

Современные анальгетики. Стремимся к эффективности и безопасности

А.В.Амелин[✉]

ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), метамизол (Анальгин), парацетамол (ацетаминофен), флупиртин, антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики широко применяются для лечения разных патогенетических вариантов боли. Выбирая средство для лечения боли, следует принимать во внимание наличие сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и т.д. В настоящее время для практикующего врача предлагается «балансирование» между гастроэнтерологической и кардиоваскулярной безопасностью НПВП или поиск препаратов вне этого класса. Флупиртин является ярким подтверждением осознанного выбора анальгетика в зависимости от особенностей клинической ситуации.

Ключевые слова: анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, флупиртин.

[✉]avamelin@mail.ru

Для цитирования: Амелин А.В. Современные анальгетики. Стремимся к эффективности и безопасности. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 34–35.

Modern analgetics. Strive for efficiency and safety

A.V.Amelin[✉]

I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as metamizole (Analgin), paracetamol (acetaminophen), flupirtine, anticonvulsants, antidepressants and local anesthetics are widely used for the treatment of different pathogenetic types of pain. Means for selecting a pain treatment should take into account the presence of concomitant diseases of the gastrointestinal tract, the cardiovascular system, etc. Currently, the medical practitioner is required to «balance» between gastroenterology and cardiovascular safety of NSAIDs or search for drugs outside of this class. Flupirtine is a proof of informed choice of analgesic depending on the particular clinical situation.

Key words: analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, flupirtine.

[✉]avamelin@mail.ru

For citation: Amelin A.V. Modern analgetics. Strive for efficiency and safety. Consilium Medicum. 2015; 17 (2): 34–35.

Широкое распространение болевых синдромов, в том числе среди пациентов, имеющих сердечно-сосудистые, гастроэнтерологические заболевания, патологию гепатобилиарной системы, диктует необходимость тщательного выбора анальгетика. Многие врачи наверняка могут вспомнить таких пациентов, которые отказались от противоболевой терапии, аргументируя это тем, что анальгетики опасны для их здоровья.

Для лечения боли в первую очередь используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), метамизол (Анальгин), парацетамол (Ацетаминофен), флупиртин (Катадолон®) [1]. НПВП широко применяются для лечения боли слабой и умеренной интенсивности, вызванной не только воспалением, но и другими причинами [2]. При лечении нейропатической боли используют местные анестетики, антиконвульсанты и антидепрессанты. Для лечения хронических болевых синдромов незаменимы антидепрессанты. В ряде клинических ситуаций необходимы наркотические анальгетики [1].

Разнообразие механизмов возникновения болевых синдромов предполагает индивидуальное лечение пациента с учетом заболевания, явившегося причиной боли, а также клинических особенностей самого болевого синдрома. Кроме того, следует принимать во внимание огромное множество факторов: общее состояние пациента, наличие сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и т.д. При разработке индивидуального подхода к лекарственному лечению, помимо непосредственного анальгетического эффекта, должны быть учтены другие положительные эффекты выбранного препарата, например, способность уменьшать мышечный спазм, оказывать седативное, антидепрессивное действие, улучшать сон и др. Следует отметить, что последние годы характеризуются угасанием споров о «самом эффективном анальгетике (НПВП)», и все сильнее разгораются дебаты о «самом безопасном анальгетике (НПВП)». Достижение той и/или другой позиции невозможно, поскольку эффективность и безопасность являются двумя сторонами одной медали.

Добиваясь повышения эффективности анальгезии известными способами, врачи неизбежно сталкиваются с ростом побочных эффектов. Не оправдала себя и стратегия

поиска самого безопасного анальгетика среди селективных НПВП. Накопленный опыт показал, что достижение гастроэнтерологической безопасности часто сопровождается ростом кардиоваскулярных осложнений. Поэтому в аннотациях для любых НПВП список противопоказаний примерно одинаковый. По мнению ряда экспертов, кардиоваскулярная безопасность НПВП имеет не меньшее значение, чем гастроэнтерологическая. Опасность появления инфаркта миокарда, ишемического инсульта, других тромбоемболий существенно возрастает при длительном использовании высоких доз НПВП, особенно у лиц с имеющейся сердечно-сосудистой патологией. Сердечно-сосудистые события на фоне применения НПВП связываются с прокоагулянтным действием этих препаратов, которое возникает вследствие нарушения равновесия между синтезом тромбксана A₂ (циклооксигеназа – ЦОГ-1-зависимый процесс) и простаглицина (ЦОГ-2-зависимый процесс) [2]. По мнению ряда экспертов, развитие этой патологии весьма характерно для селективных ЦОГ-2-ингибиторов – особого класса НПВП, специально созданного для снижения риска развития гастроинтестинальных осложнений [3–6]. Однако выполненные в последние годы метаанализы кардиоваскулярной безопасности НПВП свидетельствуют, что любой препарат этого класса способен повышать риски развития кардиоваскулярных осложнений. При этом указывается, что выраженность риска может существенно отличаться при внутриклассовом сравнении НПВП [7–9]. Таким образом, для практикующего врача предлагается два подхода к безопасному лечению боли. Первый связан с «балансированием» между гастроэнтерологической и кардиоваскулярной безопасностью отдельных препаратов класса НПВП. Второй предполагает поиск препаратов вне класса НПВП.

В России наряду с метамизолом, который имеет существенные ограничения применения в странах Европы, ацетаминофен твердо занимает нишу безрецептурного анальгетика, эффективного и относительно безопасного при лечении умеренно выраженного болевого синдрома у пациентов, еще не прошедших тщательного обследования и у которых не оценены в должной степени возможные риски лекарственных осложнений [10]. В рекомендациях

европейской (EULAR) и американской (ACR) ассоциаций ревматологов место парацетамола четко определено в качестве первого терапевтического шага при лечении остеоартроза крупных суставов и суставов кистей [11–13]. Гепатотоксичность в той или другой степени характерна для всех анальгетиков. Вероятность поражения печени определяется не только токсичностью препарата, но и предрасполагающими факторами в виде сопутствующих острых и хронических заболеваний печени или одновременного использования нескольких анальгетиков [2].

Каждый анальгетик имеет свою нишу в лечении болевых синдромов и должен использоваться в зависимости от своих фармакологических свойств и особенностей клинической ситуации. Ярким подтверждением такой терапевтической парадигмы является флупиртин.

Известно, что препарат подавляет N-метил-D-аспартатопосредованные механизмы формирования боли на уровне спинного мозга. Механизм его действия обусловлен селективной активацией нейрональных калиевых каналов, что приводит к стабилизации потенциала покоя афферентных нейронов и, таким образом, к угнетению передачи болевого сигнала, снижению мышечного напряжения, защите нейронов от чрезмерного возбуждения, что позволяет предотвратить хронизацию болевого синдрома.

Эффективность препарата доказана в многочисленных сравнительных плацебо-контролируемых исследованиях при лечении послеоперационной боли [14], переломах при остеопорозе [15], мигрени [16]. В американском исследовании у 1300 пациентов из 26 центров показана высокая эффективность флупиртина в сравнении с кодеином, пентазоцином или комбинацией оксикодона с парацетамолом при лечении зубной боли и после операционной боли у женщин с эпизиотомией [17].

В дозе 100 мг/сут флупиртин обеспечивал уровень анальгезии, сходный с применением 60 мг опиоида дигидрокодеина при лечении послеоперационной боли по поводу гистерэктомии [18].

Флупиртин не оказывает влияния на параметры системной гемодинамики, сердечную деятельность и коагуляционные параметры крови [19, 20]. Не отмечено отрицательного действия флупиртина на функцию почек [21–24]. Наблюдение за 4820 пациентами показало, что флупиртин по сравнению с НПВП не вызывает гастроэнтерологических осложнений, что обусловлено отсутствием у него ЦОГ-зависимых механизмов действия [25, 26]. Современный взгляд на тактику применения флупиртина предполагает, что он может с успехом использоваться для лечения острых болевых синдромов, особенно ассоциированных с болезненным мышечным спазмом, а кардиоваскулярная и гастроэнтерологическая безопасность отличает его от других анальгетиков.

Таким образом, современная фармакология предлагает клиницисту достаточный арсенал анальгетиков. Искусство врача в том, чтобы выбрать для пациента именно тот препарат, который будет эффективен и максимально безопасен для него в данный момент времени. Наличие сопутствующих заболеваний во многом определяет выбор препарата для обезболивания.

Литература/References

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2011. / Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei). Pod red. N.N.Jasno, M.L.Kukushkina. M.: Izd-vo RAMN, 2011. [in Russian]
2. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Под ред. Ю.Д.Игнатова, В.Г.Кукеса, В.И.Мазурова. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2010. / Klinicheskaia farmakologija nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv. Pod red. Ju.D.Ignatova, V.G.Kukesa, V.I.Mazurova. M.: GEOTAR-Meditsina, 2010. [in Russian]
3. Hochman J, Shah N. What Price Pain Relief? *Circulation* 2006; 113: 2868–70.
4. Hermann M. Cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11 (1): 31–5.
5. Aw T-J, Haas S, Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490–6.
6. Wang P, Avorn J, Brookhart M et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on anti-hypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension* 2005; 46 (2): 273–9.
7. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a network metaanalysis. *BMJ* 2011; 342: 7086.
8. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011; 8: e1001098.
9. Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) Collaboration, Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769–79.
10. Каратеев А.Е. Применение парацетамола при лечении острой и хронической боли: сравнительная эффективность и безопасность. *Рус. мед. журн.* 2010; 18 (25): 1477–88. / Karateev A.E. Primenenie parasetamola pri lechenii ostroi i khronicheskoi boli: sravnitel'naja effektivnost' i bezopasnost'. *Rus. med. zhurn.* 2010; 18 (25): 1477–88. [in Russian]
11. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Revmatologija. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L.Nasonova, V.A.Nasonovoi. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
12. Zhang W, Doherty M, Arden N et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (4): 655–66.
13. Jordan K, Arden N, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (12): 1145–55.
14. Mastrorandi P et al. Analgesic Activity of Flupirtine Maleate: a Controlled Double-blind Study with Diclofenac Sodium in Orthopaedics. *J Intern Med Res* 1988; 16: 338–48.
15. Ringe JD et al. Analgesic Efficacy of Flupirtine in Primary Care of Patients with Osteoporosis Related Pain. A multivariate analysis. *Arzneim Forsch* 2003; 53 (7): 496–502.
16. Million R et al. Clinical trial of flupirtine maleate in patients with migraine. *Curr Med Res Opin* 1984; 9: 204–12.
17. McMahon FG et al. Clinical experience with flupirtine in the U.S. *Postgrad Med J* 1987; 63: 81–5.
18. Moore RA et al. Comparison of flupirtine maleate and dihydrocodeine in patients following surgery. *Br J Anaesth* 1983; 55: 429–32.
19. Sebening H, Schnelle H, Plominski R, Klein G. Einfluss von Flupirtin auf Hamodynamik und Blutgasgesunder Probanden. *Kardio* 1991; 9: 55–62.
20. Riethmuller-Winzen H. Evaluation of renal tolerance of flupirtine (Retrospective evaluation). *ASTA Medica Report No. D-09998/750000125*
21. Herrmann WM. Final report: Investigation of the long-term tolerability of the analgesic flupirtine in patients who require analgesics regularly over long periods of time. Open study over 12 months, single blind subsequent observation period of 14 days (including an «Additional evaluation about a group of very old patients >80 years») *Degussa-Report No. D-09998/75 057 C 52*
22. Turner P, Warrington SJ. Comparison of flupirtine and indomethacin effects on furosemide-induced diuresis. *Degussa-Report No. D-09998/75 068*
23. Riethmuller-Winzen H. Evaluation of renal tolerance of flupirtine (Retrospective evaluation). *ASTA Medica Report No. D-09998/750000127*
24. Johnston A, Warrington SJ, Turner P, Riethmuller-Winzen H. Comparison of flupirtine and indomethacin on furosemide-induced diuresis. *Postgrad Med J* 1987; 63 (3): 959–61.
25. Meyer U, Nowak H. Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Mono-Analgetikums. *Z Allg Med* 1986; 62: 486–8.
26. Nowak H. Klinische Untersuchung von Katadolon®. Studie zur Untersuchung der Wirkung über mehrere Tage. *Degussa-Report No D 9998 76 043*

Статья подготовлена при финансовой поддержке ООО «Тева» 115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7.495.6442234; факс: +7.495.6442235. www.teva.ru
OCEAN-KATneu-ART-110315-MEDIA-1304-100316