

Пациент с болью в спине: возможности терапии

П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, Е.А. Трубецкая
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов pvkam7@gmail.com

Боль в нижней части спины (БНС) — один из наиболее распространенных клинических синдромов, ассоциированный с высокой частотой временной утраты трудоспособности и значительными материальными затратами. Выбор адекватной терапии пациентов с БНС требует исключения первичных заболеваний, способных обусловить возникновение боли. При выборе противобольного препарата необходимо соблюдать баланс между эффективностью и возможным риском развития нежелательных побочных эффектов. Одним из препаратов, хорошо зарекомендовавших себя при лечении пациентов с БНС, является кетопрофен (кетонал), разнообразие лекарственных форм которого позволяет проводить максимально индивидуализированную терапию.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, болевой синдром, радикулопатия, дорсалгия, корешковый синдром, кетопрофен, кетонал, кетонал дуо, персонифицированное лечение

A patient with back pain: therapy possibilities

P.R. Kamchatnov, A.V. Chugunov, E.A. Trubetskaya

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Low back pain (LBP) is one of the most common clinical syndromes associated with the high rate of temporary disability and sizable material costs. The choice of adequate therapy for LBP requires that primary diseases that can be responsible for the occurrence of pain should be excluded. While choosing an analgesic, there must be a balance between its efficacy and the possible risk for undesirable side effects. One of the drugs that have proven effective in treating patients with LBP is ketoprofen (ketonal), the diversity of whose formulations allows maximally individualized therapy.

Key words: low back pain, pain syndrome, radiculopathy, dorsalgia, radicular syndrome, ketoprofen, ketonal, ketonal duo, personified treatment

Боль в нижней части спины (БНС, синоним: поясничная боль) — распространенный клинический синдром, проявляющийся болезненными ощущениями, дискомфортом в области, ограниченной реберными дугами и ягодичными мышцами. В подавляющем большинстве случаев БНС сопровождается мышечно-тоническим синдромом. Нередко, кроме того, имеются проявления корешкового синдрома в виде болей, которые иррадиируют вдоль нижних конечностей, в зоне иннервации пораженного спинального корешка.

Результаты многочисленных популяционных исследований свидетельствуют о том, что распространенность БНС исключительно широка. Установлено, что в зависимости от таких факторов, как интенсивность и характер физических нагрузок, возраст и масса тела пациента, коморбидные заболевания, БНС регистрируется у 70–90 % представителей взрослой популяции и является одной из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности [1]. Каждый 4-й взрослый гражданин США в течение последних 3 мес испытывает БНС, которая продолжалась не менее 1 сут [2], при этом интенсивная БНС в течение последнего года наблюдается примерно у каждого 10-го взрослого.

Наличие БНС ассоциировано с исключительно высокими материальными затратами, обусловленными утратой трудоспособности пациентов, невозможностью продолжать трудовую деятельность, расходами на лечебные и реабилитационные мероприятия. Так, установлено, что в США только прямые затраты, связанные с оказанием медицинской помощи при БНС, превышают 25 млрд долларов, тогда как еще большие расходы сопряжены с временной утратой трудоспособности и невозможностью выполнять трудовые обязанности [3]. Анализ распространенности БНС в популяции и связанных с ней материальных затрат требует также учета того факта, что значительное число больных по ряду причин не обращаются за медицинской помощью, пытаясь самостоятельно купировать болевой синдром при обострении заболевания, прибегают к помощи лиц без медицинского образования, родственников и близких, что искажает реальные затраты на лечение такого контингента больных в популяции [4].

В целом БНС представляет собой доброкачественный клинический синдром, обусловленный неспецифическими дегенеративными изменениями в суставных поверхностях позвонков, межпозвонковых дисках, мягких пери-

артикулярных тканях [5]. Как правило, у пациента имеется сочетание остеоартроза, спондилеза, дегенеративных изменений связочного аппарата, остеохондроза и др., вследствие чего выявить единственную причину возникновения болевого синдрома представляется затруднительным. Считается, что предрасполагающими к возникновению БНС факторами являются характер и интенсивность физических нагрузок индивидуума, их регулярность, особенности строения позвоночника (в частности, наличие аномалий развития позвонков и межпозвонковых дисков), инволюционные изменения, со временем развивающиеся в костной и хрящевой тканях [6].

За последние 2–3 десятилетия в значительной степени были пересмотрены взгляды на роль в развитии БНС остеохондроза позвоночника, длительное время считавшегося основной причиной болевого синдрома [7]. В настоящее время полагают, что сама по себе перестройка хрящевой ткани межпозвонковых дисков не является причиной возникновения боли, по сути она представляет собой комплекс компенсаторных изменений в организме, развивающихся с течением возраста. Эти изменения в основном направлены на снижение подвижности в тех или иных отделах позвоночника и достижение большей стабильности и устойчивости. Серьезным осложнением такого процесса является выпячивание пульпозного ядра межпозвонкового диска вследствие разрыва волокон окружающего его фиброзного кольца. Развитие грыжи межпозвонкового диска может быть клинически различным. Далеко не всегда грыжа межпозвонкового диска служит причиной возникновения болевого синдрома [8]. Нередко грыжа даже крупных размеров развивается асимптомно, что может быть связано с ее локализацией, размерами костного канала, через который проходит спинальный корешок, некоторыми другими причинами. В ряде случаев имеет место компрессия грыж спинального корешка, как правило, это наблюдается при крупных размерах грыжи, ее расположении вблизи корешка, при других анатомических особенностях, способствующих развитию дискорadiaкулярного конфликта. Компрессия грыж межпозвонкового диска, спинального корешка или снабжающих его кровью сосудов (*vasa vasorum*) может вести к серьезным последствиям в виде нарушения трофики нервного ствола — дискогенной радикулопатии с нарушением функций структур, иннервируемых пораженным корешком.

Нередко БНС приобретает хронический характер, что значительно затрудняет проведение лечебных мероприятий, требует дополнительных затрат на проведение лечения, что, в итоге, способно вести к стойкой утрате трудоспособности. Риск развития хронического болевого синдрома и степень его выраженности в значительной степени определяются эмоциональным состоянием больного, в частности наличием тревожности, депрессивных симптомов, психосоциальными факторами [9]. Целый ряд индивидуальных

личностных особенностей пациента, в частности повышенная тревожность, избыточное чувство ответственности, элементы перфекционизма и др., способны играть важную роль в формировании, становлении и поддержании болевого скелетно-мышечного синдрома у пациентов с БНС [10]. Без сомнения, своевременное распознавание этих особенностей, выяснение их роли в развитии болевого синдрома обеспечивают выбор правильной тактики ведения пациента, а также могут способствовать сокращению сроков терапии, увеличить длительность периода ремиссии.

Основой клинической диагностики БНС являются тщательный сбор анамнеза и изучение клинической картины заболевания. Следует иметь в виду, что присутствующий у пациента болевой синдром может носить вторичный характер и быть обусловленным разнообразными патологическими состояниями. При дифференциальной диагностике следует разграничивать травматическое поражение позвонков, межпозвонковых дисков и связочного аппарата, первичные или метастатические поражения позвонков или мозговых оболочек, инфекционные заболевания (спондилит, эпидурит и др.). Риск развития травматического поражения возрастает у пациентов с травмой спины в недалеком прошлом, остеопорозом, обусловленным как гормональной перестройкой организма, в частности в период менопаузы, так и применением некоторых лекарственных препаратов, в частности кортикостероидов. Риск инфекционных и воспалительных процессов в позвоночнике высок у пациентов с нарушенным иммунитетом (в частности, со СПИДом), при проведении частых внутривенных (в/в) введений лекарственных препаратов, у больных с хроническими инфекциями. Серьезную диагностическую проблему представляет собой исключение соматических заболеваний, способных имитировать БНС — заболеваний органов малого таза, почек, мочевых путей.

Нередко подтверждение диагноза требует проведения инструментального обследования. Наиболее ценные и информативные диагностические методы, позволяющие установить характер и объем поражения межпозвонковых дисков, самих позвонков, суставов позвоночника, — это магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография. Следует отметить, что рентгенография позвоночника, в частности с проведением функциональных проб, способна предоставить ценную информацию о динамических особенностях состояния позвоночного столба, например, выявить спондилолистез — смещение позвонков относительно друг друга. Вместе с тем диагностическая ценность рентгенографического обследования невысока в выявлении грыж межпозвонковых дисков, определении их размеров и локализации, в выявлении небольших размеров локальных воспалительных поражений и новообразований позвоночника. Показаниями к радиологическому обследованию являются

нарастающий характер болевого синдрома, его изменение с течением времени, наличие неврологического дефицита (корешковый синдром с признаками нарушения функций спинномозговых корешков), обоснованные подозрения на вторичный характер болевого синдрома (онкологические заболевания в анамнезе, клинические или параклинические признаки остеопороза, воспалительного заболевания и др.). Необходимо отметить, что частое повторное проведение больному мероприятий лучевой диагностики нецелесообразно, оно не влияет на эффективность терапии, тактику лечения больного, не способствует сокращению сроков нетрудоспособности и стоимости лечения.

Важнейшая задача ведения пациента с БНС — максимально раннее устранение болевого синдрома с последующим расширением двигательного режима пациента и активным включением его в процесс восстановительного лечения. В связи с этим не следует рассматривать устранение боли как самоцель, а представлять ее как возможность повышения качества жизни пациента. Лечение пациентов с БНС включает комплекс немедикаментозных мероприятий (физио-, рефлекс-, мануальная терапия и др.), а также назначение лекарственных препаратов, обладающих противоболевой активностью, устраняющих мышечный спазм, нормализующих обменные процессы в периферических нервах.

С целью купирования болевого синдрома в настоящее время наиболее широко применяются анальгетики (ацетаминофен) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Выбор конкретного препарата представляет собой определенные трудности ввиду широкого спектра лекарственных средств, обладающих близкими фармакологическими свойствами, зачастую с сопоставимыми эффективностью и нежелательными побочными действиями. Соблюдение оптимального баланса между противоболевой активностью препарата, с одной стороны, и его переносимостью и спектром потенциальных побочных эффектов — с другой — представляет собой достаточно серьезную проблему.

Присущие представителям группы НПВП нежелательные побочные эффекты обусловлены в первую очередь способностью препаратов ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ). Неселективные НПВП, обладающие способностью подавлять активность ЦОГ как 1-го (ЦОГ-1), так и 2-го (ЦОГ-2) типа, оказывают мощный противоболевой эффект, однако их существенный недостаток заключается в ulcerогенном действии в отношении слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [11]. Риск поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) возрастает при наличии факторов риска, таких как перенесенная ранее язвенная болезнь желудка, пожилой возраст, одновременный прием нескольких НПВП или кортикостероидов, длительный курс лечения, курение [12].

В связи с особенностями фармакологических свойств селективные НПВП, ингибирующие преимуще-

ственно ЦОГ-2, намного безопаснее в отношении слизистой оболочки ЖКТ. Однако вследствие угнетения выработки простагландина PGI_2 и отсутствия влияния на синтез тромбоксана они способны увеличивать риск тромботических осложнений, вызывать повышение системного артериального давления, оказывать нефротоксическое действие [13]. Указанные побочные эффекты в различной степени присущи различным представителям селективных ингибиторов ЦОГ-2; наблюдаются они, как правило, при длительных курсах лечения.

Одним из представителей группы неселективных ингибиторов ЦОГ является кетопрофен (кетонал), представляющий собой рацемическую смесь энантиомеров, в которой фармакологическая активность связана преимущественно с S-энантиомером. Благодаря способности ингибировать активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 кетопрофен значительно угнетает синтез простагландинов. Помимо этого, препарат обладает выраженной антибрадикининовой активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны и задерживает высвобождение из них ферментов, вызывающих повреждение тканей при хроническом воспалении. Вследствие его применения снижается выделение цитокинов, угнетается активность нейтрофилов. Представляет интерес тот факт, что вследствие угнетения синтеза тромбоксана A-2 в тромбоцитах кетопрофен способен оказывать некоторое антиагрегантное действие, которое в отличие от ацетилсалициловой кислоты характеризуется обратимостью, и функции тромбоцитов и агрегация восстанавливаются в течение 24 ч.

Как свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, кетонал, вводимый в терапевтических дозах (0,5–5,0 мг/кг) парентерально или интратекально крысам, у которых травмой конечности моделировался болевой синдром, вызывал достаточно быстрое и достоверное уменьшение выраженности ноцицептивной боли [14]. Вследствие устранения боли поведение животных становилось более спокойным, в процессах повседневной активности исчезало щажение пораженной конечности. Введение препарата не влияло на реакцию животных на термические и механические раздражители, не достигавшие болевой интенсивности. Результаты эксперимента позволили авторам констатировать, что, кетопрофен обладает высокой эффективностью именно в отношении ноцицептивного болевого синдрома, который характеризуется модальной специфичностью — угнетением поведения, обусловленного болевыми ощущениями и незначительным влиянием на стимулы другой модальности.

Другой важной особенностью фармакологического спектра эффектов кетопрофена является отсутствие его негативного влияния на костную и хрящевую ткань, а также на репаративные процессы в них. Данное свойство представляется достаточно ценным, если учитывать сведения о негативном влиянии многих селективных ингибиторов ЦОГ-2 на процессы репарации костной ткани, повреждающем действии на хрящевую ткань, особенно при длительном курсе терапии.

Вопрос влияния кетопрофена на костную ткань изучался в ходе экспериментального исследования. Экспериментальные животные (крысы) с травматическим поражением большеберцовой кости получали кетопрофен в дозе 1 мг/кг массы тела на протяжении 3–21 сут [15]. Авторы не обнаружили структурных изменений костной ткани, а также замедления процессов ее восстановления на протяжении указанного периода наблюдения, в отличие от селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Кроме непосредственного воздействия на ЦОГ, кетопрофен регулирует синтез целого ряда интерлейкинов, обеспечивая нормализацию концентрации фактора некроза опухоли α , растворимого антагониста интерлейкина-1 и интерлейкина-6 [16]. Исследователи отметили, что максимальный эффект в отношении указанных параметров был зарегистрирован у пациентов с выраженным противоболевым и противовоспалительным действием препарата. Также установлено, что введение кетопрофена больным с остеоартрозом не оказывает существенного влияния на активность металлопротеиназ в хрящевой ткани, также практически отсутствовало влияние на активность протеогликаназы и коллагеназы, в связи с чем индукция дегенеративного процесса в хрящевой ткани не развивалась.

В ходе многочисленных клинических исследований на протяжении длительного времени изучалась возможность применения кетопрофена в качестве средства купирования острого болевого синдрома, в частности у пациентов, перенесших оперативное вмешательство. С целью оценки его эффективности в качестве противоболевого средства у больных, перенесших протезирование тазобедренного сустава, в условиях рандомизированного плацебоконтролируемого исследования наблюдались 60 пациентов [17]. Кетопрофен назначался в достаточно высокой суточной дозе (300 мг), препаратом сравнения служил парацетамол (4,0 г/сут), в качестве контролируемых показателей, помимо оценки интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), использовали дополнительное количество фентанила, которое требовалось пациентам для пребывания в состоянии комфорта. В ходе исследования было установлено, что назначение кетопрофена на 22 % снижает потребность в фентаниле по сравнению с больными, получавшими плацебо ($p < 0,05$), и на 28 % – по сравнению с получавшими парацетамол ($p < 0,05$). По мнению исследователей, количество побочных эффектов оказалось минимальным во всех группах, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

В другое исследование, посвященное эффективности применения кетопрофена в качестве обезболивающего средства у больных, перенесших обширное хирургическое вмешательство на голове и/или шее, было включено 60 пациентов [18]. Исследование носило характер слепого, рандомизированного, контролируемого. Больные основной группы получали кетопрофен по

100 мг 3 раза в сутки на протяжении 72 ч после операции, а пациенты группы сравнения в аналогичном режиме получали метамизол по 2,5 г/сут. Помимо интенсивности боли (оценивалась по ВАШ), регистрировалось количество трамадола, принимаемого в качестве дополнительного обезболивающего препарата. Интенсивность противоболевого эффекта препаратов в первые сутки оказалась идентичной, тогда как в последующем устранение боли оказалось достоверно более выраженным у получавших кетопрофен ($p < 0,05$), о чем свидетельствовали как результаты оценки по ВАШ, так и снижение потребности в дополнительном приеме трамадола.

Значительный материал позволил провести метаанализ результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований [19]. В анализ были включены результаты 14 рандомизированных клинических исследований, в которых под наблюдением находились 968 пациентов, получавших кетопрофен по 25–50 мг 3 раза в сутки и 520 больных, получавших плацебо. Имевшийся болевой синдром был обусловлен оперативными вмешательствами стоматологического, гинекологического, ортопедического, абдоминального профиля.

Авторы метаанализа установили, что для того, чтобы на 50 % уменьшить интенсивность боли на протяжении 4–6 ч у больных, перенесших ортопедическое вмешательство, при приеме 12,5 или 100,0 мг/сут необходимо пролечить 3,3 и 2,4 пациента соответственно (number need to treat – NNT). У больных, перенесших удаление зуба, показатель NNT составил 2,4 для дозы в 12,5 мг и 1,6 для дозы в 100 мг. Применение кетопрофена позволило достоверно уменьшить количество дополнительных принимаемых противоболевых средств. Стабильный противоболевой эффект регистрировался на протяжении в среднем 5 ч после приема стандартной лекарственной формы кетопрофена. Авторы подавляющего большинства исследований отметили хорошую переносимость препарата при относительно небольшом количестве побочных эффектов. Полученные результаты анализа позволяют считать кетопрофен адекватным препаратом для устранения острой послеоперационной боли, эффективность которого сопоставима с таковой стандартных, широко применяемых в практике НПВП. Так, отмечено, что противоболевая эффективность кетопрофена (50–100 мг/сут) для устранения умеренной или интенсивной послеоперационной боли аналогична таковой ибупрофена (NNT = 2,5 при суточной дозе 400 мг) и диклофенака (NNT = 2,7 при суточной дозе 50 мг).

Интересно также, что применение кетопрофена в различных суточных дозах (200 и 300 мг) у пациентов с травматическими и нетравматическими поражениями костей и суставов не позволило установить более высокую эффективность назначения высокой дозы препарата [20].

В 2009 г. в Великобритании был проведен масштабный опрос хирургов о применении противоболевых препаратов в послеоперационном периоде [21]. Всего

КЕТОНАЛ®

кетопрофен

УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БОЛЬЮ

- мощный обезболивающий эффект¹
- высокая скорость действия^{*,2}
- бережное отношение к сердцу, печени и желудку³⁻⁵
- многообразие форм для лечения любого вида боли⁶



ПУТЕВОДИТЕЛЬ ПО МНОГООБРАЗИЮ ФОРМ



сильная боль



эпизодическая боль

хроническая боль



слабая боль



a Novartis company

SANDOZ

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1
комплекс «Город столиц», 8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru

ЛИТЕРАТУРА. 1. Шостак Н.А. и др. Применение Кетонала для лечения острого приступа подагры. 2006, Русский медицинский журнал, том 14, № 6: 2.4. 2. Пиновский В.Ю. и др. Применение нестероидного противовоспалительного препарата Кетонал® (кетопрофен) в условиях догоспитального этапа. 2004; Вестник интенсивной терапии; 2: 44-45. 3. Кардиобезопасность: адаптировано по Helin-Salmivaara A. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. Eur Heart J. 2006 Jul; 27 (14): 1657-63. 4. Гепатобезопасность: адаптировано по Lapeyre-Mestre M., Grolleau S., Montastruc J.L. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006. Fundam Clin Pharmacol. 2011 Sep. 20. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x. [Epub ahead of print]. 5. Гастробезопасность: адаптировано по Helin-Salmivaara A. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population; Scandinavian Journal of Gastroenterology, Jan 2007, Vol. 42, No. 8: 923-3. 6. Инструкция по применению препарата Кетонал® (капсулы, таблетки, свечи, в/м и в/в инъекции).

* От 12 минут после применения внутримышечно, через 20-30 минут после перорального приема (2, 6).

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

было проанализировано 189 заполненных анкет. Оказалось, что кетопрофен, наряду с диклофенаком, кеторолаком и ибупрофеном оказался наиболее часто используемым препаратом (7 %), применяемым для устранения послеоперационного болевого синдрома.

Проведено изучение влияния кетопрофена на состояние показателей системы гемостаза. Больным, которым планировалась экстракция 3-го нижнего моляра, до операции и непосредственно после нее вводился кетопрофен по 50 мг 3 раза в сутки на протяжении 5 дней [22]. Было установлено, что применение препарата не сопровождалось достоверными изменениями таких показателей, как количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, время ретракции сгустка и протромбиновое время. Полученные данные позволяют рассматривать кетопрофен как препарат, который оказывает минимальное воздействие на систему гемостаза.

В ходе фармакоэкономического исследования изучалась проблема стоимости обезболивания в послеоперационном периоде. Оказалось, что наилучшими показателями обладает комбинация ацетаминофена и кодеина (\$65,23), обеспечивающая удовлетворительное купирование болевого синдрома до приемлемого уровня [17]. Вместе с тем добавление к указанной комбинации кетопрофена, хотя и увеличивало стоимость лечения (\$238,31), однако давало существенный прирост в качестве и сроках устранения болевых ощущений. По мнению авторов, указанная способность препарата обязательно должна рассматриваться при выборе тактики устранения болевого послеоперационного синдрома с учетом дополнительной возможности кетопрофена.

Серьезную проблему представляет возможность применения того или иного лекарственного препарата у кормящих женщин. Изучению данной проблемы при назначении кетопрофена было посвящено соответствующее исследование: в послеродовом периоде оценивали обезболивающий эффект кетопрофена и определяли концентрацию препарата в грудном молоке [23]. Было установлено, что при назначении кетопрофена в дозе 100 мг 2 раза в сутки концентрация в молоке составила $53,0 \pm 37,0$ нг/мл, т. е. ребенок с молоком матери может получить в сутки $7,0 \pm 3,2$ мкг препарата. Авторы заключают, что с учетом относительно невысокой концентрации в плазме кетопрофен может быть использован у рассматриваемого контингента больных при минимальном риске развития побочных эффектов.

Опыт применения кетопрофена у больных с различными ревматологическими заболеваниями (остеоартрозом, ревматоидным артритом), некоторыми другими патологическими состояниями в настоящее время накоплен и отечественными исследователями [24, 25]. Клиническая эффективность применения препарата была подтверждена эндоскопическими исследованиями, которые продемонстрировали отсутствие негативного влияния препарата на состояние суставной хрящевой ткани. Кроме того, авторы

проведенных исследований отмечают достаточную эффективность препарата и его хорошую переносимость пациентами при достаточно длительных сроках терапии [26].

Проблема частоты и характера побочных эффектов кетопрофена изучалась весьма подробно, при этом была установлена хорошая переносимость препарата как при кратковременном, так и при длительном приеме. Так, анализ результатов применения кетопрофена в суточной дозе 200 мг на протяжении 1 мес у 19 800 больных в возрасте старше 60 лет с остеоартрозом свидетельствует о том, что отличная переносимость препарата имела место у 60,8 % пациентов, а неудовлетворительная только у 5,1 % [27]. Различной выраженности побочные эффекты были зарегистрированы у 15,3 % пациентов, однако только у 4,5 % они послужили основанием для прекращения терапии. Авторы не обнаружили достоверных отличий частоты побочных эффектов у пациентов молодого возраста и старших возрастных групп, также не было отмечено связи между частотой развития побочных эффектов и кумулятивной дозой.

Хорошая переносимость кетопрофена и низкая частота побочных эффектов были продемонстрированы и в более поздних исследованиях [28, 29]. Важно, что побочные эффекты применения кетопрофена, как правило, не тяжелые и имеют обратимый характер. Многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности кетопрофена, в которое было включено 823 пациента (620 женщин и 203 мужчины) в возрасте старше 62 лет продемонстрировало, что после 12-месячного курса терапии 63,3 % больных продолжали принимать препарат [29]. В рассматриваемом контингенте больных только у 1,7 % имело место клинически значимое поражение ЖКТ, что оказалось достоверно ниже, чем при приеме других неселективных НПВП (24 %). В цитируемом исследовании ни у кого из больных не было зарегистрировано других тяжелых побочных эффектов (токсический гепатит, нарушение кроветворения, синдромы Лайела и Стивенса—Джонсона). В этой связи необходимо отметить, что одновременное с кетопрофеном применение гастропротекторов не уменьшает выраженности противоболевого эффекта препарата. Указанное свойство кетопрофена дает основания разрабатывать комбинированный препарат включающий омепразол [30].

Высокая эффективность кетопрофена при различных острых болевых синдромах и хорошая переносимость препарата послужили основанием для проведения исследований возможности его применения при БНС. Так, в рандомизированное двойное слепое мультицентровое исследование, посвященное сравнительному изучению эффективности и переносимости диклофенака (75 мг 2 раза в сутки) и кетопрофена (50 мг 2 раза в сутки) было включено 370 пациентов с острой болью в спине. Препараты вводились внутримышечно (в/м) на протяжении 2 дней. Оба препарата за короткий срок продемонстрировали достаточно высокую

эффективность, однако кетопрофен характеризовался существенно лучшей переносимостью [31].

Положительные результаты многочисленных исследований, посвященных изучению возможности и безопасности применения кетопрофена в неврологической клинике, позволили рекомендовать его как препарат выбора для лечения пациентов с болевыми синдромами, обусловленными дегенеративными поражениями позвоночника и периартикулярных тканей [32]. Проведенное открытое сравнительное исследование эффективности применения кетопрофена с целью устранения острой боли в спине продемонстрировало высокую эффективность препарата, назначавшегося в амбулаторных условиях [25]. Положительный эффект, носивший достоверный характер, регистрировался начиная с 4–5-го дня лечения и достигал своего максимума к 10–14-м суткам. Побочные эффекты в виде гастралгии, изжоги, ощущения тяжести в животе имели место у 5,4 % наблюдавшихся пациентов. Ни у одного из них проведение гастроскопии не выявило поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки.

В настоящее время разработана новая лекарственная форма кетопрофена — кетонал дуо. Особенностью данных капсул является то, что каждая из них содержит 2 типа пеллет (гранул): стандартные (белые, содержат до 60 % от общего количества действующего вещества) и покрытые оболочкой (желтые, составляют 40 % от общего количества). В каждой капсуле содержится 150 мг кетопрофена (необходимо подчеркнуть, что действующее химическое вещество абсолютно одинаково в различных пеллетах, а скорость наступления эффекта обусловлена особенностями высвобождения препарата в ЖКТ). Препарат быстро высвобождается из белых пеллет и медленно — из желтых, что позволяет сочетать быстрое и пролонгированное действие.

Эффект начинает проявляться через 20 мин после приема капсулы и продолжается около 20 ч. Свойства указанной комбинированной формы препарата позволяют применять его однократно в течение суток. Замена традиционных капсул кетонала, содержащих 50 мг препарата и требующих 3-кратного приема в течение суток, на 1 капсулу кетонала дуо в течение дня (содержит эквивалентную дозу препарата) способна обеспечить лучший противоболевой контроль в течение суток при достаточной противовоспалительной активности и очевидном удобстве применения.

Эффективной формой лекарственных препаратов, традиционно широко применяемых при различных локальных болевых синдромах, обусловленных дегенеративными поражениями костной и хрящевой ткани, периартикулярных образований, являются трансдермальные системы, обеспечивающие локальную доставку действующего вещества непосредственно в область поражения. Применяемые с этой целью мази, кремы, гели продемонстрировали свою высокую эффективность при артрозах, остеоартрозах, БНС [33].

Несомненным достоинством трансдермальных лекарственных форм является минимальное системное действие по сравнению с другими путями введения препарата в организм (энтерально, парентерально) и, соответственно, снижение риска развития побочных эффектов [34, 35]. С учетом относительно небольшой глубины проникновения препаратов через кожные покровы достижение обезболивающего эффекта требует неоднократного нанесения в течение суток. Терапевтический эффект трансдермальных форм кетопрофена может быть повышен за счет одновременного проведения физиотерапевтических процедур [36].

Результаты метаанализа эффективности применения крема, содержащего кетопрофен (5 % препарата), свидетельствуют о том, что его применение более эффективно по сравнению с применением кремов с другими НПВП [37]. Результаты многочисленных наблюдений (в 6 исследований было включено более 500 пациентов) показали, что частота наступления положительного эффекта после недельного курса терапии максимальной оказалась именно у больных, пользовавшихся кремом с кетопрофеном. Значение NNT у этих пациентов составило 2,6, тогда как, например, у крема с индометацином — 10,0, ибупрофеном — 4,1.

Рассматривая особенности фармакокинетики кетопрофена, необходимо отметить, что при приеме внутрь и при ректальном введении препарат хорошо абсорбируется из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме при приеме внутрь достигается через 1–5 ч (в зависимости от лекарственной формы), при ректальном введении — через 45–60 мин, при в/м введении — через 20–30 мин, при в/в введении — через 5 мин. На 99 % кетопрофен связывается с белками плазмы. Вследствие выраженной липофильности препарат быстро проникает через гематоэнцефалический барьер; в спинномозговой жидкости сохраняется от 2 до 18 ч. Кетопрофен хорошо проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация через 4 ч после приема превышает таковую в плазме.

Метаболизируется путем связывания с глюкуроновой кислотой, в меньшей степени — за счет гидроксилирования. Выводится главным образом почками и в значительно меньшей степени через кишечник. Период полувыведения кетопрофена из плазмы после приема внутрь составляет 1,5–2,0 ч, после ректального введения — около 2,0 ч, после в/м введения — 1,27 ч, после в/в введения — 2,0 ч. Кетопрофен характеризуется хорошей переносимостью, клинически значимые побочные эффекты при его применении встречаются нечасто.

Таким образом, на сегодняшний день данные об эффективности и переносимости кетопрофена свидетельствуют о целесообразности его применения у пациентов с БНС. Вполне обосновано применение различных форм кетопрофена, как пероральных (в том числе кетонал дуо для достижения быстрого и стойкого на протяжении суток эффекта), так и трансдермальных (гель и крем).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians and the American College of Physicians/American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147:478–91.
2. Luo X., Pietrobon R., Sun S. et al. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States. *Spine*. 2004; 29:79–86.
3. Luo X., Pietrobon R., Sun S. et al. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States. *Spine*. 2004;29:79–86.
4. Chiu T., Leung A., Lam P. Neck pain in Hong Kong: a telephone survey on consequences and health service utilization. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(21):E1088–95.
5. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. В 3 т. М.: Медицина, 2002.
6. Montero-Marin J., Garcia-Campayo J., Fajo-Pascual M. et al. Sociodemographic and occupational risk factors associated with the development of different burnout types: the cross-sectional university of Zaragoza study. *BMC Psychiatry* 2011;11:49–56.
7. Никифоров А.С., Авакян Г.Н. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника. М.: Медпрактика, 2011. 256 с.
8. Крылов В.В., Гринь А.А. О грыжах межпозвонковых дисков и результатах лечения больных с этой патологией. *Consilium medicum* 2009;11(9): 5–10.
9. Данилов А.Б., Курганова Ю.М. Офисный синдром. РМЖ. Неврология 2012;8:1902–8.
10. Есин Р.Г., Есин О.Р., Ахмадеева Г.Д., Салихова Г.В. Боль в спине. Казань, 2010. 272 с.
11. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35(12):1127–46.
12. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000. 143 с.
13. Johnell K., Fastbom J. Concomitant use of gastroprotective drugs among elderly NSAID/COX-2 selective inhibitor users: a nationwide register-based study. *Clin Drug Investig* 2008;28(11):687–95.
14. Spofford C., Ashmawi H., Subieta A. et al. Ketoprofen produces modality-specific inhibition of pain behaviors in rats after plantar incision. *Anesth Analg* 2009;109(6):1992–9.
15. Matsumoto M., De Oliveira A., Ribeiro Jr. P. et al. Short-term administration of non-selective and selective COX-2 NSAIDs do not interfere with bone repair in rats. *J Mol Histol* 2008;39(4):381–7.
16. Walker J., Sheather B., Carmody J. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Support for the concept of "responder" and "nonresponder". *Arthritis Rheum* 1987;11:1944–54.
17. Secoli S., Padilha K., Litvoc J. Cost-effectiveness analysis of the analgesic therapy of postoperative pain. *Rev Lat Am Enfermagem* 2008;16(1):42–6.
18. Jovic R., Dragicevic D., Komazec Z., Sabo A. Ketoprofen is superior to metamizole in relieving postoperative pain after head and neck tumor operation. *J BUON* 2008;13(4):519–23.
19. Barden J., Derry S., McQuay H., Moore R. Single dose oral ketoprofen and dextketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007355.
20. Riou B., Plaisance P., Lecomte F. Comparison of two doses of ketoprofen to treat pain: a double-blind, randomized, noninferiority trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; doi: 10.1111/j. 1472-8206.2012.01072.x. [Epub ahead of print].
21. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20000 patients. *Scand J Rheumatol* 1989;83:21–7.
22. Naclério-Homem M., Deboni M., Rapoport A., Chin V. Effects of ketoprofen and diclofenac potassium on blood coagulation tests after removal of third molars. *Quintessence Int* 2009;40(4):321–5.
23. Jacqz-Aigrain E., Serreau R., Boissinot C. et al. Excretion of ketoprofen and nalbuphine in human milk during treatment of maternal pain after delivery. *Ther Drug Monit* 2007;29(6):815–8.
24. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Кетопрофен: новые аспекты применения в ревматологической практике. *Рос ревматол* 1999;3:8–14.
25. Федин А.И., Батышева Т.Т., Винецкий Я.Я., Козлов М.Ю. Кетонал в лечении острых дорсалгий. *Леч нервн бол* 2002;2(7):27–9.
26. Чичасова Н.В., Иммаметдинова Г.Р., Каратеев А.Е. и др. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонала) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование). *Науч-практ ревматол* 2001;1:47–52.
27. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20000 patients. *Scand J Rheumatol* 1989;83:21–7.
28. Kopečná E., Deščíková V., Vlček J., Mladá J. Adverse drug reaction reporting in the Czech Republic 2005–2009. *Int J Clin Pharm* 2011;33(4):683–9.
29. Johnell K., Fastbom J. Concomitant use of gastroprotective drugs among elderly NSAID/COX-2 selective inhibitor users: a nationwide register-based study. *Clin Drug Investig* 2008;28(11):687–95.
30. Gigante A., Tagarro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole. *Clin Drug Investig* 2012;32(4):221–33.
31. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dextketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig* 2007;27(8):533–43.
32. Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147:478–91.
33. Mason L., Moore R., Edwards J. et al. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2004;5:10.
34. Hussain A., Khan G., Shah S. et al. Development of a novel ketoprofen transdermal patch: effect of almond oil as penetration enhancers on in-vitro and ex-vivo penetration of ketoprofen through rabbit skin. *Pak J Pharm Sci* 2012;25(1):227–32.
35. Fulga I., Lupescu O., Spircu T. Local tolerability and effectiveness of Ketospray® 10% cutaneous spray solution. *Panminerva Med* 2012;54(1 Suppl 4):23–33.
36. Herwadkar A., Sachdeva V., Taylor L., Silver H. Low frequency sonophoresis mediated transdermal and intradermal delivery of ketoprofen. *Int J Pharm* 2012;423(2):289–96.
37. Lin J., Zhang W., Jones A. et al. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38159.639028.7C (published 30 July 2004).