

Применение препаратов Диклоберл и Дексалгин в терапии синдрома хронической тазовой боли у пациентов с хроническим калькулезным простатитом

В.Г. Мигов

Украинский институт сексологии и андрологии, г. Киев

В статье представлены механизмы возникновения болевых ощущений как острого, так и хронического характера, классификация боли и видов воспаления предстательной железы, данные о медиаторах воспаления, а также определение боли. Подробно рассмотрен механизм действия препаратов Дексалгин и Диклоберл как основного звена в купировании острых и хронических болевых синдромов.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли, хронический калькулезный простатит, ноцицептивная система, альгогены, декскетопрофена трометамол, диклофенак натрия, медиаторы воспаления, нестероидные противовоспалительные препараты.

Простатит – заболевание, часто встречающееся в практике как урологов и андрологов, так и врачей других специальностей. В США насчитывается более 2 млн обращений в год в поликлиники по поводу жалоб, связанных с этим заболеванием. Более того, простатит – это наиболее частый урологический диагноз среди молодых мужчин (до 50 лет) и третий по частоте диагноз среди мужчин старше 50 лет, так как аденома и рак предстательной железы (ПЖ) более распространены в этом возрасте.

В Украине заболеваемость простатитом составляет около 19% мужского населения от 20 до 60 лет. Основные факторы возникновения простатита: инфекционные поражения урогенитального тракта и патологические процессы в ПЖ вследствие гормональных и иммунных сдвигов в организме мужчины, нарушения васкуляризации и иннервации железы. В последнее время данное заболевание, к сожалению, все чаще встречается у лиц молодого и среднего возраста (85%), как правило, перенесших трихомонадную, гонококковую, хламидийную и другие инфекции, передающиеся половым путем. Для простатита характерно длительное и упорное течение с частыми рецидивами.

По данным Института урологии НАМН Украины консультации по поводу хронического простатита (ХП) составляют не менее трети всех посещений поликлиники.

Раньше считалось, что простатит – болезнь молодых, однако собранные эпидемиологические данные свидетельствуют, что он встречается у людей всех возрастных групп.

На сегодняшний день принято классифицировать простатит согласно рекомендациям NIH. В этой классификации выделены 4 категории простатита.

Категория I – острый бактериальный простатит. Это состояние, при котором отмечается острая общая инфекция ПЖ. Оно включает инфекции нижних мочевыводящих путей и больной находится в тяжелом состоянии, вплоть до сепсиса. При исследовании простатического отделяемого определяется ее гнойный характер (клетки воспаления при микроскопическом исследовании) с выявлением микробов в

бактериологическом анализе в основном грамотрицательных бактерий. При физикальном исследовании ПЖ увеличена и очень болезненна при пальпации. Это состояние может осложниться образованием абсцесса ПЖ или острой задержкой мочеиспускания.

Категория II – хронический бактериальный простатит. В этом состоянии больной жалуется на боль в области таза без повышения температуры тела. ПЖ чувствительна, может быть болезненна при пальпации, но меньше, чем в категории I. Больной не в септическом состоянии и бактериологический анализ мочи может быть стерильным. При исследовании простатического отделяемого определяется рост микробов (грамотрицательные бактерии). У этих больных часто имеют место рецидивы инфекций мочевыводящих путей.

Категория III – CPPS – синдром хронической тазовой боли (СХТБ). Эта категория подразделяется на две группы:

1) СХТБ воспалительного происхождения (ША) – характерны жалобы на хроническую тазовую боль и сопутствующие симптомы, со стерильной мочой и простатическим отделяемым, однако в простатическом отделяемом и/или в семенной жидкости обнаруживают скопления воспалительных клеток.

2) СХТБ невоспалительного происхождения (ШВ) – симптомы, как при категории ША, но без единого лабораторного признака инфекции или воспаления.

Категория IV – бессимптомный воспалительный простатит. У больного нет симптомов болезни, но в простатическом отделяемом или в ткани ПЖ, биопсия которой была взята по другому поводу, имеются признаки инфекции или воспаления.

Несмотря на существующие методы и схемы лечения простатита, мы имеем неутешительную статистику: у 90% больных диагностируется хроническая форма и только у 5–7% – острая, которая хорошо поддается лечению и соответственно имеет меньше последствий. Одни из самых частых осложнений ХП – хронический калькулезный простатит (ХКП) и синдром хронической тазовой боли (СХТБ). Возможность развития этой патологии врачи часто недооценивают, этиопатогенетическую терапию, как правило, не проводят, что еще больше усугубляет течение заболевания.

Следует отметить, что традиционные методы лечения, применяемые при ХКП и СХТБ, малоэффективны, а массаж ПЖ категорически противопоказан. ХКП требует проведения поэтапного комплексного лечения, имеющего ряд особенностей, о чем следует знать не только врачу, но и пациенту.

Согласно определению Европейской Ассоциации Урологов, «хроническая тазовая боль» – незлокачественная боль, которую испытывает мужчина или женщина в структурах, расположенных в полости таза, в случае, когда документально подтвержденная ноцицептивная боль становится хронической, т.е. должна быть постоянной или периодически повторяющейся в течение не менее 6 мес. Если документально

подтверждены механизмы неострой боли, тогда ее можно считать хронической, независимо от промежутка времени. СХТБ – наличие постоянной или периодически повторяющейся эпизодической тазовой боли, связанной с симптомами, свидетельствующими о дисфункции нижнего мочевого тракта, нарушении половой функции, кишечной или гинекологической дисфункции. Наличие инфекционного заболевания или какой-либо другой очевидной патологии не подтверждено (International Continence Society, 2002).

Возникнув на заре человечества, проблема боли продолжает оставаться «вещью в себе», познать которую современной медицине никак не удается. Многочисленные ее достижения, свидетелями которых мы являемся последние несколько десятилетий, почему-то совершенно не отразились на прогрессе в этой области знаний. И это несмотря на то, что противоболевые мероприятия всегда были и продолжают оставаться приоритетными практически в любом лечебном процессе.

Боль является настолько важным и значимым ощущением, что по мере филогенетического развития и усовершенствования видов из относительно простого чувства, возникающего в ответ на повреждение, она трансформировалась в сложнейшую многокомпонентную систему, включающую обменные, структурные, физиологические и психологические процессы. Помимо морфо-функциональной характеристики, которая сама по себе представляется довольно сложной, в литературе нередко встречаются указания на неоднородность боли, ее сложный по субъективному восприятию характер, что, вероятно, также является отражением ее эволюционного развития.

Так что же такое боль? Группа экспертов Международной Ассоциации по изучению боли выработала следующее определение: «Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». Данное определение основывается на длительном клиническом и психофизиологическом опыте по изучению феномена боли и свидетельствует о том, что ощущение боли может возникать не только при повреждении ткани или в условиях риска ее повреждения, но даже при отсутствии какого-либо повреждения. В последнем случае определяющим в механизме возникновения боли является психоэмоциональный фон человека (наличие депрессии, истерии или психоза). Иными словами, интерпретация человеком болевого ощущения, его эмоциональная реакция и поведение могут не коррелировать с тяжестью повреждения.

Современные представления о многоуровневой иерархически организованной ноцицептивной системе отвергают бытовавшее мнение о «болевым центре» как конкретной хорошо локализованной морфологической структуре. Это утверждение основывается также на многочисленных клинических наблюдениях, свидетельствующих о том, что нейрохирургическое повреждение какой-либо из ноцицептивных структур не устраняет ее функцию, а только ослабляет.

Периферические терминалы ноцицептивных афферентов могут быть активированы механическими, термическими и химическими стимулами. Возбудимость ноцицепторов также зависит от биохимического состава окружающей их тканей. Известно, что при повреждении тканей начинается синтез метаболитов арахидоновой кислоты, активируется система брадикинина, которая через эндотелиальные клетки, фибробласты, тучные клетки, макрофаги, нейтрофильные гранулоциты, терминалы симпатических постганглионарных волокон, терминалы С-афферентов инициирует выделение биологически активных веществ, обладающих альгогенным действием (Dray A., Urban L., 1996; Cesare P., McNaughton P., 1997; Wood J. N., Docherty R., 1997). В настоящее время насчитывается более 20 эндогенных альгогенов.

К ним относятся тканевые альгогены, выделяющиеся во внеклеточную среду при повреждении мембран тучных клеток (гистамин), тромбоцитов (серотонин, АТФ), нейтрофильных гранулоцитов (лейкотриены), макрофагов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли – ФНО), эндотелия (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, эндотелины, простагландины, оксид азота). В другую группу входят альгогены, циркулирующие в плазме крови (брадикинин, каллидин), и альгогены, секретирующиеся из нервных окончаний С-афферентов (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин генеродственный пептид). Среди альгогенов, выделяющихся вследствие повреждения, наибольшее значение в активации и сенситизации ноцицепторов принадлежит брадикинину, простагландинам, серотонину, гистамину, K^+ и H^+ . Брадикинин, находящийся в плазме крови в области повреждения, не только самостоятельно может активировать ноцицептивные рецепторы, но и индуцирует в клетках образование из арахидоновой кислоты других медиаторов воспаления – простагландинов и лейкотриенов. В свою очередь выделенные вещества, обладая выраженным самостоятельным альгогенным действием, потенцируют способность гистамина, серотонина и брадикинина сенситизировать ноцицепторы. Вслед за этим из немиелинизированных С-афферентов происходит секреция тахикининов (субстанции Р и нейрокина А), которые, увеличивая сосудистую проницаемость, еще больше повышают локальную концентрацию медиаторов воспаления.

В большинстве случаев альгогены реализуют свое возбуждающее действие на ноцицепторы посредством их взаимодействия с соответствующими мембранными рецепторами. Благодаря достижениям молекулярной биологии (Coggeshall pl. E., Carlton S.M., 1997; Wood J.N., Akopian A.N., Cesare P. et al., 2000) в настоящее время на мембране ноцицепторов идентифицированы рецепторы к брадикинину (V_1 и V_2), серотонину ($5HT_{1B}$, $5HT_{2A}$, $5HT_3$ и $5HT_4$), простагландинам (EP), АТФ ($P2X_3$), капсаицину (ванилоидные рецепторы, или VR-1), ноцицептину (ORL-1). Обнаружены также протончувствительные катионные каналы (ASIC), увеличивающие проницаемость ионов через мембрану при снижении pH. Установлена важная роль тетродотоксин-устойчивых натриевых каналов (SNS, PN-3, NAN) в регуляции порога болевой чувствительности. Доказано, что ванилоидные рецепторы активируются температурными стимулами и реагируют на снижение pH среды. Рецепторы к простагландинам существенным образом модулируют интенсивность ионного тока через тетродотоксин-устойчивые Na-каналы. Активация ORL-1 рецепторов способствует выделению из периферических С-терминалей субстанции Р.

Формирование генераторного потенциала в ноцицепторах происходит либо в результате взаимодействия альгогенов с соответствующими мембранными рецепторами, либо вследствие открытия ионных каналов после прямой активации механочувствительных рецепторов механическими стимулами или VR-1-рецепторов термическим раздражением. Несмотря на многообразие рецепторов, расположенных на мембране ноцицептивных афферентов, их можно подразделить на две большие группы – ионотропные (быстродействующие) и метаболитропные (медленнодействующие) рецепторы. Данное деление основывается на принципах, работы рецепторов и скорости проведения сигнала (Ашмарин И.П., Стукалов П.В., 1996). Ионотропные рецепторы связаны с ионным каналом, который открывается при контакте с рецептором медиатора или модулятора, механического или термического сигнала. Метаболитропные рецепторы при взаимодействии с медиатором часто (но не всегда) посредством G-белков активируют синтез вторичных мессенджеров – универсальных внутриклеточных регуляторов (циклические нуклеотиды, диацилглицерин, инозитолтрифосфат, ионы Ca^{2+} , кальмодулин), которые могут менять возбудимость но-

цицептивной терминали, а также метаболическую и генетическую программу ноцицепторов.

В ЦНС насчитывают более 30 нейрохимических соединений, участвующих в возбуждении ноцицептивных нейронов (Dickenson A.H., Besson J.-M, 1997; Wilcox G.L., 1999). Среди многочисленной группы нейромедиаторов, нейрогормонов и нейромодуляторов, опосредующих проведение ноцицептивных сигналов, встречаются как простые молекулы возбуждающих аминокислот (глутамат, аспарат), так и сложные высокомолекулярные соединения (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин ген-родственный пептид и др.). Уникальная комбинация этих веществ, выделяющаяся из центральных терминалей ноцицепторов вследствие повреждения периферических тканей и активирующая центральные ноцицептивные нейроны, обеспечивает неповторимую характеристику болевого восприятия.

Периферические медиаторы ноцицепции

Тканевые альгогены, выделяющиеся во внеклеточную среду при повреждении мембран:

- а) тучных клеток (гистамин, ионы K^+ и H^+);
- б) тромбоцитов (серотонин, АДФ);
- в) макрофагов (интерлейкины, ФНО, серотонин);
- г) эндотелия (интерлейкины, ФНО, эндотелины, простагландины).

Альгогены, циркулирующие в плазме крови:

- а) брадикинин;
- б) каллидин.

Альгогены, секретирующиеся из периферических окончаний С-афферентов:

- а) субстанция Р;
- б) нейрокинин А;
- в) кальцитонин ген-родственный пептид.

В настоящее время предложено несколько классификаций боли. В зависимости от локализации повреждения боль может быть разделена на *соматическую поверхностную* (в случае повреждения кожных покровов), *соматическую глубокую* (при повреждении костно-мышечной системы), *висцеральную* (при повреждении внутренних органов). Кроме того, боль может быть обусловлена повреждением структур периферической и/или центральной нервной систем, участвующих в проведении и анализе болевых сигналов. Боль, возникающую при повреждении периферических нервов, называют *нейропатической*, а при повреждении структур ЦНС – *центральной болью*.

Классификации видов боли

1. В зависимости от локализации повреждения:

- а) соматическая поверхностная боль;
- б) соматическая глубокая боль;
- в) висцеральная боль;
- г) нейропатическая боль;
- д) центральная боль.

2. В зависимости от причины повреждения:

- а) послеоперационная боль;
- б) боль при онкологических заболеваниях;
- в) боли при артритах и др.

3. По временным параметрам:

- а) острая боль;
- б) хроническая боль.

4. При несовпадении боли с местом повреждения:

- а) отраженная боль;
- б) проецируемая боль;

5. В зависимости от патогенеза:

- а) соматогенная (ноцицептивная) боль;
- б) нейрогенная боль;
- в) психогенная боль.

Иногда боль, ощущаемая человеком, не совпадает с местом повреждения. В этом случае можно говорить о проецируемой и об отраженной боли. *Проецируемая боль* возникает в результате раздражения или повреждения нервных структур, обеспечивающих проведение болевых сигналов в центральные структуры мозга. Например, при сдавлении спинномозговых корешков боль ощущается в иннервируемой ими области тела. *Отраженная боль* возникает вследствие повреждения внутренних органов и локализуется в отдаленных поверхностных участках тела. Она ощущается всегда в тех участках, которые иннервируются тем же сегментом спинного мозга, что и пораженный внутренний орган. Иными словами, по отношению к кожной поверхности боль отражается на соответствующем дерматоме. Многие органы иннервируются более чем одним спинномозговым сегментом, в таких случаях боль отражается на нескольких дерматомах. Вместе они представляют собой так называемые зоны Захарьина–Геда для данного органа. Хорошо известным примером является боль при ишемической болезни сердца, ощущаемая в виде узкой полоски вдоль ульнарной поверхности левой руки.

По временным параметрам выделяют острую и хроническую боль. *Острая боль* – это новая – недавняя боль, неразрывно связанная с вызвавшим ее повреждением и, как правило, являющаяся симптомом какого-либо заболевания. Такая боль исчезает при устранении повреждения. *Хроническая боль* часто приобретает статус самостоятельной болезни, продолжается в течение длительного времени даже после устранения причины, вызвавшей острую боль. В ряде случаев причина хронической боли вообще может не определяться. Тем не менее, такая боль не является плодом воображения, а отражает нарушения в работе систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности.

В клинике для акцентирования внимания на причинах, вызвавших боль, используется этиотропный принцип дифференцировки боли. Примерами такой боли являются: послеоперационная боль, онкологическая боль, боль при артритах и др.

Патогенетическая классификация болевых синдромов основана на выделении главного, ведущего механизма в формировании патологической боли, что в значительной мере влияет на выбор терапевтических средств. Различают три основных вида болевых синдромов: *соматогенные (ноцицептивные)*, *нейрогенные* и *психогенные*.

Болевые синдромы, возникающие вследствие активации ноцицепторов при травме, воспалении, ишемии, отеке тканей и др., относят к соматогенным болевым синдромам. В свою очередь соматогенную боль разделяют на соматическую и висцеральную. Клинически среди них выделяют посттравматический и послеоперационный болевые синдромы, боль при воспалении суставов, миофасциальные болевые синдромы, сосудистая боль, боль у онкологических больных, стенокардитическая боль, боль при желчнокаменной болезни и многие другие.

Развитие неврогенных болевых синдромов связывают с повреждением структур периферической или центральной нервной систем, участвующих в проведении ноцицептивных сигналов. Примерами таких болевых синдромов являются невралгия тройничного нерва, фантомно-болевой синдром, таламическая боль, каузалгия.

Особую группу составляют психогенная боль, или боль психологической природы, которая возникает вне зависимости от соматических, висцеральных или нейрональных повреждений и в большей степени определяется психологическими и социальными факторами.

Из приведенной классификации явствует, что вид боли, ее особенности зависят от свойств того процесса, который разворачивается в организме, его локализации, остроты те-

чения, причинных и многих других факторов. С рассматриваемой позиции представляется важным, что боль, сама являясь типовым патологическим процессом, одновременно представляется типичным компонентом других типовых явлений патологии: альтерации и дистрофии, местных расстройств кровообращения (особенно ишемии), воспаления, аллергии (особенно с выраженными местными проявлениями отека), опухолей, стресса, шока. С одной стороны, достаточно ясно, что при типовых патологических процессах всегда (или в большинстве случаев) имеет место альтерация тканей, при которой происходит формирование боли. С другой стороны, кажется очевидным, что медиаторы боли при данных процессах помимо ноцицептивной активности, выполняют и другие функции: *изменяют* кровообращение (брадикинин), повышают проницаемость микрососудов (гистамин, серотонин), вызывают адгезию лейкоцитов и стимулируют фагоцитоз (ПГЕ2), формируют тромбы (эндотелины) и т. д. Кажется очевидным, что альгогены, выполняя свою специфическую функцию, принимают участие в развитии других проявлений типовых патологических процессов, которые сформированы в эволюции как реакция на повреждение тканей. С другой стороны, классические медиаторы типовых патологических процессов могут вызывать общие проявления повреждения ткани, например интерлейкин-1, как один из цитокинов при воспалении, может участвовать в формировании стресса, миалгии, артралгии; СЗ- и С5-фракций комплемента, гистамин – медиаторы воспаления или аллергии участвуют в развитии шока разных форм (анафилактического, инфекционно-токсического и др.).

Таким образом, вид боли и соответственно ее место в предложенной классификации во многом определяются природой типового патологического процесса, в котором участвуют альгогены, выполняющие поливалентные функции как местно, так и на уровне целого организма.

В работе андролога часто встречаются различные виды боли от острой до хронической, поэтому важным является момент понимания природы того или иного вида боли. Это знание дает возможность применять самый эффективный подход в купировании болевых синдромов в конкретной ситуации, что не только приводит к наиболее быстрому выздоровлению пациента с наименьшим влиянием на качество жизни, но и снижает стоимость терапии, одновременно повышая ее результативность.

За исключением бессимптомного (категория IV), простатит всегда сопровождается болевыми ощущениями различной интенсивности. Именно наличие боли напрямую воздействует на качество жизни пациента. Если мы купируем болевые ощущения в самом начале терапии, у пациента возникает доверие к врачу, вера в благоприятный исход терапии, что благотворно влияет на весь процесс лечения.

Издавна известна связь боли и воспаления. И сегодня самыми распространенными лекарственными средствами для устранения боли являются препараты, оказывающие одновременно противовоспалительное и анальгетическое действие – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

История создания диклофенака

Прототипом современных НПВП была ацетилсалициловая кислота, которую впервые сумел синтезировать молодой ученый Феликс Хоффман в конце XIX века. Химическое строение и свойства ацетилсалициловой кислоты стали теми ориентирами, по которым создавались новые представители этого класса лекарственных средств (поначалу их принято было обозначать как «аспириноподобные»). Не столько недостаточная эффективность, сколько токсичность высоких доз ацетилсалициловой кислоты послужила мощным стимулом для разработки новых, «несалицилатных», НПВП. В 1966 году в ходе реализации программы по разработке противовоспалительного препарата с улучшенными биологическими свойствами в исследовательской лаборатории фирмы «Гейги» для создания молекулы с необходимыми параметрами было синтезировано более 200 аналогов 0-аминоуксусной кислоты, среди которых наиболее интересные результаты показал диклофенак натрия – натриевая соль 0-[(2,6 дихлорфенил)-амино]-фенил-уксусной кислоты.

Первоначально диклофенак применяли главным образом в лечении ревматологических заболеваний, где важны оба компонента: выраженный противовоспалительный и мощный анальгетический эффект, но в дальнейшем область применения диклофенака существенно расширилась. В настоящее время диклофенак применяют в хирургии, травматологии и спортивной медицине (при поражении опорно-двигательного аппарата, повреждении мягких тканей (ушибах, растяжениях), для постоперационного обезболивания), в неврологии (для лечения боли в спине, туннельных синдромов, мигрени), в гинекологии при дисменорее, аднекситах, в онкологии в качестве средства первой ступени обезболивания лестницы ВОЗ. Внутримышечное введение диклофенака натрия – эффективный метод борьбы с почечной и печеночной коликой. Специальная лекарственная форма диклофенака в форме капель нашла применение в офтальмологии. Врачи общей практики также назначают диклофенак при различных болевых синдромах (таблица).

Механизм действия диклофенака

Противоболевой эффект диклофенака обусловлен несколькими механизмами. Основным механизмом действия диклофенака является подавление циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины – медиаторы воспаления, боли, лихорадки [3].

Диклофенак и селективность ЦОГ

В начале 90-х годов XX века были обнаружены две изоформы фермента ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Большинство положительных эффектов НПВП (подавление воспаления, устранение боли, лихорадки) связывают с ингибацией ЦОГ-2, а развитие побочных реакций (главным образом в виде поражения пищеварительного тракта) – с подавлением синтеза ЦОГ-1 [4].

Однако существует ряд исключений из этого правила. Было установлено, что ЦОГ-1 также может играть определенную роль в развитии воспалительного процесса. ЦОГ-1

Результаты анкетирования с помощью опросника «Индекс симптомов хронического простатита» (NIH-CPSI, 1999)

Показатель	До лечения		После лечения 1 мес		После лечения 6 мес	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Боль	15,7±2,1	14,7±2,4	10,9±1,7*	5,8±0,9*	14,3±1,6	7,8±1,1*
Дизурия	8,6±1,9	7,8±1,6	4,3±1,2*	3,1±1,1*	5,2±1,8*	3,9±1,3*
Качество жизни	12,4±1,5	11,3±1,4	8,7±2,1	4,5±2,3*	10,1±1,3*	6,1±2,4*
Клинический индекс	36,7±1,8	33,8±1,8	23,9±1,6*	13,4±1,4*	29,6±1,6*	17,8±1,6*

* Разница до и после лечения достоверна, p<0,05

вместе с ЦОГ-2 вырабатывается синовиальной оболочкой больных ревматоидным артритом (РА) [5]. Вероятно, с этим связана меньшая эффективность селективных ЦОГ-2 при некоторых болевых синдромах. Последние исследования обнаружили повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при применении высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 [6].

Диклофенак ингибирует оба изофермента ЦОГ, в большей степени ЦОГ-2. Ингибирование ЦОГ-1 у диклофенака меньше по сравнению с ибупрофеном и напроксеном, в связи с чем диклофенак реже вызывает поражение пищеварительного тракта. В то же время ингибирование ЦОГ-1 (хотя и менее выраженное, чем у неселективных НПВП) может объяснять большую эффективность диклофенака по сравнению с селективными ЦОГ-2 ингибиторами (мелоксикам, целекоксиб) в ситуации, когда в патогенезе заболевания участвует и ЦОГ-1 (например, при РА). Ингибирование ЦОГ-2 у диклофенака меньше, чем у эторикоксиба и рофекоксиба, что обуславливает снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [6]. Такой сбалансированный эффект диклофенака обеспечивает высокую терапевтическую активность при хорошей переносимости лечения.

Другие механизмы анальгетического действия диклофенака

Помимо ингибирования простагландинов, выявлены и другие механизмы действия диклофенака. В экспериментальном исследовании было установлено, что диклофенак натрия может в значительной мере сдерживать миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [7]. В определенной мере диклофенак натрия может влиять и на баланс цитокинов, снижая концентрацию интерлейкина-6 и повышая содержание интерлейкина-10 [8]. Такое изменение соотношения этих продуктов благоприятствует замедлению секреции противовоспалительных факторов. Уменьшение выработки свободных кислородных радикалов, происходящее под влиянием диклофенака натрия, также может способствовать снижению активности воспалительного процесса и ограничению его повреждающего действия на ткани [9].

Помимо выраженной противовоспалительной активности, диклофенак натрия обладает и мощным анальгетическим потенциалом, не связанным с его влиянием на воспаление [10]. Он оказывает комплексное воздействие на различные механизмы восприятия болевых ощущений, обеспечивая эффективное подавление болевого синдрома различной этиологии. Препарат оказывает как центральное, так и периферическое антиноцицептивное воздействие.

Центральная анальгетическая активность диклофенака натрия опосредована опиоидными рецепторами, о чем свидетельствует то, что этот эффект блокируется налоксоном [11]. Он, по-видимому, связан с влиянием диклофенака натрия на обмен триптофана. После введения препарата в головном мозге значительно повышается концентрация метаболитов триптофана, способных уменьшать интенсивность болевых ощущений [12].

Локальный антиноцицептивный эффект диклофенака натрия, по-видимому, связан не только с подавлением синтеза простагландинов, поскольку на нескольких экспериментальных моделях болевого синдрома местное применение таких ингибиторов синтеза простагландинов, как индометацин и целекоксиб, в отличие от диклофенака натрия, не позволяло добиться значительного анальгетического эффекта [13]. Периферическое обезболивающее воздействие диклофенака натрия не связано с опиоидным эффектом, поскольку не устранивается налоксоном. В то же время применение соединений, блокирующих образование NO и активацию гуанилатциклазы, подавляло анальгетическое воздействие диклофенака натрия. Подобный эффект давали также ингибиторы

различных типов калиевых каналов [13–16]. В культуре клеток мозжечка крысы диклофенак натрия усиливал активность калиевых каналов, повышая выход калия из клетки [17]. Эти результаты позволяют предположить, что периферический антиноцицептивный эффект диклофенака натрия может быть связан с активацией нескольких типов калиевых каналов, происходящей с участием NO и гуанозинцикломонофосфат (цикло-ГМФ).

Таким образом, анальгетический эффект диклофенака может быть обусловлен его воздействием на различные уровни и звенья патогенеза болевого синдрома. Помимо обезболивающего эффекта, связанного со снижением воспаления в зоне повреждения за счет ингибирования простагландинов (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), диклофенак может снижать боль, уменьшая воспаление и через другие механизмы (сдерживая миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, влияя на баланс цитокинов) воздействуя на калиевые каналы на периферическом уровне, а также уменьшать восприятие боли через центральные механизмы (за счет увеличения синтеза предшественника серотонина (триптофана) в мозговой ткани).

Показания для применения диклофенака

Несмотря на широкий спектр существующих в настоящее время НПВП и создание в последние годы нового класса симптоматических противовоспалительных средств (селективные ингибиторы ЦОГ-2), наиболее популярным препаратом среди НПВП остается диклофенак натрия.

Диклофенак в форме ректальных суппозиторий

Лекарственная форма диклофенака в форме суппозитория имеет ряд преимуществ. Свечи не вызывают тех осложнений, которые возможны при парентеральном введении лекарственных средств (развитие мышечных некрозов, инфильтратов и нагноений в месте инъекции). Свечи целесообразно назначать при невозможности принимать препараты через рот (у ослабленных больных, при наличии стриктур пищевода и т. д.). При приеме *per os* существует непосредственный повреждающий эффект диклофенака на клетки слизистой оболочки желудка. При других способах введения препарата (свечи, мази) риск повреждения пищеварительного тракта сохраняется, но он существенно ниже. Вот почему при наличии признаков поражения желудка и двенадцатиперстной кишки отдадут предпочтение диклофенаку в форме свечей.

Очень часто суппозитории применяют в комбинированной терапии: в течение дня больной получает или инъекции, или таблетки, а на ночь – свечи, что создает лучший терапевтический эффект благодаря более равномерному и длительному поддержанию концентрации препарата в крови. При этом суммарная суточная доза диклофенака не должна превышать 150 мг.

Детям в возрасте от 6 до 15 лет (включительно) назначают только суппозитории по 25 мг. Суточная доза составляет 0,5–2 мг на 1 кг массы тела (суточную дозу, в зависимости от тяжести проявлений заболевания, следует разделить на 2–3 разовые дозы). Для лечения РА суточная доза может быть повышена до максимальной – 3 мг/кг (в несколько введений). Подросткам в возрасте от 16 до 18 лет можно также назначать суппозитории по 50 мг.

Суппозиторий вводят в прямую кишку, по возможности глубоко, желателно после предварительного очищения кишечника. Суппозитории не следует разрезать на части, так как подобное изменение условий хранения препарата может привести в дальнейшем к нарушению распределения диклофенака.

Безопасность

Диклофенак обладает оптимальным сочетанием анальгезирующего и противовоспалительного эффектов и хорошей переносимостью. Поэтому при отсутствии противопоказаний его можно применять даже на протяжении длительного времени. Исследования подтвердили, что лечение диклофе-

наком в достаточно высоких дозах (150 мг) при длительном применении (до 8 мес и более) хорошо переносили пациенты [2]. Разумеется, что у диклофенака, как и у любого НПВП, могут быть побочные эффекты и противопоказания. Однако следует отметить, что побочные эффекты, среди которых в первую очередь следует опасаться ulcerации слизистой оболочки пищеварительного тракта (ПТ), развиваются чаще у лиц с факторами риска.

К факторам риска поражения ПТ относятся:

- возраст старше 65 лет;
- язвенная болезнь в анамнезе;
- прием пищи, повышающей желудочную секрецию (острая, жирная, соленая пища);
- высокие дозы или одновременный прием нескольких НПВП;
- сопутствующая терапия глюкокортикоидами;
- женский пол, так как обнаружена повышенная чувствительность женщин к данной группе препаратов;
- курение;
- прием алкоголя;
- наличие *Helicobacter pylori*.

В связи с этим лечение необходимо начинать с наименьшей рекомендуемой дозы, особенно в группах риска. У лиц, относящихся к группам риска, суточная доза диклофенака не должна превышать 100 мг, предпочтение следует отдавать короткоживущим лекарственным формам диклофенака и назначать его либо по 50 мг 2 раза в сутки, либо по 25 мг 4 раза в сутки. Диклофенак нужно принимать после еды. При длительном приеме препарата следует воздержаться от употребления алкоголя, так как диклофенак, как и алкоголь, метаболизируется в печени. При появлении жалоб со стороны ПТ необходимо провести эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), а при систематическом приеме диклофенака эту процедуру следует назначать каждые 4–6 мес, так как НПВП-гастропатии часто бывают бессимптомными – «немыми».

При необходимости длительного применения диклофенака, что особенно актуально в ревматологии, целесообразно назначать диклофенак вместе с мизопростолом, защищающим слизистую оболочку желудка от повреждения.

У пациентов с гипертензией необходимо контролировать уровень артериального давления, у больных бронхиальной астмой на фоне приема диклофенака может наблюдаться обострение. У пациентов с хроническими заболеваниями печени и почек нужно применять невысокие дозы препарата, контролируя уровень печеночных ферментов.

Перед назначением диклофенака врачу необходимо уточнить, принимает ли пациент какие-либо другие лекарства в связи с сопутствующими заболеваниями, чтобы избежать возможных осложнений при использовании диклофенака в сочетании с другими лекарственными средствами. Известно, что диклофенак повышает концентрацию в плазме дигоксина, лития, циклоспорина А, в том числе повышает его нефротоксичность; усиливает токсичность метотрексата. На фоне калийсберегающих диуретиков диклофенак усиливает риск гиперкалиемии, а на фоне антикоагулянтов – риск кровотечений. Диклофенак снижает эффект диуретиков, гипотензивных и снотворных средств. Одновременный прием противодиабетических средств может привести как к гипо-, так и гиперкалиемии.

После внедрения диклофенака в клиническую практику прошло уже более 30 лет. За это время появилось много новых НПВП. Это значительно расширило возможности оказания эффективной помощи больным, поскольку индивидуальная реакция на лечение весьма вариабельна. Однако диклофенак в этом лечебном арсенале занимает особое место. Сочетание высокой эффективности, хорошей переносимости и разнообразие лекарственных форм препарата позволяют

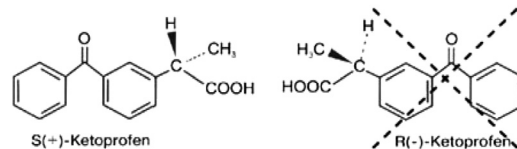


Рисунок. Изомеры кетопрофена и Дексалгина

подобрать оптимальную терапию при широком круге болезненных синдромов.

Декскетопрофена трометамол – соль пропионовой кислоты, оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие и относится к классу НПВП. Механизм его действия базируется на снижении синтеза простагландинов за счет угнетения циклооксигеназы. В частности, тормозится преобразование арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды PGG₂ и PGH₂, из которых образуются простагландины PGE₁, PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, а также простагландин PGI₂ и тромбоксаны TxA₂ и TxB₂. Кроме этого, угнетение синтеза простагландинов может влиять на другие медиаторы воспаления, такие как кинины, что может также опосредованно влиять на основное действие препарата. Было выявлено угнетающее действие декскетопрофена трометамола на активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Клинические исследования при разных видах боли продемонстрировали, что декскетопрофена трометамол оказывает выраженное анальгезирующее действие. Обезболивающее действие декскетопрофена трометамола при внутримышечном и внутривенном введении пациентам с болью средней и сильной интенсивности была изучена при разных видах боли при хирургических вмешательствах (ортопедические и гинекологические операции, операции на органах брюшной полости), а также при боли в опорно-двигательном аппарате (острая боль в поясничной области) и почечной колике. Во время исследований анальгезирующий эффект препарата быстро начинался и достигал максимума на протяжении первых 45 мин. Продолжительность обезболивающего действия после применения 50 мг декскетопрофена трометамола, как правило, составляет 8 ч. Клинические исследования продемонстрировали, что применение препарата Дексалгин Инъект позволяет значительно снизить дозу опиатов при их одновременном применении с целью купирования послеоперационной боли. Если больным, которым назначали с целью купирования послеоперационной боли морфий с помощью прибора для обезболивания, который контролируется больным, назначали и декскетопрофена трометамол, то им требовалась более низкая доза морфия (на 35–45%), чем получавшим плацебо.

Эти свойства Дексалгина и являются ведущим фактором выбора данного препарата как средства, влияющего на механизмы формирования боли. Не менее важным фактором является и относительная безопасность данного препарата по сравнению с другими НПВП. Исходя из многочисленных сравнительных международных исследований декскетопрофена трометамол является наиболее оптимальным препаратом, сочетающим высокую эффективность и низкую частоту развития побочных проявлений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Учитывая эти свойства декскетопрофена трометамола и диклофенака натрия нами было проведено клиническое исследование. У 84 пациентов с ХКП категорий IIIA и IIIB, наличием СХТБ в возрасте от 27 до 52 лет и давностью заболевания свыше 3 мес, проведено лечение.

В 1-й группе (n=39) больные получали системную и трансректальную энзимо- и ферментотерапию, фитотера-

Выводы

пию, направленную на коррекцию МСД, пептидный биостимулятор в свечах и инъекциях, а также тамсулозин.

Во 2-й группе (n=45) пациенты дополнительно к основной терапии получали препарат Дексалгин инъект в дозе 50 мг/сут, в один прием утром и препарат Диклоберл 50 перед сном в форме суппозитория на протяжении 20 дней.

Больные обследованы в динамике – до лечения, через 1 и 6 мес после окончания комплексной терапии.

В начале и после окончания терапии (а пациентам с ХП категории IIIA и в середине лечения) больным выполняли такие лабораторные исследования, как: общий анализ мочи в двух порциях, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, исследование секрета ПЖ и уретральных выделений с бактериологическим посевом и ПЦР-диагностикой на заболелания, передающиеся половым путем, спермограмма с бактериологическим исследованием эякулята и определением иммунологических маркеров воспаления.

Всем больным для определения характера болевых ощущений проведено анкетирование с помощью опросника «Индекс симптомов хронического простатита» (NIH-CPSI, 1999), модифицированного нами для ХКП с включением аналоговых ранговых шкал для объективизации болевых ощущений и опросника МИЭФ, ТРУЗИ с доплерографией ПЖ.

Критерием для исключения пациентов из исследования было повышение уровня PSA выше 4 нг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов обеих групп преобладали жалобы на умеренные болевые ощущения в промежности, над лобком, паховой области (чаще на стороне локализации конкремента), в мошонке, усиливающиеся после семяизвержения или сидения на жесткой поверхности, более интенсивные у пациентов с ХКП категории IIIA.

Результаты анкетирования с помощью опросника «Индекс симптомов хронического простатита» до и после лечения представлены в таблице.

Результаты, приведенные в таблице, свидетельствуют о высокой эффективности терапии у пациентов 2-й группы, получавших дополнительно к основной терапии декскетопрофена трометамол в дозе 50 мг/сут и диклофенак натрия в суппозиториях в дозе 50 мг/сут в утренний и вечерний приемы соответственно.

В проведенном исследовании на практике доказана целесообразность назначения декскетопрофена трометамола и диклофенака натрия в суппозиториях у больных с ХКП и СХТБ. Применение данных препаратов в сочетании с консервативной терапией имеет патогенетическое обоснование. Эффективность проведенной терапии во 2-й группе была не только выше, но и более пролонгирована во времени.

Все изложенное выше позволяет рекомендовать декскетопрофена трометамол в сочетании с диклофенаком натрия как препараты выбора для купирования острой и хронической боли, встречающейся в практике андролога и уролога.

Застосування препаратів Диклоберл і Дексалгин в терапії синдрому хронічного тазового болю у пацієнтів із хронічним калькульозним простатитом
В.Г. Мігов

У статті наведені механізми виникнення болевих відчуттів як гострого, так і хронічного характеру, класифікація болю і видів запалення передміхурової залози, дані про медіатори запалення, а також визначення болю. Докладно розглянуто механізм дії препаратів Дексалгин і Диклоберл як основної ланки в купіруванні гострих і хронічних болевих синдромів.

Ключові слова: синдром хронічного тазового болю, хронічний калькульозний простатит, ноцицептивна система, альгогени, декскетопрофену трометамол, диклофенак натрію, медіатори запалення, не стероїдні протизапальні препарати.

The use of drugs Dikloberl and Deksalgin in the treatment of chronic pelvic pain syndrome in patients with chronic prostatitis with calculous
V.G. Migov

The article presents the mechanisms of pain both acute and chronic nature, the classification of types of pain and inflammation of the prostate gland, the data on mediators of inflammation, as well as the definition of pain. We consider in detail the mechanism of action of drugs and Deksalgin Dikloberl as the main component in relieving acute and chronic pain syndromes.

Key words: chronic pelvic pain syndrome, chronic calculous prostatitis, nociceptive system algogeny, dexketoprofen trometamol, diclofenac sodium, mediators of inflammation, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Сведения об авторе

Мигов Виталий Григорьевич – Украинский институт сексологии и андрологии, 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а. E-mail: Dr.migov@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Collins M.M., Stafford R.S., O'Leary M.P., Barry M.J. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. – J. Urol, 1998; 159:1224–8.
- Nickel C.J. Prostatitis: evolving management strategies. Urol Clin North Am 1999; 26:737–57.
- Каменев Ю.Ф. Природа хронической тазовой боли. – М., 2003; 7–14, 78–84.
- Weiss SG, Moon TD. a-Blocker therapy. Textbook of prostatitis. Ed. 19. 22.
- Дзюрак В.С., Сажай В.И., Сажай А.В., Бойко А.И. Хронический простатит – К., 2003. –124 с.
- Горпинченко И.И. Роль хронического простатита в этиологии мужского бесплодия // Журнал практического врача. – 1998. –№ 2. – С. 13–16.
- Извозчиков С.Б., Болотов А.В., Шарвадзе Г.Г., и др. Невоспалительный синдром хронической тазовой боли у мужчин (история вопроса)// Урология. – 2007. – № 3. – С. 111–114.
- Переверзев А.С. Заболевания предстательной железы. – Харьков. – 2005. – С. 257.
- Горпинченко И.И. Современный взгляд на лечение хронического простатита// Здоров'я України. – 2003. – № 64.
- Alexander R.B. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome. Ann. Intern Med 2004; 141:581–9.
- Nickel C.J., Downey J., Hunter D., Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the NIH CPPS index. J Urol 2001; 165:842–5.
- Данилов А.Б. Диклофенак в лечении болевых синдромов. <http://www.lvrach.ru>