

Клиническая эффективность и безопасность применения препарата Ракстан® у пациентов с острой болью в поясничном отделе позвоночника (результаты многоцентрового постмаркетингового обсервационного исследования)

Ал. Б. Данилов¹, Д. М. Меркулова², С. А. Живолупов³, Ф. И. Девликамова⁴, Б. М. Доронин⁵, В. А. Широков⁶, Е. В. Баязина⁷, А. Н. Комаров⁸

¹ д-р мед. наук, заведующий кафедрой нервных болезней ИПО. Кафедра нервных болезней первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва;

² д-р мед. наук, профессор, врач-невролог высшей квалификационной категории, главный невролог Центральной дирекции здравоохранения — филиала ОАО «РЖД». Неврологический центр им. Б.М. Гехта, г. Москва;

³ д-р мед. наук, профессор, полковник медицинской службы. Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург;

⁴ д-р мед. наук, профессор, врач-невролог. Кафедра неврологии и мануальной терапии Казанского государственного медицинского университета, г. Казань;

⁵ д-р мед. наук, профессор, врач высшей квалификационной категории, заведующий кафедрой неврологии. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск;

⁶ д-р мед. наук, профессор. Кафедра нервных болезней с курсом нейрохирургии, мануальной терапии Уральской государственной медицинской академии, г. Екатеринбург;

⁷ д-р мед. наук, профессор. Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом мануальной терапии и рефлексотерапии ФКП и ППС Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону;

⁸ д-р мед. наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии. ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

Резюме. Совершенствование оказания медицинской помощи больным с острой болью в области нижней части спины (БНЧС) реализуется путем создания предпосылок для снижения активности воспалительного процесса в зоне ключевых триггеров ноцицептивной импульсации, что формирует необходимые условия для предупреждения хронизации болевых синдромов и/или их рецидива.

Цель исследования. Анализ эффективности (скорость наступления, сила и продолжительность обезболивания) и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата Ракстан® (флурбипрофен) в комплексном лечении пациентов с острой БНЧС.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 210 пациентов с острой БНЧС, рандомизированные на 2 однотипные группы (А и В). В группе А применялась стандартная схема лечения в течение двух последовательных недель. Медикаментозная терапия включала любой НПВП (кроме препарата Ракстан®), миорелаксанты, витамины группы В в дозах, рекомендованных в инструкции по применению препарата; немедикаментозная терапия — физические упражнения или физиотерапию (пациенты могли получать один из этих методов лечения или их комбинацию) по усмотрению врача. В группе В для купирования болевого синдрома использовался Ракстан® в сочетании с другой необходимой сопутствующей терапией — миорелаксантами, витаминами группы В, физическими упражнениями и физиотерапией. Динамику клинического статуса анализировали по следующим шкалам: ВАШ-боли, Роланда–Морриса, оценка общего клинического впечатления врача по опроснику (CGI), оценка качества жизни по опроснику EQ-5D-5L. Общая длительность наблюдения составила 10 дней курса приема препарата, а также 2 последующие недели.

Результаты исследования. Большинство пациентов составили женщины (м:ж = 1:1,4); средний возраст — 43,5 [29; 57] лет с длительностью заболевания $14,4 \pm 6,3$ сут. Спондилоартроз на уровне поясничного отдела позвоночника оказался преимущественным триггером боли у 105 (50 %) пациентов, поражение крестцово-подвздошного сочленения — у 39/18,6 %, межпозвонковый диск — у 66/31,4 %. Наибольшее количество пациентов в обеих группах (68 %) имели умеренный уровень боли со значением ВАШ 45–74 баллов, 20 % — сильную боль с ВАШ от 75 до 100 баллов. К концу курса терапии средняя разница между группами по шкале ВАШ составила 19 баллов (75 %). К окончанию курса терапии (3-ий визит) 90 % пациентов группы В достигли нулевого уровня боли по шкале ВАШ, в то время как в контрольной — только 50 %. Кроме того, пациенты группы В через 2 недели после окончания лечения продемонстрировали 100 % отсутствие рецидива болевого синдрома после лечения; а улучшение оценки функционального состояния по опроснику Роланда — Морриса составило 69 % (41,6 балла), в группе А — только 24 % (14,3 балла). При этом оценка эффективности терапии на основании общего клинического впечатления врача по опроснику CGI в группе В показала, что 86 пациентов из 105 оценили свое состояние как «полностью нормальное», в то время как в группе А только 1 пациент дал такую оценку. В группе В не было зафиксировано ни одной нежелательной реакции, в то время, как у 4 пациентов группы А отмечены следующие нежелательные явления (1 — тошнота, боль в желудке; 2 — тошнота, головокружение; 3 — боль в желудке, диарея, 4 — тошнота).

Выводы. Применение препарата Ракстан® позволяет ускорить выздоровление пациентов с острой БНЧС без развития дополнительных побочных явлений, что может иметь существенное преимущество в рациональной терапии, профилактике хронизации и повторных обострений у больных данной категории.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в области нижней части спины (БНЧС) предполагает неприятные ощущения или дискомфорт в области, располагающейся между нижними ребрами и ягодичными складками, с или без проекции в нижнюю конечность и возникает ежегодно у 25–40 % людей во всем мире, а вероятность того, что в течение жизни у человека возникнет острая БНЧС составляет 70 % [1]. Острая БНЧС продолжается не больше 6 недель, в случае рациональной терапии или вследствие естественных причин (саногенез) регрессирует, но примерно у трети больных хронизируется — сохраняется более года, а еще примерно у 50–80 % больных в первый год после неполного купирования острой БНЧС те или иные симптомы основного заболевания (дорсопатия, сакроилеит и др.) повторяются [1, 2].

Острая боль может быть первичной или вторичной (обострение хронически протекающего заболевания); в любом случае она инициируется триггерами, форми-

рующимися вследствие развития дегенеративно-дистрофических процессов в дугоотростчатых суставах, межпозвонковых дисках, крестцово-подвздошном сочленении, стеноза позвоночного канала и др. Несмотря на повсеместное применение нейровизуализационного обследования (МРТ, КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника) в дифференциальной диагностике патогенетических форм острой БНЧС, достоверной корреляции между выявленными по данным МРТ изменениями и степенью выраженности болевого синдрома, снижением качества жизни, а также психоэмоциональными расстройствами у данной категории пациентов выявлено не было [3, 4].

Учитывая главенство воспалительной составляющей в генезе острой БНЧС, базовая схема медикаментозного лечения пациентов данного профиля обычно включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, витамины группы В, хондропротекторы и лечебные блокады, что позволяет дезактивировать триггеры боли

и предупредить хронизацию болевого синдрома и других проявлений основного заболевания (например, нарушение статической и динамической функции позвоночника) [2]. Базовая терапия, как правило, дополняется немедикаментозными методами лечения, такими как мануальная терапия, массаж, кинезиологическое тейпирование, лечебная гимнастика, вытяжение позвоночника, физиотерапия, направленными на постепенное увеличение двигательных возможностей больного, коррекцию осанки и неадаптивного двигательного стереотипа.

Однако разные НПВП неодинаково контролируют острую БНЧС, особенно в части длительности обезболивающего эффекта и качества жизни пациента во время лечения.

Цель исследования. Анализ эффективности (скорость наступления, сила и продолжительность обезболивания) и безопасности НПВП Ракстан® (флурбипрофен) в комплексном лечении пациентов с острой БНЧС; владелец РУ компания ASFARMA (Представительство Акционерного общества Асфарма Медикал Дантал Урюнлер Ве Илач Санайи Тиджарет Аноним Ширкети в г. Москве). Выбор данного препарата был обусловлен тем, что флурбипрофен обладает выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием при высокой биодоступности [4].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели на территории Российской Федерации было проведено многоцентровое постмаркетинговое обсервационное исследование. Препарат Ракстан® назначался в рамках рутинной клинической практики согласно утвержденной локально инструкции по применению препарата, касающейся доз, продолжительности терапии, популяции и показаний. Исследование было утверждено ЛЭК Института междисциплинарной медицины (ИММ). Лицензия № 040112 от 10.06.2019 г. Спонсор исследования — компания-Заказчик. Все операционные процедуры и коммуникация с врачами-исследователями осуществлялись ИММ.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов от 18 до 65 лет;
- длительность БНЧС не менее одной нед. и не более 6 нед. независимо от наличия данных о БНЧС в анамнезе;
- интенсивность боли по шкале ВАШ не менее 30 баллов;
- отсутствие указаний на непереносимость флурбипрофена в анамнезе;
- подписанное пациентом информированное согласие на участие в наблюдательной программе.

Критерии невключения в исследование:

- применение НПВП менее чем за один мес. до момента включения в программу;
- наличие органических заболеваний нервной системы, психических заболеваний или онкологической патологии;
- гиперчувствительность к исследуемому препарату или вспомогательным компонентам, в том числе к другим НПВП или ацетилсалициловой кислоте;
- эрозивно-язвенные поражения или воспалительные заболевания ЖКТ в стадии обострения;
- бронхиальная астма в сочетании с полипозом слизистой носа;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- применение антидепрессантов, антиконвульсантов, опиоидных анальгетиков в период проведения исследования;
- беременность или лактация;
- лечение глюкокортикоидами в течение последних двух мес.;
- другие состояния, которые делали участие пациента невозможным (по мнению исследователя).

Критерии исключения из исследования. Пациент считался исключенным из исследования, если его участие было прекращено до завершения планируемых визитов / оценок, указанных в протоколе. Пациенты могли быть исключены из исследования по любой из следующих причин:

- Нежелательные явления (НЯ);
- Непереносимость препарата Ракстан®;
- Добровольный отказ от участия (по желанию пациента);
- По решению исследователя;
- Другие причины.

В программу были включены 210 пациентов с острой БНЧС, не требующей хирургического лечения. Большинство пациентов составили женщины (м:ж = 1:1,4); средний возраст — 43,5 [29; 57] лет с длительностью заболевания $14,4 \pm 6,3$ сут (табл. 1, 2).

Спондилоартрит на уровне поясничного отдела позвоночника оказался преимущественным триггером боли у 105 (50 %) пациентов, поражение крестцово-подвздошного сочленения — у 39 (18,6 %), дегенеративно-дистрофические изменения межпозвонкового диска — у 66 (31,4 %). Наибольшее количество пациентов в обеих группах (68 %) имели умеренный уровень боли с оценкой по ВАШ 45–74 баллов, 20 % — сильную боль (75–100 баллов по ВАШ).

До включения в программу все пациенты в полном объеме были проинформированы об условиях

участия в программе и подписали форму информированного согласия.

Пациенты, включенные в исследование, были случайным образом (методом конвертов) рандомизированы в две однотипные группы. В контрольной группе применялась стандартная схема лечения в течение 10 дней: медикаментозная терапия — любой неселективный НПВП кроме изучаемого препарата (диклофенак по 50 мг 3 р/сут у 70 % пациентов и мелоксикам по 15 мг/сут — у 30 %), миорелаксанты в дозах, рекомендованных в инструкции по применению препарата; немедикаментозная терапия — физические упражнения или физиотерапию (пациенты могли получать один из этих методов лечения или их комбинацию) по усмотрению врача. В основной группе для купирования болевого синдрома использовался Ракстан® (по 100 мг 2 р/сут) в сочетании с другой необходимой сопутствующей терапией — миорелаксантами, физическими упражнениями и физиотерапией. Каждый пациент, включенный в исследование, находился под наблюдением в течение 10 дней курса приема препаратов, а также последующих 2 недель (всего 4 визита: визит 0 — скрининг, визит 1 — через 1 нед. от начала лечения, визит 2 — через 2 нед. от начала лечения, визит 3 — через 2 нед. после завершения лечения).

Первичной конечной точкой исследования являлась оценка степени снижения интенсивности болевого синдрома после курса лечения препаратом Ракстан® (10 дней) по шкале ВАШ в сравнении с другими НПВП. Минимальное клинически значимое различие (МКЗР) для показателя ВАШ составляет 15 пунктов, или 30 %. В качестве вторичных конечных точек работы были выбраны оценка динамики качества жизни и определение длительности бессимптомного периода после курса лечения на основании общепринятых критериев:

1) оценка интенсивности боли и связанных с ней функциональных расстройств по опроснику Роланда — Морриса (МКЗР для показателя составляет 5 пунктов);

2) определение качества жизни по опроснику EQ-5D-5L;

3) впечатления пациента об эффективности лечения (7-балльная система оценки общего клинического впечатления (шкала CGI));

4) впечатления врача об эффективности лечения (шкала CGI)

5) наличие или отсутствие БНЧС через 2 нед. после окончания лечения.

Особое внимание уделялось контролю безопасности применения препарата Ракстан®. Каждое НЯ было задокументировано со ссылкой на интенсив-

ность, дату начала, продолжительность, частоту, лечение, результаты, изменения и дату окончания.

Все данные о включенных пациентах вводили в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК) для статистической обработки результатов программы и были обезличены для сохранения конфиденциальности пациентов. Для статистического анализа полученные в ходе исследования данные вносили в базу, сформированную на основе программного обеспечения Microsoft Excel. Для статистического анализа результатов исследования использовали общепринятые методы из пакета программ Statistica 7.0 («StatSoft, Inc.», США) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [17]. Для сравнительного анализа качественных параметров пользовались критерием χ^2 или Фишера. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критериям t Стьюдента в модификации Уэлча (для нормально распределенных величин) или Манна — Уитни (в случае непараметрических данных). Пороговый уровень значимости был принят равным 0,05. Сравнение показателя по шкале ВАШ в группах между визитами осуществляли с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых выборок, теста Краскела — Уоллиса. Разницу терапевтического эффекта между визитами оценивали с помощью теста Бхалпара с поправкой Бонферрони для всех парных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы были сопоставимы по половому составу (критерий $\chi^2 = 0,02$, $p = 0,088$), большинство составили женщины — 60 и 62 пациентки в контрольной и основной группе соответственно. Средний возраст пациентов контрольной группы составил 44 [33; 52] года, в основной — 46 [29; 57] года ($p = 0,43$, критерий Манна — Уитни).

Все пациенты завершили исследование. Базовое среднее значение интенсивности боли во всей выборке пациентов ($n = 210$) по шкале ВАШ составило 60 [50; 70] мм; в рассматриваемых группах по 60 [50; 70] мм, что соответствовало «умеренно выраженной» боли и не имело достоверного различия ($p = 0,833$, критерий Манна — Уитни). При этом количество больных из общей выборки со слабой интенсивностью боли (5–44 мм) составило 25 (12 %), умеренной (45–74 мм) — 143 (68 %), сильной (75–100 мм) — 42 (20 %).

Как видно на рис. 1, в обеих группах больных был получен достоверный позитивный эффект от проводимого лечения по шкале ВАШ, причем улучшение оцениваемых параметров в основной группе пациентов оказалось значимо выше на всех визитах.

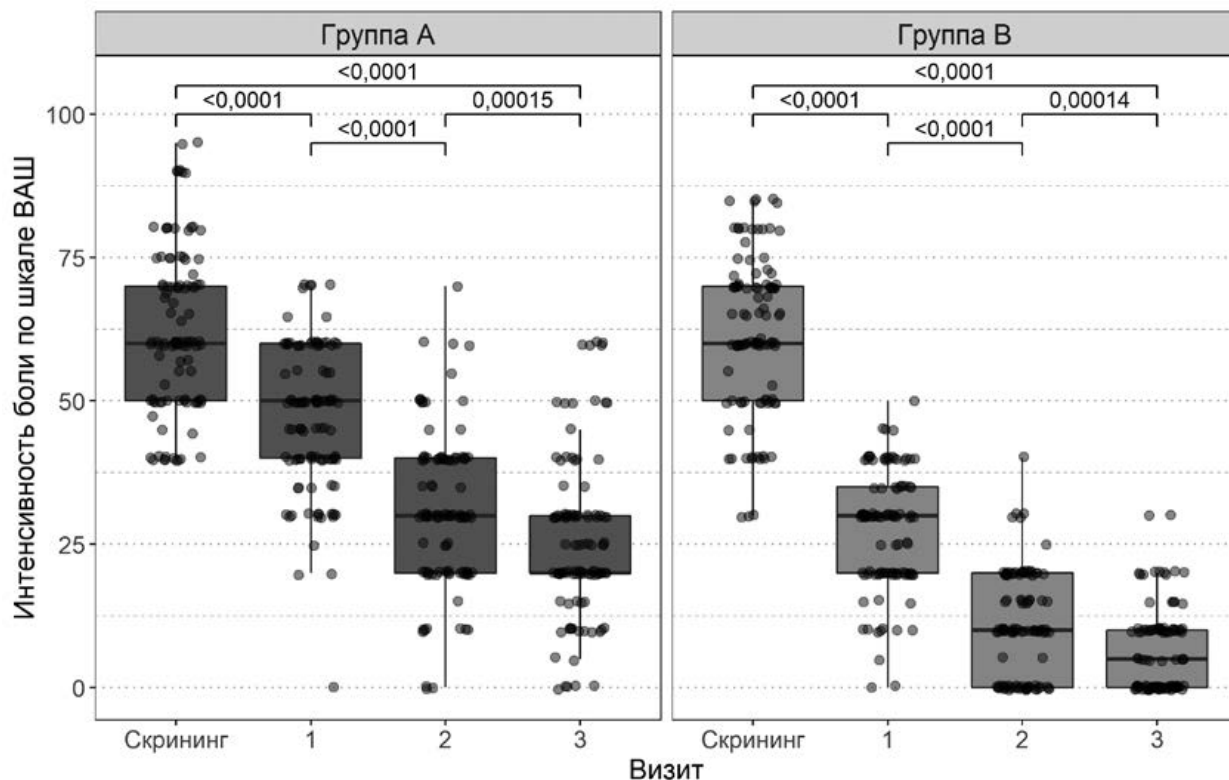


Рис. 1. Диаграмма изменения значения показателя ВАШ в группах пациентов по визитам. Здесь и на рис. 3–5: Сравнение показателя в группах между визитами проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони для зависимых выборок.

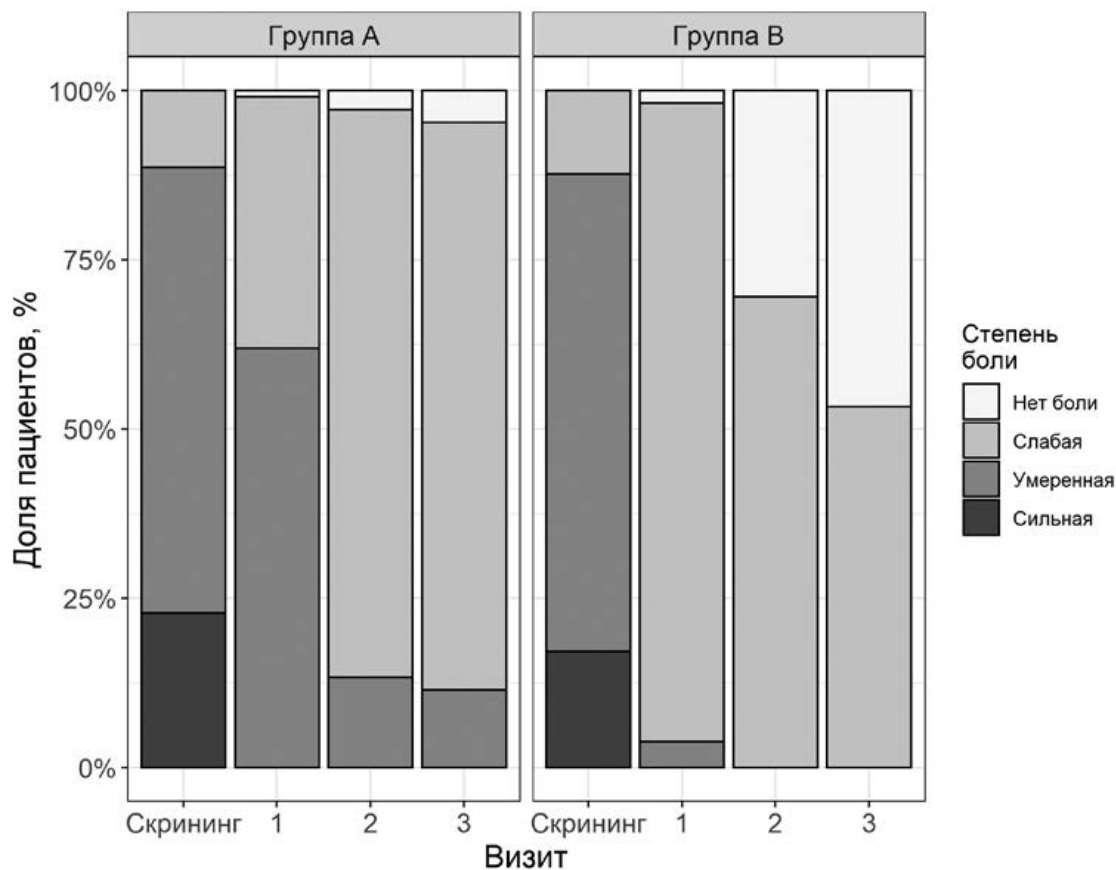


Рис. 2. Распределение пациентов по сгруппированным значениям ВАШ.

Таблица 1. Распределение пациентов по категориям субъективной оценки.

Группа	Визит	Не оценивается	Нормально, совсем не больной	Пограничное состояние	Слегка больно	Умеренно больно	Выраженно больно	Серьёзно больно	Среди наиболее больных
А	1	0	4 (4 %)	9 (9 %)	26 (25 %)	49 (46 %)	11 (10 %)	6 (6 %)	0
	2	0	2 (2 %)	23 (22 %)	55 (52 %)	25 (24 %)	0	0	0
	3	0	1 (1 %)	29 (28 %)	54 (51 %)	15 (14 %)	4 (4 %)	2 (2 %)	0
В	1	0	40 (38 %)	58 (55 %)	7 (7 %)	0	0	0	0
	2	1 (1 %)	64 (61 %)	39 (37 %)	1 (1 %)	0	0	0	0
	3	0	86 (82 %)	15 (14 %)	4 (4 %)	0	0	0	0

На момент завершения исследования (визит 3, через 2 нед. после терапии) среди пациентов основной группы отмечался значимо более полный контроль над БНЧС по данным опросника ВАШ по сравнению с контрольной группой больных — количество больных (доля) с отсутствием боли и слабой болью было статистически значимо выше. Оценка по ВАШ составила 20 [20; 30] мм в контрольной группе и 5 [0; 10] мм — в основной (рис. 1, 2). При межгрупповом сравнении на каждом визите получены статистически значимые различия (критерий Манна — Уитни, $p < 0,0001$).

Согласно данным опросника Роланда — Морриса интенсивность острой БНЧС была непосредственно связана с функциональными расстройствами у пострадавших, исходная оценка в контрольной

группе составила 11 [6; 16], в основной — 10 [7; 15] ($p = 0,496$). В процессе лечения в обеих группах пациентов наблюдалось клинически и статистически значимое снижение значений показателя между визитами ($p < 0,0001$); однако эффективность снижения функциональных расстройств по шкале Роланда — Морриса между группами статистически значимо различалась на всех визитах (критерий Манна — Уитни, $p < 0,0001$). Так, у больных основной группы уже на визите 2 рассматриваемый показатель составил 2 [1; 3], в то время как у больных контрольной группы — 6 [5; 8]; величина эффекта снижения в группах относительно исходных значений составила 0,868 и 0,641 соответственно. К 3-му визиту значения показателя в основной и контрольной группах были равны 1 [0; 2] и 5 [3; 6] (рис. 3).

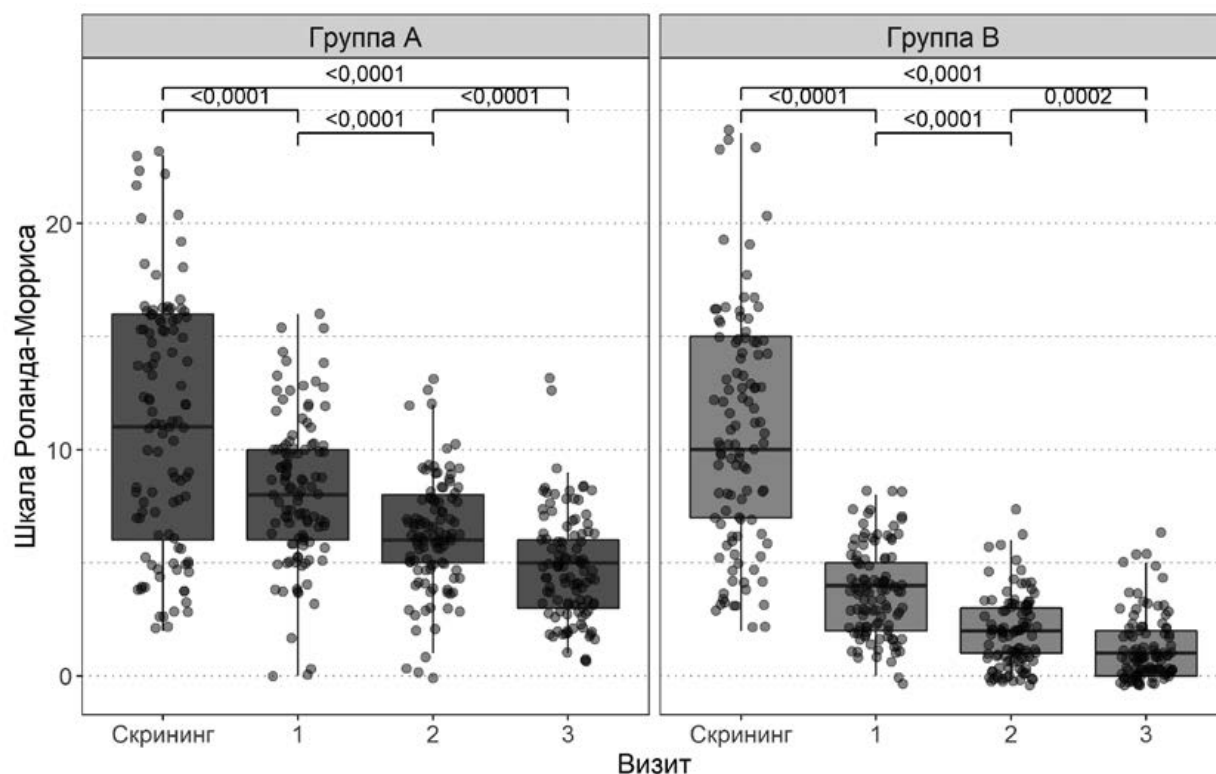


Рис. 3. Диаграмма изменения значений оценки по шкале Роланда–Морриса по визитам.

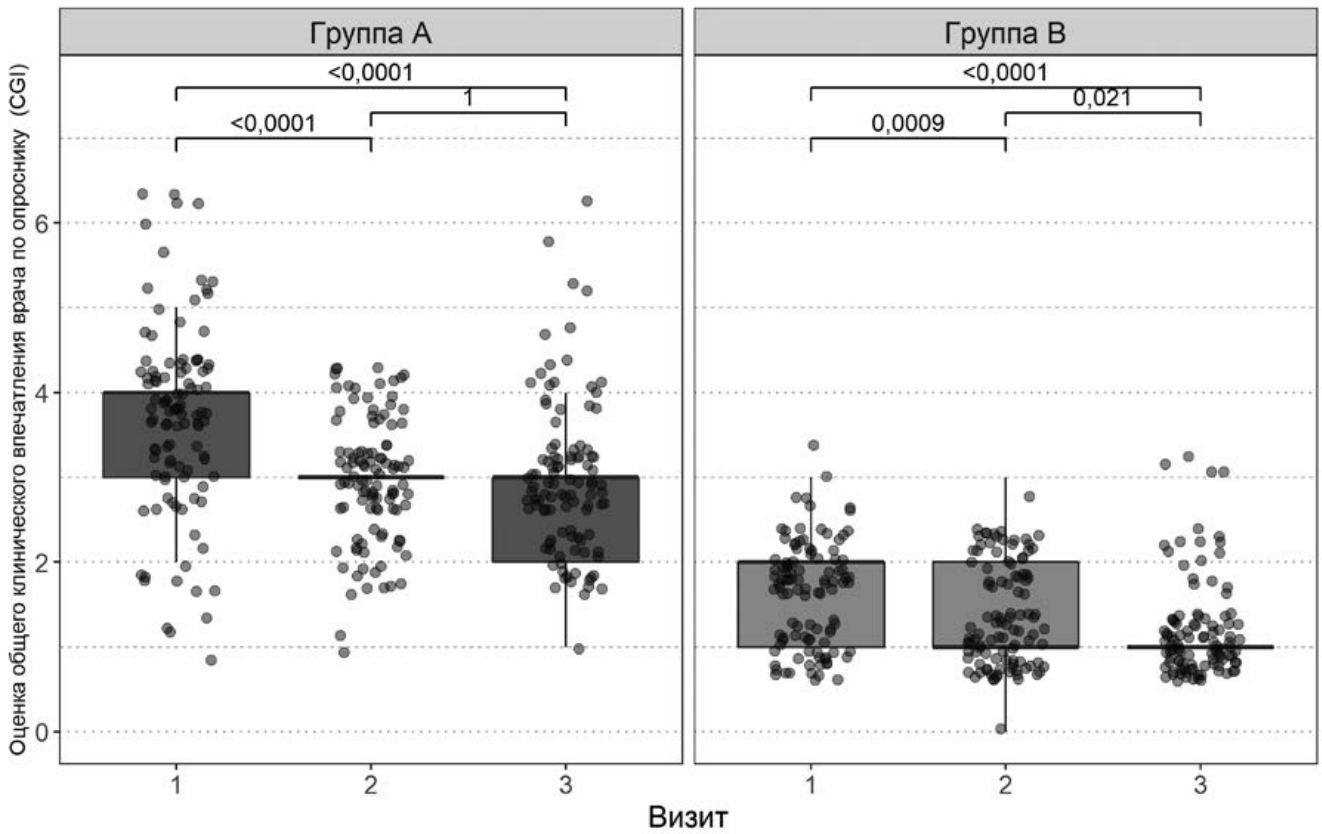


Рис. 4. Диаграмма изменения оценки общего клинического впечатления врача по опроснику (CGI) по визитам.

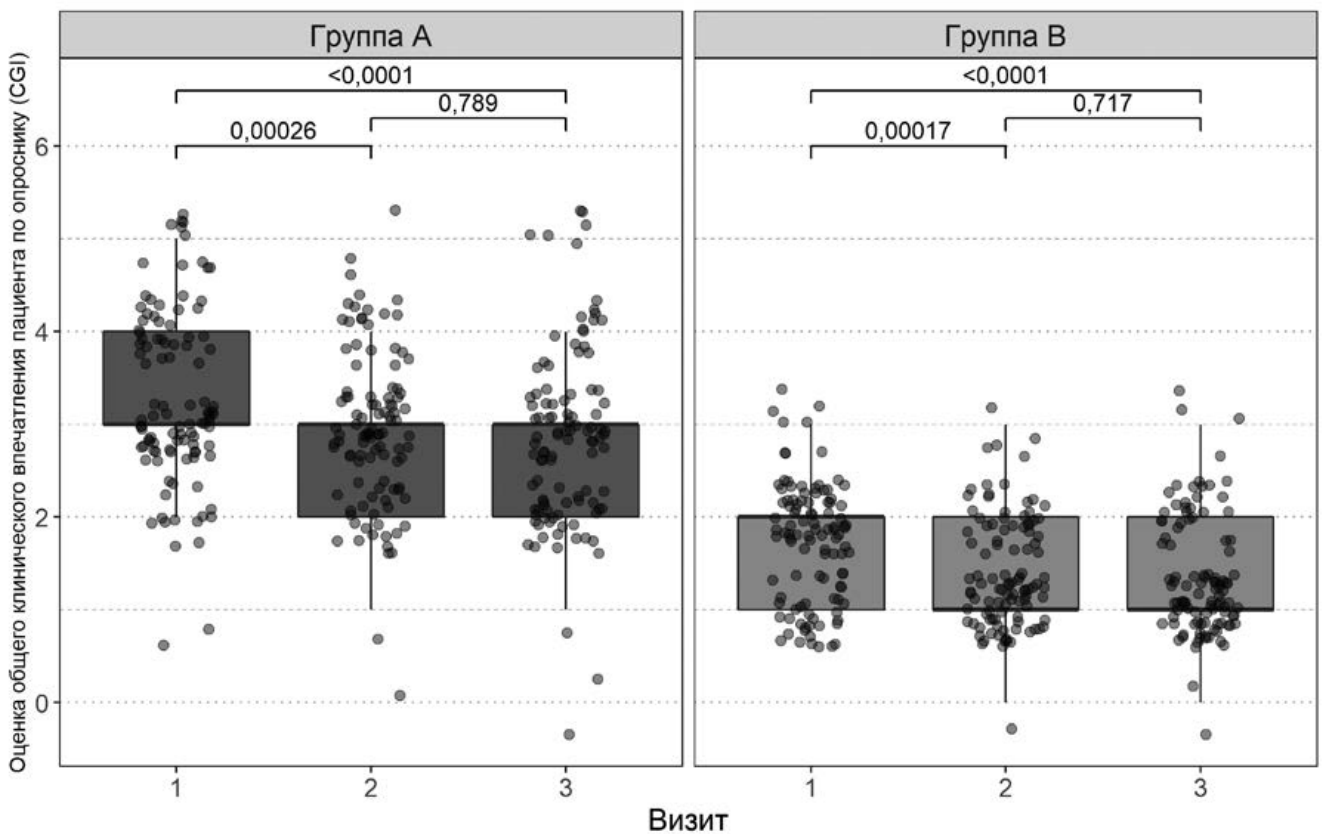


Рис. 5. Диаграмма изменения оценки общего клинического впечатления пациента по опроснику (CGI) по визитам.

Таблица 2. Распределение пациентов в соответствии с терапевтическим эффектом.

Терапевтический эффект	Контрольная группа			Основная группа		
	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Значительное улучшение	6 (6 %)	3 (3 %)	4 (4 %)	54 (51 %)	79 (75 %)	89 (85 %)
Умеренное улучшение	30 (29 %)	56 (53 %)	55 (52 %)	51 (49 %)	25 (24 %)	16 (15 %)
Минимальное (незначительное) улучшение, которое не меняет состояние больного	64 (61 %)	46 (44 %)	38 (36 %)	0	1 (1 %)	0
Без эффекта или ухудшение	4 (4 %)	0	8 (8 %)	0	0	0

Снижение интенсивности болевого синдрома и уменьшение степени функциональных нарушений у обследованных больных в обеих группах коррелировало с позитивными изменениями общего клинического впечатления врача по опроснику CGI в виде статистически значимого снижения тяжести расстройств между 1-м и 3-м визитами ($p < 0,0001$): у больных основной группы с 2 [1; 2] до 1 [1; 1], контрольной группы — с 4 [3; 4] до 3 [2; 3] (рис. 4). При этом эффективность терапевтического снижения тяжести расстройств по шкале CGI между группами пациентов статистически значимо различалась на визите 2 по абсолютным значениям ($p = 0,0041$) и на визите 3 по относительным ($p = 0,047$).

Для системного анализа эффективности терапии по общему клиническому впечатлению врача больные в обеих группах были распределены по категории тяжести состояния (табл. 1). Как следует из анализа представленных данных, количество больных в категории субъективной оценки «нормально, совсем не больно», «пограничное состояние», «слегка больно» было значительно большим в основной группе; а больных в категории «умеренно больно», «выражено больно» и «серьезно больно» не было совсем. Анализ перераспределения пациентов между категориями тяжести по шкале CGI показал статистическую значимость ($p < 0,0001$, тест Бхупкара) в обеих группах больных между визитами 1 и 3.

Аналогичные позитивные изменения общего клинического впечатления по опроснику CGI выявлены с точки зрения пациентов. В обеих группах пациентов (рис. 5) наблюдалось статистически значимое снижение тяжести расстройств, вызванных острой БНЧС, по данным оценки общего клинического впечатления пациента по опроснику CGI между первым (в основной группе 2 [1; 2], в контрольной — 3 [3; 4]) и вторым (в основной группе — 1 [1; 2], в контрольной — 3 [2; 3]) ($p < 0,001$), и первым и третьим (в основной группе — 1 [1; 2], в контрольной — 3 [2; 3]) визитами ($p < 0,0001$).

Кроме сравнительного анализа отдельных параметров состояния здоровья больных с острой БНЧС

(опросник ВАШ, шкала функциональных нарушений Роланда — Морриса, общего клинического впечатления по опроснику CGI) особое внимание было уделено оценке конечного терапевтического эффекта по мнению врача, в соответствии с которым больные распределялись на следующие категории: «значительное улучшение», «умеренное улучшение», «минимальное (незначительное) улучшение, которое не меняет состояние больного», «без эффекта или ухудшение» (табл. 2).

В обеих группах пациентов наблюдался статистически значимый терапевтический эффект между первым (в основной группе 54 человека со значительным улучшением, 51 — с умеренным; в контрольной группе — 6 и 30 человек соответственно) и вторым (в основной группе 79 человека со значительным улучшением, 25 — с умеренным; в контрольной группе — 3 и 56 человек соответственно) визитами по тесту Бхупкара с поправкой Бонферрони для всех парных сравнений ($p < 0,01$) и между визитами 1 и 3 (в основной группе 89 человек со значительным улучшением, 16 — с умеренным; в контрольной группе — 4 и 55 человек соответственно) визитами ($p < 0,01$).

Изменение степени терапевтического эффекта между визитами 2 и 3 было статистически незначимо в обеих группах (в основной группе $p = 0,935$, в контрольной группе $p = 0,072$). Однако на каждом визите наблюдались статистически значимые ($p < 0,01$) различия между группами обследованных больных; более того, отсутствие эффекта или ухудшение на последнем визите наблюдалось у 8 (7,6 %) пациентов контрольной группы, в то время как в основной группе таких больных не было.

Острая БНЧС по данным опросника EQ-5D-5L влияла на качество жизни больных, особенно на подвижность (умеренное влияние у 42,9 % пациентов), уход за собой (умеренное влияние у 38,6 %), привычную повседневную деятельность (умеренное влияние у 38,1 %) и дискомфорт (умеренное влияние у 39,5 %). При этом только у 25,2 % больных выявлено минимальное влияние на формирование

Таблица 3. Распределение пациентов всей выборки в зависимости от степени тяжести показателей по EQ-5D-5L в начале исследования.

Степень тяжести	Подвижность	Уход за собой	Привычная повседневная деятельность	Дискомфорт	Тревога / депрессия
Нет влияния	16 (7,6 %)	45 (21,4 %)	14 (6,7 %)	1 (0,5 %)	81 (38,6 %)
Минимальное влияние	67 (31,9 %)	53 (25,2 %)	69 (32,9 %)	30 (14,3 %)	53 (25,2 %)
Умеренное влияние	90 (42,9 %)	81 (38,6 %)	80 (38,1 %)	83 (39,5 %)	39 (18,6 %)
Серьезное влияние	37 (17,6 %)	27 (12,9 %)	32 (15,2 %)	80 (38,1 %)	27 (12,9 %)
Крайне серьезное влияние / нет активности	0 (0 %)	4 (1,9 %)	15 (7,1 %)	16 (7,6 %)	10 (4,8 %)

Таблица 4. Динамика распределения пациентов в зависимости от степени тяжести показателей EQ-5D-5L в группах.

Степень тяжести	Группа					
	контрольная			основная		
	Скрининг	Визит 2	Визит 3	Скрининг	Визит 2	Визит 3
Подвижность						
Нет влияния	8 (7,6 %)	11 (10,5 %)	23 (21,9 %)	8 (7,6 %)	44 (41,9 %)	73 (69,5 %)
Минимальное влияние	32 (30,5 %)	60 (57,1 %)	62 (59 %)	35 (33,3 %)	50 (47,6 %)	31 (29,5 %)
Умеренное влияние	43 (41 %)	28 (26,7 %)	16 (15,2 %)	47 (44,8 %)	11 (10,5 %)	1 (1 %)
Серьезное влияние	22 (21 %)	6 (5,7 %)	4 (3,8 %)	15 (14,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Крайне серьезное влияние / нет активности	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Уход за собой						
Нет влияния	22 (21 %)	18 (17,1 %)	34 (32,4 %)	23 (21,9 %)	53 (50,5 %)	85 (81 %)
Минимальное влияние	29 (27,6 %)	59 (56,2 %)	45 (42,9 %)	24 (22,9 %)	39 (37,1 %)	20 (19 %)
Умеренное влияние	39 (37,1 %)	24 (22,9 %)	24 (22,9 %)	42 (40 %)	10 (9,5 %)	0 (0 %)
Серьезное влияние	14 (13,3 %)	4 (3,8 %)	2 (1,9 %)	13 (12,4 %)	2 (1,9 %)	0 (0 %)
Крайне серьезное влияние / нет активности	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (2,9 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Привычная повседневная деятельность						
Нет влияния	5 (4,8 %)	10 (9,5 %)	22 (21 %)	9 (8,6 %)	37 (35,2 %)	66 (62,9 %)
Минимальное влияние	35 (33,3 %)	51 (48,6 %)	58 (55,2 %)	34 (32,4 %)	54 (51,4 %)	39 (37,1 %)
Умеренное влияние	38 (36,2 %)	31 (29,5 %)	22 (21 %)	42 (40 %)	11 (10,5 %)	0 (0 %)
Серьезное влияние	19 (18,1 %)	10 (9,5 %)	2 (1,9 %)	13 (12,4 %)	2 (1,9 %)	0 (0 %)
Крайне серьезное влияние / нет активности	8 (7,6 %)	3 (2,9 %)	1 (1 %)	7 (6,7 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Дискомфорт						
Нет влияния	0 (0 %)	3 (2,9 %)	14 (13,3 %)	1 (1 %)	34 (32,4 %)	55 (52,4 %)
Минимальное влияние	14 (13,3 %)	40 (38,1 %)	60 (57,1 %)	16 (15,2 %)	54 (51,4 %)	49 (46,7 %)
Умеренное влияние	38 (36,2 %)	50 (47,6 %)	29 (27,6 %)	45 (42,9 %)	16 (15,2 %)	1 (1 %)
Серьезное влияние	39 (37,1 %)	10 (9,5 %)	2 (1,9 %)	41 (39 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Крайне серьезное влияние / нет активности	14 (13,3 %)	2 (1,9 %)	0 (0 %)	2 (1,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Тревога / депрессия						
Нет влияния	37 (35,2 %)	30 (28,6 %)	33 (31,4 %)	44 (41,9 %)	63 (60 %)	86 (81,9 %)
Минимальное влияние	23 (21,9 %)	41 (39 %)	50 (47,6 %)	30 (28,6 %)	33 (31,4 %)	18 (17,1 %)
Умеренное влияние	24 (22,9 %)	25 (23,8 %)	20 (19 %)	15 (14,3 %)	9 (8,6 %)	1 (1 %)
Серьезное влияние	12 (11,4 %)	7 (6,7 %)	2 (1,9 %)	15 (14,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Крайне серьезное влияние / нет активности	9 (8,6 %)	2 (1,9 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

тревоги / депрессии, а крайне серьезное влияние обнаружено в части показателей (уход за собой, привычная повседневная деятельность, дискомфорт, тревога / депрессия) в 1,9–7,6 % случаев (табл. 3).

В процессе лечения в обеих группах больных наблюдалось статистически значимое улучшение качества жизни по данным опросника EQ-5D-5L относительно скрининга на визитах 2 и 3 (табл. 4). В контрольной группе на визите 3 сохранялось от 2 до 4 пациентов (2–4 %) с крайне серьезным влиянием по всем показателям опросника (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, дискомфорт, тревога / депрессия) и от 16 до 29 (15–27 %) — с умеренным влиянием.

В основной группе к визиту 3 отсутствовали пациенты с серьезным влиянием, а умеренное влияние на качество жизни наблюдалось в единичных случаях (1 % больных). При этом на визитах 2 и 3 различия показателей (подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность, дискомфорт, тревога / депрессия) между группами больных были статистически значимыми (тест Бхакпара, $p < 0,0001$ с поправкой на множественные сравнения Бонферрони). На этапе скрининга статистической значимости достигали только различия показателей «дискомфорт» и «тревога / депрессия» ($p = 0,017$, $p = 0,32$ соответственно).

С учетом представленных выше данных закономерным было статистически значимое улучшение общего состояния здоровья на основании суммарного балла по опроснику EQ-5D-5L в обеих группах пациентов между скрининговым визитом и визитами 2 и 3 ($p < 0,0001$). Динамика общего состояния здоровья по EQ-5D-5L статистически значимо ($p < 0,0001$) различалась в обеих группах: суммарный балл на визите 2 в основной группе составил 75 [70; 80], в контрольной — 60 [50; 65], на визите 3 — 85 [75; 90] и 60 [55; 70] соответственно (рис. 6). Это свидетельствует в пользу большей терапевтической эффективности противовоспалительного препарата Ракстан® в составе комплексной терапии больных с острой БНЧС.

Кроме этого, включение препарата Ракстан® в комплексное лечение острой БНЧС позволило добиться значительного сокращения количества нежелательных реакций, которые обычно свойственны препаратам группы НПВП: в основной группе больных, принимавшей исследуемый препарат, не было зафиксировано ни одной нежелательной реакции, в то время как в контрольной группе у 4 пациентов отмечены НЯ (1 — тошнота, боль в желудке; 2 — тошнота, головокружение; 3 — боль в желудке, диарея, 4 — тошнота), что потребовало применения симптоматических средств лечения. Данное обстоятельство

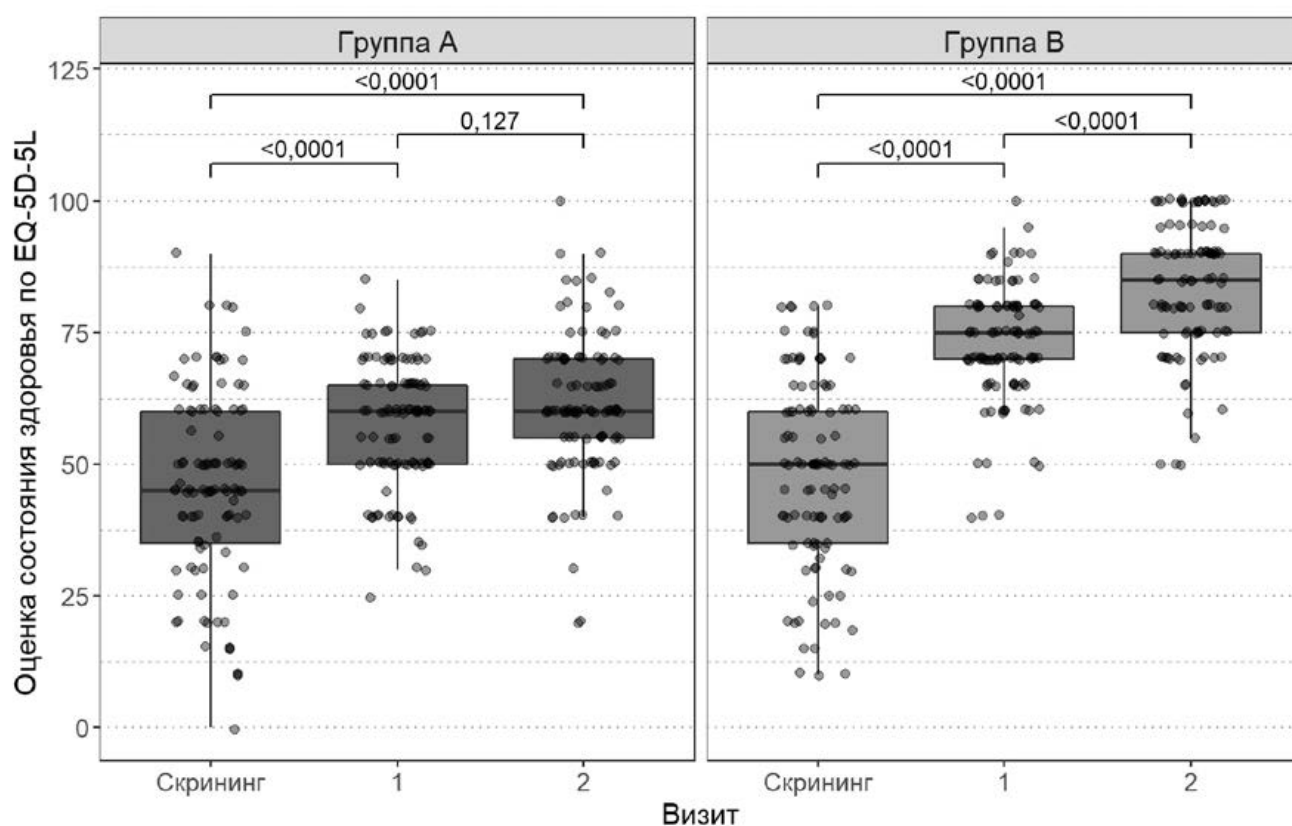


Рис. 6. Диаграмма изменения значения показателя общего состояния здоровья по EQ-5D-5L.

представляется очень важным аргументом в пользу выбора препарата Ракстан®, поскольку нежелательные реакции отрицательно влияют на приверженность пациентов к терапии и на долгосрочный прогноз развития основного заболевания, сопровождающегося острой БНЧС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненное исследование согласуется с современной доктриной рациональной терапии острой БНЧС, в основе которой лежит применение НПВП, обладающих противоболевым и противовоспалительным действием, в качестве препаратов первой линии. Несмотря на относительную сопоставимость выраженности обезболивающего действия различных НПВП, назначаемых в терапевтических дозировках, соотношение противоболевого и противовоспалительного эффектов данных лекарственных средств может различаться, что следует учитывать при выборе оптимального препарата для конкретного пациента с острой БНЧС [5, 6].

Особенно это связано с тем, что качественное купирование острых болевых синдромов при патологии позвоночника является обязательным условием для профилактики хронизации боли вследствие «лечебно-обусловленного истощения ноцицептивного трафика». Поэтому проблема выбора НПВП в зависимости от патогенетического варианта дорсопатии с учетом анализа триггеров боли (структурных изменений опорно-двигательного аппарата позвоночника) находится в стадии интенсивного изучения [2, 3, 5, 6].

Флурбипрофен (Ракстан®) — производное фенилпропионовой кислоты, является типичным представителем НПВП. Данный препарат угнетает активность циклооксигеназ 1-го и 2-го типов, подавляя реакции арахидонового каскада и ингибируя синтез как простагландинов, так и тромбксана А₂, что позволяет ему оказывать мощное системное противоболевое и противовоспалительное действие. Флурбипрофен отличается от других НПВП большим опытом клинического применения, который насчитывает несколько десятилетий, также как и некоторые другие широко используемые в клинической практике препараты данной группы, например диклофенак [7, 8].

Проведенные клинические исследования позволили установить высокую терапевтическую эффективность флурбипрофена (быстрое наступление обезболивающего эффекта и продолжительное действие) для купирования острой боли средней и высокой степени интенсивности наряду с высоким профилем его безопасности и хорошей переносимостью [7]. Особенно это относится к такой распространенной группе заболеваний как дорсопатии.

В одном из исследований, включившим 40 пациентов с хронической дорсалгией, проведен сравнительный анализ эффективности флурбипрофена (20 пациентов получали его по 100 мг 2 раза в сутки 4 нед.) и плацебо в отношении влияния на выраженность болевого синдрома, сроки купирования боли, результатов лечения по мнению самого пациента и лечащего врача, выраженность депрессивных проявлений, а также значимость влияния заболевания на качество жизни больного [7]. Авторами установлено, что флурбипрофен приводит к более полному и раннему купированию болевого синдрома, более раннему расширению возможности самообслуживания по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Кроме этого, лечение флурбипрофеном оказалось более эффективным по сравнению с плацебо по мнению как врача, так и больного; а НЯ одинаково часто регистрировались в обеих группах.

Аналогичный профиль результатов получен в нашем исследовании при острой БНЧС, выполненном при анализе 210 клинических наблюдений. Все пациенты были случайным образом рандомизированы на две однотипные группы: основную (В), в которой для лечения больных в составе комплексной терапии использовался флурбипрофен, и контрольную (А), в которой для лечения больных в составе комплексной терапии использовались другие НПВП. Наибольшее количество пациентов в обеих группах (68 %) имели умеренный уровень боли со значением ВАШ 45–74 баллов, 20 % — сильную боль с ВАШ от 75 до 100 баллов.

Разница в темпах снижения выраженности боли по ВАШ между группами была очевидна уже с первого визита (7 дней от начала лечения) и в среднем составляла 20 баллов на каждом последующем визите. К концу наблюдения средняя разница между группами составляла 19 баллов (75 %) по шкале ВАШ в пользу больных основной группы; в частности, на визите 3 90 % пациентов основной группы достигли нулевого уровня боли по шкале ВАШ, в то время как в контрольной — только 50 %.

Кроме того, пациенты в группе, получавшей Ракстан®, через две недели после окончания лечения (третий визит) продемонстрировали 100 % отсутствие рецидива болевого синдрома после курса лечения препаратом — ни у одного пациента не было отмечено рецидива болевого синдрома.

Кроме изучения обезболивающего эффекта флурбипрофена, большое значение имеет оценка его безопасности. Так, в одном из исследований на основании анализа данных 200 пациентов (средний возраст 52,7 (22–72) года, 71 % женщины) с остеоартритом (n = 50), ревматоидным артритом

(n = 130), анкилозирующим спондилитом (n = 20), которые ежедневно получали по 200 мг флурбипрофена, были получены убедительные данные о безопасности применения данного препарата [8]. Это согласуется с результатами нашего и других исследований [9].

Существенным преимуществом флурбипрофена является умеренное хондропротективное действие, что очень важно при лечении дорсопатий, поскольку, к сожалению, некоторые представители НПВП негативно влияют на костную и хрящевую ткань, что продемонстрировано в условиях эксперимента и в клинических исследованиях [10, 11]. Применение флурбипрофена способно замедлять резорбцию костной ткани, предупреждать внекостное накопление солей кальция, что предупреждает оссификацию связок при остеоартрите [12, 13]. Наличие указанных свойств флурбипрофена дает веские основания рассматривать его не только как обезболивающее лекарственное средство, но и как болезнь-модифицирующее средство, замедляющее прогрессирование основных проявлений спондилоартроза.

В связи с этим становится понятным более значительное снижение степени функциональных нарушений, связанных с острой БНЧС, у больных основной группы по опроснику Роланда — Морриса: в среднем улучшение повседневной активности пациента по опроснику Роланда — Морриса составило 69 % (41,6 балла), в то время как в контрольной группе — 24 % (14,3 балла).

Наше прямое сравнительное исследование — первое в своем роде, в котором была предпринята попытка оценить эффективность и безопасность кратковременного применения флурбипрофена в лечении пациентов с острой БНЧС. Поэтому была проведена оценка эффективности терапии на основании общего клинического впечатления врача и пациента по опроснику CGI; в основной группе больных 86 пациентов из 105 оценили свое состояние как «полностью нормальное», в то время как в контрольной группе только 1 пациент дал такую оценку. В свою очередь, индекс эффективности лечения статистически значимо различался между группами на каждом визите; к окончанию курса терапии значительное улучшение и ремиссия наблюдались у 89 пациентов, в то время как в контрольной группе — только у 4 пациентов, а у 50 % пациентов этой группы удалось добиться только частичной ремиссии. Отсутствие эффекта или ухудшение на последнем визите наблюдалось у 8 (7,6 %) пациентов контрольной группы, в основной группе таких пациентов не было, что позволяет рассматривать флурбипрофен (Ракстан®) в качестве препарата выбора для лечения пациентов с острой БНЧС.

Одним из преимуществ флурбипрофена, по нашим данным и сведениям других авторов, является низкий риск лекарственных взаимодействий, что обеспечило возможность его применения в комбинации с другими средствами противоболевого действия (миорелаксанты, витамины группы В), а также хорошая переносимость [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, кратковременное (до 10 сут) применение флурбипрофена (Ракстан®) в дозе 200 мг/сут эффективно и безопасно при острой БНЧС. Данный препарат уменьшает выраженность болевого синдрома (по шкале ВАШ), увеличивает повседневную активность пациентов и улучшает качество их жизни (в соответствии с опросниками Роланда — Морриса и EQ-5D-5L) уже к 7-м суткам лечения достоверно лучше, чем другие НПВП, в частности, диклофенак. С учетом отсутствия НЯ (по нашим данным) это позволяет рекомендовать флурбипрофен в качестве эффективного обезболивающего средства для широкой клинической практики.

Литература

- Kindler L.L., Jones K.D., Perrin N. et al. Risk factors predicting the development of widespread pain from chronic back or neck pain // *J. Pain*. 2010. Vol. 11. № 12. P. 1320–1328.
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. Болевые синдромы в клинической практике врача-невролога: патофизиология и принципы фармакотерапии // *Клиническая фармакология и терапия*. 2017. Т. 27. № 5. С. 10–18.
- Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 2. CD012087.
- Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Ханмурзаева С.Б., Шемшединова А.М. Возможность применения флурбипрофена у пациентов с дорсалгией. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (9): 71–75. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200366
- Wang R., Bathon J.M., Ward M.M. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as Potential Disease-Modifying Medications in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):518-528. <https://doi.org/10.1002/art.41164>
- Chou R., Côté P., Randhawa K et al. The Global Spine Care Initiative: applying evidence-based guidelines on the non-invasive management of back and neck pain to low- and middle-income communities. *Eur Spine J* 2018; 27 (Suppl. 6): 851–60. DOI: 10.1007/s00586-017-5433-8
- Güven Z., Ofluoglu D., Ozaras N., Kayhan O. Kronik bel agrisinde flurbiprofenin etkinligi: placebo kontrollu çift kor calisma. *Romatizma* 2000; 15 (2): 161–5.
- Rovenský J., Miceková D. Six-month prospective study to monitor the treatment of rheumatic diseases with sustained-release flurbiprofen. *Drugs Exp Clin Res* 2000; 26 (1): 19–24.
- Bally M., Dendukuri N., Rich B et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017; 357: j1909. DOI:10.1136/bmj.j1909
- Janssen M., Caron M., van Rietbergen B et al. Impairment of the chondrogenic phase of endochondral ossification in vivo by inhibition of cyclooxygenase-2. *Eur Cell Mater* 2017; 34: 202–16. DOI:10.22203/eCM.v034a13
- Pourakbari R., Khodadadi M., Aghebati-Maleki A et al. The potential of exosomes in the therapy of the cartilage and bone complications; emphasis on osteoarthritis. *Life Sci* 2019; 236: 116861. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116861
- Salari P., Abdollahi M. Controversial effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bone: a review. *Inflammat Allergy/Drug Targ* 2009; 8: 165–75.
- Cui X., Ding Q., Shan R-N et al. Enantioseparation of flurbiprofen enantiomers using chiral ionic liquids by liquid-liquid extraction. *Chirality* 2019; 31 (6): 457–67. DOI: 10.1002/chir.23071
- Fujii Y., Itakura M. Comparison of lidocaine, metoclopramide, and flurbiprofen axetil for reducing pain on injection of propofol in japanese adult surgical patients: a prospective, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Clin Therapeut* 2008; 30 (2): 280–6.