

Есть ли альтернатива внутримышечным инъекциям диклофенака для контролирования сильной боли? Результаты рандомизированного, контролируемого частично слепого исследования ФОРСАЖ

Каратеев А.Е.¹, Погожева Е.Ю.¹, Филатова Е.С.¹, Лиля А.М.^{1,2}, Амирджанова В.Н.¹, Нестеренко В.А.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия. ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия. ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А ²125993, Москва, Баррикадная ул., 2/1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia ² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, MoH, Moscow, Russia. ¹34A Kashirskoe Shosse, Moscow 115522 ²2/1 Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Contacts: Andrey Karateev; aekarat@yandex.ru

Поступила 13.04.2020

Диклофенак калия саше (ДКС) — новая быстрорастворимая форма диклофенака, обладающая высоким анальгетическим потенциалом.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность ДКС и в/м инъекций диклофенака при острой интенсивной боли у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материал и методы. Исследуемую группу составили 30 больных РЗ, 53,3% женщин и 46,7% мужчин, средний возраст $41,8 \pm 10,7$ лет, с выраженной острой болью (≥ 7 см по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 0–10 см). После подписания информированного согласия пациенты рандомизированно вошли в две группы: в группе 1 был назначен ДКС 50 мг 3 раза в день, во группе 2 — диклофенак 75 мг в/м 2 раза в день. Первое введение препаратов было проведено в «слепом» режиме: больные группы 1, кроме раствора ДКС, получили в/м инъекцию плацебо (ПЛ), больные группы 2, кроме в/м диклофенака, — ПЛ перорального препарата. Курс лечения составил 3 дня. Анальгетический эффект оценивался через 15, 30, 60, 120, 180 мин после первого назначения, затем 3 раза в день и на утро 4-го дня. Так же была проведена оценка динамики биомаркеров в сыворотке крови: СРБ, ИЛ-6 и субстанции Р (суб Р).

Результаты. В группе 1 снижение боли отмечалось уже через 15 мин — с $8,1 \pm 0,8$ до $5,7 \pm 1,7$ см ВАШ ($p=0,012$), в дальнейшем эффект терапии нарастал. В группе 2 достоверное снижение выраженности боли отмечалось через 1 ч после начала лечения — с $7,6 \pm 0,7$ до $4,5 \pm 1,9$ см ВАШ ($p=0,04$). Через 15 и 30 мин анальгетический эффект оказался более значимым в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p=0,019$; $p=0,037$). Начиная с 3-го часа после начала лечения статистически значимого различия по уровню боли между исследуемыми группами уже не наблюдалось. К утру 4-го дня уменьшение боли по сравнению с исходным уровнем составило в группе 1 — $4,5 \pm 2,6$, в группе 2 — $3,6 \pm 1,4$ см ВАШ ($p=0,545$). Снижение выраженности функциональных нарушений составило $3,7 \pm 1,9$ и $3,3 \pm 1,3$ см ВАШ соответственно ($p=0,837$). Число больных, оценивших результат терапии как «хороший» и «отличный», составило в группе 1 — 77,0%, в группе 2 — 61,5% ($p=0,302$). Не было выявлено корреляции между изменениями интенсивности боли и динамикой концентрации СРБ, ИЛ6 и суб. Р. В группе 1 были отмечены 3 случая диспепсии, в двух случаях ставшие причиной отмены терапии. В группе 2 также были отмечены 2 случая диспепсии, ставшие причиной отмены лечения, а также один случай артериальной гипертензии и развития язвы желудка.

Заключение. ДКС не уступает по выраженности обезболивающего эффекта и быстроте действия в/м инъекциям диклофенака. Число нежелательных лекарственных реакций при использовании ДКС ниже, чем на фоне в/м инъекций диклофенака.

Ключевые слова: острая боль, диклофенак калия саше, внутримышечные инъекции диклофенака.

Для ссылки: Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С. и др. Есть ли альтернатива внутримышечным инъекциям диклофенака для купирования сильной боли? Результаты рандомизированного, контролируемого частично слепого исследования ФОРСАЖ. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 387–394.

IS THERE AN ALTERNATIVE TO DICLOFENAC I/M INJECTIONS FOR RAPID RELIEF OF SEVERE PAIN? RESULTS OF RANDOMIZED CONTROLLED AND PARTIALLY BLIND FORSAGE STUDY

Karateev A.E.¹, Pogozheva E.Yu.¹, Filatova E.S.¹, Lila A.M.^{1,2}, Amirdjanova V.N.¹, Nesterenko V.A.¹

Diclofenac Potassium sachets (DPS) is a new faster-absorption and rapid onset of pain relief drug dosage form of Diclofenac with high analgesic potential.

Objective. To assess efficacy and safety of Diclofenac sachets and intramuscular injections in relieving acute pain in patients with rheumatic diseases (RDs).

Materials and methods: The study group included 30 RD patients, 53.3% females and 46.7% males, mean age 41.8 ± 10.7 years, with severe acute pain (≥ 7 cm VAS pain rating, VAS 0–10 cm). After signing informed consent patients were randomized into DPS 50 mg t.i.d. and Diclofenac 75 mg i/m b.i.d. The first administration of Diclofenac was blind, i.e., patients from both groups were also administered placebo — either placebo injection in Group 1 randomized to sachet or placebo sachet in Group 2. The study lasted for 3 days. Level of analgesia was assessed in 15, 30, 60, 120, 180 minutes after the first administration, then three times a day during two following days and in the morning on day 4. Serum levels of CRP, IL-6 and P substance biomarkers were also monitored.

Results. Pain relief in Group 1 was documented already in 15 min after administration — from 8.1 ± 0.8 to 5.7 ± 1.7 cm VAS ($p=0.012$), with continuing increase of analgesic effect thereafter. Group 2 demonstrated significant pain relief in

1 hour after Diclofenac administration – from 7.6 ± 0.7 to 4.5 ± 1.9 cm VAS ($p=0.04$). Based on obtained data analgesic effect was more powerful in Group 1 vs Group 2 in 15 and 30 minutes after drug administration ($p=0.019$; $p=0.037$). Starting from the 3rd hour post-administration there was no statistically significant difference in pain intensity between the two groups. Final assessment in the morning on day 4 showed significant pain reduction by 4.5 ± 2.6 cm VAS in Group 1 vs baseline, and by 3.6 ± 1.4 cm VAS in Group 2 ($p=0.545$). Functional improvement in both groups reached 3.7 ± 1.9 and 3.3 ± 1.3 cm VAS, respectively ($p=0.837$). The results were rated as “good” and “excellent” by 77.0% in Group 1, and 61.5% – in Group 2 ($p=0.302$). No correlation between decreasing pain intensity and fluctuating CRP, IL-6, and substance P concentrations was established. Three patients from Group 1 reported new-onset dyspepsia, resulting in discontinuation of treatment in 2 of them. Similarly, 2 discontinuations occurred in 2 patients with new-onset dyspepsia in Group 2, plus one additional withdrawal due to gastric ulcer and elevated blood pressure.

Conclusion. DPS is not inferior to i/m Diclofenac injections in terms of analgesic potential and rapid onset of pain relief. Oral intake is associated with fewer adverse reactions compared to i/m injections.

Key words: acute pain, Diclofenac Potassium sachets, intramuscular Diclofenac injections, efficacy, safety

For reference: Karateev A.E., Pogozeva E.Yu., Filatova E.S. и др. Is there an alternative to Diclofenac i/m injections for rapid relief of severe pain?

Results of randomized controlled and partially blind FORSAJE study. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and

Practice. 2020; 58(4): 387–394 (In Russ.)

doi: 10.47360/1995-4484-2020-387-394

Острая боль, вызванная воспалением или повреждением тканей, — основное и наиболее тягостное проявление скелетно-мышечных заболеваний и травм. Острая боль вызывает системную реакцию организма, связанную с физическим и психологическим дистрессом и сопровождающуюся активацией вегетативной нервной системы, гиперпродукцией гормонов и биологически активных субстанций (кортизол, катехоламины, цитокины и др.), а также возбуждением центральной нервной системы. Это приводит к неблагоприятным гемодинамическим реакциям (артериальная гипертензия, тахикардия), протромботическим сдвигам в свертывающей системе крови, развитию тревожности или, напротив, депрессивного состояния. Поэтому острая боль не только вызывает страдания и снижение качества жизни, но и представляет серьезную угрозу здоровью, способствуя развитию висцеральных осложнений и прогрессированию коморбидных заболеваний [1–4]. Большое медицинское и социальное значение рационального обезболивания подчеркивается в декларации Всемирной организации здравоохранения, опубликованной в 2014 г.: «Облегчать боль и страдания — этический долг медицинских работников» («ethical duty of health care professionals to alleviate pain and suffering») [5]. Поэтому важной задачей любого врача, который занимается лечением пациента, испытывающего острую интенсивную боль, становится ее быстрое и максимально полное устранение. Основную позицию среди лекарственных средств, используемых для ургентного обезболивания, занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При этом многие врачи предпочитают использовать для лечения острой/подострой боли парентеральные формы этих лекарств, наиболее часто внутримышечное (в/м) введение, считая, что это позволит добиться более быстрого клинического результата [1, 6].

Одним из наиболее популярных НПВП для в/м инъекций является диклофенак. Это проверенный временем препарат с хорошим анальгетическим и противовоспалительным потенциалом, эффективный как при острой, так и хронической боли. Однако в/м инъекции этого препарата могут вызывать серьезные локальные осложнения — инфицирование с формированием абсцессов, некроз подкожной клетчатки (синдром Николау), повреждение мышц и нервов. Хотя эти осложнения возникают достаточно редко (0,02%–0,05%), тем не менее они представляют реальную угрозу здоровью и жизни пациентов, что вызывает большое беспокойство практикующих врачей и организаторов медицины [7–11]. Поэтому несомненный интерес представляет появление новых пероральных форм диклофенака, обладающих быстроедействием, сопоставимым с в/м инъекциями этого препарата. Так, в клиническую

практику нашей страны вошло новое лекарственное средство — диклофенак калия саше (ДКС) для приготовления раствора, фармакологические свойства которого обеспечивают начало анальгетического эффекта уже через 10 мин после перорального приема [12]. До настоящего времени в нашей стране не проводилось сравнение эффективности ДКС и в/м инъекций диклофенака.

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность ДКС и в/м инъекций диклофенака для лечения острой интенсивной скелетно-мышечной боли.

Материал и методы

В рандомизированное, контролируемое исследование ФОРСАЖ (Форсированное Обезболивание: Ритм Снижения Активных Жалоб) были включены 30 пациентов с ревматическими заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, которые соответствовали следующим критериям включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Ревматическое заболевание: остеоартрит (ОА), спондилоартрит (СпА), ревматоидный артрит (РА), неспецифическая боль в спине (НБС).
3. Появление или усиление скелетно-мышечной боли в течение последних 1–7 дней.
4. Выраженность боли ≥ 7 см по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 см — нет боли, 10 см — максимальная боль, которую можно себе представить.
5. Наличие выраженных ограничений функции, связанных с болью (≥ 5 см по 10-сантиметровой ВАШ, где 0 см — нет ограничений, 10 см — невозможность двигаться из-за боли).

Критериями исключения были противопоказания или ограничения для использования НПВП (наличие клинически выраженных заболеваний сердечно-сосудистой системы, высокий риск кардиоваскулярных осложнений (SCORE >4), эрозивно-язвенных изменений ЖКТ и др.), в соответствии с российскими рекомендациями по рациональному использованию НПВП [10].

Клиническая характеристика группы представлена в табл. 1. Число мужчин и женщин было примерно одинаковым, преобладали пациенты молодого и среднего возраста, страдающие спондилоартритами (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты были последовательно через одного включены в 2 исследуемые группы по 15 человек (1 и 2). Пациенты

группы 1 получали ДКС (Диалрапид) 50 мг в виде раствора в 100–150 мл воды 3 раза в день; пациенты группы 2 получали диклофенак в виде в/м инъекций 3 мл (75 мг) 2 раза в день.

Для обеспечения «слепой» оценки результата применения первой дозы препарата пациентам группы 1 после принятия раствора ДКС была проведена инъекция плацебо (3 мл физиологического раствора), пациенты группы 2 перорально приняли плацебо (тоник без газа), а затем им было проведено в/м введение диклофенака. Все последующие приемы или в/м инъекции препаратов проводились без использования плацебо (открытая фаза). Курс лечения продолжался в течение 3 дней.

Результаты лечения оценивались через 15, 30, 60, 120 и 180 мин после первого приема/инъекции препаратов, в дальнейшем — 3 раза в сутки (в 09:00, 15:00 и 21:00). Последняя оценка состояния пациентов проводилась в 09:00 на 4-й день.

Основным критерием оценки эффективности препаратов являлась динамика боли по ВАШ 0–10 см. Дополнительными критериями оценки была динамика функциональных нарушений по ВАШ 0–10 см, а также мнение пациентов о результатах лечения на 4-й день наблюдения (шкала 0–5 баллов, где 0 — отсутствие эффекта, 5 — превосходный эффект).

Учитывались все нежелательные лекарственные реакции (НЛР), возникшие на фоне проводимой терапии. Мы также провели анализ влияния терапии на показатели гемодинамики — артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Также была проведена оценка концентрации трех биомаркеров (до и после лечения): С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина (ИЛ) 6 и субстанции Р (суб. Р) в сыворотке крови. СРБ определялся методом нефелометрии, ИЛ6 и суб Р — иммуноферментным анализом с использованием реагентов Cloud-Clone Corp. (США). Образцы крови для получения сыворотки забирались утром первого дня исследования (до приема препаратов) и утром 4-го дня. Для сравнения уровня биомаркеров у пациентов и здоровых лиц были получены образцы крови у 8 добровольцев, соответствующих пациентам по возрасту и полу и не имевших хронических заболеваний.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 8 от 21 марта 2019 г.).

Информация из исследовательских карт была использована для создания единой компьютерной базы данных и последующего статистического анализа. Математическая обработка данных приводилась с помощью программы SPSS 17.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей, качественные параметры — в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений применялся критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна–Уитни для независимых выборок, качественных параметров — точный тест Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группе 1 статистически значимое уменьшение интенсивности боли отмечалось уже через 15 мин после начала лечения: с $8,1 \pm 0,8$ до $5,7 \pm 1,7$ см ВАШ ($p=0,012$), в дальнейшем эффект терапии нарастал (рис. 1 а). В группе 2 статистически значимое снижение выраженности

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы (N=30)

Параметры	Значение
Пол Ж: М, %	53,3:46,7
Возраст, лет	$41,8 \pm 10,7$
ИМТ, кг/м ²	$25,9 \pm 4,1$
ИМТ ≥ 30 , %	14,3
Диагнозы, %:	
Спондилоартриты	65,5
Ревматоидный артрит	24,1
Остеоартрит	3,4
Неспецифическая боль в спине	6,9
ФАКТОРЫ РИСКА	
ЖКТ:	
Язвенный анамнез	3,4
Диспепсия	44,8
Прием глюкокортикоидов	37,9
ССС:	
SCORE 1–4	13,8
Артериальная гипертензия	13,8
Сахарный диабет 2 типа	3,4
Курение, %	27,6

болевых ощущений было зафиксировано лишь через 1 ч после начала лечения: с $7,6 \pm 0,7$ до $4,5 \pm 1,9$ см ВАШ ($p=0,04$). Через 15 и 30 мин анальгетический эффект оказался более значимым в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p=0,019$; $p=0,037$). Начиная с 3-го часа после начала лечения статистически значимого различия по уровню боли между исследуемыми группами уже не наблюдалось, за исключением ее интенсивности при оценке в 21:00 первого дня

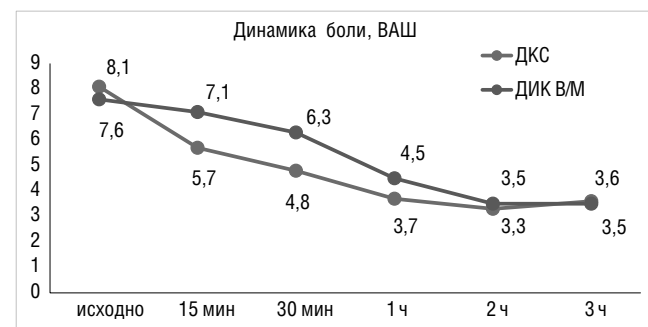


Рис. 1а. Динамика интенсивности боли в покое (первые 3 ч после начала лечения)

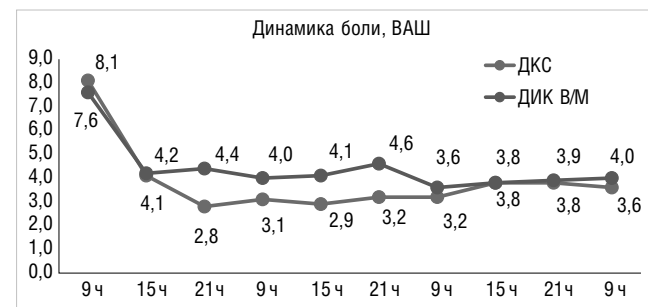


Рис. 1б. Динамика интенсивности боли в покое (с утра первого дня до утра четвертого дня наблюдения)

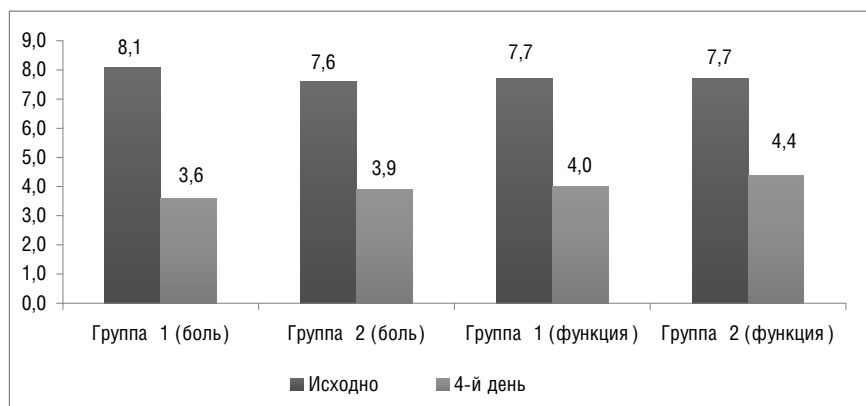


Рис. 2. Динамика боли в покое и функциональных нарушений на фоне лечения

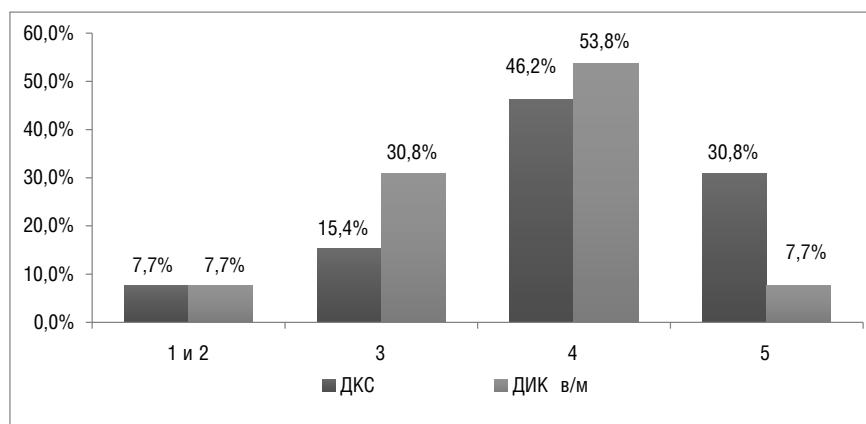


Рис. 3. Оценка эффекта терапии больными (шкала 1–5, где 1 – отсутствие эффекта или ухудшение, 5 – отличный эффект)

наблюдения, когда она составила в группе 1–2,8±1,5, в группе 2–4,4±1,4 см ВАШ ($p=0,019$) (рис. 1 б).

К моменту завершения периода наблюдения (09:00 утра 4-го дня) снижение интенсивности боли по сравнению с исходным уровнем составило в группе 1–4,5±2,6, в группе 2–3,6±1,4 см ВАШ ($p=0,545$). Снижение выраженности функциональных нарушений по сравнению с исходным уровнем составило на момент завершения исследования 3,7±1,9 и 3,3±1,3 см ВАШ соответственно ($p=0,837$) (рис. 2).

В группах 1 и 2 число пациентов с отсутствием улучшения (снижение интенсивности боли менее 20%) составило 15,3 и 7,7%, с уменьшением боли от 20 до 50% – 30,8 и 23,0%, с уменьшением боли ≥ 50 –53,9 и 69,3% соответственно ($p=0,650$). Число больных, оценивших результат терапии как «хороший» и «отличный», составило в группе 1–77,0%, в группе 2–61,5% ($p=0,302$) (рис. 3).

(выявлена при проведении эндоскопического исследования на 4-й день) и артериальная гипертензия (АГ) в одном случае. Мы оценили динамику гемодинамических показателей (АД и ЧСС) на фоне лечения в группах 1 и 2. За период наблюдения не было отмечено существенных изменений уровня этих показателей в обеих исследуемых группах, за исключением упомянутого выше эпизода артериальной гипертензии в группе 2 (рис. 4 а и 4 б).

Обсуждение

Согласно полученным данным, ДКС быстро и существенно снижал интенсивность боли. Через 3 дня на фоне применения данного препарата выраженность болевых ощущений уменьшилась в среднем на 55,6%, при этом улучшение $\geq 50\%$ от исходного уровня было достигнуто более чем у половины пациентов (53,9%). ДКС не уступал по своему анальгетическому потенциалу в/м инъекциям

Динамика лабораторных показателей (СРБ, ИЛ6 и суб Р) у пациентов группы 1 и 2 представлена в табл. 2.

Следует отметить, что исходный уровень СРБ был достоверно выше, а суб Р – достоверно ниже в обеих исследуемых группах по сравнению с контролем. Не было достоверного отличия уровня ИЛ-6 в исследуемых и контрольной группах. На фоне лечения отмечалась статистически значимая динамика только одного показателя – снижение уровня СРБ в группе 1 (с 12,1 до 5,6 мг/л, $p=0,009$). Различия в динамике остальных показателей – до и после лечения в каждой из исследуемой групп, а также между группами 1 и 2 – было статистически недостоверным. Не было выявлено корреляции между динамикой (Δ) выраженности боли (в общей группе) и изменениями уровня СРБ ($r=0,148$; $p=0,479$), ИЛ6 ($r=0,228$; $p=0,272$) и суб. Р ($r=-0,249$; $p=0,230$).

НЛР (диспепсия) отмечались у 3 пациентов (20%) на фоне приема ДКС, причем в двух случаях это осложнение стало причиной прерывания терапии. В группе больных, получавших диклофенак в/м, НР были отмечены у 4 пациентов (26,7%) – диспепсия в двух случаях (которая стала причиной прерывания лечения), гастралгия и развитие язвы желудка

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей

Показатель (Ме, 25; 75 перцентили)	Контроль	Группа 1		Группа 2		p
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
СРБ, мг/мл	1,56 [0,64; 3,97]	12,1 [1,9; 22,6]	5,6 [0,9; 15,5]	14,2 [4,1; 40,6]	12,3 [4,6; 59,6]	<0,05*, 0,106**
ИЛ6, пг/л	0,1 [0,1; 0,1]	0,2 [0,1–0,3]	0,2 [0,1; 0,4]	0,1 [0,1; 0,2]	0,1 [0,1; 0,2]	>0,05*, 0,071**
Суб Р, пг/л	42,3 [36,7; 47,3]	17,8 [5,9; 28,0]	20,2 [3,7; 45,7]	17,6 [13,8; 23,8]	17,4 [13,5; 31,8]	<0,05*, 0,978**

Примечание. * Достоверность отличия между исходными значениями показателей в группах 1 и 2 и контрольной группой. ** Достоверность отличия между значениями в группах 1 и 2 в конце исследования.

диклофенака. Более того, первый препарат демонстрировал более быстрый обезболивающий эффект, который отмечался уже через 15 мин после его перорального приема. Полученные нами данные подтверждают результаты ряда двойных слепых РКИ, показавших отсутствие различия в обезболивающем действии НПВП при пероральном и в/м введении [13–15]. В этом плане весьма наглядными представляются результаты РКИ М. Neighbor и К. Puntillo [16], которые сравнили действие кеторолака 60 мг в/м и ибупрофена 800 мг перорально у 119 пациентов с острой болью. В этой работе аналогично плану нашего исследования для обеспечения «слепой» оценки эффекта препаратов дополнительно использовали в группе кеторолака ПЛ перорального средства, а в группе ибупрофена – в/м введение физиологического раствора. Уменьшение боли отмечалось уже через 15 мин после начала лечения (в среднем с 7,0 до 6,1 см ВАШ), причем эффект обоих препаратов не отличался. Через 1 ч уровень боли в группе в/м кеторолака и перорального ибупрофена снизился до 4,6 и 4,7 см ВАШ соответственно. Важно отметить, что через 2 ч снижение боли до уровня <5 баллов ВАШ суммарно было отмечено у 60% больных в обоих исследуемых группах. В нашем исследовании результат был выше: через 2 ч средний уровень боли оказался меньше 3,5 см ВАШ как в группе ДКС (3,3±1,6), так и в группе в/м диклофенака (3,5±1,9).

Диклофенак является весьма эффективным анальгетическим препаратом, признанным «золотым стандартом» обезболивающей терапии [17, 18]. Доказательством этого служит исследование А. van Walsem и соавт. [19], которые провели метаанализ 176 РКИ длительностью от 6 до 12 нед (n=146,524). В исследовании диклофенак 100–150 мг/сут сравнивался с цефекоксибом 200 мг, напроксеном 1000 мг, ибупрофеном 2400 мг, эторикоксибом 60 мг, парацетамол 4000 мг и плацебо при ОА и РА. По основным параметрам эффективности, таким как динамика интенсивности болевых ощущений, общая оценка активности болезни пациентом и прерывание лечения из-за недостаточного «ответа» на препарат, диклофенак превосходил другие НПВП и парацетамол. Диклофенак калия, в отличие от натриевой соли этого вещества, имеет более высокую скорость абсорбции и обеспечивает максимально быстрый обезболивающий эффект. Это позволяет использовать диклофенак калия как средство для подавления острой интенсивной боли. Так, R. Moore и S. Derry [20] провели метаанализ 8 РКИ, в котором изучалась эффективность диклофенака калия при острой послеоперационной боли и дисменорее (n=1809). Индекс NNT (numbers needed to treat, число пациентов, которых необходимо

пролечить для достижения заданного отличия от плацебо) для снижения интенсивности боли ≥50% составило для диклофенака калия в дозе 50 мг 2,2 (95% ДИ 1,9–2,6). Это свидетельствует о высоком анальгетическом потенциале этого препарата.

ДКС представляет собой стабилизированное буфером саше – лекарственную форму, позволяющую добиться максимального повышения биодоступности и скорости всасывания активной субстанции. Экспериментальные исследования показали, что пиковая концентрация (C_{max}) диклофенака при пероральном приеме раствора ДКС достигается существенно быстрее (10 мин), чем при в/м введении этого препарата (20–30 мин) [21, 22]. Вероятно, этим объясняется более быстрое наступление обезболивающего действия ДКС по сравнению с в/м инъекциями диклофенака, отмеченное в настоящем исследовании. Подтверждением преимуществ ДКС стала, в частности, работа G. Gazal и K. Al-Samadani [23], которые сравнили эффект однократного приема быстро растворимого диклофенака калия 50 мг, ибупрофена 400 мг и парацетамола 1000 мг у 120 пациентов после стоматологических вмешательств. Исследуемые лекарства принимались

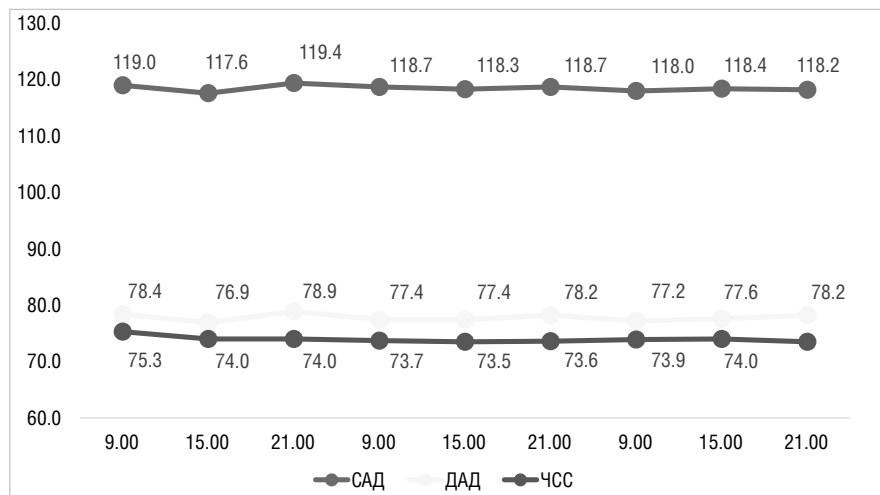


Рис. 4а. Гемодинамика у больных группы 1

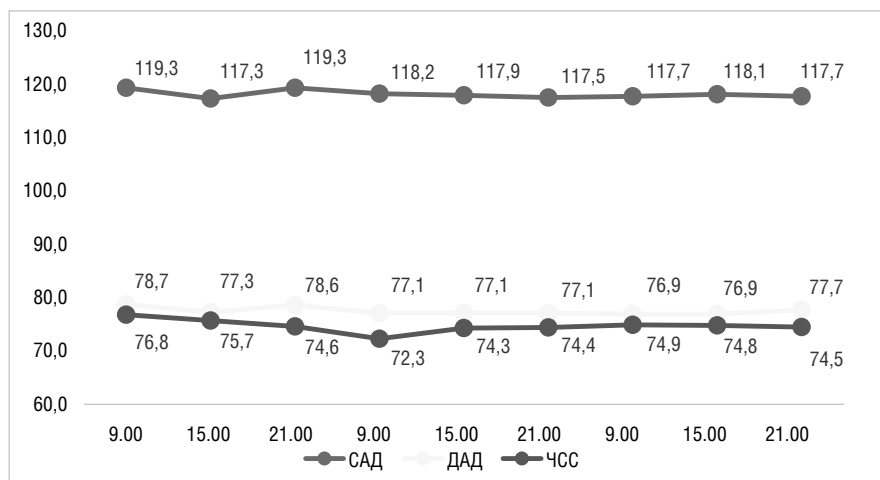


Рис. 4б. Гемодинамика у больных группы 2

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

пациентами за 15 мин до начала хирургических манипуляций, интенсивность болевых ощущений оценивалась через 2, 4 и 6 ч. Согласно полученным данным, снижение боли на фоне ДКС оказалось более выраженным по сравнению с действием парацетамола через 2, 4 и 6 ч ($p < 0,05$) и ибупрофена через 4 и 6 ч ($p < 0,05$).

Недавно мы провели оценку применения ДКС в реальной российской клинической практике (исследование ДРАЙВ). Участниками этого многоцентрового проекта стали 7300 больных ОА и НБС, испытывавших сильную боль (≥ 7 пунктов по числовой рейтинговой шкале 0–10). На фоне 3-дневного приема ДКС 3 раза в день снижение боли $\geq 50\%$ было зафиксировано у 58,7% пациентов. Важным результатом этого исследования стала оценка безопасности нового анальгетика. Так, у 12,1% пациентов возникла диспепсия, у 5,9% — артериальная гипертензия, у 0,9% — отеки. Но серьезных, угрожающих здоровью больных НЛР зафиксировано не было [24].

Одной из задач нашего исследования была оценка значения ряда лабораторных показателей — уровня СРБ, ИЛ-6 и суб Р как возможных биомаркеров интенсивности боли. Согласно литературным данным, концентрация этих субстанций коррелирует с выраженностью болевых ощущений при различных заболеваниях, а их динамика отражает эффективность анальгетической терапии [25–32]. К сожалению, полученные нами данные не подтвердили эти положения. Возможно, это связано с коротким периодом проведения исследования, а также тем, что большинство пациентов страдали спондилоартритами, при которых уровень исследуемых субстанций повышается вследствие системной воспалительной реакции. Вероятно, 3-дневного курса диклофенака недостаточно для достижения значимого противовоспалительного эффекта, что привело к отсутствию существенной динамики СРБ, ИЛ-6 и суб Р.

Частота НР в группах 1 и 2 была относительно невелика и в целом соответствовало спектру лекарственных осложнений, возникающих на фоне приема диклофенака. Важно отметить, что НР при использовании ДКС возникали не чаще, чем при в/м инъекциях диклофенака. Более того, у одного из пациентов группы 2 развилась язва желудка (серьезная НР), чего не наблюдалось в группе 1. Однако небольшое число наблюдений не позволяет говорить о значимости отличий в переносимости между ДКС и в/м диклофенаком. Мы не выявили неблагоприятного влияния ДКС и в/м диклофенака на гемодинамические показатели. За исключением одного случая, у пациентов обеих групп не отмечалось повышения АД или изменения ЧСС. Следует учесть, что включенные в исследование пациенты не имели высокого риска кардиоваскулярных заболеваний (это являлось критерием исключения), а также среди них было относительно немного лиц с АГ. Несомненно, что НПВП могут вызывать

ухудшение течения при уже имеющийся гипертонической болезни [6]. Риск дестабилизации АГ особенно велик у пациентов пожилого возраста, уже имеющих гипертоническую болезнь и получающих антигипертензивную терапию, эффективность которой НПВП могут в значительной мере снижать [33]. С другой стороны, частота развития АГ на фоне даже длительного приема НПВП не очень велика, особенно, если сравнивать ее с частотой АГ в популяции. Это, в частности, демонстрирует мета-анализ 8 РКИ ($n=4770$, средний возраст 53,6–62,2 лет), в которых сравнивалась эффективность и безопасность различных НПВП при длительности приема не менее 12 нед. Суммарная частота развития или дестабилизации АГ в этих исследованиях составила от 2,9% (напроксен 1000 мг/сут) до 6,6% (ибупрофен 2400 мг/сут). При использовании эторикоксиба АГ была отмечена с частотой от 4,0% (60 мг/сут) до 4,9% (120 мг/сут) [34]. Однако при кратковременном использовании НПВП у лиц относительно молодого возраста, не страдающих гипертонической болезнью, «прогипертензивное» действие этих препаратов практически не выражено. Так, К. Dilger и соавт. [35] оценили влияние целекоксиба 400 мг и диклофенака 150 мг/сут на динамику АД у 12 молодых (средний возраст 32 года) и 12 пожилых (средний возраст 68 лет) пациентов, не имевших артериальной гипертензии. Через 2 нед приема НПВП повышение САД составило у пожилых пациентов в среднем 2,1 и 4,8 мм рт.ст., при этом у молодых пациентов повышения АД отмечено не было. По данным серии РКИ, кратковременное использование НПВП для лечения острой боли не сопровождается значительным повышением АД. Более того, НПВП способны устранять неблагоприятные гемодинамические явления (такие как АГ или, напротив, гипотония, а также тахикардия), связанные с острой болью и болезненными медицинскими манипуляциями [36–41].

Таким образом, ДКС не уступает по своему обезболивающему потенциалу в/м инъекциям диклофенака. Более того, ДКС обеспечивает более быстрый анальгетический эффект и в целом лучше переносится, что позволяет рассматривать новый препарат как альтернативу инъекционным формам НПВП при лечении острой интенсивной боли.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–265. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>
- Rajan J, Behrends M. Acute Pain in Older Adults: Recommendations for Assessment and Treatment. *Anesthesiol Clin*. 2019;37(3):507–520. doi: 10.1016/j.anclin.2019.04.009
- Dizdarevic A, Farah F, Ding J et al. A Comprehensive Review of Analgesia and Pain Modalities in Hip Fracture Pathogenesis. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(10):72. doi: 10.1007/s11916-019-0814-9
- Nischal N, Arulraja E, Shaheen S. Pain Management for Orthopedic Injuries. *Emerg Med Clin North Am*. 2020;38(1):223–241. doi: 10.1016/j.emc.2019.09.013
- World Health Organization. Strengthening of palliative care as a component of integrated treatment throughout the life course. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014;28(2):130–4. doi: 10.3109/15360288.2014.911801
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1–29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
- Probst M, Kühn J-P, Modeß C, et al. Muscle Injury After Intramuscular Administration of Diclofenac: A Case Report Supported by Magnetic Resonance Imaging. *Drug Saf Case Rep*. 2017;4(1):7. doi: 10.1007/s40800-017-0049-9
- Tarloff D, Lamacraft G, Joubert G. The Prevalence of Skin Scars in Patients Previously Given Intramuscular Diclofenac Injections Attending the Pain Clinic at Universitas Academic Hospital, Bloemfontein, South Africa. *S Afr Med J*. 2017;107(2):101–105. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i2.12012
- Kadioglu H. Sciatic Nerve Injuries From Gluteal Intramuscular Injection According to Records of the High Health Council. *Turk Neurosurg*. 2018;28(3):474–478. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.19789-16.4
- Lardelli P, Lermi L, Milani G, et al. Nicolau Syndrome Caused by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Literature Review. *Int J Clin Pract*. 2020;e13567. doi: 10.1111/ijcp.13567
- Rotman-Pikielny P, Eyal Y-L, Shoenfeld Y. Pyomyositis or “infectiositis” --Staphylococcus Aureus Multiple Abscesses Following Intramuscular Injections. *Isr Med Assoc J*. 2003;5(4):295–6
- Каратеев АЕ. Эффективный контроль острой боли как важнейший элемент предупреждения ее перехода в хроническую: возможности применения нового препарата диклофенака калия. Эффективная фармакотерапия, 2019, 15 (4), 24–31
- Tramèr MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998; 42(1): 71–79
- Schwartz N, Turturro M, Istvan D, Larkin G. Patients' Perceptions of Route of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Administration and Its Effect on Analgesia. *Acad Emerg Med*. 2000; 7(8):857–61. doi: 10.1111/j.1553-2712.2000.tb02061.x
- Braaten K, Hurwitz S, Fortin J, Goldberg A. Intramuscular Ketorolac Versus Oral Ibuprofen for Pain Relief in First-Trimester Surgical Abortion: A Randomized Clinical Trial. *Contraception*. 2014; 89(2):116–21. doi: 10.1016/j.contraception.2013.10.009
- Neighbor M, Puntillo K. Intramuscular Ketorolac vs Oral Ibuprofen in Emergency Department Patients With Acute Pain. *Acad Emerg Med*. 1998;5(2):118–22. doi: 10.1111/j.1553-2712.1998.tb02595.x
- Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(1):163–78. doi: 10.1185/03007995.2011.649848
- da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 21;387(10033):2093–105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2
- van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:66. doi: 10.1186/s13075-015-0554-0
- Moore RA, Derry S. Diclofenac Potassium in Acute Postoperative Pain and Dysmenorrhea: Results from Comprehensive Clinical Trial Reports. *Pain Res Manag*. 2018;2018:9493413. doi: 10.1155/2018/9493413
- Marzo A, Dal Bo L, Verga F, et al. Pharmacokinetics of diclofenac after oral administration of its potassium salt in sachet and tablet formulations. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(1):43–47
- Reiner V, Reiner A, Reiner G, Conti M. Increased absorption rate of diclofenac from fast acting formulations containing its potassium salt. *Arzneimittelforschung*. 2001; 51(11):885–90.
- Gazal G, Al-Samadani KH. Comparison of paracetamol, ibuprofen, and diclofenac potassium for pain relief following dental extractions and deep cavity preparations. *Saudi Med J*. 2017; 38(3):284–291. doi: 10.15537/smj.2017.3.16023
- Каратеев АЕ, Погочева ЕЮ, Лиля АМ и др. Ретроспективное наблюдательное исследование ДРАЙВ (Действенная и Рациональная Анальгезия: Выбор). РМЖ. 2019; 9: 62–66.
- Zieglgänsberger W. Substance P and Pain Chronicity. *Cell Tissue Res*. 2019; 375(1):227–241. doi: 10.1007/s00441-018-2922-y
- Singh J, Noorbaloochi S., Knutson S. Cytokine and Neuropeptide Levels Are Associated With Pain Relief in Patients With Chronically Painful Total Knee Arthroplasty: A Pilot Study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):17. doi: 10.1186/s12891-016-1375-2
- Mohammed N, Allam H, Elghoroury E, et al. Evaluation of Serum Beta-Endorphin and Substance P in Knee Osteoarthritis Patients Treated by Laser Acupuncture. *J Complement Integr Med*. 2018; 15(2). [j/jcim.2018.15.issue-2/jcim-2017-0010/jcim-2017-0010.xml](https://doi.org/10.1515/jcim-2017-0010/jcim-2017-0010.xml). doi: 10.1515/jcim-2017-0010
- Bianchi M, Brogini M, Balzarini P, et al. Effects of Nimesulide on Pain and on Synovial Fluid Concentrations of Substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in Patients With Knee Osteoarthritis: Comparison With Celecoxib. *Int J Clin Pract*. 2007 ;61(8):1270–7. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x
- Miller G, Nicklas B, Loeser R. Inflammatory Biomarkers and Physical Function in Older, Obese Adults With Knee Pain and Self-Reported Osteoarthritis After Intensive Weight-Loss Therapy. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(4):644–51. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01636.x
- Esme H, Kesli R, Apiliogullari B, et al. Effects of Flurbiprofen on CRP, TNF- α , IL-6, and Postoperative Pain of Thoracotomy. *Int J Med Sci*. 2011; 8(3):216–21. doi: 10.7150/ijms.8.216
- Phillips T, Childs A, Dreon D, et al. A Dietary Supplement Attenuates IL-6 and CRP After Eccentric Exercise in Untrained Males. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(12):2032–7. doi: 10.1249/01.MSS.0000099112.32342.10
- Thudium C, Löfvall H, Karsdal M, et al. Protein Biomarkers Associated With Pain Mechanisms in Osteoarthritis. *J Proteomics*. 2019;190:55–66. doi: 10.1016/j.jprot.2018.04.030

33. Каратеев АЕ. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. Современная ревматология. 2018;12(2):64-72 [Karateev AE. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of the problem. Modern Rheumatology Journal. 2018;12(2):64-72. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-64-72>
34. Curtis S, Ng J, Yu Q, et al. Renal Effects of Etoricoxib and Comparator Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Controlled Clinical Trials. Clin Ther. 2004;26(1):70-83. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90007-0
35. Dilger K, Herrlinger C, Peters J, et al. Effects of Celecoxib and Diclofenac on Blood Pressure, Renal Function, and Vasoactive Prostanoids in Young and Elderly Subjects. J Clin Pharmacol. 2002;42(9):985-94
36. Camu F, Overberge L, Bullingham R, Lloyd J. Hemodynamic Effects of Two Intravenous Doses of Ketorolac Tromethamine Compared With Morphine. Pharmacotherapy. 1990;10 (6) (Pt 2): 122S-126S
37. Davy K, Herbert W, Williams J. Effect of Indomethacin on the Pressor Responses to Sustained Isometric Contraction in Humans. J Appl Physiol. 1993;75(1):273-8. doi: 10.1152/jappl.1993.75.1.273
38. Riad W, Moussa A. Lornoxicam Attenuates the Haemodynamic Responses to Laryngoscopy and Tracheal Intubation in the Elderly. Eur J Anaesthesiol. 2008;25(9):732-6. doi: 10.1017/S0265021508004286
39. Stefanoni G, Saccomanno F, Scaricabarozzi I, et al. Clinical Efficacy of Nimesulide Compared to Diclofenac Sodium in the Prevention and Treatment of Postoperative Pain-Inflammation Symptomatology. Minerva Chir. 1990;45(23-24):1469-1475
40. Weiss Y, Chenard A, Kermadec J, Tertrain F, Abiteboul M. Maintenance of Blood Pressure Control in Elderly Hypertensives on Ketoprofen. Scand J Rheumatol Suppl. 1991;91:37-44. doi: 10.3109/03009749109096949
41. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? Drugs Aging. 2019;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660

Каратеев АЕ. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>.

Погожева Е.Ю. *ORCID*

Филатова Е.С. *ORCID*

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Амирджанова В.Н. *ORCID*

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>