

Эффективная терапия боли

Основным симптомом большинства заболеваний, в том числе ревматических, является боль. Практически для всех ревматических болезней характерна хроническая боль — болевой синдром разной степени интенсивности, возникающий в суставах или позвоночнике, имеющий длительное течение [1]. Среди лиц старше 18 лет хроническая боль встречается у каждого пятого человека [2]. Она является главной причиной нетрудоспособности и затрат органов здравоохранения, особенно у лиц среднего и пожилого возраста. Наиболее частыми причинами болей являются остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА), синдром болей в нижней части спины (БНЧС).

ОА встречается у 10—12% населения [3, 4]. Оценка его распространенности зависит от исходных параметров его определения, например, симптоматический или только рентгенологический ОА, но, принимая во внимание увеличение доли пожилых лиц практически во всех популяциях, распространенность и значение ОА будет существенно возрастать. Основной проблемой является снижение функциональной активности и инвалидизация больных ОА, что повышает экономические затраты на лечение, а также приводит к психологическим проблемам и социальной изоляции, особенно в старшей возрастной группе. Причиной снижения двигательной активности больных ОА является боль. Она также влияет на прогноз заболевания. Фактором риска развития функциональной недостаточности и рентгенологической прогрессии является исходный уровень боли в коленном суставе [5,6]. Следует учитывать, что каждый пациент воспринимает боль индивидуально, в зависимости от своего эмоционального состояния и социального статуса. Факторами риска развития болевого синдрома являются уровень физических нагрузок, а также тревожно-депрессивные состояния, особенно у женщин [7—9]. Уменьшение боли и улучшение функции суставов являются основными задачами лечения ОА, для решения которых применяют различные методы лечения [10, 11].

Большинство больных с манифестным ОА лечатся у врачей первичного звена. Медикаментозное лечение часто выходит на первый план, хотя на первых этапах часто используется нефармакологическое лечение (образование больных, лечебная физкультура и др.). Для купирования болевого синдрома 35—78% больных с ОА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [12—15].

НПВП оказывают анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие, поэтому их назначают при заболеваниях, сопровождающихся болевым синдромом и воспалением, в том числе при острых

и хронических процессах различного генеза (зубной боли, боли при поражении суставов, головной боли, послеоперационных болях и т.д.).

Одним из наиболее эффективных НПВП, который с успехом используется для кратковременного купирования боли различного генеза, является кеторолак (кеторол). Он обладает высокой биодоступностью, клинически значимый обезболивающий эффект наступает уже через 40—60 мин после перорального приема и через 30—40 мин после внутримышечного введения [16].

Для всех областей ургентной аналгезии, включая анестезиологическое пособие и купирование боли при острых травмах, доказан терапевтический потенциал кеторолака. По данным серии РКИ, при монотерапии кеторолаком его эффект сопоставим с небольшими дозами «жестких» опиоидов и является альтернативой применению последних при небольших хирургических операциях, болезненных лечебных и диагностических манипуляциях, а также патологических ситуациях, сопровождающихся выраженной острой болью (например, при желчной или почечной колике). При крупных хирургических вмешательствах использование кеторолака позволяет добиться снижения суммарной дозы наркотических анальгетиков, а следовательно, снизить риск развития опиоид-ассоциированных осложнений. В целом кеторолак так же или даже более эффективен, чем другие НПВП, используемые для кратковременного обезболивания [16—21].

Имеются данные, свидетельствующие о преимуществе кеторолака по сравнению с другими НПВП, используемыми для ургентного обезболивания. Так, Olmedo M. и сопр. (2001) провели двойное слепое исследование, оценивая обезболивание у 150 больных с послеоперационной зубной болью. В ходе исследования было продемонстрировано, что при пероральном приеме в дозе 10 мг и 20 мг кеторолак был достоверно более эффективен, чем кетопрофен 50 мг [22]. В исследовании Toscani F. и сопр. было показано, что пероральный прием кеторолака по 10 мг через 6 часов онкологическими больными (n=100) был столь же эффективен, как прием диклофенака 50 мг через 8 часов, однако в группе кеторолака позднее возникла потребность в дополнительном обезболивании [23]. По данным Morrow B., у больных после артроскопии (n=71) в/м введение 30 мг кеторолака обеспечивало более эффективное обезболивание, чем 75 мг диклофенака. Так, среди больных, получавших кеторолак, потребность в применении наркотиков в послеоперационном периоде возникла лишь у одного больного, тогда как на фоне приема диклофенака — у 6 [24].

В России многие врачи до сих пор используют для ургентного обезбоживания метамизол (анальгин), применение которого эффективно, но небезопасно, прежде всего из-за риска развития непредсказуемых и тяжелых гематологических осложнений. Поэтому большой интерес представляют исследования эффективности кеторолака по сравнению с метамизолом. Исходя из имеющихся данных можно сделать вывод, что кеторолак в различных клинических ситуациях и при разных способах введения демонстрирует сходную или несколько более высокую анальгетическую активность. Так, в двойном слепом исследовании, проведенном Martin Carrasco С. и сотр. (1993), была показана одинаковая эффективность в/в введения 2,5 г метамизола в комбинации со спазмолитиком и 30 мг кеторолака трометамина при острой почечной колике [25]. При в/м введении у больных в первые 48 часов после пластических операций эффект от введения кеторолака (30 мг через 8 часов) был равен действию метамизола (2000 мг через 8 часов), что было показано в объемном (n=100) двойном слепом исследовании Martin-Bertlin S. и сотр. Более того, число больных, оценивающих эффективность обезбоживания как «очень хорошее» при использовании кеторолака, было выше (52 и 48% соответственно) [26]. В исследовании Gonzalez-Garcia С. и сотр. было показано, что эти препараты обладают сходным обезбоживающим действием так же и при пероральном приеме [27].

В настоящее время в нашей стране накоплен достаточно большой опыт применения кеторолака в качестве анальгетика при болевых синдромах различного генеза. В ходе проведения открытых исследований была подтверждена эффективность этого препарата для терапии послеоперационной боли. Так, Прахье В.Г. (1998) на группе из 20 больных показал, что при проведении лапароскопической холецистэктомии введение кеторолака в схему анестезиологического обеспечения (болюсное введение 30—60 мг препарата непосредственно перед вмешательством) позволяло не только существенно улучшить качество обезбоживания, но и значительно снизить дозу дополнительного опиоидного анальгетика [28]. Цель исследования, проведенного Лебедевой Р.Н. и сотр., заключалась в оценке действия различных схем комплексной анальгетической терапии, в основе которой было использование кеторолака. 95 больных получали препарат «по требованию» (суточная доза до 120 мг) или «планово» (по 30 мг 3—4 раза в день), в комбинации с наркотическими анальгетиками. Эффективность первой схемы оказалась ниже — «хороший» (по субъективному мнению больных) уровень анальгезии был достигнут у 57% и 91% соответственно [29]. Интересные данные были представлены Блатенко Е.М. и Толстых Г.Н., показавших, что после различных хирургических вмешательств у 100 больных, получавших кеторолак в качестве монотерапии, уровень обезбоживания оказался достаточным у 79% [30].

В масштабном сравнительном исследовании эффективности кеторолака и метамизола, проведенном Меладзе З.А. и сотр., участвовали 320 больных после амбулаторных стоматологических операций, которые в течение 2—5 дней получали кеторолак 30 мг 2 раза в день или метамизол (анальгин) 500 мг 4 раза в день. Эффективность кеторолака как «хорошую» оценили 97% больных, в то время как лишь 13% дали такую же оценку препарату сравнения [31]. Существенные преимущества кеторолака по сравнению с метамизолом, назначавшихся в ургентных терапевтических ситуациях, также показаны в работе Верткина А.Л. и сотр. В частности, был показан эффект препарата в отношении уровня обезбоживания, скорости наступления и стойкости анальгетического эффекта [32].

Известно, что применение НПВП может привести к развитию различных побочных реакций, особенно у больных пожилого возраста, имеющих множественные сопутствующие заболевания. Поэтому в последнее время основное внимание уделяется проблемам безопасности НПВП и разработке рекомендаций по их рациональному применению.

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, системы органов кровообращения являются наиболее частыми нежелательными эффектами применения НПВП. Они относятся к класс-специфическим и связаны с подавлением активности «физиологического» изомера ЦОГ (ЦОГ-1). «НПВП-гастропатия», под которой подразумевается видимое повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, возникающее вследствие негативного системного влияния НПВП, с развитием эрозий, язв и их осложнений — желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), перфорации язвы и нарушением проходимости ЖКТ имеет наибольшее клиническое значение. Учитывая широкое применение НПВП, это является серьезной медицинской и социальной проблемой. Например, в США нежелательные явления со стороны ЖКТ при приеме НПВП ежегодно приводят к 100 000 госпитализаций и 15 000 смертей, причем около 10—15% госпитализаций вызваны кровотечением из верхних отделов ЖКТ [33]. Язвенное поражение слизистой желудка и 12-перстной кишки встречается приблизительно у 20% больных, принимающих НПВП, причем часто язвы не проявляются клинически, а примерно у 50% больных нет корреляции между повреждением слизистой ЖКТ, определяемым эндоскопически и клиническими симптомами поражения [33]. При длительной терапии и высоких дозах НПВП чаще встречаются побочные эффекты со стороны ЖКТ. У больных с факторами риска, к которым относятся пожилой возраст (старше 65 лет), высокая доза НПВП, связанное с приемом НПВП поражение ЖКТ или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в анамнезе, одновременный прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов или нескольких НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты),

возникает преимущественно НПВП-гастропатия. В существующих рекомендациях по применению НПВП [34] подчеркивается, что при наличии у больного 1 или 2-х факторов риска для профилактики НПВП-индуцированных язв следует добавлять ингибиторы протонной помпы, а не H₂-блокаторы или антациды, поскольку они не эффективны. Значительно уменьшить частоту нежелательных явлений со стороны ЖКТ позволяет использование селективных ЦОГ-2 ингибиторов (с-НПВП).

Прием кеторолака, по данным популяционных исследований, ассоциируется с более высоким риском желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с другими НПВП. Однако в ходе масштабного РКИ, в котором изучалась безопасность кратковременного приема этого препарата, а также диклофенака и кетопрофена у 11 245 больных после крупных хирургических операций, на фоне приема кеторолака не было зарегистрировано ни одного эпизода кровотечения из ЖКТ. В то же время на фоне приема препаратов сравнения было отмечено 4 таких осложнения [35].

При длительном проведении анальгетической терапии наиболее рациональным методом профилактики НПВП-гастропатии является использование селективных НПВП (с-НПВП). В настоящее время доказано, что на фоне приема этих препаратов, по сравнению с традиционными НПВП, значительно реже возникает патология ЖКТ. Поэтому при наличии у больного факторов риска развития НПВП-гастропатии следует назначать именно с-НПВП.

В России из этой группы препаратов наиболее широко применяют нимесулид, обладающий преимущественной селективностью к ЦОГ-2. Нимесулид имеет оригинальную структуру, представляющую собой 4-нитро-2-феноксиметан-сульфонанилид, обладает высокой липофильностью и, в отличие от других НПВП, оказывает невыраженное раздражающее действие на слизистую желудка. Препарат быстро адсорбируется при приеме внутрь. Через 30 минут его концентрация в плазме достигает 25–80% от максимальной, обуславливая начало анальгетического действия. Пиковая концентрация достигается через 1,5–2,8 часов после первого приема препарата [36]. Препарат хорошо связывается с альбумином плазмы, накапливается в очагах воспаления и в синовиальной жидкости. Механизм действия нимесулида заключается в селективном ингибировании ЦОГ-2, превышающем ингибицию ЦОГ-1 в 5–20 раз. Описаны и ЦОГ-независимые эффекты препарата, связанные с его способностью блокировать синтез провоспалительных цитокинов, фосфодиэстеразы IV, приводя к снижению активности макрофагов и нейтрофилов, подавлять активность металлопротеаз, оказывать антигистаминное действие.

В многочисленных многоцентровых исследованиях было доказано выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие нимесулида. Нами было

проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата найз в сравнении с препаратом ибупрофен у 40 амбулаторных пациентов с ОА и остеопорозом (ОП) с болями в нижней части спины (БНЧС) в течение 2 недель. В исследование были включены женщины в возрасте 47–74 лет, страдающие ОА коленных суставов и регулярно принимающие НПВП в течение 30 дней за последние 3 месяца. Достоверное уменьшение показателей, боли в коленных суставах, скованности и суммарного индекса WOMAC в обеих группах больных было отмечено через 2 недели терапии. Найз оказался эффективнее ибупрофена по влиянию на БНЧС и функцию позвоночника по индексу Освестри: в конце лечения наблюдалось достоверное улучшение таких показателей, как интенсивность боли в спине, самообслуживание, подъем тяжестей, ходьба, боль в положении стоя, боль в положении сидя, боль во время сна. Улучшение состояния наблюдалось у 18 больных через неделю после начала лечения найзом, а недостаточный эффект был зафиксирован только у 2 пациентов, в то время как на фоне терапии ибупрофеном улучшение было у 10 человек и еще у 10 больных эффекта от проводимой терапии не было. В конце исследования было отмечено улучшение состояния, оцениваемое и врачом и пациентом, у 90% больных, принимавших найз, и только у 65%, лечившихся ибупрофеном. На фоне лечения найзом по сравнению с ибупрофеном реже наблюдались нежелательные явления (15 и 25% соответственно). Таким образом, наше исследование подтвердило высокую эффективность, более быстрое наступление анальгетического эффекта и хорошую переносимость нимесулида (найза) по сравнению с ибупрофеном у больных с БНЧС и ОА.

Можно сделать вывод, что уменьшение боли у пациентов с различными ревматическими заболеваниями требует назначения НПВП с выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью и высокими показателями безопасности.

Препаратом выбора для кратковременного лечения интенсивной боли является кеторолак, который может быть использован по показаниям в виде внутримышечных инъекций, в том числе и у больных ОА.

Перспективным препаратом для терапии хронической боли является современный селективный ингибитор ЦОГ-2, обладающий сочетанием высокой эффективности и хорошей переносимости. При этом нимесулид, оказывающий выраженное анальгетическое действие, можно использовать не только при ревматических заболеваниях, но и при многих других патологических состояниях, сопровождающихся выраженной болью.



Список литературы вы можете запросить в редакции.