

Эффективность комбинированной терапии системным и местным НПВП в сравнении с монотерапией системным НПВП у пациентов с неспецифической болью в спине и

Ю. Э. Азимова, К. В. Скоробогатых

Лечение острой скелетно-мышечной боли в настоящее время немыслимо без использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), их эффективность неоднократно подтверждена. Например, в недавно проведенном метаанализе 35 контролируемых исследований показано, что НПВП эффективны в отношении редукции острой неспецифической боли в спине, а также восстановления функциональной активности [1]. Тем не менее вопрос безопасности применения данной группы препаратов, в частности, повышение рисков желудочно-кишечных кровотечений (при ингибировании ЦОГ-1), а также кардиоваскулярных рисков (при ингибировании ЦОГ-2), вносит определенные сложности при выборе курса лечения конкретного пациента.

Соотношение высокой эффективности с безопасностью — основное требование, предъявляемое к НПВП. И в этом плане местные формы НПВП являются наиболее безопасной лекарственной формой этой группы препаратов. Согласно отечественным клиническим рекомендациям по рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов, применение локальных форм НПВП (мази, гели, растворы для нанесения на кожу, спреи) следует рассматривать как важный и самостоятельный элемент анальгетической терапии [2].

Подобные рекомендации имеются и в зарубежных источниках. Так, в Великобритании Регуляторное агентство по медицине и продуктам здравоохранения (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) рекомендует врачам общей практики отдавать предпочтение назначению местных НПВП пациентам с острыми болевыми синдромами и высоким кардиоваскулярным риском. Национальный институт здоровья и качественной помощи Великобритании (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) рекомендует для пациентов с острой болью и высоким кардиоваскулярным риском ступенчатый подход: начинать терапию с простых анальгетиков и местных НПВП, при неэффективности подключать системные НПВП [3].

Согласно Европейским международным рекомендациям местные НПВП — препараты выбора для лечения остеоартрита у пациентов старше 75 лет, имеющих высокий кардиоваскулярный и ренальный риск, что подтверждается реальной клинической практикой [4]. В датских национальных рекомендациях по нехирургическому лечению острой боли в шее и радикулопатии указано, что местные формы НПВП могут рассматриваться для лечения этой патологии [5].

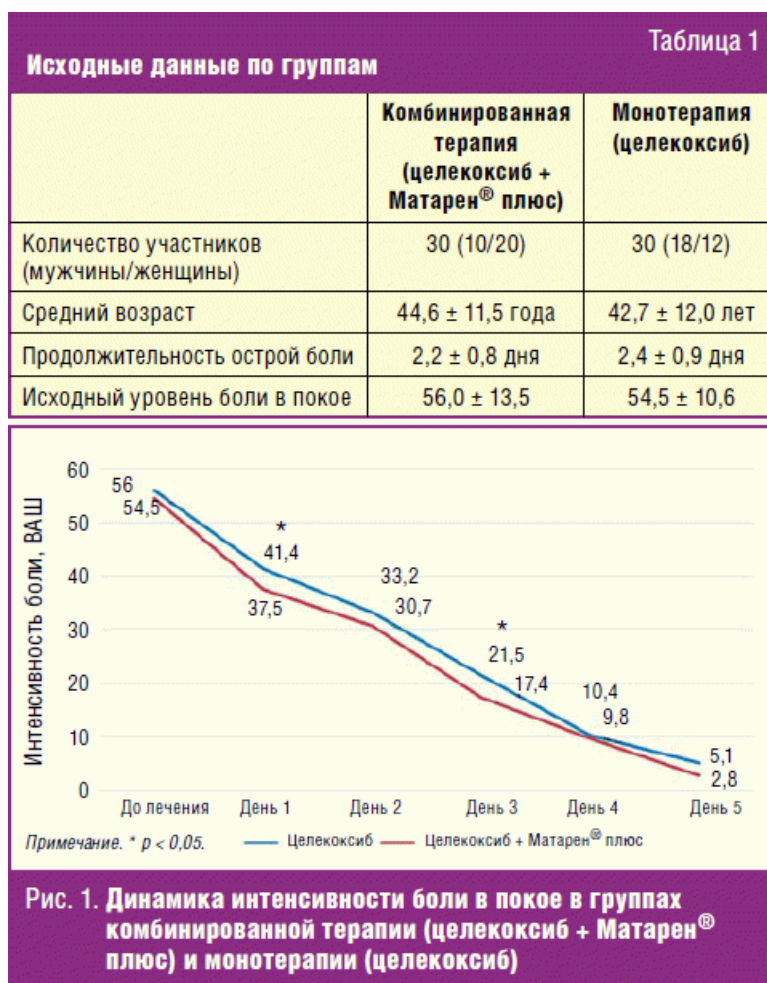
Кохрейновский обзор эффективности и безопасности местных НПВП для лечения острой мышечной боли, проведенный в 2017 г. и включивший 206 исследований и 30 700 пациентов, показал, что эффективность местных НПВП прежде всего зависит от лекарственной формы, которая должна способствовать быстрому всасыванию действующего вещества [6].

Местные формы НПВП могут использоваться и в комбинации с системными НПВП для повышения эффективности анальгетической терапии. Назначение двух и более системных НПВС, а так же сочетание НПВП с ацетаминофеном, бензодиазепинами, опиоидами могут привести к возрастанию риска возникновения побочных эффектов [7].

С целью подтверждения гипотезы, что комбинированное применение системного и топического НПВП повышает эффективность анальгетической терапии, но не приводит к более частому возникновению побочных эффектов, было проведено наблюдение с участием пациентов с острой неспецифической болью в спине и шее. В качестве местного НПВП использовался крем для наружного применения Матарен® плюс — комбинированный препарат, содержащий умеренно селективный в отношении ЦОГ-2 мелоксикам и настойку перца стручкового (капсаицин). Препарат оказывает противовоспалительное, обезболивающее и противоотечное действие в области нанесения, вызывает локальную гиперемию и гипертермию кожи. Настойка перца стручкового содержит капсаицин и обладает слабым раздражающим действием на чувствительные рецепторы кожи, что приводит к местному обезболивающему эффекту, к локальному усилению кровообращения в коже и подкожной клетчатке, что может проявиться в слабом разогревающем действии препарата. Усиление местного кровотока способствует удалению субстрата воспаления из патологического очага, профилактике развития хронических болевых миофасциальных синдромов. Благодаря оптимальному сочетанию компонентов крема отмечается взаимное усиление их обезболивающего и противовоспалительного эффектов за счет эффекта синергизма [8].

В исследовании А. А. Годзенко [9] с соавт. было показано, что при миофасциальном болевом синдроме скорость действия комбинированного крема Матарен® плюс превосходит скорость действия монокомпонентного местного НПВП (диклофенак в форме эмульгеля). Анальгетический эффект Матарен® плюс наступает в течение 30 минут, тогда как эффект при использовании диклофенака в форме эмульгеля пациенты отмечали только через 1 час после нанесения препарата.

В данное наблюдение были включены 60 пациентов с острой неспецифической болью в спине и шее интенсивностью более 50 мм по 100-мм визуально-аналоговой шкале (ВАШ), которые случайным образом были разделены на две равные группы, которые не отличались по демографическим данным, длительности заболевания, а также по интенсивности боли до начала терапии (табл. 1).



Всем пациентам было рекомендовано применение целекоксиба по 200 мг 2 раза в день: утром (7:00–10:00) и на ночь (позже 22:00). Пациенты из группы комбинированной терапии дополнительно использовали крем Матарен® плюс дважды в день: в утренние часы (7:00–10:00) и в вечернее время (19:00–22:00). В вечернее время крем Матарен® плюс применялся за час до приема целекоксиба с целью оценить скорость наступления анальгетического эффекта после нанесения крема. Пациенты наносили Матарен® плюс на наиболее болезненный участок в виде полоски 3 см. Курс лечения составлял 5 дней или прекращался ранее при регрессе болевого синдрома. При потребности пациенту могла добавляться дополнительная терапия миорелаксантами. На всем протяжении исследования пациенты ежедневно вечером заполняли дневник боли в спине. В дневник заносилась следующая информация:

- максимальная интенсивность боли по 100-мм ВАШ в течение дня;
- оценка снижения интенсивности боли после нанесения крема Матарен® плюс через 30 и 60 минут (в вечернее время);
- наличие ощущения тепла и жжения при нанесении крема Матарен® плюс (в утреннее и вечернее применение);
- наличие нежелательных явлений.

Врачом в начале и конце курса терапии оценивалась интенсивность боли при пальпации по 100-мм ВАШ.

Результаты

Все пациенты завершили курс назначенной терапии. До начала лечения пациенты обеих групп отмечали боль в спине и шее в покое средней интенсивности, на 5-е сутки наблюдения у всех пациентов был зафиксирован регресс болевого синдрома (интенсивность болевого синдрома менее 10 мм по ВАШ). Однако наблюдалась разная динамика снижения интенсивности боли в покое при сравнении двух групп (рис. 1).

Так, боль в покое до лечения составляла $56,0 \pm 13,5$ балла в группе комбинированной терапии и $54,5 \pm 10,6$ балла в группе монотерапии. Однако уже через 1 сутки лечения имеется статистически значимая разница между группами в пользу комбинированного лечения. Значимая разница отмечается и на 3-и сутки терапии. Таким образом,

облегчение боли в спине при комбинированном использовании местного и системного НПВП происходит быстрее, чем при монотерапии системным НПВП.

Различия в скорости наступления противоболевого эффекта еще более выражены при анализе динамики интенсивности боли при движении (2). Так, боль при движении до лечения составляла $76,8 \pm 14,7$ мм в группе целекоксиб + Матарен® плюс и $74,1 \pm 13,0$ мм в группе целекоксиба. Статистически значимые различия между группами также отмечаются уже на 1-е сутки терапии и далее в пользу комбинированного использования целекоксиба и Матарен® плюс. Таким образом, комбинированное применение системного и топического НПВП приводит к более значимому облегчению боли при движении так же, как и в покое.

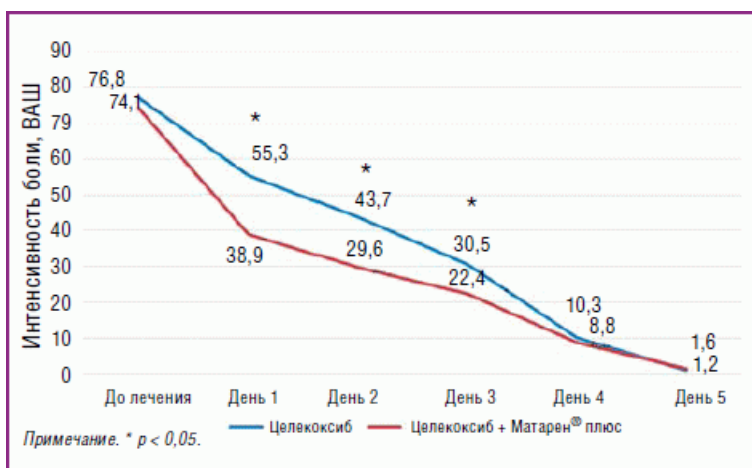


Рис. 2. Динамика интенсивности боли при движении у пациентов с болью в спине и шее в группах комбинированной терапии (целекоксиб + Матарен® плюс) и монотерапии (целекоксиб)

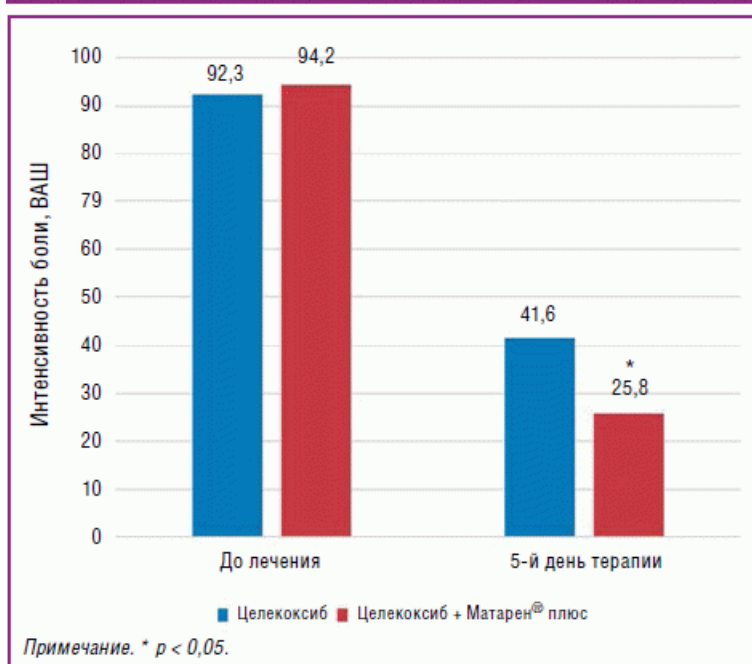


Рис. 3. Интенсивность боли при пальпации в группах комбинированной терапии (целекоксиб + Матарен® плюс) и монотерапии (целекоксиб) до и после курса лечения

Интенсивность боли при пальпации анализировалась на визите до лечения и после проведенной терапии на завершающем визите (рис. 3).

До лечения интенсивность боли при пальпации была высокая в обеих группах — $92,3 \pm 5,4$ в группе целекоксиба и $94,2 \pm 4,0$ в группе целекоксиба и Матарен® плюс. После курса терапии интенсивность боли при пальпации значительно уменьшилась в обеих группах, однако следует отметить, что к 5-му дню лечения в группе монотерапии сохранился умеренно выраженный болевой синдром при пальпации, а группе комбинированного лечения — слабый ($p < 0,05$ между группами). Также целесообразно отметить, что субъективно пальпаторно при использовании местного НПВП мышцы были менее напряженными.

Важным клиническим моментом при терапии болевого синдрома является скорость наступления обезболивания. У большинства пациентов в группе комбинации местного и системного НПВП полное купирование или значимое облегчение достигалось на 3-й день терапии, тогда как при монотерапии целекоксибом — на 3-й и 4-й дни (табл. 2).

День лечения	Целекоксиб + Матарен® плюс		Целекоксиб	
	Боль в покое, n (%)	Боль при движении, n (%)	Боль в покое, n (%)	Боль при движении, n (%)
1	0	0	0	0
2	8 (26,7%)	5 (16,7%)	5 (16,7%)	2 (6,7%)
3	15 (50%)	12 (40%)	11 (36,7%)	8 (26,7%)
4	6 (20%)	10 (33,3%)	9 (30%)	14 (46,7%)
5	1 (3,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)

Важно отметить, что в группе монотерапии у 2 пациентов на 5-й день лечения был назначен миорелаксант, так как сохранялась боль при движении и болезненное мышечное напряжение.

Скорость наступления анальгетического эффекта сразу после применения НПВП также имеет важное значение, так как является профилактикой развития периферической и последующей центральной сенситизации. Среди пациентов, получавших крем Матарен® плюс, изучалась выраженность обезболивающего эффекта через 30 и 60 минут после нанесения. При анализе вечерних нанесений по данным дневников получены данные по 106 нанесениям. Пациенты отмечали в дневнике снижение интенсивности боли по сравнению с уровнем боли до нанесения крема. Оценка проводилась до вечернего приема целекоксиба. Результаты представлены в табл. 3.

Динамика интенсивности боли	Через 30 минут, n (%)	Через 60 минут, n (%)
Значительное улучшение	28 (26,4%)	33 (31,1%)
Выраженное улучшение	17 (16,0%)	19 (17,9%)
Умеренное улучшение	35 (33%)	40 (37,7%)
Легкое улучшение	12 (11,5%)	4 (3,8%)
Нет улучшения	14 (13,2%)	10 (9,4%)

Из табл. 3 видно, что более 40% пациентов испытывают значительное и выраженное улучшение уже через 30 минут после нанесения препарата Матарен® плюс.

Пациенты, применявшие крем Матарен® плюс, отмечали эффект от нанесения (ощущение тепла или жжения, покраснение кожи) в дневнике боли в спине в утренние и вечерние часы. Получены данные по 212 нанесениям. Ощущение приятного тепла было отмечено через 30 минут после нанесения в 16,5% нанесений (35 нанесений). Ощущения жжения не зафиксировано. Покраснение отмечалось при 9 нанесениях (4,3%). Через час эти эффекты не наблюдались.

В обеих сравниваемых группах наблюдалась хорошая переносимость назначенного лечения. В группе комбинированной терапии 3 пациента (10%) отмечали нежелательные явления: 2 пациента — диспептические явления, 1 пациент — нарушения сна. В группе монотерапии 1 пациент отмечал диспептические явления. Эти симптомы были легкими, преходящими и не требовали отмены терапии или назначения дополнительных препаратов.

Таким образом, наблюдение показало, что комбинация системного и местного НПВП имеет преимущества по сравнению с монотерапией НПВП в виде более быстрого снижения боли в покое и при движении, уменьшения болезненного мышечного напряжения, при том же уровне безопасности.

Литература

1. Machado G. C., Maher C. G., Ferreira P. H. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis // Ann Rheum Dis. 2017; 76 (7): 1269–1278.
2. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т. и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (Прил. 1).
3. Chen Y., Bedson J., Hayward R. A. et al. Trends in prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: influence of national guidelines in UK primary care // Fam Pract. 2018. DOI: 10.1093.

4. Rannou F., Pelletier J. P., Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys // *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 45 (4 Suppl): S18–21.
 5. Kjaer P., Kongsted A., Hartvigsen J. et al. National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset neck pain or cervical radiculopathy // *Eur Spine J*. 2017. DOI: 10.1007/s00586–017–5121–8.
 6. Derry S., Wiffen P. J., Kalso E. A. et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults — an overview of Cochrane Reviews // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017, May 12; 5: CD008609.
 7. Frazer K., Stevermer J. J. PURLs: More isn't better with acute low back pain treatment // *J Fam Pract*. 2016; 65 (6): 404–406.
 8. Инструкция по медицинскому применению Матарен® плюс. Регистрационный номер ЛСП-009016/10.
 9. Годзенко А. А., Бадюкин В. В., Корсакова Ю. Л. Применение крема Матарен® плюс при миофасциальном болевом синдроме // *РМЖ*. 2011, № 28, 1–6.
-

Ю. Э. Азимова¹, кандидат медицинских наук
К. В. Скоробогатых

ООО «Университетская клиника головной боли», Москва

¹ Контактная информация: azimova.j@mail.ru

Эффективность комбинированной терапии системным и местным НПВП в сравнении с монотерапией системным НПВП у пациентов с неспецифической болью в спине и шее/ Ю. Э. Азимова, К. В. Скоробогатых
Для цитирования: Лечащий врач № 1/2019; Номера страниц в выпуске: 62-65
Теги: сипна, шея, мышечный спазм, воспаление
