

## «РИХТЕР ГЕДЕОН»: НЕИЗМЕННО НА ПЕРЕДНЕМ КРАЕ БОРЬБЫ С БОЛЬЮ



Крупнейшая венгерская фармацевтическая компания «Рихтер Гедеон» регулярно поддерживает проведение научных мероприятий для украинского медицинского сообщества практического звена, посвященных наиболее болезненным (и в переносном, и в прямом смысле этого слова) проблемам здравоохранения. Вот и нынешней осенью на киевские Пагорбы съехались терапевты, ревматологи, врачи общей практики со всех концов Украины, чтобы услышать из уст ведущих отечественных и зарубежных ученых-клиницистов о современных эффективных подходах к лечению различных форм боли: 16 ноября 2010 г. в Киеве, в Доме офицеров Вооруженных Сил Украины — при содействии «Рихтер Гедеон» и под эгидой



Научно-медицинского общества геронтологов и гериатров Украины, Украинской ассоциации менопаузы, андропаузы и заболеваний костно-мышечной системы, а также Украинской ассоциации остеопороза — состоялась Международная научно-практическая конференция «Болевой синдром в клинической практике: патогенез, профилактика, лечение». Под углом зрения борьбы с болью профильный портфель компании «Рихтер Гедеон» — фармацевтического производителя со 110-летней историей и большим авторитетом — отличается широтой и разнообразием: эти лекарственные средства занимают заслуженное место в арсенале практических врачей разных специальностей и актуальны в различных клинических ситуациях, где на первый план выступает болевой синдром.

Конференцию открыл **Владислав Викторович Безруков** — профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, директор ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева» НАМН Украины, председатель Научно-медицинского общества геронтологов и гериатров Украины. Он подчеркнул, что выбор врачом верного пути медикаментозной терапии боли у конкретного пациента должен быть сделан на крайне острой грани — между эффективностью лечения и его безопасностью: и грань эта заостряется еще больше применительно к хронической боли костно-мышечного генеза у пациентов пожилого и старческого возраста. При лечении болевого синдрома у данной категории пациентов повышенного риска нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), как правило, приходится применять не только долгосрочно, но и в рамках полифармакотерапии — и организм пациента (в силу как возрастных и коморбидных особенностей, так и параллельной лекарственной нагрузки) является особенно ранимым и восприимчивым к медикаментозному воздействию. То есть, препарат должен не только эффективно устранять болевые ощущения, но и не оказывать негативного влияния на хрящевую ткань при длительном применении — именно к таким препаратам относится АЭРТАЛ (ацеклофенак). Сегодня ученые и специалисты-практики находятся как бы меж двух огней: с одной стороны, назначая, рекомендуя или предпочитая тот или иной препарат, они рискуют попасть под град обвинений в пристрастном отношении к препара-



В президиуме конференции — В.В. Безруков и В.В. Поворознюк

ту или фирме-производителю (заангажированности, рекламе и др.), с другой же — не доводить до ведома медицинских работников и самих пациентов информацию о современных эффективных методах борьбы с тем или иным недугом, особенно болью — значит преступить клятву Гиппократа, лишая страждущего возможности избавления от страдания. Профессор В.В. Безруков видит единственное решение данной дилеммы: говорить о любом лекарстве правду и ничего кроме правды, а для этого руководствоваться только строгими научными фактами: ведь засвидетельствовать правду может только одно — веские данные доказательной медицины.

**Владислав Владимирович Поворознюк** — профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, ру-

ководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева» НАМН Украины, президент Украинской ассоциации остеопороза и Украинской ассоциации менопаузы, андропаузы и заболеваний костно-мышечной системы — раскрыл перед собравшимися широкую этиопатогенетическую и клиническую палитру ревматических заболеваний в двух докладах: «НПВП в лечении болевого синдрома» и «Аэртал в лечении боли в спине — новейшие исследования».

Очень важно, чтобы НПВП имели высокий профиль безопасности — особенно при назначении лицам пожилого и старческого возраста. В связи с этим ведется поиск новых лекарственных средств, оказывающих минимальное воздействие на стареющий организм. При выборе НПВП для лечения больных остеоартрозом (ОА) необходимо учитывать влияние препарата на желудочно-кишечный тракт и суставной хрящ, возрастные особенности пациентов, необходимость и возможность длительного применения НПВП и т.д. Последние годы препаратом выбора (золотым стандартом) среди НПВП считается диклофенак, который имеет высокий рейтинг по обезболивающему и противовоспалительному эффекту, проявляет антипиретическое действие. Сегодня на украинском рынке появился новый препарат — ацеклофенак, который ни в чем не уступает диклофенаку, а согласно данным некоторых исследований, проведенных среди пациентов с ОА и болью в нижней части спины (БНС), демонстрирует более быстрый и более выраженный анальгезирующий эффект. Кроме того, ацеклофенак не оказывает негативного влияния на хрящевую ткань, а это — еще одно неперемное условие для назначения НПВП. Механизмы воздействия НПВП на метаболизм суставного хряща и воспалительный суставной синдром обусловлены, прежде всего, влиянием на биосинтез гликозаминогликанов (табл. 1), коллагена, процессы пролиферации хондроцитов, а также активацией и угнетением катаболических процессов и подавлением гетеротопической осификации в суставах.

Таблица 1

**Влияние НПВП на биосинтез гликозаминогликанов (по: Dingle, 1999; Blot, 2000)**

Биосинтез гликозаминогликанов	Лекарственное средство
Угнетают (хондронегативные)	Ацетилсалициловая кислота Индометацин Фенопрофен Фенилбутазон
Не влияют (хондронейтральные)	Нимесулид Пироксикам Диклофенак Мелоксикам
Стимулируют (хондропозитивные)	Беноксапрофен Тиапрофеновая кислота Парацетамол Ацеклофенак Нифлумовая кислота

Так, индометацин, обладающий прекрасным противовоспалительным действием, сегодня сдал свои позиции в клинике, поскольку является ярко выраженным хондронегативным препаратом, демонстрирует много побочных эффектов, и при ОА вред от его применения признается превышающим пользу. Напротив, ацеклофенак — типичный хондропозитивный НПВП — демонстрирует при ОА доказанную эффективность.

Следующий распространенный клинический синдром, представляющий широкое поле для применения НПВП, — это БНС: хроническое состояние с интермиттирующими обострениями, которое (аналогично бронхиальной астме) лучше поддается лечению в острый период (Deyo R., Weinstein J., 2001). Профессор В.В. Поворознюк поделился со слушателями информацией, почерпнутой им в ходе 7-го Всемирного междисциплинарного конгресса по боли в спине и тазовой боли (ноябрь 2010, Лос-Анджелес, США). Конгресс, в работе которого приняли участие более 3 тыс. специалистов со всех континентов, засвидетельствовал, что сегодня в мире уделяется огромное внимание этой проблеме. Докладчик призвал украинских специалистов также уходить от стереотипа, гласящего, что любая боль в спине исходит от остеохондроза позвоночника: это совершенно не так, насчитывается более 250 причин возникновения боли в спине. Среди основных причин БНС — «натяжение» или «напряжение» мышц поясничного отде-



ла позвоночника: идиопатическая боль, связанная с остеохондрозом позвоночника (70%), дегенеративные изменения хрящей межпозвоночных суставов (10%), пролапс межпозвоночного диска и остеопоротическая деформация тел позвонков (по 4%), стеноз позвоночного канала (3%), спондилолистез (2%), спондилолизис, дискогенная БНС (2%), травматические переломы (<1%), врожденные заболевания (<1%), редко — онкологическая патология, воспалительные артриты, инфекции. Эпидемиологически: БНС ежедневно наблюдается у 5,6% взрослого населения США (Kinkade S., 2007); 18% испытывали боль в спине в предыдущем месяце (Dillon C. et al., 2004); на протяжении жизни наблюдается, по крайней мере, у 60–70% населения (van Tulder M., 2002). Несмотря на то что большинство пациентов лечат БНС самостоятельно и только 25–30% из них обращаются за медицинской помощью (Wolsko P. et al., 2003), БНС — одна из основных причин визитов к семейным врачам: последние лечат БНС чаще, чем врачи любых других специальностей, и столько же, сколько ортопеды, неврологи и нейрохирурги вместе (Kinkade S., 2007).

Согласно современным представлениям, базирующимся на данных доказательной медицины (уровень доказательности А), при лечении острой БНС эффективными лекарственными средствами первой линии являются (Kinkade S., 2007):

- НПВП
- Парацетамол
- Скелетные миорелаксанты

Европейские рекомендации по лечению острой неспецифической БНС и хронической неспецифической боли также предусматривают применение НПВП и скелетных миорелаксантов; тем же закономерностям созвучны устои терапии при БНС в США (табл. 2). По данным докладчика, сегодня около 38% украинских пациентов с БНС также лечатся с применением комбинации НПВП и миорелаксантов.

Таблица 2

Лекарственные средства, применяемые в терапии при БНС в США	
Схема лечения	Частота применения, %
НПВП	35
НПВП + миорелаксанты	24
НПВП + слабые опиоиды	4
Миорелаксанты	4
Миорелаксанты + опиоиды	3
НПВП + миорелаксанты + опиоиды	3
Другие комбинации	27

Также профессор В.В. Поворознюк рассмотрел преимущества и особенности применения НПВП, в том числе препарата АЭРТАЛ, как средств первой линии при ряде других заболеваний, ассоциированных с болевым синдромом, — анкилозирующем спондилите (болезни Бехтерева), подагре, ревматоидном артрите. В заключение своего первого доклада он подчеркнул, что человечество должно было изобрести класс препаратов, способных обуздать боль — в этой связи грех не коснуться истории создания этого удивительного класса ле-

карственных средств, которые так помогают своему изобретателю.

## ВЕХИ ИСТОРИИ НПВП

- XV ст. до н.э. в египетском папирусе описано применение сухих листьев мирта для уменьшения выраженности боли в области матки.
- VI–IV ст. до н.э. — многочисленные сообщения об использовании вытяжки из растений, содержащих салицилаты (мирт, листья ивы, Melissa) для устранения боли и лечения лихорадки.
- Середина XVIII ст. — священник Стоун впервые использовал экстракт коры ивы для лечения ревматических заболеваний (приобретая первый клинический опыт применения НПВП в ревматологии).
- 1838 г. — из салицилата получена салициловая кислота.
- 1853 г. — синтезирована ацетилсалициловая кислота (АСК).
- 1897 г. — фирма «Байер АГ» выпустила на фармацевтический рынок АСК; Ф. Хоффманн впервые применил АСК в клинической практике.
- 1899 г. — АСК начали применять в США.
- 1952 г. — синтезирован фенилбутазон (бутадион), первая альтернатива салицилатам.
- 1960 г. — доктор Шен синтезировал индометацин.
- 1965 г. — начато клиническое применение индометацина.
- 1971 г. — начаты исследования по изучению механизма действия НПВП.
- 1982 г. — Джон Вейн стал лауреатом Нобелевской премии в области физиологии и медицины за работы по изучению метаболизма и биологической роли простагландинов в организме и открытию механизма действия АСК.
- 1990 г. — получены экспериментальные данные о наличии в организме двух изоформ циклооксигеназы (ЦОГ).
- 1991 г. — выяснено, что синтез ЦОГ-1 и ЦОГ-2 кодируется разными генами.
- Середина 1990-х годов — синтез и начало клинического применения НПВП нового поколения — селективных ингибиторов ЦОГ-2 мелоксикама и набуметона.
- Конец 1990-х годов — синтез и начало клинического применения высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 — класса коксибов.
- Начало XXI ст. — сообщения об открытии новой изоформы ЦОГ — ЦОГ-3.

Во втором докладе профессор В.В. Поворознюк ознакомил аудиторию с результатами первого в Украине исследования эффективности и безопасности препарата АЭРТАЛ, а прежде напомнил об особенностях его структуры и механизмов фармакологического действия, привел ключевые данные доказательной базы клинического изучения ацеклофенака. Последний представляет собой производное фенилуксусной кислоты, оказывающее

противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, связанное с неизбирательным угнетением ЦОГ-1 и ЦОГ-2, регулирующих синтез простагландинов. Показания к применению: заболевания опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, псориатический и ювенильный артрит, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), ОА, БНС. Механизм действия АЭРТАЛА зиждется на ингибировании провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1, фактора некроза опухоли, простагландина  $E_2$ , кислородных радикалов. Отличительной особенностью препарата является его способность подавлять образование простагландина  $E_2$  в синовии и стимулировать синтез хрящевого матрикса. Имеются также данные о том, что ацеклофенак активирует антагонисты рецепторов интерлейкина-1 в хондроцитах человека, подавляет активность и продукцию металлопротеиназ, способствует выделению протеогликанов — то есть оказывает хондропротекторное действие (Насонова В., Каратеев А., 2010).

Многочисленные клинические исследования выявили не только высокую обезболивающую и противовоспалительную активность препарата, но и лучшую переносимость его больными в сравнении с другими НПВП (Wood S. et al., 1990; Huskisson E. et al., 2001; Irani M., 2002 и др.). Так, по результатам исследования SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines — оценка безопасности маркируемых препаратов; Huskisson E. et al., 2000), при сравнении применения ацеклофенака с диклофенаком (классическим стандартом НПВП) у больных с ОА показано, что оба препарата переносились пациентами хорошо, а возникшие побочные эффекты (22,4% для ацеклофенака и 27,1% — для диклофенака) были легкими или умеренно выраженными. При этом наиболее часто отмечаемые побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта были зарегистрированы в группе пациентов, получавших ацеклофенак на уровне 10,6%, для группы диклофенака — 15,2% ( $p < 0,001$ ). Так, жалобы на диспепсию, тошноту, боль в животе и диарею были чаще при приеме диклофенака в сравнении с диклофенаком в 1,3; 1,5; 1,8 и 2,5 раза.

Исследование, проведенное отечественными специалистами (Поворознюк В. и соавт., 2010), включало 12 пациенток с БНС: средний возраст —  $63,1 \pm 3,6$  года; уровень боли по 4-компонентной шкале ВАШ; на момент осмотра —  $5,5 \pm 0,9$  см; средний уровень боли —  $4,4 \pm 1,0$ , максимальный уровень боли —  $7,9 \pm 0,7$ . Оценку анальгезирующего действия проводили на 10-й и 20-й день после начала приема препарата, режим дозирования: 100 мг 2 раза в сутки. Уже через 10 дней наступало существенное уменьшение выраженности болевого синдрома, которое сопровождалось улучшением функциональных возможностей пациенток с БНС по выполнению ежедневной деятельности, а также уменьшение выраженности болевых ощущений по всем четырем компонентам четырехкомпонентной шкалы боли ВАШ; отмечалось улучшение качества жизни. Таким образом, приме-

нение препарата АЭРТАЛ в лечении БНС приводит к уменьшению выраженности болевого синдрома, улучшению общего состояния и качества жизни пациентов с БНС — подытожил профессор В.В. Поворознюк и сообщил, что в настоящее время в возглавляемой им клинике проводится исследование эффективности и безопасности комбинированного применения препарата АЭРТАЛ с миорелаксантом центрального механизма действия препаратом МИДОКАЛМ (тольперизон), результаты которого будут обнаружены через 2–3 мес.



Гость из Российской Федерации, **Михаил Львович Кукушкин**, профессор, руководитель отдела боли Института общей патологии РАМН, посвятил свой доклад механизмам развития мышечно-скелетной боли и принципам терапии хронической боли. Прежде всего, он подчеркнул, что хроническая боль —

это не симптом какого-либо заболевания, а самостоятельная болезнь, требующая особого внимания и адекватного лечения. Максимальная распространенность основных видов хронических болевых синдромов наблюдается у пациентов с пониженной самооценкой социального статуса и материального положения, среди вдов и вдовцов, а также женщин и лиц старших возрастных групп. Хроническая боль насчитывает множество коморбидных патологических состояний, как то: болевые синдромы (мигрень, фибромиалгия, ОА), психопатологические (депрессивные, панические, тревожные расстройства), неврологические (эпилепсия, позиционное вертиго, эссенциальный тремор, вестибулопатия), желудочно-кишечные (дискинезия желчного пузыря, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром раздраженного толстого кишечника) и ряд других (например, бронхиальная астма, аллергические реакции).

Обычно хроническая боль состоит из трех составляющих: ноцицептивной, невропатической и психогенной боли. Лечение ноцицептивной боли включает:

- Подавление синтеза медиаторов воспаления в зоне повреждения: НПВП — АЭРТАЛ, глюкокортикостероиды.
- Ограничение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в центральную нервную систему: инфльтрационные и регионарные блокады местными анестетиками, центральные миорелаксанты: МИДОКАЛМ (тольперизон);
- Прямое подавление возбудимости ноцицептивных нейронов: антагонисты глутамата и NMDA-рецепторов (кетамин, ламотригин), центральные миорелаксанты: МИДОКАЛМ.
- Активацию структур антиноцицептивной системы: наркотические анальгетики, бензодиа-



Л.А. Дзяк



В.В. Цурко



Е.А. Хаустова



Л.С. Осипова

зепины, антидепрессанты, агонисты альфа-2-адренорецепторов.

- Снижение болезненного напряжения мышц: инфильтрационные блокады местными анестетиками, токсин ботулизма типа А, центральные миорелаксанты: МИДОКАЛМ.

Механизм действия МИДОКАЛМА базируется на трех китах:

- Участие в генерации потенциала действия в С-афферентных нейронах.
- Контроль выделения глутамата в центральных терминалах С-афферентных нейронов.
- Центральный контроль возбудимости мотонейронов.

В то же время применение НПВП позволяет достоверно снизить выраженность боли, улучшить общее самочувствие пациента и ускорить восстановление нормальной функции, как при острой, так и хронической БНС. По мнению докладчика, не имеется основательных данных об анальгетических преимуществах того или иного представителя класса НПВП при боли в спине. А значит, выбор конкретного НПВП зависит от индивидуальной переносимости препарата пациентом, спектра побочных действий, а также длительности действия лекарственного средства. Именно с точки зрения безопасности препарат АЗРТАЛ выигрывает по сравнению со многими своими собратьями по фармакотерапевтической группе. Так, метаанализ безопасности ацеклофенака, основанный на результатах 13 двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических испытаний, в которых приняли участие 3574 больных, продемонстрировал превосходство этого препарата по профилю безопасности в сравнении с классическими НПВП, включая диклофенак, индометацин, напроксен, пироксикам и теноксикам (Lemmel E.-M. et al., 2002; Peris F. et al., 1996).

Профессор М.Л. Кукушкин также ознакомил присутствующих с современными Европейскими рекомендациями по лечению невропатической боли (табл. 3).

Широкий мультидисциплинарный фармакотерапевтический и клинический анализ применения препаратов АЗРТАЛ, МИДОКАЛМ, ТЕБАНТИН®, РЕКСЕТИН при различных патологических состояниях, ассоциированных с болевым синдромом, был

Таблица 3

Европейские рекомендации по лечению невропатической боли (по: Attal N. et al., 2006)

Невропатическая боль при	Первая линия терапии	Вторая и третья линии терапии
Постгерпетической невралгии	Прегабалин Габапентин (ТЕБАНТИН®) Лидокаин местно	Капсацин Опиоиды Трамадол Вальпроаты
Тригеминальной невралгии	Карбамазепин Окскарбазепин	Хирургическое лечение
Болевых полинейропатиях	Прегабалин Габапентин (ТЕБАНТИН®)	Ламотригин Опиоиды СИОЗСН* Трамадол
Центральной невропатической боли	Амитриптилин Прегабалин Габапентин (ТЕБАНТИН®)	Каннабиноиды Ламотригин Опиоиды

\*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

представлен и в других докладах, с которыми выступили **Людмила Антоновна Дзяк**, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Днепропетровской государственной медицинской академии («Фибромиалгический синдром»), **Владимир Викторович Цурко**, профессор кафедры геронтологии и гериатрии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова («Дифференциальная диагностика суставного синдрома. Роль ацеклофенака в его купировании»), **Елена Александровна Хаустова**, профессор Научно-исследовательского института социальной и судебной психиатрии и наркологии Минздрава Украины («Алгоритмы диагностики и терапии хронического болевого синдрома у пациентов с депрессией»), **Людмила Станиславовна Осипова**, доцент кафедры аллергологии и иммунологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика («Современные особенности лечения нейроинфекций»).

Спектр целевых нозологий широк. По единодушному мнению докладчиков конференции, когда портфель одного производителя изобилует таким многофункциональным фармакотерапевтическим инструментарием — это идет на пользу пациентам и существенно облегчает задачу лечащим их врачам. □

**Филипп Снегирёв, фото Сергея Бека**