



ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, кафедра
нервных болезней
лечебного факультета

Опыт применения Артрозилен (лизиновая соль кетопрофена) при ступенчатом лечении неспецифических пояснично- крестцовых болей

Д.м.н., проф. В.В. АЛЕКСЕЕВ

В статье рассматривается проблема хронической пояснично-крестцовой боли, причины ее широкой распространенности, патогенез, классификация, механизмы возникновения. На примере кетопрофена лизиновой соли (препарат Артрозилен) обсуждается место нестероидных противовоспалительных препаратов в схемах терапии болей в спине.

Хроническим болевым синдромам пояснично-крестцовой локализации (ПКБ) уделяется немало внимания как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Актуальность проблемы обусловлена не только медицинскими, но и социальными факторами. Известно, что у 10–20% пациентов трудоспособного возраста острая боль в спине трансформируется в хроническую, характеризующуюся неблагоприятным для выздоровления прогнозом. Именно на хроническую боль приходится до 80% всех затрат, выделенных на лечение болей в спине [1].

Около 58–84% взрослой популяции испытывали когда-либо боль в пояснице, среди них 13,8% пациентов отмечали боль длительностью не менее двух недель в те-

чение последних 6 месяцев, 17% страдают хроническими болями, у 11% болевой синдром приводит к социальной дезадаптации. В связи с тем, что пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст, проблема болей в пояснице имеет и экономическую значимость. Экономический ущерб включает в себя не только прямые потери в виде непосредственных затрат на оказание медицинской помощи и социальные выплаты (в связи с временной или постоянной потерей трудоспособности), но и непрямые – в виде ущерба от произведенной работы и снижения работоспособности [2].

Наиболее часто среди дегенеративно-дистрофических поражений позвоночника встречаются деформирующий спондилез, спондилоартроз, фиброз диска, остео-

пороз позвоночника (включая гормональную спондилопатию), а также их сочетания. Каждый из этих видов поражений имеет свои особенности патогенеза изменений нервной системы. Главными патогенетическими факторами являются компрессионные механизмы и рефлекторные влияния, сопровождающиеся воспалительным процессом и/или микроциркуляторными расстройствами. Среди них можно выделить синдромы компрессионного поражения пояснично-крестцовых корешков и рефлекторные синдромы: миофасциальный, мышечно-тонический, поражение связочного и суставного аппаратов позвоночника [3]. Рефлекторные болевые синдромы наиболее распространены в клинической практике и составляют около 85% случаев болей в спине [4]. Для болевых синдромов поясничного отдела позвоночника характерно сочетание рефлекторных мышечно-тонических и миофасциальных синдромов с изменениями в эмоциональной сфере, способствующими хронизации состояния. В некоторых случаях, наряду с другими причинами, именно это обуславливает особенности



патогенеза поясничных болей (отсутствие корреляции между выраженностью дегенеративных изменений и интенсивностью болевого синдрома; отсутствие корреляции между выраженностью болевого синдрома и размером и локализацией межпозвоночной грыжи; рецидивирующее течение при сохранности патологических изменений анатомических структур и др.).

Ткани, составляющие позвоночный столб человека, за исключением костной, содержат нервные окончания и могут быть источником боли в спине. Свободные нервные окончания, выполняющие функцию болевых рецепторов, выявлены в капсулах апофизеальных (фасеточных) суставов, задней продольной, желтой, межостистых связках, твердой мозговой оболочке, эпидуральной жировой клетчатке, надкостнице позвонков, стенках артериол и вен, сосудах паравертебральных мышц, наружной трети фиброзного кольца межпозвоночных дисков. Возможно, часть этих окончаний в нормальных условиях выполняет иные функции, становясь ноцицепторами при изменении порога чувствительности и интенсивной стимуляции. Происхождение клинических симптомов определяется природой и направлением воздействующих сил, положением позвоночного столба в момент повреждения, морфологическими вариантами соответствующих структур.

Ноцицептивная афферентация может быть обусловлена повреждением фиброзного кольца, мышц, суставов, связок и нервных корешков, в результате чего происходит выброс альгогенных соединений (ионы водорода и калия, серотонин, гистамин, простагландины, брадикинин, субстанция P) в межклеточную жидкость, окружающую ноцицепторы. Эти вещества играют ключевую роль в формировании боли, вызванной повреждением, ишемией и воспалением. Кроме прямого возбуждающего действия на мембраны ноцицепторов имеется непря-

механизм, связанный с нарушением локальной микроциркуляции. Повышенная проницаемость капилляров способствует экстравазации таких активных веществ, как кинины плазмы и серотонин. Это, в свою очередь, нарушает физиологическую и химическую среду вокруг ноцицепторов и усиливает их возбуждение. Продолжающийся выброс медиаторов воспаления может вызывать длительную импульсацию с развитием сенситизации ноцицептивных нейронов и формированием «вторичной гипералгезии» поврежденной ткани, способствующей хронизации патологического процесса [4].

Механизмы боли, обусловленной воспалительным процессом, в настоящее время активно изучаются. Показано, что любая периферическая боль связана с повышением чувствительности ноцицепторов. Увеличение чувствительности первичного ноцицептора в пораженной периферической ткани приводит к росту активности нейронов, посылающих импульсацию в спинной мозг и центральную нервную систему. Однако необходимо подчеркнуть, что в очаге воспаления может генерироваться спонтанная электрическая активность, вызывающая стойкий болевой синдром. Таким мощным индуктором болевой чувствительности являются провоспалительные компоненты: брадикинины, 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 накопление простагландинов коррелирует с развитием интенсивности воспаления и гипералгезией. Простагландины как бы опосредуют вовлечение «спящих» ноцицепторов в процесс формирования вторичной воспалительной гипералгезии и периферической сенситизации. Именно поэтому, исходя из общих принципов патогенеза боли, в ходе терапии в первую очередь

Артрозилен стабилизирует лизосомальные мембраны и задерживает высвобождение из них ферментов, способствующих разрушению ткани при хроническом воспалении, снижает активность цитокинов, тормозит активность нейтрофилов, тем самым предотвращая развитие воспаления в тканях.

воздействие должно оказываться на ее источник, рецепторы и периферические волокна, а затем на задние рога спинного мозга, проводящие системы боли, мотивационно-аффективную сферу и регуляцию поведения.

В пределах понимания механизмов, лежащих в основе ПКБ, клинически выделяют специфическую, радикулярную и неспецифическую боль.

Специфическая боль определяется в тех случаях, когда ПКБ является симптомом определенной нозологической формы, которая нередко угрожает дальнейшему здоровью или жизни пациента (онкологическое заболевание, туберкулез, травма).

Радикулярная ПКБ возникает при вовлечении в патологический процесс корешка спинного мозга. Радикулярная боль отличается большей интенсивностью, дистальным (периферическим) распространением, ограничением пределами корешка и условиями, которые ее вызывают. Механизм этой боли заключается в искривлении, растяжении, раздражении или сдавливании корешка спинномозгового нерва. Почти всегда распространение боли происходит в направлении от центральной части спины (позвоночника) к дистальному участку нижней конечности. Кашель, чиханье или напряжение относятся к характерным факторам, усиливающим боль. Таким же действием обла-



дает любое движение, которое вызывает растяжение нерва или увеличение давления спинномозговой жидкости. Среди структурных повреждений, вызывающих радикулярную ПКБ, можно выделить: грыжи пульпозного ядра; узкий позвоночный канал (стеноз центрального канала, стеноз латерального канала); нестабильность вследствие поражения дисков (дегенерации межпозвоночного диска) или внедисковых тканей (фасеточных суставов, спондилолистеза). Перечисленные факторы приводят к инвалидизации, ухудшающей качество жизни пациентов [5].

Неспецифической считают острую боль или обострение ПКБ, при которых точный диагноз серьезного заболевания (травма, опухоль и др.) или поражения корешка спинного мозга выявить не удастся. Исследования показывают, что имеется явная диссоциация между клиническими симптомами ПКБ и степенью выраженности патологических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника при исследованиях с применением методов нейровизуализации, позволяющая примерно 85% ПКБ такого рода смело расценивать как неспецифические [6]. Следовательно, в большинстве случаев ПКБ определенный этиологический диагноз или патологический процесс установить невозможно. При этом известно, что распространенность дегенеративно-дистрофических изменений диска увеличивается с возрастом, а возникновение и сопутствующая

дезадаптация при ПКБ имеют пик распространенности в возрастном диапазоне 35–55 лет, то есть в период наиболее работоспособного возраста [7, 8]. Так, при проведении магнитно-резонансной томографии у обследованных в возрасте от 25 до 39 лет без клинических признаков и симптомов ПКБ более чем в 35% случаев, а в группе старше 60 лет – в 100% случаев выявлялись протрузии дисков, по крайней мере, на одном уровне. Авторы полагают, что бессимптомные грыжи дисков по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии или миелографии встречаются в 30–40% случаев [9].

Известно также подразделение на первичные и вторичные ПКБ. Первичные обусловлены дистрофическими и функциональными изменениями в тканях опорно-двигательного аппарата позвоночника (дугоотростчатые суставы, межпозвоночные диски, фасции, мышцы, сухожилия, связки) с возможным вовлечением смежных структур (корешок, нерв). Все остальные варианты ПКБ относятся к вторичным, причинами которых могут быть врожденные аномалии (люмбализация, сакрализация, сегментарная нестабильность в рамках врожденной гипермобильности или коллагенопатии), травмы (переломы позвонков), артриты (анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит и др.) и отраженные боли при заболеваниях органов брюшной полости и мочеполовых органов. Иногда, учитывая причину боли, ПКБ подразделяют на вертеброгенные и невертеброгенные. К первым относится болевой синдром, обусловленный патологическими и функциональными изменениями позвоночных двигательных сегментов, к невертеброгенным – миофасциальный болевой синдром, психогенные ПКБ и отраженные боли при заболеваниях органов брюшной полости и мочеполовых органов [10].

По длительности клинических проявлений ПКБ выделяют транзиторную, острую и хроническую

боль. Дело, однако, заключается не столько во временных различиях, сколько в нейрофизиологических, психологических и клинических особенностях. Острая боль всегда является симптомом, а хроническая боль может быть по существу самостоятельной болезнью. Понятно, что и терапевтическая тактика при устранении острой и хронической боли будет разной. Хроническая боль в своей патофизиологической основе может иметь патологический процесс в соматической сфере и/или первичную или вторичную дисфункцию периферической или центральной нервной системы, она также может быть вызвана психологическими факторами. Важно четко представлять, что несвоевременное и неадекватное лечение острой боли может стать причиной ее хронизации.

Анальгетиками первого ряда для лечения ПКБ являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). К анальгетикам второго ряда относят антидепрессанты, антиконвульсанты, миорелаксанты, блокаторы Ca^{2+} -каналов и др. Комбинирование различных форм препаратов и дозировки подбирают индивидуально.

В неврологии применение НПВП ориентировано на неспецифическую вертеброгенную боль, обусловленную вовлечением в патологический процесс суставов позвоночного столба и рефлекторным вовлечением мышечной составляющей физиологического корсета, длительное сокращение мышц которого уже на ранних этапах может становиться самостоятельным (вторичным) источником боли в силу развития в мышцах (при длительном сокращении) асептического воспалительного процесса.

Механизм действия НПВП состоит в ингибировании циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты, который является предшественником простагландинов, простациклинов и тромбоксанов [11]. В настоящее время выделены два изофермен-

Важным компонентом выраженного периферического анальгетического эффекта Артрозилен является его антибрадикининовая активность (брадикинин является одной из наиболее мощных эндогенных субстанций, способствующих развитию боли).



та ЦОГ. ЦОГ-1 является структурным ферментом, постоянно присутствующим в большинстве тканей, участвующим в регуляции множества физиологических процессов [12, 13]. ЦОГ-2 в норме в большинстве тканей не присутствует, ее экспрессия увеличивается на фоне воспаления, приводя к повышению уровня провоспалительных субстанций (простагландины групп F и I) [14]. Именно ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важнейших механизмов противовоспалительной, анальгетической активности препаратов, а ингибирование ЦОГ-1 – как механизм развития большинства побочных эффектов [13]. С тех пор как было установлено значение индуцибельной ЦОГ-2 в каскаде превращения арахидоновой кислоты в провоспалительные простагландины, интерес к роли ЦОГ-2 в развитии болевого стимула и уменьшении боли при подавлении ЦОГ-2 существенно возрос. Специальные исследования показали, что активность ЦОГ-2 в развитии гипералгезий действительно играет большую роль. При воспалительной реакции на периферии в спинномозговой жидкости повышается уровень простагландинов, которые проявляют чрезвычайную чувствительность к ингибированию ЦОГ-2. Исследования последних лет продемонстрировали, что ЦОГ-2 является естественным (конститутивным) ферментом, экспрессируемым в центральной нервной системе, поэтому участие ЦОГ-2 в развитии боли приобретает большое практическое значение [15].

НПВП относятся к числу наиболее часто применяемых в практической медицине лекарственных препаратов. Препараты этой группы регулярно используют в своей работе более 80% врачей различных специальностей [16]. НПВП представляют собой гетерогенную группу, в которую входит не менее ста веществ, относящихся к нескольким основным химическим группам (производные салициловой, индоловой, про-

пионовой, гетероарилуксусной, энолиоковой кислот). К сожалению, «химическая» классификация не позволяет прогнозировать как клиническую эффективность, так и выраженность различных побочных эффектов препаратов. Непрерываемые исследования в области синтеза новых НПВП связаны именно с неудовлетворенностью врачей и пациентов соотношением «риск/польза» при использовании НПВП. В целом количество пациентов, у которых отмечаются побочные эффекты, обусловленные механизмом действия НПВП, достигает 25% [13].

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 [15]. 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 [17]. Факторами риска развития нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема НПВП являются: возраст старше 65 лет; заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе; сопутствующие заболевания в виде застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертонии, печеночной недостаточности; прием диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антикоагулянтов; высокие дозы или одновременный прием нескольких

Непрямое периферическое антиноцицептивное действие Артрозилен связано с торможением синтеза простагландинов, повышающих чувствительность свободных нервных окончаний к раздражителям (простагландины также усиливают действие и других медиаторов воспаления).

НПВП (кроме низких доз аспирина), глюкокортикоидов, НПВП с длительным периодом полувыведения и неселективных в отношении изоформ ЦОГ.

В неврологической практике терапии ПКБ достаточно широкое применение получили препараты кетопрофена: Кетонал, Фламакс, Дексалгин (декскетопрофен). Однако перечень соединений кетопрофена, применяемых в неврологической практике, на сегодняшний день был бы недостаточным без упоминания еще одного его производного – Артрозилен (синтезирован компанией Dompré laboratory и представлен на рынке с 1973 г.).

Артрозилен – лизиновая соль 2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты (кетопрофена); основной механизм – анальгетический и противовоспалительный, включающий ингибирование изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ-1, ЦОГ-2), которые катализируют превращение арахидоновой кислоты в простагландины (E, D и F), простациклины и тромбоксан. Кетопрофена лизиновая соль, в отличие от кетопрофена, является быстрорастворимым соединением с нейтральной pH, вследствие чего практически не раздражает желудочно-кишечный тракт. Артрозилен (кетопрофена лизиновая соль) не оказывает катаболического влияния на суставной хрящ. Благодаря более быстрому растворению через 15 мин



Общий курс инъекционной терапии Артрозиленом обеспечивает уменьшение выраженности болевого синдрома более чем на 3 балла в покое и на 4 балла при движении. Кроме того, почти на 6 баллов снизились показатели, характеризующие степень вовлечения миогенного компонента.

после инъекции препарат быстрее проходит через гематоэнцефалический барьер и остается в постоянной концентрации в сыворотке крови от 2 до 18 ч. Превращение кетопрофена в его лизиновую соль повышает растворимость молекулы по сравнению с обычным кетопрофеном. Это свойство гарантирует более быстрое и полное всасывание, а также более раннее достижение пиковой концентрации в плазме и быстрый эффект. Механизм противовоспалительного действия Артрозилена связан с нарушением синтеза простаноидов (основных медиаторов воспа-

ления) из арахидоновой кислоты путем блокады ЦОГ 1-го и 2-го типов. Кроме того, препарат подавляет выработку лейкотриенов, обладающих хемотаксическим действием. Препарат обладает и антибрадикининовой активностью. Артрозилен стабилизирует лизосомальные мембраны и задерживает высвобождение из них ферментов, способствующих разрушению ткани при хроническом воспалении, снижает активность цитокинов, тормозит активность нейтрофилов (цитокины, особенно интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли, высвобождающиеся при активации нейтрофилов, играют решающую роль в воспалительном повреждении тканей). Блокада под действием препарата активации нейтрофилов, возможно, влияет на иммунные процессы, протекающие при ревматических заболеваниях.

Обезболивающий эффект Артрозилена определяется его прямым и косвенным влиянием на болевые рецепторы на уровне синапсов и в центральной нервной системе. Косвенное периферическое антиноцицептивное действие связано, во-первых, с торможе-

нием синтеза простагландинов, повышающих чувствительность свободных нервных окончаний к раздражителям (простагландины также усиливают действие и других медиаторов воспаления). Во-вторых, важным компонентом выраженного периферического анальгетического эффекта Артрозилена является его антибрадикининовая активность (брадикинин является одной из наиболее мощных эндогенных субстанций, способствующих развитию боли). Артрозилен оказывает и прямое влияние на болевые рецепторы, способствуя деполяризации ионных каналов, за счет чего осуществляется быстрое угнетение болевой реакции. Центральное действие Артрозилена определяется изменением конфигурации G-белка, расположенного на постсинаптической мембране нейронов, что снижает болевую афферентацию. Под нашим наблюдением находилось 36 пациентов (20 женщин и 16 мужчин) с обострением неспецифической боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника в возрасте $47,5 \pm 9,8$ лет. Условия включения в исследование определялись рядом факторов: возраст пациента от 25 до 65 лет, интенсивность боли свыше 4 баллов по визуально-ранговой шкале, боль в пояснично-крестцовой области, обусловленная скелетно-мышечными расстройствами, что подтверждалось клиническими и невровизуализационными методами обследования. Критериями исключения из исследования были: клинические симптомы радикулопатии, аллергическая реакция на НПВП в анамнезе, фибромиалгия, активный неопластический процесс, диагноз злокачественного новообразования в течение последних 3 лет, прием антиконвульсантов, антидепрессантов, барбитуратов, анксиолитиков, миорелаксантов менее чем за 24 ч до исследования, алкогольная и наркотическая зависимость, наличие каких-либо заболеваний, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на

NB

Фармакодинамика препарата Артрозилен:

- ✓ Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.
- ✓ Ингибирует ЦОГ-1 и -2, угнетает синтез простагландинов.
- ✓ Обладает антибрадикининовой активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны и задерживает высвобождение из них ферментов, способствующих разрушению тканей при хроническом воспалении.
- ✓ Снижает выделение цитокинов, тормозит активность нейтрофилов.
- ✓ Уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов, увеличивает объем движений.
- ✓ При местном применении оказывает местное противовоспалительное, антиэкссудативное и анальгетическое действие.
- ✓ В виде спрея или геля обеспечивает местный лечебный эффект в отношении пораженных суставов, сухожилий, связок, мышц.
- ✓ При суставном синдроме вызывает ослабление болей в суставах в покое и при движении, уменьшение утренней скованности и припухлости суставов.



результаты исследования или безопасность пациента.

Структура исследования предусматривала применение Артрозилен в форме внутримышечных инъекций (160 мг) 1 р/сут в течение 3 дней, далее в течение последующих 2 недель применение препарата внутрь (320 мг) 1 р/сут. На фоне перорального применения препарата допускалось использование топической терапии в виде 5%-ного крема Артрозилен по усмотрению пациента. Лечение могло быть дополнено физиотерапевтическими процедурами, лечебной физической культурой, массажем.

Эффективность проводимой терапии анализировалась с учетом:

- интенсивности боли по визуальной ранговой шкале в исходном состоянии и в динамике через 30 мин и через 1 ч после первой инъекции, в эти же интервалы – после третьей инъекции (то есть после окончания курса инъекций) и по окончании терапии;
- степени инвалидизации, обусловленной болевым синдромом в спине, с помощью опросника Освестри в 1-й день наблюдения и по окончании терапии;
- суммарной степени выраженности миогенного компонента в эти же периоды в категориях: спонтанная боль, тонус мышц, их болезненность, продолжительность болезненности после пальпации (каждая характеристика оценивалась по трехбалльной шкале).

Все пациенты обследовались соматически и неврологически до и после курса терапии. Кроме того, пациенты вели дневник для ежедневной регистрации динамики болевого синдрома и появления нежелательных реакций.

Результаты исследования (рис. 1) показывают, что болевой синдром, оцениваемый по визуальной ранговой шкале, достаточно быстро уменьшается, хотя такое снижение и не является достоянным; тенденция к неуклонному снижению интенсивности боли сохраняется от первой процедуры к третьей. Общий курс инъек-

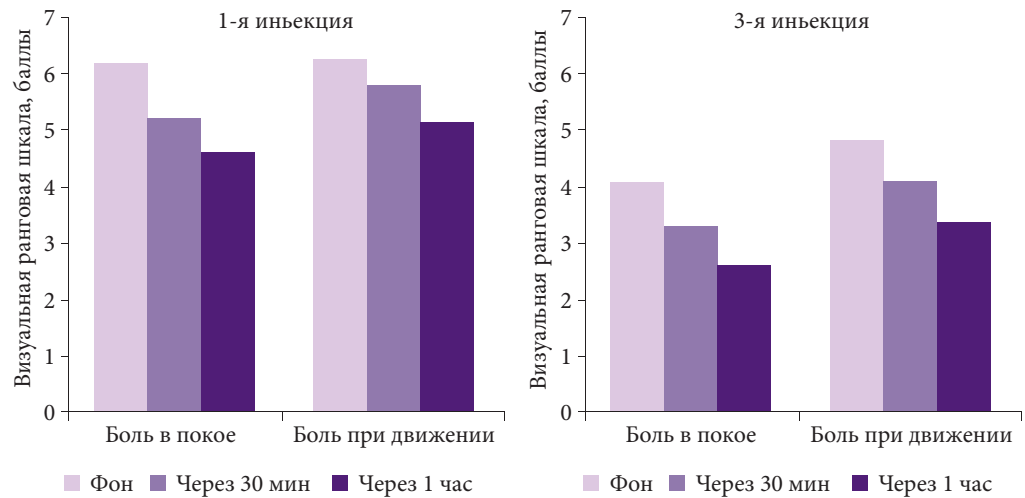


Рис. 1. Динамика болевого синдрома после инъекции Артрозилен

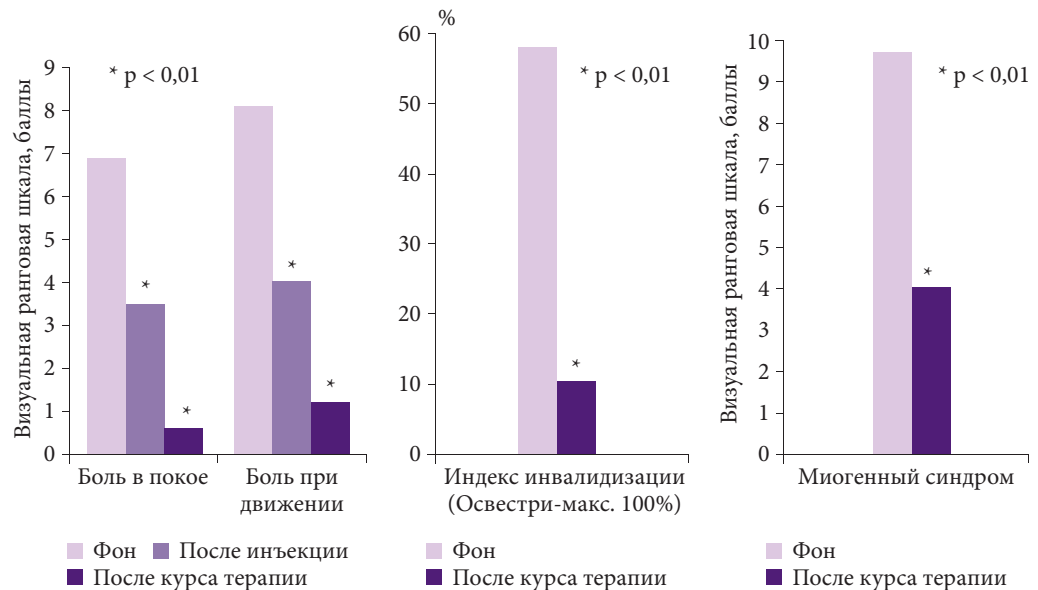


Рис. 2. Результаты ступенчатой терапии Артрозиленом обострения неспецифической боли в спине

ционной терапии Артрозиленом обеспечивает уменьшение выраженности болевого синдрома более чем на 3 балла в покое и на 4 балла при движении. Одновременно с уменьшением болевого синдрома улучшаются показатели, характеризующие степень вовлечения миогенного компонента: оценка его значения снижается почти на 6 баллов (рис. 2). Суммарно уже эти две характеристики снижают индекс инвалидизации (Освестри) почти на 50%. Однако анализируемые

показатели не достигают максимально низкого значения.

Особенно подчеркнем отсутствие каких-либо побочных нежелательных явлений у пациентов, принимавших участие в исследовании.

Следует учесть, что помимо приема НПВП (Артрозилен) следует включать в терапию неспецифических болей в спине препараты, воздействующие на невропатический и психогенный компоненты болевого синдрома (например, антиконвульсанты и антидепрессанты). *

Литература
→ С. 95-96