Есть ли преимущества у комбинированных анальгезирующих средств по сравнению с монотерапией?

К.м.н. И.С. Дыдыкина[1], Е.В. Арутюнова[2], к.м.н. П.С. Коваленко[1]

[1]ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва
[2]МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день известно, что недостаточный контроль боли приводит к снижению качества жизни пациентов, удлинению периода восстановления и повышению смертности. Таким образом, рациональный выбор и безопасное использование лекарственных средств при лечении боли и воспаления относятся к числу основных задач практикующего врача. В данной статье обсуждается возможность использования комбинации парацетамола и диклофенака при лечении боли различного генеза. Представлены результаты рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались эффективность и безопасность применения данной комбинации у пациентов с костно-мышечными заболеваниями, а также после перенесенных оперативных вмешательств, при зубной боли и др. Различные механизмы действия и точки приложения парацетамола и диклофенака позволяют использовать меньшую дозу лекарственных средств при сохранении или увеличении их терапевтического эффекта. Подобный подход является перспективной стратегией для максимального увеличения соотношения «польза/риск» при фармакотерапии боли, особенно у коморбидных и пожилых пациентов. Различные механизмы действия и точки приложения парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности диклофенака, позволяют считать применение этой комбинации целесообразным и оправданным.

Ключевые слова: *боль, парацетамол, диклофенак, НПВП, коморбидность, фармакотерапия боли, комбинированное анальгезирующее средство.*

Для цитирования: *Дыдыкина И.С., Арутюнова Е.В., Коваленко П.С. Есть ли преимущества у комбинированных анальгезирующих средств по сравнению с монотерапией? РМЖ. 2021;7:40–43.*

ABSTRACT

Are there any benefits of combined analgesics compared to monotherapy?

I.S. Dydykina[1], E.V. Arutyunova[2], P.S. Kovalenko[1]

[1]Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow
[2]Lomonosov Moscow State University, Moscow

Nowadays, it is known that inadequate pain management leads to a decrease in the life quality of patients, an extension of the recovery period and an increase in mortality. Thus, the rational choice and safe use of medicines in the treatment of pain and inflammation is one of the main tasks of a practicing physician. This article discusses the possibility of using a combination of paracetamol and diclofenac in the treatment of pain of various origins. The results of randomized controlled trials are presented, in which the efficacy and safety of this combination were studied in patients with musculoskeletal diseases, as well as after surgery, toothache, etc. Different mechanisms of action and administration localizations of paracetamol and diclofenac allow using a lower dose of drugs while maintaining or increasing their therapeutic effect. This approach is a promising strategy for maximizing the benefit-risk ratio in the pharmacotherapy of pain, especially in comorbid and elderly patients. Various mechanisms of action and administration localizations of paracetamol and NSAIDs, in particular diclofenac, allow considering this combination appropriate and justified.

Keywords: *pain, paracetamol, diclofenac, NSAIDs, comorbidity, pharmacotherapy of pain, combined analgesics.*

For citation: *Dydykina I.S., Arutyunova E.V., Kovalenko P.S. Are there any benefits of combined analgesics compared to monotherapy? RMJ. 2021;7:40–43.*

Введение

Воспаление — критически важный процесс, определяющий сохранение гомеостаза после повреждения ткани (инфекция, травма, аутоиммунные нарушения и др.) и реализуемый путем сложных каскадов физиологических и патофизиологических реакций. Оно может протекать субклинически, распространяться во все ткани, в том числе сухожилия и связки, вызывать стойкое напряжение мышц, нарушение биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и иметь признаки периферической и центральной сенситизации. Фундаментальными признаками воспаления являются боль (*dolor*), покраснение (*rubor*), отек (*tumor*), жар (*color*) и нарушение функции (*functio laesa*). Именно боль (острая или хроническая) является причиной обращения пациентов за помощью к врачу, поиска способов ее устранения. Определение экспертов Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) гласит: «Боль — это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным

повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения». Боль — это не только ощущение, связанное с существующим или возможным органическим повреждением, но и эмоциональное переживание. Существует несколько классификаций боли в зависимости от длительности, времени возникновения, интенсивности проявления, локализации и др. Значимой особенностью воспалительной боли (в противоположность нейропатической боли) является повышенная чувствительность в области поражения, проявляющаяся аллодинией (ранее безвредные стимулы вызывают боль) и гипералгезией (болевые ощущения неадекватны силе воздействия). Подобные явления, безусловно, имеют физиологическое и эволюционное объяснение, поскольку они побуждают пациента сохранять неподвижность поврежденной области, что способствует предотвращению повторной травматизации.

Часто избыточно выраженная и некупируемая боль в значительно большей степени влияет на снижение качества жизни и инвалидизацию пациента, чем собственно заболевание, симптомом которого она является. Так, пациенты с ревматоидным артритом обычно называют боль наиболее беспокоящим проявлением болезни, нарушающим физическую, психологическую и социальную активность [1, 2]. Прогноз относительно возможности адекватного обезболивания может быть неблагоприятным даже при оптимальном контроле других симптомов заболевания [3]. Также было показано, что недостаточный контроль боли в послеоперационном периоде приводит к повышению смертности, снижению качества жизни, удлинению периода восстановления и пролонгации приема опиоидных анальгетиков, обладающих негативным влиянием на организм пациента [4]. Беспокойство вызывает возможность хронизации болевого синдрома, что связано, по-видимому, с персистенцией воспаления, а также с феноменом центральной сенситизации. С хронической болью сталкиваются 25–35% пациентов в Европе [5–7]. В исследовании, включавшем 2184 пациента, было показано, что за 4 года наблюдения у 78,5% пациентов с хронической болью контроль над болью так и не был достигнут [8].

Подходы к купированию болевого синдрома

Несмотря на то, что арсенал лекарственных препаратов для избавления от боли велик, фармакотерапия боли до сих пор вызывает затруднения, зачастую оказывается неадекватной или неэффективной, сопровождается возникновением неблагоприятных реакций. Рациональный выбор и безопасное использование лекарственных препаратов всегда находятся в центре внимания. Для купирования боли используют неопиоидные анальгетики, представленные, в первую очередь, парацетамолом, местные анестетики, локальные, пероральные и парентеральные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), препараты опиоидного ряда и адъювантные средства, такие как глюкокортикоиды, антидепрессанты и антиконвульсанты [9, 10].

На протяжении многих лет парацетамол остается препаратом первой линии для лечения боли у детей, беременных женщин, пожилых людей, пациентов с остеоартритом, головными болями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата [11]. Некоторые авторы называют парацетамол «слабым» анальгетиком, поскольку он эффективен при боли, ассоциированной с легко или умеренно выраженным воспалением, но оказывает недостаточное обезболивающее действие в качестве монопрепарата при активных воспалительных процессах, например при ревматоидном артрите или приступе подагры, что объясняют снижением его активности при высоких концентрациях арахидоновой кислоты и пероксидов [9, 12, 13]. В то же время парацетамол обладает рядом преимуществ, которые не позволяют отказаться от его использования в клинической практике. При использовании парацетамола в терапевтических дозах (до 3–4 г в сутки) отмечается хорошая переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта и отсутствие значимого влияния на агрегацию тромбоцитов. До настоящего времени не представлено убедительных доказательств его гепатотоксичности, за исключением случаев передозировки, назначения препарата на фоне заболевания печени или употребления с алкоголем [14, 15].

Фокус на комбинацию парацетамола и НПВП

Рациональным шагом стала разработка препаратов, объединяющих парацетамол и НПВП. Последние являются универсальным лекарственным средством, созданы для устранения воспаления и боли. Используются врачами всех специальностей более 100 лет. За этот период удалось установить сравнительную эффективность препаратов этой группы, определить факторы риска и меры профилактики «ожидаемых побочных эффектов», таких как поражения желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, нарушения агрегации тромбоцитов, функции почек и др. Комбинация НПВП и парацетамола позволяет использовать меньшую дозу препаратов при сохранении или увеличении их терапевтического эффекта. Подобный подход является перспективной стратегией для максимального увеличения соотношения «польза/риск» при фармакотерапии боли, особенно в группе коморбидных и пожилых пациентов.

Подтверждение этому продемонстрировано в обзоре, где были проанализированы результаты 21 клинического исследования (n=1909). В послеоперационном периоде комбинация парацетамола и НПВП была более эффективна, чем применение парацетамола или НПВП в монорежиме, в 85% и 64% релевантных исследований соответственно [16]. К схожим выводам пришли авторы другого обзора, также оценивавшие эффективность обезболивания в послеоперационном периоде: назначение парацетамола дополнительно к НПВП усиливало обезболивающее действие [17].

Среди возможных вариантов комбинаций препаратов перспективным представляется сочетание парацетамола и диклофенака. В метаанализе J.W. Busse et al. [18], в котором проводилось сравнение различных вариантов вмешательств при мышечно-скелетных травмах и повреждениях, препараты, содержащие диклофенак и парацетамол, оказались одними из наиболее эффективных в уменьшении боли и облегчении других симптомов в первые 2 ч после приема.

Целесообразность применения комбинации парацетамола и диклофенака не вызывает сомнений при послеоперационном обезболивании. В рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 120 пациенток после операции кесарева сечения, проводилось сравнение интенсивности болевого синдрома на разных послеоперационных сроках. По окончании операции пациентки из 1-й группы получали диклофенак в лекарственной форме «суппози-

торий» ректально (2 суппозитория) и парацетамол в дозе 1 г внутривенно болюсно; затем пациентки получали указанные препараты каждые 4 ч в течение 12 ч. Пациенткам из 2-й группы вводили 20 мг меперидина внутривенно болюсно после операции и далее каждые 4 ч в течение 12 ч. Наличие боли непосредственно при пробуждении отмечали 23,3% пациенток 1-й группы и 38,3% — 2-й группы (p=0,009), через 6 ч — 16,7% и 38,7% (p=0,01) соответственно, через 12 ч — 15% и 38,3% (p=0,002) соответственно [19]. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании участвовало 78 пациенток, также перенесших операцию кесарева сечения, которые были распределены в 3 группы. Пациентки из 1-й группы получали 1 г парацетамола в лекарственной форме «суппозитории ректальные» сразу по окончании операции, затем через каждые 6 ч 1 г парацетамола перорально и через каждые 8 ч плацебо диклофенака перорально; пациентки во 2-й группе получали диклофенак в дозе 100 мг в лекарственной форме «суппозитории ректальные», плацебо парацетамола через каждые 6 ч и диклофенак 50 мг перорально через каждые 8 ч; пациентки из 3-й группы получали после операции суппозиторий, содержащий 1 г парацетамола и 100 мг диклофенака, затем парацетамол в дозе 1 г перорально через каждые 6 ч и диклофенак в дозе 50 мг перорально через 8 ч. Всего принимали по 4 таблетки парацетамола или плацебо парацетамола и по 3 таблетки диклофенака или плацебо диклофенака. Также у каждой пациентки была установлена система для внутривенного введения морфина для осуществления анальгезии, контролируемой пациентом. Первичной конечной точкой эффективности являлось количество морфина, введенное в течение 24 ч после операции. Было установлено, что пациентки, у которых применяли комбинацию парацетамола и диклофенака, получили на 38% меньше морфина, чем пациентки, у которых применялся только парацетамол (33,8±23,9 мг и 54,5±28,5 мг соответственно, p=0,02). Статистически значимых различий с группой диклофенака выявлено не было [20]. Однако данные о преобладании эффекта комбинированной терапии над монотерапией диклофенаком были представлены в ряде других работ. Так, в двойном слепом контролируемом исследовании с участием 60 пациенток, направленных на плановую гинекологическую операцию, у пациенток, которые получали перед операцией парацетамол в дозе 1,5 г и диклофенак в дозе 100 мг в лекарственной форме «суппозитории ректальные», потребность в морфине в послеоперационном периоде была наименьшей в сравнении с потребностью у пациенток, получивших перед операцией парацетамол или диклофенак в монорежиме (p<0,01) [21]. Сходные положительные результаты были получены при изучении 108 педиатрических пациентов 3–8 лет, направленных на паховую герниопластику. За 1 ч до операции пациентам были однократно ректально введены диклофенак 1 мг/кг, парацетамол 40 мг/кг или их комбинация (n=36 в каждой группе). Суммарная доза морфина, полученного в послеоперационном периоде по требованию пациентов, составила в среднем 3,6±0,8 мг, 5,5±1,5 мг и 2,9±1,5 мг для групп диклофенака, парацетамола и комбинированной терапии соответственно (p<0,01 по сравнению с показателем у пациентов из группы парацетамола и p<0,05 по сравнению с показателем у пациентов из группы диклофенака). Число доз морфина также было статистически ниже при совместном применении диклофенака и парацетамола (p<0,05) [22].

Преобладание эффектов двойной анальгезии над монотерапией парацетамолом или диклофенаком в послеоперационном периоде было продемонстрировано и в других работах, в т. ч. при аортокоронарном шунтировании, лапаротомии, мастэктомии с немедленной реконструкцией груди, операции по поводу расщелины неба [23–26]. Достаточно широко исследовано применение диклофенака и парацетамола в стоматологии. В двойном слепом рандомизированном исследовании, в которое вошли 120 пациентов с умеренной или сильной болью вследствие хирургического удаления зубов мудрости, сравнили обезболивающее действие различных лекарственных средств и комбинаций: диклофенак 100 мг; парацетамол 1 г; парацетамол 1 г в комбинации с кодеином 60 мг; диклофенак 100 мг в комбинации с парацетамолом 1 г; диклофенак 100 мг в комбинации с парацетамолом 1 г и кодеином 60 мг. Все препараты использовали в лекарственной форме «таблетки» и принимали перорально. Таблетки диклофенака были покрыты кишечнорастворимой оболочкой. Пациентам было предложено оценивать интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и степень купирования боли по шкале PAR (Pain Relief Scale) каждые 30 мин в течение 8 ч после приема препарата. Испытуемые, получавшие парацетамол и диклофенак (в сочетании с кодеином и без него), отмечали более удовлетворительное облегчение боли и ее меньшую интенсивность, чем пациенты в других группах (p<0,05). Дополнительное применение кодеина в сочетании с парацетамолом и диклофенаком не показало статистически значимого повышения эффективности обезболивания [27].

Другое исследование было посвящено оценке различных стратегий обезболивания у пациентов с умеренной или сильной болью, связанной с необратимым пульпитом. После эндодонтического лечения 170 участников получили одно из следующих лекарственных средств или комбинаций: парацетамол 1 г; парацетамол 1 г и ибупрофен 600 мг; парацетамол 1 г и мефенамовая кислота 500 мг; парацетамол 1 г и диклофенак калия 50 мг; плацебо. Далее пациентам было предложено ежечасно оценивать интенсивность боли по вербальной и числовой оценочной шкале в течение 8 ч после приема анальгетиков. Наилучший результат отмечался у больных, принимавших парацетамол в сочетании с ибупрофеном или диклофенаком (p<0,05) [28].

Большой интерес вызывает возможность использования комбинированной анальгезии при поражениях костно-мышечной системы у ревматологических больных. Наблюдения об усилении положительного анальгетического действия при применении парацетамола у пациентов с ревматоидным артритом, принимающих НПВП, имеют большую историю. Отмечается, что двойная терапия анальгетиками способствует более выраженному обезболиванию и улучшению показателей суставного индекса Ричи [29]. Также высказывается мнение о том, что сочетание НПВП и парацетамола при остеоартрите обеспечивает большее облегчение болевого синдрома, чем монотерапия, а потенциальный риск нежелательных побочных эффектов минимален при использовании этой комбинации с ограничением суточной дозы парацетамола до 2 г [30]. В связи с этим весьма примечательным представляется мультицентровое исследование с включением 199 пациентов с остеоартритом в периоде обострения. Участники были рандомизированы в 2 группы: в 1-й группе больные получали ацеклофенак 100 мг и парацетамол 500 мг, во 2-й группе — только ацеклофенак 100 мг. В обе-

их группах больные получали назначенные препараты 2 р/сут в течение максимум 10 дней. Было установлено, что двойная терапия способствовала более эффективному обезболиванию в течение 4 ч после первого приема препаратов (p<0,05), также она была связана с большей удовлетворенностью проводимым лечением и пациентов, и лечащих врачей (p<0,05) [31].

Заключение

Рациональный выбор и безопасное использование лекарственных средств при лечении боли и воспаления являются основными задачами врача. Получены убедительные клинические доказательства, свидетельствующие о значительной эффективности такого подхода при лечении воспалительной боли у пациентов с различными заболеваниями. Одним из препаратов, позволяющих реализовать данную стратегию, является Паноксен®, содержащий диклофенак 50 мг и парацетамол 500 мг в одной таблетке. Показанием к применению препарата является воспалительная боль различного генеза, в т. ч. при дегенеративных и воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, таких как остеоартрит и ревматоидный артрит; заболевания околосуставных тканей (тендовагинит, бурсит); посттравматические болевые синдромы, сопровождающиеся воспалением; зубная боль. Различные механизмы действия и точки приложения парацетамола и НПВП, в частности диклофенака, позволяют считать применение данной комбинации целесообразным и оправданным.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Оксфорд Лабораториз Пвт. Лтд.» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Настоящая публикация подготовлена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях и проблемы безопасности антиревматической терапии (AAAA-A19–119021190148–3, 0514–2019–0005).

Литература

1. Heiberg T., Kvien T.K. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. Arthritis Rheum. 2002;47(4):391–397. DOI: 10.1002/art.10515.
2. Da Rocha Castelar Pinheiro G., Khandker R.K., Sato R. et al. Impact of rheumatoid arthritis on quality of life, work productivity and resource utilisation: an observational, cross-sectional study in Brazil. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(3):334–340.
3. Lee Y.C., Cui J., Lu B. et al. Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. Arthritis Res Ther. 2011;13(3):R83. DOI: 10.1186/ar3353.
4. Gan T.J. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. J Pain Res. 2017;10:2287–2298. DOI: 10.2147/JPR.S144066.
5. Kidd B.L., Urban L.A. Mechanisms of inflammatory pain. Br J Anaesth. 2001;87:3–11. DOI: 10.1093/bja/87.1.3.
6. Langley P., Müller-Schwefe G., Nicolau A. et al. The societal impact of pain in the European Union: health-related quality of life and healthcare resource utilization. J Med Economics. 2010;13:571–581. DOI: 10.3111/13696998.2010.516709.
7. Leuter C., Piroli A., Marinangeli F. et al. Care strategies and therapeutic pathways for chronic pain patients in Abruzzo Region, Italy. Ann Ig. 2017;29:63–72. DOI: 10.7416/ai.2017.2133.
8. Elliott A.M., Smith B.H., Hannaford P.C. et al. The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. Pain. 2002;99:299–307. DOI: 10.1016/s0304-3959(02)00138-0.
9. Varrassi G., Alon E., Bagnasco M. et al. Towards an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus. Adv Ther. 2019;36(10):2618–2637. DOI: 10.1007/s12325-019-01053-x.
10. Fine P.G. Treatment guidelines for the pharmacological management of pain in older persons. Pain Med. 2012;13 Suppl 2:S57–66. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2011.01307.x.
11. Prescott L.F. Paracetamol: past, present, and future. Am J Ther. 2000;7(2):143–147.
12. Van Rensburg R., Reuter H. An overview of analgesics: NSAIDs, paracetamol, and topical analgesics Part 1. S Afr Fam Pract. 2019;61:S4–S10. DOI: 10.1080/20786190.2019.1610228.
13. Przybyła G., Szychowski K., Gmiński J. Paracetamol — An old drug with new mechanisms of action. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2021;48:3–19. DOI: 10.1111/1440-1681.13392.
14. Graham G.G., Scott K.F., Day R.O. Tolerability of Paracetamol. Drug Safety. 2005;28(3):227–240. DOI: 10.2165/00002018-200528030-00004.
15. McCrae J.C., Morrison E.E., MacIntyre I.M. et al. Long-term adverse effects of paracetamol — a review. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(10):2218–2230. DOI: 10.1111/bcp.13656.
16. Ong C.K., Seymour R.A., Lirk P., Merry A.F. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. Anesth Analg. 2010;110(4):1170–1179. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cf9281.
17. Hyllested M., Jones S., Pedersen J.L., Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. Br J Anaesth. 2002;88(2):199–214. DOI: 10.1093/bja/88.2.199.
18. Busse J.W., Sadeghirad B., Oparin Y. et al. Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. Ann Intern Med. 2020;173(9):730–738. DOI: 10.7326/M19-3601.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru

ПАНОКСЕН
Диклофенак 50 мг + Парацетамол 500 мг

Сила двух компонентов против боли и воспаления

1 таблетка 2-3 раза в день

- Комбинация Парацетамола с НПВП обеспечивает более выраженный обезболивающий эффект в сравнении с монотерапией каждым из них[1,2]
- Парацетамол быстро купирует боль– уже через 11 минут[3]
- Диклофенак оказывает выраженный противовоспалительный эффект[1,3]

1. Л.С. Страчунский, «Нестероидные противовоспалительные средства», 2008. 2. Ong CK и соавт. //Anesth Analg. 2010 Apr 1; 110(4). 3. Машковский М.Д. «Лекарственные средства», 2014.

РУ №: П N009777
РЕКЛАМА

Производитель Oxford Laboratories Pvt.Ltd

OXFORD

119571, Москва, ул. 26 Бакинских комиссаров, дом 9, офис 117, 118.
Тел./факс +7 (495) 935-81-52. e-mail: parus@paruspharma.ru. www.paruspharma.ru