

Нестероидный противовоспалительный препарат кетопрофен в лечении неврогенных болевых синдромов

В.В. Алексеев. Кафедра нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова

Боль изначально является жизненно важным биологически целесообразным феноменом, в нормальных условиях играющим роль важнейшего физиологического механизма защиты. Она мобилизует все необходимые для выживания организма функциональные системы, позволяющие преодолеть вредоносные воздействия, спровоцировавшие боль, или избежать их. Около 90% всех заболеваний связано с болью. По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (до 40%) обращений к врачу в системе первичной медицинской помощи. В структуре хронических неврогенных болевых синдромов преобладают боли скелетно-мышечного происхождения (радикулопатии, люмбоишалгии, цервикобрахиалгии и др.) и головные боли. В структуре неврологического приема пациенты с хроническими болевыми синдромами составляют до 52,5%. По некоторым данным, до 75% пациентов, страдающих хроническими болевыми синдромами, предпочитают не обращаться к врачу.

Классификация временного аспекта боли различает транзиторную, острую и хроническую боль. Понятно, что и терапевтическая тактика при устранении острой и хронической боли имеет существенные особенности. Хроническая боль в своей патофизиологической основе может иметь патологический процесс в соматической сфере и/или первичную, или вторичную дисфункцию периферической или центральной нервной системы (ЦНС), она также может быть вызвана психологическими факторами. С медицинской точки зрения именно острая и хроническая боль становится поводом обращения к врачу из-за дестабилизирующей и дезадаптирующей роли. С этой позиции основной задачей врача становится устранение острого болевого синдрома с целью препятствования развитию его хронизации.

Терапия болевых синдромов предусматривает 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. В нормальных условиях существует гармоничное взаимоотношение между интенсивностью стимула и ответной реакцией на него на всех уровнях организации болевой системы. Однако длительные повторяющиеся повреждающие воздействия часто приводят к изменению функционального состояния (повышенной реактивности) болевой системы, что дает начало ее патофизиологическим изменениям, в рамках которых выделяют ноцицептивную, невропатическую и психогенную боль (см. рисунок).

Варианты неврогенных болевых синдромов

Ноцицептивная боль возникает при любом повреждении ткани, вызывающем возбуждение периферических болевых рецепторов и специфических соматических или висцеральных афферентных волокон. Ноцицептивная боль, как правило, транзиторная или острая, болевой раздражитель очевиден, боль обычно четко локализована и хорошо описывается больными.

Невропатическая (нейропатическая) боль обусловлена повреждением или изменением состояния соматосенсорной (периферических и/или центральных отделов) системы. Невропатическая боль может развиваться и сохраняться при отсутствии явного первичного болевого раздражителя, проявляется в виде ряда характерных признаков, часто плохо локализована и сопровождается различными нарушениями поверхностной

чувствительности: гипералгезией (интенсивная боль при легком ноцицептивном раздражении зоны первичного повреждения либо соседних и даже отдаленных зон); аллодинией (возникновение болевого ощущения при воздействии не болевых, различных по модальности раздражителей); гиперпатией (выраженная реакция на повторные болевые воздействия с сохранением ощущения сильной боли после прекращения болевой стимуляции); болевой анестезией (ощущение боли в зонах, лишенных болевой чувствительности).

Невропатическая боль может быть спонтанной или индуцированной. Спонтанная боль может иметь качество жжения, определяемое обычно на кожной поверхности и отражающее активацию периферических С-ноцицепторов. Такая боль может быть и острой, когда она вызывается возбуждением маломиелинизированных А-дельта-ноцицептивных афферентов кожи. Простреливающие боли, подобные электрическому разряду, иррадиирующие в сегмент конечности или лицо, обычно результат эктопической генерации импульсов на путях маломиелинизированных С-волокон мышечных афферентов, отвечающих на повреждающие механические и химические стимулы. Активность этого типа афферентных волокон воспринимается как «крампиподобная боль».

Психогенные боли возникают в отсутствие какого-либо органического поражения, которое позволило бы объяснить выраженность боли и связанные с ней функциональные нарушения. Вопрос о существовании болей исключительно психогенного происхождения является дискуссионным, однако те или иные особенности личности пациента могут влиять на формирование болевого ощущения. Психогенные боли могут быть одним из множества нарушений, характерных для соматоформных расстройств. Любое хроническое заболевание или недомогание, сопровождающееся болью, влияет на эмоции и поведение личности. Боль часто ведет к появлению тревожности и напряженности, которые сами усиливают восприятие боли. Психофизиологические (психосоматические) механизмы, воздействуя через кортикофугальные системы, изменяют состояние внутренних органов, поперечнополосатой и гладкой мускулатуры, стимулируют выделение альгогенных субстанций и активацию ноцицепторов. Возникающая боль в свою очередь усиливает эмоциональные нарушения, замыкая, таким образом, порочный круг.

Среди различных форм психических расстройств наиболее тесно связанной с хронической болью является депрессия. Возможны различные варианты временных взаимоотношений этих нарушений – они могут возникать одновременно или одно проявление опережать другое. В этих случаях депрессия чаще имеет не эндогенный, а психогенный характер. Взаимоотношения боли и депрессии довольно сложны. У больных с клинически выраженной депрессией снижается болевой порог, и боль считается обычной жалобой у больных с первичной депрессией, которая может протекать в форме «маскированной» депрессии. У больных с болевым синдромом, обусловленным хроническим соматическим заболеванием, часто также развивается депрессия. Наиболее редкой формой боли при психических заболеваниях является ее галлюцинаторная форма, что наблюдается у больных эндогенными психозами. Психологические механизмы боли включают также и когнитивные механизмы, связывающие боль с условными социальными выгодами, получением эмоциональной поддержки, внимания, любви.

Исследованиями показано, что формирование психогенной боли является конечным этапом ранее пережитой ноцицептивной и невропатической боли, возможно, прошедшей как транзиторная или острая стадия, но оставившей след в ЦНС. Поэтому активное и эффективное устранение болевого синдрома на ранних этапах его формирования имеет

большой психический потенциал формирования уверенности и надежды пациента на возможность избавления от страдания.

Патофизиология ноцицептивной боли

В основе ощущения боли лежат нейрохимические изменения, обусловленные воспалительным процессом. Повышение чувствительности первичного ноцицептора в пораженной периферической ткани приводит к повышению активности нейронов, посылающих импульсацию в спинной мозг и ЦНС, однако в очаге воспаления может генерироваться спонтанная электрическая активность, обуславливающая стойкий болевой синдром. Таким мощным индуктором болевой чувствительности являются провоспалительные компоненты: брадикины, гистамин, нейрокинины, оксид азота, которые обычно обнаруживаются в очаге воспаления. Простагландины сами по себе не являются модераторами боли, они лишь повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам, а их накопление коррелирует с развитием интенсивности воспаления и гипералгезией. Простагландины как бы опосредуют вовлечение «спящих» ноцицепторов в процесс формирования вторичной воспалительной гипералгезии и периферической сенситизации.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов

В остром периоде болевого синдрома наиболее эффективным является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), простых или комбинированных анальгетиков.

НПВП относятся к числу наиболее часто применяемых в практической медицине лекарственных препаратов. Известно также, что препараты этой группы регулярно используют в своей работе более 80% врачей различных специальностей. НПВП представляют собой гетерогенную группу, в которую входит не менее ста веществ, относящихся к нескольким основным химическим группам (производные салициловой, индоловой, пропионовой, гетероарилуксусной, эноликовой кислот). К сожалению, «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 использовании. За последнее десятилетие 18 препаратов из этой группы были изъяты из обращения или сняты с клинических испытаний из-за неприемлемых осложнений при их использовании. Однако даже разрешенные к применению препараты способны вызывать побочные эффекты уже при кратковременном приеме в небольших дозах. В целом доля пациентов, у которых отмечаются побочные эффекты, достигает 25%, в то время как у 5% могут развиваться опасные для жизни осложнения. Закономерность их появления обусловлена механизмом действия НПВП.

Гастроэнтерологические побочные эффекты НПВП условно подразделяются 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. По частоте развития этих побочных эффектов все неселективные НПВП стоят приблизительно на одном уровне, за

исключением таких препаратов, как индометацин, пироксикам и особенно Кеторол (кеторолака трометамин), которые обуславливают значительно большее число тяжелых осложнений такого рода. Факторами риска развития патологии со стороны ЖКТ на фоне приема НПВП являются возраст старше 65 лет, патология ЖКТ в анамнезе, сопутствующие заболевания в виде застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, печеночной недостаточности, прием диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антикоагулянтов, высокие дозы или одновременный прием нескольких НПВП (кроме низких доз аспирина), глюкокортикоидов, прием НПВП с длительным периодом полувыведения.

Кетопрофен

Одним из препаратов группы НПВП, удачно сочетающих гармонию риск/польза, является кетопрофен.

Кетопрофен подавляет провоспалительные факторы, снижает агрегацию тромбоцитов; уменьшает проницаемость капилляров; стабилизирует лизосомальные мембраны; тормозит синтез или инактивирует медиаторы воспаления (простагландины, гистамин, брадикинин, лимфокины, факторы комплемента и другие неспецифические эндогенные «повреждающие факторы»).

Препарат блокирует взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, восстанавливает нарушенную микроциркуляцию и снижает болевую чувствительность в очаге воспаления.

Кетопрофен влияет на таламические центры болевой чувствительности, блокируя синтез простагландинов в таламусе.

Широкое применение кетопрофена в клинической практике, в частности в неврологии, обосновано особенностями его фармакокинетики – быстрым всасыванием из ЖКТ и хорошим проникновением в соединительную ткань и синовиальную жидкость, где стабильные концентрации препарата сохраняются до 30 ч.

Варианты болевых синдромов в неврологической клинической практике.



Тактика ведения пациентов с болевыми синдромами

Отдельным аспектом проблемы боли является тактика ведения больных. Имеющийся на сегодня опыт доказал необходимость обследования и лечения больных с острыми и

особенно хроническими болями в специализированных центрах стационарного или амбулаторного типа.

В связи с большим разнообразием видов и механизмов болей даже при аналогичном основном заболевании реально существует необходимость участия в их диагностике и лечении различных специалистов – неврологов, анестезиологов, психологов, клинических электрофизиологов, физиотерапевтов и др.

Режим дозирования лекарственного препарата кетопрофен:

Взрослым препарат назначают по 1–2 капсулы 2–3 раза в сутки;

или по 1 таблетке форте 2–3 раза в сутки; или по 1 таблетке ретард 1–2 раза в сутки.

Кетопрофен в неврологии

Кетопрофен применяется при лечении головных болей, боли в нижней части спины. Головные боли при мигрени связаны, в том числе, с действием простагландинов. Помимо этого, обоснованием использования кетопрофена при лечении острого приступа мигрени является его выраженная антибрадикининовая активность (брадикинин – один из вазоактивных агентов, понижающий порог болевой чувствительности, который также рассматривается как одно из звеньев патогенеза головной боли при мигрени). Были проведены сравнительные исследования эффективности парацетамола и кетопрофена у больных с острым приступом мигрени (А. Karabetsos и соавт., 1997). Полное купирование головной боли и других симптомов мигрени, достигнутое через 30–40 мин после введения препаратов, отмечалось у 82,5% пациентов при применении кетопрофена и только лишь у 17,5% больных, получавших парацетамол ($p < 0,001$). Также опубликованы результаты, демонстрирующие высокую анальгетическую эффективность кетопрофена в лечении острых дорсалгий (А.И. Федин и соавт., 2002). В одной из работ (О.В. Воробьева и соавт., 2001) для лечения больных с дорсалгиями применяли кетопрофен и диклофенак. Авторы отмечают, что кетопрофен обеспечивает более раннее наступление стойкого анальгетического эффекта. При использовании кетопрофена у большинства больных эффект наблюдался к 7–14-му дню лечения, в то время как при использовании диклофенака – к 14–19-му дню. Эти данные перекликаются с результатами проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности и безопасности 10-дневного курса терапии кетопрофеном (Кетонал форте) и диклофенаком натрия в биоэквивалентных суточных дозировках (300 и 150 мг соответственно) в группах по 30 пациентов с болью в спине (Е.Я. Страчунская, Ю.В. Юрьева, 2003). По заключению авторов, кетопрофен является наиболее ярким примером неселективного НПВП, чья сбалансированная ингибирующая активность в отношении синтеза простагландинов сочетается с высокой анальгетической активностью, даже при пероральном применении.

Кетопрофен отличается коротким периодом полувыведения (1,6–1,9 ч), исключая кумуляцию, что особенно важно у пожилых больных с нарушениями функций печени и почек. Препарат не оказывает угнетающего воздействия на кроветворение. Отмечается хорошая переносимость препарата.

Кетопрофен не вступает в значимые лекарственные взаимодействия с антацидами и блокаторами H_2 -рецепторов, непрямыми антикоагулянтами, антидиабетическими средствами и метотрексатом. Интерес представляют данные об определенном «кардиопротективном» эффекте кетопрофена или, по крайней мере, отсутствии ингибирующего действия препарата на аспиринзависимое подавление агрегации тромбоцитов (R.M. Van Solingen, E.D. Rosenstein, G. Mihailescu et al. Am J Med 2001). Отсутствие кумуляции препарата и продуктов его распада практически гарантирует

минимальную вероятность развития побочных эффектов. Многообразие его лекарственных форм (капсулы по 50 мг, таблетки форте по 100 мг или ретард по 150 мг, ампулы по 100 мг, ректальные свечи по 100 мг, крем 5%) дает возможность выбора тактики применения ступенчатой или комбинированной терапии. Несомненно, оптимальным подходом к устранению болевого синдрома в его начальных проявлениях является инъекционная форма, при необходимости повторяемая в течение суток.

При лечении хронических болевых синдромов препараты группы НПВП уступают лидирующее положение трициклическим антидепрессантам, антиконвульсантам и миорелаксантам. Указанные препараты и методы могут применяться в зависимости от конкретной клинической ситуации отдельно или, что бывает чаще при неврогенных болях, сочетанно.

Отдельным аспектом проблемы боли является тактика ведения больных. Имеющийся на сегодня опыт доказал необходимость обследования и лечения больных с острыми и особенно хроническими болями в специализированных центрах стационарного или амбулаторного типа. В связи с большим разнообразием видов и механизмов болей даже при аналогичном основном заболевании реально существует необходимость участия в их диагностике и лечении различных специалистов – неврологов, анестезиологов, психологов, клинических электрофизиологов, физиотерапевтов и др.