

# Механизмы обезболивающего действия мажевой формы «Цитралгин» при стойком болевом синдроме при заболеваниях опорно-двигательного аппарата

Панченко А.В., к.м.н. ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Кафедра пропедевтики внутренних болезней л.ф.

Боли в суставах, мышцах, спине, затруднение и ограничение движения ухудшают качество жизни большинству взрослого населения планеты (до 70%). Ограничение движений у лиц старшего возраста, вызванное поражениями опорно-двигательного аппарата ухудшает течение заболеваний сердечно-сосудистой системы, и уменьшают продолжительность жизни на 10-15 лет. Болезни позвоночника (остеохондроз) в зависимости от локализации поражения, могут вызывать ухудшение мозгового кровообращения, нарушать работу сердца, легких.

К основным факторам, вызывающим заболевания опорно-двигательного аппарата можно отнести воспалительные обменно-дистрофические процессы, аутоиммунные заболевания, сочетание этих факторов. Современные представления о патогенезе воспалительного процесса при ревматических и обменно-дистрофических поражениях опорно-двигательного аппарата включают в себя три универсальных компонента: а) система медиаторов тучных клеток; б) кининообразующая система; в) система комплемента. Для воздействия на эти звенья патогенеза широко используются такие группы препаратов как: нестероидные противовоспалительные средства, кортикостероидные гормоны, иммунодепрессанты, препараты золота и др. Лечение практически всех больных, страдающих воспалительными, аутоиммунными, обменно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата проводится на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств. Механизм их действия основан на способности снижать синтез простагландинов из полиненасыщенных жирных кислот путем ингибирования циклооксигеназы, торможения синтеза АТФ в тканях. Таким образом, происходит уменьшение энергетического обеспечения воспалительного процесса. Действие нестероидных противовоспалительных препаратов снижает активность протеолитических ферментов, уменьшает воспалительную пролиферацию, снижает активность тромбина, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Однако далеко не у всех больных комплексное лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата, включающее нестероидные противовоспалительные средства, приносит положительный эффект. Особенно часто отсутствие удовлетворительного эффекта отмечено при хронических, длительно протекающих заболеваниях. Такое падение эффективности лечения может быть связано с уменьшением активности циклооксигеназ (под действием нестероидных противовоспалительных средств), обеспечивающих нормальный уровень АТФ в тканях, который требуется:

для стабилизации лизосомальных мембран хондроцитов (выделение ферментов разрушает хрящевую ткань), завершения фагоцитоза иммунных комплексов (синовиальные клетки типа А), выработки гиалуроновой кислоты (синовиальные клетки типа В и С), обеспечивающей стабильность межклеточных связей, нормальной проницаемости капилляров, препятствия выхода медиаторов воспаления из тучных клеток (гистамин, брадикинин, факторы хемотаксиса, МРСА), нормальной функции тромбоцитов.

Несмотря на широкий ассортимент используемых средств основной проблемой провизора в аптеке и лечащего врача (не говоря уже о пациенте) является отсутствие эффекта (слабый эффект) от назначаемых препаратов, что заставляет повышать их дозировку. Это в свою очередь повышает риск осложнений и побочных действий. Пациенты, в основном, оценивают эффективность лечения по степени купирования болевого синдрома и влияние на функциональное состояние сустава. Для выявления причин недостаточного анальгезирующего действия лекарственных препаратов у некоторых больных необходимо оценить патогенез болевого синдрома при болезнях опорно-двигательного аппарата и пути воздействия на него.

Болевая чувствительность определяется воздействием на полимодальные (неспецифические) болевые рецепторы (толстые миелинизированные А б волокна), которые дают болевые ощущения в патологических условиях, при чрезмерном раздражении (в норме вызывают ощущение зуда). И специфическими первичными болевыми рецепторами (ноцирецепторами). Это тонкие миелинизированные А гамма терминали и тонкие немиелинизированные С волокна. К факторам, воздействующим на болевые рецепторы относятся механическое, термическое, химическое воздействие (кислоты), ишемия (за счет провоцирования ацидоза), мышечный спазм (за счет относительной гипоксии и ишемии), механическое смещение ноцирецепторов, отек или дегидратация тканей и рецепторов. В представленной ниже таблице 1 приведены данные о медиаторах болевых рецепторов. При этом различными авторами придают разное значение этих медиаторов в формировании боли. Однако большинство исследователей указывают на ведущую роль брадикинина.

Основная часть противовоспалительных и обезболивающих препаратов, назначаемая пациенту (НПВС) направлена на подавление синтеза простагландинов. Выделение других медиаторов болевых рецепторов в процессе лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата практически не

Таблица 1.

Медиатор	Дополнительное влияние
Брадикинин	Повышает концентрацию Н ионов, усиливает активность гистамина, серотонина, простагландинов.
Гистамин.	Сенсибилизирует ноцирецепторы.
Серотонин.	Сенсибилизирует ноцирецепторы.
Простагландины.	Простагландин Д увеличивает ц АМФ, тормозит выброс медиаторов, ослабляет интенсивность воспаления. Простагландин F повышает ц ГМФ, усиливает выброс медиаторов, интенсифицируя воспалительный процесс. Способствуют фагоцитозу. Усиливают влияние брадикинина. Сенсибилизируют ноцирецепторы.
Лейкотриены (возможно опосредованное воздействие). SRS-A (медленно реагирующая субстанция анафилактики) вещество А	Вместе с простагландинами сенсибилизируют ноцирецепторы к кинаминам.
К, ионы Н.	Облегчают деполаризацию и возникновение афферентного болевого сигнала.
Вещество Р (нейропептид из 11 аминокислот)	Выделяется в том числе при антиномном ( в соседние ветви) распространении возбуждения. Вызывает дегрануляцию тучных клеток и тромбоцитов (выделение гистамина, серотонина, простагландинов)
Молочная кислота, свободные жирные кислоты, кетоновые тела	Развитие ацидоза, накопление ионов Н в очаге воспаления
Химаза, триптаза Комплемент За и Зб. Кислородные радикалы.	Опосредованное действие – усиливает продукцию брадикинина Опосредованное действие

Таблица 2. Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) у больных ревматоидным артритом (РА) и деформирующим остеоартрозом (ДОА) до и через 2 недели после начала применения крема «ЦИТРАЛГИН»

Группа	Гидроперекиси липидов (отн. ед./мл. эр.)	Малоновый диальдегид 10 <sup>4</sup> эр.	Супероксид-дисмутаза Ед. /г. Нб	Каталаза %
Контрольная группа (n=20) исход	0,543±0,003 отн. ед. /мл. эр.	1.138±0,009 x 10 <sup>4</sup> эр.	1600±104 ед./г. Нб	97,9±5,6 %
2 недели лечения	0,6± 0,04	1,231± 0,10	1360± 82	98,3± 5,8
Ревматоидный артрит (n=25) исход	1,3 ± 0,021	1,50 ± 0,21	1007 ± 40,9	90 ± 3,0
2 недели лечения.	0,73 ± 0,07	1,36 ± 0,12	1300 ± 81	93 ± 3,2
Деформирующий остеоартроз (n=30) исход	1,19 ± 0,22	1,20 ± 0,13	1399 ± 99	92,1 ± 2,1
2 недели лечения	1,09 ± 0,17	1,13 ± 0,12	1508 ± 101	94,3 ± 9,1

контролируется. Совершенно очевидно, что при хронических воспалительных и обменно-дистрофических заболеваниях суставов боли могут быть вызваны другими медиаторами болевых рецепторов.

В связи с этим является актуальным поиск препаратов обладающих иными механизмами обезболивающего и противовоспалительного действия, воздействующих на другие звенья патогенеза болевого синдрома. Изучение действия крема «ЦИТРАЛГИН» (производство «ИНФАРМА») начато в 1985 году на базе Российского государственного медицинского университета, совместно с НИИ Фармации МЗ РФ. На рисунке 1 показаны основные механизмы действия «ЦИТРАЛГИНА».

При наружном применении «Цитралгин» обладает выраженной противовоспалительной, обезболивающей активностью, уменьшает отек сустава, утреннюю скованность, увеличивает объем ак-

тивных и пассивных движений в пораженных суставах.

В своем составе «Цитралгин» содержит до 10% комплекса метаболитов цикла Кребса.

В настоящее время мы приходим к выводу, что основным фактором многообразия клинических эффектов «ЦИТРАЛГИНА» является его способность нормализовывать, метаболические процессы в митохондриях клетках тканей и органов. Активация синтеза внутриклеточного АТФ восстанавливает деятельность ферментных систем клеток, в том числе антиоксидантных систем.

Другим механизмом противовоспалительного действия крема «Цитралгин» является способность входящего в ее состав цитрат-иона связывать свободные ионы кальция, что нормализует некоторые показатели свертывания крови и микроциркуляции. Это имеет значение для восстановления кровотока в околоуставных тканях пораженного су-

**Рисунок 1. Основные механизмы действия «ЦИТРАЛГИНА»**



става. Проведенные исследования показали способность «Цитралгина» уменьшать перекисное окисление липидов у больных с ревматоидным артритом, деформирующим остеоартрозом,

Оценка клинической эффективности крема «Цитралгин» проведена у 74 больных, в число которых вошли больные ревматоидным артритом, деформирующим остеоартрозом, реактивным артритом. У 17 больных отмечены периартикулярные изменения (ганглиолиты, тендопатии, ревматоидные узелки).

Эффект терапии оценивался по динамике клинических параметров – боль в суставах (в баллах),

длительность утренней скованности (в минутах), суставной индекс, наличие или отсутствие околоуставных проявлений, некоторых лабораторных показателей – СОЭ, СРВ, ревматоидный фактор, латекс-тест. Было отмечено, что обезболивающий эффект начинает проявляться через 10–20 минут от момента нанесения мази, нарастает в течение первого часа и остается максимальным на протяжении 2–3 часов. Полный обезболивающий эффект удалось выявить только у 18% больных ревматоидным

артритом, однако и в этой группе удалось добиться уменьшения болевого синдрома у 67% боль-

ных. Существенно больший обезболивающий эффект отмечен у больных деформирующим остеоартрозом и реактивным артритом. Полное восстановление функции сустава отмечено только в группе больных реактивным артритом (26%). В других группах даже при полном купировании артралгий восстановление функции не наступало в связи с необратимыми изменениями суставов. Тем не менее, на фоне уменьшения болевого синдрома функциональная способность суставов улучшалась (в группе рев-

матоидного артрита – 32% и в группе деформирующего остеоартроза – 41%), что повышало качество жизни и способствовало социальной реабилитации больных. У больных с околоуставными изменениями зарегистрирован положительный эффект в процессе применения «Цитралгина». У 2 больных РА рассосались кистевидные образования на тыле кисти; у 4 больных РА значительно уменьшились в размерах ревматоидные узелки; подверглись значительной регрессии тендопатии у 9 больных реактивным артритом и у 2 больных РА. Исследование показателей перекисного окисления

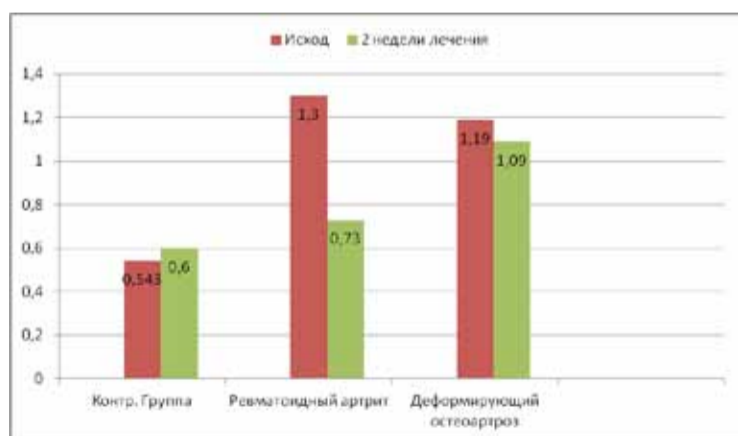
липидов изучено у 25 больных РА, у 30 больных – деформирующим остеоартрозом (таблица 2). Определение показателей перекисного окисления липидов проведено до начала лечения и через 2 недели от его начала. Так в группе контроля (обычная терапия без применения «Цитралгина») отмечена тенденция к повышению содержания малонового диальдегида и ацилгидроперекиси при усилении блокировки активности супероксиддисмутазы. Включение в состав комплексной терапии «Цитралгина» способствовало достоверному снижению концентрации малонового диальдегида,

перекисиобразования, повышению активности супероксиддисмутазы и каталазы (рисунок 2-5). При этом в группе больных, применявших «Цитралгин», уменьшение болевого синдрома отмечено уже на 1–2 сутки от начала лечения, уменьшение утренней скованности – на 7–10 день. Использование крема позволило уменьшить дозу нестероидных противовоспалительных препаратов более чем у половины больных, а у 20% больных РА и 23% больных деформирующим остеоартрозом позволило полностью отказаться от приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Исследование изменений микроциркуляции под влиянием лечения кремом «Цитралгин» проводилось в сосудах конъюнктивальной оболочки (конъюнктивальная биомикроскопия) и оценивалось по 12-бальной шкале. При этом в группе больных, применявших крем «Цитралгин», нормализация показателей микроциркуляции отмечена на 3–5 день лечения, тогда как в контрольной группе – на 5–7 день лечения. Из исследованных нами показателей свертываемости крови достоверные изменения под влиянием препарата «Цитралгин» выявлены со стороны фибриногена А, В, толерантности плазмы к гепарину. Существенных изменений при применении «Цитралгина» в уровне агрегации тромбоцитов, тромбиновом времени, протромбиновом индексе не обнаружено.

Выводы: уменьшение обезболивающего действия НПВС у некоторых больных с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата может быть связана с уменьшением содержания антиоксидантных ферментов и нарастанием уровня гидроперекисей липидов в крови – одного из медиаторов болевых рецепторов.

Дополнительное применение «Цитралгина» способно увеличить уровень антиоксидантных ферментов и снизить содержание гидроперекисей липидов у таких больных, что позволяет снизить дозировку или полностью отменить прием НПВС, что особенно важно у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени, риске желудочно-кишечного кровотечения. Таким образом можно говорить о «ЦИТРАЛГИНЕ» как вспомогательном средстве, наиболее выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект которого отмечен при хронических, «трудно поддающихся» обменно-дистрофических заболеваниях суставов, позвоночника, когда прием нестероидных противовоспалительных средств перестает приносить облегчение.

**Рисунок 2. Динамика изменения уровня гидроперекиси липидов у больных ревматоидным артритом и деформирующим остеоартрозом при применении «ЦИТРАЛГИНА» (отн. ед. /мл. эр.)**



**Рисунок 3. Динамика изменения содержания малонового диальдегида при применении «ЦИТРАЛГИНА» у больных ревматоидным артритом и деформирующим остеоартрозом (10<sup>4</sup> эр.)**



**Рисунок 4. Динамика изменения содержания супероксиддисмутазы у больных ревматоидным артритом и деформирующим остеоартрозом при применении «ЦИТРАЛГИНА» (ед./г. Нв)**



**Рисунок 5. Динамика изменения содержания каталазы у больных ревматоидным артритом и деформирующим остеоартрозом при применении «ЦИТРАЛГИНА» (%)**



Консультация специалиста:  
(495) 729-49-55  
[www.Inpharma2000.ru](http://www.Inpharma2000.ru)