

# Остеоартроз: фокус на быстрое и максимально полное купирование боли

О.А.Шавловская

НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

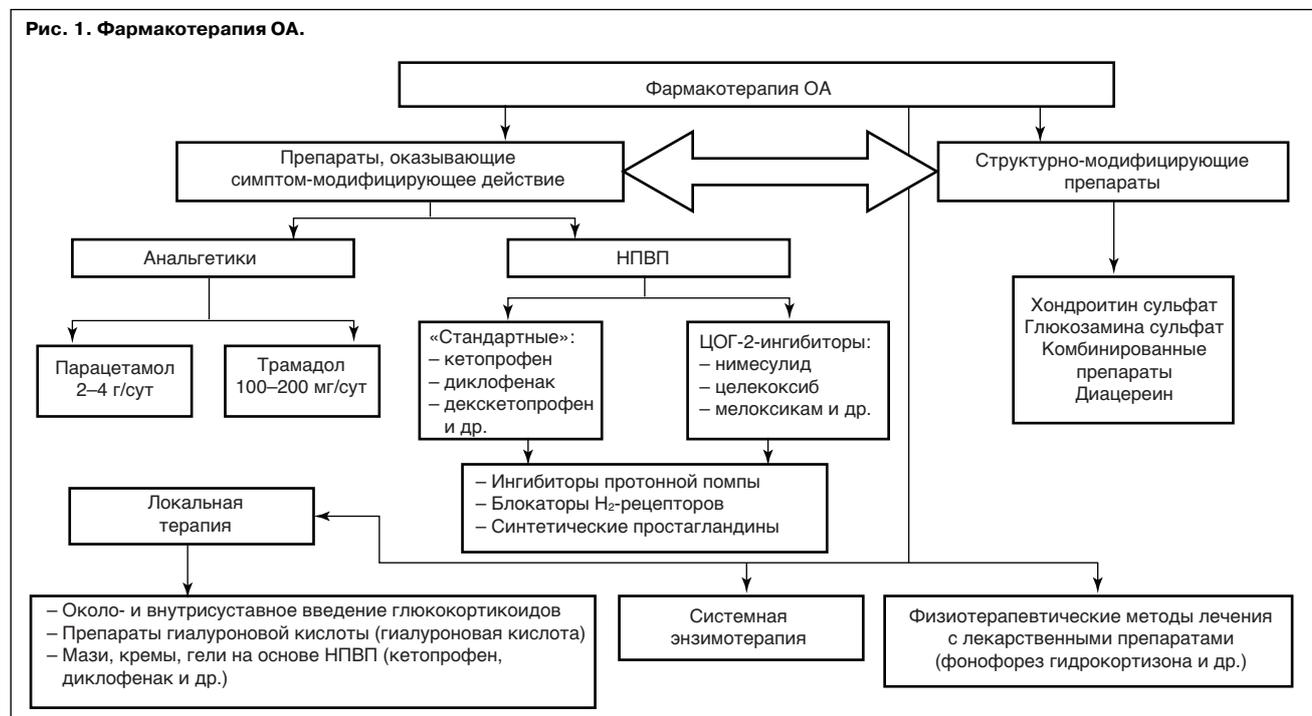
**З**аболевания периферических суставов и позвоночника являются самой распространенной патологией среди других хронических состояний. Остеоартроз (ОА) – самое частое заболевание суставов, клинические симптомы которого в целом наблюдаются более чем у 10–20% населения земного шара [1]. Свыше 80% составляют пациенты, у которых развивается хронический болевой синдром в нижней части спины (боль и ограничение подвижности в течение более чем 3 мес) [2, 3].

Остеохондроз – это естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника и ни в коем случае не синоним боли в спине, хотя это и один из самых распространенных диагнозов у пациентов с подобными жалобами [4]. Только у 1 из 10 человек рентгенологические признаки дегенеративного поражения позвоночника сопровождаются клиническими проявлениями заболевания, напротив, в старшей возрастной группе изменения на рентгенограмме наблюдаются практически у всех обследуемых, при этом 3 из 4 пожилых людей либо вообще не страдают болями в спине, либо испытывают их кратковременно [4]. Таким образом, не следует отождествлять каждый случай развития эпизода боли в спине с имеющимися у больного

«дегенеративно-дистрофическими» изменениями позвоночника и выставлять диагноз «остеохондроз». При обследовании пациентов с явными ортопедическими дефектами в виде грубого сколиоза, спондилолистеза, нестабильности поясничного отдела позвоночника, разной длины ног, косоного и скрученного таза, патологии тазобедренного сустава определить источники боли не составляет больших трудностей [4]. Длительное время считали, что боль в нижней части спины характерна исключительно для людей среднего и пожилого возраста. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что подобного рода боль может возникать и в более ранние периоды жизни, в молодом и даже подростковом возрасте, – распространенность ее среди подростков составляет от 16 до 30% [5].

Боли в суставах, позвоночнике и околоуставных мягких тканях встречаются более чем у 30% населения земного шара и классифицируются как «ревматические болезни». В клинической практике жалобы на боли в суставах и околоуставных структурах по частоте обращения занимают 2-е место после обращений по поводу артериальной гипертензии. Поражение околоуставных мягких тканей составляет 25% первичных обращений к ревматологу. В структуре хронических

Рис. 1. Фармакотерапия ОА.



## Диагностические признаки поражения опорно-двигательного аппарата

Признак	Артрит	Поражение периартикулярных тканей
Характер боли	Постоянная и в покое, и при движении	Возникает при определенных движениях
Локализация боли	Разлитая по всей проекции сустава	Локальные, больной указывает на точку максимальной боли
Активные и пассивные движения	Уменьшение объема как при активных, так и при пассивных движениях	Уменьшение объема активных движений при сохранении объема пассивных
Характер отечности	Определяется выпот в суставе, утолщение синовиальной оболочки	Асимметрия, связь отечности с конкретной бурсой, сухожильным влагалищем

заболеваний, регистрируемых среди жителей России, болезни костно-мышечной системы составляют 14–16%, причем их количество имеет тенденцию к росту.

Заболевания мягких околоуставных тканей, или периартриты, – большая группа ревматических синдромов (при которых патологический процесс локализован в сухожилиях, сухожильных оболочках, фасциях, мышечно-сухожильных соединениях, суставах связках, энтезисах, суставных сумках), сопровождающихся хронической локальной болью в области одного сустава и усиливающейся при определенных движениях, связанных с нагрузкой на пораженную структуру (см. таблицу). Как правило, это крупные суставы, несущие большую двигательную и весовую нагрузку.

Важнейшей задачей фармакотерапии большинства острых и хронических заболеваний человека является быстрое и максимально полное купирование боли (рис. 1). Боль – наиболее тягостное ощущение, которое во многом определяет тяжесть страданий и нарушение социальной адаптации пациента. Ключевым направлением в симптоматическом и патогенетическом лечении острой боли в спине является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), блокирующих выработку медиаторов воспаления – простагландинов за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ) [6].

Открытие двух изоформ ЦОГ – тканевой, или конституциональной – ЦОГ-1, постоянно присутствующей в большинстве тканей, и индуцибельной – ЦОГ-2, существенно увеличивающей свой уровень на фоне воспаления, позволило лучше понимать механизмы, лежащие в основе эффективности и токсичности НПВП. Две изоформы ЦОГ продуцируются и в периферических тканях, и в клетках центральной нервной системы. Под влиянием ЦОГ-1 осуществляется синтез простагландинов, участвующих в реализации физиологических функций. ЦОГ-2 образуется в зоне воспаления и в клетках спинного и головного мозга под действием повреждающих стимулов с периферии. Неселективные НПВП блокируют активность двух изоформ ЦОГ, что приводит к ряду побочных эффектов, которые связаны с ингибированием ЦОГ-1, прежде всего к поражению желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), причем на всем его протяжении (стоматит, эзофагит, гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, энтерит, язвенный колит, проктит).

Долгое время самым удачным препаратом среди неселективных НПВП по соотношению эффективности/безопасности считался диклофенак, который по праву называли «золотым стандартом» анальгетической терапии. До настоящего времени во всем мире он остается одним из наиболее востребованных препаратов этой группы. Однако развитие гастропатий (язвы и эрозии ЖКТ), повышение риска сердечно-сосудистых катастроф, развитие гепатотоксических реакций на фоне приема диклофенака и его генериков диктует поиск нового, более безопасного НПВП [6]. В качестве весьма удачной альтернативы диклофенака может рассматриваться кетопрофен – традиционный НПВП с достаточно сбалансированным сочетанием терапевтического действия и относительной безопасности, который широко используется в мировой клинической практике с 1971 г.

Фармакологические свойства кетопрофена делают его весьма удобным средством для ургентной анальгезии.

Молекула кетопрофена имеет одну из самых низких молекулярных масс – 254,3 г/моль. Для сравнения, молекулярная масса диклофенака составляет 296,2 г/моль, нимесулида – 308,3 г/моль, самую большую молекулярную массу из перечисленных имеет пироксикам – 331,3 г/моль, кеторолак – 376,4 г/моль. Низкая молекулярная масса обеспечивает кетопрофену успешное

#### Рис. 2. Клинические достоинства кетопрофена [6].

- ✓ Универсальный анальгетик – фармакологические свойства современных лекарственных форм кетопрофена позволяют использовать его как для ургентного обезболивания, так и для длительной терапии хронических болевых синдромов.
- ✓ Эффективность кетопрофена доказана при лечении боли после хирургических операций, стоматологических манипуляций, головной боли, при купировании острого приступа подагры и т.д.
- ✓ Эффективность кетопрофена доказана при лечении хронических ревматологических заболеваний – ОА, ревматоидного артрита, болезни Бехтерева.
- ✓ По данным масштабного эпидемиологического исследования, проведенного в Финляндии, риск развития серьезных ЖКТ-осложнений при использовании кетопрофена не превышает аналогичный показатель для диклофенака, мелоксикама и нимесулида
- ✓ По данным ряда масштабных эпидемиологических работ, кетопрофен в минимальной степени влияет на вероятность развития сердечно-сосудистых катастроф

преодоление кожного барьера и более высокую абсорбцию в мышечной ткани по сравнению с другими НПВП. Так, в исследовании *in vitro* проникающая способность у кетопрофена составляет 21,9% [7].

По данным метаанализа, опубликованном Cochrane (2009 г.), дана оценка эффективности однократного применения кетопрофена в дозе 25–100 мг при острой послеоперационной боли. В исследование вошли 968 больных, получавших кетопрофен, и 520 – плацебо, по данным 14 рандомизированных клинических исследований. Основным критерием оценки лечебного действия было снижение боли как минимум на 50% на срок от 4 до 6 ч. В данной работе был использован индекс NNT (number need to treat), показывающий число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения значимого отличия от плацебо. Индекс NNT составил 2,4–3,3, что показывает высокую эффективность препарата и подтверждает целесообразность его применения в качестве анальгетика [8].

По данным многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения кетопрофена (Кетонал®) у пожилых больных на протяжении 12 мес, частота поражения ЖКТ оказалась ниже, чем при лечении другими неселективными НПВП (1,7 и 4% соответственно), при этом тяжелых побочных реакций на фоне приема кетопрофена зарегистрировано не было [9]. Для профилактики НПВП-гастропатий у пожилых больных с высоким риском их развития наряду с предпочтением выбора гастробезопасных неселективных НПВП (Кетонал® ДУО) рекомендуется назначение ингибитора протонной помпы – омепразола [10]. Показано, что омепразол достоверно снижает частоту язвообразования в желудке и двенадцатиперстной кишке по сравнению с плацебо и блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина (последние показали эффективность для профилактики лишь дуоденальных язв).

Кетопрофен относится к числу НПВП с коротким периодом полувыведения – он быстро метаболизируется и выводится из организма. Это важный момент, поскольку накопление токсичных метаболитов и кумуляция, свойственная препаратам с более длительной элиминацией, является одним из факторов, повышающих токсичность. С другой стороны, короткий период сохранения максимальной концентрации препарата в крови означает непродолжительное действие лекарства. Это минус, если требуется длительная анальгетическая терапия, поскольку в этом случае для сохранения стойкого клинического эффекта требуется многократный прием препарата в течение суток. Именно поэтому для долгосрочного применения разрабатываются специальные пролонгированные формы, позволяющие обеспечивать постоянную концентрацию кетопрофена в плазме крови за счет постепенности его поступления в организм.

В 1980-х годах были созданы несколько лекарственных форм с модифицированным высвобождением

действующего вещества. Представителем такого «улучшенного» кетопрофена на российском фармакологическом рынке является препарат компании «Сандоз» Кетонал® ДУО 150 мг. Капсулы с модифицированным высвобождением содержат 2 вида пеллет: белые (около 60% общего числа) высвобождают кетопрофен в двенадцатиперстной кишке, желтые (около 40% общего числа), покрытые оболочкой, высвобождают кетопрофен в более низких отделах кишечника.

Стандартная доза препарата Кетонал® ДУО для взрослых и детей старше 15 лет составляет 150 мг/с (1 капсула с модифицированным высвобождением). Капсулы следует принимать во время или после еды, запивая водой или молоком (объем жидкости должен быть не менее 100 мл). Максимальная суточная доза кетопрофена составляет 200 мг/с [11]. Биодоступность Кетонала ДУО не отличается от биодоступности других пероральных форм и составляет 90%, прием пищи не влияет на общую биодоступность кетопрофена, но уменьшает скорость всасывания препарата.

В 2010 г. было проведено открытое исследование эффективности и безопасности приема Кетонала ДУО длительностью 4 нед у 25 больных с гонартрозом [12]. Эффект отмечен у всех больных, «отличный» эффект (полное купирование боли) зарегистрирован в 62,5% случаев, «очень хороший» и «хороший» – в 37,5%. Средние значения выраженности боли, скованности и ограничения функции по индексам WOMAC и Леккена за 1 мес приема Кетонала ДУО достоверно уменьшались на 50–60%. Отмечено, что вечерний прием Кетонала ДУО более эффективен [12]. С целью оценки эффективности и комплаентности использования Кетонала ДУО в лечении ОА в стандартной суточной дозе 150 мг/с в амбулаторной практике проведено многоцентровое открытое клиническое испытание препарата [1]. Среди

сопутствующих заболеваний преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (47,8%) и ЖКТ (30,5%). Кетонал® ДУО назначали больным с ОА, имеющим уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) не менее 30 мм и нуждающимся в приеме НПВП как минимум 1–3 мес. Препарат назначался в разовой дозе 150 мг на 28 дней. При назначении его проводился 3-дневный период отмены предшествующего НПВП с последующим назначением исследуемого препарата. Оценка эффективности Кетонала ДУО проводилась до начала исследования и на 24–28-й день приема препарата по динамике боли по ВАШ в покое и при движении, индекса Леккена, индекса WOMAC, по качественной оценке наличия или отсутствия припухлости. Отмечена положительная динамика показателей выраженности боли в покое по ВАШ (50 мм до начала терапии vs 20 мм к концу исследования), боли при движении (80 мм – до vs 30 мм – после). За период приема Кетонала ДУО отмечено, что через 4 нед приема препарата в 80% боль в покое и в 63% боль при движении либо отсутствовала, либо была слабой, к концу исследования выраженные боли при движении отметили лишь 8% пациентов. Получена положительная динамика боли в уменьшении индексов Леккена и WOMAC. Таким образом, препарат Кетонал® ДУО может быть рекомендован в качестве удобного и эффективного препарата при лечении дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника. Прием препарата в вечерние часы приводит к более выраженному эффекту при сохранении его хорошей переносимости.

Следует отметить, что препарат выпускается в разных формах: инъекционной (для внутримышечного и внутривенного введения), для перорального применения (включая Кетонал® ДУО, содержащий гранулы как быстрого, так и медленного высвобождения), ректаль-

ные суппозитории, а также формы для наружного местного применения. Такое многообразие форм обеспечивает возможность индивидуализированной терапии в зависимости от выраженности боли, условий проведения лечения (амбулаторное, стационарное), приверженности самого пациента тем или иным лекарственным формам.

### Заключение

Кетонал® ДУО 150 мг содержит оптимальную суточную дозу кетопрофена, обеспечивая более стабильную концентрацию действующего вещества в крови, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки и свести к минимуму раздражающее действие препарата на ЖКТ. Для усиления действия препарата желателен назначать его в вечерние часы.

### Литература

1. Чичасова Н.В. Новые возможности лечения хронической боли, связанной с заболеваниями суставов. *Cons. Med.* 2013; 14 (9): 82–7.
2. Lehtola V, Luotajoki H, Leinonen V et al. Efficacy of movement control exercises versus general exercises on recurrent sub-acute nonspecific low back pain in a sub-group of patients with movement control dysfunction. Protocol of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2012; 13: 55. <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/13/55>

3. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C et al. European guidelines for the management of chronic non-specific low back pain. On behalf of the COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain. Amended version June 14th 2005.
4. Баринов АН. Лечение боли в спине у пожилых пациентов. *Cons. Med.* 2013; 15 (9): 113–9.
5. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чузунюв А.В. и др. Ведение пациента с поясничной болью – проблемы эффективности и безопасности. *Нервно-мышечные болезни.* 2013; 3: 32–8.
6. Каратеев А.Е. «Традиционные» нестероидные противовоспалительные препараты: возрождение. *Cons. Med. (Прил.). Неврология/ревматология.* 2011; 1: 46–53.
7. Шавловская О.А. Терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата, часто встречающихся на приеме у врача поликлиники. *Справочник поликлинического врача.* 2013; 4: 20–4.
8. Barden J, Derry S, McQuay H et al. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD007355.
9. Schattenkirchner M. Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients. *Scand J Rheumatol* 1991; 91: 27–36.
10. Кетонал: инструкция по применению. URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_1716.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_1716.htm)
11. Кетонал ДУО: инструкция по применению. URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_41660.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_41660.htm)
12. Чичасова Н.В., Имамметдинова Г.Р. Симптом-модифицирующая терапия ОА: возможности Кетонала ДУО. *Cons. Med.* 2010; 2: 30–5.

RU1404193882