

ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*Ю.В. Муравьев, А.В. Алексеева, Е.В. Осипова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто используемых в медицинской практике [6]. Лечебная эффективность практически всех НПВП доказана на большом клиническом материале, при этом именно диклофенак признан "золотым стандартом" эффективности, поэтому он, как и 30 лет тому назад, остается одним из наиболее популярных препаратов не только в ревматологии [2]. При этом отмечается, что при желании добиться особенно быстрого эффекта в течение первого периода лечения используют внутримышечные инъекции диклофенака по 75 мг 1-2 раза в сутки [1].

В общих рекомендациях Руководства по внутренним болезням указано, что парентеральное введение диклофенака натрия следует рассматривать как временный способ лечения, который применяют либо при необходимости получить быстрый эффект, либо уменьшить отрицательное влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), и только в главе, посвященной ревматоидному артриту (РА), уточняется продолжительность его назначения: в случае временных обострений диклофенак натрия рекомендуется использовать в виде ректальных свечей или внутримышечных инъекций на срок 1-2 недели [3].

В настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений, что использование инъекционных форм "классических" НПВП позволяет во многих случаях уменьшить диспепсические явления, возникающие на фоне перорального применения этих препаратов, однако не влияет на риск развития язв слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, кровотечений и перфораций, поскольку блокада циклооксигеназы I с последующим снижением образования эндогенных гастропротективных простагландинов не зависит от лекарственной формы препарата.

В Федеральном руководстве для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система, дающая практические рекомендации по лечению заболеваний, базирующиеся на принципах медицины, основанной на доказательствах) указано, что внутримышечно диклофенак натрия может назначаться не более двух дней подряд [5]. Согласно Регистру лекарственных средств России [4] внутримышечное введение диклофенака рекомендуется по 1-2 ампулы в сутки в течение не более двух дней. Среди неблагоприятных местных реакций при внутримышечном введении перечисляются: жжение, образование инфильтрата, абсцесс, некроз жировой ткани. Ни в одном из вышеперечисленных руководств не указывается, в какую мышцу следует вводить диклофенак, что, по-видимому, можно объяснить общепринятой традицией делать такие инъекции в ягодичную мышцу.

Таким образом, и формулярная система, и Регистр лекарственных средств России единодушны в рекомендац

ях, ограничивающих внутримышечное введение диклофенака периодом не более двух дней.

Следует отметить, что и в листке-вкладыше (обязательно вкладываются в каждую коробку с лекарством) указано: инъекции диклофенака применяют в случае выраженного болевого синдрома. Препарат вводят глубоко внутримышечно (в ягодичную мышцу), медленно. Обычно - 1 инъекцию в день. В особых случаях (например, при коликах) возможно двухкратное введение препарата, с интервалом 8-12 час в течение не более 2-х сут (производитель препарата - Lannacher Heilmittel, Austria). В листке-вкладыше, который можно найти в каждой коробке диклофенака натрия производимого предприятием "Хемофарм ДД", Югославия, содержится информация, одобренная Фармакологическим государственным комитетом Минздрава России 16 сентября 1999г, протокол № 86, где в разделе "Способ применения и дозы" можно прочесть: "Для лечения острых состояний или купирования обострения хронического процесса вводят 75 мг препарата в виде однократной в/м инъекции. Далее лечение проводят с применением таблеток. Инъекционный раствор вводят глубоко в ягодичную мышцу".

Практические врачи пользуются рекомендациями по более длительному периоду применения этой формы препарата, что может вызвать неблагоприятные локальные реакции. Приводим собственные наблюдения.

Больной К., 42 лет, страдающей реактивным артритом, в августе 2002г для лечения обострения суставного процесса были назначены внутримышечные инъекции диклофенака натрия. Пятая инъекция была выполнена в область правого бедра из-за того, что в области ягодиц после предыдущих введений препарата образовались болезненные уплотнения. Через несколько дней на месте последней инъекции возник инфильтрат, размером 10х5 см, с последующим нагноением и образованием абсцесса. Амбулаторно проходила лечение у хирургов: абсцесс был вскрыт, после удаления гноя полость промыта антибиотиками и установлен дренаж, период лечения занял месяц. На момент поступления в клинику Института ревматологии РАМН 16.09.02 на месте постинъекционного абсцесса сформировался грубый рубец 7х3 см (рис.1).

Больной К., 60 лет, страдающей серопозитивным РА, из-за болей в суставах в течение 2002г неоднократно назначались внутримышечные инъекции диклофенака натрия. После 15-го внутримышечного введения препарата появился болезненный инфильтрат 7х8 см в правой ягодичной области, в дальнейшем нагнавшийся и самостоятельно вскрывшийся. Амбулаторно проведена санация абсцесса, с промыванием полости антисептиками. Антибактериальная терапия не назначалась. В течение 3-х месяцев сохраняются гнойные выделения из образовавшегося свища (Рис .2).

В обоих представленных случаях применялись разовые



Рис. 1

Постинъекционный рубец в области верхней трети правого бедра

шприцы с соблюдением правил асептики. Однако больные не страдали заболеваниями ЖКТ, которые не позволяли бы им принимать диклофенак перорально. Боли в суставах были единственным показанием для назначения диклофенака натрия внутримышечно.

Зарубежные специалисты настороженно относятся к внутримышечному применению диклофенака. Так, порту-



Рис. 2

Постинъекционные свищи в правой ягодичной области

гальские исследователи для того, чтобы предостеречь от неразборчивого применения препарата, приводят семь случаев развития тканевого некроза в результате внутримышечного введения диклофенака натрия [7]. Норвежские авторы описали случай фатального инфицирования бета-гемолитическим стрептококком группы А больного, которому после не-

значительного повреждения кожи сделали внутримышечную инъекцию диклофенака натрия, вызвавшую обширный некроз мышечной ткани [10]. Больной умер через 48 часов от коллапса в результате некурабельной септицемии. Некроз мышечной ткани - редкий неблагоприятный эффект внутримышечного применения лекарственных препаратов, в т.ч. НПВП ("синдром Николау").

Из Южной Африки опубликовано сообщение о 6 случаях тяжелой локальной реакции, связанной с внутримышечными инъекциями диклофенака. У трех больных развился выраженный тканевой некроз в области инъекции диклофенака. Некротизирующий фасциит у трех других больных сопровождался респираторными нарушениями, шоком, почечной недостаточностью и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Двое больных умерли. Боль часто сопровождает внутримышечную инъекцию диклофенака, но тканевой некроз становится очевидным спустя несколько дней. Некроз фасции и подкожно-жировой клетчатки характеризуется быстрым распространением инфекции при некротизирующем фасциите. Это редкое, но серьезное осложнение следует учитывать, если предполагается внутримышечное введение диклофенака [9].

Бельгийские исследователи описали случай фатального некротизирующего фасциита после внутримышечного назначения диклофенака больному, госпитализированному в связи с приступом почечной колики. Авторы считают, что после внутримышечного введения диклофенака развился асептический некроз с вторичным инфицированием. Поэтому они рекомендуют избегать внутримышечного назначения диклофенака потенциально инфицированным больным [11].

Недавно проведенное бразильскими учеными экспериментальное исследование подтвердило возможную миотоксичность инъекционной формы диклофенака натрия, поскольку даже после однократного введения его крысам в четырехглавую мышцу бедра в дозе 0,2 мг гистологически отмечалось интенсивное повреждение клеток на 3-й и 7-й день, сопровождавшееся повышением уровня креатинкиназы плазмы [8].

Таким образом, все вышеизложенное является предостережением от неразборчивого назначения внутримышечных инъекций диклофенака натрия, особенно с нарушением длительности применения, рекомендованной Формулярной системой, Регистром лекарственных средств России и подробно описанной в листке-вкладыше, заботливо вложенном сотрудниками фирм-производителей в каждую коробку препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Сигидин Я.А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. АМН СССР. М.: Медицина, 1985, 288 с.
2. Насонова В.А. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. РМЖ, 2002, 10(6), 302-306.
3. Ревматические болезни. Рук. для врачей. Под ред. В.А.Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997, 520 с.
4. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. ООО "РЛС-2003", 2003, 1438 с.
5. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система), 2001, выпуск 1, ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 2000с.
6. Brooks P.M., Day R.O. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs - differences and similarities. New Engl.J.Med., 1991, 324, 1716-1725.
7. Giovanetti M., Machado M.A., Borrelli J.M. et al. Tissue necrosis: a side effect of sodium diclofenac: report of cases and discussion of the physiopathology. Rev.Hosp.Clin.Fac.Med. Sant Paulo, 1993, 48(1), 39-42.
8. Lima E.M., Oliveira A.G. Tissue tolerance of sodium diclofenac encapsulated in liposomes after intramuscular administration. Drug.Dev.Ind.Pharm., 2002, 28(6), 673-680.
9. Pillans P.I., O'Connor N. Tissue necrosis and necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. Ann. Pharmacother., 1995, 29(3), 264-266.
10. Rygnestad T., Kvam A.M. Streptococcal myositis and tissue necrosis with intramuscular administration of diclofenac (Voltaren). Acta Anaesthesiol.Scand., 1995, 39(8), 1128-1130.
11. Verfaillie G., Knape S., Corne L. A case of fatal necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. Eur. J. Emerg. Med., 2002; 9(3), 270-273

Поступила 17.03.03.