

Болевой синдром в практике врача

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕКСКЕТОПРОФЕНА

Г.Г. КЕТОВА, В.О. БАРЫШЕВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Информация об авторах:

Кетова Галина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (351) 232-73-69; e-mail: galina_ketova@mail.ru
Барышева Валерия Олеговна – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образова-

тельного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (351) 232-73-69; e-mail: valeriya.bar@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные современных российских и зарубежных исследований по вопросам применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Обсуждены различные виды боли. Рассмотрены ключевые вопросы выбора лекарственных препаратов из группы НПВП с учетом эффективности, безопасности и области применения.

Ключевые слова: болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, декскетопрофен, Дексалгин

Для цитирования: Кетова Г.Г., Барышева В.О. Болевой синдром в практике врача. Возможности применения декскетопрофена. *Медицинский совет*. 2019; 6: 47-50. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-47-50>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pain syndrome in medical practice

THERAPEUTIC POTENTIAL OF DEXKETOPROFEN ADMINISTRATION

Galina G. KETOVA, Valeriya O. BARYSHEVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 454092, Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo St., 64

Author credentials:

Ketova Galina Grigorievna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Polyclinic Therapy and Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the

Russian Federation; tel.: +7 (351) 232-73-69; e-mail: galina_ketova@mail.ru
Barysheva Valeriya Olegovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Polyclinic Therapy and Clinical

Pharmacology, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (351) 232-73-69; e-mail: valeriya.bar@mail.ru

ABSTRACT

The article presents the data of modern Russian and foreign studies on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Various types of pain are discussed. The authors outline the key issues of the choice of drugs from the NSAID group, taking into account efficacy, safety and scope of use.

Keywords: pain syndrome, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, dexketoprofen, Dexalgin

For citing: Ketova G.G., Barysheva V.O. Pain syndrome in medical practice. therapeutic potential of dexketoprofen administration. *Meditsynsky Sovet*. 2019; 6: 47-50. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-47-50>.

Conflict of interest: *Conflict of interest:* The authors declare no conflict of interest.

Чувство боли известно каждому человеку. Это тот сигнал тревоги, без которого мы не знали бы о появлении заболевания. Боль предостерегает от дальнейших повреждений и позволяет организму мобилизовать все защитные силы

для предотвращения развития патологических нарушений.

Боль определяется Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) как «неприятное чувство и эмоциональное переживание, связанное как с явным или скры-

тым повреждением ткани, так и с состоянием, описываемым как повреждение» [1].

Однако не всегда боль выполняет физиологические функции. При определенных условиях она может трансформироваться в хронический болевой синдром, приобретающий характер тяжелого страдания. Боль является сигналом опасности и неблагополучия в организме и в медицинской практике часто рассматривается в качестве симптома какой-либо болезни, возникающей при повреждении тканей, вследствие травмы, воспаления или ишемии. По статистике, почти каждый 7-й пациент обращается к врачу с жалобами на боли в суставах, позвоночнике, мышцах и связочном аппарате [2].

Распространенность болевого синдрома различного происхождения варьирует в зависимости от пола и возраста пациента. Являясь нередко первым симптомом заболевания, именно боль заставляет пациента обращаться к врачу. Хронизация болевого синдрома приводит к увеличению числа трудных пациентов, оказание помощи которым невозможно без современных знаний патофизиологии развития этого страдания и особенностей оказания помощи.

Существует много классификаций болевых синдромов. Чаще всего их разделяют по механизму развития, выделяя четыре типа боли: соматогенная, неврогенная, вегетативная и психогенная. К психогенной относят боль, связанную с депрессией, истерическими реакциями, невротами, фобиями.

Вегетативная боль возникает при патологическом раздражении структур вегетативной нервной системы, часто бывает связана с вовлечением в процесс сосудистой системы при различной патологии внутренних органов.

Неврогенные болевые синдромы, или невропатии, возникают вследствие повреждения структур центральной и периферической нервной системы.

Соматогенная боль связана с воздействием на ткани организма повреждающих факторов – компрессии, травмы, воспаления, ишемии и др.

Несомненно, первой реакцией на боль у пациента является желание как можно скорее избавиться от нее.

Лечением болевых синдромов занимаются врачи разных специальностей, однако в первую очередь такие пациенты приходят на амбулаторный прием к терапевту. Этот синдром требует вдумчивой диагностики и терпеливого подхода к терапии с использованием современных лекарственных средств и немедикаментозных методов [3]. Болевые синдромы различного происхождения часто встречаются в повседневной практике терапевта, что определяет растущие потребности в эффективных обезболивающих препаратах.

Практический опыт показывает, что для купирования субъективных болевых проявлений наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Наличие универсальных механизмов возникновения боли обуславливает возможность применения лекарственных средств этой группы в различных клинических ситуациях. В Европе НПВП назначают 82%

врачей общей практики и 84% ревматологов поликлиники, в стационаре их применяют у 20% больных [4].

НПВП обладают уникальным сочетанием свойств – анальгетическим, противовоспалительным, жаропонижающим и дезагрегантным, что обуславливает их чрезвычайно широкое применение во всех областях медицины. Общеизвестно, что безопасных лекарств не существует, но НПВП занимают особое место как наиболее часто используемые и лидирующие по частоте побочных эффектов лекарственные средства.

Десятки миллионов человек в мире ежедневно принимают НПВП, причем в 2/3 случаев – без врачебного назначения и контроля. Сообщается о ежегодном увеличении числа госпитализаций и смертей, связанных с осложнениями терапии НПВП, возрастают экономические затраты на их лечение.

В настоящее время насчитывается около 50 лекарственных средств, относящихся к группе НПВП. Они составляют несколько гетерогенных по химической структуре классов веществ. За небольшим исключением НПВП являются производными слабых кислот и несколько различаются по силе анальгетического, антипиретического и противовоспалительного действия.

Однако большинство НПВП, как неселективных, так и селективных, в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) обладают достаточно слабой анальгетической активностью. Неселективные в отношении ЦОГ НПВП вызывают более выраженный анальгетический эффект по сравнению с селективными препаратами, но при этом обладают большим спектром побочных реакций, частота которых увеличивается с возрастом.

Особое внимание при лечении острых болевых синдромов уделяют НПВП с высокой анальгетической активностью, коротким периодом полувыведения, обладающим низкой частотой побочных явлений и быстрым наступлением анальгетического эффекта.

В группе НПВП наибольшей анальгетической активностью обладает кетопрофен, который, являясь неселективным ингибитором ЦОГ, также не лишен общих для НПВП побочных действий. Кетопрофен представляет собой рацемическую смесь, в которую входят как терапевтически активные, так и неактивные энантиомеры.

Энантиомерами (оптическими изомерами) являются пары оптических веществ-антиподов, характеризующихся противоположными по знаку и одинаковыми по величине вращениями плоскости поляризации света при идентичности всех других физических и химических свойств (за исключением реакций с другими оптически активными веществами и физических свойств в оптически активной среде). Как и многие другие молекулы, представители группы арилпропионовых кислот, к которым относится кетопрофен, содержат асимметрический атом углерода, а вещества, связанные с ним, могут формировать две различные конфигурации одной молекулы (энантиомеры). Биологически активные макромолекулы (ферменты, гормоны, рецепторы) по своей природе являются одиночными энантиомерами, и их взаимодействия с другими молекулами являются стереоселективными.

Поэтому в смеси двух энантиомеров в составе кетопрофена только один (правовращающий) обладает высокой способностью к связыванию с мишенями в организме человека. В частности, анальгетическая активность кетопрофена связана только со свойствами его правовращающего энантиомера.

Декскетопрофен представляет собой водорастворимую соль правовращающего энантиомера кетопрофена. Декскетопрофен – продукт инновационных биотехнологий, производство декскетопрофена обеспечивает степень чистоты конечного продукта 99,9%.

Следующим этапом создания нового препарата было соединение его с трометамолом. Трометамоловая соль декскетопрофена улучшает его физико-химические свойства, фармакокинетику таблетированной формы препарата, обеспечивая быстрое действие.

Препарат Дексалгин®, состоящий из трометамоловой соли декскетопрофена, позволяет исключить воздействие на пациента терапевтически неактивного и потенциально более опасного в отношении поражения желудочно-кишечного тракта левовращающего изомера [5, 6]. Дексалгин® содержит только правовращающий энантиомер кетопрофена, что создает преимущества с точки зрения безопасности.

Трометамоловая соль обеспечивает более быструю абсорбцию препарата в желудочно-кишечном тракте с более быстрым достижением пика дозы по сравнению с кетопрофеном [7].

Препарат выпускается в нескольких формах, что позволяет применять его в различных ситуациях [8]. В Российской Федерации в Государственном реестре лекарственных средств зарегистрировано несколько торговых наименований декскетопрофена. Оригинальным/референтным препаратом в России является Дексалгин («Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ», Германия), который имеет три формы выпуска: раствор для внутривенного и внутримышечного введения, таблетки и гранулы для приготовления раствора для приема внутрь.

Согласно инструкции, показаниями к применению препарата Дексалгин® в инъекционной форме являются:

- купирование болевого синдрома различного генеза (в т.ч. послеоперационные боли, боль при метастазах в кости, посттравматические боли, боль при почечной колике, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль);
- симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т.ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз). Препарат разрешено применять с 18 лет.

Эффективность декскетопрофена при острой неспецифической боли в спине была показана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [9–11].

При купировании острой дискогенной люмбагии внутривенное введение декскетопрофена дает эффект, сопоставимый с внутривенным введением морфина [12, 13].

Декскетопрофен показал хорошее обезболивающее действие даже в такой сложной клинической ситуации, как купирование боли у онкологических пациентов [14].

В условиях открытого наблюдательного исследования установлена эффективность и безопасность ступенчатой терапии декскетопрофеном в лечении острой неспецифической боли в спине и обострения остеоартрита. На фоне лечения было отмечено статистически значимое уменьшение боли в суставах/позвоночнике и улучшение общего состояния здоровья [15].

Систематизированный анализ, включавший 35 исследований, охвативших 6380 пациентов, по применению декскетопрофена при острой и хронической боли различной этиологии показал эффективность декскетопрофена, сходную с таковой у других НПВП и комбинации «копиоид – парацетамол», при отсутствии серьезных гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых осложнений [9, 16].

В проспективном когортном исследовании, включавшем 7337 пациентов (средний возраст 46 (33–61) лет), проводилась оценка эффективности и переносимости декскетопрофена по сравнению с другими часто назначаемыми НПВП (диклофенак, ибупрофен, ацеклофенак, напроксен, пироксикам и дексибупрофен) в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, головной боли, дисменореи и зубной боли. Из побочных явлений наиболее часто отмечались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (у 3,5% испытуемых и 84% всех побочных явлений). Возможные риски поражения желудочно-кишечного тракта были скорректированы по возрасту, полу, истории предыдущего приема НПВП, гастропротекторов и показаниям к назначению. Отношения шансов (OR, 95%) были наиболее низкими для декскетопрофена – 1,30 (0,77–2,19), ибупрофена и дексибупрофена – 1,57 (0,79–3,13), 2,31 (0,64–8,27) – для напроксена, 2,63 (0,85–8,15) – для пироксикама и 3,37 (1,87–6,06) – для ацеклофенака и диклофенака [17]. Эти результаты подтверждают безопасность перорального применения декскетопрофена у пациентов с острой болью различной этиологии на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи [18].

В систематическом обзоре [9] отдельно отмечено, что ни в одном из 35 проанализированных клинических исследований декскетопрофена не было зафиксировано таких серьезных побочных явлений, как желудочно-кишечное кровотечение, инфаркт миокарда или смерть пациента. Количество и частота побочных явлений, повлекших исключение пациентов из исследований по причине развития нежелательных явлений, при приеме декскетопрофена не отличались от таковых при приеме плацебо и других препаратов.

Исследование 2018 года, сравнивавшее эффективность декскетопрофена, ибупрофена и метоклопрамида в купировании острого приступа мигрени, показало эффективность всех перечисленных препаратов. Однако декскетопрофен характеризовался более быстрым началом действия и более высокой эффективностью [19].

Данные последних зарубежных исследований также подтверждают, что декскетопрофена трометамол в терапии острой боли сходен по эффективности с ингибиторами ЦОГ-2, характеризуется быстрым началом действия,

хорошо переносится, и его эффективность сопоставима с опиоидными анальгетиками [20].

Результаты рандомизированного контролируемого исследования, проведенного в 2018 г., показали высокую эффективность декскетопрофена трометамола, которая превосходит анальгетический эффект парацетамола и фентанила, при его применении для обезболивания почечной колики не требовалось назначения дополнительных лекарственных средств [21].

На современном этапе лечения болевого синдрома особенно актуальным является изучение НПВП-индуцированных побочных эффектов, в том числе НПВП-гастропатии, которая в XXI веке приобретает все большую медико-социальную значимость. При этом количество госпитализаций и смертей, связанных с приемом НПВП, увеличивается, а экономические затраты на лечение НПВП-индуцированных заболеваний с каждым годом неуклонно возрастают [22], что диктует необходимость выбора препаратов с наименьшими побочными эффектами

и высокой противоболевой и противовоспалительной активностью.

Препарат декскетопрофен оказывает быстрое и выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие, позволяет улучшить качество жизни пациентов и демонстрирует при этом минимальное количество побочных эффектов в отличие от кетопрофена и диклофенака [2].

Таким образом, клинический опыт использования декскетопрофена (Дексалгина) при самых распространенных формах болевого синдрома демонстрирует его эффективность и хороший профиль безопасности. Дополнительным преимуществом данного препарата является наличие нескольких лекарственных форм и безрецептурный отпуск пероральных форм. Применение декскетопрофена (Дексалгина) отвечает современным стандартам терапии боли. Удобство применения, разнообразие лекарственных форм препарата и его доступность обуславливают высокую комплаентность пациентов, что является залогом успешного лечения.



Поступила/Received 14.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рекомендации по терапии болевого синдрома. Европейская ассоциация урологов, 2011. [Guidelines for the management of pain syndrom. European Association of Urology, 2011.] (In Russ).
2. Плотникова Е.Ю., Золотухина В.Н., Мерзляков С.П. и др. Нестероидные противовоспалительные препараты при вертеброгенных болевых синдромах – что выбрать? Сравнительное исследование. *Нервные болезни*. 2018;2:38-42. [Plotnikova E.Yu., Zolotukhina V.N., Merzlyakov S.P., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for vertebral pain syndromes: what to choose? Comparative study. *Nervnye Bolezni*. 2018;2:38-42.] (In Russ).
3. Верткин А.Л., Шамуилова М.М., Кнорринг Г.Ю., Алиева П.Д. Пациент с болью в спине на приеме у терапевта. *РМЖ*. 2018: 13-16. [Vertkin A.L., Shamuilova M.M., Knorring G.Yu., Aliyev P.D. Patient with back pain at a GP's appointment. *RMJ*. 2018:13-16.] (In Russ).
4. Топчий Н.В., Топорков А.С. Оптимизация применения нестероидных противовоспалительных препаратов в общей медицинской практике. *РМЖ*. 2011;19(2):27-32. [Topchiy N.V., Toporkov A.S. Optimization of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in general medical practice. *RMJ*. 2011;19(2):27-32.] (In Russ).
5. De la Lastra C.A., Nieto A., Motilva V. et al. Intestinal toxicity of ketoprofen trometamol vs its enantiomers in rat. Role of oxidative stress. *Inflamm. Res*. 2000;49(11):627-632.
6. Jamali F., Brocks D.R. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin. Pharmacokinet*. 1990;19(3):197-217.
7. Barbanjo M.J., Antonijano R.M., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin. Pharmacokinet*. 2001;94(4):245-262.
8. Вахнина Н.В., Калимеева Е.Ю. Понимание и лечение боли в нижней части спины: принципы эффективного и безопасного обезболивания. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 11:10-15. [Vakhnina N.V., Kalimeeva E.Yu. Understanding and treating lower back pain: principles of effective and safe pain relief. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2018;11:10-15.] (In Russ).
9. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008 Oct 31;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
10. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig*. 2007;27(8):535-543.
11. Metscher B., Kübler U., Jahnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig*. 2001;118(4):147-151.
12. Eken C., Serinken M., Elicabuk H. et al. Intravenous paracetamol versus dexketoprofen versus morphine in acute mechanical low back pain in the emergency department: a randomised doubleblind controlled trial. *Emerg Med J*. 2014 Mar;31(3):177-81. doi: 10.1136/emered-2012-201670.
13. Tunalı Y., Akhil E.F., Dilmel O.K. et al. Efficacy of intravenous paracetamol and dexketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013 Apr;25(2):143-7. doi: 10.1097/ANA.0b013e31827464af.
14. Rodríguez M., Contreras D., Gálvez R. et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*. 2003;104 (1-2):103-110.
15. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. и др. Оценка эффективности и безопасности ступенчатой терапии декскетопрофена трометамолом у пациентов с острой болью в спине и обострением остеоартрита крупных суставов. *Лечебное дело*. 2017;2:66-73. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., et al. Evaluating the efficacy and safety of the stepwise dexketoprofen trometamol therapy in patients with acute back pain and aggravation of the osteoarthritis of large joints. *Lechebnoye Delo*. 2017;2:66-73.] (In Russ).
16. Исаякин А.И., Рожков Д.А., Шевцова Г.Е. Мышечный фактор при поясничных болях. Мифы и реальность. *Неврология и психиатрия*. 2017;3:78-85. [Isaykin A.I., Rozhkov D.A., Shevtsova G.E. Muscle factor in lumbar pain. Myths and reality. *Neurologiya i Psichiatriya*. 2017;3:78-85.] (In Russ).
17. Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009 Oct;1(8):533-40.
18. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Лечение болевого синдрома на амбулаторно-поликлиническом этапе. Выбор анальгетика с позиций коморбидности и лекарственной безопасности. В фокусе – декскетопрофен. *Медицинский совет*. 2017;20:56-64. [Trukhan D.I., Ivanova D.S. Treatment of pain at the outpatient stage. The choice of analgesics from the perspective of comorbidity and drug safety. Dexketoprofen is in focus. *Meditsinskyi Sovet*. 2017;20:56-64.] (In Russ).
19. Karacabey S., Sanri E., Yalcinli S., Akoglu H. Which is more effective for the treatment of Acute Migraine Attack: Dexketoprofen, Ibuprofen or Metoclopramide? *Pak J Med Sci*. 2018 Mar-Apr;34(2):418-423. doi: 10.12669/pjms.342.13815.
20. Hanna M., Moon J.Y. A review of dexketoprofen trometamol in acute pain. *Curr Med Res Opin*. 2018 Apr;24:1-14. doi: 10.1080/03007995.2018.1457016.
21. Al B., Sunar M.M., Zengin S. et al. Comparison of IV dexketoprofen trometamol, fentanyl, and paracetamol in the treatment of renal colic in the ED: A randomized controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2018 Apr;36(4):571-576. doi: 10.1016/j.ajem.2017.09.019.
22. Singh G., Triadafilopoulos S. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. *International Journal of Clinical Practice*. 2005 Oct;59(10):1210-5.