1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Рук-во для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. Т.1. М.: Медицина, 2005; 322–303.
2. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 288 с.
3. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Cerebrovasc Dis 2008;25:457–507.
4. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт. В кн.: Неврология, национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 592–615.
5. Adams H.P., del Zoppo G.Jr, Alberts M.J. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association. American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007;38:1655–711.
6. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012; 288 с.
7. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases. Arzneimittelforsch 1983;33:1073–80.
8. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic Applications of Citicoline for Stroke and Cognitive Dysfunction in the Elderly: A Review of the Literature. Altern Med Rev 2004;9:17–31.
9. Schabitz W.R., Weber J., Takano K. et al. The effects of prolonged treatment with citicoline in temporary experimental focal ischemia. J Neurol Sci 1996;138:21–5.
10. Hurtado O., Cardenas A., Pradillo J.M. et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. Neurobiol Dis 2007;26:105–11.
11. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model. Stroke 1999;30:1464–71.
12. Gutierrez-Fernandez M., Lecinana M.A., Rodriguez-Frutos B. et al. CDP-choline at high doses is as effective as i.v. thrombolysis in experimental animal stroke. Neurol Res 2012;34:649–56.
13. Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. J Neurochem 2012;123:217–25.
14. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. Stroke 1988;19:211–6.
15. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. Neurology 1997;49:671–8.
16. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. Stroke 1999;30:2592–7.
17. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A. et al. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. Neurology 2001;57:1595–602.
18. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. Stroke 2002;33:2850–7.
19. Davalos A., Alvarez-Sabin J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). Lancet 2012;380:349–57.
20. Hankey G.J. How effective is citicoline for acute ischaemic stroke? Lancet 2012;380:318–20.

А.Е. Каратеев

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Комплексная терапия боли при мышечно-скелетных заболеваниях

При ведении пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата серьезное внимание уделяется симптоматической терапии, направленной на устранение наиболее неприятных проявлений заболевания. При этом наибольшее значение имеет рациональная анальгезия. При необходимости купировать острую боль в течение нескольких дней применяют парентеральные или таблетированные формы быстродействующих анальгетиков. Более длительная обезболивающая терапия, особенно при наличии клинически выраженного воспаления, основывается на использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих анальгетической и противовоспалительной эффективностью и благоприятной переносимостью. Повысить уровень обезболивания можно, комбинируя НПВП с трамадолом и парацетамолом. При участии в патогенезе хронической боли клинически выраженного мышечного спазма целесообразно назначение миорелаксантов, которые обладают собственным обезболивающим потенциалом и способны усиливать анальгетическое действие НПВП.

Ключевые слова: скелетно-мышечные заболевания, боль, нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики, миорелаксанты.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarat@yandex.ru

*Combination therapy for pain in musculoskeletal diseases**A.E. Karateev**Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

When managing patients with locomotor pathology, serious attention is paid to symptomatic therapy aimed at eliminating the unpleasant manifestations of the disease. At the same time, rational analgesia is of the greatest importance. If acute pain should be arrested, parenteral or tableted formulations of fast-acting analgesics are used for days. Longer analgesic therapy especially for clinically relevant inflammation is based on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) having analgesic and anti-inflammatory effectiveness and good tolerance. The level of analgesia may be increased, by combining NSAID with tramadol and paracetamol. When clinical muscular spasm is implicated in the pathogenesis of chronic pain, it is expedient to prescribe myorelaxants that have an analgesic potential and are able to potentiate the analgesic effect of NSAID.

Key words: *musculoskeletal diseases, pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, analgesics, myorelaxants.*

Contact: *Andrei Evgenyevich Karateev aekarat@yandex.ru*

В XXI в. главным направлением лечения ревматических заболеваний (РЗ) является патогенетическая терапия. Она подразумевает глубокое знание механизма развития болезни и целенаправленное воздействие на его ключевые звенья, позволяющее остановить прогрессирование патологического процесса [1].

К сожалению, патогенетическое лечение не всегда приводит к быстрому терапевтическому успеху. Именно поэтому столь серьезное внимание при патологии опорно-двигательного аппарата уделяется симптоматической терапии, направленной на устранение наиболее неприятных проявлений заболевания [2].

Очевидно, что важное значение у таких пациентов имеет рациональная анальгезия. По современным представлениям, боль, особенно хроническая, — не просто неприятный симптом, а самостоятельный клинический синдром, в наибольшей степени определяющий нарушения функции и снижение социального статуса пациента. Более того, выраженность болевых ощущений и эффективность обезболивания во многом определяют жизненный прогноз. Ведь боль сопровождается серьезными изменениями гомеостаза, которые связаны с реакцией симпатоадреналовой системы: повышением артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений и активизацией тромбоцитов. В целом это приводит к существенному нарастанию частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, способных привести к гибели пациента [2, 3].

Хорошо известно, что такие нозологические формы, как остеоартроз (ОА) и дорсалгия, не сопровождающиеся висцеральной патологией, но характеризующиеся выраженной, хронической болью, значительно повышают риск развития сердечно-сосудистых катастроф. Это подтверждает работа швейцарских исследователей E. Nüesch и соавт. [4], которые сопоставили частоту летальных исходов у 1163 больных ОА и в общей популяции при сроке наблюдения около 5 лет. Оказалось, что риск летальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, страдающих этим «несмертельным» заболеванием, в 1,7 раза выше. В ходе последующего анализа ученые выявили единственный фактор, который четко ассоциировался с риском смерти у пациентов с ОА — серьезное нарушение функции суставов, препятствующее нормальному движению. Среди умерших такие нарушения отмечались в 35% случаев, в то время как среди выживших — лишь в 17% ($p < 0,001$).

Аналогичные данные получены японскими учеными M. Tsuboi и соавт. [5], которые в течение 10 лет наблюдали 944 пациента с различными мышечно-скелетными заболеваниями. Они также выявили существенное, более чем 2-кратное, повышение риска смерти из-за сердечно-сосудистых катастроф у больных гонартрозом (ОП 2,32).

Австралийские исследователи K. Zhu и соавт. [6] в течение 5 лет наблюдали 1484 женщин старше 70 лет, страдающих хронической болью в нижней части спины (БНЧС): среди них 21,7% исходно и 26,9% в конце периода наблюдения испытывали болевые ощущения ежедневно. В этой подгруппе риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений оказался выше более чем в 2 раза [ОР 2,13 (1,35—3,34)] по сравнению с теми пациентками, у которых боль отмечалась реже.

Значение анальгетической терапии определяет и другой, сугубо практический аспект. Пациенты обращаются к врачу не за тем, чтобы узнать точный диагноз (хотя и это, несомненно, очень важно), а в первую очередь за облегчением страданий. Поэтому быстрое и максимально полное купирование основных симптомов — наиболее действенный способ завоевать доверие пациента и добиться его приверженности длительной и сложной патогенетической терапии. И напротив, чрезмерное увлечение диагностическими мероприятиями и «базисными» средствами в ущерб простым и эффективным методам контроля боли может вызвать негативное отношение пациента к лечащему врачу и отвлечь его от методов классической медицины [3].

Вообще удовлетворенность пациента следует рассматривать как один из главных критериев эффективности терапии. Но, к сожалению, добиться этого подчас бывает сложно. Так, в 2003 г. испанские ученые L. Arbolea и соавт. [7] оценили мнение о результатах лечения 897 пациентов с ОА, не менее 6 мес получавших анальгетики (наиболее часто — нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП: диклофенак, ацеклофенак и пироксикам). Оказалось, что почти половина опрошенных (46%) была недовольна эффективностью назначенных препаратов, а полностью удовлетворен результатом обезболивающей терапии был лишь 1 из 6 больных (!).

Весьма поучительны данные, представленные в 2012 г. британскими исследователями M. Goge и соавт. [8]. Они оценили практику назначения анальгетиков (парацетамол, НПВП, трамадол, «слабые» и «сильные» опиоиды) у пациентов с ОА и БНЧС. Оказалось, что в течение первого месяца лечения терапию по разным причинам (неэффективность, нежелательные явления и др.) отменяли примерно у

Рис. 1. Феномен хронической боли при ОА

90% больных, заменяли у 30–60% и усиливали (использование различных комбинаций) у 15%. Можно видеть, что в большинстве случаев (не менее 2/3) изначально рекомендованный врачом анальгетический препарат не оправдал надежд и не решил проблему боли.

Сложность подбора анальгетической терапии определяется в первую очередь тем, что развитие боли, особенно хронической, — сложный, многокомпонентный патологический процесс. Поэтому монотерапия, даже самыми «мощными» средствами, далеко не всегда приводит к терапевтическому успеху.

В качестве примера можно рассмотреть механизм формирования стойких болевых ощущений при ОА — заболевании, которое является одной из наиболее частых причин развития хронической боли в современной популяции (рис. 1). Основной мишенью патологического процесса при ОА является суставной хрящ, который в нормальном состоянии не имеет нервных окончаний. Поэтому развитие боли определяется иными факторами — повышением внутрикостного давления и микропереломами субхондральной кости, сдавлением остеофитами нервных окончаний, спазмом периапарткулярных мышц, нарушениями микроциркуляции [3, 9]. В то же время даже при отсутствии явных клинических признаков синовита при ОА имеется субклиническое суставное воспаление, которое сопровождается повышением концентрации цитокинов (интерлейкин — ИЛ1, 6, фактор некроза опухоли — ФНО), медиаторов боли и воспаления (простагландин — ПГЕ₂, субстанция Р). Биомеханические расстройства, неизбежно сопровождающие прогрессирование ОА, приводят к растяжению и травматизации связочного аппарата и околосуставных структур (околосуставные сумки, синовиальные влагалища мышц с последующим развитием воспаления в области прикрепления связок (энтезопатия), бурситов, тендинитов и тендовагинитов [3, 9].

Дополнительными факторами, способствующими развитию и усилению боли при ОА, являются нарушения в эмо-

циональной сфере, такие как депрессия и тревожность. Длительное и непрерывное раздражение болевых рецепторов способно приводить к стойким изменениям в периферической нервной системе и ЦНС. При этом начинают действовать механизмы, хорошо известные как ключевые моменты развития синдрома хронической боли, — феномен центральной сенситизации, «истощение» антиноцицептивной системы, формирование деструктивной поведенческой реакции. Поэтому у 20–30% пациентов с ОА боль может принимать «нейропатическую окраску», болевые ощущения типичны для нейропатической боли («жжение, зуд, онемение, покалывание») [3].

Борьба с хронической болью складывается из последовательного воздействия на ключевые звенья ее патогенеза. Первый шаг — быстрое и максимально полное подавление острой боли. Ведь именно неэффективное купирование острой боли создает

первые предпосылки для ее дальнейшей хронизации и превращения из приспособительного и защитного механизма в самостоятельный синдром, угрожающий здоровью и жизни пациентов [3]. При этом лидирующее значение, несомненно, принадлежит НПВП. Их основным преимуществом перед другими анальгетиками является сочетание обезболивающего и противовоспалительного эффекта. Ведь возникновение боли (повышение чувствительности и стимуляция периферических болевых рецепторов), как и развитие воспаления, тесно связаны с продукцией провоспалительных медиаторов, важнейшими из которых следует считать ПГ. Быстрое повышение концентрации ПГ в области тканевого повреждения обусловлено циклооксигеназой 2 (ЦОГ2), обеспечивающей активный синтез их предшественника — ПГН₂. Именно на этот процесс направлено действие НПВП, которые являются селективными или неселективными ингибиторами ЦОГ2 [1–3].

Действие НПВП не исчерпывается только снижением активности периферических болевых рецепторов. Не меньшее значение для развития анальгетического эффекта НПВП может иметь их влияние на центральные механизмы формирования болевых ощущений. Прохождение мощного афферентного болевого импульса и стойкая активизация нейронов, расположенных в задних рогах спинного мозга, вызывают реакцию со стороны глиальных клеток, сопровождающуюся выбросом провоспалительных субстанций, прежде всего ПГЕ₂. Это явление, с которым связывают феномен «взвинчивания» (нарастающее повышение чувствительности спинальных нейронов), хорошо известно как одно из важнейших звеньев патогенеза хронической боли. Синтез ПГЕ₂ является ЦОГ2-зависимым процессом, а следовательно, подавляется НПВП [3].

Имеются четкие лабораторные и клинические данные, показывающие, что НПВП, в частности широко используемый в России нимесулид, способны достаточно легко проникать в ткань ЦНС [10–12]. По данным исследова-

ний, проведенных с участием здоровых добровольцев, концентрация НПВП в ликворе после перорального приема или парентерального введения близка к соответствующей концентрации в плазме и вполне достаточна для подавления активности ЦОГ2 [13].

Для лечения острой боли используют НПВП, обладающие высокой биодоступностью, относительно кратковременным действием и столь же быстрым периодом полувыведения. Ярким представителем таких препаратов является кеторолак — препарат, прекрасно зарекомендовавший себя как средство для ургентного обезболивания, а также эффективный компонент комплексного анестезиологического пособия при хирургических вмешательствах и травмах [14].

В 2012 г. опубликована работа G. De Oliveira и соавт. [15], посвященная оценке эффективности кеторолака при обезболивании в хирургической практике. Авторы провели метаанализ результатов 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), суммарно включавших 782 больных, которым кеторолак назначали однократно в дозе 30 и 60 мг до или после хирургического вмешательства. Препарат достоверно снижал выраженность ранней послеоперационной боли на 0,64 балла по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Кроме этого, была подтверждена способность кеторолака уменьшать потребность в опиоидных анальгетиках, а следовательно, выраженность связанных с ними осложнений. Так, после применения кеторолака 60 мг тошнота и рвота отмечались в 2 раза реже (ОР 0,49).

Достоинствам кеторолака в комплексной анальгетической терапии посвящен обзор J. Gillis и R. Brogden [16]. По мнению авторов, при умеренно выраженной боли по эффективности кеторолак не уступает морфину и меперидину; действие его продолжается дольше, чем опиоидов; при выраженной боли он снижает потребность в назначении опиоидов на 25–50%, что существенно уменьшает вероятность развития опиоид-зависимых осложнений.

Для российских врачей особый интерес представляет сравнение кеторолака с метамизолом натрия — анальгетиком с весьма неоднозначной репутацией, но до настоящего времени достаточно широко используемым в нашей стране. Как показывают исследования, проведенные отечественными и зарубежными специалистами, кеторолак в средних терапевтических дозах не уступает (а по ряду параметров и превосходит) метамизолу натрия, даже если тот применяется в максимальной дозе 2 г/сут [17–21].

Кеторолак может быть с успехом использован при ОА. Так, Е.А. Галушко и соавт. [22] провели исследование, в ходе которого сравнивали эффективность кеторолака и диклофенака у 109 больных ОА с выраженной суставной болью. Половине пациентов назначали кеторолак (Кеторол®) перорально в дозе 20 мг/сут или внутримышечно 30 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней. В контрольной группе пациенты получали диклофенак перорально 100 мг/сут или внутримышечно 75 мг. Кеторолак оказался достоверно эффективнее: суммарное снижение уровня боли (по ВАШ) через 5 дней составило при использовании этого препарата 29,9, а диклофенака — 22,3 мм. У получавших НПВП перорально улучшение отмечалось в 31,6 и 18% случаев ($p < 0,05$). При этом побочные эффекты возникали с одинаковой частотой и не носили серьезного характера.

Конечно, кеторолак, как и другие «традиционные» НПВП, может вызывать серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Риск развития дан-

ной патологии существенно зависит от длительности приема, поэтому кеторолак рекомендуется использовать не более 5 дней. При таком режиме применения кеторолак не более опасен, чем другие НПВП, используемые для ургентного обезболивания. Это нашло подтверждение в масштабном европейском исследовании POINT [23], включавшем 11 245 больных, перенесших «большие» хирургические операции, в том числе абдоминальные и кардиохирургические. Все пациенты получали в качестве дополнительного средства анальгезии НПВП — кеторолак, диклофенак и кетопрофен, причем первые 2 дня эти препараты использовали парентерально, а затем переходили на пероральный прием. Серьезные побочные эффекты возникли у 155 (1,38%) больных. Наиболее частым из них являлось послеоперационное кровотечение (117 больных, 1,04%), наиболее редким — желудочно-кишечное кровотечение (лишь у 4 больных, 0,04%), причем не зарегистрировано ни одного случая осложнений на фоне применения кеторолака. Достоверной разницы в частоте гибели пациентов и нежелательных эффектов при использовании различных препаратов не выявлено. Таким образом, проведенное исследование позволило утверждать, что короткий курс кеторолака очень редко сопровождается серьезными побочными эффектами, и они возникают не чаще, чем на фоне приема других НПВП.

Длительная анальгетическая терапия (а необходимость ее проведения нередко возникает у пациентов с хроническими заболеваниями суставов и позвоночника) требует использования иных НПВП. Основными критериями выбора здесь, помимо хорошего обезболивающего и противовоспалительного действия, являются благоприятная переносимость и низкий риск осложнений. Немаловажна также невысокая стоимость препарата, что позволяет использовать его у широкого круга больных, среди которых, к сожалению, существенную часть составляют лица с низким доходом [14].

Всем этим требованиям удовлетворяет нимесулид — один из наиболее востребованных в нашей стране НПВП. О популярности нимесулида в России можно судить по объему продаж: с 2006 по 2010 г. они выросли с 7 до 18 млн упаковок в год, и по этому показателю нимесулид уступает лишь диклофенаку и ибупрофену [24].

В 2010 г. был опубликован обзор итальянских ученых С. Mattia и соавт. [25], посвященный 25-летию использования нимесулида в Италии. Авторы подчеркивают очевидное преобладание положительных качеств нимесулида (эффективность, быстрое действие, преимущественная ЦОГ2-селективность) над его недостатками.

Хотя нимесулид является весьма удачным препаратом для длительного применения, он зарекомендовал себя и как весьма эффективное средство для купирования острой боли. Ключевое значение имеет его высокая биодоступность — уже через 30 мин после перорального приема достигается высокая концентрация препарата в крови, составляющая не менее 25% от максимальной. Полный обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида отмечается через 1–3 ч после приема [26–28].

Благоприятное фармакологическое действие любых НПВП определяется блокадой ЦОГ2, а осложнения со стороны ЖКТ в основном связаны с подавлением активности ЦОГ1 в слизистой ЖКТ. Однако ЦОГ1 также участвует в развитии воспаления, поэтому локальное снижение ее ак-

тивности в области повреждения следует рассматривать как положительный фактор. Таким действием обладает нимесулид: он лишь в небольшой степени влияет на «структурную» ЦОГ1 слизистой оболочки желудка, но существенно снижает эффекты этого фермента в области воспаления [26–28].

Нимесулид обладает рядом фармакологических эффектов, независимых от класс-специфического воздействия на ЦОГ2: снижает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ФНО α), подавляет активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА), оказывает антигистаминное действие. Особо следует отметить способность нимесулида блокировать фермент фосфодиэстеразу IV и тем самым снижать активность макрофагов и нейтрофилов, играющих ключевую роль в патогенезе острой воспалительной реакции [26–28].

Эффективность нимесулида для купирования острой и хронической боли доказана во многих клинических исследованиях. Вероятно, нет такой области медицины, в которой этот препарат не прошел бы серьезных испытаний. Установлена его эффективность при различных заболеваниях, сопровождающихся болью: ОА, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите, псориатическом артрите, подагре, ревматическом воспалении околосуставных мягких тканей (энтезиты, бурситы и тендиниты), а также дорсалгии [25–28].

Важнейшее достоинство нимесулида — хорошая переносимость со стороны ЖКТ. Ведь именно развитие «класс-специфической» патологии пищеварительной системы является одним из главных условий, определяющих для НПВП соотношение риска и пользы.

Терапевтический потенциал нимесулида оценивали ирландские ученые [29]. В этом исследовании сравнивали частоту ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака ($n=3553$), нимесулида ($n=3807$) и ибупрофена ($n=1470$) в реальной клинической практике. Общая частота этой патологии на фоне приема нимесулида была значительно ниже, чем при применении диклофенака, — 12,1%, но не отличалась от таковой ибупрофена — 8,1 и 8,6%.

Сравнительно невысокий риск ЖКТ-осложнений при использовании нимесулида показан также в работе итальянских эпидемиологов А. Conforti и соавт. [30], которые проанализировали 10 608 спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах (1988–2000 гг.) различных НПВП. Нимесулид был причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем другие НПВП. Число спонтанных сообщений о подобных осложнениях при использовании этого препарата составило лишь 10,4%, в то время как при назначении диклофенака — 21,2%, кетопрофена — 21,7% и пироксикама — 18,6%.

В эпидемиологическом исследовании J. Laporte и соавт. [31] изучали относительный риск развития ЖКТ-кровотечений при использовании различных НПВП. Проанализировано 2813 эпизодов этого осложнения, 7193 пациентов составили контрольную группу. Нимесулид оказался менее опасен, чем многие другие НПВП, популярные в Европе: относительный риск возникновения кровотечения для нимесулида составил 3,2, диклофенака — 3,7, мелоксикама — 5,7, а рофекоксиба — 7,2.

Риск развития кардиоваскулярных катастроф при использовании нимесулида, по-видимому, рассматривался лишь в одном крупном исследовании, проведенном фин-

скими учеными [32]. Было проанализировано 33 309 эпизодов инфаркта миокарда, при этом в контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, вошло 138 949 пациентов. Относительный риск инфаркта миокарда для нимесулида достигал 1,69, что существенно не отличалось от аналогичного показателя для мелоксикама, набуметона, этодолака и других неселективных НПВП (нНПВП).

Очень важный материал для оценки безопасности нимесулида дает российский опыт изучения этого препарата. Недавно мы представили обзор отечественных клинических исследований, в которых определялись сравнительная эффективность и риск осложнений при использовании этого препарата. С 1995 по 2009 г. в нашей стране было проведено 21 испытание, в котором нимесулид назначали в дозе от 200 до 400 мг/сут на срок от 7 дней до 12 мес (всего 1590 больных). Причем, помимо пациентов с ревматическими заболеваниями, в исследование были включены больные с острыми травмами, урологической патологией и перенесшие стоматологические операции. Контролем служили лица ($n=526$), которые получали другие НПВП (в основном диклофенак), парацетамол, трамадол и гомеопатический препарат артрофен [33]. По данным анализа, нимесулид не уступал препаратам сравнения или превосходил их. При этом число пациентов, которые отметили значимое улучшение (по крайней мере, в 2 раза по сравнению с исходным уровнем), составляло не менее 40–50%. Побочные эффекты реже развивались при назначении нимесулида. Так, диспепсия отмечена у 9,1% больных, получавших нимесулид, у 10,8% — препараты сравнения, язвы ЖКТ — у 1,6 и 10,6% ($p<0,001$); повышение АД — у 1,6 и 5,5% ($p<0,001$); повышение уровня АЛТ — у 0,9 и 2,5% ($p<0,05$); потребовалась отмена препаратов у 1,4 и 2,5% ($p<0,05$) соответственно. Отеки и кожные аллергические реакции наблюдались в единичных случаях.

Как видно, переносимость нимесулида нельзя считать идеальной, но она была лучше, чем у диклофенака, который наиболее часто использовали в качестве активного контроля.

Три года назад мы провели ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, кардиоваскулярной системы и печени у 322 больных с ревматическими заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в клинике ФГБУ «НИИР» РАМН в 2007–2008 гг. и не менее 12 мес до поступления принимавших нимесулид в дозе 200 мг/сут. Всем пациентам выполняли гастроскопию, оценивали АД в динамике и биохимические показатели крови (особое внимание уделяли показателям функции печени) [34].

Серьезная патология ЖКТ (кровотечение или перфорация язвы) не развивалась ни у одного из этих больных. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружены у 13,3% обследованных пациентов. Это примерно на треть меньше, чем число язв, возникающих на фоне приема нНПВП. Так, по данным более раннего исследования (4931 больной, получавший нНПВП, преимущественно диклофенак), у 18,1% из них обнаружены язвы верхних отделов ЖКТ [35].

Хотя у многих больных имелись серьезные коморбидные сердечно-сосудистые заболевания, за 12 мес приема нимесулида инфаркт миокарда возник лишь в 1 наблюдении — у мужчины 68 лет с ревматоидным артритом, который в течение многих лет страдал также ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией (АГ). Еще у 2 пациенток на фоне приема нимесулида отмечена отрицательная динамика ЭКГ, расцененная как «постинфарктный кардиосклероз».

Стойкое повышение АД в период госпитализации выявлено у 11,5% больных. Среди лиц, исходно имевших эту патологию, частота дестабилизации АД была существенно выше, чем в целом по группе, и составила 26,8%.

Не было ни одного случая развития клинически выраженной патологии печени — желтухи, гепатомегалии, симптомов печеночной недостаточности. Существенное повышение печеночных ферментов (≥ 2 раза по сравнению с нормой) возникло лишь у 7 (2,2%) больных. Эти пациенты страдали ревматоидным артритом и, помимо нимесулида, получали потенциально гепатотоксические препараты — метотрексат и лефлунамид [35].

Как видно, НПВП, в частности кеторолак и нимесулид, являются действенным инструментом борьбы с болью; рациональное использование этих препаратов существенно облегчает страдания пациентов, а оценка возможного риска осложнений и применение эффективных методов профилактики позволяют снизить вероятность побочных эффектов.

Однако назначение НПВП — лишь первая ступень в процессе подбора индивидуальной схемы обезболивания. К сожалению, монотерапия НПВП обеспечивает значимое улучшение далеко не у всех больных. И это заставляет искать дополнительные средства, которые в комбинации с НПВП позволили бы добиться более высокого уровня анальгезии [36].

Рациональной комбинацией анальгетиков является применение НПВП в сочетании с *парацетамолом* [3]. Сам по себе парацетамол достаточно слабый анальгетик, однако его комбинация с другими обезболивающими препаратами существенно повышает эффективность лечения. Подтверждением этого стал метаанализ 21 РКИ ($n=1909$), в которых оценивалось обезболивающее действие различных НПВП в виде монотерапии и в комбинации с парацетамолом. По данным исследования, уменьшение интенсивности боли и снижение потребности в дополнительных анальгетиках при совместном применении этих препаратов оказались более чем на 30% выше, чем при монотерапии парацетамолом или НПВП [37].

Наиболее мощными обезболивающими средствами традиционно считаются *опиоидные анальгетики*. Однако монотерапия этими препаратами, как показано в большом числе клинических исследований, не позволяет полностью контролировать боль при мышечно-скелетных заболеваниях. По эффективности опиоиды не превосходят НПВП и при этом достаточно часто вызывают неприятные побочные эффекты (головокружение, нарушение сна, тошнота и др.) [38, 39]. Поэтому опиоиды следует рассматривать как средство «второй линии» и использовать при неэффективности НПВП или невозможности их назначения из-за высокого риска кардиоваскулярных осложнений [40].

Более перспективным подходом является совместное использование НПВП и опиоидных анальгетиков, в частности единственного реально доступного в России препарата из этой лекарственной группы — трамадола. Подтверждением успеха такой комбинации может служить масштабное исследование R. Emkey и соавт. [41], в котором оценивали эффективность комбинированной терапии селективного НПВП и коммерческого препарата трамадол 37,5 мг/парацетамол 325 мг. Обследовано 306 больных ОА, которые регулярно принимали целекоксиб (>200 мг) или рофекоксиб (>25 мг), но тем не менее страдали от сохраняющейся интенсивной боли в суставах (> 50 мм по ВАШ). Согласно пла-

ну исследования, на фоне продолжения приема НПВП половина больных дополнительно получала препарат трамадол/парацетамол от 4 до 8 таблеток в сутки, а половина — плацебо. Активная терапия позволила добиться значимого успеха по многим параметрам, таким как суммарное облегчение боли, функциональный статус (по WOMAC) и качество жизни (SF-36). Так, среднее значение боли на фоне комбинированной терапии снизилось до 41,5 мм, а на фоне монотерапии НПВП — до 48,3 (различие небольшое, но статистически значимое, $p=0,025$).

Весьма перспективным компонентом комплексной анальгетической терапии при мышечно-скелетных заболеваниях являются *миорелаксанты* [42]. По данным относительно немногочисленных клинических исследований, эти препараты, как и центральные анальгетики неопиоидной природы и нейромодуляторы, малоэффективны при мышечно-скелетных заболеваниях [43–45]. Тем не менее их совместное применение с НПВП может существенно повысить лечебный эффект.

Единственное заболевание, при котором действенность миорелаксантов не вызывает сомнений, — люмбагия. Подтверждением этого является метаанализ M. van Tulder и соавт. [46], оценивших результаты 30 РКИ, в которых сравнивали эффективность различных препаратов данной группы при БНЧС. Небензодиазипиновые миорелаксанты при кратковременном применении достоверно снижали выраженность боли и улучшали общее самочувствие по сравнению с плацебо (ОР 0,8 и 0,49 соответственно). Правда, риск развития побочных эффектов был выше в 1,5 раза, а побочных эффектов со стороны ЦНС — в 2,04.

Одним из наиболее известных в России миорелаксантов является тизанидин (Сирдалуд®). Серия хорошо организованных исследований показала, что комбинация этого препарата и НПВП более эффективна в отношении купирования острой БНЧС, чем монотерапия НПВП. Так, в 1988 г. британские авторы H. Berry и D. Hutchinson [47] опубликовали данные двух многоцентровых исследований, посвященных данному вопросу. Первое из них — 7-дневное сравнение лечебного действия тизанидина 4 мг 3 раза в день и плацебо ($n=112$), причем больные в качестве дополнительного анальгетика могли принимать аспирин 300 мг «по требованию». Положительный эффект терапии отмечен в обеих группах, однако на фоне приема тизанидина облегчение наступало быстрее; имелось преимущество и еще по ряду параметров (уменьшение боли в покое и ночью). Во втором РКИ ($n=105$) сравнивали действие ибупрофена 1200 мг/сут в комбинации с тизанидином 12 мг/сут и монотерапии ибупрофеном 1200 мг/сут. Комбинированная терапия оказалась достоверно эффективнее. При этом число осложнений со стороны ЖКТ было значительно выше в контрольной группе: 20 и 6% соответственно ($p=0,02$), хотя больных, у которых возникли побочные эффекты со стороны ЦНС, было больше в группе комбинированной терапии: 33 и 9% соответственно ($p=0,025$) [47, 48].

Самое крупное исследование эффективности комбинации тизанидина и НПВП при острой БНЧС проведено учеными 6 азиатских стран [49]. В 8-дневном многоцентровом РКИ ($n=361$) больные получали диклофенак 50 мг и тизанидин 2 мг 2 раза в сутки или только диклофенак 50 мг 2 раза в сутки. Комбинированная терапия была однозначно более действенной; боль в покое (оцениваемая по шкале от

Рис. 2. Сравнение эффективности комбинации НПВП + тизанидин (Сирдалуд®) и монотерапии НПВП при острой люмбагии (n=361): выраженность боли в баллах от 0 до 3 [49]

0 до 3 баллов) снизилась к 8-му дню с 1,98 до 0,53 в основной группе и с 1,87 до 0,92 в контрольной ($p < 0,05$; рис. 2). При этом побочные эффекты со стороны ЖКТ отмечены у 12 и 32% больных ($p < 0,001$), а со стороны ЦНС — 18 и 10% ($p < 0,05$) соответственно. Особый интерес представляло тестирование на наличие в кале скрытой крови. У больных, получавших комбинированную терапию, тест был положительным в 5% случаев, а у получавших монотерапию диклофенаком — в 11% (различия недостоверны).

Индийские ученые А. Pareek и соавт. [50] представили результаты 7-дневного сравнения эффективности комбинации ацеклофенака 100 мг и тизанидина 2 мг 2 раза в сутки и монотерапии ацеклофенака 100 мг 2 раза в сутки у 197 пациентов с острой БНЧС. Как и в предыдущих работах, комбинированная терапия демонстрировала очевидное преимущество, обеспечивая более выраженное и быстрое уменьшение болевого синдрома. Серьезных осложнений, потребовавших отмены терапии, не было отмечено в обеих группах.

На фоне приема тизанидина (как и при использовании любых эффективных лекарств) могут возникать раз-

личные нежелательные явления, главными из которых являются мышечная слабость и седация. Предупредить их развитие можно, «титруя» препарат: начинают лечение с наименьшей действующей дозы — 2–4 мг/сут, которую постепенно повышают до индивидуально переносимой. Так, А.Б. Данилов [51] считает ряд побочных эффектов сирдалуда скорее полезными в реальной клинической практике. Легкая седация и сонливость могут уменьшить страдания пациентов, испытывающих выраженную боль и зачастую имеющих проблемы со сном.

Поэтому в дебюте терапии тизанидин целесообразно использовать в вечернее время, незадолго до сна.

Таким образом, в арсенале врача, наблюдающего больных с заболеваниями опорно-двигательной системы, имеются эффективные и удобные инструменты контроля острой и хронической боли (см. таблицу). При необходимости купировать острую боль в течение нескольких дней следует применять парентеральные или таблетированные формы быстродействующих анальгетиков; препаратом первой линии может считаться кеторолак. Для длительной обезболивающей терапии, особенно при наличии клинически выраженного воспаления, используют НПВП, обладающие анальгетической и противовоспалительной эффективностью и благоприятной переносимостью, в частности нимесулид. Повысить уровень обезболивания можно, комбинируя НПВП с трамadolом и парацетамолем. При участии в патогенезе хронической боли клинически выраженного мышечного спазма целесообразно назначение миорелаксантов (тизанидин), которые обладают собственным обезболивающим потенциалом и способны усиливать анальгетический эффект НПВП.

Благоприятные сочетания анальгетиков (уровень доказательности A)

Сочетания	Область применения	Доказательство эффективности
НПВП + парацетамол	Острая боль	Метаанализ 21 РКИ (n=1909); монотерапия НПВП против НПВП + парацетамол Комбинированная терапия эффективнее примерно на 30% [37]
НПВП + трамadol + парацетамол	ОА	РКИ: 306 больных ОА с неадекватным контролем боли на фоне НПВП; дополнительное применение трамadora + парацетамол достоверно усиливало анальгетический эффект [41]
НПВП + миорелаксант	Люмбагия	РКИ: 361 больной с острой БНЧС, диклофенак 100 мг по сравнению с диклофенаком 100 мг + тизанидин 4 мг; комбинированная терапия достоверно эффективнее [49]

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. акад. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
2. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. Cons med 2000;2(12):7–14.
3. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2012;512 с.
4. Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S. et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. BMJ 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
5. Tsuboi M., Hasegawa Y., Matsuyama Y. et al. Do musculoskeletal degenerative diseases affect mortality and cause of death after 10 years in Japan? J Bone Miner Metab 2011;29(2):217–23.
6. Zhu K., Devine A., Dick I. et al. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. Spine 2007;32(18):2012–8.
7. Arboleya L., de la Figuera E., Soledad Garcia M. et al. Management pattern for patients with osteoarthritis treated with traditional non-

- steroidal anti-inflammatory drugs in Spain prior to introduction of Coxibs. *Curr Med Res Opin* 2003;19(4):278–87.
8. Gore M., Sadosky A., Leslie D. et al. Therapy Switching, Augmentation, and Discontinuation in Patients with Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain. *Pain Pract* 2012;12(6):457–68.
9. Чичасова Н.В. Проблема боли при остеоартрозе. *Леч врач* 2007;2:18–25.
10. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P. et al. Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs. *Anesth Analg* 2007;104:949–54.
11. McCrory C., Fitzgerald D. Spinal prostaglandin formation and pain perception following thoracotomy: a role for cyclooxygenase-2. *Chest* 2004;125(4):1321–7.
12. Tassorelli C., Greco R., Sandrini G. et al. Central components of the analgesic/antihyperalgesic effect of nimesulide: studies in animal models of pain and hyperalgesia. *Drugs* 2003;63(Suppl 1):9–22.
13. Dembo G., Park S., Kharasch E. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiology* 2005;102(2):409–15.
14. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;167 с.
15. De Oliveira G., Agarwal D., Benzon H. Perioperative Single Dose Ketorolac to Prevent Post-operative Pain: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Anesth Analg* 2012;114(2):424–33.
16. Gillis J., Brogden R. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetics and therapeutics use in pain management. *Drug* 1997;53:139–88.
17. Martin Carrasco C., Rodriguez Vasquez M., Palacios Garsia R. A double-blind study of analgesic efficacy in kidney colic of the combination of dipyron and spasmolytic with ketorolac trometamol. *Arch Esp Urol* 1993;46:763–8.
18. Marin-Bertolin S., de Andres J., Gonzalez-Martinez R. et al. A controlled, randomized, double-blind study of ketorolac for postoperative analgesia after plastic surgery. *Ann Plast Surg* 1997;38:478–84.
19. Gonzalez-Garcia C.A., Ibarra-Ibarra L.G., Barbosa-Vivanco S. Comparative study of ketorolac and dipyron administered orally in the treatment of postoperative pain. *Proc West Pharmacol Soc* 1994;37:121–2 (abstr).
20. Меладзе З.А., Гунько В.И., Бутров А.В. Применение НПВП в амбулаторной хирургической стоматологии. Тезисы конференции «Клинические и теоретические аспекты боли», М., 2001.
21. Верткин А.А., Вовк Е.И., Наумов А.В. и др. Некоторые вопросы дифференциального назначения лекарственных препаратов для терапии острой боли. www.intensive.ru
22. Галушко Е.А., Зоткин Е.Г., Салихов И.Г. и др. Клиническая эффективность и переносимость НПВП при остеоартрозе с выраженным болевым синдромом. *Леч врач* 2008;4:32–8.
23. Forrest J., Camu F., Greer I.A. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *British J Anaesth* 2002;88:227–33.
24. В.Г. Барскова. Письмо редактора. *Совр ревматол* 2011;2:82–3.
25. Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A. et al. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med* 2010;101(4):285–93.
26. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. *PMЖ* 2001;15:6–8.
27. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology* 2006;14(3–4):120–37.
28. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases. In: *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors*. J.R. Vein, R.M. Botting (eds). London: William Harvey Press, 2001;524–40.
29. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice. *Int J Clin Pract (Suppl)* 2004;144:27–32.
30. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf* 2001;24:1081–90.
31. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004;27:411–20.
32. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27:1657–63.
33. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний. *Cons med* 2011;13(9):89–95.
34. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А. и др. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *PMЖ* 2009;17(21):1466–72.
35. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. *Тер арх* 2008;5:62–6.
36. Fitzcharles M., Lussier D., Shir Y. Management of chronic arthritis pain in the elderly. *Drugs Aging* 2010;27(6):471–90.
37. Ong C., Seymour R., Lirk P. et al. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 2010;110(4):1170–9.
38. Pavelka K., Peliskova Z., Stehlikova H. et al. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Investig* 1998;16(6):421–9.
39. O'Donnell J., Ekman E., Spalding W. et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res* 2009;37(6):1789–802.
40. Cepeda M., Camargo F., Zea C. et al. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheum* 2007;34(3):543–55.
41. Emkey R., Rosenthal N., Wu S. et al. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheum* 2004;31(1):150–6.
42. Beebe F., Barkin R., Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. *Am J Ther* 2005;12(2):151–71.
43. Richards B., Whittle S., van der Heijde D. et al. The Efficacy and Safety of Muscle Relaxants in Inflammatory Arthritis: A Cochrane Systematic Review. *J Rheum Suppl* 2012;90:34–9.
44. Richards B., Whittle S., van der Heijde D. et al. Efficacy and Safety of Neuromodulators in Inflammatory Arthritis: A Cochrane Systematic Review. *J Rheum Suppl* 2012;90:28–33.
45. Richards B., Whittle S., van der Heijde D. et al. Efficacy and Safety of Antidepressants in Inflammatory Arthritis: A Cochrane Systematic Review. *J Rheum Suppl* 2012;90:21–7.
46. Van Tulder M., Touray T., Furlan A. et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004252.
47. Berry H., Hutchinson D. A multicentre placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. *J Int Med Res* 1988;16(2):75–82.
48. Berry H., Hutchinson D. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res* 1988;16(2):83–91.
49. Sirdalud Ternilin Asia-Pacific Study group. Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasm. *Curr Ther Res* 1998;59:13–22.
50. Pareek A., Chandurkar N., Chandanwale A. et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J* 2009;18(12):1836–42.
51. Данилов А.Б. Возможности применения тизанидина (Сирдалуд) в клинической практике. *PMЖ* 2009;17(19):1–7.