

# Некоторые аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов при болевом синдроме в гинекологии

Л.П. Грек, Т.А. Жергова

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Проведено сравнительное изучение эффективности и безопасности препаратов Ревмоксикам® (ректальные суппозитории), Диклофенак (ректальные суппозитории) и инъекционных анальгетиков при лечении болевого синдрома в гинекологии, обусловленного воспалительными заболеваниями органов малого таза. Доказана одинаковая эффективность препаратов Ревмоксикам® в дозе 15 мг и Диклофенак в дозе 100 мг в устранении болевого синдрома. Установлен благоприятный фармакологический профиль, отсутствие гастроинтестинальных осложнений, а также хороший комплаенс Ревмоксикама® по сравнению с Диклофенаком и инъекционными анальгетиками.

**Ключевые слова:** болевой синдром, воспалительные заболевания органов малого таза, Ревмоксикам®, Диклофенак, инъекционные анальгетики, гастроинтестинальные осложнения, комплаенс.

По данным ВОЗ поводом для обращения за медицинской помощью в 40% случаев являются болевые синдромы. Боль является ведущим симптомом почти всех заболеваний женских половых органов. Возникновение болевых ощущений в гинекологической практике в основном обусловлено раздражением многочисленных нервных рецепторов, имеющихся во внутренних половых органах, продуктами тканевого распада (гистамин, кинины, другие биологически активные вещества), гипоксией воспалительных измененных тканей, сдавлением нервных рецепторов инфильтратами и экссудатами, образующимися в замкнутых полостях [1, 11]. Важно, что практически любая подобная боль возникает в результате раздражения болевых рецепторов (ноцицепторов), причиной которых могут быть воспалительные процессы органов малого таза (ОМТ), сочетанные доброкачественные заболевания ОМТ (лейомиома матки, генитальный эндометриоз, ретенционные кисты яичников и др.) [3, 4, 8].

В настоящее время большинство исследователей [6, 8, 9] связывают возникновение аллогенного очага с высоким уровнем простагландинов (ПГ)  $F_{2\alpha}$  и  $E_2$  во внутренних половых органах, которые являются наиболее вероятными причинными факторами, вызывающими тазовую боль, а также проаллогенным воздействием медиаторов воспаления, интерлейкинов (ИЛ) – 1, 6, 8, ФНО- $\alpha$ , рубцово-спаечным процессом в малом тазу и поражением нервных волокон [3, 5, 16]. Получены первые результаты, свидетельствующие о возможной роли полимодальных ваниллоидных рецепторов 1-го типа TRPV1 в развитии хронической тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе и вторичной дисменорее [15, 18].

Отсутствие своевременного и достаточного купирования острой боли, нарушения антиноцицептивной системы приводят к формированию хронического болевого синдрома [4, 11]. Препараты, обычно используемые для лечения синдрома тазовой боли, действуют путем блокирования активности циклооксигеназы, а следовательно торможения продукции простаглицлина, тромбоксана и медиаторов воспаления [2, 7,

10]. Современные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) характеризуются выраженным антиноцицептивным действием [2, 12], что объясняет их эффективность в воздействии на тазовый компонент боли в ходе симптоматического лечения у пациенток с воспалительными процессами ОМТ.

**Цель исследования:** изучение сравнительной эффективности и безопасности применения традиционных НПВП в комплексной терапии пациенток с воспалительными заболеваниями ОМТ и болевым синдромом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое сравнительное ретро- и проспективное клиническое исследование историй болезни 60 пациенток в возрасте от 22 до 43 лет, которые поступили в гинекологический стационар по ургентным показаниям на клинические подразделения кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины». В исследовании приняли участие пациентки с острым двусторонним сальпингитом, оофоритом (с обострением хронического сальпингита и оофорита и с впервые выявленным). Критериями исключения были осложненные формы гнойно-воспалительных процессов ОМТ (пиосальпинксы, пиовары, пельвиоперитонит), осложнения после инвазивных внутриматочных вмешательств, послеоперационные осложнения.

Пациенткам назначали комплексное специфическое лечение в соответствии с клиническим протоколом МЗ Украины № 582 «Запальні захворювання органів малого таза». В качестве симптоматического лечения, с целью обезболивания были назначены следующие препараты: в инъекционной форме (анальгин, димедрол, папаверин); ректальные суппозитории Диклофенак; ректальные суппозитории Ревмоксикам®, с учетом информированного согласия пациенток на проведение



Рис. 1. Гинекологический и соматический анамнез тематических больных

Степень снижения интенсивности боли на фоне терапии, %

Снижение боли по сравнению с исходным уровнем, дни	1-я группа	2-я группа	3-я группа
1-й день	-5	-11	-12
3-й день	-36*	-47↓*	-48↓*
5-й день	-69*	-92*	-94*
7-й день	-100	-100	-100

Примечание: ↓ – день, когда отмечалось достоверное снижение интенсивности боли ( $p < 0,05$ ).

лечения. Эффективность проведенной терапии оценивали в динамике лечения на 3-и и 7-е сутки. Рандомизацию проводили путем случайного выбора обезболивающего препарата у пациенток с острой гинекологической патологией.

Все пациентки были разделены на 3 группы: 1-я группа ( $n=20$ ) с целью обезболивания получала инъекционные препараты: анальгин, папаверин, димедрол внутримышечно 2–3 раза в сутки; 2-я группа ( $n=20$ ) – ректальные суппозитории Диклофенак 100 мг 1 раз в сутки, 3-я группа ( $n=20$ ) – ректальные суппозитории Ревмоксикам® 15 мг 1 раз в сутки. Проведено комплексное обследование, включающее общеклиническое, бактериологическое, бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища мочеиспускательного канала и канала шейки матки, кольпоскопию, цитограмму на атипичные клетки, обследование на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), методом иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакцией (ПЦР), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. Субъективную оценку болевого синдрома оценивали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (0 – отсутствие боли, 10 – максимальная выраженность боли). Оценен характер менструальной, репродуктивной функции, особенности соматического и гинекологического анамнеза. При изучении особенностей менструальной функции установлено, что у всех женщин менструации установились в среднем в  $12,5 \pm 1,3$  года. Длительность менструального кровотечения варьировала от 4 до 7 дней при средней продолжительности менструального цикла –  $29 \pm 3$  дня. Первичная дисменорея выявлена у 11 (55%) пациенток 1-й группы, у 10 (50%) пациенток 2-й группы и соответственно у 12 (60%) пациенток 3-й группы. Вторичная дисменорея диагностирована у 9 (45%) женщин 1-й группы, у 10 (50%) пациенток 2-й группы и у 8 (40%) женщин 3-й группы. Операции на ОМТ в анамнезе были у 2 (10%) пациенток 1-й группы, у 4 (20%) пациенток 2-й группы и у 4 (20%) пациенток 3-й группы. Сочетанные доброкачественные заболевания ОМТ (генитальный эндометриоз, лейомиома матки, ретенционные кисты яичников) после комплексного обследования выявлены у 9 (45%) пациенток 1-й группы и у 10 (50%) пациенток соответственно 2-й и 3-й групп. При изучении гинекологического анамнеза по сравнимым показателям различий в группах не выявлено. Сопутствующая патология органов пищеварительного тракта (ПТ) (хронический гастрит, хронический гепатохолецистит, желчекаменная болезнь) выявлена у 5 (25%) пациенток 1-й группы, у 6 (30%) пациенток 2-й группы и у 6 (30%) пациенток 3-й группы (рис. 1).

Все тематические больные при поступлении предъявляли жалобы на боль в нижних отделах живота и пояснице. Выраженную боль отмечали 15 (75%) пациенток 1-й группы; 16 (80%) – 2-й группы и 17 (85%) – 3-й группы. По характеру боль была преимущественно интенсивная в нижних отделах живота, пульсирующего и спастического характера с иррадиацией в прямую кишку и промежность, иррадиирующая во внутреннюю поверхность бедра, которая усиливалась во

время менструации у 65% пациенток, после физической нагрузки у 45% женщин, после психоэмоционального стресса у 30% пациенток.

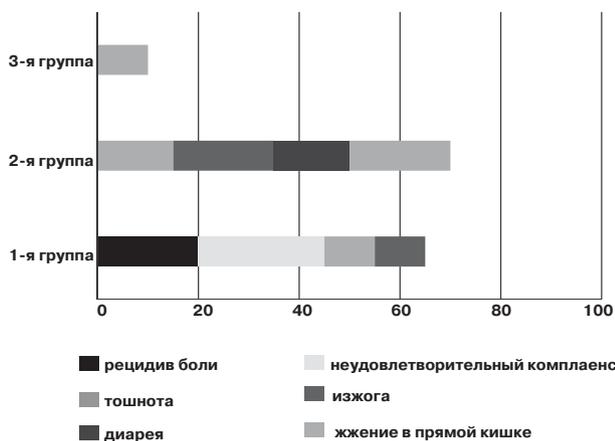
В составе комплексной терапии болевого синдрома пациентки 1-й группы получали инъекционные анальгетики: раствор анальгина 50% – 2,0; папаверин 2% – 2,0; димедрол 1% – 1,0 2–3 раза в сутки. В качестве обезболивающего и противовоспалительного препарата пациентки 2-й группы получали Диклофенак – ректальные суппозитории 100 мг в сутки. Пациенткам 3-й группы назначен препарат Ревмоксикам® (0,015 г мелоксикама) («Фармак», Украина) в форме ректальных суппозитивов, 1 раз в сутки. Эффективность проведенной терапии оценивали в динамике лечения на 3-и и 7-е сутки.

Пациентками 1-й группы боль исходно была оценена в  $7,5 \pm 1,6$  балла; во 2-й группе – в  $7,8 \pm 1,5$  балла и соответственно в 3-й группе оценка боли исходно определена – в  $7,6 \pm 1,8$  балла.

На 3-й день терапии уменьшение выраженности боли отмечено: у 9 (45%) пациенток 1-й группы на 36% (с  $7,5 \pm 1,6$  до  $4,8 \pm 2,5$ ). По причине неудовлетворительного комплаенса 5 (25%) пациенток отказались от внутримышечных инъекций, у 3 (15%) пациенток возникли жалобы со стороны ПТ. Возобновление болевого синдрома отмечалось у 4 (20%) пациенток (рис. 2), что требовало продолжения терапии в виде назначения ректальных суппозитивов. С этой целью нами был выбран препарат Ревмоксикам® (0,015 г мелоксикама) 1 раз в день, с учетом его минимального риска воздействия на слизистые оболочки ПТ. Учитывая особенности кровоснабжения прямой кишки, при котором венозная кровь от прямой кишки по системе геморроидальных вен поступает в нижнюю полую вену, минуя печеночный барьер, тем самым с одной стороны уменьшая разрушение лекарственных веществ, с другой – не оказывая отрицательного воздействия на слизистые оболочки ПТ. При ректальном пути введения Ревмоксикама®, как и при парентеральном, обеспечивается его прогнозируемая стабильная концентрация в крови. Период полувыведения мелоксикама составляет 20 ч, что позволяет использовать его один раз в сутки. Через 2–3 дня после применения Ревмоксикам® состояние пациенток стабилизировалось и отмечено уменьшение болевого синдрома на 69% от исходного.

У пациенток 2-й группы на 3-и сутки лечения отмечено снижение болевого синдрома на 47% (с  $7,8 \pm 1,5$  до  $4,1 \pm 1,5$ ) и соответственно у пациенток 3-й группы на 48% (с  $7,2 \pm 1,8$  до  $3,7 \pm 2,5$ ). В динамике проводимого лечения во 2-й и 3-й группах пациентки отмечали существенное ( $p < 0,05$ ) уменьшение боли (таблица).

Назначение суппозитивов Диклофенака в дозе 100 мг у пациенток 2-й группы сопоставимо по эффективности купирования болевого синдрома с Ревмоксикамом® в дозе 15 мг. В дальнейшем (на 7-й день) боль прогрессивно уменьшалась по сравнению с исходом лечения; существенных различий в оценке боли между обеими группами не было обнаружено. Однако во 2-й группе на 5-й день те-



**Рис. 2. Частота возникновения побочных эффектов на фоне лечения НПВП у тематических больных**

рапии у 6 (30%) пациенток были отмечены умеренно выраженные желудочно-кишечные побочные эффекты: тошнота, изжога, диарея, жжение в прямой кишке и 2 пациентки были вынуждены отказаться от приема Диклофенака (рис. 2). Пациентки 3-й группы, применявшие суппозитории Ревмоксикам®, побочных явлений в целом и со стороны ПТ не отмечали. Более безопасный механизм действия препарата связан с селективным ингибированием ЦОГ>2 по сравнению с ЦОГ>1. Клиническая эффективность мелоксикама (по данным исследования IMPROVE) превышает таковую других традиционных НПВП (диклофенак, напроксен, пироксикам), кроме того, снижает риск возникновения тяжелых кровотечений из ПТ (G. Singh, 2001), уменьшает риск возникновения поражений слизистой оболочки ПТ на 46% (MELISSA). У мелоксикама за счет нейтрального рН, в отличие от солей диклофенака с

кислым рН, отсутствует местный раздражающий эффект на слизистую оболочку ПТ. Все пациентки, принимавшие Ревмоксикам®, отмечали его хорошую переносимость, выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффекты без проявления побочных эффектов и осложнений со стороны ПТ.

**ВЫВОДЫ**

В динамике проведенного комплексного лечения во всех группах тематических больных отмечено достоверное снижение болевого синдрома. Однако суппозитории Ревмоксикам® в дозе 15 мг и Диклофенак в дозе 100 мг с замедленным высвобождением препарата один раз в сутки были одинаково эффективны по всем критериям при лечении болевого синдрома у пациенток 2-й и 3-й групп. Быстрое и стойкое уменьшение боли у пациенток 3-й группы обеспечивало хороший комплаенс по сравнению с инъекционными анальгетиками у пациенток 1-й группы и предупреждало отказ пациенток от лечения в поисках другого, более эффективного средства.

Проведенное исследование доказало, что препарат Ревмоксикам® обладает благоприятным фармакологическим профилем, удачно сочетает в себе эффективность и безопасность. При его применении мы не наблюдали побочных явлений в целом и со стороны пищеварительного тракта в частности. Не отмечено случаев преждевременного прекращения терапии, что также с экономической точки зрения является нецелесообразным. Включение в качестве нестероидных противовоспалительных препаратов препарата Ревмоксикам® (0,015 г мелоксикама) 1 раз в сутки в комплексную терапию пациенток с болевым синдромом позволило уже на 3-й день достоверно уменьшить интенсивность боли, а к окончанию лечения полностью купировать боль. Применение Ревмоксикама® в форме ректальных свечей существенно расширяет его терапевтические возможности при лечении гинекологических больных с воспалительными процессами органов малого таза с болевым синдромом.

**Деякі аспекти застосування нестероїдних протизапальних препаратів у разі болювого синдрому в гінекології**

*Л.П. Грек, Т.А. Жержова*

Проведено порівняльне вивчення ефективності та безпеки препаратів Ревмоксикам® (ректальні супозиторії), Диклофенак (ректальні супозиторії) та ін'єкційних анальгетиків при лікуванні болювого синдрому в гінекології, зумовленого запальними захворюваннями органів малого таза. Доведена однакова ефективність препаратів Ревмоксикам® у дозі 15 мг і Диклофенак у дозі 100 мг в усуненні болювого синдрому. Установлено сприятливий фармакологічний профіль, відсутність гастроінтестинальних ускладнень, а також добрий комплаєнс Ревмоксикаму® порівняно з Диклофенаком та ін'єкційними анальгетиками.

**Ключові слова:** запальні захворювання органів малого таза, болювий синдром, Ревмоксикам®, Диклофенак, ін'єкційні анальгетики, гастроінтестинальні ускладнення, комплаєнс.

**Some aspects of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the pain syndrome in gynecology**

*L.P. Grek, T.A. Zherzhova*

Carried out a comparative study of the efficacy and safety of drugs: Reumoxicam® (rectal suppositories), Diclofenac (rectal suppositories) and injecting analgesics in the treatment of pain syndrome in gynecology, associated with pelvic inflammatory diseases. Proven the same effectiveness of the drug in a dose of Reumoxicam® 15 mg and Diclofenac in a dose of 100 mg in eliminating pain. Established a favorable pharmacological profile, lack of gastrointestinal complications and good compliance of Reumoxicam® in comparison with Diclofenac and injection of pain medication.

**Key words:** pelvic inflammatory diseases, pain syndrome, Reumoxicam®, Diclofenac, inject analgesics, gastrointestinal complications, compliance.

**Сведения об авторах**

**Грек Людмила Прокофьевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «ДМА МЗ Украины»; тел. + 38 (067) 915 54 47

**Жержова Татьяна Анатольевна** – доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «ДМА МЗ Украины» тел.+ 38( 050) 570 58 66

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Безнощенко Г.Б. Синдром тазовой боли в клинике консервативной и оперативной гинекологии. – Омск, 2008; 40–96.
2. Верткин А.Л., Тополянский А.В., Гирель О.И. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов при болевых синдромах на этапе оказания скорой медицинской помощи: Методические рекомендации для врачей. / Правительство Москвы, департамент здравоохранения, 2004.
3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение Монография. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 104 с
4. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. – М.: Медицина, 2004.
5. Климов М.М., Горюнова Т.В., Матвеева Н.В., Ростовцева О.О. Клинико-анатомическая характеристика болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе // «Научные достижения в практическую работу». Труды сотрудников КБ119 ФМБА России. – М., 2010. – С. 165–167.
6. Кутушева Г.Ф. Дисменорея у подростков // Журнал акушерства и женских болезней. – Т. 2. – 2000. – С. 50–54.
7. Межевитинова Е.А. Дисменорея: эффективность применения диклофенака калия // Гинекология. – Т. 2. – 2000.
8. Прилепская В.Н. Дисменорея // Гинекология. – Т. 1. – 2000. – С. 34–9.
9. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Дисменорея у подростков // Практическая гинекология (клинические лекции). – М.: Мед-пресс, 2006. – С. 284–302.
10. Оценка эффективности Мовалиса (ректальные свечи) при болевом синдроме в малом тазу у женщин в амбулаторной гинекологической практике / Е.С. Акарачкова, Захарова И.А. // Рос. вест. акуш. гин. – 2009. – № 3. – С. 78–82.
11. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. В кн.: Актуальные проблемы патофизиологии. Избранные лекции (Под ред. Б.Б. Мороза). – М.: Медицина, 2001. – С. 354–389.
12. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Нестероидные противовоспалительные препараты в гинекологической практике // Лечащий врач. – 2004. – № 10. – С. 80–81.
13. Hansson P. Difficulties in stratifying neuropathic pain by mechanisms // Eur. J. Pain. – 2003. – № 7. – P. 353–7.
14. Harada T., Iwabe T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis // Fertil. Steril. – 2001. – № 76. – P. 1, T. 10.
15. Holzer P. Vanilloid receptor TRPV1 hot on the tongue and inflaming the colon. // Neurogastroenterol. Motil. – 2004. – № 16. – P. 697–699.
16. Howard F. Endometriosis and pelvic pain // J. Minim. Inv. Gynecol. – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 541–60
17. Lundeberg T. Is there a role for acupuncture in endometriosis pain, or endometrialgia? // Acupunct. Med. – 2008. – Vol. 26, № 2. – P. 94–110.
18. Poli-Neto O.B., Filho A.A. Increased capsaicin receptor TRPV 1 in the peritoneum of woman with chronic pelvic pain // Clin. J. Pain. 2009. – Vol. 25, № 3. – P. 218–22.

*Статья поступила в редакцию 08.04.2014*