



Смоленская
государственная
медицинская
академия, кафедра
неврологии,
физиотерапии
и рефлексотерапии
ФПК и ППС

Возможности современной фармакотерапии дисфункциональных болевых синдромов

А.П. Рачин, А.А. Логвинова

Адрес для переписки: Андрей Петрович Рачин, andrey-ratchin@mail.ru

В статье рассмотрены вопросы лечения хронических болевых синдромов. Отмечается, что первой линией терапии является назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, которые характеризуются анальгетическим, антипиретическим и периферическим противовоспалительным действием. Подчеркивается, что при выборе препарата необходимо основываться на соотношении польза/риск, учитывать возможные факторы риска развития нежелательных реакций и контролировать продолжительность приема.

Ключевые слова: дисфункциональный болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

Проблема лечения дисфункциональных болевых синдромов является одним из самых актуальных вопросов современной клинической неврологии. Известно, что почти половина всего населения Земли испытывает хронические или рецидивирующие дисфункциональные боли. По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (от 11,3 до 40%) обращений к врачу в системе первичной медицинской помощи [1]. В большинстве случаев причиной снижения работоспособности в возрасте 40–50 лет является хроническая боль в спине. Однако только 20–30% пациентов

с болью в спине прибегают к медицинской помощи, около 50% пациентов эффективного обезболивания не получают, и примерно у 20% пациентов боль переходит в хроническую стадию.

Единого алгоритма терапии хронической дисфункциональной боли не существует, в связи с чем распространение получили различные методы лечения. Выбор лекарственных средств очень часто не зависит от симптомов, беспокоящих пациента, и его диагноза, а обусловлен предпочтениями врача. Между тем неправильный выбор лечебной тактики, а также частая смена препаратов, использование одного лекарст-

венного средства за другим ведут к полипрагмазии, увеличивают риск развития нежелательных лекарственных реакций и толерантности к препаратам, а в конечном итоге снижают эффективность терапии. В результате происходит хронизация дисфункционального болевого синдрома. Если достичь контроля над болью не удалось, боль приобретает черты самостоятельного заболевания, лечение которого требует совершенно иных подходов; при этом первоначальной задачей будет повышение приверженности пациента к лечению. Немаловажным аспектом проблемы хронической боли также является ее высокая экономическая значимость как для пациентов, так и для общества. Необходимо учитывать не только прямые расходы на лечение, выплату пособий по инвалидности, но и не прямые расходы, связанные с освобождением от уплаты налогов, потерями квалифицированных специалистов, а также бремя социальных и экономических проблем, которое ложится на прекращающих работу пациентов и членов их семей.

Таким образом, основные усилия врачей должны быть направлены на предотвращение хронизации болевых синдромов. В этой связи быстрое и максимально



полное купирование острой боли относится к числу первоочередных задач фармакотерапии большинства острых и хронических заболеваний. Эффективность купирования боли также является важнейшим критерием качества медицинской помощи и квалификации лечащего врача.

По мнению многих специалистов, качество лечения острой боли может быть улучшено и без разработки новых препаратов и методов лечения. Прежде всего обезболивание должно отвечать основным принципам, которые были сформулированы Т. Cramond и М. J. Eadie (1992):

1. Уменьшение болевой афферентации (ноцицепции): ослабление возбуждения рецепторов, увеличение порога болевой чувствительности (угнетение образования простагландинов, подавление активности симпатoadренальной системы), блокада проведения импульсов от рецепторов по нервным путям. Клинически лечение направлено на уменьшение воспалительного отека и восстановление поврежденных тканей. Наиболее эффективны при этом препараты, влияющие на синтез простагландинов (ненаркотические анальгетики, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)) и обеспечивающие снижение концентрации субстанции Р в окончаниях волокон, проводящих болевую импульсацию.
2. Модуляция сенсорных входов. При увеличении импульсации по толстым нервным волокнам уменьшается болевая афферентация. Возможно применение аппликаций препаратов стручкового перца, снижающих концентрацию субстанции Р в задних рогах, а также возможно использование ряда других подходов: введение опиатов системно или локально (эпидурально или субдурально), что обеспечивает усиление энкефалинергического торможения болевой импульсации (противоболевая защита); электростимуляция

и другие методы физической стимуляции (физиотерапевтические процедуры, акупунктура, чрескожная электронейростимуляция, массаж и др.), применение препаратов, воздействующих на ГАМК-ергические структуры (баклофен, тизанидин, габапентин); а также противосудорожных препаратов (карбамазепин, дифенин, ламотриджин, вальпроаты и бензодиазепины) [2].

3. Угнетение или деструкция центров патологической болевой импульсации в центральной нервной системе (ЦНС). Применяется хирургическое стереотаксическое разрушение соответствующих восходящих путей и ядер таламуса, а также электрическая стимуляция задних столбов и различных церебральных структур через хронически вживленные электроды.
4. Устранение психогенной болевой патологической доминанты, коррекция болевого поведения. При этом воздействие оказывается на психологические (и одновременно на нейрохимические) компоненты боли с применением психотропных фармакологических препаратов (антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики). Кроме того, используются психотерапевтические методы.

Наиболее выраженным обезболивающим эффектом среди препаратов, снижающих синтез алгогенов, обладают ненаркотические анальгетики и НПВП. Ненаркотические анальгетики представлены салицилатами (ацетилсалициловая кислота), производными пиразолона (амидопирин) и парааминофенола (ацетаминофен). К НПВП относятся производные салициловой, уксусной, пропионовой и антралиновой кислот [3].

Анальгетические, противовоспалительные и антипиретические свойства указанных препаратов обусловлены ослаблением синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством торможения активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) как в периферических тканях, так и в

структурах ЦНС [4]. При повреждении тканей под влиянием фосфолипазы A_2 арахидоновая кислота в большом количестве выделяется из фосфолипидов клеточных мембран, окисляется ЦОГ до циклических эндопероксидов, которые под влиянием ферментов простагландинизомеразы, тромбоксансинтетазы и простагландинсинтетазы превращаются соответственно в простагландины, тромбоксан A_2 и простагклины [5]. Простагландины сами по себе не вызывают боль, но, активируя простагландиновые рецепторы, сопряженные с G-белком, оказывают центральное и периферическое сенситизирующее действие. На периферии они повышают чувствительность болевых рецепторов, модулируя потенциалзависимые и лигандрегулируемые ионные каналы, а в задних рогах спинного мозга облегчают синаптическую передачу, в том числе воздействуя на тормозные глициновые рецепторы.

Открытие двух изоформ ЦОГ позволило лучше понимать механизмы, лежащие в основе эффективности и токсичности НПВП [6, 7]. Как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2 продуцируются и в периферических тканях, и в клетках ЦНС. Под влиянием ЦОГ-1 осуществляется синтез простагландинов, участвующих в реализации физиологических функций. ЦОГ-2 образуется в зоне воспаления и в клетках спинного и головного мозга под действием повреждающих стимулов с периферии. Ненаркотические анальгетики и большинство НПВП блокируют активность обеих форм ЦОГ [6]. Отмечено, что при ингибировании ЦОГ обоих типов противовоспалительные эффекты напрямую связаны с угнетением ЦОГ-2, а подавление ЦОГ-1 часто приводит к развитию нежелательных побочных явлений со стороны пищеварительного тракта, почек и органов кроветворения. Для «стандартных» неселективных НПВП характерны как эффективность воздействия, так и токсичность, поскольку они оказывают влияние на активность обеих изоформ ЦОГ.



Ингибирование ЦОГ следует рассматривать только как избирательный механизм действия НПВП. Эти лекарственные препараты взаимодействуют и с другими рецепторами и активными системами в случае воспаления и возникновения болевого синдрома, включая эндоканнабиноиды, азотную кислоту и моноаминергические и холинергические каналы на уровне ЦНС в местах воспаления и кровеносных сосудах. Среди молекул с провоспалительной активностью, участвующих в этих процессах, центральное место занимает список простагландинов (главным образом простагландин E_2), однако недавние исследования доказали значимость других факторов, среди которых необходимо упомянуть цитокины, кислородные радикалы и нейропептиды. Таким образом, важнейшим классом лекарств, используемых для патогенетической терапии болевого синдрома (особенно в ситуациях, когда развитие боли тесно связано с процессами тканевого воспаления), являются нестероидные противовоспалительные препараты.

По некоторым данным, каждый год в мире выписывается более 60 млн рецептов только на неаспириновые НПВП. Однако реальное количество пациентов, принимающих НПВП, значительно выше в связи с широким использованием препаратов безрецептурного отпуска. Так, только в США более 13 млн человек ежедневно принимают НПВП. По прогнозам, количество людей в мире, получающих НПВП, будет возрастать по мере старения населения, увеличения распространенности поражений опорно-двигательного аппарата и других патологических состояний [8].

Таким образом, НПВП эффективны при ноцицептивной боли, обусловленной процессами воспаления. Длительно существующая периферическая ноцицепция может привести к формированию вторичной гипералгезии, центральной сенситизации, способствующих хронизации боли.

Чем раньше начато лечение и быстрее достигнут значимый анальгетический эффект, тем меньше вероятность хронизации боли.

При назначении НПВП необходимо стремиться к достижению баланса эффективности и безопасности. В настоящее время сформулированы некоторые общие принципы рационального применения НПВП. Во-первых, любой НПВП по эффективности должен достоверно превосходить плацебо (а во многих случаях и простые анальгетики – парацетамол) и по крайней мере не уступать ацетилсалициловой кислоте в высоких дозах. Во-вторых, эффект препарата должен отмечаться примерно у двух третей пациентов с болями различной природы. В-третьих, индивидуальный ответ на НПВП у каждого пациента может различаться, поэтому нередко необходим подбор наиболее эффективного препарата. Для оценки эффективности НПВП следует принимать не менее 2 недель в оптимальной терапевтической дозе. Полагают, что при индивидуальном подборе препарата число пациентов, «отвечающих» на НПВП, может увеличиться до 90%. Назначая НПВП при острой боли в спине, следует непрерывно наблюдать за динамикой боли и по мере ее купирования приступить к активизации пациента и постепенному увеличению физической нагрузки [9].

Одним из современных нестероидных противовоспалительных препаратов является нимесулид (Нимесил®). Нимесулид разработан на основе сульфониламида (4-нитро-2-феноксиметан сульфанилид, или $C_{13}H_{12}N_2O_5S$). Следует отметить, что это лекарственное средство было впервые получено за несколько лет до «эры селективных ингибиторов ЦОГ-2». Лишь в 1994 г. обнаружено, что нимесулид действует преимущественно на ЦОГ-2. Несмотря на то что нимесулид обладает более выраженным эффектом в отношении ЦОГ-2, он оказывает комплексное, но при этом сбалансированное влияние на обе формы циклоок-

сигеназы. ЦОГ-1 также участвует в развитии воспаления, поэтому подавление ее активности может рассматриваться как положительное свойство. Кроме того, нимесулид обладает особым терапевтическим преимуществом, поскольку ингибирует ЦОГ-1 именно в очаге воспаления и боли, не влияя на этот фермент в желудке и почках. В терапевтических концентрациях нимесулид ингибирует 88% активности ЦОГ-2 и 45% активности ЦОГ-1. При этом если воздействие на ЦОГ-1 прекращается по истечении 24 ч, то воздействие на ЦОГ-2 продолжается намного дольше [10], и это различие сохраняется также при длительном применении [11]. Таким образом, нимесулид составляет конкуренцию новым дорогостоящим препаратам, синтезированным с учетом механизма избирательного подавления активности ЦОГ.

Среди прочих механизмов, принимающих участие в противовоспалительной деятельности, особый интерес вызывает способность молекулы нимесулида существенно уменьшать высвобождение фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6 и др. [12]. Все эти медиаторы присутствуют в месте локализации воспалительного процесса и играют активную роль в развитии воспаления, а также передаче и усилении болевых ощущений.

Таким образом, все указанные свойства позволяют широко применять нимесулид в качестве противовоспалительного лекарственного средства в неврологической, ревматологической, хирургической, травматологической и ортопедической практике.

В ходе многочисленных контролируемых клинических испытаний была доказана высокая эффективность использования нимесулида как противовоспалительного средства при остеоартрозе [13–15], у пациентов с послеоперационным болевым синдромом [16], синдромом тазовых болей [17], острых болей в нижней части спины. Так, в сравнительном исследовании с участием 104 па-



В ходе контролируемых клинических испытаний была доказана высокая эффективность использования нимесулида как противовоспалительного средства при остеоартрозе, у пациентов с послеоперационным болевым синдромом, синдромом тазовых болей, острых болей в нижней части спины.

пациентов нимесулид в дозе 100 мг 2 раза в сутки превзошел ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза в сутки по выраженности обезболивающего эффекта и восстановлению функции позвоночника [18]. По данным L.M. Konstantinovic и соавт., обезболивающая эффективность нимесулида при острой боли в спине и люмбаго в сочетании с лазеротерапией была достоверно выше, чем в двух других группах, в одной из которых пациенты принимали только нимесулид, а в другой был назначен нимесулид вместе с имитацией лазеротерапии. Болевой синдром, однако, значительно уменьшился в каждой из групп, в спине – на 44, 18 и 22 мм, в ноге – на 33, 17, 20 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Отмечена хорошая переносимость лечения [19].

В отличие от многих других НПВП молекула нимесулида имеет слабощелочные свойства, что затрудняет ее проникновение в слизистую оболочку верхних отделов пищеварительного тракта, снижая до минимума риск контактного повреждения. Однако благодаря своим химическим качествам нимесулид может легко проникать и накапливаться в очагах воспаления, имеющих кислую реакцию среды (например, в воспаленном суставе), в большей концентрации, чем в плазме крови [20].

Несмотря на несомненную клиническую эффективность, применение НПВП имеет свои ограничения.

Это связано с тем, что даже кратковременный прием этих препаратов в небольших дозах может приводить к развитию побочных эффектов, которые в целом встречаются примерно в 25% случаев, а для 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни [10].

Основным побочным действием практически всех НПВП является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. В настоящее время выделен специфический синдром – НПВП-гастроуденопатия. Появление этого синдрома, с одной стороны, связано с локальным повреждающим влиянием НПВП (большинство из них является органическими кислотами) на слизистую оболочку желудка и кишечника, с другой стороны, обусловлен ингибированием изофермента ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов. При этом торможение синтеза простагландинов в слизистой оболочке уменьшает опосредованную простагландинами выработку защитной слизи и бикарбонатов, что приводит к появлению эрозий и язв, которые могут осложняться кровотечением или перфорацией.

Клинические симптомы при НПВП-гастроуденопатии почти у 60% больных отсутствуют, что, по-видимому, связано с анальгезирующим действием препаратов [21]. Ежегодное число госпитализаций по причине кровотечения или перфорации ЖКТ в результате приема НПВП насчитывает приблизительно 400 на 100 тыс. человек по сравнению с ежегодным числом госпитализаций по причине гепатопатии 30 на 100 тыс. человек [22]. Данные многоцентрового контролируемого исследования J.R. Laporte и соавт., в ходе которого был выявлен риск кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), показали, что среди оцениваемых НПВП этот риск был минимален у нимесулида, ибупрофена и ацеклофенака [23].

Факторами риска развития НПВП-гастропатий являются возраст старше 60 лет, курение, зло-

употребление алкоголем, наличие в анамнезе заболеваний ЖКТ, сопутствующий прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительная терапия НПВП, высокие дозы или одновременный прием двух или более НПВП.

Второй по значимости группой нежелательных реакций НПВП является нефротоксичность. В результате блокады синтеза простагландина E_2 и простагличина в почках происходит сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока, что приводит к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза. Это может приводить к нарушениям водно-электролитного обмена: задержке воды, отекам, гипернатриемии, гиперкалиемии, росту уровня креатинина в сыворотке, повышению артериального давления. Наиболее опасны в этом отношении индометацин, фенилбутазон, бутадион. Возможно также прямое воздействие на паренхиму почек с развитием интерстициального нефрита. Наиболее опасными являются фенилбутазон, метамизол, индометацин, ибупрофен. Факторами риска нефротоксичности являются возраст старше 65 лет, цирроз печени, предшествующая почечная патология, снижение объема циркулирующей крови, длительный прием НПВП, сопутствующий прием диуретиков, сердечная недостаточность, артериальная гипертония. Следует также иметь в виду возможность развития гематотоксичности, коагулопатии, гепатотоксичности, аллергических реакций.

Таким образом, при выборе НПВП врачам необходимо соотносить пользу/риск для каждого отдельного пациента, учитывать возможные факторы риска развития нежелательных реакций и контролировать сроки приема противовоспалительных препаратов, в частности, для нимесулида максимальная продолжительность непрерывного лечения составляет 15 дней [24]. *



Литература

1. Gureje O., Simon G.E., Von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care // *Pain*. 2001. Vol. 92. № 1–2. P. 195–200.
2. Баринов А.Н. Комплексное лечение боли // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 4. С. 215–220.
3. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: Медицина, 1993. 544 с.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000. 142 с.
5. Кукушкин М.Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 10. С. 827–832.
6. Geisslinger G., Yaksh T.L. Spinal actions of Cyclooxygenase isozyme inhibitors // *Progress in pain research and management* / Ed. by M. Devor, M.C. Rowbotham, Z. Wiesenfeld-Hallin. Seattle: IASP Press, 2000. Vol. 16. P. 771–785.
7. Hawkey C.J. COX-2 inhibitors // *Lancet*. 1999. Vol. 353. № 9149. P. 307–314.
8. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы // *Русский медицинский журнал*. 2002. Т. 10. № 4. С. 206–212.
9. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход: руководство для врачей разных специальностей. М.: АММ ПРЕСС, 2012. 372 с.
10. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Балабанова Р.М. и др. Новые аспекты противовоспалительной терапии ревматических заболеваний: теоретические предпосылки и клиническое применение мелоксикама // *Клиническая медицина*. 1996. № 4. С. 4–8.
11. Cullen L., Kelly L., Connor S.O. et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in man // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998. Vol. 287. № 2. P. 578–582.
12. Bianchi M., Broggini M., Balzarini P. et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. Vol. 61. № 8. P. 1270–1277.
13. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery // *Clin. J. Pain*. 2007. Vol. 23. № 7. P. 565–570.
14. Herrera J., Gonzalez M. Comparative evaluation of the effectiveness and tolerability of nimesulide versus rofecoxib taken once a day in the treatment of patients with knee osteoarthritis // *Am. J. Ther.* 2003. Vol. 10. № 6. P. 468–472.
15. Omololu B., Alonge T., Ogunlade S.O. et al. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100 mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints // *West Afr. J. Med.* 2005. Vol. 24. № 2. P. 128–133.
16. Alotti N., Bodo E., Gombocz K. et al. Management of post-operative inflammatory response and pain with nimesulide after cardiac surgery // *Orv. Hetil.* 2003. Vol. 144. № 48. P. 2353–2357.
17. Неймарк А.И., Яковец И.А., Алиев Р.Т. Найз (нимесулид) в комбинированном лечении больных с хроническим небактериальным простатитом с хроническим тазовым болевым синдромом // *Урология*. 2004. № 5. С. 31–34.
18. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L. et al. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen // *Spine*. 2000. Vol. 25. № 12. P. 1579–1585.
19. Konstantinovic L.M., Kahjun Z.M., Milovanovic A.N. et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Photomed. Laser Surg.* 2010. Vol. 28. № 4. P. 555–560.
20. Рябинкина Т.С. Роль нимесулида в практике врачей хирургического профиля // *Consilium Medicum. Приложение «Хирургия»*. 2009. № 2. С. 3–5.
21. Щекина Е.Г., Дрогозов С.М., Страшный В.В. НПВС – проблемы безопасности // *Провизор*. 2003. № 4. С. 8–12.
22. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ*. 2003. Vol. 327. № 7405. P. 18–22.
23. Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents // *Drug Saf.* 2004. Vol. 27. № 6. P. 411–420.
24. Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A. et al. Nimesulide: 25 years later // *Minerva Med.* 2010. Vol. 101. P. 285–293.

Up-to-date drug therapy of dysfunctional pain syndromes

A.P. Rachin, A.A. Logvinova

Smolensk State Medical Academy, Department of Neurology, Physical Therapy and Reflexotherapy of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining

Contact person: Andrey Petrovich Rachin, andrey-rachin@mail.ru

The treatment of chronic pain syndromes is discussed. Non-steroidal anti-inflammatory (NSAI) agents are considered to be first-line therapy due to their analgetic, antipyretic and peripheral anti-inflammatory effects. For proper NSAI drug choice, risk-benefit ratio should be estimated taking into account possible risk factors for adverse events. Treatment duration should be as short as possible.

Key words: dysfunctional pain syndromes, non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide

Неврология