



Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет им.  
А.И. Евдокимова,  
кафедра терапии,  
клинической  
фармакологии  
и скорой  
медицинской  
помощи

# Методологическое обоснование применения инъекционной формы лизиновой соли кетопрофена в терапии боли при оказании скорой медицинской помощи

А.В. Наумов

Адрес для переписки: Антон Вячеславович Наумов, nanton78@gmail.com

*Представлены результаты сравнительного исследования эффективности ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств в лечении болевого синдрома в условиях скоромоментного этапа оказания медицинской помощи. Были оценены обезболивающая эффективность и безопасность метамизола натрия, лизиновой соли кетопрофена, диклофенака натрия, кеторолака и лорноксикама при скелетно-мышечной, посттравматической боли и почечной колике. Высокую эффективность, вне зависимости от генеза болевого синдрома, продемонстрировали лизиновая соль кетопрофена, лорноксикам и кеторолак. Однако наибольшим анальгетическим потенциалом по сравнению с метамизолом натрия обладает лизиновая соль кетопрофена. Можно сказать, что лизиновая соль кетопрофена является универсальным обезболивающим средством для оказания неотложной помощи.*

**Ключевые слова:** болевой синдром, лизиновая соль кетопрофена, диклофенак натрия, кеторолак, лорноксикам, метамизол натрия

## Введение

Боль остается одной из самых частых причин обращения за скорой медицинской помощью. Несмотря на проведенные в РФ исследования, предложенные рекомендации и протоколы ведения больных, в большинстве клинических случаев на этапе скорой медицинской помощи для лечения боли используется метамизол натрия и содержащие его комбинированные лекарственные средства. Стоит отметить, что ряд региональных станций скорой медицинской помощи в последние годы расширили лекарственный арсенал обезболивающих средств, включив в него диклофенак натрия, кеторолак, лорноксикам и другие препараты.



Традиционно боль разделяют на острую и хроническую. Острая боль – это сенсорная реакция с последующим включением эмоционально-мотивационных вегетативных и других факторов при нарушении целостности организма. Развитие острой боли связано, как правило, с вполне определенными болевыми раздражениями поверхностных или глубоких тканей, скелетных мышц и внутренних органов, нарушением функций гладкой мускулатуры. Длительность острой боли определяется временем восстановления поврежденных тканей и (или) нарушенной функции гладких мышц. Хроническая боль – это боль, которая приобрела самостоятельный характер. Международная ассоциация по изучению боли рассматривает хроническую боль как «...боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления» [1].

### **Ноцицептивная боль: симптомы, патофизиология, мишени для терапии**

За последнее время представления о патогенезе инициации и хронизации болевых ощущений расширились. Было предложено классифицировать боль в зависимости от патофизиологических механизмов как соматогенную (ноцицептивную), нейрогенную или психогенную. Врач скорой и неотложной медицинской помощи в первую очередь должен быть готов оказать помощь при соматогенной (ноцицептивной) боли. Для соматогенных болевых синдромов характерно наличие постоянной болезненности и/или повышение болевой чувствительности в зоне повреждения или воспаления. Пациенты, как правило, легко локализуют такие боли, четко определяют их интенсивность и характер. Со временем зона повышенной болевой чувствительности может расширяться. Участки с повышенной болевой чувствительностью к повреждающим стимулам называют зонами гипералгезии. Выделяют первичную и вторичную гипералгезию.

Первичная гипералгезия охватывает поврежденные ткани, вторичная гипералгезия локализуется вне зоны повреждения. Патофизиологической основой первичной гипералгезии является сенситизация (повышение чувствительности) ноцицепторов (болевых рецепторов) к действию повреждающих стимулов. Электрофизиологически сенситизация ноцицепторов проявляется снижением порога их активации, увеличением частоты и длительности разрядов в нервных волокнах (группы А-дельта и С), что приводит к усилению афферентного ноцицептивного потока. Сенситизация ноцицепторов происходит в результате выделения в зоне повреждения медиаторов воспаления (цитокинов), включающих брадикинин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины и лейкотриены), биогенные амины, пурины и ряд других веществ, которые, взаимодействуя с соответствующими рецепторами на терминалях ноцицептивных афферентов, повышают чувствительность последних к механическим и термическим стимулам.

В настоящее время большое значение в инициации механизмов, обеспечивающих сенситизацию ноцицепторов, отводится брадикинину, который оказывает как прямое, так и не прямое действие на чувствительные нервные окончания. Прямой возбуждающий эффект брадикинина на чувствительные нервные окончания опосредуется  $V_2$ -рецепторами и связан с активацией мембранной фосфолипазы С. Непрямое возбуждающее действие брадикинина на окончания нервных афферентов обусловлено его воздействием на различные тканевые элементы (эндотелиальные клетки, фибробласты, тучные клетки, макрофаги и нейтрофилы) и стимулированием образования в них медиаторов воспаления (например, цитокинов, простагландинов и т.п.), которые, взаимодействуя с соответствующими рецепторами на нервных окончаниях, активируют

Лизиновая соль кетопрофена обладает доказанными эффектами подавления синтеза медиаторов боли, воспаления и деструкции. Кроме того, лизиновая соль кетопрофена ингибирует синтез ИЛ-8, угнетая хемотаксис нейтрофилов, в результате чего уменьшается общая патологическая реакция «воспаление – боль».

мембранную аденилатциклазу. В свою очередь аденилатциклаза и фосфолипаза С стимулируют образование ферментов, фосфорилирующих белки ионных каналов. Результатом фосфорилирования белков ионных каналов является изменение проницаемости мембраны для ионов, что отражается на возбудимости нервных окончаний и способности генерировать нервные импульсы.

Результаты фундаментальных и клинических исследований получили применение в клинике и ряде прикладных программ различных областей медицины. Идентификация рецепторов и процессов, участвующих в формировании и передаче боли, позволила начать использовать новые средства и методы, обеспечивающие все более эффективные подходы к контролю над болью. Среди них применение предварительной анальгезии опиоидами или ненаркотическими анальгетиками, агонистами альфа-2-адренергических рецепторов и местными анестетиками; контролируемая пациентом анальгезия в послеоперационном периоде или введение опиоидов посредством управляемого пациентом устройства; модуляция боли биогенными аминами, такими как эндогенные опиоидные пептиды; использование интра-текального введения препаратов при контролируемой пациентом эпидуральной анальгезии; эпи-



Таблица 1. Анализ доказательных данных кетопрофена

Причины боли	Количество исследований	Количество пациентов, получавших кетопрофен	Количество исследований, в которых кетопрофен лучше препарата сравнения
Зубная боль	7	618	7/7
Постоперационная	13	1022	13/13
Почечная колика	3	526	3/3
Острая боль в костях при онкологии	2	200	2/2
Острая боль в спине	5	635	5/5
Остеоартроз / ревматоидный артрит	2	152	2/2

дуральная стимуляция спинного мозга [2].

Длительное время в качестве основной мишени фармакологических агентов терапии боли рассматривались лишь известные изоформы циклооксигеназы (ЦОГ). В этой связи уже более 100 лет практическая медицина использует группу НПВП, ингибирующих активность ЦОГ, в качестве универсальных лекарственных препаратов для устранения болевых ощущений пациента. Помимо ингибирования ЦОГ, сегодня в терапии боли мы способны воздействовать на следующие узловые моменты патогенеза боли:

- иммунно-воспалительные ответы клеток на повреждение ткани (явившиеся причиной боли);
- восходящие и нисходящие болевые пути (стимуляция ремиелинизации нервных волокон);
- анализ болевых сигналов и формирование чувства боли (мозговые центры).

Фундаментальные и клинические исследования позволили установить следующие особенности тканевой инициации болевых ощущений [3–9], по сути являющиеся иммунно-воспалительным ответом ткани на повреждение:

- активация рецепторов повреждения (TOLL-рецепторы);
- активация синтеза универсальных информационных молекул поврежденными клетками (цитокинов);
- инфильтрация поврежденной ткани макрофагами и дополнительный синтез цитокинов последними (инфильтрация макрофагами инициируется цитокином – интерлейкином (ИЛ) 8);
- активация глиальных клеток;
- перманентная реактивация синтеза медиаторов боли (например, брадикинин) и воспаления.

Расширение собственных знаний о патогенезе болевых ощущений меняет и взгляд на выбор лекарственных препаратов для лечения боли.

### Место НПВП в терапии боли

НПВП остаются наиболее популярными средствами в клинических рекомендациях и протоколах ведения пациентов с болью во всех странах, а сама группа препаратов – самой назначаемой в клинической практике. Это связано с некоторыми факторами. Учитывая кратковремен-

ность назначения лекарственных препаратов для терапии острых болей, а также необходимость скорости и адекватности обезболивания, приоритет следует отдавать лекарственным препаратам с высокой обезболивающей активностью. Еще одним аргументом в пользу необходимости быстрого и адекватного купирования боли является общий нейрогуморальный ответ на болевые ощущения (включая симпатoadреналовые влияния на сердечно-сосудистую систему, усугубление гипоксии, задержку жидкости и т.д.), который в свою очередь провоцирует дестабилизацию хронической соматической патологии. Именно сокращение времени активации нейрогуморального ответа позволит снизить риск возникновения осложнений и дестабилизаций соматических заболеваний.

Как видно из представленных выше фактов, наиболее актуальным ЦОГ-независимым механизмом действия НПВП может явиться ингибирующее, или инактивирующее, действие на синтез медиаторов воспаления, деструкции ткани и инфильтрацию ткани макрофагами.

Более безопасными считаются НПВП со сбалансированной ингибцией ЦОГ-1 и ЦОГ-2, коротким периодом полувыведения, быстрым всасыванием и элиминацией. Одним из таких препаратов является кетопрофен. До 99% кетопрофена связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. Кетопрофен легко проникает через гистематические барьеры и распределяется в тканях и органах, а также в синовиальной жидкости и соединительной ткани. Хотя концентрация кетопрофена в синовиальной жидкости несколько ниже, чем в плазме, она более стабильна (сохраняется до 30 часов). Кетопрофен в основном метаболизируется в печени, где он подвергается глюкуронизации с образованием сложных эфиров с глюкуроновой кислотой. Период полувыведения состав-

Лизиновая соль кетопрофена (Артрозилен) оказывает как периферическое, так и центральное обезболивающее действие посредством подавления биосинтеза простагландинов в центральной нервной системе, ингибируя циклооксигеназу и NO-синтазу в тканях мозга.



ляет 6,5 часов. Метаболиты выводятся в основном с мочой (до 76% в течение 24 часов). С калом выводится менее 1%. Препарат практически не накапливается в организме.

Кетопрофен наиболее перспективен и с точки зрения ЦОГ-независимых механизмов действия, в особенности лизиновая соль кетопрофена (ЛСК), которая обладает доказанными эффектами подавления синтеза медиаторов боли, воспаления и деструкции. Лизиновая соль кетопрофена ингибирует брадикинин, один из активных альгогенов, стабилизирует лизосомальные мембраны против осмотического давления, предупреждает выделение лизосомальных энзимов, принимающих участие в деструкции тканей [10]. Доказано также, что лизиновая соль кетопрофена ингибирует синтез ИЛ-8, угнетая хемотаксис нейтрофилов, в результате чего уменьшается общая патологическая реакция «воспаление – боль» [11]. Ингибирующая активность ЛСК в отношении цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, -6 и пр.) также продемонстрирована в ряде исследований [12].

Показано, что ЛСК оказывает как периферическое, так и центральное обезболивающее действие посредством подавления биосинтеза простагландинов в ЦНС, ингибируя циклооксигеназу и NO-синтазу в тканях мозга [13, 14]. Препарат быстро распределяется в ЦНС, проникая через гематоэнцефалический барьер в течение

15 минут благодаря своей липофильности [15]. Действительно, в ряде исследований показана способность лизиновой соли кетопрофена снижать синтез простагландина E2 в структурах мозга, препятствуя появлению болевых центров. В другом исследовании было оценено влияние лизиновой соли кетопрофена на таламические нейроны у крыс с артритом (ЛСК вводили на фоне анестезии в желудочки мозга). Было отмечено быстрое ингибирование ноцицептивной активности на периферии, что позволило авторам сделать вывод о центральном механизме действия кетопрофена [16].

Анализ рандомизированных контролируемых исследований демонстрирует клиническую эффективность кетопрофена при болевых ощущениях различного происхождения [17] (табл. 1).

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании сравнивались анальгетические свойства кетопрофена и парацетамола, назначаемых перорально, по косвенному признаку – снижению потребности пациентов в опиатных анальгетиках [18]. 60 пациентов, перенесших ортопедические операции на крупных суставах, распределили в три группы: кетопрофена, парацетамола и перорального плацебо. Препараты назначали сразу после операции. При этом каждый пациент получил управляемый инъектор с возможностью самостоятельно

Наличие нескольких форм лизиновой соли кетопрофена (Артрозилен) (спрей, капсулы и раствор для инъекций) позволяет индивидуально определить стратегию терапии и повысить комплаентность у больных.

вводить фентанил в зависимости от выраженности боли (максимум 0,3 мг/ч). Период наблюдения составил 20 ч. За это время пациенты из группы кетопрофена ввели себе на 22% меньше фентанила по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$ ) и на 28% меньше, чем в группе парацетамола ( $p < 0,05$ ).

Для универсальной объективизации клинического эффекта кетопрофена нами было проведено исследование в условиях скоромощного этапа оказания медицинской помощи.

### Материалы и методы исследования

#### Критерии отбора больных

В исследование включали пациентов старше 18 лет с острой болью или обострением хронического болевого синдрома при воспалительных заболеваниях суставов, дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника и суставов (артралгии, люмбаго, ишиалгия и т.д.), посттравматическими болевыми синдромами, почечной коликой.

Таблица 2. Характеристика обследованных больных

Характеристика	Группа 1 (метамизол) (n = 50)	Группа 2 (ЛСК) (n = 50)	Группа 3 (диклофенак) (n = 50)	Группа 4 (кеторолак) (n = 50)	Группа 5 (лорноксикам) (n = 50)
Средний возраст, лет	57,7	61,5	59,7	57,6	58,9
Соотношение мужчин/женщин	22/28	21/29	23/27	21/29	30/20
<i>Причина боли</i>					
Скелетно-мышечная боль	26 (52%)	27 (54%)	29 (58%)	23 (46%)	23 (46%)
Травмы	14 (28%)	13 (26%)	11 (22%)	17 (34%)	17 (34%)
Почечная колика	10 (20%)	10 (20%)	10 (20%)	10 (20%)	10 (20%)

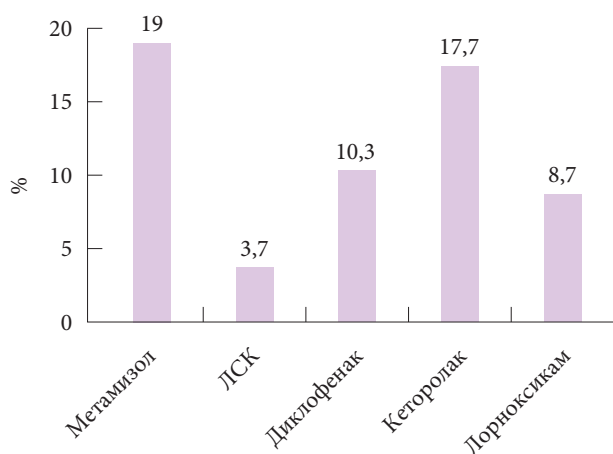


Рис. 1. Частота повторных вызовов скорой медицинской помощи при неэффективности НПВП

Критериями исключения были: возраст менее 18 лет, беременность, лактация, гиперчувствительная реакция на НПВП (в том числе на анальгин, аспирин) в анамнезе, заболевания системы кроветворения и нарушения гемостаза в анамнезе, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, застойная сердечная недостаточность, бронхиальная астма, выраженные нарушения функции печени и/или почек, систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт. ст. у больных

Таблица 3. Возможные исходы исследования (таблица сопряженности)

Группа	Эффект есть	Эффекта нет	Всего
Группа лечения	A	B	A + B
Группа контроля	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A + B + C + D

с пневмонией, проводимая в момент исследования антибиотикотерапия фторхинолонами или макролидами.

Всего в исследовании приняли участие 250 больных (117 мужчин и 133 женщины), средний возраст которых составил  $59,1 \pm 4,3$  лет.

**Фармакологические интервенции**  
В зависимости от проведенной терапии больные были разделены на 5 сопоставимых групп (табл. 2) в зависимости от препарата, который им внутримышечно вводили на догоспитальном этапе:

- метамизол натрия (Анальгин 2 мл 50% раствора в/м);
- лизиновая соль кетопрофена (Артрозилен 2 мл – 160 мг в/м);
- диклофенак натрия (Вольгарен 3 мл – 75 мг в/м);
- кеторолак (Кеторол 1 мл – 30 мг в/м);
- лорноксикам (Ксефокам 16 мг в/м).

Расчет отношения шансов лечебного эффекта

В таблице сопряженности приведены все возможные исходы исследования по изучению эффективности лечебного воздействия (табл. 3). На основе этой таблицы рассчитываются ключевые показатели. Шанс – отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет. Шансы и вероятности содержат одну и ту же информацию, но по-разному ее выражают. Если вероятность того, что событие произойдет, обозначить  $p$ , то шансы этого события будут равны  $p / (1 - p)$ . Например, если вероятность выздоровления составляет 0,3, то шансы выздороветь равны  $0,3 \div (1 - 0,3) = 0,43$ .  
Еще один показатель – отношение шансов (ОШ) – используется для представления результатов метаанализов и исследований «слу-

Таблица 4. Эффективность обезболивающих средств при болевом синдроме различного генеза

Показатель	Группа 1 (метамизол) (n = 50)	Группа 2 (ЛСК) (n = 50)	Группа 3 (диклофенак) (n = 50)	Группа 4 (кеторолак) (n = 50)	Группа 5 (лорноксикам) (n = 50)
<i>Визуально-аналоговая шкала</i>					
Динамика боли, баллы	$54,6 \pm 1,4$	$76,3 \pm 2,1$	$61,0 \pm 2,0$	$70,3 \pm 1,3$	$78,2 \pm 2,2$
Количество больных, уменьшение боли у которых было более чем на 50 баллов	34 (68%)	44 (88%)	31 (62%)	41 (82%)	43 (86%)
<i>Шкала облегчения боли</i>					
Нет эффекта	6 (12%)	0	3 (6%)	0	0
Немного уменьшилась	5 (10%)	2 (4%)	14 (28%)	6 (12%)	5 (10%)
Уменьшилась	26 (52%)	8 (16%)	19 (38%)	16 (32%)	9 (35,8%)
Сильно уменьшилась	13 (26%)	28 (56%)	11 (22%)	21 (42%)	27 (42,1%)
Исчезла	0	12 (24%)	3 (6%)	7 (14%)	9 (18%)
Средний балл (M ± m)	$1,8 \pm 0,05$	$2,7 \pm 0,06$	$2,1 \pm 0,07$	$2,6 \pm 0,05$	$2,67 \pm 0,08$
Среднее время обезболивания, мин	$26,9 \pm 0,47$	$14,7 \pm 0,6$	$20,0 \pm 0,46$	$12,4 \pm 0,33$	$12,3 \pm 0,58$
Повторные вызовы бригады скорой медицинской помощи при скелетно-мышечной боли	5 (19,2%)	1 (3,7%)	3 (10,3%)	4 (17,4%)	2 (8,7%)



Таблица 5. Безопасность применения различных обезболивающих средств на догоспитальном этапе при болевом синдроме различного генеза

Нежелательные явления	Группа 1 (метамизол) (n = 50)	Группа 2 (ЛСК) (n = 50)	Группа 3 (диклофенак) (n = 50)	Группа 4 (кеторолак) (n = 50)	Группа 5 (лорноксикам) (n = 50)
<i>Общие</i>					
Метеоризм	2	–	–	–	–
Диарея	–	–	–	–	–
Рвота	1	–	–	1	–
Анорексия	1	–	–	–	–
Тошнота	5	–	2	–	2
Головокружение	–	1	1	2	–
Головная боль	–	1	–	1	1
Сонливость	4	–	–	–	–
Дискомфорт в эпигастрии	5	4	9	8	2
Всего	18 (36%)	6 (12%)	12 (24%)	12 (24%)	5 (10%)
<i>Местные</i>					
Боль в месте инъекции	16	4	21	8	5
Инфильтрат в месте инъекции	–	–	–	–	–
Некроз в месте инъекции	–	–	1	–	–
Всего	16	4	22	8	5

чай – контроль». ОШ – это отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет ( $OШ = A/B \div C/D$ ). Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению эффекта, более 1 – его увеличению.

### Методы исследования

Интенсивность болевого синдрома и эффективность проводимой терапии оценивались несколькими способами. Во-первых, для оценки выраженности болевого синдрома использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ), где 0 мм – отсутствие боли, 100 мм – максимальная боль. Больные фиксировали свои ощущения до введения препарата и через 20 минут после. Во-вторых, для сравнения интенсивности боли до и после введения препарата применялась шкала облегчения боли. Через 20 минут после введения препарата пациенту задавали вопрос: «Уменьшилась ли интенсивность боли после введения препарата по сравнению с болью до введения

препарата?» Возможные варианты ответа оценивали в баллах: 0 – боль несколько не уменьшилась; 1 – немного уменьшилась; 2 – уменьшилась; 3 – сильно уменьшилась; 4 – исчезла полностью. В-третьих, оценивалось время наступления отчетливого обезболивающего эффекта.

Учитывали также сопутствующие заболевания, лекарственную терапию до вызова бригады скорой медицинской помощи.

В течение последующих 3 суток врач скорой медицинской помощи по телефону узнавал самочувствие больного, регистрировал рецидивы боли, нежелательные явления и повторные вызовы скорой медицинской помощи. Госпитализация как критерий эффективности не рассматривалась, поскольку при почечной колике и травме пациенты госпитализируются вне зависимости от результатов лечения на догоспитальном этапе. Соответственно, количество повторных вызовов было оценено только по поводу скелетно-мышечной боли. При рецидиве боли и повторном вызове скорой медицинской помощи врачам-исследователям после оче-

видной неэффективности исследуемого препарата разрешалось использовать любой обезболивающий препарат, в зависимости от клинической ситуации.

### Результаты исследования

Результаты сравнительной оценки эффективности обезболивающих средств представлены в таблице 4. Согласно оценке динамики боли по ВАШ, исследуемые препараты по силе обезболивающего действия можно расположить так: ЛСК  $\geq$  лорноксикам

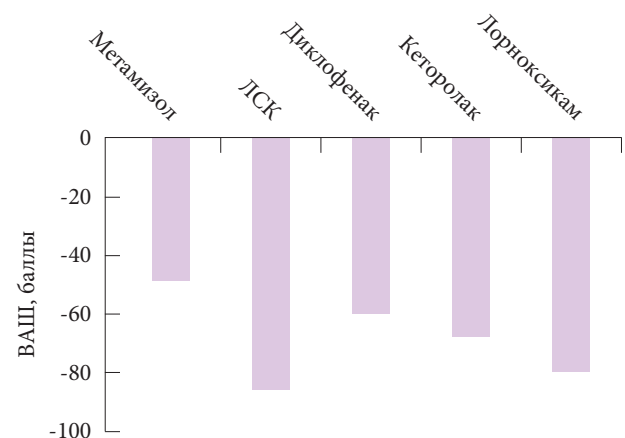


Рис. 2. Регресс интенсивности боли по ВАШ у больных со скелетно-мышечной болью

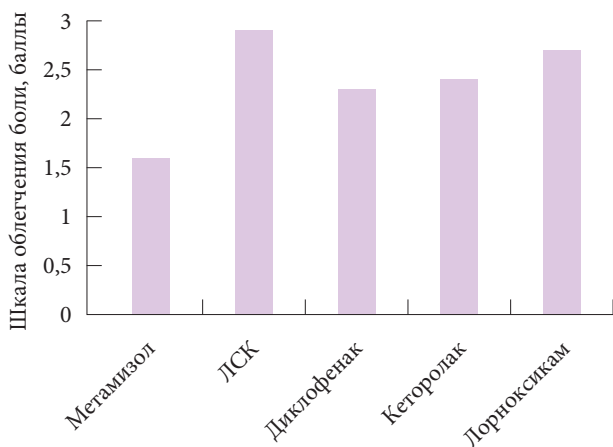


Рис. 3. Средний балл по шкале облегчения боли после приема НПВП у больных со скелетно-мышечной болью

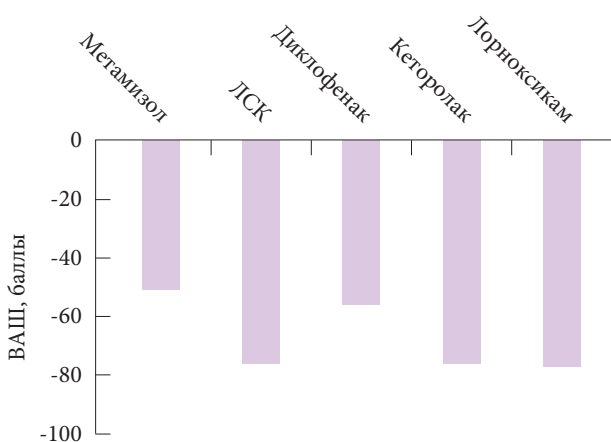


Рис. 4. Регресс интенсивности боли по ВАШ у больных с посттравматической болью

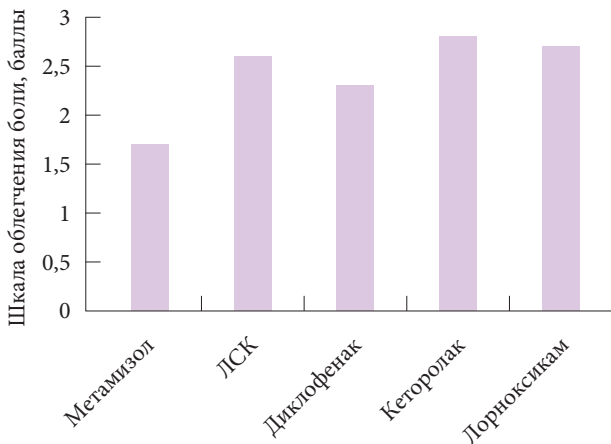


Рис. 5. Средний балл по шкале облегчения боли после приема НПВП у больных с посттравматической болью

сикам = кеторолак > диклофенак > метамизол.

При оценке эффективности обезболивания с помощью шкалы облегчения боли наибольшее число случаев неэффективного лечения отмечено на фоне терапии метамизолом; при этом ни в одном случае боль не купировалась полностью. На фоне терапии лизиновой солью кетопрофена у большего числа больных достигнуто полное обезболивание, а более чем у половины больных боль «сильно уменьшилась».

По скорости наступления отчетливого обезболивающего действия препараты распределились так: лорноксикам = кеторолак = ЛСК > диклофенак > метамизол. Однако следует отметить, что в связи с особенностью фармакокинетики кетопрофена (его эффективная концентрация сохраняется в течение 24 часов) оценка длительности обезболивающего эффекта показала наилучший результат у больных, получивших ЛСК.

Повторные вызовы по поводу скелетно-мышечной боли были отмечены в 19,2% случаев в группе метамизола, в 3,7% после использования ЛСК, в 10,3% – диклофенака, в 17,4% – кеторолака и 8,7% – лорноксикама (рис. 1). По количеству повторных вызовов препараты расположились следующим образом: метамизол > кеторолак > диклофенак > лорноксикам > лизиновая соль кетопрофена.

### Сравнительная оценка безопасности

Различные обезболивающие средства по-разному переносились больными, зарегистрированные в ходе исследования нежелательные явления суммированы в таблице 5. Наилучший профиль переносимости достоверно отмечен у ЛСК и лорноксикама по сравнению с метамизолом, диклофенаком и кеторолаком. Следует отметить, что переносимость метамизола оказалась худшей в сравнении с другими НПВП, что еще раз подчеркивает необходимость прекращения приме-

нения данного обезболивающего препарата в клинической практике. В большинстве случаев его использования требовалось повторное обезболивание.

### Сравнительная эффективность в зависимости от генеза болевого синдрома

Скелетно-мышечная боль

Регресс болевого синдрома, оцененный по ВАШ, представлен на рисунке 2. Следует подчеркнуть, что схожие результаты получены и при анализе среднего балла по шкале облегчения боли (рис. 3). В результате анализа выявлено, что наибольшим обезболивающим эффектом при скелетно-мышечной боли обладает лизиновая соль кетопрофена. Однако анализ эффективности ЛСК, лорноксикама и кеторолака не выявил достоверной разницы ( $p > 0,05$ ). В то же время ЛСК была достоверно эффективнее метамизола и диклофенака ( $p < 0,05$ ).

Учитывая наименьший процент повторных вызовов скорой медицинской помощи по поводу рецидива боли в совокупности с максимально продолжительным временем обезболивания (среднее время составило 15,6 часа), можно предполагать, что ЛСК является оптимальным парентеральным НПВП для обезболивания скелетно-мышечной боли на догоспитальном этапе.

Следует также упомянуть, что кетопрофен и лорноксикам можно рекомендовать больным в пероральной форме, при отсутствии показаний к госпитализации, до купирования болевого синдрома (при профилактике НПВП-гастропатии и адекватном мониторинге за риском тромбозомболических осложнений). Кеторолак имеет короткие временные ограничения по приему.

Посттравматическая боль

Регресс болевого синдрома, оцененный по ВАШ, представлен на рисунке 4. Схожие результаты получены и при анализе среднего балла по шкале облегчения боли (рис. 5). На догоспитальном этапе



в группе лизиновой соли кетопрофена понадобилось дополнительное обезболивание в среднем 1,7 раза на 13 больных; в группе кеторолака – 1,4 раза на 17 человек; в группе лорноксикама – 1,5 раза на 17 человек. Результаты недостоверны. Однако в случае использования метамизола и диклофенака этот показатель был более 2. Следовательно, все больные, получившие метамизол и диклофенак, нуждались в повторном обезболивании.

Наибольшая эффективность при посттравматической боли выявлена у кеторолака, однако без достоверности отличий от ЛСК и лорноксикама ( $p > 0,05$ ). Однако эффективность кеторолака, лорноксикама и лизиновой соли кетопрофена достоверно отличалась от эффекта после назначения метамизола или диклофенака ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, лучшая переносимость НПВП по сравнению с центральными и наркотическими анальгетиками, а также полученные результаты позволяют рекомендовать НПВП (кеторолак > ЛСК = лорноксикам) на «первой ступени обезбоживания» при посттравматическом болевом синдроме.

#### Почечная колика

Регресс болевого синдрома, оцененный по ВАШ, представлен на рисунке 6. Схожие результаты были получены при анализе среднего балла по шкале облегчения боли (рис. 7). При почечной колике наибольшая сопоставимая эффективность отмечена у ЛСК, лорноксикама, диклофенака и кеторолака, а кеторолак продемонстрировал наименьшую эффективность (результат недостоверен,  $p > 0,05$ ). Эффективность указанных препаратов достоверно отличалась от эффективности метамизола ( $p < 0,05$  во всех случаях сравнения).

На догоспитальном этапе в группе ЛСК понадобилось дополнительное обезболивание в среднем 1,4 раза на 10 человек; в группе кеторолака – 1,7 раза на 10 че-

ловек; в группе лорноксикама – 1,5 раза на 10 человек; в группе диклофенака – 1,4 раза на 10 человек. Результаты недостоверны. Однако в случае использования метамизола этот показатель составил 2,7 раза на 10 человек.

Таким образом, при почечной колике на догоспитальном этапе предпочтительней использование лизиновой соли кетопрофена, лорноксикама, диклофенака или кеторолака, хотя у последнего отмечена недостоверная тенденция к меньшей эффективности.

#### Заключение

Как видно из данных исследования, хороший анальгетический потенциал, вне зависимости от генеза болевого синдрома, продемонстрировали ЛСК, лорноксикам и кеторолак. При почечной колике эффективность лорноксикама и кеторолака была сопоставима с диклофенаком натрия. Тем не менее, учитывая профиль кратковременной переносимости (нежелательные эффекты в течение первых суток), скорость и продолжительность обезбоживания, необходимость в повторных инъекциях обезболивающих препаратов, следует выделить ЛСК и лорноксикам. Кеторолак вследствие более частых нежелательных эффектов должен быть отнесен к препаратам второго ряда в обезболивании.

Если анальгетический потенциал метамизола натрия принять за единицу, а в качестве критерия оценки – количество больных, у которых боль уменьшилась вдвое после назначения НПВП, то ОШ данного события при назначении ЛСК повысится более чем в 3 раза, а при назначении лорноксикама и кеторолака – более чем в 2 раза (табл. 6). Следовательно, и лорноксикам, и кеторолак доказали преимущества в снятии острой боли различного генеза. Однако у лизиновой соли кетопрофена в наибольшей степени отмечено возрастание анальгетического потенциала по сравнению с «традиционным» метамизолом натрия.

Таблица 6. Отношение шансов регрессии болевого синдрома на 50 и более баллов по ВАШ при назначении парентеральных НПВП на догоспитальном этапе

Препарат	Отношение шансов к потенциалу метамизола натрия	95% доверительный интервал
Метамизол натрия	1	–
ЛСК	3,4	2,6–4,2
Кеторолак	2,14	1,12–3,2
Лорноксикам	2,8	1,8–3,8

Таким образом, описанные выше ЦОГ-независимые механизмы действия лизиновой соли кетопрофена определяют и клинические преимущества препарата, что позволяет использовать последний при болевом синдроме недифференцированного генеза. По моему мнению, лизиновая

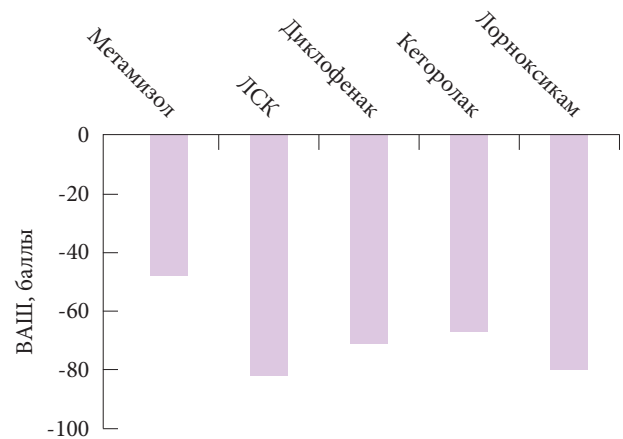


Рис. 6. Регресс интенсивности боли по ВАШ у больных с почечной коликой

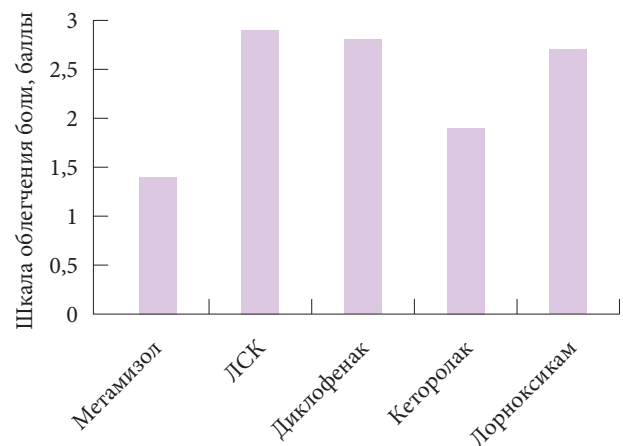


Рис. 7. Средний балл по шкале облегчения боли после приема НПВП у больных с почечной коликой





соль кетопрофена (доза в 1 ампуле 160 мг) может стать универсальным обезболивающим препаратом для оказания неотложной медицинской помощи. Следует

также отметить, что лизиновая соль кетопрофена (Артрозилен) выпускается в виде различных форм: спрей (для местного применения), капсулы и раствор для

инъекций. Наличие нескольких форм препарата позволяет индивидуально определить стратегию терапии и повысить комплаентность у больных. \*

## Литература

1. Данилов А.Б. Острая и хроническая боль // [www.paininfo.ru/practitioner/neurology/common/chronic/](http://www.paininfo.ru/practitioner/neurology/common/chronic/)
2. Кривошапкин А.Л. Физиология боли. Современные концепции и механизмы. Обзор иностранной литературы // [www.painstudy.ru/matls/review/fizio.htm](http://www.painstudy.ru/matls/review/fizio.htm)
3. Taskinen H.S., Røyttä M. Increased expression of chemokines (MCP-1, MIP-1alpha, RANTES) after peripheral nerve transection // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2000. Vol. 5. № 2. P. 75–81.
4. Tanaka T., Minami M., Nakagawa T. et al. Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in the dorsal root ganglia in a rat model of neuropathic pain: possible involvement in the development of neuropathic pain // *Neurosci. Res.* 2004. Vol. 48. № 4. P. 463–469.
5. Kleinschnitz C., Brinkhoff J., Zelenka M. et al. The extent of cytokine induction in peripheral nerve lesions depends on the mode of injury and NMDA receptor signaling // *J. Neuroimmunol.* 2004. Vol. 149. № 1–2. P. 77–83.
6. Ji R.R., Strichartz G. Cell signaling and the genesis of neuropathic pain // *Sci STKE.* 2004. Vol. 2004. № 252. P. reE14.
7. Marchand F., Perretti M., McMahon S.B. et al. Role of the immune system in chronic pain // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. Vol. 6. № 7. P. 521–532.
8. Moalem G., Tracey D.J. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain // *Brain. Res. Rev.* 2006. Vol. 51. № 2. P. 240–264.
9. Xu Q., Yaksh T.L. A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2011. Vol. 24. № 4. P. 400–407.
10. Veys E.M. 20 years experience with Ketoprofen // *Scand. J. Rheumat.* 1991. Vol. 90. Suppl. P. 3–44.
11. Bizzarria C., Paglieib S., Brandolinib L. et al. Selective inhibition of interleukin-8-induced neutrophil chemotaxis by ketoprofen isomers // *Biochem. Pharmacol.* 2001. Vol. 61. № 11. P. 1429–1437.
12. Guedes F.S. Jr., Cruz D.S., Rodrigues M.M. Renal histology and immunohistochemistry after acute hemorrhage in rats under sevoflurane and ketoprofen effect // *Acta Cir. Bras.* 2012. Vol. 27. № 1. P. 37–42.
13. Björkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1995. Vol. 103. P. 1–44.
14. Ossipov M.H., Jerussi T.P., Ren K. et al. Differential effects of spinal (R)-ketoprofen and (S)- ketoprofen against signs of neuropathic pain and tonic nociception: evidence for a novel mechanism of action of (R)-ketoprofen against tactile allodynia // *Pain.* 2000. Vol. 87. № 2. P. 193–199.
15. Kokki H., Karvinen M., Jekunen A. Diffusion of ketoprofen into the cerebrospinal fluid of young children // *Paediatr. Anaesth.* 2002. Vol. 12. № 4. P. 313–316.
16. Braga P.C. Ketoprofen: i.c.v. injection and electrophysiological aspects of antinociceptive effect // *Eur. J. Pharmacol.* 1990. Vol. 184. № 2–3. P. 273–280.
17. Moore R.A., Barden J. Systematic review of ketoprofen in acute and chronic pain // *BMC. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 8. P.11.
18. Karvonen S., Salomäki T., Olkkola T. Efficacy of oral paracetamol and ketoprofen for pain management after measure orthopedic surgery // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 30. № 9. P. 703–706.

## Methodological background to the use of parenteral ketoprofen lysine salt in the treatment of pain by emergency medical personnel

A.V. Naumov

*Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Emergency Care Department*

Contact person: Anton Vyacheslavovich Naumov, [nanton@gmail.com](mailto:nanton@gmail.com)

*Efficacy of non-opioid analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs was studied in the treatment of pain by emergency medical personnel. Analgesic efficacy and safety of metamizole sodium, ketoprofen, diclofenac sodium, ketorolac and lornoxicam were assessed in patients with musculoskeletal, posttraumatic pain and renal colic. Ketoprofen, lornoxicam and ketorolac demonstrated good analgesic efficacy independent of the background disease. However, ketoprofen had the highest analgesic activity compared with metamizole sodium. Thus, ketoprofen is recommended as a 'universal' analgesic for emergency care.*

**Key words:** pain syndrome, lysine salt ketoprofen, diclofenac sodium, ketorolac, lornoxicam, metamizole sodium

Неврология