

Боль в спине: Тандем классики и новизны

А. В. Наумов¹, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией.

Н. О. Ховасова¹, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории.

¹ Кафедра болезней старения ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, лаборатория заболеваний костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России.

ВВЕДЕНИЕ

Терапия боли представляет из себя одну из самых трудных задач реальной клинической практики, как с точки зрения эффективности, так и безопасности. Оказание медицинской помощи пациентам с болевыми синдромами представляется самой простой медицинской технологией, с точки зрения методологии и наличия рекомендательных пособий, и самой сложной — с практической точки зрения.

Круг лекарственных средств, применяемый в терапии боли очевиден: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антидепрессанты, антиконвульсанты, центральные анальгетики и пр. Однако, несмотря на разработанные алгоритмы, проблема выбора препаратов остается весьма актуальной в каждом клиническом случае. Следует обратить внимание, что на выбор препаратов влияет и известная индивидуальная чувствительность к средствам из группы НПВП, полиморбидность пациента, риски полипрагмазии, особенности восприятия боли (т. н. катастрофизация), а также менталитет, характер и другие личностные особенности пациента.

Более того, важно изучение патогенетических процессов формирования и поддержания болевых ощущений, их взаимосвязь с фундаментальными патобиологическими процессами, такими, как старение, коморбидные состояния и пр. Последние годы мы отчетливо представили био-психо-социальную модель хронической боли [1], которая расширила понимание формирования болевого поведения, формирующегося под влиянием совокупности социальных факторов пациента, его психологического и ментального статуса, определяющих субъективную окраску биологических патологических процессов.

Наиболее важным клиническим вопросом выбора обезболивающей терапии является выбор эффективного НПВП и ряда интервенций, направленных на сокращение сроков и доз приема лекарственных средств указанной группы. Выбор адьювантных средств терапии боли также является не простой задачей, с точки

зрения оценки эффективности и целесообразности, в зависимости от характеристики болевого синдрома и его патогенетических составляющих.

ВЫБОР НПВП

Индивидуальная чувствительность к препаратам группы НПВП, обусловленная полиморфизмом цитохрома P₄₅₀, персонифицированный риск возникновения нежелательных эффектов — самые главные проблемы при выборе конкретного средства.

Известно, что молекулярные особенности оксикамов позволяют снизить число «не ответчиков» на терапию данными препаратами. Так, для молекулы лорноксикама характерно: более прочная связь с ЦОГ-2: множественные гидрофобные и дополнительные Н+ связи; дополнительная конформация ЦОГ-2 («гидрофобный карман»); структурное сходство с бензотиопиран S-диоксидами (блокада м-ПГЕ2 синтетазы), а также маленькая степень ионизации, которая влияет на большее число достижений молекулой лорноксикама целей в ЦОГ-2 [2].

Лорноксикам — не селективный НПВП, у которого достигнут баланс в ингибировании ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Лорноксикам характеризуется значительным анальгетическим потенциалом, который не опосредуется опиатоподобным действием на центральную нервную систему и не связан с формированием зависимостей [3].

Это обусловлено целым рядом фармакодинамических особенностей лорноксикама: помимо ингибции простагландинов за счет снижения активности ЦОГ, лорноксикам тормозит синтез свободных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов, что усиливает его противовоспалительную и анальгезирующую активность [4]. Работы последних лет продемонстрировали, что лорноксикам ингибирует цитокининдуцибельную синтетазу оксида азота, причем отмечен дозозависимый эффект. В то же время, другие НПВП (например, ибупрофен, кеторолак, пироксикам, диклофенак и напроксен) в значительно

* Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм». Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

меньшей степени влияют на образование NO-соединений.

Очень важным аргументом, влияющим на выбор именно лорноксикама, является доказанный эффект в отношении уменьшения продукции провоспалительных цитокинов. На стимулированных моноцитарных клетках лорноксикам демонстрирует сильное угнетение образования интерлейкина (ИЛ) — 6 и умеренное — фактора некроза опухоли α , ИЛ-1 β и ИЛ-8, что обуславливает более сильную анальгезию при его применении в сравнении с некоторыми другими НПВП [5]. Данный факт подтвердился и в мета-анализе, в котором в сравнении с диклофенаком натрия, пироксикамом, напроксеном, ибупрофеном и индометацином, лорноксикам показал большую степень анальгезии [6].

Лорноксикам увеличивает синтез эндогенного динорфина и эндорфина, что является дополнительным механизмом действия, опосредующим активность физиологического механизма антиноцицептивной системы [7]. Этот эффект обусловлен тем, что лорноксикам не угнетает активность 5-липоксигеназы и, таким образом, не влияет на синтез лейкотриенов, шунтируя метаболизм арахидоновой кислоты на 5-липоксигеназный путь, что и позволяет увеличить синтез эндогенных морфинов.

Серии экспериментальных исследований демонстрируют лучший показатель сбалансированности ингибции изоферментов ЦОГ у лорноксикама [8], что влияет на переносимость препарата.

Упомянутый выше мета-анализ [6] убедительно доказал, что кардиоваскулярные нежелательные эффекты лорноксикама отмечены в 0,5 % случаев (это существенно меньше в сравнении с другими НПВП), в виде повышения АД и нарушения ритма сердца, при этом, данных о тромбоэмболических осложнениях не обнаружено. Более того, исследования случай-контроль, проведенные в нескольких европейских странах, показали, что именно с лорноксикамом связано самое наименьшее число госпитализаций по поводу дестабилизации хронической сердечной недостаточности: отношение рисков (ОР) 1,06; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,80–1,41 против ОР 1,19; 95 % ДИ 1,17–1,22, характерных для большинства НПВП [3].

Частота нарушений функции почек при использовании лорноксикама составляет 0,2 %, при этом серьезные нежелательные явления (НЯ) не выявлены. Авторами мета-анализа [6] отмечено, что частота НЯ не выше, чем на плацебо, а реакции были дозозависимыми. Риск побочных эффектов со стороны ЖКТ на 22 % меньше, чем при приеме других НПВП ($p = 0,017$).

Приведенные факты свидетельствуют о хорошем профиле переносимости лорноксикама, при высокой

эффективности препарата. Стоит отметить, что именно стартовая терапия боли лорноксикамом, в связи с высокой эффективностью, позволяет на более короткой временной траектории получить достаточный уровень обезболивания, что сокращает суммарную дозу, риск кумуляции, и, как следствие, риски НЯ.

СТРАТЕГИИ ПРИМЕНЕНИЯ АДЬЮВАНТОВ

Несмотря на оптимальный профиль переносимости, лорноксикам, как и другие НПВП, в т. ч. из группы оксикамов, не лишены риска возникновения нежелательных эффектов. Поэтому стратегической задачей терапии боли является достижение обезболивающего эффекта на минимальных дозах и сроках приема НПВП, достаточных для контроля боли.

Данная задача решается использованием адьювантных средств, к которым относятся антидепрессанты, антиконвульсанты и пр. Отечественная клиническая практика накопила достаточный опыт использования комплексных витаминов группы В, нуклеотидов — как средств, помогающих достичь критерии эффективного лечения боли и сократить потребность в НПВП.

Наиболее интересной стратегией представляется использование комбинированных средств нуклеотидов с витаминами группы В. В последние годы накопилось достаточно убедительных данных, что уридин и цитидин обладают, собственно, антиноцицептивным эффектом [10–12].

Антиноцицептивный эффект уридина обусловлен его сродством к рецепторам P2Y, активация которых связана с инактивацией рецепторов P2X на чувствительных терминалях [13] по типу обратной связи, ответственных за синтез глутамата и субстанции P (медиаторы боли).

Последние годы внимание мировых экспертов в проблеме боли привлечено к пуринергической системе, включающей семейство P2 — рецепторов, участвующих в формировании болевой импульсации, как наиболее подходящей мишени в терапии боли.

Кроме того, прямое антиноцицептивное действие уридина связано с ингибцией синтеза провоспалительных цитокинов глиальными клетками. Опосредованный антиноцицептивный эффект уридина реализуется за счет эффекта нейропластичности (стимуляции нейрогенеза и синаптогенеза) [14].

В исследовании М.А. Mibielli [15] показано, что при использовании комбинации уридина, цитидина и витамина В₁₂, уже к 5 дню отмечается снижение интенсивности боли на 28,6 %, а к 10 дню — на 49 %. Этот эффект объяснен в ряде экспериментальных работ, показавших антиноцицептивный эффект уридина и его возможность повышать базовый порог чувствительности к боли [16, 17].

В работе М.Л. Кукушкина [18] представлены наиболее значимые клинические исследования, доказавшие клиническую эффективность комплексных средств, содержащих уридин, цитидин и витамины В. Большинство данных накоплены об эффективности уридинсодержащих средств при боли в спине.

В настоящее время, в отечественной клинической практике стало доступно средство Ксефомиелин, содержащее уридин 300 мг, цитидин 100 мг, витамин В₁ 1,1 мг, витамин В₁₂ 2,4 мкг. Стоит отметить, что в Ксефомиелине представлено беспрецедентно высокое содержание уридина, что отличает данное средство от других уридинсодержащих препаратов, где содержание уридина не превышает 150 мг.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛИ В СПИНЕ

Следует признать, что реализация стратегических возможностей по достижению приемлемого уровня обезболивания с повышением профиля безопасности назначаемых средств — «краеугольный камень» терапии боли.

Интересным с данной точки зрения представляется комбинированное использование лорноксикама (Ксефокам) с уридинсодержащим средством Ксефомиелин. Назначение данной комбинации будет связано, с одной стороны, с повышением антиноцицептивного потенциала (суммация антиноцицептивных эффектов лорноксикама, уридина и витамина В₁₂), с другой — повышением безопасности терапии за счет сокращения потребности в НПВП, в т. ч. при проведении повторных курсов приема Ксефомиелина, и за счет вероятного сокращения числа обострений боли в спине, обусловленном и антиноцицептивным эффектом уридина, и его влиянием на нейропластичность, синаптогенез и возможностями стимуляции ремиелинизации. Известно, что стимуляция ремиелинизации при использовании уридина связана с его способностью увеличивать активность Шванновских клеток [19].

Рекомендуется использование лорноксикама (Ксефокам) вместе с Ксефомиелином с первого дня инициации терапии боли, причем вне зависимости от предшествующих интервенций. Стоит продолжать терапию Ксефомиелином до 30 дней, а при необходимости возможно повторение курса лечения. Ксефомиелин относится к категории БАД, что не мешает его назначению в официальной медицинской документации, поскольку назначение БАД рассматривается, как оптимизация диеты пациента. Однако, это дает основание предполагать, что препарат не будет «участвовать» в полипрагмазии, поскольку фармакокинетика уридина не зависит от активности системы цитохрома печени. Удобный режим дозирования —

1 раз в день — связан и с увеличением приверженности к терапии.

При необходимости стоит рассмотреть возможность использования рапидной формы лорноксикама (Ксефокам Рапид), поскольку фармакокинетические особенности высвобождения лорноксикама из данной формы препарата сопоставимы с его парентеральной формой, что обеспечит более быстрое наступление обезболивающего эффекта [20].

Литература

1. Голубев В.Л., Данилов А.Б., Вейн А.М. Психосоциальные факторы, гендер и боль // Журнал неврологии и психиатрии. — 2004. — Т. 104 (11). — С. 70–73.
2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. 2014 Dec;66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25537198; PMCID: PMC5300000
3. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:4857
4. Berg J, Fellier H, Christoph T, Garup J, Stimmer D. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro // *Inflamm. Res.* — 1999. — 48(7). — P. 369-379.
5. Bjordal J.M., Klovning A., Ljunggren A.E. et al. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials // *Eur. J. Pain.* — 2007. — 11. — P. 125-138. — doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013
6. Parada L, Marstein JP, Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain. *Pain Manag.* 2016 Oct;6(5):445-54. doi: 10.2217/pmt.16.7. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27086708.
7. Kullich W, Klein G. Influence of the nonsteroidal antiinflammatory drug lornoxicam. v. on the secretion of the endogenous opiate peptides dynorphin and β -endorphin // *Aktuel. Rheumatol.* — 1992. — 17(4). — P. 128-132
8. Radhofer-Welte S., Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile // *Drugs Today (Barc.)*. — 2000. — 36(1). — P. 55-76
9. Parada L, Marstein JP, Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain. *Pain Manag.* 2016 Oct;6(5):445-54. doi: 10.2217/pmt.16.7. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27086708
10. Pizzorno G., Cao D., Leffert J.J., et al. Homeostatic control of uridine and the role of uridine phosphorylase: a biological and clinical update. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 1587(2-3): 133–44.;
11. Neary J.T., RathboneM., Cattabeni F., et al. Trophic actions of extracellular nucleotides and nucleosides on glial and neuronal cells. *Trends Neurosci.* 1996, 19, Issue 1, 13–18.;
12. Lauretti G.C., Omals M., Pereira A.C. et al. Clinical evaluation of the analgesic effect of the cytidine-uridine-hydroxocobalamin complex as a coadjuvant in the treatment of chronic neuropathic low back pain. *Column*. 2004. 3(2): 73–6
13. Nakatsuka T., Mena N., Ling J., Gu J.G., Depletion of substance P from rat primary sensory neurons by ATP, an implication of P2X receptor-mediated release of substance P. *Neuroscience*, 2001; 107 (2): 293–300.
14. Якупов Э.З. Адыювантная терапия болевых синдромов: возможности использования нуклеотидов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10):141-145. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119101141>
15. Antonio Mibielli, M., Pereira Nunes, C., Scussel Jr., A., Suchmacher Neto, M., Oliveira, L. and Geller, M. (2014) Symptomatic improvement in an acute, non-traumatic spine pain model with a combination of uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxocobalamin. *Pain Studies and Treatment*, 2, 6-10. doi: 10.4236/pst.2014.21002
16. Okada, M., Nakagawa, T., Minami, M. and Satoh, M. (2002) Analgesic Effects of Intrathecal Administration of P2Y Nucleotide Receptor Agonists UTP and UDP in Normal and Neuropathic Pain Model Rats *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303, 66-73.
17. Ando, R.D.; Mehesz, B.; Gyires, K.; Illes, P.; Sperlgh, B., A comparative analysis of the activity of ligands acting at P2X and P2Y receptor subtypes in models of neuropathic, acute and inflammatory pain. *British journal of pharmacology*, 2010, 159, (5), 1106-1117
18. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Пуринергические механизмы боли и обезболивания. *Российский журнал боли*. 2019; 17 (1): 51–56
19. Burnstock G, Arnett TR, Orriss IR. Purinergic signalling in the musculoskeletal system. *Purinergic Signal*. 2013 Dec;9(4):541-72. doi: 10.1007/s11302-013-9381-4. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23943493; PMCID: PMC3889393
20. Radhofer-Welte S, Dittrich P, Simin M, Branebjerg PE. Comparative bioavailability of lornoxicam as single doses of quick-release tablet, standard tablet and intramuscular injection: a randomized, open-label, crossover phase I study in healthy volunteers. *Clin Drug Investig.* 2008;28(6):345-51. doi: 10.2165/00044011-200828060-00002. PMID: 18479176