

Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении боли в спине

Во всем мире боль в спине является распространенным симптомом и занимает одно из ведущих мест среди причин обращаемости к врачу. По данным статистики, новые случаи боли этой локализации ежегодно возникают у 5% населения; от боли в спине страдает 15-20% популяции; хотя бы раз в жизни ее испытывали 60-80% человек. Во многих странах боль в спине по масштабам сравнима с пандемией и является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. И хотя в большинстве случаев эта патология не сопровождается потерей трудоспособности, она значительно ухудшает качество жизни пациентов.

Под болью в нижней части спины (БНС) понимают боль, локализирующуюся между XII парой ребер и ягодичными складками, которая может иррадиировать в нижние конечности. В большинстве случаев БНС имеет неспецифическое (скелетно-мышечное) происхождение, то есть возникает вследствие мышечного перенапряжения (например, при неподготовленном движении) или интенсивной физической активности, что приводит к травме мышц шеи и спины, надрывам мышечных и соединительнотканых волокон. Такая боль обычно усиливается при движении с участием соответствующих мышц и отделов позвоночника, в определенных позах.

При обследовании пациента с БНС выявляют ограничение двигательной функции, напряжение мышц, болезненность при пальпации мышц и/или области фасеточных суставов при отсутствии парезов, расстройств чувствительности и выпадения рефлексов. Первоочередная задача врача, к которому обратился такой больной, — исключить опасные состояния, иногда скрывающиеся под маской скелетно-мышечной патологии. К таким симптомам относят нетипичную картину болевого синдрома (отсутствие связи между болью и движениями позвоночника; необычная локализация боли); наличие в анамнезе недавней травмы спины или злокачественного новообразования; лихорадку, симптомы интоксикации; симптомы нарушения функции тазовых костей или поражения спинного мозга либо корешков конского хвоста; признаки психического заболевания, которое может сопровождаться болью в спине.

Лечение пациентов с неспецифической болью в спине должно быть направлено в первую очередь на регресс болевой симптоматики, что способствует восстановлению активности больного и снижению риска хронизации боли. В острый период необходимо рекомендовать больному ограничить физические нагрузки, избегать подъема тяжестей, длительного пребывания в сидячем или лежащем положении. При неспецифической боли в спине нет необходимости в соблюдении постельного режима. Небольшая физическая нагрузка не опасна, более того, даже полезна, так как ранняя двигательная активность способствует улучшению трофики тканей и выздоровлению.

В соответствии с современными рекомендациями при острой неспецифической БНС лечение рекомендуется начинать с парацетамола. Однако у многих пациентов этот анальгетик не обеспечивает адекватного обезболивания, поэтому основу терапии БНС составляют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Следует отметить, что не все НПВП и анальгетики обладают одинаковой активностью в устранении боли. Так, на моделях облегчения боли при хирургическом вмешательстве, а именно при экстракции зуба, ученые из Оксфордской группы по изучению боли продемонстрировали, что такие препараты, как декскетопрофен, значительно эффективнее парацетамола и ацетилсалициловой кислоты, о чем свидетельствовал меньший показатель NNT (количество пациентов, которым необходимо назначить препарат для облегчения боли не менее чем на 50%).

Декскетопрофен — производное пропионовой кислоты — является S-изомером, выделенным из кетопрофена (рацемической смеси S- и R-изомеров). Препарат доступен в таблетках по 25 мг (Дексалгин) и в инъекционной форме для внутримышечного или внутривенного введения (Дексалгин Инъект). В исследованиях Saegabaza (1997) и Sabre (1998) было продемонстрировано, что по сравнению с рацемической смесью декскетопрофен (правовращающий стереоизомер) в 7 раз сильнее ингибирует ЦОГ. Декскетопрофен, назначаемый даже в субанальгетических дозах, может потенцировать действие опиоидных анальгетиков. Важной отличительной характеристикой декскетопрофена является его способность подавлять так называемый феномен взвинчивания (wind-up), который, предположительно, играет важную роль при хронической неспецифической БНС.

В случае препаратов декскетопрофена большое значение имеет лекарственная форма, особенно при использовании трометамоловой соли с целью быстрой абсорбции. У здоровых добровольцев всасывание декскетопрофена из капсул, содержащих декскетопрофен трометамол, происходило аналогично таковому кетопрофена, в то время как степень абсорбции декскетопрофена в виде свободной кислоты была значительно ниже по сравнению с соответствующим показателем для кетопрофена. Декскетопрофен трометамол характеризовался наибольшей скоростью всасывания, наибольшей максимальной концентрацией в плазме и наиболее коротким периодом времени до ее достижения; скорость абсорбции кетопрофена была средней, а декскетопрофена в виде свободной кислоты — самой низкой. После приема повторных доз декскетопрофена трометамола фармакокинетические параметры были такими же, как и при назначении однократной дозы, что свидетельствует об отсутствии кумуляции препарата. Пища замедляет всасывание декскетопрофена, даже если он используется в виде трометамоловой соли.

В лечении БНС хорошо себя зарекомендовал диклофенак — производное аминифенилуксусной кислоты с мощными противовоспалительными, анальгетическими и антипиретическими свойствами, проявляющимися посредством ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) со значительно более высокой аффинностью к конститутивной форме этого фермента (ЦОГ-1), чем к индуцибельной форме (ЦОГ-2). По сравнению с ибупрофеном и напроксеном диклофенак в меньшей степени ингибирует ЦОГ-1, в связи с чем он реже вызывает поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Селективность в отношении ЦОГ-2 у диклофенака меньше, чем у эторикоксиба и рофекоксиба, что обуславливает более низкий риск сердечно-сосудистых осложнений. Такой сбалансированный эффект диклофенака обеспечивает высокую терапевтическую активность при хорошей переносимости лечения.

Помимо ингибирования простагландинов, выявлены и другие механизмы действия диклофенака. В экспериментальном исследовании было показано, что диклофенак натрия может в значительной мере сдерживать миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. В определенной степени диклофенак натрия может влиять и на баланс цитокинов, снижая концентрацию интерлейкина-6 и повышая содержание интерлейкина-10. Такое изменение соотношения этих продуктов благоприятствует замедлению секреции противовоспалительных факторов. Уменьшение выработки свободных кислородных радикалов, происходящее под влиянием диклофенака натрия, также может способствовать снижению активности воспалительного процесса и ограничению его повреждающего действия на ткани.

Наряду с выраженной противовоспалительной активностью диклофенак натрия обладает мощным анальгетическим потенциалом, не связанным с его влиянием на воспаление. Он оказывает комплексное воздействие на различные механизмы восприятия болевых ощущений, обеспечивая эффективное подавление болевого синдрома различной этиологии. Препарат проявляет как центральное, так и периферическое антиноцицептивное действие.

Центральная анальгетическая активность диклофенака натрия опосредована опиоидными рецепторами, о чем свидетельствует то, что этот эффект блокируется налоксоном. Он, по-видимому, связан с влиянием диклофенака натрия на обмен триптофана. После введения препарата в головном мозге значительно повышается концентрация метаболитов триптофана, способных уменьшать интенсивность болевых ощущений.

У пациентов с БНС диклофенак может применяться в форме таблеток 50 мг (Диклоберл), капсул с пролонгированным действием (Диклоберл ретард), в инъекционной форме для внутримышечного введения 75 мг / 3 мл (Диклоберл N75), а также в форме ректальных свечей

50 и 100 мг (Диклоберл суппозитории). При необходимости раствор для инъекций можно комбинировать с другими лекарственными формами препарата Диклоберл (например, с таблетками или суппозиториями) до максимальной суточной дозы 150 мг диклофенака натрия.

В качестве НПВП второй линии терапии БНС может быть назначен нимесулид (Нимесил, 100 мг гранулы для приготовления суспензии для перорального приема), позволяющий быстро достичь необходимого обезболивающего эффекта. Следует отметить, что терапевтическая эффективность нимесулида — преимущественно ингибитора ЦОГ-2 — обеспечивается не только за счет подавления ЦОГ-2, но и благодаря наличию ряда важных ЦОГ-независимых эффектов, что делает этот препарат уникальным представителем класса НПВП. В частности, в исследованиях было продемонстрировано, что нимесулид ингибирует хемотаксис и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов; подавляет продукцию свободных радикалов, фактора некроза опухоли и провоспалительных цитокинов; предотвращает апоптоз хондроцитов (хондропротекторное действие). Выраженная обезболивающая активность нимесулида, превышающая таковую многих НПВП, частично обеспечивается за счет влияния на центральные механизмы боли.

Также важны уникальные химические свойства нимесулида. Этот препарат характеризуется высоким значением константы диссоциации, в связи с чем оказывает менее выраженное повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ. Кроме того, фармакокинетика нимесулида (в отличие от таковой других НПВП) мало зависит от влияния таких факторов, как пол, возраст и характер питания.

Помимо более быстрого наступления обезболивающего эффекта, нимесулид также характеризуется длительным сохранением этого эффекта на высоком уровне. Долгосрочная эффективность нимесулида относительно уменьшения боли частично может объясняться способностью препарата накапливаться в синовиальной жидкости. Кроме того, нимесулид значительно снижает концентрацию субстанции P, играющей важную роль в физиологии боли, а также концентрацию провоспалительного медиатора интерлейкина-6. Эти эффекты у нимесулида выражены в достоверно большей степени, чем у целекоксиба.

При выборе НПВП для лечения БНС необходимо учитывать безопасность такой терапии для пациента. Побочные эффекты, среди которых в первую очередь следует опасаться ulcerации слизистой оболочки ЖКТ, чаще развиваются при наличии факторов риска. К последним относятся отягощенный анамнез, возраст старше 65 лет, одновременный прием кортикостероидов, курение, употребление алкоголя, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, нездоровое питание и др.

В целом НПВП следует назначать в наименьшей эффективной дозе в течение кратчайшего периода, необходимого для контроля симптомов. Для минимизации побочных эффектов и достижения максимального терапевтического эффекта важно дифференцированно подходить к назначению различных НПВП (как и одних и тех же НПВП в разных лекарственных формах) относительно приема пищи. Например, таблетки диклофенака (Диклоберл) желателно принимать перед едой, диклофенак в форме капсул (Диклоберл ретард) — во время приема пищи. Декскетопрофен в форме таблеток (Дексалгин) рекомендуется принимать не менее чем за 30 мин до еды, нимесулид (Нимесил) — после приема пищи.

При необходимости длительной терапии НПВП может быть целесообразным назначение гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы, мизопростол). У пациентов с артериальной гипертензией необходимо контролировать уровень артериального давления; у больных с бронхиальной астмой на фоне приема НПВП может развиваться обострение. У лиц с хроническими заболеваниями печени и почек рекомендуется периодический мониторинг печеночной и почечной функции соответственно. Наконец, перед назначением любого НПВП врач должен уточнить, принимает ли пациент какие-либо другие лекарства в связи с сопутствующими заболеваниями, чтобы избежать возможных осложнений вследствие лекарственных взаимодействий.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил Александр Грек



diclofenac natrium Диклоберл®

„Золотий” стандарт
проти запальної терапії!^{1,2}

Збалансований
інгібітор ЦОГ^{3*}

Достовірно вища
ефективність, ніж у
селективного
інгібітора ЦОГ-2
мелоксикама⁴

Показує однакову
гастроінтестинальну
переносимість в
порівнянні з
селективним
інгібітором ЦОГ-2
мелоксикамом⁵

Не впливає на
метаболізм
хряща^{6*}

Наявність
ін'єкційної форми,
таблеток,
ретардних капсул
та ректальних
свічок⁷

Можливість
індивідуального
підбору дози

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує
низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁸

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01A B05.

Склад:

Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Для лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної коліки, болю та набряку після травм і операцій (Диклоберл® N 75), тяжких нападів мігрені (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. Алергічні реакції (бронхоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровотворення незрозумілого походження. Гостра печинкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжка серцева недостатність. III тримістр вагітності. Проктит.

Спосіб застосування та дози. Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервал доз, що рекомендуються, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберла із різним вмістом діючої речовини. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках добову дозу Диклоберл® N 75 можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг. Диклоберл® супозиторії 100 мг – 1 раз на добу, супозиторії 50 мг – 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг – 1-3 рази на добу. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард: Берлін-Хемі АГ (Менаріні груп), Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

¹ Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jan;28(1):163-78.

² Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morion) data 2013. ATC3 M01A, (UN, molecules): Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

³ Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

⁴ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10):1142.

⁵ Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm.res.* 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

⁶ Biot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Mancourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

⁷ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

⁸ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guel M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.

* Дослідження "in-vitro".