

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ПРИМЕНЕНИЕ НИМЕСУЛИДА

Проанализирован исторический опыт лечения боли в медицине. Рассмотрены основные патогенетические механизмы формирования боли в хирургической и неврологической практике, применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Обобщены механизмы действия нимесулида, широкий спектр показаний, его эффективность и безопасность при различной продолжительности применения.

Ключевые слова: боль, хирургия, неврология, нимесулид.

I.B. KUTSEMELOV, PhD in medicine, V.F. KASATKIN, MD, S.A. ASEEV, G.G. SHEPETYUK
 Hippocrates Medical Centre, City Emergency Care Hospital №2, Rostov-on-Don
 SOME ASPECTS OF PAIN MANAGEMENT IN PRACTICAL NEUROLOGY AND SURGERY: NIMESULIDE

The history of clinical pain management was analyzed. The main pathogenetic mechanisms of pain in practical surgery and neurology and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs are considered. Nimesulide's mechanisms of action, the variety of indications, efficacy and safety are summarized with regard to different treatment duration.

Keywords: pain, surgery, neurology, nimesulide.

Боль является сложным эволюционным механизмом приспособления организма к постоянно меняющимся условиям внешней среды. Значимость болевой системы подтверждается тем фактом, что чувствительные ноцицептивные системы, расположенные в проекции задних и боковых столбов спинного мозга человека, по совокупности в 1,75 раза превосходят нисходящие двигательные пути [1]. Периферические механизмы боли реализуются через афферентные системы, которые представлены болевыми рецепторами, расположенными практически во всех тканях и органах человека, за исключением ЦНС. Вероятно, такая представленность чувствительных компонентов обуславливает быструю рефлекторную реакцию на боль, реализующуюся на уровне спинного мозга. В ответ на болевое раздражение в организме запускается сложная мульти-модальная нейрофизиологическая и нейрохимическая реакция. Однако синтез, анализ и психоэмоциональная реакция на боль связаны с вышележащими церебральными структурами лимбико-ретикулярного комплекса, таламуса и коры больших полушарий [2]. Современные научные знания позволяют только выделить «верхушку айсберга» в понимании боли и определить мультидисциплинарный подход к ее изучению.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

Исторически альгология начала развиваться как наука, обеспечивающая адекватное хирургическое

обезболивание. На протяжении тысячелетий человечество использовало физические (холод, наложение жгута, рауш-наркоз), химические (алкоголь, корень мандрагоры, дурман, конопля, мак), психологические (шаманство, «гипнотизм») методы обезболивания. Однако научный подход к обезболиванию сформировался лишь с конца XVIII в. после открытия и использования при операциях закиси азота. Затем в XIX в. в Германии был выделен химическим путем морфин, для анестезиологического пособия нашли широкое применение эфир, хлороформ. В 1898 г. впервые в США был использован кокаин для спинномозговой анестезии. Таким образом, постоянно совершенствовались методы общей и локальной анестезии. Одновременно появились данные о побочных действиях анестезирующих веществ в виде привыкания к опиатам, гепатотоксичности хлороформа, гастроэнтерологических осложнениях аспирина. В середине XX в. была создана наркозная маска, осуществлена эндотрахеальная общая анестезия и искусственная вентиляция легких. Наряду с внедрением достижений научно-технического прогресса в медицинскую практику совершенствуются клинические подходы к ведению пациентов с болевыми синдромами различной этиологии. Современный врач должен уметь определять основные типы боли (нейропатическая, ноцицептивная, психогенная), знать о принципах лечения острой и хронической боли. Таким образом, альгология является связующим звеном между всеми основными медицинскими клиническими специальностями.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В ряду лекарств анальгетического плана, применяемых неврологами и оперирующими специалистами, лидирующее положение занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НВПП). В целом этот класс медикаментов отличается высокой эффективностью в терапии болевого синдрома, относительная безопасность применения и экономическая обоснованность. Современная патогенетическая классификация выделяет четыре основных класса НПВС, где разделение построено на степени ингибции активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов [3]:

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты).
2. Неселективные ингибиторы ЦОГ, большинство «стандартных» НПВС (диклофенак, кеторолак, напроксен).
3. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам).
4. Специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы).

В настоящее время считается, что противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие связано преимущественно с ингибцией ЦОГ-2. Большинство же побочных эффектов НПВС (поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек, изменение агрегации тромбоцитов) реализуется через подавление активности ЦОГ-1.

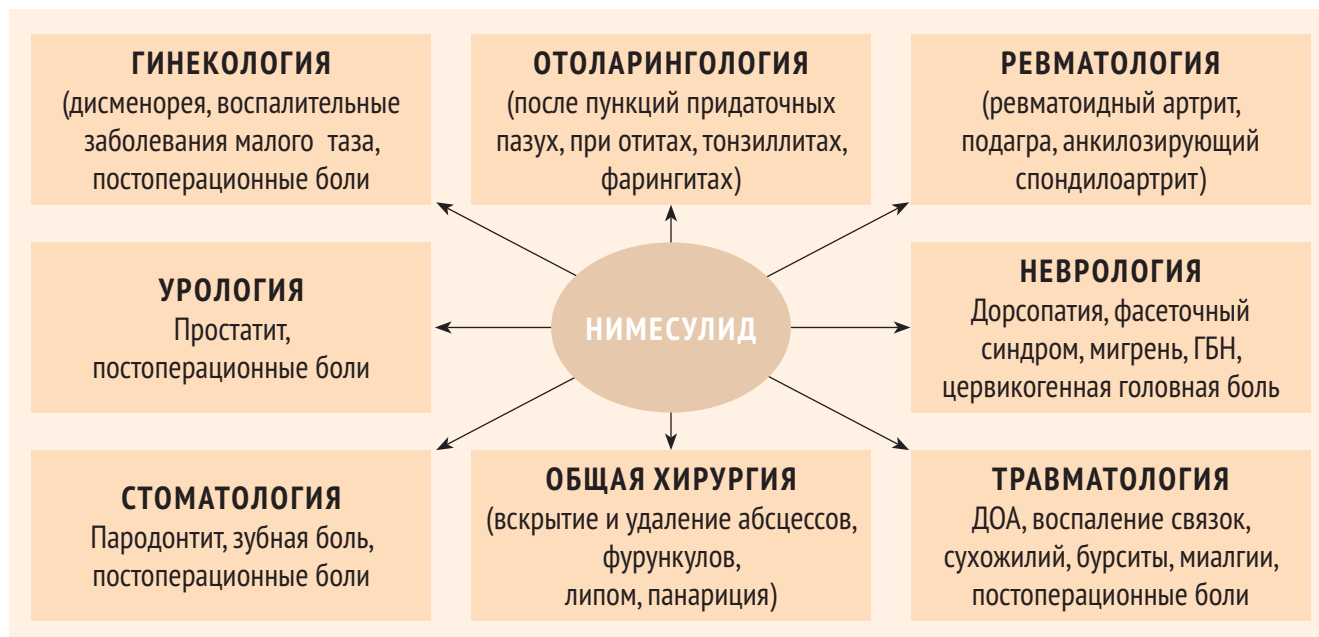
ПРИМЕНЕНИЕ НИМЕСУЛИДА

На протяжении более 30 лет (с 1985 г. в Европе, в РФ с 1997 г.) в клинической практике нимесулид широко

применяется как эффективное средство в лечении целого ряда заболеваний и состояний, сопровождающихся воспалением и болью [4]. Противовоспалительный и обезболивающий механизм действия препарата обусловлен обратимой блокадой простагландина E₂ в очаге воспаления и восходящих путях ноцицептивной системы. Кроме того, нимесулид участвует в целом ряде биохимических процессов в виде угнетения фосфодиэстеразы IV, активности тромбоцитов, нейтрофилов и снижения выработки гистамина, проявляет хондропротективное действие за счет подавления активности металлопротеаз, антиоксидантную активность в отношении различных свободных радикалов, оказывает влияние на цитокинины (в т. ч. фактор некроза опухолей-α) [5].

Многонаправленный механизм действия определяет широкое применение препарата в основных хирургических и терапевтических направлениях клинической медицины (рис. 1). В общехирургической практике нимесулид эффективно используется при лечении постоперационной боли и воспаления в т. н. малой хирургии. В основе послеоперационного болевого синдрома лежит сама хирургическая травма. Травма, нанесенная во время любой операции, приводит к повреждению клеточной мембраны, что способствует синтезу простагландинов, возникновению асептического воспаления с последующим запуском болевого импульса. Простагландинам отводят одну из главных ролей в механизме боли. Во-первых, они сенсibiliзируют ноцицепторы к медиаторам боли, таким как гистамин, брадикинин и ряд других биологически активных веществ, и, таким образом, снижают порог болевой чувствительности. Во-вторых, простагландины повышают чувствительность болевых рецепторов к химическим и физическим стимулам. Таким образом, образуется замкнутый круг: с одной стороны, разрушение клеточной мембраны приводит к

Рисунок 1. Применение нимесулида в клинической практике



выработке простагландинов, а с другой — простагландины участвуют в разрушении клеточной мембраны. В общей хирургической практике концентрация простагландинов повышается при операционной травме, асептическом воспалении в послеоперационном периоде, при наличии новообразований, в гнойной хирургии — при септическом воспалении, которое имеет место почти у всех больных с гнойными процессами. Исходя из механизма боли, который имеет место при хирургической патологии, видно, что патогенетическим методом купирования болевого синдрома, прежде всего, является блокирование выработки простагландинов, а не блокировка ноцицепторов. В зоне операционного поля, благодаря механизмам трансдукции, высвобождается большое количество медиаторов воспаления и боли (брадикинин, ПГ-Е2 и др.), которые воздействуют на болевые рецепторы, снижают порог их активации (сенситизации), и формируется болевой импульс. Вторичная же гипералгезия, развивающаяся в интактных околораневых тканях, является результатом центральной сенситизации нейронов задних рогов спинного мозга с активацией М-метил-О-аспартам-рецепторов (NMDA-рецепторов), возникновением феномена «взвинчивания» активности ноцицептивных нейронов и расширением рецепторных полей. То есть в настоящее время боль рассматривается как сложное взаимодействие между возбуждающими и тормозящими системами на различных уровнях центральной нервной системы [6, 7]. Понимание этих механизмов способствовало развитию мультимодального подхода, который повышает эффективность обезболивания, снижает частоту побочных эффектов и улучшает результаты хирургических операций. НПВП могут применяться для снижения потребности в опиоидах после крупных вмешательств или в качестве монотерапии для контроля над болью после небольших операций [8].

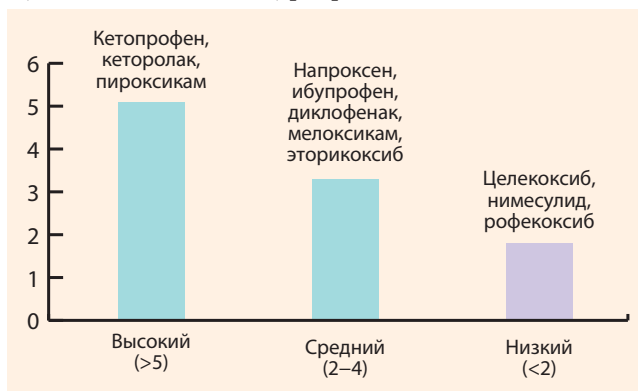
Важным преимуществом нимесулида как представителя преимущественно селективного ингибитора ЦОГ-2 является меньший риск кровотечений в послеоперационный период. В терапевтической дозе 200 мг/сут нимесулид не увеличивает время кровотечения и не оказывает клинически значимого влияния на коагуляцию [9, 10]. Большое практическое значение имеет скорость наступления обезболивающего эффекта при использовании нимесулида и меньшее по сравнению с традиционными НПВС развитие осложнений со стороны ЖКТ (рис. 2). Так, в сравнительном исследовании целекоксиба, рофекоксиба и нимесулида интенсивность боли у пациентов с остеоартрозом уменьшалась быстрее всего при использовании последнего препарата. При этом скорость развития анальгетического эффекта нимесулида была достоверно выше: через 15 минут после начала приема и до конца наблюдения [12]. Нимесулид показан для лечения боли средней степени выраженности, но в послеоперационном периоде при ортопедических, отоларингических вмешательствах, в проктологии его обезболивающий потенциал сопоставим с диклофенаком и напроксеном [13]. Нимесулид также показал свою эффективность при его включении в ступенчатую схему противоболевой и противовоспалительной терапии в послеоперационном периоде при пародонтите

средней и тяжелой степени, операциях на челюстных костях, на органах полости рта [14, 15]. В этих исследованиях в первые 1–2 сут. после хирургических вмешательств использовался парентерально и перорально кеторолак в средних терапевтических дозировках (10–30 мг/сут), а затем — успешно нимесулид 200 мг/сут в течение 5–7 дней. Такой же принцип лечения может эффективно применяться и в терапии острых неспецифических болей в спине: в зависимости от длительности болевого синдрома нимесулид использовался от 6 до 16 сут. после кратковременного применения кеторолака [16]. Терапевтические преимущества нимесулида подтверждены более чем в 200 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием более 90 тыс. пациентов с заболеваниями костно-суставной системы.

Показана эффективность нимесулида для купирования различных типов головных болей: головной боли напряжения, мигрени, цервикогенной головной боли. Комбинация нимесулида и триптанов позволяет лучше контролировать мигренозные приступы при хронической и рефрактерной мигрени. Также нимесулид доказал свою эффективность в профилактическом лечении истинной менструальной мигрени [17].

Проведенные метаанализы показали, что безопасность и переносимость нимесулида практически не отличается от плацебо-эффекта при эффективности, равной другим НПВС (диклофенак, мелоксикам, ибупрофен). Так, наиболее длительный прием НПВС наблюдается в ревматологической практике. Ретроспективный анализ частоты осложнений со стороны ЖКТ, кардиоваскулярной системы и печени у 322 пациентов с ревматическими заболеваниями, которые в течение года постоянно принимали нимесулид в дозе 200 мг/сут, не выявил серьезных осложнений со стороны ЖКТ — кровотечения или перфорации язвы [18]. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки были обнаружены у 13,3% обследованных пациентов, что примерно на треть меньше, чем на фоне приема неселективных НПВС. Также в данном исследовании показан высокий уровень безопасности в отношении коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний. Существенное

Рисунок 2. Относительный риск развития серьезных ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВС (Италия, 2001–2008 гг.) [11]



повышение уровня трансаминаз возникло лишь у 2,2% пациентов, а клинически выраженная патология печени не была зафиксирована ни у одного пациента.

Клинические преимущества нимесулида в виде высокой эффективности и безопасности применения обусловили появление на российском рынке недорогих и качественных дженериков. С 2013 г. в России зарегистрирован аналог нимесулида – препарат Нимесан (компания «Шрея Лайф Саенсиз Pvt. Лтд», Индия). Биоэквивалентность была подтверждена в открытом рандомизированном двухстороннем перекрестном исследовании с оригинальным препаратом. Таблетки Нимесана имеют уникальную треугольную форму, риску, легко делятся. C_{max} в плазме крови достигается через 1–2 ч, 98% дозы выводится с мочой в течение 24 ч. Доказанная эффективность и безопасность в сочетании с удобством формы и доступностью цены позволяют рекомендовать нимесулид (Нимесан) к широкому клиническому применению в РФ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Канер Р. Секреты лечения боли. Пер. с англ. М.: «Издательство БИННОМ», 2006. 400 с.
2. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. чл.-корр. РАМН А.М. Вейна. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 368 с.
3. Насонова В.А. Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века. *PMЖ*, 2000, 8(17): 714-717.
4. Kress HG, Baltov A, Basiński A et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*, 2016 Jan, 32(1): 23-36.
5. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В. и др. Найз в лечении хронических заболеваний суставов. *PMЖ*, 2012, 23: 1177-1185.
6. Dickenson AH. Physiological basis of analgesic drug combination. *Dolor*, 2000.
7. Современные аспекты обезболивания в медицинской практике: Практическое руководство. Под ред. А.И. Трещинского, Л.В. Усенко, И.А. Зупанца. 2000.
8. Chen LC, Elliott RA, Ashcroft DM. Systematic review of the analgesic efficacy and tolerability of COX-2 inhibitors in postoperative pain control. *J Clin Pharm Ther*, 2004, 29: 215-229.
9. Jcnoure P, Gorshewsky O, Ryf C et al. Randomized, double-blind, multicenter study of nimesulide vs. diclofenac in adults with acute sport injuries. *J Clin Res*, 1998, 16: 343-356.
10. Huskisson EC, Macciocchi A, Rahlfs VW et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res*, 1999, 60: 253-265.
11. Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-guardia N, Giangreco M et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other Chen LC. nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013 Apr, 22(4): 365-375. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.
12. Bianchi M, Brogginini M. *Pharmacol.*, 1998, 50: 1417-1423.
13. Биннинг А. Нимесулид в лечении послеоперационных болей: двойное слепое сравнительное исследование пациентов после артроскопических хирургических вмешательств на колене. *PMЖ*. 2011, 32: 2052-2057 / Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing Arthroscopic Knee Surgery. *Clin. J. Pain*. 2007. Vol. 23, № 7. P. 565–570 (пер. В.В. Иремашвили).
14. Атрушкевич В.Г., Пихлак У.А. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов Кеторол и Найз в пародонтологической практике. *Клиническая стоматология*, 2005, 1: 34-36.
15. Базикян Э.А., Игнатович В.В. Оценка эффективности Кеторола и Найза в клинической практике хирургической стоматологии. *Стоматология*, 2005, 84(3): 49-50.
16. Алексеев В.В. Ступенчатая терапия НПВП острого болевого синдрома в пояснично-крестцовой области. *Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии*, 2010, 4: 22-28.
17. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.
18. Каратаев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. *PMЖ*, 2009, 17(21): 1466-1472.

НИМЕСАН®
5 : 0
БОЛЬ

ПРАВИЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ВОСПАЛЕНИИ И БОЛИ

НИМЕСАН®
Нимесулид таблетки 100 мг №20
Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие
- Низкая степень ЖКТ-осложнений
- Оказывает хондропротективное действие
- Таблетка НИМЕСАНА® уникальной треугольной формы, имеет риску, легко делится
- Доступная цена

Доказанная биоэквивалентность оригинальному препарату*
Производство по GMP**

За дополнительной информацией обращаться «Шрея Лайф Саенсиз»: Тел./факс: +7 (495) 646-22-25

* Внутренние данные компании Шрея Лайф Саенсиз
** Сертификат № NEW-WHO-GMP/CERT/AD/3613/2013/11/2347 от 03.04.2013

Подробную информацию смотрите в инструкции к медицинскому применению препарата.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Рег. №: ЛП-001985
 РЕКЛАМА