

Современные возможности терапии острых болевых синдромов

В.В. Алексеев

В статье изложены общие принципы терапии болевых синдромов, основной целью которой является быстрое и надежное достижение терапевтического эффекта. Дана характеристика анальгетиков первого ряда – нестероидных противовоспалительных препаратов. Показаны преимущества применения одного из наиболее мощных ингибиторов циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2 лорноксикама (Ксефокам), а также стандартной комбинации витаминов группы В (Нейробион) в сочетании с Ксефокамом при лечении болевых синдромов.

Ключевые слова: острые болевые синдромы, нестероидные противовоспалительные препараты, комплекс витаминов группы В, комбинированная терапия, Ксефокам, Нейробион.

Проблема боли занимает одно из ведущих мест в современной медицине и является предметом мультидисциплинарных исследований. В настоящее время проводится интенсивное изучение боли как с точки зрения понимания механизмов ее формирования, так и с точки зрения терапевтических подходов к коррекции. Очевидно, что боль не только симптом большинства заболеваний, но и сложный психофизиологический феномен, вовлекающий механизмы регуляции и формирования эмоций, моторных, вегетативных и гуморальных проявлений. Возникновение боли обусловлено сложным взаимодействием периферических и центральных нейрофизиологических механизмов конвергенции, суммации, соотношения ноцицептивных и антиноцицептивных афферентных сигналов, происходящих на различных уровнях центральной нервной системы (ЦНС).

Таким образом, в нормальных условиях существуют гармоничные взаимоотношения между ноцицептивной и антиноцицептивной системами, которые нарушаются за счет либо дополнительной активации ноцицептивной системы, либо недостаточной функции антиноцицептивной системы. Эти взаимоотношения могут изменяться в зависимости от характера и глубины периферического тканевого повреждения, и с точки зрения временной характеристики их можно рубрифицировать на:

- острую боль – необходимый биологический приспособительный сигнал о возможном (в случае наличия болевого опыта), начинающемся или уже произошедшем повреждении. Развитие острой боли связано, как правило, с вполне определенными болевыми раздражениями поверхностных или глубоких тканей и внутренних органов или с нарушением функции гладкой мускулатуры внутренних органов без повреждения тканей;

- хроническую боль – состояние, практически всегда требующее медицинского пособия и характеризующееся возможностью существования ощущения боли, продолжающегося после заживления поврежденных тканей.

Если острая боль всегда симптом, то хроническая боль может становиться по существу самостоятельной болезнью. Понятно, что адекватная терапия острой боли может предотвратить ее хронизацию, кроме редких случаев, когда хронизация болевого синдрома становится частью структуры личности и отражает одну из патологических форм адаптации.

В основе временной трансформации боли из острой в хроническую лежат определенные патофизиологические механизмы, развитию которых должна препятствовать адекватная терапия острого периода.

Общие принципы терапии болевых синдромов предусматривают определение и устранение источника или причины, вызвавшей боль, определение степени вовлечения различных отделов нервной системы в формирование болевого ощущения и снятие или подавление самой боли. С этой целью проводят клиническую оценку состояния нейрофизиологических, патофизиологических и психологических компонентов боли с последующим воздействием на все уровни организации этой системы: осуществляется устранение источника боли и восстановление поврежденных тканей; воздействие на периферические компоненты боли – соматические (устранение воспаления, отека и др.) и нейрохимические стимуляторы болевых рецепторов; торможение проведения болевой импульсации по периферическим нервам; воздействие на процессы, происходящие в задних рогах спинного мозга; активация нисходящих ингибирующих воздействий; воздействие на психологические и эмоциональные компоненты боли.

Совокупное влияние на все уровни организации болевой системы в терапии боли как симптома независимо от ее происхождения практически невозможно из-за риска полипрагмазии, а также вследствие того, что в каждом конкретном случае вовлечение периферических и централь-

Валерий Владимирович Алексеев – профессор, кафедра нервных болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

ных механизмов различается. С точки зрения патофизиологической последовательности и глубины таких изменений выделяют ноцицептивную, невропатическую и психогенную боль. Есть основания полагать, что формирование типов боли, достигающих психогенного варианта, последовательно проходит перечисленные этапы, длительность, глубина и проявления которых в каждом конкретном случае значительно варьируют. Поэтому во всех случаях целесообразно основной акцент делать на терапию острой боли, даже если она служит проявлением рецидивирующего течения нарушения (вариантом хронической боли).

Скорость развития и специфичность такой клинической картины острой боли определяются длительностью влияния травмирующего агента на психическую и соматическую сферы, уровнем и объемом вовлечения в процессы передачи боли различных соматических и/или висцеральных систем, конституциональными особенностями, различиями в соответствующем двигательном стереотипе.

Разные пациенты по-разному ощущают боль, вызванную одними и теми же конкретными повреждениями. Эти отличия частично являются результатом генетических различий между людьми, но могут объясняться и психофизиологическими модулирующими факторами. Психологические факторы часто играют наиболее важную роль в субъективных реакциях пациента, преувеличении или преуменьшении значимости боли. Эти факторы включают в себя чувства страха и тревоги, степень самоконтроля пациентом боли и болезни, степень психосоциальной изоляции и бездействия, качество социальной поддержки и, наконец, знание пациентом признаков реакций на боль, причин, ее вызвавших, ее значения и последствий. Кроме того, определенную роль могут играть депрессивные реакции, особенно если боль наступает эпизодически, как результат протекающего хронического заболевания.

За исключением профилактики боли, врачу практически всегда приходится иметь дело с развившимися проявлениями боли – эмоциями и болевым поведением. Это означает, что эффективность диагностики (и, соответственно, вмешательства) определяется не только умением выявлять этиопатогенетические механизмы соматического (или психического) состояния, сопровождающегося или проявляющегося болью, но и умением увидеть за этими проявлениями проблемы ограничения или изменения привычной жизни пациента. Учитывая это, диагноз и выбор адекватного терапевтического подхода к лечению боли остаются вне поля глобальной стандартизации и становятся показателями индивидуальных способностей врача как клинициста.

Кардинальной ошибкой в лечении боли является сведение всех терапевтических альтернатив к приему анальгетика. Это относится к лечению всех без исключения “амбулаторных” болевых синдромов, таких как головная боль, поясничная боль, абдоминалгия, кардиалгия (стенокардия) и даже таких как герпетическая невралгия, тригеминалгия, ожоговая боль. Как это ни парадоксально, но врачи

очень часто забывают, что лечение (самолечение) любой боли начинается с нефармакологической коррекции состояния. При этом способы самолечения, по-видимому, традиционны и специфичны для каждой семьи. Анамнестическое исследование таких подходов может дать очень много диагностической информации и предопределить выбор возможного терапевтического направления, в первую очередь психологической коррекции, психологической адаптации (и иных стресскупирующих мероприятий).

В ходе лечения, вне зависимости от осознания этого пациентом или врачом, всегда присутствуют опосредующие психологические факторы. Они могут быть проигнорированы, а вместе с тем их действие на процесс купирования боли может быть весьма значительным и ими можно с успехом управлять, чтобы добиться максимального эффекта. Наиболее широко используемые методы, начиная с внимательного выслушивания жалоб, позволяют увеличить чувство контроля боли у пациента, обеспечивая психологическую поддержку, помогают больному расслабиться или видоизменить познавательную активность.

Несмотря на то что существуют достаточно эффективные немедикаментозные подходы к обезболиванию, оптимальный подход предусматривает медикаментозную терапию в качестве основного лечебного фактора. Однако при этом следует признать, что в таком случае главной задачей становится избавление пациента от боли с минимальными побочными эффектами, вызываемыми приемом препаратов.

Лечебные мероприятия по купированию острой боли прежде всего должны учитывать выраженность болевого синдрома и его витальную значимость для состояния пациента. Следовательно, основной целью должно стать быстрое и надежное достижение терапевтического эффекта. Учитывая потенциально короткую продолжительность лечения и вполне определенную мишень воздействия, выбор лекарственного средства всегда должен базироваться в первую очередь на гарантиях терапевтического эффекта. В то же время, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, лекарственную терапию боли, имеющей тенденцию к хронизации, следует проводить поэтапно, в соответствии с тем, насколько выраженным является страдание пациента и насколько оно влияет на его качество жизни. В связи с этим разработка рациональной фармакотерапии боли должна осуществляться с учетом потенциальной анальгетической эффективности отдельных лекарственных средств либо возможности поэтапного расширения терапевтической активности.

Разнообразные вспомогательные препараты, так называемые адьюванты, коанальгетики (миорелаксанты, антиконвульсанты, антидепрессанты) могут быть использованы в лечении тех видов боли, при которых обычные анальгетики оказывают слабое или частичное действие. Эти препараты могут применяться на любой стадии. Предпочтение следует отдавать пероральному введению препарата, поскольку это наиболее простой, наиболее эффек-

тивный и наименее болезненный путь введения для большинства пациентов. Ректальный, подкожный, внутримышечный и внутривенный способы введения практически всегда служат альтернативой пероральному применению. В то же время нужно учитывать и результаты метаанализов исследований по сравнительной анальгетической активности существующих лекарственных средств, которые показывают, что популярность препарата далеко не всегда ассоциируется с лучшей противовоспалительной активностью [1].

Подходы к лечению острого болевого синдрома включают различные методы – от использования целого перечня препаратов (простые или комбинированные анальгетики) до оперативного вмешательства. Анальгетиками первого ряда в этом перечне являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). К анальгетикам второго ряда относят миорелаксанты, антидепрессанты, антиконвульсанты и др. [2].

Нестероидные противовоспалительные препараты – наиболее часто применяемые в практической медицине лекарственные средства. Препараты этой группы регулярно используют в своей работе более 80% врачей различных специальностей [3]. Нестероидные противовоспалительные препараты представляют собой гетерогенную группу, в которую входит не менее 100 веществ, относящихся к нескольким основным химическим группам (производные салициловой, индоловой, пропионовой, гетероарилуксусной, эноликоновой кислот). Однако химическая классификация мало полезна для прогнозирования как клинической эффективности, так и выраженности различных побочных эффектов препаратов. Непрерывающиеся исследования в области синтеза новых НПВП связаны именно с неудовлетворенностью критерием отношения риск/польза при их применении. В целом количество пациентов, у которых отмечаются побочные эффекты, достигает 25%, а примерно у 5% пациентов могут развиваться опасные для жизни осложнения [4]. Закономерность их появления обусловлена механизмом действия НПВП.

Механизм действия НПВП состоит в ингибировании циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты, которая является предшественником простагландинов, простациклинов и тромбоксанов [5]. В настоящее время изучены две формы ЦОГ: ЦОГ-1 – структурный, конституциональный – “физиологический” фермент, регулирующий продукцию простагландина E_2 , простациклина, тромбоксана A_2 , которые отвечают за защитные свойства слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нормальную функцию почек, агрегацию тромбоцитов; ЦОГ-2 – “патологический” фермент, он катализирует синтез простагландинов, участвующих в воспалительном процессе [4].

Так как большинство НПВП подавляют, как правило, и ЦОГ-1 и ЦОГ-2, то развитие гастропатий, а также нарушение функции почек и агрегации тромбоцитов являются запрограммированным фармакологическим эффектом этих препаратов.

Существует достоверная связь между приемом НПВП и развитием патологии верхних отделов ЖКТ: геморрагий, эрозий, язв желудка (гастропатий), а также эзофагопатий и дуоденопатий, что проявляется болями или ощущением тяжести в эпигастриальной области, тошнотой, иногда рвотой, изжогой, дисфагией, метеоризмом, диареей и др. Возможно бессимптомное течение гастропатий, в связи с чем увеличивается риск развития таких серьезных осложнений, как кровотечение и перфорация, нередко ведущих к летальному исходу. Кроме того, длительный прием НПВП вызывает энтеропатии и колонопатии с последующим развитием железодефицитной анемии и гипохромной микроцитозной анемии. Гастроэнтерологические побочные эффекты НПВП условно подразделяют на несколько основных категорий: симптоматические (такие, как тошнота, рвота, диарея или запоры, боли в животе, изжога); НПВП-гастропатии (эрозии и язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, в том числе перфоративные и сопровождающиеся кровотечениями); поражения кишечника. В то время как побочные эффекты наблюдаются в среднем у 30–40% больных и зачастую служат причиной отказа от дальнейшего лечения, их частота слабо коррелирует с более тяжелыми осложнениями [4]. По частоте развития указанных побочных эффектов все неселективные НПВП стоят приблизительно на одном уровне [6]. Факторами риска развития патологии со стороны ЖКТ на фоне приема НПВП являются: возраст старше 65 лет; патология ЖКТ в анамнезе; сопутствующие заболевания (застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, печеночная недостаточность); прием диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антикоагулянтов; использование высоких доз или одновременный прием нескольких НПВП (кроме низких доз ацетилсалициловой кислоты), глюкокортикостероидов, НПВП с длительным периодом полувыведения и неселективных в отношении изоформ ЦОГ.

Установлено, что селективное ингибирование ЦОГ-2 оказывает незначительный эффект при острой боли. В то же время концентрация ЦОГ-1 при острой боли увеличивается в 3–4 раза, поэтому для анальгетического эффекта может иметь значение ингибирование и этого изофермента. Таким образом, оптимальным сочетанием анальгетического и противовоспалительного эффекта обладают препараты, ингибирующие как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2 [7].

Одним из наиболее мощных ингибиторов обоих изоферментов является Ксефокам (лорноксикам). Эта способность Ксефокама в 100–200 раз превышает таковую у эталонных НПВП, например у диклофенака и пироксикама. При этом соотношение ингибиторной активности Ксефокама относительно ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (мера селективности) занимает срединное положение по сравнению с аналогичными показателями других НПВП, что и обеспечивает баланс анальгетической и противовоспалительной активности препарата. Ксефокам угнетает высвобождение свободных радикалов кислорода из активированных лейкоци-

тов, что усиливает его анальгетическую и противовоспалительную активность [7].

Ксефокам принадлежит к оксикамовому ряду НПВП. Он характеризуется высокой биодоступностью и достаточно коротким временем элиминации, что позволяет с успехом использовать его для ургентного обезболивания. Результа-

ты серии хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований подтвердили эффективность применения Ксефокама (его инъекционной формы) для периоперационного обезболивания как при минимальных хирургических вмешательствах, так и при серьезных ортопедических операциях и полостной хирургии.

При этом анальгетический потенциал Ксефокама в сравнении с другими НПВП можно представить следующим образом по убыванию анальгетической активности НПВП: лорноксикам > кеторолак > диклофенак > индометацин > ибупрофен > ацетилсалициловая кислота > кетопрофен. По эффективности он равен или превосходит «мягкие» опиоиды, сопоставим с «жесткими» наркотическими препаратами в небольших дозах и оказывает доказанное опиоидсберегающее действие [8, 9].

Обезболивающий эффект Ксефокама отчасти связан с его влиянием на ЦНС. Это подтверждается тем, что внутривенное введение лорноксикама (Ксефокама) пациентам с болями в пояснице повышало уровень эндоргина при одновременном улучшении состояния. Активация системы нейропептидных опиоидов может быть одним из путей реализации анальгетического эффекта Ксефокама. По анальгетическому эффекту 8 мг Ксефокама приравнивается к 20 мг морфина, при этом он не оказывает опиоидоподобного действия на ЦНС и не вызывает лекарственной зависимости [7].

Ксефокам практически весь (на 99%) связывается с белками плазмы, тем не менее он активно проникает в суставные полости, где длительное время (10–12 ч) сохраняется в достаточной терапевтической концентрации, даже когда в плазме его концентрация снижается. Это позволяет принимать препарат всего лишь 2 раза в день. Благодаря короткому периоду полувыведения из плазмы крови (примерно 4 ч) прием препарата сопровождается меньшей

ксефокам
лорноксикам

Боль ► в ноль!

НЕЙРОБИОН

B1

B12

B6



КСЕФОКАМ + НЕЙРОБИОН: НАДЕЖНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

Ксефокам: рег. уд. П N014845/01 от 16.10.2009, ЛС-000323 от 05.05.2010, П N011189 от 12.09.2011. **Нейробийон:** рег. уд. ЛС-001540 от 26.09.2011, ЛСР-004589/08 от 17.06.2008.

Сокращенная информация по назначению препарата Ксефокам/Ксефокам Ралид. МНН: лорноксикам. Показания к применению: кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения. Симптоматическая терапия ревматических заболеваний. Противопоказания: аллергия к лорноксикаму или к другим НПВС; нарушения свертываемости крови; состояние после операций, сопряженных с риском кровотечения; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения; выраженное нарушение функции печени; тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность; выраженная тромбоцитопения; желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг; тяжелая сердечная недостаточность и гиповолемия; период беременности и лактации; возраст до 18 лет. Побочные эффекты: боль в животе, диарея, тошнота, рвота, изжога, гастрит, эзофагит; эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ и/или кровотечения из ЖКТ; высыпания на коже, экзема; тромбоцитопения, увеличение времени кровотечения, анемия; развитие или усугубление сердечной недостаточности; повышение или снижение АД, сердцебиение, тахикардия; головокружение, головная боль; одышка, бронхоспазм, кашель, дисурия, острая почечная недостаточность; миалгия; конъюнктивит, нарушения зрения; бронхоспазм, крапивница. С осторожностью: язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, длительное использование НПВС, сахарный диабет, возраст старше 65 лет. Дозирование: рекомендуемая доза 8–16 мг/сут, поделенная на 2–3 приема.

Сокращенная информация по назначению препарата Нейробийон. МНН (или группировочное название): пиридоксин + тиамин + цианокобаламин. Показания к применению: в комплексной терапии заболеваний нервной системы различного происхождения: неалтергия тройничного нерва; парез лицевого нерва; болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (межреберная неалтергия, поясничный синдром, шейный синдром, синдром плечо-кисть, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника); лимфобла, ишиас. Противопоказания: повышенная чувствительность; возраст до 18 лет; наследственная непереносимость галактозы, фруктозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарно-изомальтазная недостаточность (таб.). Побочные эффекты: возможны аллергические реакции, которые преимущественно протекают в форме кожных проявлений. В отдельных случаях потливость, тахикардия, экзантема, затрудненное дыхание, анафилактический шок; акне, экзема и крапивница. Особые указания: при длительной терапии рекомендуется регулярно контролировать состояние пациента; раствор не следует вводить в/в. Дозирование: лечение целесообразно начинать с в/в введения 1 ампулы (3 мл) в сутки до снятия острых симптомов. После улучшения симптомов 1 амп. 2–3 р/нед в течение 2–3 нед. Для поддерживающей терапии, для профилактики рецидива или продолжения курса лечения по 1 таб. 3 р/нед.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: Россия, 119048 Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625
www.xefocam.ru, www.takeda.com.ru, www.neurobion.ru

Информация для специалистов здравоохранения.
Дата выпуска рекламы: январь 2013.



выраженностью побочных эффектов, так как в промежутки времени между введениями доз возможно восстановление протекторных физиологических уровней простагландинов, необходимых для защиты слизистой желудка и поддержания нормального кровотока в почках [10, 11].

Ксефокам полностью метаболизируется в печени под действием цитохрома Р450 с образованием фармакологически неактивных метаболитов, при этом 1/3 его неактивных метаболитов выводится почками, а 2/3 – печенью и кишечником. Такой двойной путь экскреции снижает нагрузку на эти органы и улучшает переносимость Ксефокама. После многократного введения Ксефокама не наблюдается кумуляция его в плазме, что снижает риск побочных эффектов по сравнению с таковым у НПВП, имеющих более длительный период полувыведения. Фармакокинетика Ксефокама примерно одинакова у пожилых людей и лиц молодого или зрелого возраста, поэтому не требуется какой-либо коррекции дозы препарата у пожилых.

В проведенных исследованиях выявлено быстрое, линейно зависящее от дозы и почти полное всасывание Ксефокама после его перорального и внутримышечного введения. Пероральный прием препарата в дозах от 4 до 16 мг биологически эквивалентен внутривенному введению этих же доз.

Пероральный прием Ксефокама после стандартного завтрака сопровождался уменьшением абсорбции лорноксикама, о чем свидетельствовало приблизительно 15% уменьшение величины АUC и увеличение T_{max} от 1,5 до 2,3 ч. Однако такое влияние пищи на всасывание не считается клинически значимым, что позволяет принимать Ксефокам без связи с приемом пищи [10].

Важной составляющей в схемах комплексного консервативного лечения болевых синдромов в настоящее время стали инъекционные и таблетированные формы витаминов группы В. Результаты экспериментальных и клинических исследований подтвердили их противовоспалительный эффект при ноцицептивной и невропатической боли. В клинических исследованиях последних лет также установлена значимая эффективность комбинации НПВП и комплекса витаминов группы В в лечении наиболее распространенного болевого синдрома – боли в спине [12]. На достаточ-

но репрезентативной выборке (372 пациента) было показано, что комбинированная терапия НПВП с витаминами группы В позволила через 3 дня отказаться от дальнейшего лечения 46,5% пациентов ($p = 0,0005$), в то время как в группе, получавшей только НПВП, таких пациентов было значительно меньше – 29%. Схожие результаты были получены и российскими исследователями [13].

Во многих работах установлено, что при лечении боли комбинация витаминов В₁, В₆ и В₁₂ более эффективна, чем монотерапия каким-либо из этих соединений [13]. Было также показано, что рекомендуемая комбинация диапазона доз витаминов В₁, В₆ и В₁₂ не приводит к развитию нежелательных явлений. Подчеркивается, что, несмотря на существование различных точек зрения, в настоящее время использование витаминов группы В можно считать успешным методом лечения целого ряда болевых синдромов как при пероральном, так и при парентеральном применении [13]. Преимущества применения стандартной комбинации витаминов группы В (Нейробион) в сочетании с НПВП (Ксефокам) следующие: потенцирование и пролонгация эффектов НПВП, значительное снижение (в 1,5–2 раза) выраженности болевого синдрома в сравнении с показателями при использовании отдельных форм витаминов группы В. Это позволяет снизить дозу НПВП, добиться полного устранения боли за меньший период лечения и способствует значительному улучшению качества жизни пациентов.

Список литературы

1. Шухов В.С. // Рус. мед. журн. 2004. Т. 12. № 7. С. 437.
2. Shipton E.A. Pain Acute and Chronic. Oxford, 1999.
3. Henry D. et al. // Br. Med. J. 1996. V. 312. P. 1563.
4. Насонов Е.Л. // Consilium Medicum. 1999. Т. 1. № 5. С. 207.
5. Carr D.B., Goudas L.C. // Lancet. 1999. V. 353. P. 2051.
6. Астахова А.В. // Безопасность лекарств. 2000. № 1. С. 26.
7. Цурко В.В., Хитров А.Н. // Леч. врач. 2000. № 9. С. 30.
8. Каратеев А.Е. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М., 2009.
9. Алексеев В.В. // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 2. С. 27.
10. Авксентюк А.В. // Междунар. неврол. журн. 2005. № 3. С. 39.
11. Данилов А.Б., Гак С.Е. // Рус. мед. журн. 2011. Спец. вып. С. 37.
12. Mibielli M.A. et al. // Curr. Med. Res. Opin. 2009. V. 25. P. 2589.
13. Данилов А.Б. // Трудный пациент. 2010. № 12. С. 34. ●