

КЕТОПРОФЕН И ДИКЛОФЕНАК В ЛЕЧЕНИИ ДОРСАЛГИЙ

Проф. О. В. Воробьева, проф. Г. В. Ковров, Д.Л. Поздняков, Р. Б. Шаряпова

В терапии дорсопатий приоритетным является купирование острого болевого синдрома. Чем раньше начато лечение и быстрее достигнут значимый анальгетический эффект, тем меньше вероятность хронизации боли и лучше общий прогноз.

С позиций доказательной медицины золотым стандартом лечения патологических состояний, проявляющихся острой болью или острой болью с последующей хронизацией, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Фундаментальный механизм действия НПВП связан с ингибированием синтеза циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов (ПГ). Накопление ПГ коррелирует с развитием интенсивности гипералгезии. Однако ПГ не являются модераторами боли, они лишь повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам (повышение порога болевой чувствительности). Некоторые НПВП подавляют синтез ПГ очень сильно, другие слабо. При этом прямой связи между степенью подавления синтеза ПГ, с одной стороны, и анальгетической активностью, с другой, не выявлено.

В начале 90-х годов XX века было обнаружено существование двух изоформ ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), играющих различную роль в норме и при патологии. Изофермент ЦОГ-1 вырабатывается в организме в непрерывном режиме (конституционная форма) и отвечает за физиологические реакции (текучесть крови, тонус сосудов, состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, реабсорбция мочи, развитие плода). Напротив, ЦОГ-2 синтезируется только при воздействии патогенных факторов, приводящих к воспалительной реакции. Согласно современным исследованиям механизма действия НПВП, ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из ведущих механизмов противовоспалительной активности, а ЦОГ-1 — развития побочных эффектов.

Несмотря на многолетний опыт применения НПВП, при индивидуальном подборе препарата врач испытывает определенные трудности, связанные как с широким ассортиментом лекарственных препаратов, так и с существенными колебаниями эффективности одного и того же лекарственного средства у отдельных больных со сходной формой заболевания. Тем не менее, одним из главных ориентиров в выборе оптимального НПВП является индивидуальная интенсивность болевых ощущений и прогнозируемая длительность применения НПВП. Сравнительные исследования эффективности НПВП весьма многочисленны. Однако, в связи с дозозависимостью эффектов НПВП, применением их на различных клинических моделях, отсутствием единого стандарта оценки эффективности задача ранжирования НПВП по выраженности анальгетического эффекта крайне сложна. В целом для большинства препаратов этого класса прослеживается тенденция к преобладанию противовоспалительного эффекта при назначении высоких доз и анальгетического — при приеме низких.

Считается, что наиболее высокой анальгетической активностью после кеторолака обладают производные пропионовой кислоты (флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, напроксен). В свою очередь, среди производных пропионовой кислоты лидирующее положение по анальгетической активности занимает кетопрофен. Высокий анальгетический эффект кетопрофена обусловлен способностью: быстро проникать через гемато-энцефалический барьер благодаря высокой жирорастворимости; селективно блокировать NMDA-рецепторы; контролировать уровень нейротрансмиттеров (серотонина); уменьшать выработку субстанции P. Кетопрофен широко используется в качестве анальгетического препарата для лечения различных болевых синдромов [1].

Настоящее исследование посвящено сравнению анальгетического эффекта кетопрофена и диклофенака. Диклофенак считается лучшим препаратом по сочетанию выраженности противовоспалительного и болеутоляющего действия, поэтому рассматривается как «эталон» в ревматологии. Кетопрофен, уступая диклофенаку по противовоспалительному эффекту, превосходит его по анальгетическому. Учитывая механизм развития болевых синдромов, связанных с дорсопатиями, можно прогнозировать, что анальгетический эффект НПВП при данной патологии будет играть более существенную роль, чем противовоспалительный.

Целью настоящего исследования была сравнительная оценка анальгетической эффективности кетопрофена с диклофенаком при лечении острых болей в спине. В исследовании решались следующие задачи:

1. Сравнительная оценка мощности анальгетического действия кетопрофена и диклофенака.
2. Сравнительная оценка скорости наступления стойкого анальгетического эффекта кетопрофена и диклофенака.
3. Анализ побочных эффектов и осложнений при терапии кетопрофеном и диклофенаком.

Материал исследования

В зависимости от интенсивности болевого синдрома все пациенты были разделены на две группы. Интенсивность болевого синдрома считалась высокой, если болевой синдром ограничивал двигательные возможности пациентов.

Группу А составили 30 человек, имевших острые боли в спине высокой интенсивности, обусловленные вертеброгенными рефлекторными мышечно-тоническими синдромами (болевой синдром ограничивал двигательные возможности пациентов), лечившиеся стационарно.

Группу Б составили 20 человек, имевших острые боли в спине, обусловленные вертеброгенными рефлекторными мышечно-тоническими синдромами (болевой синдром не ограничивал двигательные возможности пациентов), лечившиеся амбулаторно.

Пациенты с выраженным болевым синдромом (группа А) получали инъекционную форму препарата. Пациенты группы Б использовали гелевую форму препарата местно в виде аппликаций.

Критерии включения были: острые боли в спине вертеброгенного происхождения, возраст от 18 до 60 лет, согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, применение каких-либо анальгетических средств в течение 14 дней до момента включения в исследование, нарушение функции почек и печени, непереносимость салицилатов, заболевания сердца, необходимость применения диуретиков и антикоагулянтов, дерматит.

Методы исследования

1. Клинико-неврологическое обследование.
2. Анализ интенсивности боли с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).
3. Многомерная оценка боли с использованием болевого опросника Мак-Гилла.

4. Оценка влияния боли на функционирование пациента — опросники качества жизни.

После проведения скрининговых исследований пациентам группы А случайным образом назначался кетопрофен либо диклофенак. В первые 5 дней лечения пациенты получали препарат в инъекционной форме (путь введения внутримышечный): кетопрофен в суточной дозе 100-200 мг (1-2 ампулы) по усмотрению лечащего врача или диклофенак в дозе 75-150 мг (1-2 ампулы) по усмотрению лечащего врача.

Затем пациенты получали препарат в течение последующих 14 дней или меньшим курсом при условии полного регресса болевого синдрома: кетопрофен в виде ректальных суппозиторий в суточной дозе 100-200 мг (1-2 суппозитории) или диклофенак в дозе 150 мг (3 таблетки).

Терапия проводилась на фоне традиционного лечения дорсалгий вертеброгенного генеза. После курса терапии проводилось повторное обследование с использованием вышеперечисленных методов, а также оценка интенсивности болевого синдрома на 3, 5, 7, 14, 19 день лечения.

Ответ на терапию мы оценивали как: положительный при субъективном отчете о полном исчезновении боли или уменьшении боли на 75% и более по ВАШ и полном восстановлении двигательной активности; умеренный — при уменьшении боли на 75-50% по ВАШ при полном или значительном восстановлении двигательной активности (остаточное ограничение менее 25% от полного объема); неудовлетворительный (неэффективный) — при сохранении болевого синдрома, его усилении или уменьшении менее чем на 50% от исходного уровня по ВАШ.

После проведения скрининговых исследований пациентам группы Б случайным образом назначался кетопрофен либо диклофенак. В течение 14 дней или менее, в случае стойкого купирования болевого синдрома, они получали локальные аппликации с препаратом. Больные наблюдались амбулаторно. Терапия проводилась на фоне традиционного лечения дорсалгий вертеброгенного генеза. После курса терапии проводилось повторное обследование с использованием вышеперечисленных методов, а также оценка интенсивности болевого синдрома на 3, 5, 7, 14 день лечения.

Ответ на терапию мы оценивали как: положительный при субъективном отчете о полном исчезновении боли; умеренный — при уменьшении боли на 75-50% по ВАШ; неудовлетворительный (неэффективный) при сохранении болевого синдрома, его усилении или уменьшении менее чем на 50% от исходного уровня по ВАШ.

Переносимость препарата определяли на основании клинического осмотра, также использовались самоотчеты пациентов.

Результаты

В группу А вошли 32 пациента, из них 20 пациентов получали кетопрофен, 12 — диклофенак по вышеописанной схеме. Демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Демографические показатели пациентов.

Группа / Показатели	Кетопрофен	Диклофенак
Количество пациентов	20	12

Пол (м/ж)	14/6	7/5
Возраст (годы)	от 27 до 58 (52,2)	от 38 до 60 (55,1)

По демографическим показателям пациенты, получавшие кетопрофен и диклофенак, между собой не различались.

Все пациенты данной группы поступили на стационарное лечение в связи с выраженным болевым синдромом, ограничивающим двигательные возможности пациентов. Клинические характеристики пациентов до начала лечения представлены в таблице 2, значимых различий по тяжести состояния у пациентов, получавших кетопрофен и диклофенак, не отмечалось.

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов группы А.

Группа / Показатели	Кетопрофен	Диклофенак
Длительность обострения (дни)	8,6	9,1
Интенсивность боли в покое (ВАШ)	6,8	6,3
Интенсивность боли при движении (ВАШ)	8,2	7,9
Общая интенсивность боли (шк. Мак-Гилла)	15,9	15,5
Ранговый индекс боли (шк. Мак-Гилла)	32,5	27,6*
Ограничение объема движений в %	72,8	66,9
Положительные симптомы натяжения (% больных)	85	83
Снижение качества жизни на %	58	63

* достоверность различий, ($p < 0,05$).

Все пациенты положительно отреагировали на проведенное лечение. После окончания курсового лечения не наблюдалось различий по степени эффекта между пациентами, получавшими кетопрофен и диклофенак (соответственно, положительный эффект наблюдался у 85% и 83%, умеренный эффект — 15% и 17%). После купирования болевого синдрома существенно возросло качество жизни пациентов. После окончания лечения качество жизни в среднем было снижено на 12,6% у пациентов, получавших кетопрофен, и на 17,8% у пациентов, получавших диклофенак (сравнение с фоновыми показателями высокодостоверны, $p < 0,01$; различие между группами недостоверно).

Динамика интенсивности болевого синдрома в процессе лечения выявила более быстрое наступление анальгетического эффекта у пациентов, получавших кетопрофен. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Подневная динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ (баллы).

Группа А / Препарат	Фон	3 день	5 день	7 день	14 день	19 день
Кетопрофен	6,8	5,94	4,88	2,0	0,85	0,68
Диклофенак	6,3	5,5	4,33	3,4*	1,72*	0,81

* - $p < 0,05$.

На 7-14 день кетопрофен продемонстрировал более выраженный анальгетический эффект по сравнению с диклофенаком. При использовании кетопрофена у большинства больных положительный эффект наблюдался к 7-14 дню лечения, в то время как при использовании диклофенака — к 14-19 дню лечения ($\chi=4,1$).

После однократного введения 100 мг кетопрофена интенсивность боли в среднем снизилась на 51% по ВАШ, и объем движений увеличился на 42,3%. После однократного введения диклофенака — соответственно на 33,2% и 29,1% ($p < 0,05$).

Переносимость как кетопрофена, так и диклофенака в исследуемой выборке была высокой; 5 % пациентов, леченных кетопрофеном, и 10%, леченных диклофенаком, в процессе лечения отмечали изжогу и гастралгии, но ни в одном из этих случаев не было зафиксировано клинически значимых изменений при ЭГДС-исследовании. Ухудшения лабораторных параметров в процессе лечения как диклофенаком, так и флексеном, не было зарегистрировано. Все пациенты полностью прошли весь курс лечения.

В группу Б вошли 20 пациентов, из них 8 пациентов получали кетопрофен, 12 — диклофенак по вышеописанной схеме. По демографическим и клиническим показателям, в частности, интенсивности болевого синдрома, пациенты, получавшие кетопрофен и диклофенак, между собой не различались.

Оба препарата продемонстрировали высокую эффективность к 14 дню от начала терапии. Лишь у одного пациента среди больных, получавших кетопрофен, и у трех среди больных, получавших диклофенак, сохранялся болевой синдром минимальной интенсивности (различия между группами недостоверны).

Однако, дневная динамика интенсивности боли показала более быстрое наступление анальгетического эффекта кетопрофена. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4. Дневная динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ (баллы).

Группа Б / Препарат	Фон	3 день	5 день	7 день	14 день
Кетопрофен	4,38	3,9	2,38	0,81	0,38
Диклофенак	4,0	3,8	2,67	1,58*	0,66

* - $p < 0,05$.

На 7 день лечения болевой синдром был полностью купирован у 5 (62%) пациентов, получавших кетопрофен, и лишь у 2 (17%), получавших диклофенак ($\chi=4,27$).

Среди данной выборки пациентов ни один человек не отмечал побочных явлений препарата.

Основные выводы исследования

1. НПВП высокоэффективны в отношении купирования болевого синдрома вертеброгенного происхождения. Все пациенты положительно отреагировали на проведенное лечение. В результате лечения свыше 80% пациентов, получавших кетопрофен и диклофенак, отмечали высокоположительный эффект.
2. Относительно краткие курсы применения НПВП при дорсалгиях существенно минимизируют риск развития НПВП-индуцированных побочных явлений.
3. Кетопрофен обеспечивает более раннее наступление стойкого анальгетического эффекта по сравнению с диклофенаком.

4. Кетопрофен обладает более мощным анальгетическим действием при однократном введении инъекционной формы препарата. Данный результат отмечен как в отношении динамики интенсивности боли по визуальной десятибалльной аналоговой шкале, так и в отношении динамики двигательных возможностей пациентов.
5. Использование Кетопрофена при лечении дорсалгий существенно (на 5-7 суток) уменьшает курс приема НПВП, что, в свою очередь, снижает прямые затраты на лечение.

Литература

1. Федин А.И., Батышева Т.Т., Винецкий Я.Я., Козлов М.Ю. Кетопрофена в лечении острых дорсалгий//Лечение нервных болезней. - 2002. - 2(7). - С. 27-29.
2. Beiche F, Scheures S., Brune K. et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation//FEBS Lett. - 1996. -390.-P. 165-169.
3. Wallace J.L. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological role and categorization of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)//Am. J. Med. - 1999. - 107. - P. 11-66.