

МЕСТО НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ С УЧЕТОМ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ)

И.Г. Пахомова

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Нестероидные противовоспалительные средства (НВПС) являются эффективным средством патогенетической терапии острой или хронической боли, в т. ч. применяются в гинекологической практике для устранения болевого синдрома в области малого таза. При выборе НПВС предпочтение необходимо отдавать ингибиторам циклооксигеназы-2, обладающим селективностью, которые являются менее токсичными по сравнению с традиционными НВПС и сочетают быстрое обезболивающее и выраженное противовоспалительное действие. Одним из наиболее популярных и широко применяемых препаратов на российском фармацевтическом рынке является нимесулид (Найз), который обладает мощным и быстрым эффектом, а также является более безопасным в плане развития гастротоксических осложнений.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, болевой синдром, тазовая боль, нимесулид

Нестероидные противовоспалительные средства (НВПС) являются эффективным средством патогенетической терапии острой или хронической боли, возникающей вследствие тканевого повреждения и воспаления (ноцицептивной боли). Широкая распространенность боли как наиболее тягостного проявления многих заболеваний и патологических состояний, сделала НПВС наиболее широко используемой в клинической практике и повседневной жизни группой лекарственных средств [8]. При этом область применения данных лекарственных средств варьируется от традиционной ревматологической практики, применения в неврологии, травматологии, кардиологии до использования НВПС в гинекологии.

Международной ассоциацией по изучению боли (IASP – International Association on the Study of Pain) дано следующее его определение: боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах данного повреждения [22]. Иными словами, боль – это важнейший сигнал о повреждении тканей, поступающий в центральную нервную систему, и постоянно действующий регулятор гомеостатических реакций. Боль – это сигнал, который, по выра-

жению Павлова И.П., “побуждает отбросить то, что угрожает жизненно-му процессу”.

По данным ВОЗ, боль периодически испытывают от 7 до 64 % населения, что в 40 % случаев является причиной обращения к врачу первичного медицинского звена. При этом временной интервал между появлением жалоб на боль и верификацией диагноза составляет в среднем от 8 до 37 недель [25].

В основе любой боли лежит раздражение болевых или полимодальных рецепторов, т. е. боль – это прежде всего ощущение. Из всех видов чувствительности боль занимает особое место, она влечет за собой стимуляцию различных отделов нервной и эндокринной систем, для нее нет единого универсального раздражителя [6]. Боль как явление включает у человека эмоциональный, вегетативный, двигательный и поведенческий компоненты, следовательно, представляет собой основанное на болевом ощущении психофизиологическое состояние организма [1].

Восприятие организмом болевых стимулов происходит посредством ноцицепции (от лат. *noces* – вредный). Специфическими “проводниками” полученного ноцирецепторами возбуждения являются два типа нервных волокон: толстые миелинизированные Ad-терминалы и тонкие немиелини-

рованные C-волокна, филогенетически более примитивные, представленные и в поверхностных тканях, и во внутренних органах. Ноцицептивные нервные окончания являются хемочувствительными, поскольку воздействие всех раздражителей, вызывающих ощущение боли (механических, термических, воспалительных, ишемических, химических), связано с изменением химического окружения ноцицепторов. К группе химических (гуморальных) медиаторов, участвующих в ноцицептивной передаче и регуляции потока болевых импульсов, относят: нейротрансмиттеры, кинины, простагландины, молочную кислоту, АТФ, ионы калия, опиоидные пептиды [6].

В ответ на болевое раздражение организм человека запускает систему контроля боли – антиноцицепцию, которая включает ряд структур головного мозга (гиппокамп, ядра мозжечка, некоторые зоны серого вещества, миндалевидное тело), отвечающих за нисходящий, цереброспинальный контроль афферентного пути, вызывая торможение нейронов спинного мозга. Тормозными медиаторами антиноцицептивной системы служат опиатные нейропептиды – эндорфины, энкефалины, динорфин. Этим объясняется снижение болевой чувствительности при действии синтетических и при-

родных аналогов этих пептидов — морфия, опия и др. Повреждение данной системы может сопровождаться появлением боли.

Причины тазовой боли

Боль в области малого таза является одной из наиболее частых жалоб, с которой пациентки обращаются за помощью к акушерам-гинекологам [16].

В этой области могут возникать следующие виды болей [3]:

1. патологическая (связанная с патологией половых органов);
2. урологического или кишечного происхождения (не связанная с патологией половых органов);
3. физиологическая;
4. мышечного и психогенного происхождения.

Среди основных гинекологических причин тазовой боли, приобретающей хронический характер, являются [16, 18]:

- первичная и вторичная дисменорея;
- эндометриоз;
- фибромиома матки;
- врожденные аномалии половых органов;
- воспалительные и спаечные процессы;
- синдром остаточного яичника, попадание крови в брюшную полость.

Патогенетические механизмы болевого синдрома в области малого таза

Формирование патогенетических механизмов болевого синдрома в области малого таза обусловлено изменениями функционального состояния центральной нервной системы, вегетативно-сегментарными расстройствами, ухудшением микроциркуляции в матке и ее придатках на фоне венозного застоя, нарушением трофических процессов в органах малого таза, расстройствами гормонального баланса [17]. Манифестация болевых кризов сопряжена, как правило, с переохлаждением, нервно-психическими и физическими перегрузками. При этом тазовая боль возникает как результат конвергенции трех патологических процессов: снижения порога болевой

чувствительности; возникновения стойких генераторов патологической полимодальной афферентной импульсации; стойких нарушений эфферентной импульсации. В результате происходит разбалансировка влияния медиаторов на клеточном уровне, сопровождающаяся повышением содержания простагландинов, что неизбежно подавляет активность прогестерона. Именно поэтому тазовой боли зачастую сопутствуют эндокринные нарушения в виде расстройств гормонального гомеостаза, приводящих к гиперпластическим процессам в эндометрии [3, 24]. Кроме того, важным аспектом является нарушение микроциркуляции на фоне венозного застоя в матке и ее придатках, чему способствует варикозное расширение вен таза [11].

Принципы лечения хронической тазовой боли

На современном этапе развития медицины терапия болевого синдрома должна базироваться на его патогенетических особенностях, что в полной мере касается и гинекологической практики. Согласно опубликованным европейским рекомендациям, к лечению хронической тазовой боли следует подходить комплексно, причем основным этапом терапии является назначение НВПС уже с первых дней [24]. Данное обстоятельство обусловлено тем, что болезненные ощущения, являясь мощным стрессовым фактором, приводят к перераздражению лимбико-ретикулярных структур. А некупированные в первые дни боли создают условия для необратимого срыва противоболевой системы организма, развития диэнцефальных, нейроэндокринных расстройств, депрессии, снижения порога болевой восприимчивости. Таким образом, купированию болевого абдоминального синдрома тазового происхождения необходим своевременный и быстрый подход.

Назначают НВПС по трехступенчатой схеме, состоящей из последовательного применения анальгетиков с возрастающей силой действия в сочетании с адьювантной терапией (коанальгетики) по мере увеличения

интенсивности боли [15]. Достижение оптимального обезболивания определяется тремя основными правилами [14]:

1. Выбор препарата, устраняющего или заметно уменьшающего боль за 2–3 дня.
2. Назначение НВПС строго по часовой схеме (т. е. очередную дозу препарата пациентка должна получать до прекращения действия предыдущей дозы).
3. Прием обезболивающих препаратов должен происходить по восходящей: от максимальной слабодействующей дозы до минимальной сильнойдействующей.

При подборе анальгетика и его начальной дозы следует учитывать возраст пациентки, интенсивность боли, ранее применявшиеся обезболивающие средства и их эффективность, состояние функции печени, почек, степень усвоения препарата. Существует ряд базовых требований к болеутоляющим средствам, основными из которых являются [2]:

1. Эффективность (при острой и хронической боли, вызванной стимулами различной природы).
2. Безопасность применения у разных категорий больных.
3. Медленное развитие толерантности при длительном применении.
4. Низкий наркотический потенциал (низкая вероятность формирования лекарственной зависимости).
5. Незначительное взаимодействие с другими препаратами.
6. Наличие разнообразных лекарственных форм и путей введения.

Среди всех перечисленных требований первоочередное значение при выборе лекарственного средства бесспорно имеют безопасность и высокая эффективность. Безусловно абсолютно безопасных НВПС не существует. Тем не менее практикующий врач должен стремиться назначать препараты с наименьшим числом нежелательных явлений, учитывая при этом не только эффективность, но и безопасность.

Побочные эффекты НВПС

Развитие побочных эффектов НВПС обусловлено механизмом действия последних, связанным с инги-

бированием синтеза циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов (ПГ), способствующих снижению порога болевой чувствительности. Существуют две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), играющие различную роль в нормальных условиях и при патологии. ЦОГ-1 (конститутивная изоформа) в норме под действием физиологических стимулов в большом количестве продуцируется в тканях головного мозга и почек, в поджелудочной железе, яичниках, матке, сосудистой эндотелии. ЦОГ-1, являясь структурным ферментом и постоянно присутствуя в большинстве клеток организма человека, принимает участие в регуляции множества физиологических процессов, обеспечивая в т. ч. защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также полноценный кровоток (наибольшее количество фермента ЦОГ-1 синтезируется клетками эндотелия сосудов, эпителиальными клетками ЖКТ, тромбоцитами

и клетками собирательных канальцев почек). Ингибирование ЦОГ-1 создает дефицит простаглицина I₂, ухудшая кровоток в стенке желудка, что следует считать чрезвычайно важным патогенетическим звеном НВПС-гастропатий. Снижение синтеза ПГЕ₂ ведет к уменьшению секреции бикарбонатов и слизи, повышению кислотопродукции, что усиливает дисбаланс факторов защиты и агрессии и способствует ульцерогенезу.

ЦОГ-2 в большинстве тканей не присутствует и начинает экспрессироваться локально под действием воспалительных стимулов (митогены, цитокины, фактор роста), приводя к повышению уровня провоспалительных субстанций после контакта с инфекцией как в месте воспаления, так и системно [26]. Именно ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важнейших механизмов противовоспалительной, анальгетической и антипиретической активности, в то время как ингибирование ЦОГ-1 приводит к развитию большинства побочных эффектов, в т. ч. и

со стороны ЖКТ.

В течение нескольких первых дней приема НВПС значительная роль принадлежит местным повреждающим эффектам этих средств. Будучи производными слабых органических кислот, большинство НВПС в кислой среде желудка не ионизированы и проникают через гидрофобные мембраны в цитозоль эпителиоцитов, вызывая появление эрозий и даже неглубоких язв, преимущественно в верхних отделах желудка. Данные изменения нередко обуславливают появление выраженной диспепсической симптоматики, что зачастую снижает приверженность пациенток лечению и прекращение приема препаратов.

Закономерность развития побочных эффектов, особенно на фоне длительного (свыше 1 месяца) приема препаратов нестероидного противовоспалительного ряда отмечается во всех отделах ЖКТ, но наиболее выражена в участках гастродуоденальной зоны, прежде всего в антральном отделе желудка, где отмечается более высокая плотность рецепторов ПГ. Следует отметить, что зача-



Найз®

Нимесулид

Нестероидный противовоспалительный препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)



DR. REDDY'S



DR. REDDY'S







БЫСТРО ДЕЙСТВУЕТ ВЫСОКИ БЕЗОПАСЕН

ПОКАЗАНИЯ

- Болевой синдром при дисменорее
- Болевой синдром в послеоперационном периоде
- Головная боль
- Болевые синдромы другой этиологии (травмы, ушибы)
- Воспалительные заболевания суставов и позвоночника

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

ВЗРОСЛЫЕ (таблетки 100 мг):
1 таблетка 2 раза в сутки.
Максимальная суточная доза – 400 мг
(2 таблетки 2 раза в сутки).

ПОДРОСТКИ (с массой тела больше 40 кг):
1 таблетка (100 мг) 2 раза в сутки.

Представительство в России: Др Редди'с Лабораторис Лтд.
115035, Москва, Озенинское шоссе, д. 20 стр.1;
тел.: (495) 795 3939; 783 2901; факс: (495) 795 3908;
www.drreddys.ru; e-mail: inforus@drreddys.com

Реклама

стую отсутствие симптоматики у больных, длительно принимающих НВПС (в 70 % случаев выявляют т. н. немые язвы), обусловлено как торможением биосинтеза ПГ (медиаторов боли и воспаления), так и сугубо субъективными ощущениями, характеризующимися не истинным отсутствием проявлений, а тем, что жалобы, связанные с основным заболеванием, беспокоят существенно больше, нежели симптоматика со стороны ЖКТ [5].

Следует отметить, что ряд нежелательных эффектов НВПС может потенциально играть роль в развитии патологии пищевода. При этом в отличие от НВПС-индуцированных язв, которые достаточно часто не сопровождаются выраженными симптомами, а иногда носят бессимптомный характер, НВПС-ассоциированные эзофагиты, как правило, сопровождаются выраженной клинической симптоматикой, в первую очередь изжогой.

Подавляющее большинство эпизодов серьезных гастротоксических осложнений, возникающих на фоне приема НВПС, отмечается у пациентов, имеющих т. н. факторы риска.

Важнейшими факторами риска развития гастротоксических осложнений считают:

- пожилой возраст (старше 65 лет);
- язвенный анамнез;
- высокие дозы НВПС или одновременный прием нескольких препаратов этой группы;
- тяжелые сопутствующие заболевания, например застойная сердечная недостаточность;
- сопутствующее применение глюкокортикоидов, антикоагулянтов и низких доз ацетилсалициловой кислоты.

К дополнительным факторам риска относят: женский пол, курение, прием алкоголя, наличие ревматоидного артрита [8, 9]. Таким образом, при назначении того или иного НВПС врач должен учитывать факторы риска развития гастротоксических осложнений.

Вместе с тем наряду с гастротоксичностью немаловажное значение имеет вопрос гепатотоксичности НВПС. Патогенетическая модель гепатотоксического влияния НВПС включает непосредственное токсическое дей-

ствие препаратов данной группы на интактную или патологически измененную паренхиму печени, а также влияние на ферментные системы печени либо появление повышенной реактивности и чувствительности к НВПС.

Применение нимесулида для купирования тазовой боли

С учетом вышесказанного при выборе НПВС предпочтение необходимо отдавать ингибиторам ЦОГ-2, обладающим селективностью, которые безусловно являются менее токсичными по сравнению с традиционными препаратами данной группы лекарств, сочетают быстрое обезболивающее действие и мощный противовоспалительный эффект. Одним из наиболее популярных и широко применяемых препаратов на российском фармацевтическом рынке является нимесулид, который обладает указанными положительными свойствами. Следует отметить, что данный лекарственный препарат был создан и лицензирован в 1980 г., когда изоформы ЦОГ были еще неизвестны. Впервые нимесулид стали продавать в 1985 г. в Италии, где до настоящего времени он остается самым распространенным НПВС. Сейчас нимесулид применяют в 50 странах мира [23].

Широкая популярность нимесулида заключается в его клинических достоинствах, которые объясняются его фармакологическими особенностями. Нимесулид отличается очень высокой биодоступностью, что обуславливает быстрое наступление анальгетического эффекта. Через 30 минут после приема нимесулида концентрация его в крови достигает 25–80 % максимальной, и уже в это время отмечается обезболивающий эффект. Пик концентрации препарата, а соответственно, и наиболее выраженное анальгетическое действие достигаются через 1–3 часа [21]. Очень важно, что наряду с блокадой ЦОГ нимесулид имеет ряд иных фармакологических свойств, позволяющих прогнозировать его высокую эффективность при лечении боли и воспаления. Он влияет на синтез важнейших провоспалительных цитоки-

нов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α), обладает антигистаминным действием. Кроме того, нимесулид оказывает действие на блокаду синтеза металлопротеиназы, а также фосфодиэстеразы IV, активирующей особенно агрессивные в очагах воспаления клетки (макрофаги и нейтрофилы) [13]. Анальгетическое и противовоспалительное действие нимесулида сравнимо с таковыми у индометацина и диклофенака [27].

Частота побочных реакций со стороны печени при применении нимесулида незначительна и не превышает таковую у часто применяемого в гинекологической практике диклофенака. Вместе с тем важно подчеркнуть нередкое развитие лекарственного поражения печени на фоне применения антибактериальных средств, особенно вводимых парентерально. В схемах лечения воспалительных заболеваний органов малого таза для обеспечения элиминации широкого спектра возможных возбудителей применяют различные комбинации антибактериальных препаратов, способных спровоцировать развитие токсических реакций разного рода, в т. ч. и со стороны печени. Спектр их достаточно широк: от бессимптомного повышения уровня аминотрансфераз до тяжелого лекарственного гепатита с трансформацией в цирроз.

Крайне важно отметить, что почти за десятилетний период использования нимесулида в России в медицинской литературе не сообщалось ни об одном серьезном осложнении со стороны печени [7].

Долгие годы для купирования болевого синдрома, в т. ч. и тазовой боли, ввиду выраженного анальгезирующего и жаропонижающего эффектов в России применяли Анальгин (метамизол натрия), противовоспалительное действие которого менее значительно. Однако метамизол, как и другие препараты пиразолонового ряда, обладает выраженным побочным эффектом в виде развития агранулоцитоза (37,5 %). Вторым серьезным осложнением являются тяжелые гемолитические кризы с последующей острой почечной недостаточностью. Это связано с образованием иммунных комплексов, адсорбирующихся на мем-

бране эритроцитов и вызывающих их разрушение. С учетом перечисленных побочных эффектов по рекомендациям ВОЗ в 39 странах мира были введены ограничения по применению метамизола, а в ряде стран, включая Швецию (с 1972 г.), США (с 1977 г.), Японию, Австралию и ряд стран Евросоюза, метамизол вообще запрещен [10, 28]. В России с 2009 г. метамизол исключен из списка лекарств для льготников.

Исходя из всего вышесказанного, а также с учетом достаточно широкого спектра НПВС на российском рынке при выборе препарата необходимо руководствоваться в первую очередь эффективностью и быстротой наступления терапевтического действия. Этим можно объяснить частое применение в клинической практике селективного ингибитора ЦОГ-2 нимесу-

лида, ярким представителем которого является препарат Найз.

Самым распространенным путем введения НПВС является пероральный. Кроме того, в практику внедрены и такие альтернативные пути введения НПВС, как парентеральный и ректальный, которые, согласно некоторым данным, способны минимизировать риск развития гастроэнтерологических побочных эффектов [4]. Вместе с тем частота развития серьезных побочных эффектов (перфорации, кровотечения) не зависит от лекарственной формы препарата [12], а биодоступность НПВС при пероральном и ректальном путях введения сопоставима. Важно отметить, что поддержание адекватной концентрации препарата в течение суток можно обеспечить только при пероральном приеме НПВС [19].

Заключение

Таким образом, важной задачей при назначении любого НПВС, в т. ч. и в гинекологической практике, является правильный выбор в пользу эффективного и наиболее безопасного препарата. Подобными свойствами наделены селективные НПВС, ярким представителем которых является Найз (нимесулид), обладающий мощным и быстрым эффектом, а также являющийся более безопасным в плане развития гастротоксических осложнений по сравнению с традиционными НПВС. Вместе с тем успех и безопасность любой терапии зависят от учета индивидуальных особенностей каждого пациента, а также от обоснованного и рационального подхода к конкретной клинической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П.К., Орлов И.В., Ерохина Л.Г. Боль. 3-е изд., Т. 3. М., 1976. С. 869–881.
2. Басманов С.Н. Механизмы боли и анальгетики / Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике. Киев, 2001. С. 20–23.
3. Безнощенко Г.Б. Неоперативная гинекология. М., 2001.
4. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М., 1997.
5. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. М., 1998. С. 192–199.
6. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Нервные механизмы болевой чувствительности // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. № 4. С. 16–21.
7. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Новое в доказательной медицине. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? // Consilium medicum. 2007. Т. 9. № 2.
8. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Проблема НПВП-индуцированной гастропатии: прошлое и настоящее // РМЖ. Приложение "Болезни органов пищеварения". 2004. № 1. С. 36–43.
9. Конорев М.Р., Ковалева Л.Ф. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами: факторы риска, лечение, профилактика. Минск, 2006. С. 24.
10. Крамарев С.А. Анальгин // Еженедельник Аптека. 1996. № 21 (41). С. 12.
11. Малевиц К.И., Русакевич П.С. Лечение и реабилитация при гинекологических заболеваниях. Минск, 1994.
12. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы // РМЖ. 2002. Т. 10. № 4. С. 148.
13. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные // РМЖ. 2001. № 15. С. 6–8.
14. Нурмухамедов Р.А. Лечение болевой синдрома // РМЖ. 1999. № 19 (101). С. 926–927.
15. Прилепская В.Н., Кузмин А.А. Малые хирургические операции в амбулаторных условиях и вопросы обезбоживания // Consilium medicum. 2001. Т. 3. № 6.
16. Рымашевский Н.В. Принципы лечения синдрома тазовых алгий у женщин // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001. Т. 1. № 1.
17. Савицкий П.А. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической практике. СПб., 2000.
18. Саидова Р.А. Болевой синдром в гинекологии // РМЖ. 1999. Т. 7. № 18.
19. Старенькая И. НПВП и гепатотоксичность: есть ли повод беспокоиться? // Здоровья України. 2007. № 15–16. С. 21.
20. Супорник Г.В., Кочетков С.Г. Особенности гастродуоденальной патологии у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Вестник СамГУ. 2007. № 2(52). С. 277–284.
21. Bernareggi A. Pharmacokinetics of nimesulide. Clin Pharm 1998;35(4):247–74.
22. Classification of Chronic Pain, second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk. – IASP Press. – Seattle 1994:209–14.
23. Conforti A, Leone R, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. Drug Saf 2001;24:1081–90.
24. Gambone JC, Mittmann BS, Munro MG, et al. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceeding of an expert-panel consensus process. Fertil Steril 2002;78(5).
25. Glasgow RE, Mulvihill SJ. Abdominal pain, including the acute abdomen. Sleisenger & Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia-London-Toronto-Monreal-Sydney-Tokyo 2003;1:80–90.
26. Huang J, Hunt RH. A clinicians view of strategies for preventing NSAID-induced gastrointestinal ulcers. Inflammopharmacology 1996;4:17–30.
27. Rainsford K. Nimesulide-a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. Curr Med Res Opin 2006;22(6):1161–70.
28. ru.wikipedia.org