

Боль в спине: подбор терапии с точки зрения безопасности и эффективности

А.А.Пилипович✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ aapilipovich@mail.ru

Боль в спине (дорсалгия) – одна из самых частых патологий. Распространенность болей в нижней части спины достигает 40–80%. Боли в спине могут наблюдаться в клинической картине как неврологических, так и соматических заболеваний. Наиболее часто встречаются боли в спине невисцеральной природы. Они характерны для заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани области позвоночного столба (дорсопатий). Лечение дорсалгии включает борьбу с острыми приступами болей и поддерживающее, профилактическое лечение в межприступный период. Чем раньше начато лечение и быстрее достигнут адекватный анальгетический эффект, тем меньше вероятность хронизации боли и лучше общий прогноз. Перспективным в плане терапии болевого синдрома является препарат группы селективных активаторов нейрональных калиевых каналов – флупиртин. За счет уникального механизма действия флупиртин открывает ряд дополнительных терапевтических возможностей и преимуществ: влияние на центральные механизмы боли и возможность предотвращения хронизации, миорелаксирующее действие в области боли, возможность нейропротекторного действия, отсутствие ряда характерных для опиоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов побочных эффектов.

Ключевые слова: боль в спине, дегенеративные заболевания позвоночника, остеохондроз, дорсопатия, дорсалгия, флупиртин.

Для цитирования: Пилипович А.А. Боль в спине: подбор терапии с точки зрения безопасности и эффективности. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.3. Неврология и Ревматология): 56–62.

REVIEW

Back pain: selection of therapy in terms of safety and efficacy

А.А.Пилипович✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉ aapilipovich@mail.ru

Abstract

Back pain (dorsalgia) is one of the most common pathologies. The prevalence of pain in the lower back reaches 40–80%. Back pain can be observed in the clinical picture of both neurological and somatic diseases, and the pains of non-vascular nature are most commonly observed, being characteristic for diseases of the musculoskeletal system and connective tissue of the region of the spine (dorsopathies). Treatment of dorsalgia includes fighting acute bouts of pain and supporting, preventive treatment during the inter-attack period. The earlier treatment is initiated and the adequate analgesic effect is achieved more quickly, the less likely the chronic pain is and the overall prognosis is better. Perspective in terms of therapy of pain syndrome is the drug group of selective activators of neuronal potassium channels – flupirtine. Due to the unique mechanism of action, flupirtine opens a number of additional therapeutic possibilities and advantages: the effect on central pain mechanisms and the possibility of preventing chronicity, the muscle relaxant effect in the area of pain, the possibility of neuroprotective action, the absence of a number of side effects characteristic for opioids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Key words: back pain, degenerative diseases of the spine, osteochondrosis, dorsopathy, dorsalgia, flupirtine.

For citation: Pilipovich A.A. Back pain: selection of therapy in terms of safety and efficacy. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.3. Neurology and Rheumatology): 56–62.

Боль в спине (дорсалгия) – одна из самых распространенных проблем, трудно найти человека, ни разу в жизни не испытывавшего неприятных или болезненных ощущений в поясничном отделе позвоночника. По эпидемиологическим данным, распространенность болей только в нижней части спины достигает 40–80%. У большинства пациентов под воздействием терапии боль проходит в течение месяца, но в 10–20% случаев острая боль переходит в хроническую, что является плохим прогнозом для выздоровления [1]. Боли в спине возникают в любом возрасте, однако чаще всего страдают люди 30–45 лет, что резко снижает их трудоспособность.

Боли в спине могут наблюдаться в клинической картине как неврологических, так и соматических заболеваний, о которых следует постоянно помнить и в первую очередь исключать при постановке диагноза. Боль может быть признаком онкологического процесса (первичные и метастатические опухоли позвонков, экстраспинальные опухоли, рак легкого, миеломная болезнь), перелома позвонков, инфекции (менингит, гнойный эпидурит, туберкулезный спондилит), метаболических нарушений (остеопороз, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета). Около 1–2% случаев болей в спине составляют отраженные боли, возникающие при патологии внутренних органов: сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и пр.), органов дыхания (пневмония, плеврит, пневмото-

ракс), пищевода и органов брюшной полости (холецистит, язвенная болезнь, панкреатит), почек и мочеполовой системы [2]. Настораживающими симптомами в клинической картине болевого синдрома являются:

- возраст моложе 20 и старше 50 лет;
- быстрое нарастание боли, повторяющиеся эпизоды интенсивных болей;
- отсутствие связи боли с движением (постоянная интенсивная боль, не зависящая от положения тела и движения), усиление боли ночью;
- сочетание с прогрессирующим неврологическим дефицитом, тазовыми расстройствами;
- быстрая и выраженная потеря массы тела;
- лихорадка;
- покраснения и папулезные высыпания в области болей (герпетические боли);
- высокое артериальное давление, аритмия, одышка, усиление болей на холоде и при физической нагрузке (при сердечной патологии);
- усиление болей в грудном отделе позвоночника при кашле и дыхании (возможна легочная патология);
- связь болей в нижней части спины с приемом пищи и другими диспептическими явлениями, усиление болей при дефекации и мочеиспускании [3].

Боли в спине невисцеральной природы носят относительно доброкачественный характер. Они характерны для

Таблица 1. Классификация дорсопатий по МКБ-10

Дорсопатии (M40–M54)		
Деформирующие (M40–M43)	Кифоз и лордоз, сколиоз, спондилолистез, остеохондроз позвоночника, другие деформирующие дорсопатии	Смещение отдельных позвонков относительно друг друга, изменение высоты и формы диска без нарушения его целостности
Спондилопатии (M45–M49)	Анкилозирующий спондилит, спондилез (остеоартроз, остеофиты), другие воспалительные и невоспалительные спондилопатии (например, при туберкулезе и травме)	Патология позвонков без участия дисков
Другие дорсопатии (M50–M54)	Дегенерация межпозвоночных дисков разных отделов позвоночника, дорсалгии: цервикалгия, люмбагия, радикулопатия	Дегенерация хрящей межпозвоночного диска с образованием протрузии или грыжи

Таблица 2. Клинические проявления вертеброгенной патологии

Компрессионно-ишемический синдром	Мышечно-тонический синдром
Боли локализуются в позвоночнике, иррадиируют в конечность, до пальцев, распространяются по ходу сдавливаемого нерва	Боли тупые, глубокие, локальные, без иррадиации
Боли усиливаются при движении в позвоночнике, натуживании, кашле, чиханье	Боли усиливаются при нагрузке, глубокой пальпации или растяжении спазмированной мышцы
Симптомы выпадения функции сдавленных корешков: снижение сухожильных рефлексов, нарушение чувствительности, гипотрофия мышц, региональные вегетативно-сосудистые расстройства, часто зависящие от положения тела	Симптомы выпадения отсутствуют

заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани области позвоночного столба. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) такие боли в спине рассматриваются в группе дорсопатий. Дорсопатии – это болевые синдромы в области туловища и конечностей невисцеральной этиологии, связанные с дегенеративными заболеваниями позвоночника. Источниками болевой импульсации в данном случае могут являться: мышцы, связки и фасции, фасеточные суставы, нервы и спинномозговые узлы, межпозвоночные диски, позвонки и твердая мозговая оболочка.

В соответствии с МКБ-10 выделяют несколько видов дорсопатий: деформирующие дорсопатии, спондилопатии и другие дорсопатии, отличающиеся по своему патогенезу и локализации (табл. 1). По временному критерию дорсопатии и сопутствующий ей болевой синдром подразделяются на острые (до 21 дня), подострые (до 84 дней) и хронические (свыше 12 нед).

Существует очень много разных факторов, провоцирующих развитие дорсопатий (травмы, воспалительные и инфекционные процессы, психосоциальные факторы, неправильный образ жизни, генетическая предрасположенность, нарушения осанки и пр.), одним из главных является возраст. Позвоночник человека несет огромную нагрузку, и довольно быстро в нем начинают происходить дегенеративные процессы, особенно это касается хрящевой ткани межпозвоночных дисков. После 40 лет дистрофические изменения встречаются практически у каждого человека (в России для данного случая применяется термин «остеохондроз позвоночника»). Выраженные дистрофические изменения сопровождаются болевым синдромом, который не связан с патологией внутренних органов. Патологический процесс может охватывать любые области и отделы позвоночного столба (шейный, грудной, поясничный), однако чаще всего страдает поясничный отдел, подвергающийся максимальной нагрузке. Клинически вертеброгенная патология проявляется компрессионно-ишемическим (10%) и мышечно-тоническим или рефлекторным (90%) синдромами [4], их основные характеристики представлены в табл. 2.

Лечение дорсалгии включает борьбу с острыми приступами болей и поддерживающее, профилактическое лечение в межприступный период (табл. 3). В случае острых болей абсолютно доказанной является необходимость

срочного обезболивания пациента. Для купирования болевого синдрома рекомендуются пероральное и парентеральное введение анальгетиков, блокады с новокаином, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикоидами в триггерные точки, фасеточные суставы, миорелаксанты. Чем раньше начато лечение и быстрее достигнут адекватный анальгетический эффект, тем меньше вероятность хронизации боли и лучше общий прогноз.

Фармакотерапия боли должна быть комбинированной, учитываются ее длительность и патогенетические механизмы боли (ноцицептивная, невропатическая, психогенная). Наряду с диагностикой структурных изменений позвоночника обязательно выявление аффективных и невротических расстройств. Необходимо понимание вклада периферических (нейрогенное распространение периферической хронической боли, периферическая гипералгезия и аллодиния, активность натриевых каналов и эктопическая активность) и центральных механизмов боли (центральная сенситизация, феномен «взвинчивания», вторичная гипералгезия) [1].

Общепризнанным для банальных болей в спине является обезболивание с помощью НПВП. Применение НПВП является целесообразным, поскольку в основе острых болей чаще всего лежит воспаление. Как известно, эта группа лекарственных средств обладает тремя терапевтическими эффектами: анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим. Действие НПВП основано на снижении синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). К сожалению, ингибирование этого фермента не только оказывает терапевтическое воздействие, но и одновременно является причиной развития специфических для всей группы НПВП побочных эффектов (ПЭ). ЦОГ существует в двух формах: ЦОГ-1 – постоянно присутствующая во всех тканях и ЦОГ-2 – синтезирующаяся на фоне воспаления. Неселективные НПВП и большинство ненаркотических анальгетиков ингибируют оба вида ЦОГ. Блокирование ЦОГ-1 обуславливает основные ПЭ. Наиболее частыми и опасными являются поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на всем его протяжении (стоматит, эзофагит, гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, энтерит, колит, проктит) с возможностью развития кровотечений и сердечно-сосудистые ПЭ.

Таблица 3. Лечение острой и хронической боли в спине	
Острая боль	Хроническая боль
Медикаментозные средства	
<ul style="list-style-type: none"> • Анальгетики, НПВП • Опиоиды, трамадол • Миорелаксанты • Бензодиазепины • Габапентин, прегабалин 	<ul style="list-style-type: none"> • Трициклические антидепрессанты • Анальгетики • Миорелаксанты • Габапентин, прегабалин
Немедикаментозные средства	
<ul style="list-style-type: none"> • Сухое тепло • Мануальная терапия • Лечебная физкультура • По возможности сохранение прежней активности • Раннее постепенное возвращение к привычному уровню двигательной активности • Психологическая реабилитация (формирование адекватных ожиданий пациента, коррекция аффективных расстройств) 	<ul style="list-style-type: none"> • Лечебная физкультура • Мануальная терапия, массаж • Рефлексотерапия • Физиотерапия • Йога, релаксационные техники • Диета • Снижение массы тела • Психологическая реабилитация (поведенческая и когнитивная терапия, аутогенная тренировка, коррекция аффективных расстройств) • Социальная адаптация
Хирургическое лечение проводится строго по показаниям:	
<ul style="list-style-type: none"> • Массивная грыжа с тазовыми расстройствами и двухсторонними парезами • Острое развитие грубого пареза • Сохранение выраженных симптомов выпадения в течение 2–4 нед, несмотря на адекватное консервативное лечение • Очень интенсивная боль, не контролируемая консервативными методами 	

Нужно заметить, что на долю НПВП приходится 20–25% всех зарегистрированных случаев лекарственной болезни (побочного действия лекарственных препаратов) [5]. Эпидемиологические исследования показывают, что прием НПВП увеличивает риск серьезных ПЭ на ЖКТ более чем в 4 раза. Кровотечения и перфорация возникают примерно у 1 из 100 больных и становятся причиной их гибели в 2 раза чаще, чем в общей популяции [6]. По данным датских ученых, погибает каждый 10-й больной с кровотечением, связанным с НПВП-гастропатией, и каждый 3-й больной – с перфорацией ЖКТ [7].

К ведущим факторам риска повреждения ЖКТ при приеме НПВП относятся: пожилой возраст, женский пол, наличие патологии ЖКТ, семейный язвенный анамнез, наличие *Helicobacter pylori*, длительный прием НПВП, большие дозы НПВП, одновременный прием нескольких НПВП, сочетание НПВП с ацетилсалициловой кислотой и другими антиагрегантами, антикоагулянтами, глюкокортикостероидами, иммунодепрессантами, связанные с приемом НПВП ПЭ в анамнезе [8, 9]. Кроме того, дополнительными факторами риска являются: начальный период приема НПВП (1–2 нед), прием до еды, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, курение и употребление алкоголя [10]. При наличии нескольких факторов риска вероятность развития ЖКТ поражения существенно увеличивается. При решении вопроса о целесообразности и безопасности назначения НПВП конкретному пациенту оценивается, к какой группе риска он относится:

- высокого риска – осложнения язвенной болезни в анамнезе + 3 фактора риска и более;
- среднего/умеренного риска – 1–2 фактора риска;
- низкого риска – нет факторов риска.

Большинство пожилых пациентов с сопутствующей соматической патологией имеют средний или высокий риск развития нежелательных побочных явлений на терапии НПВП. Пациентам из группы умеренного риска рекомендуется назначение гастропротекторной терапии (например, ингибиторов протонной помпы или ребамипида). При попадании пациента в группу высокого риска назначения НПВП по возможности избегают или назначают селективные ингибиторы ЦОГ-2 в минимальной дозе и на минимальный период в сопровождении гастропротекторной терапии [11, 12].

Селективные НПВП – ингибиторы ЦОГ-2 (производные сульфанилидов, коксибов и оксикамов) имеют менее

выраженное действие на ЖКТ [13] и обладают хорошей эффективностью. Однако постоянное применение селективных НПВП тоже имеет свои недостатки. Наиболее неприятным является повышение риска сосудистых осложнений. Показано, что НПВП повышают агрегацию тромбоцитов и увеличивают задержку натрия и воды, тем самым способствуют дестабилизации артериального давления, развитию гипертонии и сердечной недостаточности [14–19]. Увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), скорее всего, способствует целый ряд событий, включающий также воздействие на синтез простаглинда и тромбосана A_2 , эндотелиальную функцию, производство оксида азота и почечные функции [20–22]. Негативное действие как селективных, так и неселективных НПВП на сердечно-сосудистую систему было неоднократно подтверждено в клинических исследованиях. Исследование VIGOR впервые сообщило об увеличении сердечно-сосудистого риска, связанного с селективными ингибиторами ЦОГ-2. С тех пор ряд исследований [23–27], хотя и не все [28–31], подтвердили результаты. Несколько обзорных исследований также показали повышенный сердечно-сосудистый риск, связанный с неселективными НПВП [25, 32, 33]. В частности, обнаружено, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 (во всех дозировках) и неселективные НПВП (в высоких дозах) повышают смертность у пациентов после инфаркта миокарда [34]. Метаанализ 31 исследования с участием 116 429 пациентов подтвердил увеличение риска сердечно-сосудистой смерти на фоне приема селективных (эторикоксиб – 4,07) и неселективных (диклофенак – 3,98) НПВП [35].

Учитывая перечисленное, не рекомендуется без крайней необходимости назначать системные НПВП у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт, имеющих клинически выраженную ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность [36].

Для таких соматически неблагополучных пациентов существуют альтернативы лечения болевого синдрома, их основные достоинства и недостатки изложены в табл. 4. Местное применение НПВП в виде мазей и гелей оказывает слабое анальгетическое действие и в качестве монотерапии используется только при невыраженных болях. Широко применяемый парацетамол приводит лишь к небольшому уменьшению боли по сравнению с плацебо и может быть связан с клинически значимой гепатотоксичностью, даже в дозировках, рекомендуемых при скелетно-мышеч-

Таблица 4. Препараты, являющиеся альтернативой НПВП у пациентов с высоким риском желудочно-кишечных осложнений и ССО [40]

Препараты	Механизмы действия	Достоинства	Недостатки
Локальные формы НПВП (гели, мази, спреи)	Блокада ЦОГ-2	Практически нет системного действия, низкий риск системных ПЭ	Низкий анальгетический эффект
Парацетамол	Блокада ЦОГ-2 и ЦОГ-3 в центральной нервной системе	Меньший риск развития желудочно-кишечных осложнений и ССО	Умеренная эффективность (уступает НПВП), при передозировке риск тяжелых гепатотоксических ПЭ
Трамадол	Слабый агонист опиоидных рецепторов, ингибитор обратного захвата серотонина и адреналина	Эффективный анальгетик, низкий риск развития желудочно-кишечных осложнений и ССО	Плохая переносимость, сложная система выписки и контроля
Хондропротекторы	Подавление биологического ответа на цитокины, «медленный» противовоспалительный эффект	Низкая частота серьезных ПЭ, замедление разрушения суставного хряща	Медленное и относительно слабое действие, неэффективны при купировании острых болей
Флупиртин	Селективная активация нейрональных K^+ -каналов	Не уступает по эффективности НПВП и опиоидам, редко вызывает ПЭ, нет ограничений по использованию при желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой патологии	Определенный (достаточно низкий) риск развития гепатотоксических ПЭ

ной боли [37, 38]. Кроме того, по мере хронизации боли применение НПВП и простых анальгетиков становится все менее эффективным, так как в процессе формирования боли начинают преобладать центральные патофизиологические механизмы, что требует назначения препаратов с центральным механизмом действия. Анальгетический эффект опиоидов более выражен, но сопровождается большим увеличением риска неблагоприятных ПЭ [39]. Необходимы новые подходы и препараты в терапии болевых синдромов, особенно хронического течения.

Перспективным в плане лечения болевых синдромов, в том числе дорсалгий, является использование препаратов с принципиально новым механизмом действия – селективных активаторов нейрональных калиевых (K^+)-каналов – SNEPCO (Selective Neuronal Potassium Channel Opener). Данная группа препаратов стабилизирует мембранный потенциал покоя и, таким образом, оказывает воздействие на процессы сенситизации нейронов заднего рога. SNEPCO не являются ни опиоидами, ни нестероидными противовоспалительными анальгетиками и, соответственно, не имеют собственных для них ПЭ.

Представителем этого класса лекарственных средств является флупиртин (Нолодатак). Нолодатак (капсулы 100 мг, ОАО «Акрихин», Россия) биоэквивалентен оригинальному флупиртину (капсулы 100 мг, «Плива Краков, Фармацевтический завод А.О.», Польша). Флупиртин впервые был одобрен в Германии в 1989 г. и довольно быстро стал одним из наиболее часто применяемых в Европе анальгетиков для лечения мышечно-скелетных болей [41]. По химической структуре флупиртин является производным триаминопиридинов. Это неопиоидный анальгетик центрального действия, не обладающий жаропонижающими и противовоспалительными свойствами. Его основными свойствами являются анальгетический эффект и миорелаксирующее действие на поперечно-полосатую мускулатуру, также предполагаются нейропротекторные возможности. Эти свойства основаны на непрямом антагонистическом влиянии препарата на N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторы, которые активируют нисходящие механизмы модуляции боли и ГАМКергические процессы [42].

Механизм анальгетического действия флупиртина основан на селективной активации K^+ -каналов. В терапевтических дозах флупиртин активирует потенциалнезависимые K^+ -каналы и таким образом стабилизирует мембранный потенциал нервной клетки. При этом происходят торможение активности NMDA-рецепторов, как следствие – блокада кальциевых (Ca^{2+}) каналов и снижение внутрикле-

точного тока Ca^{2+} , соответственно – торможение возбуждения нейронов в ответ на ноцицептивные стимулы. Таким образом, сдерживается формирование ноцицептивной болевой чувствительности и феномена «взвинчивания» (wind up – нарастание ответа клетки на повторные болевые стимулы), предотвращаются усиление боли и ее хронизация, а при уже имеющихся хронических болях снижается их интенсивность [43]. Установлено, что модулирующее влияние флупиртина на восприятие боли осуществляется также через нисходящую норадренергическую систему. Миорелаксирующее действие связано с блокированием передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны, что приводит к ослаблению напряжения мышц в области боли. Кроме того, миорелаксирующий эффект может быть связан со стимуляцией рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [44]. Нейропротективные свойства флупиртина связаны со способностью блокировать нейрональные Ca^{2+} -каналы и снижать внутриклеточный ток Ca^{2+} , таким образом защищая нервную структуру от токсического действия его высоких концентраций [45]. Имеются экспериментальные данные об использовании нейропротективного эффекта флупиртина в условиях ишемии головного мозга и токсического поражения [46, 47]. Считается также, что препарат обладает антиоксидантным действием [48].

С точки зрения доказательной клинической медицины эффективность и безопасность применения флупиртина при острых и хронических дорсалгиях, а также других болевых синдромах (постоперационных [49], онкологических [50], мигренозных [51] и пр.) были продемонстрированы в ряде международных плацебо-контролируемых исследований [52, 53] и работах российских ученых [41, 54–58]. Кроме анальгетического действия анализировался миорелаксирующий эффект [59], и было подтверждено, что препарат оказывает антиспастическое действие на поперечно-полосатую мускулатуру в области боли, при этом не влияя на общую мышечную силу [60]. Такое двойное действие особенно полезно при терапии дорсалгий, где, как правило, присутствует мышечно-тонический синдром. Самое крупное исследование эффективности и безопасности препарата включало 7806 пациентов, страдающих разными вариантами острых и хронических болевых синдромов: боли в спине, шее, головная боль напряжения и миофасциальный болевой синдром. Это было открытое многоцентровое исследование, которое показало, что спустя 4 нед лечения флупиртином в дозе 200–300 мг/сут у пациентов уменьшается выраженность болевого и мышечно-

тонического синдрома и улучшается качество жизни. Большинство (более 90%) врачей и пациентов оценили переносимость флупиртина как очень хорошую и хорошую [52].

Был проведен также ретроспективный анализ 8 рандомизированных контролируемых исследований III–IV фазы с участием более 1 тыс. пациентов, страдающих подострыми/хроническими скелетно-мышечными болями, который подтвердил, что флупиртин:

- значительно снижал интенсивность боли начиная с 4-го дня терапии (анальгетики из группы сравнения действовали с 5-го дня), и его действие продолжалось до конца периода исследования;
- не уступал препаратам сравнения по выраженности анальгетического эффекта;
- имел хороший профиль переносимости со значительно меньшим числом пациентов, сообщивших о возникновении ПЭ (28,6% против 39,1%), и значительно более низким процентом выбывания из-за этих нежелательных явлений (7,1% против 11,7%).

В результате был сделан вывод, что по эффективности противоболевого действия флупиртин превосходит плацебо и не уступает другим анальгетикам, при этом обладая значительно лучшей переносимостью и комплаентностью [41]. В частности, в ряде исследований показано, что сила обезболивающего эффекта флупиртина (100 мг 3 раза в день) сопоставима с таковой при применении трамадола (50 мг 3 раза в день) при большей степени безопасности флупиртина [61, 62]. Экспериментально установлено, что выраженность анальгетического действия препарата находится между парацетамолом, кодеином, петицином и трамадолом – с одной стороны и морфином, метадоном и детроморамидом – с другой [63–65].

Безопасность и хорошая переносимость флупиртина обусловлены его уникальным селективным механизмом действия. По сравнению с другими анальгетиками флупиртин [66]:

- не оказывает влияния на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (нет желудочно-кишечных осложнений и ССО, свойственных для НПВП);
- не влияет на K^+ -канал в миокарде (нет дополнительных кардиальных ПЭ);
- не является опиоидным анальгетиком (нет зависимости, привыкания и прочих ПЭ, характерных для опиоидов);
- не связывается с бензодиазепиновыми рецепторами (нет зависимости, привыкания, седации);
- не имеет прямого действия на NMDA-рецепторы (нет психотропных ПЭ).

Противопоказаний к назначению флупиртина меньше, чем у других анальгетиков, к ним относятся: гиперчувствительность к флупиртину, печеночная недостаточность с явлениями энцефалопатии, холестаза, выраженная миастения, алкоголизм, беременность, период лактации, возраст до 18 лет. Сердечно-сосудистые заболевания и заболевания ЖКТ не являются противопоказанием к назначению флупиртина. Препарат не влияет на свертываемость крови, не ухудшает функцию почек [67, 72]. Негативное влияние флупиртина на печень – явление крайне редкое [68], предположительно связанное с генетической предрасположенностью [69]. Тем не менее рекомендуется с осторожностью применять препарат у больных с почечной и печеночной недостаточностью, проводить регулярный контроль ферментов печени и ограничить совместное применение с гепатотоксичными препаратами. При выраженной почечной недостаточности или гипоальбуминемии суточная доза не должна превышать 300 мг, при тяжелой печеночной недостаточности – 200 мг. У пациентов старше 65 лет суточная доза также не должна превышать 300 мг в день. При отсутствии противопоказаний препарат

применяется по 100 мг 3–4 раза в день (при выраженных болях 200 мг 3 раза в день) не более 2 нед.

Таким образом, за счет принципиально нового механизма действия флупиртин открывает ряд дополнительных терапевтических возможностей и преимуществ [70, 71]: влияние на центральные механизмы боли и возможность предотвращения хронизации, миорелаксирующее действие в области боли, возможность нейропротекторного действия, отсутствие ряда характерных для опиоидов и НПВП ПЭ. Флупиртин может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с НВНП, опиоидами и антидепрессантами. При необходимости интенсивного обезболивания комбинация флупиртина с морфином увеличивает антиноцицептивную активность последнего в 4 раза [72], открывая новые пути усиления действия наркотических анальгетиков.

Профилактика дегенеративных изменений – необходимый элемент терапии дорсопатий. Если регулярно ею заниматься, можно предотвратить развитие хронического болевого синдрома. Рекомендуется использовать комплексное медикаментозное и немедикаментозное воздействие. Возможность уменьшить выраженность и снизить темп прогрессирования дегенеративных изменений позвоночника дают препараты из группы SYSADOA (симптом-модифицирующие препараты медленного действия), или хондропротекторы. Это биологически активные вещества, состоящие из компонентов хрящевой ткани, необходимых для построения и обновления суставного хряща. Регулярный длительный прием хондропротекторов позволяет замедлить прогрессирование дегенеративных изменений хрящевой ткани и снизить дозу анальгетических препаратов. Обычно рекомендуются препараты, содержащие хондроитин сульфат и глюкозамин.

Немедикаментозные методы обязательно применяются в комплексе лечебных и профилактических мероприятий при нейродегенеративных изменениях и болевом синдроме позвоночника (см. табл. 3). Особенно необходима немедикаментозная терапия при хронических болевых синдромах. Методы реабилитации подбираются индивидуально с учетом всех противопоказаний. Большая осторожность необходима при применении мануального воздействия и физиотерапии у пожилых пациентов с рядом соматических заболеваний. Очень важны своевременное выявление и коррекция неправильной осанки и двигательного стереотипа, тренировки слабых и малорастяжимых мышц и повышение толерантности к физической нагрузке. Неотъемлемой частью являются устранение психоэмоциональных нарушений, правильное питание и здоровый образ жизни.

Литература/References

1. Избранные лекции по неврологии II. Под ред. В.Л.Голубева. М.: МЕДпресс-информ, 2012; с. 180–92. / Izbrannye lektzii po nevrologii II. Pod red. V.L.Golubeva. M.: MEDpress-inform, 2012; s. 180–92. [in Russian]
2. Пилипович А.А. Болит спина – измени жизнь! Новая аптека. 2012; 11: 108–10. / Pilipovich A.A. Bolit spina – izmeni zhizn! Novaia apteka. 2012; 11: 108–10. [in Russian]
3. Избранные лекции по неврологии. Под ред. В.Л.Голубева. М.: Эйдос Медиа, 2006; с. 224–43. / Izbrannye lektzii po nevrologii. Pod red. V.L.Golubeva. M.: Eidos Media, 2006; s. 224–43. [in Russian]
4. Котова О.В., Воробьева О.В. Остеохондроз как причина дорсопатии. Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2012; 2: 80–3. / Kotova O.V., Vorob'eva O.V. Osteokhondroz kak prichina dorsopatii. Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum). 2012; 2: 80–3. [in Russian]
5. Трухан Д.И. Выбор анальгетика при боли в спине сквозь призму лекарственной безопасности и коморбидности: в фокусе – флупиртин. Consilium Medicum. 2017; 9: 22–9. / Trukhan D.I. Selection of analgetic with back pain through the prism drug safety and comorbidity: in focus flupirtine. Consilium Medicum. 2017; 9: 22–9. [in Russian]
6. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. J Pharm Pharm Sci 2013; 5: 821–47.

7. Thomsen R, Riis A, Christensen S et al. Outcome of peptic ulcer bleeding among users of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 10: 1431–8.
8. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al. Use of non-steroidal antiinflammatory drugs. An Update for Clinicians. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634–42.
9. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894–909.
10. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728–38.
11. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 5: 481–96.
12. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther* 2010; 4: 667–77.
13. Пилипович А.А. Скелетно-мышечные боли: особенности терапии. *Новая аптека*. 2012; 3 (1): 72–6. / Pilipovich A.A. Skeletno-myshechnye boli: osobennosti terapii. *Novaia apteka*. 2012; 3 (1): 72–6. [in Russian]
14. Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль. Руководство для врачей и студентов. Под ред. Н.Н.Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Alekseev V.V., Barinov A.N., Kukushkin M.L. i dr. Bol'. Rukovodstvo dlia vrachei i studentov. Pod red. N.N.Jakhno. M.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]
15. FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). <http://www.fda.gov/oc/drug/advisory/COX2.htm>
16. Hudson M, Richard H, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal antiinflammatory drugs: population based study. *BMJ* 2005; 330: 1370.
17. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004; 363: 1751–6.
18. Sowers JR, White WB, Pitt B et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 161–8.
19. Aw T-J, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490–6.
20. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1709–11.
21. Hermann M, Camici G, Fratton A et al. Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on endothelial function in salt-induced hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2308–11.
22. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006; 296: 1619–32.
23. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–102.
24. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071–80.
25. Graham DJ, Campen D, Hui R et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal antiinflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005; 365: 475–81.
26. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352: 1081–91.
27. Juni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021–9.
28. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial: Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247–55.
29. Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105–10.
30. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1111–5.
31. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–104.
32. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal antiinflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1366.
33. Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 978–84.
34. Gislason G, Jacobsen S, Rasmussen J et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective

- cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113 (25): 2906–13.
35. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 7086. URL: <http://www.bmj.com/content/342/bmj.c7086>
 36. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Соврем. ревматология*. 2015; 9 (1): 4–23. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii «Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike». *Sovrem. revmatologiya*. 2015; 9 (1): 4–23. [in Russian]
 37. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 901–7.
 38. Kuehn BM. FDA focuses on drugs and liver damage: labeling and other changes for acetaminophen. *JAMA* 2009; 302: 369–71.
 39. Nuesch E, Rutjes AW, Husni E et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD003115.
 40. Каратеев А.Е. Что может стать альтернативной нестероидным противовоспалительным препаратам для контроля острой скелетно-мышечной боли у пациента, имевшего в анамнезе инфаркт миокарда и желудочно-кишечное кровотечение? *Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2016; 1: 5–12. / Karateev A.E. What can be an alternative to non-steroidal anti-inflammatory drugs for the control of acute musculoskeletal pain in a patient with a history of myocardial infarction and gastrointestinal bleeding? *Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2016; 1: 5–12. [in Russian]
 41. Ueberall M, Mueller-Schwefe G, Terhaag B. Efficacy and tolerability of flupirtine in sub-acute/ chronic musculoskeletal pain – results of a patient level, pooled re-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 637–47.
 42. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т. Т. 2. М.: Медицинский совет, 2009. / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Ofitsial'noe izdanie: v 2 t. T. 2. M.: Meditsinskii sovet, 2009. [in Russian]
 43. Szeleenyi I. Flupirtine, a re-discovered drug, revisited. *Inflamm Res* 2013; 3: 251–8.
 44. Perovic S, Pialoglou P, Schroder HC et al. Flupirtine increases the levels of glutathione and Bcl-2 in hNT (human Ntera/D1) neurons: mode of action of the drug-mediated anti-apoptotic effect. *Eur J Pharmacol* 1996; 12: 157–64.
 45. Jakob R, Kriegelstein J. Influence of flupirtine on a G-protein coupled inwardly rectifying potassium current in hippocampal neurons. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1333–8.
 46. Perovich S, Schlegler C, Pergande G et al. The triaminopyridine flupirtine prevents cell death in rat cortical cells induced by NMDA and gpl20. *Eur J Pharmacol Mol Pharmacol Sect* 1994; 288: 27–33.
 47. Ruppala K, Cao W, Kriegelstein J. Flupirtine protects neurones against ischemic and excitotoxic damage and inhibits the increase cytosolic Ca²⁺ concentration. *Eur J Pharmacol* 1995; 294: 469–73.
 48. Gassen M, Pergande G, Youdim BH. Antioxidant properties of the triaminopyridine, flupirtine. *Biochemical Pharmacology* 1998; 10: 1323–9.
 49. Riethmuller-Winzen H. Flupirtine in the treatment of post-operative pain. *Postgrad Med J* 1987; 63: 61–6.
 50. Scheef W. Analgesic efficacy and safety of oral flupirtine in the treatment of cancer pain. *Postgrad Med J* 1987; 63: 67–70.
 51. Million R, Finlay BR, Whittington JR. Clinical trial of flupirtine maleate in patients with migraine. *Curr Med Res Opin* 1984; 9: 204–12.
 52. Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tension. Results of a postmarket surveillance study. *Fortschr Med Orig* 2003; 1: 11–8.
 53. Ringe JD, Miethe D, Pittrow D, Wegscheider K. Analgesic Efficacy of Flupirtine in Primary Care of Patients with Osteoporosis Related Pain. A multivariate analysis. *Arzneimittelforschung* 2003; 7: 496–502.
 54. Левин Я.И., Стрыгин К.Н., Добровольская Л.Е. Катадолон в лечении боли в спине. *Лечение нервных болезней*. 2005; 3: 12–7. / Levin Ia.I., Strygin K.N., Dobrovolskaia L.E. Katadolon v lechenii boli v spine. *Lechenie nervnykh boleznei*. 2005; 3: 12–7. [in Russian]
 55. Камчатнов П.Р., Батышева Т.Т., Ганжула П.А. и др. Применение катадолона у больных со спондилогенной дорсалгией. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2006; 11: 46–8. / Kamchatnov P.R., Bатышева Т.Т., Ganzhula P.A. i dr. Primeneniye katadolona u bol'nykh so spondilogennoi dorsalgiei. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2006; 11: 46–8. [in Russian]
 56. Эрдес Ш., Галушко Е., Зоткин Е. и др. Эффективность катадолона (флупиртина) у пациентов с болями в нижней части спины. *Врач*. 2007; 5: 56–9. / Erdes Sh., Galushko E., Zotkin E. i dr. Effektivnost' katadolona (flupirtina) u patsientov s boliami v nizhnei chasti spiny. *Vrach*. 2007; 5: 56–9. [in Russian]
 57. Алексеев В.В., Рачин А.П., Подчуфарова Е.В. Флупиртин (Катадолон) – нестандартный подход в терапии боли. *Неврология*. 2009; 2: 50–3. / Alekseev V.V., Rachin A.P., Podchufarova E.V. Flupirtin (Katadolon) – nestandardnyi podkhod v terapii boli. *Neurologiya*. 2009; 2: 50–3. [in Russian]
 58. Данилов А.Б., Николаева Н.С. Эффективность новой формы флупиртина (Катадолон форте) в лечении острой боли в спине. *Managepain*. 2013; 1: 44–8. / Danilov A.B., Nikolaeva N.S. Effektivnost' novoi formy flupirtina (Katadolona forte) v lechenii ostroi boli v spine. *Managepain*. 2013; 1: 44–8. [in Russian]
 59. Worz R, Bolten W, Heller B et al. Flupirtine in comparison with chlormezanone in chronic musculoskeletal back pain. Results of a multicenter randomized double-blind study. *Fortschr Med* 1996; 114 (35–36): 500–4.
 60. Szeleenyi I. Flupirtine, a re-discovered drug, revisited. *Inflamm Res* 2013; 3: 251–8.
 61. Li C, Ni J, Wang Z et al. Analgesic efficacy and tolerability of flupirtine vs. tramadol in patients with subacute low back pain: a double-blind multicentre trial. *Curr Med Res Opin* 2008; 12: 3523–30.
 62. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallelgroup phase IV study. *Curr Med Res Opin* 2012; 10: 1617–34.
 63. Engel J. Flupirtine – a new centrally acting analgesic with unique chemical structure. *Postgrad Med J* 1987; 63 (Suppl. 3): 15–7.
 64. Friedel HA, Fitton A. Flupirtine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain states. *Drugs* 1993; 45: 548–69.
 65. Szeleenyi I, Nickel B, Borbe HO, Brune K. Mode of antinociceptive action of flupirtine in the rat. *Br J Pharmacol* 1989; 97: 835–42.
 66. Restrictions in the use of flupirtine-containing medicines. 13 September 2013. EMA/563900/ 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/References_document/Flupirtinecontaining_medicines/European_Commission_final_decision/WC500155310.pdf
 67. Harish S, Bhuvana K, Bengalorkar GM, Kumar T. Flupirtine: Clinical pharmacology. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2012; 28: 172–7.
 68. Worz R. Long-term-treatment of chronic pain patients with flupirtine – on hepatotoxicity and persistent effectiveness from 7 months to 22 years. *MMW Fortschr Med* 2014; 156 (Suppl. 4): 127–34.
 69. Nicoletti P, Werk A, Sawle A et al. International Drug-induced Liver Injury Consortium. HLA-DRB1*16: 01-DQB1*05: 02 is a novel genetic risk factor for flupirtine-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2016; 26 (5): 218–24.
 70. Klawe C, Maschke M. Flupirtine: pharmacology and clinical applications of a nonopioid analgesic and potentially neuroprotective compound. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 9: 1495–500.
 71. Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. The evolving understanding of the analgesic mechanism of action of flupirtine. *J Clin Pharm Ther* 2012; 1: 4–6.
 72. Devulder J. Flupirtine in pain management: pharmacological properties and clinical use. *CNS Drugs* 2010; 10: 867–81.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Пилипович Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: aapilipovich@mail.ru