

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ В СПИНЕ:

ОТ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ КОНЦЕПЦИЙ К ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ СТРАТЕГИЯМ

Социальные потери и затраты ресурсов здравоохранения, связанные с хронической болью в спине, продолжают оставаться слишком высоким бременем для общества. Механизм центральной сенситизации отчасти объясняет формирование хронической боли в спине, но этиологические механизмы дисфункции ЦНС у этой категории больных остаются малоизученными. В последнее время все большее число исследований показывает, что хроническое нейровоспаление и aberrantная активация глии принимают участие в формировании и/или поддержании центральной сенситизации. Работа фокусируется на анализе вклада воспалительных реакций в периферические и центральные механизмы хронизации боли в спине. Обсуждаются общие принципы лечения хронической боли в спине, особое внимание уделяется возможности целевого влияния эторикоксиба на периферическую и центральную сенситизацию.

Ключевые слова: хроническая боль в спине, периферическая и центральная сенситизация, хроническое нейровоспаление, эторикоксиб.

O.V. VOROBIEVA, MD, Prof.

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
CHRONIC BACK PAIN: FROM PATHOGENETIC CONCEPTS TO THERAPEUTIC STRATEGIES

Social losses and expenses of healthcare resources related to chronic back pain continue remaining a high burden for the society. The mechanism of the central sensitization partially accounts for the formation of the chronic back pain, but these etiologic mechanisms of CNS dysfunction in this category of patients remain understudied. Of late more and more studies show that chronic neuroinflammation and aberrant activation of neuroglia are involved in formation and/or maintenance of the central sensitization. The work is focused on the analysis of the contribution of the inflammatory reactions in peripheral and central mechanisms of pain chronization in the back. General principles of chronic back pain are discussed, special attention is given to the possibility of target effect of etoricoxib on peripheral and central sensitization.

Keywords: chronic back pain, peripheral and central sensitization, chronic neuroinflammation, etoricoxib.

В развитых индустриальных странах мышечно-скелетная боль в спине наиболее часто отмечается у людей в возрасте 25–45 лет. Несмотря на относительно доброкачественный характер, высокая частота встречаемости болевого синдрома в области спины приводит к тому, что боль в спине является самой распространенной причиной временной утраты трудоспособности у лиц в возрасте моложе 50 лет. Пациенты, утратившие трудоспособность из-за боли в спине, возвращаются к профессиональной деятельности в среднем в течение 3 мес. После 12 нед. сохранения боли дальнейшее выздоровление протекает крайне медленно. Именно на эту категорию больных с хронической болью в спине затрачивается до 75% ресурсов здравоохранения, используемых на лечение боли в спине в целом. В связи с этим сокращение длительности болевого эпизода и превентивные усилия, направленные на сокращение частоты болевых эпизодов, являются актуальной медицинской и социальноэкономической проблемой.

В настоящее время достигнуты определенные успехи в понимании факторов риска развития хронической боли. Значительно слабее разработаны патогенетические аспекты перехода острой мышечно-скелетной боли в хроническую боль и, соответственно, терапевтические и профилактические мероприятия. На основании анализа

проспективных исследований были определены медицинские, эргономические, психосоциальные, а также социодемографические факторы, предрасполагающие к хроническому течению боли в спине.

ФАКТОРЫ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ РЕДУКЦИИ БОЛИ В СПИНЕ

Клинические и психосоциальные факторы, с большой вероятностью негативно влияющие на исход мышечно-скелетной боли в спине, получили название симптомов «желтых флажков». Симптомы «желтых флажков» – менее устоявшаяся категория по сравнению с системой «красных флажков». Наиболее часто выделяют следующие группы факторов:

1. Длительная иммобилизация.
2. Аномалии развития скелета.
3. Сидячий образ жизни, тяжелая физическая работа.
4. Катастрофические представления о причине боли (например, ожидание, что боль – симптом опасного заболевания и потенциально может привести к инвалидизации; настрой на пассивное противостояние боли).
5. Неадекватное болевое поведение (например, избегание каких-либо нагрузок; редукция уровня активности).

6. Связанные с профессиональной деятельностью проблемы или желание получить компенсацию (например, неудовлетворенность работой).
7. Эмоциональные проблемы (такие как депрессия, тревога, стресс, дисфория, ограничение социальных контактов).

Психосоциальные факторы имеют наибольшую доказательную базу в отношении влияния на пролонгирование боли в спине [1]. Угроза персистенции боли возрастает при наличии у больного нескольких из перечисленных факторов.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Хроническая боль в спине может быть ноцицептивной или нейропатической или может включать оба компонента. Большинство пациентов имеют неспецифическую мышечно-скелетную боль, которую невозможно соотнести с определенной причиной. Часто у одного и того же пациента дегенеративные изменения имеются как в переднем отделе позвоночника (межпозвонковые диски), так и в заднем его отделе (фасеточные суставы).

Дегенеративные изменения межпозвонковых (фасеточных) суставов (спондилоартроз), являющиеся причиной боли в спине, получили в литературе название фасеточно-го синдрома. Спондилоартроз довольно распространен в популяции и имеет тенденцию прогрессировать с увеличением возраста. Так, при МРТ позвоночника выявлено наличие артроза фасеточных суставов более чем у 60% мужчин и женщин. Причем почти у половины обследуемых (45%) пораженными оказались суставы на уровне L4-L5 позвонков. Также была доказана взаимосвязь между степенью выраженности остеоартроза межпозвонковых суставов и наличием боли в нижней части спины [22]. В двух независимых исследованиях было показано, что у 40% пациентов с неспецифической болью в спине причиной боли является остеоартроз суставов позвоночника [23, 24].

Дегенеративные изменения межпозвонкового диска большинством исследователей рассматриваются как основная причина хронической боли в пояснице. Дегенерация дисков начинается в раннем возрасте и включает в себя каскад изменений на клеточном и молекулярном уровне, что приводит к деградации внеклеточного матрикса диска. Дискогенные боли по своей частоте практически являются значительной эпидемиологической проблемой. Около 80% взрослых людей моложе 50 лет переживают как минимум однократный эпизод боли в спине, ассоциированный с дегенеративными изменениями в дисках [2]. Более чем у трети больных (40%) в течение 6 мес. отмечается рецидив боли.

Межпозвонковые диски располагаются между телами позвонков и исполняют роль амортизатора. Они имеют центральную зону, содержащую коллоидный гель, называемую пульпозное ядро, которое окружено фиброзной капсулой, фиброзное кольцо. Эти структуры удерживаются вместе благодаря передней длинной связке, которая проходит спереди от тел позвонков, и задней длинной

связке, которая проходит сзади от тел позвонков и спереди от спинного мозга. Мышцы торса (аксиальные мышцы) оказывают дополнительную поддержку. Задняя длинная связка истончается в каудальном направлении, чем обусловлена уязвимость люмбосакрального региона и особенно межпозвонкового диска L5-S1. Соединительная ткань и собственно межпозвонковые диски подвержены серьезным изменениям, связанным с возрастом. Приблизительно с третьей декады жизни пульпозное ядро начинает замещаться волокнистым хрящом, и различия между пульпозным ядром и фиброзным кольцом начинают стираться. Концентрация протеогликанов, воды и неколлагеновых белков снижается, в то время как концентрация коллагена увеличивается. Повышение концентрации коллагена с возрастом особенно выражено в ядре и заднем квадранте диска. Кроме того, параллельно со снижением содержания воды происходят биохимические изменения, касающиеся повышения соотношения кератин сульфата к хондроитин сульфату, а также изменения пропорции хондроитин-4-сульфата к хондроитин-6-сульфату. Снижение синтеза протеогликанов приводит к уменьшению осмотичности и, в свою очередь, к снижению трафика кислорода и других важных молекул к диску. Последствием нарушения трафика является накопление продуктов распада и неколлагеновых протеинов в диске. Возраст значительно влияет на дегенеративные изменения в диске. Старение диска и дегенерация имеют общие патогенетические механизмы, которые в конечном итоге приводят к снижению содержания воды и протеогликанов в дисках в сочетании с увеличением объема коллагена [3]. Скорость процессов дегенерации межпозвонковых дисков усиливают генетические факторы, артропатии фасеточных суставов, избыточный вес [4], метаболический синдром [5]. В то же время гендер не оказывает значимого эффекта на дегенеративные изменения в диске [6].

Повторные компрессионные нагрузки, например, во время флексии подвергают диск риску надрыва волокон фиброзного кольца. Фиброзное кольцо достаточно резистентно к кратковременным аксиальным нагрузкам, но при длительных нагрузках в сочетании с компрессионным мышечным усилием повышается внутридискное давление, которое может превышать прочность волокон фиброзного кольца. Содержимое пульпозного ядра просачивается через эти надрывы. Центральные фиброзные волокна лишены болевых рецепторов, поэтому инициальные (минимальные) надрывы волокон обычно не сопровождаются болью.

Исследования показывают, что воспалительный ответ на биохимические реакции может играть ведущую роль в развитии дискогенной (механической) боли в спине. Компоненты студенистого ядра, особенно фермент фосфолипазы A2 (PLA2), могут действовать непосредственно на нервную ткань или инициировать сложную воспалительную реакцию, которая манифестирует локализованной болью. В частности, было показано, что циклооксигеназа (ЦОГ)-2, катализирующая образование провоспалительных простагландинов, присутствует не только на

периферии в очаге воспаления, но одновременно синтезируется и в нервной ткани. Считается, что именно экспрессия ЦОГ-2 в пределах ЦНС приводит к гипервозбудимости нейронов при реализации одного из механизмов хронизации боли – центральной сенситизации [20]. Нарушение целостности волокон фиброзного кольца приводит к проникновению биологически активных веществ, включая провоспалительные простагландины, PLA2, глутамат, к наружным волокнам кольца, имеющим болевые рецепторы, и даже в эпидуральное пространство, из которого диффундируют к нейронам заднего рога. Пораженный сегмент диска становится более восприимчивым к вибрации и физическим перегрузкам, в свою очередь и нейроны становятся более сенситизированными к дальнейшей механической стимуляции, что способствует усилению и пролонгации боли. Таким образом, именно провоспалительные агенты, ассоциированные с дегенерацией дисков, способствуют формированию периферической сенситизации. Недавние исследования показали, что дегенеративные изменения пульпозного ядра и фиброзного кольца, сопровождающиеся синтезом альгогенных агентов, таких как металлопротеиназы, фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины (IL-6) и простагландин E2 могут привести к локальным невральным изменениям (фиброзу). Повреждение нервного волокна у ряда больных может привести к формированию нейропатического компонента боли.

Биохимические изменения в тканях межпозвоночных дисков и кумулятивные травматические нагрузки приводят к каскадным морфофункциональным нарушениям. Этот каскад дегенеративных изменений условно можно разделить на 3 этапа: дисфункции, нестабильности, и рестабиллизации позвоночно-двигательного сегмента. Индивидуальная продолжительность этих этапов варьирует очень сильно, также крайне сложно вычлнить отличительные признаки и симптомы от одного этапа к другому. Дисфункция позвоночно-двигательного сегмента включает нарушение целостности фиброзного кольца с проникновением содержимого пульпозного ядра в ткани кольца и за его пределы, разрушение хряща и реакции синовиальной ткани фасеточного сустава.

Клинически на этом этапе могут появляться локализованные или отраженные боли в области спины, усиливающиеся при движении в позвоночнике. Неврологическое обследование обычно не выявляет патологии. Но у некоторой части больных имеется нейропатический компонент боли. Важно диагностировать нейропатический компонент боли, базируясь на характеристиках болевого синдрома, неврологического обследования, истории болезни пациента. Определенную помощь в диагностике нейропатического компонента боли могут оказать специальные опросники, например LANSS, DN-4. Так, при применении опросников у пациентов с болью в спине было выявлено, что только у 12% больных точно имеется нейропатический компонент боли, а еще у 21% данный компонент трудно дифференцировался. У подавляющего большинства пациентов (66%) с болью в спине характер боли был ноцицеп-

тивным, даже несмотря на то, что боль была хронической и сохранялась на протяжении нескольких месяцев [21].

Стадия нестабильности или гипермобильности позвоночно-двигательного сегмента характеризуется резорбцией вещества дисков, уменьшением высоты дисков, растяжением капсул фасеточных суставов и их подвижками. Для этого этапа характерно ограничение движений в пояснице из-за боли. Стадия рестабиллизации характеризуется дальнейшим прогрессированием дегенеративных изменений с формированием остеофитов и, в отдельных случаях, стенозом поясничного канала. На этом этапе интенсивность боли в спине снижается, наблюдаются тугоподвижность поясничного отдела позвоночника, редукция амплитуды флексии/экстензии позвоночника. На всех трех этапах именно *воспалительные реакции с освобождением цитокинов играют ключевую роль в развитии боли в спине* и являются важной мишенью для терапевтического вмешательства.

Однако отсутствие прямой связи между дегенеративными изменениями, верифицированными с помощью МРТ, и болевым синдромом [7] предполагает участие не только периферических, но и центральных механизмов формирования хронической боли.

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

В последние несколько десятилетий было установлено, что нейрональная пластичность является одним из ключевых механизмов развития и поддержания хронической боли [8]. Периферическая сенситизация болевых рецепторов имеет важное значение для развития хронической боли и перехода от острой боли к хронической боли [9]. Центральная сенситизация (т. е. аномальный по интенсивности ответ нейрональных пулов, ответственных за проведение болевого сигнала, в спинном и головном мозге на нормальный стимул вследствие их высокой возбудимости) поддерживает персистенцию боли, вызывает ее распространение за пределы места первичного повреждения, а также влияет на эмоциональные и аффективные аспекты боли [10].

Механизм центральной сенситизации частично объясняет формирование хронической боли у большинства пациентов, но этиологические механизмы этой дисфункции нервной системы еще недостаточно понятны. Один из наиболее изученных механизмов центральной сенситизации связан с аберрантной активацией глии провоспалительными агентами. Речь идет об особом типе воспаления, отличающемся от острого воспаления в ответ на внедрение инфекционного агента или повреждения тканей организма. Это хроническое нейровоспаление, которое иногда называют персистирующим низкоградуальным воспалением (*persistent, low-grade inflammation*). Хроническое нейровоспаление возникает, когда организм реагирует воспалительной реакцией на ощущаемую внутреннюю угрозу, которая не требует такой реакции. Обычно этот тип воспаления не сопровождается характерными для острого воспаления симптомами и не ощу-

щается индивидуумом. Активация глиальных клеток и нейровоспаление все чаще рассматриваются как одна из основных причин хронической боли в спине и многих сопровождающих ее синдромов, включая депрессию, усталость, бессонницу [11, 12]. Активация глиальных клеток приводит к пролонгированному патологическому процессу в центральной нервной системе (ЦНС), который включает нейровоспаление, дисфункцию глиальных клеток, стимуляцию гипоталамо-гипофизарного комплекса.

Главная функция глии (включает три основных типа клеток: микроглиальные клетки, астроциты и олигодендроциты) состоит в том, чтобы поддерживать, защищать и консолидировать нейроны посредством медиаторов, участвующих в передаче энергии и процессах, необходимых для нейронной пластичности и стабильности. Клетки микроглии иногда рассматриваются как иммунные клетки-резиденты в головном и спинном мозге. После активации они выполняют ту же роль, что макрофаги в периферических тканях, они могут увеличиваться, мигрировать и принимать функции фагоцитарной клетки. Если клетки микроглии не справляются с патогенным воздействием на ЦНС, то в текущий воспалительный процесс начинают рекрутироваться астроциты и олигодендроциты.

Клетки микроглии могут активироваться различными патогенными процессами в организме, включая повреждение периферических тканей, периферического нервного волокна, ишемию, токсическое воздействие и психологический стресс. В случае дискогенной острой боли в спине провоспалительные агенты, ассоциированные с дегенерацией дисков, сенсibiliзируют ноцицепторы, могут выступать в качестве активатора микроглии. Совсем недавно с помощью функциональной нейровизуализации было показано, что маркеры глиальной активации (белки-транслокатеры) были значительно выше у пациентов с хроническими болями в спине по сравнению с контрольной группой – в таламической зоне, связанной с начальными процессами оценки болевых стимулов [13].

Активированная микроглия и астроциты могут продуцировать такие цитокины, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин 1-бета (IL1B). Эти цитокины могут непосредственно модулировать синаптическую передачу в спинном и головном мозге, благодаря чему формируется центральная сенситизация и происходит усиление боли. Также высокий уровень IL1B, ФНО- α и других провоспалительных агентов опосредованно повышает возбудимость нейронов ЦНС посредством усиления трансмиссии глутамата. Значительное присутствие глутамата в ЦНС запускает каскадные процессы, инициирующие и поддерживающие центральную сенситизацию и параллельно приводящие к центральной дезингибиции (ослабление контроля над болью). Значительную роль в этих процессах играет основной фермент синтеза простагландинов – циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) [14]. Синтез ЦОГ-2 в ЦНС индуцируется периферическими воспалительными реакциями. В ЦНС простагландины усиливают основные компоненты воспалительной гиперчувствительности к боли, влияя на увеличение возбуждения нейронов и снижение тормозных реакций. Важным доказа-

тельством значительного вклада нейровоспаления в формирование хронической боли в спине являются находки воспалительных маркеров в периферической крови. Было показано, что пропорция содержания моноцитов CD16 увеличена в абсолютном выражении у пациентов с хронической болью в спине по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, у пациентов в период боли в спине снижена циркуляция IL-10, в то время как уровень провоспалительного цитокина IL-6 повышен [15]. Постоянное поддержание нейронов в ЦНС в состоянии гипервозбудимости в конечном итоге приводит к самопроизвольной экспрессии генов и увеличенному синтезу ЦОГ-2 на уровне спинного мозга, что, в свою очередь, способствует увеличенному синтезу и секреции глутамата в межсинаптическое пространство, поддерживая центральные нейроны в состоянии гипервозбудимости.

Активированная микроглия и начавшееся нейровоспаление стимулируют вегетативную симпатическую нервную систему и гипоталамо-гипофизарный комплекс. Отчасти этим объясняется высокая коморбидность хронической боли в спине с расстройствами тревожного спектра, депрессией, хронической усталостью, нарушением сна.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ НЕИНВАЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Приоритет в лечении хронической боли в спине должен отдаваться неинвазивной терапии. Хирургическое лечение показано ограниченной группе больных, имеющих четкие показания, и лишь после признания неэффективности консервативной терапии. Целями неинвазивного лечения хронической боли в спине являются купирование боли, увеличение активности пациента, редукция психосоциального дистресса. Терапевтическая программа лечения и профилактики хронической боли в спине включает следующие шаги:

1. Контроль боли и воспалительного процесса, ассоциированного с дегенеративными процессами суставного аппарата позвоночного столба.
2. Восстановление подвижности суставов и растяжимости мягких тканей.
3. Усиление мышечного каркаса.
4. Расширение двигательной активности.

Пошаговое достижение целевой терапевтической программы возможно лишь при использовании мультидисциплинарных подходов, с применением фармакологических и немедикаментозных методов лечения, включая лечебную гимнастику, когнитивную терапию и информационно-образовательные программы для пациентов. Немедикаментозные методы лечения в первую очередь направлены на восстановление функции и редукцию стресса.

Фармакологическое лечение, направленное на контроль боли, включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) как патогенетические препараты первой линии и антидепрессанты как препараты второй линии. Только при диагностировании нейропатического компонента боли в терапию могут добавляться антиконвульсанты (габепентиноиды).

На протяжении последнего десятилетия было выполнено несколько широкомасштабных метаанализов, в т. ч. Кохрановские обзоры, продемонстрировавших строгие доказательства (1a) превосходства НПВП над плацебо в контроле острой и хронической боли в спине (снижение интенсивности боли, восстановление функциональной активности, время полной редукции боли, потребность в дополнительной анальгезии) [16]. Таким образом, НПВП показаны как препараты первой очереди для лечения острой и хронической боли в спине с нейропатическим компонентом и без него. Поскольку для купирования хронической боли НПВП применяются длительное время (как минимум свыше 4 нед.), необходимо тщательно взвешивать риски, связанные с лечением: гастропатии, риск развития кардиоваскулярных осложнений, повышение АД и другие, менее опасные побочные эффекты. Применение селективных НПВП (коксибов), обладающих благоприятным спектром переносимости, для лечения хронической боли в спине всесторонне изучено в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Метаанализы этих РКИ демонстрируют преимущество селективных НПВП над традиционными препаратами по критерию безопасности [17].

НПВП показаны как препараты первой очереди для лечения острой и хронической боли в спине с нейропатическим компонентом и без него

Исходя из описанных выше теоретических предпосылок, применение НПВП для профилактики и контроля хронической боли в спине может осуществляться на разных уровнях и воздействовать на различные механизмы хронизации боли. Основные эффекты НПВП ассоциированы с блокадой ЦОГ, которая превращает арахидоновую кислоту, обязательный компонент мембраны любой клетки, в предшественник простагландинов (ПГ). Идентифицировано две изоформы фермента. С изоформой ЦОГ-1 связано большинство физиологических процессов в организме, поэтому блокада этой изоформы НПВП приводит к побочным эффектам. Напротив, анальгетический эффект НПВП в большой степени связан с ингибцией ЦОГ-2. ЦОГ-зависимый анальгетический эффект реализуется на периферическом уровне, за счет блокады синтеза простагландинов, которые активируют болевые рецепторы. Как следствие, НПВП влияют на редукцию периферической сенситизации.

Центральный механизм НПВП обычно связывают с дополнительными механизмами анальгетической активности НПВП, не связанными с ингибцией ЦОГ-2: подавлением функции нейтрофилов и взаимодействием лейкоцитов с эндотелием сосудов, ингибцией активации фактора транскрипции NF-κB, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов, или даже с опиоподобными эффектами. В то же время отдельные фармакокинетические исследования демонстрируют способность высокоселективного НПВП – эторикоксиба проникать через гематоэнцефалический барьер в концентрациях, достаточных для подавления ЦОГ-2 [18].

В 2016 г. опубликованы результаты одного из первых клинических исследований влияния эторикоксиба на центральные механизмы возникновения и поддержания боли [19]. В ходе этого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого двустороннего перекрестного исследования изучали механизм действия эторикоксиба у пациентов с болевым остеоартритом коленного сустава посредством оценки клинических параметров боли, оценки периферической и центральной сенситизации с использованием экспериментальных, механистических биомаркеров боли. Центральная сенситизация оценивалась с помощью количественного сенсорного тестирования (временная суммация, зоны гиперальгезии). После курсового лечения отмечалось достоверное снижение временной суммации боли в группе эторикоксиба по сравнению с плацебо, что дало возможность авторам подтвердить гипотезу о том, что часть анальгетического эффекта эторикоксиба связана с ингибированием центральных механизмов боли, связанных с сенситизацией. Эти находки позволяют рассматривать эторикоксиб как целевой противовоспалительный препарат, воздействующий на периферические и, с высокой долей вероятности, на центральные механизмы хронической боли. Наличие комплексного двойного механизма действия у эторикоксиба, возможно, объясняет более высокую эффективность этого препарата даже в тех случаях, когда другие НПВП при длительном приеме оказываются недостаточно эффективными [25].

Правила назначения НПВП

Лечение болевого эпизода НПВП следует начинать как можно раньше, желательно в первые дни появления боли. Кроме того, раннее воздействие на воспалительные процессы, сопровождающие боль в спине, позволяют предупредить центральную сенситизацию и, соответственно, снизить риск перехода острой боли в хроническую боль. Чрезмерное пребывание в постели может отрицательно сказаться на состоянии межпозвоночных дисков, мышечного каркаса, привести к общей дезадаптации, снижению мотивации на противостояние боли. Важно на ранних этапах контролировать боль, что, безусловно, предполагает использовать наиболее эффективные обезболивающие средства. В этом аспекте интерес представляет эторикоксиб, в первую очередь благодаря особенностям его фармакодинамики. Эторикоксиб обладает биодоступностью, приближающейся к 100%, и его пиковая концентрация в крови достигается через 1–3 ч после перорального приема. Известно, что скорость наступления эффекта лекарственного препарата зависит от нарастания его концентрации в плазме крови. По скорости действия эторикоксиб не уступает любым НПВП, используемым для ургентного обезболивания, в т. ч. и инъекционным формам. Так, на модели острой боли после стоматологических операций было показано, что при пероральном приеме эторикоксиба в дозе 120 мг обезболивающий эффект наступает уже через 24 мин [26]. Кроме того, по данным Оксфордской таблицы эффективности анальгетиков при острой боли, которая была составлена на основании результатов иссле-

дований высокого уровня доказательности, эторикоксиб в дозировке 100–120 мг признан самым эффективным анальгетиком. Эпидемиологический расчетный показатель NNT (Number Needed to Treat), с помощью которого сравнивается эффективность анальгетических препаратов, у эторикоксиба составляет 1,6. Для сравнения: NNT у кеторолака 60 мг в/м – 1,8, у ибупрофена 400 мг – 2,7, у целекоксиба 200 мг – 3,5 [27].

Период полувыведения эторикоксиба составляет 22 ч, что позволяет назначать препарат 1 р/сут. Таким образом, после однократного приема стабильный обезболивающий и противовоспалительный эффект эторикоксиба наступает быстро и сохраняется длительно.

При использовании НПВП средний уровень боли достоверно снижается по отношению к исходному уровню на 3-й день лечения, но продолжает персистировать еще в течение 2–3 нед. Исходя из принципа безопасности, лечение НПВП должно быть проведено в максимально короткие сроки и максимально низкими дозами. Как известно, недостаточное и несвоевременное купирование острой боли может стать основой для ее перехода в хроническую, поэтому для полного купирования острой боли должны быть подобраны препараты, которые патогенетически воздействуют на механизмы хронизации боли с максимальным соотношением риск/польза. Наиболее рациональной является практика использования нисходящей ступенчатой (step-down) терапии. Ступенчатая терапия – терапия лекарственным препаратом, когда выбор препарата, его способ применения и/или доза определяется интенсивностью боли и воспаления. Например, компонентами ступенчатой терапии могут быть лекарственный препарат (один или несколько), дозировка лекарственного препарата, а также способ его применения (в/в, в/м, перорально). Эторикоксиб, имеющий широкий терапевтический диапазон и различные дозировки, позволяет легко использовать тактику ступенчатой терапии. Согласно инструкции по применению, при острой интенсивной боли эторикоксиб может быть назначен в дозе 120 мг, а при хронических болевых синдромах – однократно в дозе 90, 60 или 30 мг.

Фармакологическое лечение, направленное на контроль боли, включает НПВП как патогенетические препараты первой линии и антидепрессанты как препараты второй линии. Только при диагностировании нейропатического компонента боли в терапию могут добавляться антиконвульсанты (габапентиноиды)

Длительность приема НПВП при хронической боли в спине составляет 4–8 нед., но может быть увеличена максимально до 12 нед. Достаточно длительный срок терапии хронической боли предполагает выбор наиболее безопасных препаратов, чему полностью отвечает класс селективных НПВП (коксибов). Эторикоксиб имеет наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений, язв, диспепсии, в т. ч. у больных с факторами риска и

при длительных курсах применения. Тем не менее, даже используя такие безопасные препараты, как эторикоксиб при длительных курсах (свыше 4-х нед.), необходимо применять гастропротекторы (ингибиторы ингибиторы протонной помпы) в группах риска, мониторировать артериальное давление, водно-электролитный баланс и почечную функцию.

Комбинированная медикаментозная терапия хронической боли в спине

Индивидуально подобранная комбинированная терапия может улучшить анальгезию при одновременном снижении дозы составных веществ, тем самым снижая частоту побочных эффектов. Показано включение в терапию антидепрессантов в случае длительности болевого синдрома свыше 6 нед. Некоторые антидепрессанты, в частности ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, обладают свойством модулирования боли независимо от действия на депрессивное настроение. Предполагается, что анальгетический эффект антидепрессантов связан с повышением активности ингибиторных болевых (антиноцицептивных) систем и, как результат, со снижением восприятия боли. Целевыми симптомами для назначения антидепрессантов являются упорные боли, боли с сенестопатическим оттенком, тревога, сниженный фон настроения, немотивированная усталость, депрессивные симптомы, нарушение сна. Антидепрессанты должны назначаться в терапевтических дозах, и курс лечения должен быть не менее 3 мес. Лучшим соотношением эффективности/безопасности обладают антидепрессанты двойного действия (дулоксетин, венлафаксин).

В последнее время наблюдается тенденция использования симптоматических препаратов медленного действия также при нарушении функции суставного аппарата позвоночника. К симптоматическим препаратам медленного действия относятся лекарства, принадлежащие к различным по химической структуре субстанциям: глюкозамин, хондроитин сульфат, неомыляющие вещества сои и авокадо, диацереин, препараты гиалуроновой кислоты. Начало действия этих лекарств развивается медленно, в течение 4–6 нед., но, что представляется крайне важным, сохраняется на протяжении 2 мес. и более после окончания лечения, а также способствует уменьшению частоты болевых эпизодов в будущем.

Неадаптивное болевое поведение является основным барьером к выздоровлению. Необходимо побуждать пациента к позитивному изменению жизненного стиля (прекращение курения, контроль веса, занятия лечебной физкультурой, ежегодные курсы массажа, владение аутогенной тренировкой с умением релаксировать мышцы). Последнее время набирают популярность так называемые противовоспалительные диеты, хотя убедительных доказательств их эффективности в снижении воспаления пока не хватает. Рекомендуются продукты, типичные для средиземноморской диеты, – включение в пищу большого количества рыбы, свежих фруктов и овощей и здоровых жиров, употребление умеренных порций орехов и минимальное употребление красного мяса.

ЛИТЕРАТУРА

- Bakker EW, Verhagen AP, van Trijffel E, Lucas C, Koes BW. Spinal mechanical load as a risk factor for low back pain: a systematic review of prospective cohort studies. *Spine*, 2009, 34: E281–293.
- Modic MT, Ross JS. Lumbar degenerative disk disease. *Radiology*, 2007 Oct, 245(1): 43–61.
- Pearce RH, Grimmer BJ, Adams ME. Degeneration and the chemical composition of the human lumbar intervertebral disc. *J Orthop Res*, 1987, 5(2): 198–205.
- Samartzis D, Karppinen J, Mok F, Fong DY, Luk KD, Cheung KM. A population-based study of juvenile disc degeneration and its association with overweight and obesity, low back pain, and diminished functional status. *J Bone Joint Surg Am*, 2011, 93(7): 662–670.
- Gandhi R, Woo KM, Zywielski MG, Rampersaud YR. Metabolic syndrome increases the prevalence of spine osteoarthritis. *Orthop Surg*, 2014, 6(1): 23–27.
- Siemionow K, An H, Masuda K, Andersson G, Cs-Szabo G. The effects of age, sex, ethnicity, and spinal level on the rate of intervertebral disc degeneration: a review of 1712 intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2011 Aug 1, 36(17): 1333–1339.
- Chou D, Samartzis D, Bellabarba C, Patel A, Luk KD, Kisser JM, Skelly AC. Degenerative magnetic resonance imaging changes in patients with chronic low back pain: a systematic review. *Spine*, 2011, 36(21 Suppl): S43–S53.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, 2009, 139: 267–284.
- Reichling DB, Levine JD. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends Neurosci*, 2009, 32: 611–618.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 2000, 288: 1765–1769.
- Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(1): 80–101.
- Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*, 2013, 154(suppl 1): s10–s28.
- Loggia ML et al. Evidence for brain glial activation in chronic pain patients. *BRAIN*. doi: 10.1093/brain/awu377 First published online: 12 January 2015.
- Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2016, 8(2): 10–16.
- Li Y, Liu J, Liu ZZ, Duan DP. Inflammation in low back pain may be detected from the peripheral blood: suggestions for biomarker. *Biosci Rep*, 2016 Aug 5, 36(4).
- Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 1: CD000396.
- Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Journal of Pain Research*, 2012, 5: 579–590.
- Renner B, Zacher J, Buvanendran A, et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery – a pilot study. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2010 Feb, 381(2): 127–136.
- Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 Inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, 2016, 157: 1634–1644.
- Данилов А.Б. ЦОГ-зависимые механизмы, участвующие в антиноцицептивном действии НПВП на центральном уровне. *Manage Pain*, 2014, 3.
- Kew Y et al. Prevalence and associations of neuropathic pain in a cohort of multi-ethnic Asian low back pain patients. *Rheumatol Int*, 2017, 37: 633–639.
- Давыдов О.С. и соавт. Фасеточный синдром. *Врач*, 2015, 10: 8–14.
- Manchikanti L. et al. Prevalence of lumbar facet joint pain in chronic low back pain. *Pain Physician*, 1999, 2(3): 59–64.
- Schwarzer AC et al. Prevalence and clinical features of lumbar zygapophysial joint pain: a study in an Australian population with chronic low back pain. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1995, 54: 100–106.
- Lin HY et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2010, 13: 144–150.
- Malmstrom K et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. *Clin Ther*, 2004, 26(5): 667–679.
- The 2007 Oxford league table of analgesic efficacy <http://www.bandolier.org.uk/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/lftab.html>.



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИском
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru