

И.И. Князькова, д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренней медицины
Харьковского национального медицинского университета

Клинические аспекты выбора диклофенака при болевом синдроме

Боль является наиболее частой и сложной по субъективному восприятию жалобой пациентов. В соответствии с современными представлениями в основе ее патогенеза лежит двустороннее динамическое взаимодействие биологических (нейрофизиологических), психологических, социальных, религиозных и других факторов. В результате формируются индивидуальные характер болевых ощущений и форма реагирования пациента на боль.

Болевой синдром оказывает многоплановое влияние на состояние организма. Развиваются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, гипертензии, аритмия), снижается дыхательный объем и жизненная емкость легких, возможны пневмонии, парезы кишечника, гиперкоагуляция, тромбозы глубоких вен нижних конечностей и др. Боль не только приводит к нарушениям важных систем организма, но и формирует хронический болевой синдром. Поэтому лечение болевого синдрома по-прежнему остается сложной проблемой клинической медицины.

В современной клинической практике при проведении обезболивания ведущим является мультимодальный принцип. Данный подход предполагает применение различных по химической структуре, механизму действия и точкам приложения препаратов. Комплексное синергическое действие позволяет снизить отрицательное воздействие на организм, при этом терапевтический эффект достигается при использовании

меньших дозировок препаратов. Активно пересматривается роль опиоидов в купировании боли, а также неопиоидного компонента в мультимодальном обезболивании, в частности усиливается роль нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и парацетамола. Это обусловлено отсутствием влияния опиоидных анальгетиков на периферические и сегментарные неопиоидные механизмы ноцицепции, что в конечном итоге не предотвращает центральную сенситизацию и гипералгезию. Следует отметить, что важнейшее значение в механизмах центральной сенситизации и формировании хронической боли принадлежит тканевому воспалению [1]. Таким образом, включение в схему лечения болевого синдрома НПВП является патогенетически обусловленным.

В течение длительного периода времени НПВП считали периферическими анальгетиками, способными через обратимую блокаду циклооксигеназы (ЦОГ) подавлять синтез медиаторов воспаления, в первую очередь простагландинов, в тканях. Затем были получены доказательства

центрального действия НПВП. В частности, показано, что НПВП угнетают таламический ответ на ноцицептивную стимуляцию и препятствуют повышению концентрации простагландинов в спинномозговой жидкости, что тормозит развитие вторичной гипералгезии [1].

НПВП активно применяются при ревматических заболеваниях, боли после острой травмы и хирургических операций, головной боли напряжения и приступах мигрени, интенсивной висцеральной боли (почечные, желчные и кишечные колики), боли на терминальных стадиях онкологических заболеваний и т. д. [2-4]. Из-за широкой востребованности НПВП стали одной из самых больших групп лекарственных средств. Наиболее популярным представителем НПВП является диклофенак. Диклофенак натрия впервые синтезирован в 1964 г. и с 1974 г. широко используется в клинической практике. За это время продемонстрированы высокая эффективность и безопасность молекулы при лечении острой и хронической боли, ее высокая востребованность.

Компания World Medicine вывела на рынок Украины новый препарат диклофенака — Клодифен, ампулы для парентерального применения, с дозировкой 3 мл/75 мг (1 мл содержит 25 мг диклофенака натрия). Выход инъекционного препарата позволил расширить линейку бренда Клодифен, которая ранее была представлена 1 и 5% гелями. Парентеральный препарат можно применять при остром болевом синдроме, боли на фоне операционного вмешательства, воспалительных и дегенеративных заболеваний и других острых состояний.

Несмотря на длительный клинический опыт применения диклофенака, изучение механизмов его действия продолжается. Основным механизмом действия препарата, как и НПВП в целом, является ингибирование ЦОГ, препятствующее синтезу циклических метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов, простациклина, тромбоксана и др.) — мощных медиаторов воспаления, торможение синтеза протромбина и агрегации тромбоцитов. Диклофенак является неселективным блокатором ЦОГ, однако его эффективность в подавлении активности фермента ЦОГ-2 в крови и синовиальной жидкости и, соответственно, в синтезе провоспалительных простагландинов в 3–1000 раз выше по сравнению с другими НПВП [5]. А степень ингибирования простагландина E2 диклофенаком коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови [6]. Кроме того, показана способность диклофенака снижать уровень интерлейкина-1 β у пациентов с остеоартрозом коленного сустава с его исходно повышенной концентрацией в крови [7]. Экспериментально установлено: диклофенак снижает повышенный уровень клеточного медиатора воспаления гистамина в плазме крови, что может являться одним из компонентов механизма уменьшения



И.И. Князькова

сосудистой проницаемости и отечности под действием препарата [8].

В практическом аспекте интересны механизмы действия молекулы, связанные с ингибированием синтеза лейкотриенов и фосфолипазы A2, модулирующей уровня свободной арахидоновой кислоты (например, увеличение ее поглощения пулом триглицеридов), стимуляцией АТФ-чувствительных калиевых каналов через L-аргинин-NO-цГМФ-путь, увеличением уровня β -эндорфина в сыроворотке крови и ингибированием NMDA (N-метил-D-аспартат)-пути, которые дополнительно усиливают обезболивающий эффект диклофенака. В последнее время активно изучаются дополнительные механизмы действия НПВП, среди которых ингибирование γ -рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами (PPAR γ), протон-чувствительных ионных каналов, снижение уровня субстанции Р и интерлейкина-6 в плазме крови и синовиальной жидкости и др. [9].

Помимо выраженной противовоспалительной активности, диклофенак обладает и мощным анальгетическим потенциалом, не связанным с его влиянием на воспаление. Он оказывает воздействие на различные механизмы восприятия болевых ощущений. Центральная анальгетическая активность диклофенака натрия опосредована опиоидными рецепторами, что, по-видимому, обусловлено влиянием на обмен триптофана [10]. Отмечено, что периферический антиноцицептивный эффект препарата связан с активацией нескольких типов калиевых каналов, происходящей с участием оксида азота и гуанозинцикломонофосфата (цикло-ГМФ) [11].

99,4% диклофенака связывается с альбуминами плазмы крови, при этом значительные концентрации достигаются в синовиальной жидкости. В организме человека диклофенак подвергается биотрансформации под влиянием ферментов семейства цитохрома Р450 с образованием трех первичных метаболитов: 3-, 4- и 5-гидроксидиклофенака. Первичные метаболиты конъюгируются с образованием двух вторичных — 4,5-дигидроксидиклофенака и 3-гидрокси-4-метоксидиклофенака (3,4-ГМД) [12]. Следует подчеркнуть, что по терапевтической активности все метаболиты существенно уступают исходному препарату. Период полувыведения диклофенака и четырех из пяти его основных метаболитов составляет от 1 до 3 ч, но для 3,4-ГМД достигает 80 ч. При длительном применении препарат не кумулирует. Все метаболиты диклофенака экскретируются с мочой и желчью [13]. В клинических исследованиях показана взаимосвязь между экскрецией диклофенака и скоростью клубочковой фильтрации [14].

Продолжительность противовоспалительного действия диклофенака превышает время циркуляции в плазме крови в связи с его перераспределением и накоплением в воспаленных тканях. После внутримышечного введения диклофенака натрия максимальная концентрация



СТАНДАРТ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ^{1, 2, 3, 4}

- ✓ Лікує при гострому та хронічному болю
- ✓ Зменшує симптоматику при травмах
- ✓ Запобігає післяопераційному болю

¹Бабалаян О.Л., Булд С.Г., Савенков А.А., Тертышник О.Ю. Особенности применения различных НПВП в клинической практике. // «РМЖ». – 2009. – №20. – С. 1298. ²Супрун Э.В., Пилимов А.Ф., Кузнецова В.М. Боль в шее: современные подходы к лечению. // Ежедневник аптека. – 2014. – №8(929). ³Бадокин В.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в локальной терапии ревматических заболеваний. // Лечащий врач. – 2010. – №4. ⁴Козачок Н.Н., Селюк М.Н. Лидер XXI века в лечении болевого синдрома. // Украинский медицинский часосис. – 2010. – №3(77) V-VI. ⁵Инструкция щодо медичного застосування.

[illegible]

WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

достигается через 20 мин, период полувыведения не превышает 1-2 ч. Доказано, что медикаменты с коротким периодом полужизни ассоциируются с более низким риском нежелательных эффектов для организма. В синовиальной жидкости максимальная концентрация диклофенака после однократной внутримышечной инъекции появляется через 2 ч, а период его полувыведения из тканей сустава составляет от 8 до 12 ч. Таким образом, препарат существенно дольше персистирует в синовиальной оболочке и суставной жидкости, чем в плазме, при этом концентрация в тканях в 4-5 раз превышает концентрацию в крови.

Многонаправленность действия определяет широкое применение диклофенака натрия в основных хирургических и терапевтических направлениях клинической медицины. Диклофенак является наиболее изученным ЦОГ-2-нестероидным НПВП, который чаще всего используется в терапии воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата [1]. Представляют интерес результаты Кокрейновского обзора (2017) по оценке эффективности терапии боли при остеоартрозе коленного и тазобедренного суставов, проведенного В. Costa и соавт. [15]. Продemonстрировано, что диклофенак (150 мг/сут) оказался наиболее эффективным с точки зрения уменьшения боли и улучшения функции суставов.

В современных руководствах по лечению послеоперационной боли важная роль отводится мультимодальным анагетическим режимам для обеспечения достаточного обезболивания, что позволяет уменьшить дозировку применяемых лекарственных средств и риск побочных эффектов [16]. Ключевые позиции в мультимодальных подходах занимают НПВП, и особое место отводится диклофенаку. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрирована эффективность диклофенака при лечении острой послеоперационной боли [17, 18]. Выбор анагетика в этих группах пациентов часто является сложной задачей, поскольку предполагает оценку не только потенциальной эффективности, но и безопасности. Так, побочные эффекты опиоидов, такие как седация и угнетение дыхания, могут быть более выраженными у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью вследствие накопления активных метаболитов [19]. Также требуется осторожность при выборе препаратов у лиц пожилого возраста, поскольку увеличение возраста ассоциируется со снижением печеночного кровотока и понижением активности ферментов семейства цитохрома P450 [20], а также снижением функции почек [21], что может оказывать влияние на метаболизм и клиренс препарата.

В ряде обзоров продемонстрирована высокая степень анагетического эффекта диклофенака натрия при лечении острой боли после оперативных вмешательств [22, 23]. Применение диклофенака для послеоперационного обезболивания обосновано данными доказательной медицины [24]. Хотя препарат и является анагетиком периферического действия, он проявляет выраженный обезболивающий эффект. Высокий уровень анагезии подтверждают как исследования на экспериментальных моделях [11], так и клинические работы, демонстрирующие анагетическое действие, сравнимое с морфином, но с лучшим профилем переносимости [25]. Установлена высокая анагетическая эффективность диклофенака при травмах конечностей [26]. Высокая эффективность диклофенака также была подтверждена при дисменорее, головной, зубной, посттравматической,

послеродовой и послеоперационной боли, мигрени, головной боли напряжения, боли, связанной с метастазами злокачественных образований.

В клинической практике при выборе препарата и его дозировки для отдельных пациентов следует учитывать профиль безопасности. Широко известно о возникновении осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта после приема НПВП. Однако не менее актуальна проблема отягощенного соматического анамнеза у пациентов. Высокая частота заболеваний с хроническим болевым синдромом у лиц пожилого возраста при наличии у них коморбидных состояний, требующих длительной медикаментозной коррекции, выдвигает необходимость назначения у данной категории пациентов НПВП и, соответственно, понимания рисков развития нежелательных реакций, а также прогноза относительно течения других соматических заболеваний на фоне терапии. Исследование по оценке относительного риска острого инфаркта миокарда (ОИМ) у пациентов с предшествующим анамнезом хронической ишемической болезни сердца или другого сердечно-сосудистого заболевания, с фибрилляцией предсердий, ИМ или сердечной недостаточностью, ранее перенесенными заболеваниями периферических сосудов или инсультом показало наличие аналогичного относительного риска, связанного с текущим применением диклофенака, эторикоксиба, ибупрофена и индометацина, как у пациентов, которые не имели в анамнезе данных заболеваний. У пациентов в возрасте старше 60 лет при применении диклофенака относительный риск ОИМ был ниже, чем при применении других НПВП, и сравним с применением эторикоксиба. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов, β -блокаторов, других антигипертензивных препаратов или наличие гипертонической болезни в анамнезе снижает относительный риск ОИМ, связанный с текущим применением НПВП, за исключением индометацина. Более низкие риски ОИМ у этой категории пациентов демонстрирует диклофенак, что позволяет говорить о выборе его как более предпочтительного препарата. Возможность применения НПВП у пациентов с коморбидными состояниями при оценке рисков требуют дальнейшего изучения [27].

Выводы

Болевой синдром является междисциплинарной проблемой и достаточно широко встречается в клинической практике. Диклофенак натрия обладает оптимальным сочетанием анагетического и противовоспалительного эффектов. Многонаправленность действия определяет его широкое применение врачами хирургического и терапевтического профиля. Диклофенак хорошо зарекомендовал себя в схемах мультимодального обезболивания и монотерапии. Индивидуализация подхода при выборе препарата лечения позволяет снизить риски нежелательных последствий при применении НПВП. В данном аспекте использование Клодифена открывает новые перспективы в купировании болевого синдрома и воспаления у лиц пожилого возраста, пациентов на антигипертензивной терапии и некоторых других категорий. Таким образом, применение препаратов бренда Клодифен актуально как при острых состояниях, так и при необходимости эффективной и безопасной терапии.

Список литературы находится в редакции.

АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю



VII Наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології

13-14 червня, м. Дніпро

Місце проведення: діловий центр «Менора»
(вул. Шолом-Алейхема, 4/26).

Наукова програма

- Епідеміологія захворювань органів травлення
- Етіологія та патогенез, профілактика, діагностика та лікування захворювань органів травлення
- Новітні технології хірургічного лікування патології органів травлення
- Дитяча гастроентерологія
- Нутріціологія та лікувальне харчування



Науковий керівник — директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор Ю.М. Степанов.

У рамках сесії відбудеться засідання експертної групи з лікування хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту «Наступність між консервативним та хірургічним лікуванням ХЗК» за участю провідних колопроктологів та гастроентерологів України.

Оргкомітет

В.І. Діденко, e-mail: vladdidenko23@gmail.com;
тел.: +380 (50) 056-78-42; +380 (96) 727-90-60
Н.Г. Гравіровська, e-mail: gastro.grav@gmail.com;
тел.: +380 (50) 134-92-54; +38 (098) 828-45-47

Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua

XII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2019

27-28 м. Київ
березня «Президент-Готель»
вул. Госпітальна, 12

24 травня м. Чернівці
Готель «Буковина»,
вул.Головна, 141

11-13 вересня м. Дніпро
КДЦ «МЕНОРА»,
вул.Шолом-Алейхема, 4/26

4-5 жовтня м. Одеса
Медичний Дім «ODREX»,
вул.Розкидайлівська, 69/71

18 жовтня м. Львів
Готель «ТАУРУС»,
пл.Князя Святослава, 5

7-8 листопада м. Запоріжжя
«Славутич Арена»,
вул.Лобановського, 21

28-29 листопада м. Харків
«Прем'єр Палац Готель Харків»,
пр.Незалежності, 2

Оргкомітет:
ТОВ «НЬЮ ВІВО»
вул. С.Петлюри, 13/135, оф. 23
тел./факс: + 38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua