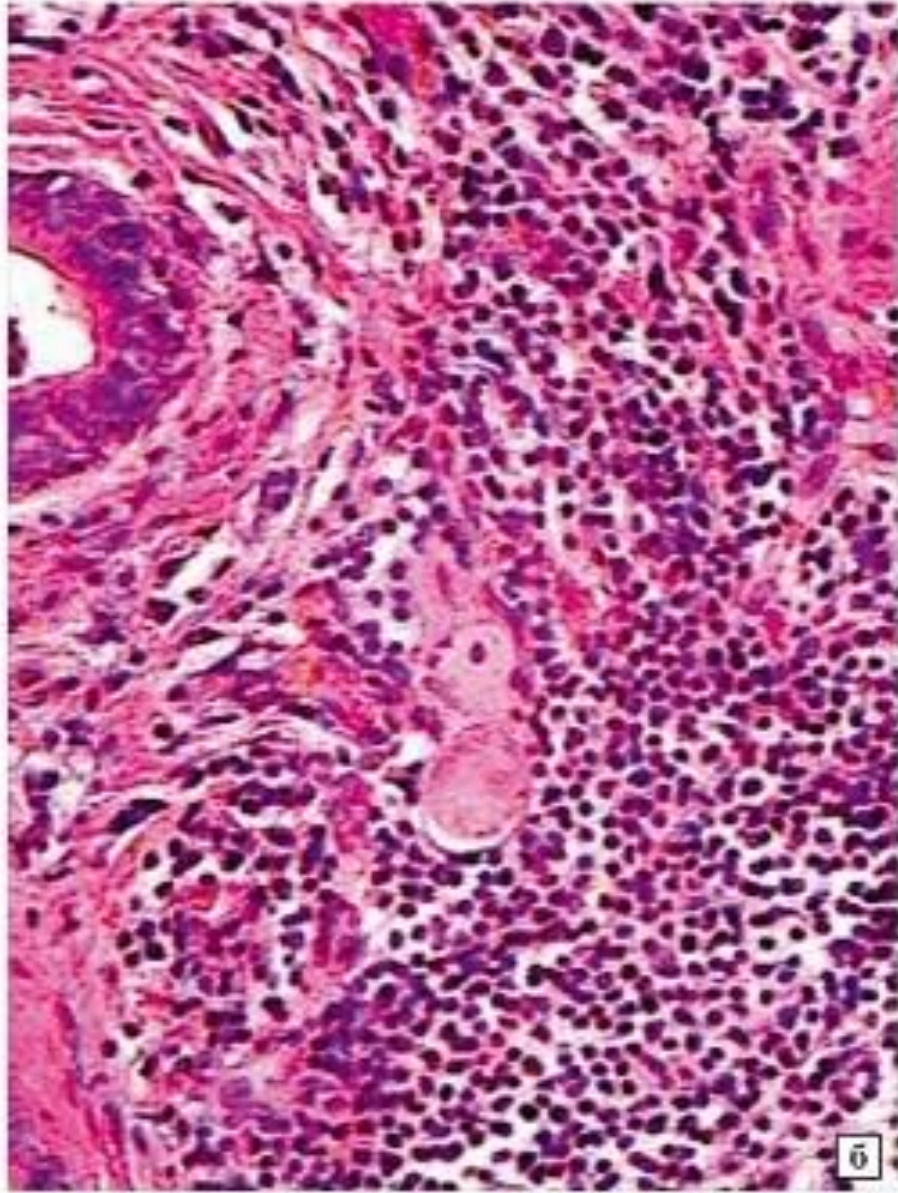
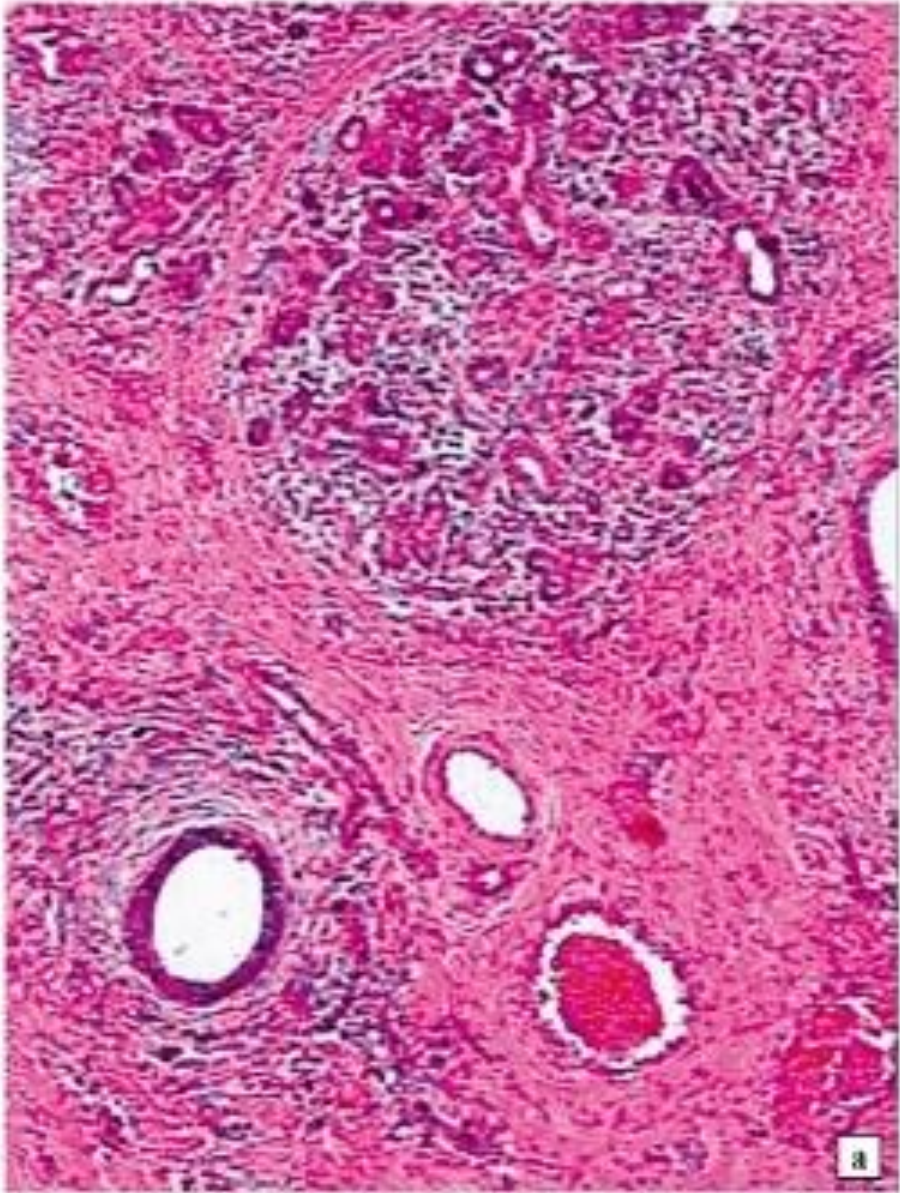
крупнофокусная

- сцинтиграфия

выделения изотопа)

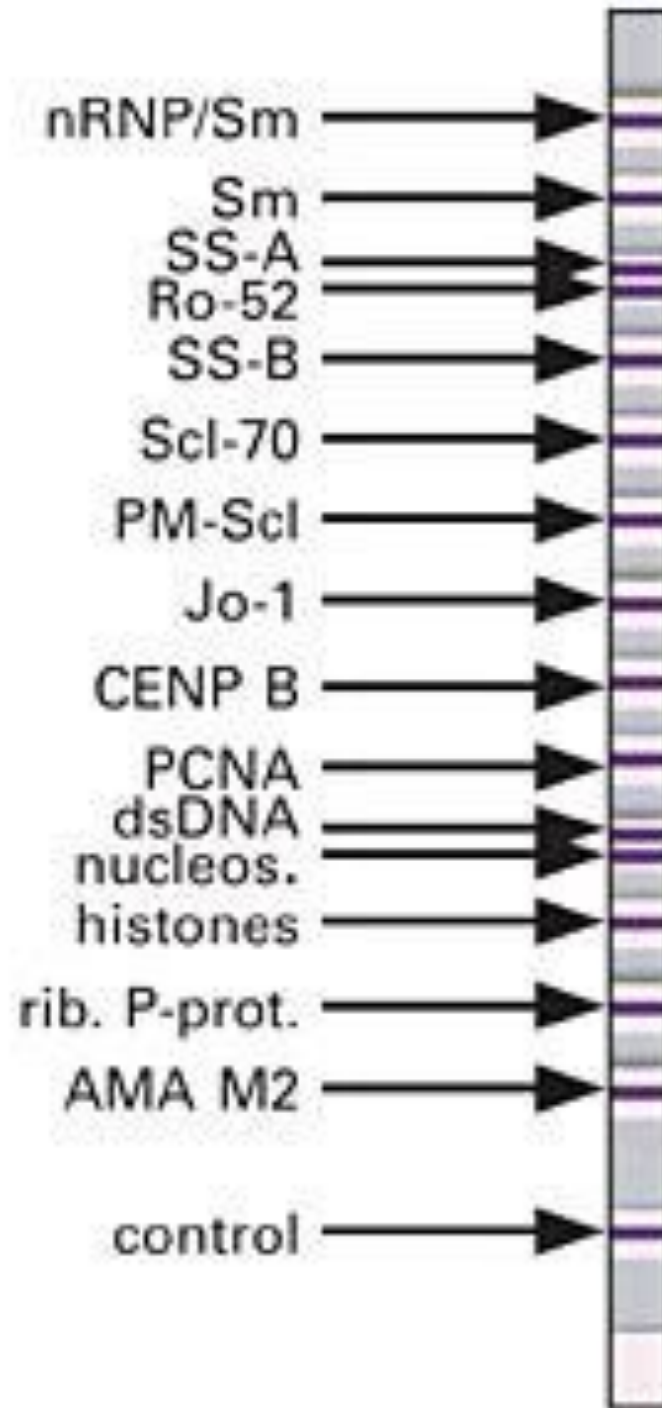
5. Гистопатология: периваскулярное или перидуктальное скопление лимфоцитов в большинстве желез Должно быть >50 лимфоцитов в 4 мм<sup>2</sup> железистой ткани (рассчитывается среднее арифметическое при осмотре не менее чем 4 железистых полей)

Должно быть не менее 4 критериев, из которых либо гистопатология, либо иммунология являются обязательными



Окраска гематоксилином и эозином: а - х 60, б - х 200

# Антинуклеарные антитела иммуноблот



# Лечение ксеростомии

## Общие мероприятия

- пересмотреть лекарственную терапию;
- исключить курение;
- снизить тревожность (аутотренинг);
- частое питье воды;
- увлажнение в помещении (особенно в ночное время);
- уменьшение потребления сахара;
- мягкие зубные щетки
- жевательная резинка без сахара

## Заместительная терапия

## Стимуляторы слюноотделения

-Пилокарпин  
-Цевимилин  
(Эвоксак)

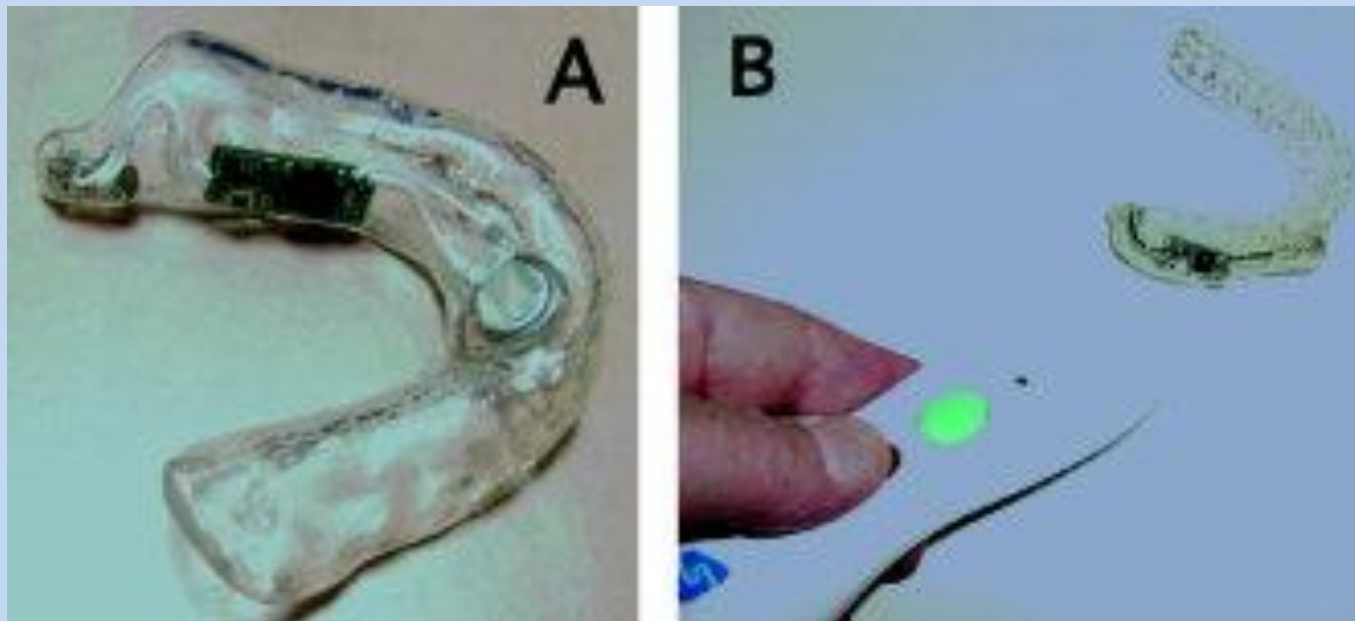
В РФ  
пероральные  
формы не  
зарегистри  
рованы

- потоотделение
- тошнота, рвота, диарея
- бронхоспазм
- икота
- учащенное мочеиспускание

# Физиотерапия

Положительный эффект:

- иглоукалывание
- электростимуляция



# Клиническая ситуация 4.

## Бисфосфонаты и аваскулярный некроз челюсти

1. Текущее или предшествующее лечение бисфосфонатами
2. Открытые участки кости в челюстно-лицевой области, которые сохраняются в течение более чем восьми недель
3. Отсутствие в анамнезе лучевой терапии на челюстную область



# Распространенность аваскулярного некроза челюсти

- Среди постменопаузальных женщин, получающих бисфосфонаты, риск развития АНЧ: 1 /1262 - 1 /4419 в год.
- В 46 % препараты использовались по поводу метастазов, более 50% - сопутствующая терапия ГК.
- В случае терапии бисфосфонатами по поводу рака молочной железы риск развития АНЧ=2,8%
- В **73%** развитию некроза предшествовала экстракция зуба.

# Патогенез аваскулярного некроза челюсти

Назначение бисфосфонатов (деносумаба)

**Остеопороз. Гиперкальциемия. Костные метастазы**

**Травма  
(хирургическая,  
нехирургическая)**

**Инфекция.  
Формирование  
био пленок**

Повреждение кости

Повреждение слизистой

Резорбция кости

Действие  
бисфосфонатов

Токсичное действие  
на мягкие ткани

**Бисфосфонат-  
связанный  
остеонекроз челюсти**



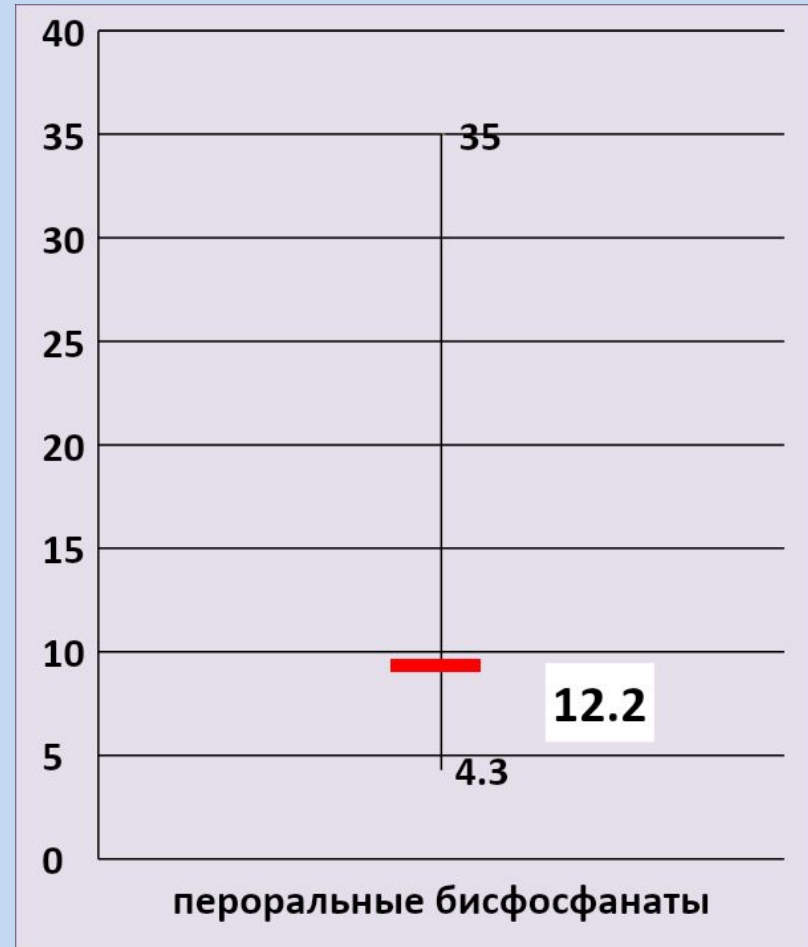
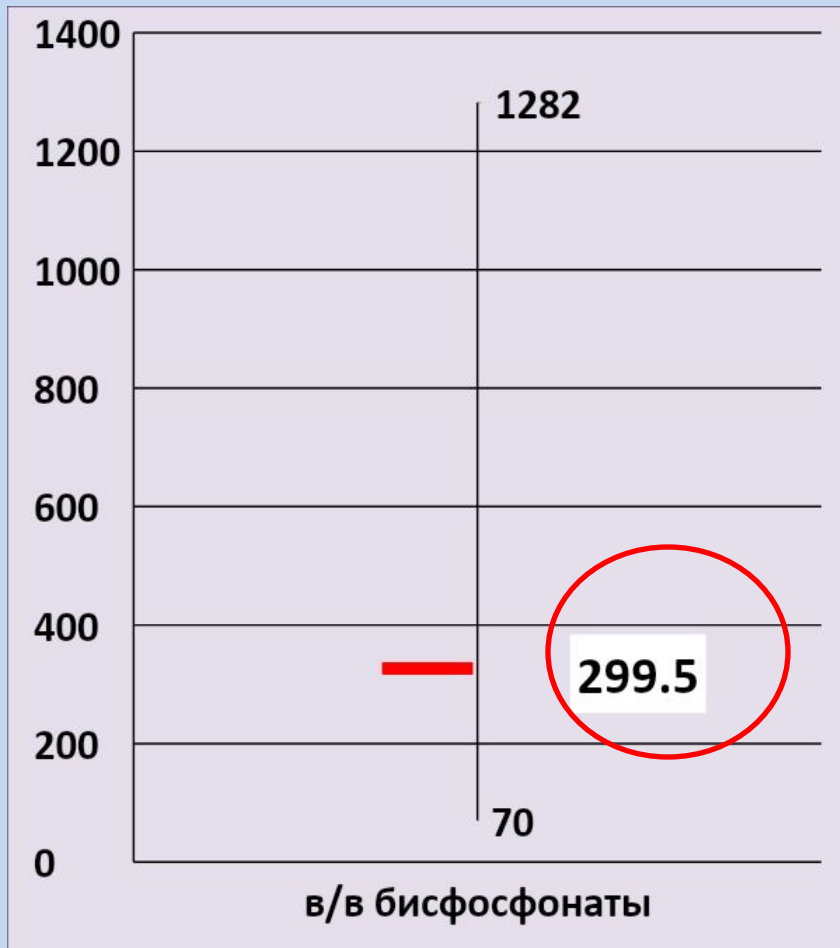
# Особенности клинической картины аваскулярного некроза челюсти

- Боль 74%
  - Появление отделяемого 46%
  - Отек 43%
  - Бессимптомное течение 8%
- 
- Соотношение поражения нижняя : верхняя челюсть = 2:1
  - Преимущественно в области моляров
- 
- Через 1 год от дебюта АНЧ выздоровление в **35%** у пациентов, использовавших пероральные бисфосфонаты по сравнению с **11%**, использовавших внутривенные препараты и в основном у неонкологических пациентов.

# Стадии аваскулярного некроза челюсти

| Стадия | Клинические проявления  |
|--------|---|
| 0      | Неспецифические признаки. Нет объективных изменений   |
| I      | Выявление некроза кости у асимптоматичных пациентов. Признаков инфекции нет.  |
| II     | Зона некроза кости с признаками инфицирования. Боль, гиперемия с или без свища  |
| III    | Некроз кости в сочетании с одним из признаков: зона некроза выходит за пределы альвеолярной кости или патологический перелом, или внеротовой свищ (носовая полость, пазуха, лицо) |

# Относительный риск развития аваскулярного некроза челюсти



# Относительный риск развития аваскулярного некроза челюсти



# Длительность терапии и риск развития аваскулярного некроза челюсти у онкологических пациентов



# Модификация факторов риска аваскулярного некроза челюсти

Назначение бисфосфонатов (деносумаба)

Остеопороз.  
Гиперкальциемия. Костные  
метастазы

Травма (хирургическая,  
нехирургическая)

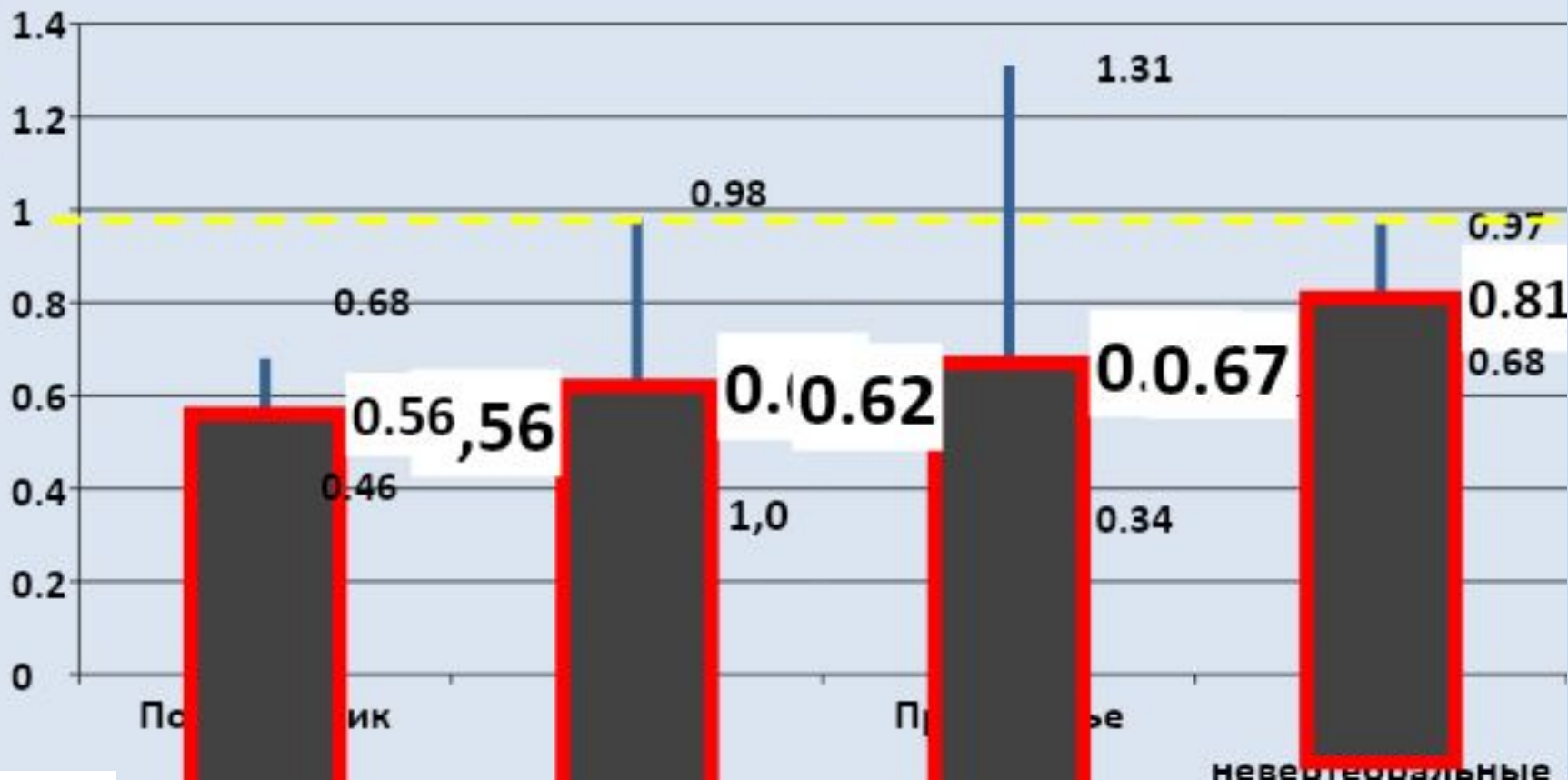
Инфекция.  
Формирование  
био пленок

- **Альтернативы антирезорбтивным препаратам в настоящее время нет (!)**
- Модификация возможна в рамках выбора пути введения (per os или в/в)
- Выбор длительности терапии

# Механизм действия препаратов для лечения остеопороза

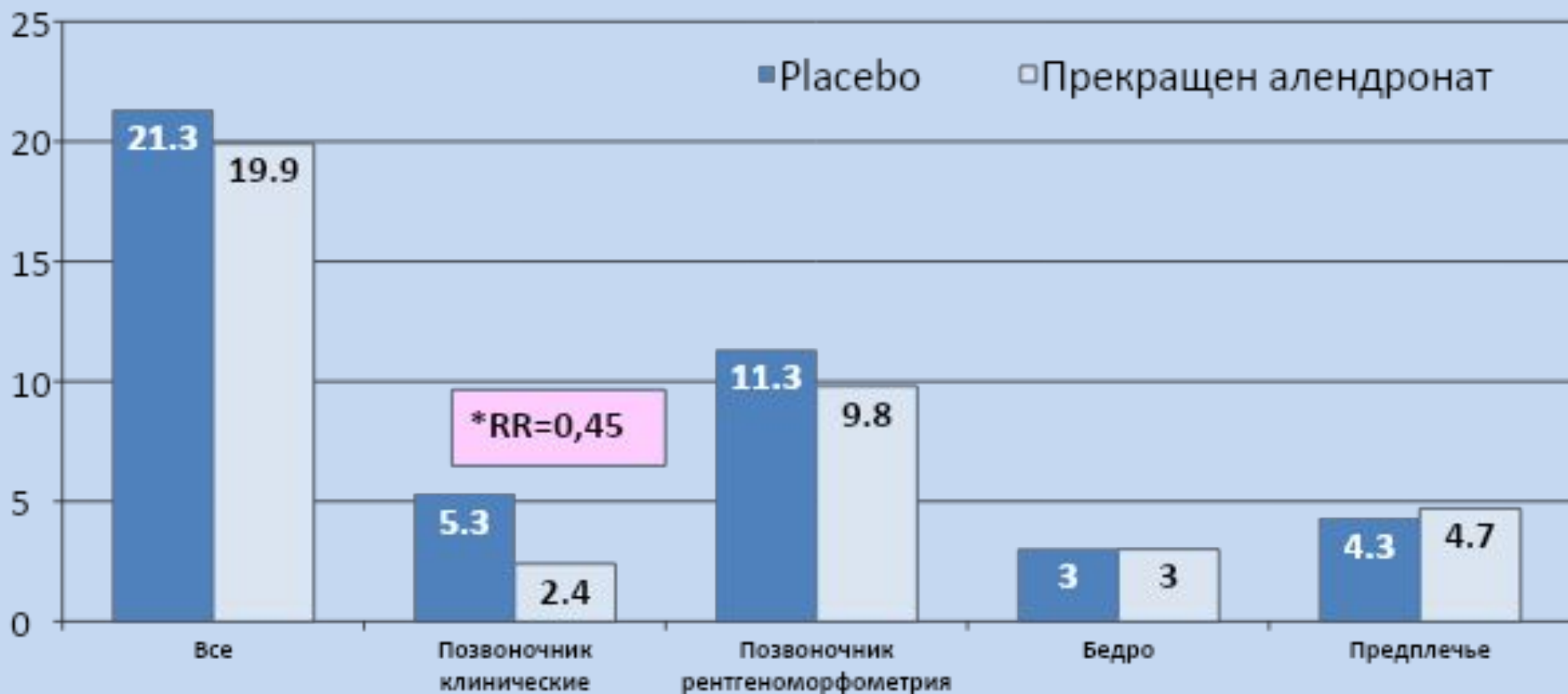
| Drug         | Bone Resorption | Bone formation | Vertebral fractures | Non- vert. fractures | Hip fractures |
|--------------|-----------------|----------------|---------------------|----------------------|---------------|
| Alendronate  | ↓↓↓             | ↓↓↓            | +                   | +                    | +             |
| Risedronate  | ↓↓↓             | ↓↓↓            | +                   | +                    | +             |
| Ibandronate  | ↓↓↓             | ↓↓↓            | +                   | post-hoc             | -             |
| Zoledronate  | ↓↓↓             | ↓↓↓            | +                   | +                    | +             |
| Raloxifene   | ↓↓              | ↓↓             | +                   | post-hoc             | -             |
| Calcitonin   | ↓               | ↓              | +                   | -                    | -             |
| Strontium    | ↓               | ↑              | +                   | +                    | post-hoc      |
| Terinaratide | ↑↑              | ↑↑↑            | +                   | +                    | -             |

# Снижение риска переломов на фоне приема алендроната (3 года)





# Частота переломов (%) после прекращеня приема алендроната



# Алендроновая кислота

## СОСТАВ:

- Алендроновая кислота – 70 мг

## СОСТАВ:

- Алендроновая кислота – 70 мг
- Холекальциферол – 140 мкг, что обеспечивает ежедневную дозу витамина D 800 МЕ

# Модификация факторов риска аваскулярного некроза челюсти

Назначение бисфосфонатов (деносумаба)

**Остеопороз.  
Гиперкальциемия. Костные  
метастазы**

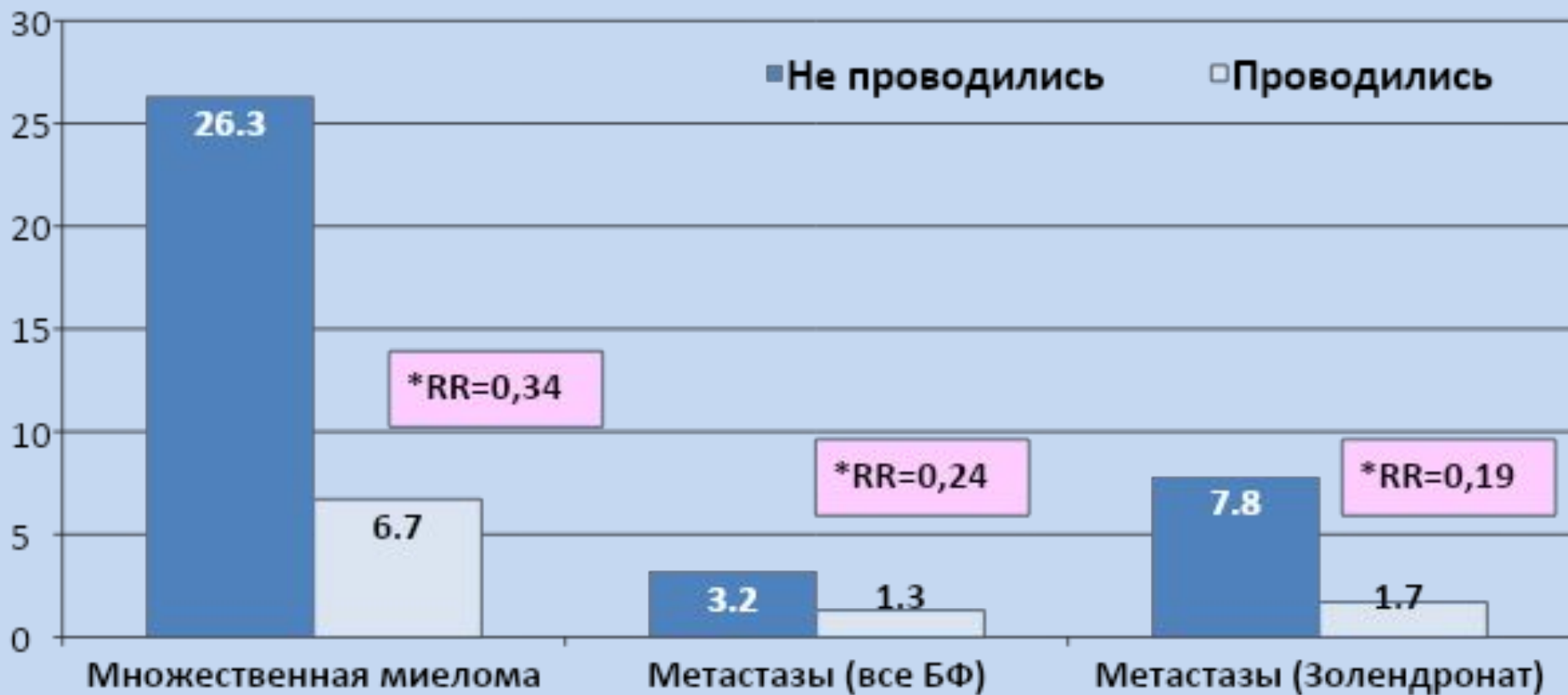
- Альтернативы антирезорбтивным препаратам в настоящее время нет
- Модификация возможна в рамках выбора пути введения (per os или в/в)
- Выбор длительности терапии

**Травма (хирургическая,  
нехирургическая)**

**Инфекция.  
Формирование  
биопленок**

**Модификация факторов  
риска:  
-активная стоматологическая  
помощь ДО начала терапии и  
в первые месяцы от начала  
терапии**

# Развитие АНЧ (%) в случае проведения превентивных мероприятий (санация полости рта, подбор протезов, экстракция зубов)



# ВОПРОСЫ ?

