

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Г.Н. Васильева, А.Л. Линков, Н.О. Кукушкина, А.И. Дмитриенко, А.Е. Карелов

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Эффективность различных методов обезболивания была изучена у пожилых пациентов с хронической болью в нижней части спины. В группу вошли 34 человека в возрасте от 60 до 86 лет. Дизайн исследования носил проспективный рандомизированный когортный характер. В работе оценивали снижение интенсивности боли после ректального применения 60 мг нефопама (Н-группа) или 100 мг кетопрофена (К-группа), удовлетворенность назначенной терапией, частоту побочных эффектов при 2-кратном ежедневном приеме анальгетика на протяжении 3 дней. В результате проведенного исследования были выявлены приблизительно равная эффективность препаратов в изучаемой группе пациентов: интенсивность боли после приема анальгетика равнялась $0,9 \pm 1,4$ балл и $0,9 \pm 1,6$ балл в Н- и К-группе, соответственно, при этом величина снижения достигла $6,3 \pm 1,6$ балл в Н-группе и $6,1 \pm 1,3$ балл в К-группе. Статистически достоверной разницы указанных показателей между группами выявлено не было ($p > 0,05$ в обоих случаях – U-критерий Mann-Whitney). Оценка эффективности обезболивания, проведенная пациентами, не имела статистически достоверной разницы между группами ($p > 0,05$). Побочные эффекты не были зарегистрированы ни в одной из групп. Таким образом, полученные результаты доказывают одинаковую эффективность центрального неопиоидного анальгетика нефопама для достижения хорошего обезболивания у лиц пожилого возраста, страдающих хронической болью в нижней части спины, в сравнении с неселективным ингибитором циклооксигеназы кетопрофеном.

Ключевые слова: боль в спине, пациенты пожилого возраста, нефопам, кетопрофен.

Введение

Боль в спине была и остается наиболее частым состоянием, сопровождающимся болевыми ощущениями. По статистике это одна из ведущих причин обращаемости к врачу и получения листа нетрудоспособности у работающего населения во всем мире. Было показано, что около 80% людей земного шара хотя бы раз в жизни испытывали боль в спине, немногим менее 30% взрослых людей страдают периодической болью в спине, а 89% – имели хотя бы один относительно длительный эпизод такой боли в жизни [2]. С возрастом частота хронической боли в спине увеличивается [6].

Наиболее часто страдает поясничный отдел позвоночника. По сравнению с другими этот отдел испытывает большие физические нагрузки, а поэтому чаще имеет те или иные нарушения. Болевой синдром в шейном отделе позвоночника встречается реже. Еще реже болевые ощущения определяются в грудном отделе.

Боль в спине имеет в своей основе множество причин. При специфической этиологии этого состояния наиболее важно направить терапевтические интервенции на устранение причины болевого синдрома, а обезболивание тогда имеет вспомогательное значение. В случае же

неспецифического поражения анатомических элементов позвоночника и окружающих тканей, что встречается достаточно часто, обезболивающая терапия становится самостоятельным направлением лечения.

Боль в спине обычно хорошо поддается терапии неселективными ингибиторами циклооксигеназы: диклофенаком, кетопрофеном, ибупрофеном и другими. Однако вынужденно длительный их прием может привести к гастропатии и энтеропатии с образованием эрозий слизистой оболочки, развитием кровотечения и анемии. В качестве альтернативы могут быть назначены селективные ингибиторы циклооксигеназы II типа: мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб и другие. Но и эта группа препаратов имеет существенные побочные эффекты, в частности, их длительный прием сопровождается учащением случаев гипертонического криза, инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения [3], при этом их анальгетический потенциал намного ниже неселективных препаратов. Длительное применение парацетамола и нимесулида невозможно из-за развития печеночной дисфункции, а метамизола – из-за нарушений функций системы кроветворения. Назначение агонистов опиоид-

ных рецепторов при хронической боли в спине ограничено опасностью развития психической и физической зависимости, сложностью регламента их рецептурного выписывания, широким спектром побочных эффектов. Так или иначе, но назначение всех этих групп фармакологических средств при хронической неспецифической боли в спине позволяют лишь снижать интенсивность боли лишь на время своего действия в организме, хотя иногда ингибиторы циклооксигеназы могут обеспечить наступление ремиссии.

Своеобразный механизм действия имеет нефопам, относящийся к центральным неопиоидным анальгетикам. Этот препарат активирует центральные структуры нервной системы [11], относящиеся к единой антиноцицептивной системе организма, обеспечивая эффективное обезболивание. Известно, при этом, что вещество не вовлекается в работу опиоидного компонента антиноцицептивной системы, напрямую не вмешивается в процесс проведения нервного импульса по афферентным волокнам, не ингибирует образование простагландинов в тканях.

Обезболивающие свойства нефопама были выявлены в 60-70 годах XX века, и к настоящему моменту проведено множество исследований его эффективности и безопасности. Назначение этого препарата можно сочетать с ингибиторами циклооксигеназы, метамизолом, парацетамолом, опиоидными агонистами [1, 9, 13]. Было также обнаружена способность нефопама положительно влиять на настроение, демонстрируя, таким образом, свойства антидепрессанта.

Люди пожилого возраста обладают рядом особенностей и ограничений при назначении схемы терапии хронической боли в нижней части спины. С одной стороны, они требуют постоянного приема нескольких фармакологических препаратов корректирующих их состояние, нарушенное сопутствующей патологией, и добавление анальгетика имеет риск развития непредсказуемого лекарственного взаимодействия. С другой стороны, сопутствующая патология может быть дополнительным фактором, повышающим риск развития побочных эффектов назначенных препаратов, а может, даже, являться противопоказанием к применению того или иного обезболивающего препарата.

В доступной литературе нет сведений об эффективности нефопама при боли в нижней части спины у пожилых людей. Поэтому, учитывая отсутствие риска развития физической зависимости, острых язв слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта, почеч-

ной дисфункции, наличие антидепрессивного действия, изучение применимости нефопама у таких лиц в качестве альтернативы нестероидным противовоспалительным препаратам является целесообразной и актуальной задачей.

Целью этого исследования является изучение эффективности и безопасности препарата «Нефопам» в суппозиториях у пожилых пациентов с хронической болью в нижней части спины.

Материалы и методы

В исследование были включено 34 амбулаторных пациента, из которых женщин было 30, мужчин – 4, с хронической болью в поясничной области. Возраст пациентов варьировал от 60 до 86 лет. Дизайн исследования носил проспективный рандомизированный когортный характер. Рандомизация производилась методом закрытых конвертов в соотношении 1 : 1.

Все пациенты длительно страдали от хронической боли в нижней части спины, которая определяется как боль в указанной области продолжающаяся 12 и более недель [10].

Все пациенты были обследованы с помощью магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии. У всех пациентов были выявлены изменения межпозвоночного диска (протрузии, грыжи) и/или деформация (клиновидная и др.) позвонков и/или спондилолистез и/или стеноз позвоночного канала. Таким образом была проведена дифференциальная диагностика для исключения анкилозирующего спондилита, первичных и вторичных новообразований позвоночника и окружающих тканей, а также показаний к хирургическому лечению.

На момент начала исследования все пациенты прошли стандартную схему лечения амбулаторного этапа, включавшую нестероидные противовоспалительные средства, центральные релаксанты, антиконвульсанты, различные физиотерапевтические воздействия.

Критериями включения в исследование служили болевые ощущения, которые локализовались в области иннервации L3-L5 сегментов и имели определяемую латерализацию.

К критериям исключения относились:

- возраст моложе 60 лет,
- отказ пациента от участия в исследовании,
- непереносимость используемых препаратов,
- когнитивные нарушения, не позволявшие пациенту проводить оценку своего состояния,
- наличие болевого синдрома, связанного с заболеваниями внутренних органов,
- постгерпетическая невралгия,

- онкологическое заболевание и наличие новообразований позвоночника,
- необходимость хирургического лечения причины боли в спине.

Болевые ощущения имели постоянный незначительно изменяющийся во времени характер при вертикальной нагрузке на позвоночник и характеризовались высокой интенсивностью. При перемене положение тела в горизонтальное у 25 человек (73,5%) наблюдалось выраженное снижение интенсивности боли. Иррадиация в различные области нижней конечности с положительным симптомом натяжения отмечалась у 17 (47,0%) пациентов. Боль, которая описывалась как тупая ноющая, могла также сочетаться с прострелами и зонами жгучих ощущений.

Интенсивность боли оценивали с помощью вербальной цифровой шкалы (ВЦШ) с диапазоном от 0 (нет боли) до 10 (максимальная боль) баллов. Под высокой интенсивностью понимали силу боли, достигавшей значения выше 6 баллов, поэтому все пациенты требовали постоянного приема обезболивающих препаратов. Оценке подвергалась интенсивность тупой ноющей боли, но не сила ощущения жжения и не частота прострелов.

Удовлетворенность приемом того или иного препарата оценивалась субъективно самим пациентом по 5-балльной шкале.

Пациенты были распределены в две группы. Характеристики групп представлены в таблице 1. В Н-группу вошли пациенты, которым был назначен нефопам в форме суппозиторий; его применяли per rectum три дня утром и вечером по 60 мг. В К-группу, являвшейся контрольной, были включены пациенты принимавшие кетопрофен дозе 100 мг дважды в сутки также в суппозиториях ректально в течение 3 дней.

Таблица 1

Характеристики групп

	Пол (м/ж)	Возраст	Вес
Н-группа	2/15	75,5±5,9	79,4±9,2
К-группа	2/15	76,2±6,5	75,8±8,1

После рандомизации определяли уровень качества жизни вошедших в исследование пациентов с помощью опросника Ronald-Morris.

Для статистического анализа выбирали эпизод боли с максимальной интенсивностью боли перед приемом препарата и регистрировали величину ее регрессии после введения лекарственного средства.

Через три дня приема выявляли частоту и вид побочных эффектов, а в конце исследования оценивали субъективную удовлетворенность 3-дневного курса лечения хронической боли по 5-балльной шкале.

Для статистического анализа был использован пакет программ "Statistica 6.0" (StatSoft Inc., США). Результаты анализа получены с помощью непараметрических критериев: U-критерия Mann-Whitney для несвязанных выборок и T-критерия Wilcoxon для связанных выборок. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$).

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Исследование выполнено в отделениях клинических баз университета: больницы Петра Великого Минздрава России и городского гериатрического медико-социального центра Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга.

Результаты

При сравнении качества жизни пациентов, распределенных в разные группы, с помощью опросника Ronald-Morris оказалось, что нарушения были сходными с точки зрения статистического анализа ($p = 0,77$ – U-критерий Mann-Whitney).

В результате проведенного исследования было также установлено, что обезболивающий эффект обоих препаратов оказался приблизительно равным. После приема нефопам интенсивность боли с $7,1 \pm 0,9$ балл в среднем снизилась до $0,9 \pm 1,4$ балл ($p = 0,0003$ – T-критерий Wilcoxon; рис. 1), в К-группе с $7,0 \pm 0,9$ балл снизилась до $0,9 \pm 1,6$ балл ($p = 0,0003$ – T-критерий Wilcoxon; рис. 2). Величина снижения интенсивности боли после приема анальгетика не имела статистически достоверной разницы при сравнении между группами исследования (в Н-группе – $6,3 \pm 1,6$ балл, в К-группе – $6,1 \pm 1,3$ балл, $p = 0,50$ – U-критерий Mann-Whitney; рис. 3). Сравнение интенсивности боли перед приемом анальгетика (рис. 4) и после его использования (рис. 5) между группами показало отсутствие статистически достоверных различий ($p > 0,05$ – U-критерий Mann-Whitney; в обеих точках).

Оценка эффективности обезболивания, данная пациентами, не имела статистически достоверной разницы между группами ($p > 0,05$ – U-критерий Mann-Whitney).

Побочные эффекты не были зарегистрированы ни в Н-, ни в К-группах.

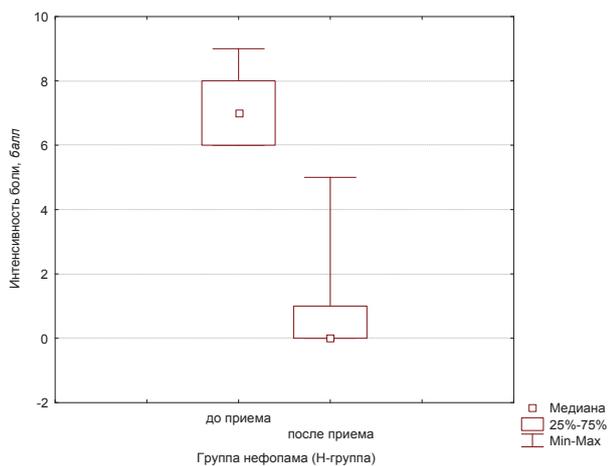


Рис. 1. Интенсивность боли до и после приема нефопама

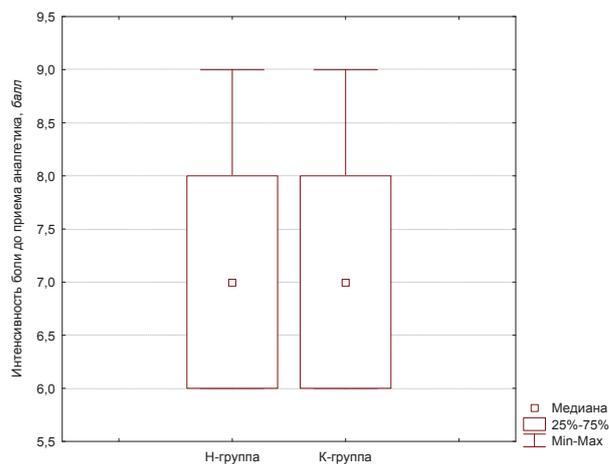


Рис. 4. Сравнение интенсивности боли перед приемом анальгетика в Н- и К-группах

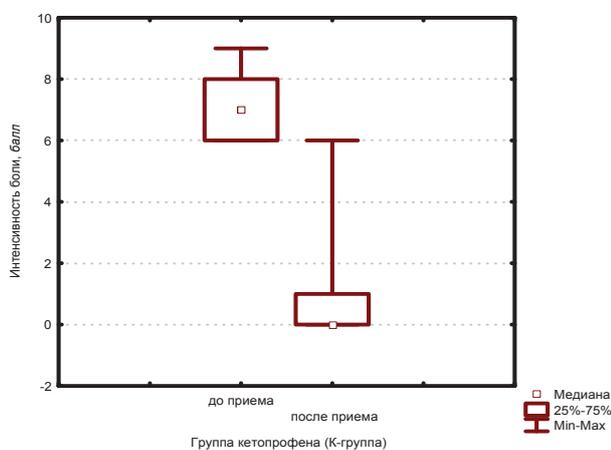


Рис. 2. Интенсивность боли до и после приема кетопрофена

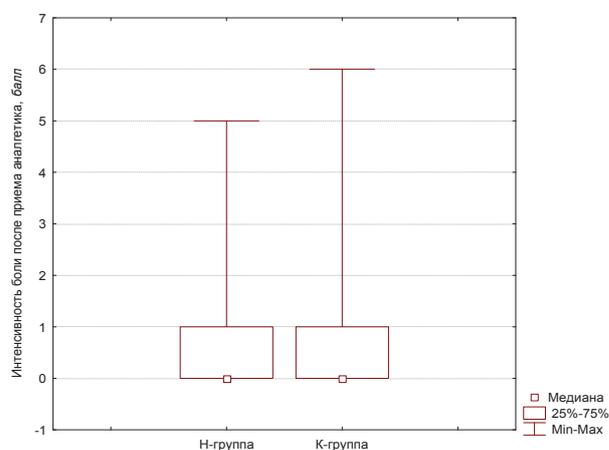


Рис. 5. Сравнение интенсивности боли после приема анальгетика в Н- и К-группах

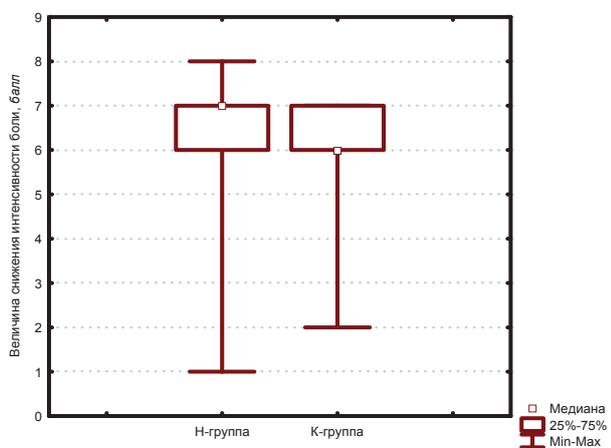


Рис. 3. Величина снижения интенсивности боли в результате приема анальгетика в Н- и К-группах

Обсуждение результатов

В исследование вошли лица пожилого возраста, кто длительно, нередко годами, страдал хронической болью в нижней части спины. Следует обратить внимание на то, что для изучения были выбраны пациенты с высокой интенсивности боли, вследствие чего их двигательная активность была резко снижена, а вынужденный сидящий режим жизни из-за болевых ощущений еще больше их обездвиживал, замыкая порочный круг патологического состояния. Возрастное снижение физического потенциала пожилых людей ведет к падению эффективности приемов лечебной физкультуры, вплоть до невозможности их применения. Поэтому очевидно, что для поддержания приемлемого уровня качества повседневной жизни эти люди требовали постоянной сопроводительной обезболивающей терапии.

Поскольку для такой группы пациентов принципиально важно иметь в арсенале широкий ряд анальгетиков, в работе была проведена оценка действенности центрального неопиоидного анальгетика нефопама в сравнении с неселективным ингибитором циклооксигеназы кетопрофена. Относительная простота дизайна исследования объясняется тем, что работу выполняли у пожилых пациентов в амбулаторном режиме.

Неселективный ингибитор циклооксигеназы кетопрофен традиционно включается в схемы лечения боли в спине, но риск возникновения тяжелых побочных эффектов или реальное их развитие нередко требует изменения схемы обезболивания. Как показано в настоящем исследовании, несмотря на различные механизмы действия препаратов, оба анальгетика в указанной группе пациентов показали себя в высокой степени эффективными, а значит, в известной степени, эти препараты могут быть взаимозаменяемыми. Другими словами, при необходимости составить альтернативу ингибитору циклооксигеназы может неопиоидный центральный анальгетик нефопам. И хотя последний уступает кетопрофену и его аналогам в части противовоспалительного действия, эффективное обезболивание по механизму периферического дисингибирования, принимая во внимание результаты данной работы, уравнивает его право на выбор.

К настоящему времени исследование эффективности нефопама проводили, главным образом, на пациентах хирургического профиля. Так, препарат показал высокую анальгетическую активность нефопама после абдоминальных операций [8, 9], гинекологических [7], ортопедических [4] и кардиохирургических вмешательств [1, 12]. Кроме того, в исследованиях нефопам продемонстрировал синергичный эффект с ингибиторами циклооксигеназы [1, 9], парацетамолом [13], опиоидными агонистами [7]. В терапевтической же практике его использование освещено скудно [5].

Несмотря на то, что сегодня нефопам производится в Российской Федерации только в форме суппозиторий экстемпорального приготовления, это не только не препятствует его использованию, а создает условия для индивидуального подбора дозы препарата за счет широкого ряда дозировок.

Интересно, что и в группе нефопама, и в группе кетопрофена (по одному наблюдению в каждой) были выявлены случаи неэффективности обезболивающего препарата.

В настоящей работе анализировали также такой интегральный показатель как субъективная

оценка эффективности схемы обезболивания. По нашему мнению, этот параметр способен отражать и эффективность обезболивающего действия фармакологического средства, и его переносимость, и удобство его применения. Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что центральный неопиоидный анальгетик нефопам не уступает в этом отношении традиционному препарату для лечения хронической боли в спине кетопрофену.

Для анализа полноценности рандомизации пациентов методом закрытых конвертов все пациенты были исследованы на предмет степени снижения качества их жизни до начала исследования. Как показала специальная оценка на основе опросника Ronald-Morris, группы были близкими по этому показателю.

Такие образом, результаты, полученные в настоящем исследовании, доказывают одинаковую эффективность центрального неопиоидного анальгетика нефопама для достижения хорошего обезболивания у лиц пожилого возраста, страдающих хронической болью в нижней части спины, в сравнении с неселективным ингибитором циклооксигеназы кетопрофеном.

Выводы

1. Применение центрального неопиоидного анальгетика нефопама в максимальной суточной дозе на протяжении трех суток обеспечивает эффективное обезболивание без развития побочных эффектов у пожилых пациентов с хронической болью в нижней части спины.

2. У пожилых пациентов с хронической болью в нижней части спины обезболивающая эффективность нефопама приблизительно равна таковой неселективного ингибитора циклооксигеназы кетопрофена.

3. Субъективная оценка пациентами качества обезболивания была одинаково высокой в случае использования как кетопрофена, так и нефопама.

Литература

1. *Еременко А.А., Сорокина Л.С., Павлов М.В.* Комбинации кетопрофена и нефопама для обеспечения послеоперационного обезболивания с минимальным потреблением наркотических анальгетиков у кардиохирургических больных // *Анестезиология и реаниматология.* – 2013. – № 5. – С. 11-15.

2. *Balague F., Mannion A.F., Pellise F. et al.* Non-specific low back pain // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379(9814). – P. 482-491.

3. *De Vecchis R., Baldi C., Di Biase G.* et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen // *Minerva Cardioangiol.* – 2014. – Vol. 62(6). – P. 437-448.
4. *Du Manoir B., Aubrun F., Langlois M.* et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery // *Br. J. Anaesth.* – 2003. – Vol. 91 (6). – P. 836-841.
5. *Emery P., Gibson T.* A double-blind study of the simple analgesic nefopam in rheumatoid arthritis // *Br. J. Rheumatol.* – 1986. – Vol. 25 (1). – P. 72-76.
6. *Freburger J.K., Holmes G.M., Agans R.P.* et al. The rising prevalence of chronic low back pain // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169 (3). – P. 251-258.
7. *Hwang B.-Y., Kwon J.-Y., Lee D.-W.* et al. A randomized clinical trial of nefopam versus ketorolac combined with oxycodone in patient-controlled analgesia after gynecologic surgery // *Int. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 12 (8). – P. 644-649.
8. *Mimoz O., Incagnoli P., Josse C.* et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection // *Anaesthesia.* – 2001. – Vol. 56 (6). – P. 520-525.
9. *Moffat A.C., Kenny G.N., Prentice J.W.* Postoperative nefopam and diclofenac. Evaluation of their morphine-sparing effect after upper abdominal surgery // *Anaesthesia.* – 1990. – Vol. 45 (4). – P. 302-305.
10. *Mostagi F.Q., Dias J.M., Pereira L.M.* et al. Pilates versus general exercise effectiveness on pain and functionality in non-specific chronic low back pain subjects // *J. Bodyw. Mov. Ther.* – 2015. – Vol. 19 (4). – P. 636-645.
11. *Piercey M.F., Schroeder L.A.* Spinal and supraspinal sites for morphine and nefopam analgesia in the mouse // *Eur. J. Pharmacol.* – 1981. – Vol. 74 (2-3). – P. 135-140.
12. *Richebe P., Picard W., Rivat C.* et al. Effects of nefopam on early postoperative hyperalgesia after cardiac surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2013. – Vol. 27 (3). – P. 427-435.
13. *Van Elstraete A.C., Sibton P.* Median effective dose (ED50) of paracetamol and nefopam for postoperative pain: isobolographic analysis of their antinociceptive interaction // *Minerva Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 79 (3). P. 232-239.

А.Е. Карелов

E-mail: a.karelov@mail.ru

Г.Н. Васильева, А.Л. Линков, Н.О. Кукушкина, А.И. Димитриенко, А.Е. Карелов. Сравнение различных схем терапии хронической боли в нижней части спины у лиц пожилого возраста // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета.* – 2017. – Т. 9. – № 4. – С. 39–45.

**COMPARISON OF DIFFERENT METHOD OF ANALGESIA
IN AGED PATIENTS WITH CHRONIC LOW BACK PAIN***G.N. Vasilieva, A.L. Linkov, N.O. Kukushkina, F.I. Dimitrienko, A.E. Karelov*

North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov

Abstract

Effectiveness of different methods of analgesia was studied in 34 aged patients suffering chronic low back pain. All patients were at age 60 to 86 and were randomized into N-group in which nefopam (60 mg rectally) was administrated and K-group that included patients who received ketoprofen (100 mg rectally). The end-points of this prospective study were decrease of pain intensity after analgesics administration, contentment of therapy, and characteristics of side effects of medications taking (twice daily for three days). We found that pain intensity decreases by $6,3 \pm 1,6$ in N-group and $6,1 \pm 1,3$ in K-group ($p < 0.05$ in the both cases) and achieves $0,9 \pm 1,4$ and $0,9 \pm 1,6$ in N- and in K-group, respectively ($p > 0.05$ in comparison between groups). No significant differences between groups were in estimation of therapy contentment. No side effects were registered. Thus, our data proved the equal effectiveness of central nonopioid analgesic nefopam and nonselective cyclooxygenase inhibitor ketoprofen for achievement of good analgesia in aged patients with chronic low back pain.

Keywords: back pain, aged patients, nefopam, ketoprofen.

Authors

A.E. Karelov

E-mail: a.karelov@mail.ru

G.N. Vasilieva, A.L. Linkov, N.O. Kukushkina, F.I. Dimitrienko, A.E. Karelov. Comparison of different method of analgesia in aged patients with chronic low back pain // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 4. – P. 39–45.