

Обеспечение эффективности и безопасности лечебного процесса у пациентов с поясничной болью

П.Р.Камчатнов^{✉1}, С.Б.Ханмурзаева², А.В.Чугунов¹, Н.Б.Ханмурзаева²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет». 367000, Россия, Махачкала, пл. Ленина, д. 1

✉ pavkam7@gmail.com

Поясничная боль (ПБ) представляет собой наиболее распространенный тип скелетно-мышечных болевых синдромов. Вне зависимости от причин ее возникновения ПБ ассоциирована с длительными сроками временной утраты трудоспособности, снижением качества жизни пациентов, значительными материальными затратами на лечение и восстановительные мероприятия. Лечение пациентов с ПБ может вести к развитию нежелательных побочных эффектов, возникновение которых связано с рядом причин, важными среди которых являются выбор и использование неадекватных комбинаций препаратов, превышение суточных и курсовых дозировок лекарственных средств, нарушение рекомендованного врачом режима приема лекарств. Снижению риска побочных эффектов могут способствовать верная оценка клинической ситуации и адекватный выбор лекарственного препарата, строгое следование инструкции по его применению. Рассматривается возможность применения при лечении пациентов с ПБ препарата Нолодатак (флупиртин), обладающего противобольным, миорелаксирующим и нейропротективным эффектами. Анализируются показания и ограничения к его назначению, возможные риски проводимой терапии.

Ключевые слова: поясничная боль, скелетно-мышечные болевые синдромы, флупиртин, Нолодатак, лечение, гепатотоксичность.

Для цитирования: Камчатнов П.Р., Ханмурзаева С.Б., Чугунов А.В., Ханмурзаева Н.Б. Обеспечение эффективности и безопасности лечебного процесса у пациентов с поясничной болью. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 146–150.

Review

Maintenance of efficiency and safety of medical process of patients with a lumbar pain

P.R.Kamchatnov^{✉1}, S.B.Khanmurzaeva², A.V.Chugunov¹, N.B.Khanmurzaeva²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²Dagestan State Medical University. 367000, Russian Federation, Makhachkala, pl. Lenina, d. 1

✉ pavkam7@gmail.com

Abstract

Low back pain (LBP) is the most common type of musculoskeletal pain syndrome. Regardless of the reasons for its occurrence, the LBP is associated with long periods of temporary disability, a decrease in the quality of life of patients, significant material costs of treatment and rehabilitation measures. Treatment of patients with LBP can lead to the development of undesirable side effects, the occurrence of which is associated with a number of reasons, important among which are the selection and use of inadequate drug combinations, the excess of daily and course dosages of drugs, a violation of the recommended medication regimen. A reduction in the risk of side effects can be facilitated by a correct assessment of the clinical situation and an adequate choice of the drug, strict adherence to the instructions for its use. The possibility of using the preparation Nolodatak (flupirtine), which has analgesic, myorelaxing and neuroprotective effects, in the treatment of patients with LBP is considered. The indications and limitations to its purpose, possible risks of the therapy are analyzed.

Key words: low back pain, musculoskeletal pain syndromes, flupirtine, Nolodatak, treatment, hepatotoxicity.

For citation: Kamchatnov P.R., Khanmurzaeva S.B., Chugunov A.V., Khanmurzaeva N.B. Maintenance of efficiency and safety of medical process of patients with a lumbar pain. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 146–150.

Синдром поясничной боли (ПБ) – наиболее распространенный тип скелетно-мышечных болевых синдромов (БС). Подавляющее большинство пациентов с ПБ могут получать и получают лечение в амбулаторных условиях [1]. В то же время в некоторых странах наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов, госпитализированных с целью продолжения ранее начатого консервативного лечения, проведения хирургического вмешательства. Также регистрируется значительное увеличение количества проведенных инструментальных обследований, в первую очередь – радиологических (компьютерной, магнитно-резонансной томографии), не оказывающих влияния на выбор терапевтической тактики [2]. Так, например, в Великобритании за период с 1999 по 2013 г. число больных, госпитализированных по поводу ПБ, увеличилось с 127,09 до 216,16 на 100 тыс. населения, а число пациентов, госпитализированных для проведения оперативного лечения, – с 24,5 до 48,8 на 100 тыс. жителей [3]. Число госпитализированных пациентов увеличивается в первую очередь за счет представителей старших возрастных групп и женщин. Суммарные затраты на ведение пациентов с ПБ скла-

дываются из расходов непосредственно на лечение, а также косвенных расходов, связанных с временной утратой способности выполнять свои профессиональные обязанности в достаточном объеме [4]. Учитывая широкую распространенность ПБ в популяции, склонность заболевания к рецидивированию, расходы, связанные с оказанием помощи таким пациентам, представляются колоссальными.

Лечение БС

Важным направлением лечения пациентов с ПБ является максимально раннее и полное устранение БС. Следует иметь в виду, что купирование боли не является самоцелью, а представляет собой эффективный инструмент для обеспечения расширения двигательного режима пациента, максимальной его адаптации к социальной деятельности и уменьшения зависимости от посторонней помощи в повседневном быту и, таким образом, повышения качества жизни. По мере снижения интенсивности боли до приемлемого уровня необходимо подключение реабилитационных мероприятий.

Для устранения БС у пациентов с ПБ в большинстве стран, в том числе в России, используются анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), эффективность которых была убедительно подтверждена многочисленными клиническими исследованиями и явилась основанием для включения в национальные рекомендации по лечению данного контингента больных [5, 6]. Важно, однако, что способность относительно быстро и в эффективно купировать интенсивный БС у значительного количества препаратов ассоциирована с определенным риском развития нежелательных побочных эффектов [7].

В зависимости от особенностей фармакологических эффектов, в частности, от способности ингибировать ту или иную цитохлоксигеназу, НПВП способны оказывать различные побочные эффекты, наиболее частыми среди которых являются поражение слизистой желудка, протромботический эффект, нефро- и гепатотоксичность, повышение артериального давления (АД). Риск их развития повышен у пожилых пациентов, у больных, вынужденных одновременно принимать несколько лекарственных препаратов – ЛП (высокая вероятность лекарственных взаимодействий), при генетических особенностях индивидуума, обуславливающих предрасположенность к поражению различных органов и систем организма. Помимо хорошо известных рисков развития побочных эффектов в виде поражения органов-мишеней, специфичных для определенных классов ЛП, существует проблема чрезмерно широкого применения представителей опиоидов [8]. Их использование может быть связано с повышенным риском развития лекарственной зависимости и использованием не в связи с медицинскими показаниями. Следует подчеркнуть, что надежным способом предупредить осложнения лекарственной терапии является строгое следование инструкции по применению лекарственного средства, назначение его в рекомендованных суточных и курсовых дозах, применение комбинированной терапии, позволяющей добиться более значимого клинического эффекта при назначении препаратов в относительно невысоких дозировках.

Необходимо также отметить, что серьезную проблему представляют собой попытки многих пациентов самостоятельно выбирать ЛП, ориентируясь на информацию, полученную не от медицинского персонала, а из средств массовой информации, от знакомых и родственников, выбор режима приема препаратов из комбинации, основанной на субъективном предпочтении, но не на реальной оценке клинической ситуации (последнее невозможно вследствие отсутствия медицинской подготовки у большинства пациентов). В этой связи создаются условия для возникновения реальной угрозы здоровью, в частности, при применении неадекватных дозировок или комбинаций препаратов, необоснованно длительных курсах терапии, при приеме препаратов в «профилактических», по мнению больного, целях.

Наряду с потребностью достижения надежного и безопасного противоболевого эффекта при лечении пациента с ПБ существует потребность в назначении препаратов, обладающих способностью устранять избыточное локальное напряжение поперечно-полосатой мускулатуры, характерное для большинства таких синдромов, при хорошей переносимости и низкой частоте нежелательных побочных эффектов. В настоящее время миорелаксанты широко применяются в клинической практике, что в ряде стран зафиксировано в национальных рекомендациях по лечению таких больных [9]. В значительной степени этим требованиям отвечает препарат Нолодатак (флупиртина малеат), который около 30 лет широко применяется в качестве противоболевого препарата в странах Евросоюза и целом ряде других государств.

Механизмы действия и эффекты флупиртина

Флупиртин представляет собой неопиоидный анальгетик центрального действия и обладает оригинальным механиз-

мом, в основе которого лежит активация потенциалнезависимых калиевых каналов, вследствие чего достигается стабилизация мембранного потенциала нейрона. Флупиртин активирует потенциалнезависимые медленные калиевые каналы класса Kv7/M, обеспечивая повышенный приток ионов калия в клетку [10]. Вследствие этого повышается мембранный потенциал нейрона, что препятствует распространению электрического импульса. Калиевые ионные каналы этого типа, кодируемые генами KCNQ, широко представлены в разных тканях человеческого организма. В нервной системе экспрессируются 4 типа калиевых каналов – Kv7.2–Kv7.5, представленные в нейронах, обеспечивающих проведение ноцицептивных и вегетативных импульсов, а также в пирамидальных нейронах гиппокампа [11]. Примечательно, что флупиртин был синтезирован и апробирован в клинических условиях до того, как было открыто семейство калиевых каналов, кодируемое KCNQ [12].

Эксперименты, проведенные с участием здоровых добровольцев, показали способность флупиртина, вводимого перорально в терапевтических дозировках, повышать мембранный потенциал миелинизированных аксонов периферических нейронов, тем самым препятствуя деполяризации нейрона и распространению болевых сигналов [13]. Указанная способность позволила выделить флупиртин в отдельный класс ЛП – селективных активаторов нейрональных калиевых каналов (англ.: Selective Neuronal Potassium Channel Opener – SNEPCO). Считается, что модуляция работы калиевых каналов опосредована воздействием препарата на систему регуляторного G-белка [14].

Также флупиртин подавляет активность N-метил-D-аспартат-рецепторов, при том что его влияние на глутаматергическую передачу является потенциалнезависимым и не связано с воздействием на модуляторный глициновый сайт. Высказано предположение о том, что вследствие блокады активирующей амиоацидической и усиления активности тормозной ГАМКергической нейротрансмиссии реализуются не только противоболевые, но и нейропротективные эффекты флупиртина [12]. Результаты проведенных в последующем экспериментальных исследований показали, что флупиртин обладает способностью связываться с экстрасинаптическими ГАМКергическими рецепторами, содержащими δ -субъединицу, что обеспечивает его противоболевое действие [15]. Оказалось, что в системе нейронов заднего рога спинного мозга модулирующее действие флупиртина на ионные токи вследствие стимуляции ГАМКергических рецепторов по своей значимости превосходит такое, обусловленное активацией калиевых каналов. Ранее эта же группа исследователей показала, что связанное с обезболивающим эффектом повышение активности ГАМК_A-рецепторов при воздействии терапевтических концентраций флупиртина в максимальной степени выражено в нейронах спинных ганглиев и заднего рога и в меньшей – в нейронах гиппокампа [16]. В основе возникающего вследствие применения флупиртина снижения исходно повышенного тонуса поперечно-полосатой мускулатуры, вероятно, также лежит стимуляция ГАМК_A-рецепторов. Возникающий при этом миорелаксирующий эффект препарата носит в большей степени локальный характер, в области исходно повышенного тонуса, практически не вызывая генерализованной мышечной слабости. Результаты ранних экспериментальных исследований фармакологических эффектов флупиртина дают основания предполагать, что он оказывает модулирующее влияние на перцепцию боли вследствие активации нисходящей норадренергической системы [17]. Также несомненный интерес представляет нейропротективный эффект флупиртина [18]. Это свойство препарата может иметь практическую область применения, учитывая, что длительный БС как непосредственно, так и посредством диссомнических и депрессивных расстройств способен вести к функциональным и структурным изменениям,

а при определенных условиях – и гибели нейронов головного мозга.

В последние годы появились сведения о том, что применение флупиртина в культуре клеток гладкой мускулатуры способно оказывать значимый расслабляющий эффект на мускулатуру детрузора, констрикция которых вызывалась добавлением в культуру ткани бетанехола [18]. Данный эффект обусловлен селективной активацией ионных каналов KV7.4, расположенных на миоцитах детрузора мочевого пузыря. Эффект носил дозозависимый характер, что было подтверждено и результатами других экспериментальных исследований [19]. По мнению исследователей, обнаруженное свойство флупиртина со временем позволит расширить возможности для применения препарата [20].

Сочетание противоболевого и антиспастического эффектов флупиртина позволяет предотвратить трансформацию острой боли в хроническую, а при сформировавшемся хроническом БС применение данного препарата ведет к снижению его интенсивности или полному устранению. Следует также отметить, что дальнейшие исследования в области патофизиологии и биохимии передачи болевых импульсов, формирования алгической системы, а также уточнение фармакологических эффектов препарата смогут обнаружить и другие точки приложения флупиртина и расширить представления о механизмах его действия.

Важно, что противоболевое действие препарата не связано с его взаимодействием с опиоидными и бензодиазепиновыми рецепторами и метаболизмом простагландинов. В терапевтических концентрациях он не взаимодействует с α_1 -, α_2 -адренорецепторами, серотониновыми 5HT₁-, 5HT₂-рецепторами, дофаминовыми, центральными M- и H-холинорецепторами, а также с синаптическими ГАМКергическими рецепторами, активация которых опосредует как положительные, так и негативные эффекты бензодиазепиновых производных. Совокупность указанных фармакологических эффектов препарата имеет серьезное значение, так как определяет профиль его переносимости и безопасности. Не вызывает сомнения, что применение флупиртина лишено риска развития таких серьезных побочных эффектов, как изменение уровня АД, протромботический и ulcerогенный эффекты. Препарат не обладает эйфоризирующим действием и не вызывает лекарственной зависимости, что имеет серьезное значение, учитывая психологические особенности пациентов с БС, а также характер реагирования больного на имеющееся заболевание.

Проведенные многочисленные исследования продемонстрировали достаточную эффективность флупиртина при БС различного происхождения, в частности, послеоперационной, скелетно-мышечной и иной боли [21]. По своей противоболевой активности, переносимости, а также комфортности лечения в соответствии с оценкой пациентов флупиртин не только не уступал большинству традиционно назначаемых для купирования боли препаратов, но часто превосходил их.

Учитывая ряд несомненных достоинств препарата и социальную значимость проблемы ПБ, значительные ожидания были связаны с применением флупиртина именно у данной категории больных. Эффективность его у пациентов с острыми и хроническими скелетно-мышечными БС была установлена в ходе ряда мультицентровых исследований, дизайн и мощность которых позволяют считать полученные результаты убедительными [22, 23]. Было установлено, что применение препарата в терапевтических дозировках способно полностью купировать или снижать до приемлемого уровня интенсивность БС, восстанавливать правильное распределение мышечного тонуса, обеспечивая нормализацию биомеханики и создавая предпосылки для проведения реабилитационных мероприятий. Опубликованные результаты клинических исследований свидетельствуют также о хорошей переносимости препарата,

незначительном количестве побочных эффектов, в частности, об отсутствии развития зависимости и привыкания даже при длительном курсе лечения. На протяжении длительного периода времени препарат применялся в ряде стран, в частности в Германии, для лечения пациентов с различными формами ПБ [24].

Результаты исследований

Несмотря на длительный период изучения эффективности флупиртина, интерес к препарату не пропал и в настоящее время. Исследования, посвященные оценке его эффективности и переносимости, сопоставлению результатов лечения с другими ЛП, продолжают идти до настоящего времени. Недавно законченное исследование показало, что противоболевой эффект флупиртина (назначался по 400 мг/сут) оказался сопоставим с трамадолом (назначался по 200 мг/сут), при том что переносимость флупиртина была намного лучше [24].

Имеются результаты отечественных исследований изучения эффективности применения флупиртина у пациентов с ПБ. В одно из первых исследований, проведенных на базе поликлиник Москвы, изначально были включены 100 больных с ПБ, но 10 из них в последующем выбыли из исследования по причинам, не связанным с переносимостью флупиртина [25]. Окончательно проведен анализ результатов лечения 90 пациентов с ПБ, из них 41 мужчина и 49 женщин, средний возраст – от 37 до 68 лет (58,0±9,3 года). Флупиртин назначался по 100 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 нед. Комплексное клиническое обследование проводили до начала и сразу после окончания курса лечения.

На момент включения в исследование у 51 (56,7%) больной имела место изолированная ПБ, у 30 (33,3%) – ПБ в сочетании с односторонней и у 9 (10,0%) – двусторонней радикулопатией IV и V поясничных корешков. Исходная выраженность БС в соответствии с числовой рейтинговой шкалой (ЧРШ) составила 69,7±4,3 балла, визуальной аналоговой шкалой (ВАШ) – 2,51±0,27 балла, степень ограничений в повседневной жизни в соответствии с опросником повседневной активности (ОПА) – 7,5±0,2 балла. Максимальная интенсивность БС имела место у больных с двусторонней радикулопатией, менее выраженным он оказался при изолированной ПБ (отличия не носили достоверного характера), более выраженное ограничение повседневной активности имело место у пациентов с двусторонней радикулопатией.

Поле проведенного лечения выраженность БС снизилась практически в 4 раза в соответствии с ЧРШ (до 17,6±0,11 балла; $p<0,01$) и в 2,5 раза в соответствии с ВАШ (1,04±0,09 балла; $p<0,0001$). Одновременно было отмечено расширение способности больных к самообслуживанию в 3 раза по шкале ОПА (2,6±0,28 балла; $p<0,0001$). К окончанию периода наблюдения отсутствовали существенные изменения выраженности диссомнических нарушений – значения составили соответственно 5,34±0,41 и 4,96±0,52 балла ($p=0,324$). Также отсутствовала связь выраженности сонливости и интенсивности БС по ВАШ ($r=0,033$; $p=0,661$) и ЧРШ ($r=0,156$; $p=0,113$). Не было выявлено связи выраженности дневной сонливости с длительностью БС и его клиническими особенностями. Имелась зависимость выраженности дневной сонливости до начала лечения и после его окончания ($r=0,729$; $p<0,01$). Полученные данные позволяют предположить отсутствие связи нарушений сна с приемом флупиртина или особенностей БС в наблюдавшейся группе больных.

Суммарная оценка эффективности лечения показала, что хороший эффект в виде полного устранения БС, восстановления способности к самообслуживанию и регресса неврологической симптоматики наблюдался у 59 (65,6%) больных. Удовлетворительный эффект (полное устранение БС при сохранении элементов ограничения повседневной активно-

сти и симптомов радикулопатии) имел место у 24 (26,7%) пациентов. Умеренный эффект (наличие остаточного БС, ограничения повседневной активности и наличие симптомов радикулопатии) был зарегистрирован у 7 (7,8%) больных. Ни один из пациентов не отметил полного отсутствия эффекта от проводимого лечения. Побочные эффекты в виде ощущения общей слабости и неспецифического головокружения имели место у 1 пациента, указанные явления сохранялись на протяжении 3 сут и регрессировали самостоятельно, не потребовав изменения режима приема препарата.

Имелась положительная корреляционная связь между длительностью БС, предшествующего началу лечения, с одной стороны, и его выраженностью к моменту окончания наблюдения (двухнедельный курс лечения) – с другой. Так, значения коэффициента корреляции между длительностью БС и ЧРШ составили $r=0,538$ ($p<0,01$), ВАШ – $r=0,419$ ($p<0,01$), ОПА – $r=0,419$ ($p<0,01$) соответственно. Кроме того, была выявлена связь между высокими значениями ВАШ и ОПА к окончанию курса лечения и наличием корешкового БС ($r=0,266$, $p<0,03$; $r=0,286$, $p<0,03$). Предиктором недостаточной эффективности проведенной терапии оказалось наличие предшествующего одно- или двустороннего корешкового синдрома – КС ($Z=3,674$; $p<0,001$). Интересно, что суммарная оценка эффективности лечения не была связана с наличием или отсутствием КС. Полученные данные позволяют рассматривать позднее начало лечения и наличие КС в качестве предикторов относительно низкой эффективности проводимого лечения.

Результаты более чем 13-летнего опыта клинического применения флупиртина позволили констатировать его высокую эффективность как противовоспалительного средства. Вместе с тем результаты наблюдения за большим числом пациентов с разнообразными по своему патогенезу, выраженности и клиническим характеристикам БС свидетельствуют, что у отдельных пациентов имеется возможность развития нежелательных побочных эффектов, в частности поражения печени. С целью изучения частоты встречаемости случаев поражения печени при приеме различных ЛП в Германии было проведено проспективное исследование, проведенное по типу «случай–контроль» (Berlin Case-Control Surveillance Study FAKOS) [26]. Исследование проводилось на базе 51 стационара Берлина с 2002 по 2011 г., в ходе него было зарегистрировано 198 случаев острого

идиопатического гепатита. Две группы сравнения составили 377 госпитализированных больных и 708 амбулаторных пациентов. Авторами анализировались анамнестические, клинические данные, биохимические показатели и результаты гистологического исследования. На основании результатов опроса пациентов и анализа медицинской документации выяснялась связь между приемом ЛП и развитием поражения печени.

Результаты исследования показали, что ряд препаратов с ранее установленным гепатотоксическим действием (фенпрокумон, амиодарон, клозапин, флупиртин) у отдельных пациентов оказались причинным фактором развития поражения печени. Из всей группы наблюдавшихся больных только у 7 поражение печени представлялось возможным связать с применением флупиртина. Кроме того,

было установлено, что гепатотоксическое действие присуще таким ЛП, как ингибиторы ангиотензина II и бипиридина, токсичность которых является исключительно редким явлением. Авторы констатировали возможность гепатотоксического действия, выявленного в условиях реальной клинической практики, у большого количества лекарственных средств, в том числе и у тех, у которых оно ранее не было зарегистрировано. Сделанные выводы позволили рекомендовать длительный мониторинг гепатотоксического эффекта препаратов, даже широко применяемых в клинической практике с целью выявить вероятный спектр побочных эффектов, информация о котором в последующем может быть внесена в инструкции по их применению. Важным итогом указанного исследования явилось установление низкой частоты гепатотоксиче-

ского действия флупиртина. Наличие у него гепатотоксического гепатоцеллюлярного эффекта было отмечено и в другом исследовании, в котором применение препарата на протяжении достаточно длительного периода времени (от 4 до 8 нед.) сопровождалось повышением в крови уровня гепатоспецифических ферментов [27].

В настоящее время доказано, что гепатотоксичность флупиртина ассоциирована с относительно нечасто встречающимся полиморфизмом генов HLA [28]. Авторы высказывают предположение о том, что именно с обнаруженным полиморфизмом связаны случаи токсического поражения печени при приеме других ЛП. Результаты исследований, посвященных изучению гепатотоксического действия флупиртина, показали, что истинная частота тяжелых осложнений при его применении относительно невелика, однако они свидетельствуют о необходимости внимательного отношения к назначению препарата, с учетом его эффективности и потенциальной токсичности в зависимости от конкретной клинической ситуации.

В целом, несмотря на имеющие отдельные сообщения о возможности развития клинически значимого поражения печени, связанного с применением флупиртина, большинство исследователей отмечают хорошую переносимость препарата. Так, результаты опубликованного в 2014 г. обзора эффективности и переносимости флупиртина подтвердили, что препарат характеризуется достаточной эффективностью при лечении пациентов с БС различного происхождения и хорошей переносимостью [29]. Среди наиболее частых побочных эффектов были отмечены преходящее ощущение общей слабости и несистемное головокружение. Гепатотоксичность, по мнению авторов обзора, является редким нежелательным побочным эффектом. Необходимо подчеркнуть, что в данном обзоре анализировались результаты применения препарата очень длительными курсами – от 7 мес до 22 лет. При анализе эффективности и безопасности применения флупиртина у пожилых пациентов было отмечено, что при назначении ацетаминофена, метамизола и флупиртина риск развития нежелательных побочных эффектов существенно ниже, чем при использовании НПВП [30]. По мнению авторов исследования, опасность применения последних у пожилых пациентов обусловлена имеющейся коморбидностью, нередко имеющейся необходимостью длительного применения препаратов и проведения повторных курсов лечения. Авторы указанного обзора отмечают хорошую переносимость флупиртина, из существующих побочных эффектов отмечая только возможность развития избыточной сонливости.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день сведения позволяют рассматривать Нолодатак (флупиртин) в качестве эффективного ЛП для лечения пациентов с ПБ. Препарат показан тем пациентам, нуждающимся в купировании БС, у которых риск гастроинтестинальных или кардиоваскулярных осложнений превышает потенциальную пользу от применения НПВП. Осторожности требует назначение препарата пациентам с установленными заболеваниями печени. Точное следование инструкции по применению препарата, верная оценка клинической картины заболевания, в том числе наличия сопутствующих соматических заболеваний, способны обеспечить эффективность и безопасность лечебного процесса.

Литература/References

- Hoy D, March L, Brooks P et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 968–74.

- Mafi J, McCarthy E, Davis R, Landon B. Worsening Trends in the Management and Treatment of Back Pain. *JAMA Intern Med* 2013; 173 (17): 1573–81.
- Sivasubramanian V, Patel H, Ozdemir B et al. Trends in hospital admissions and surgical procedures for degenerative lumbar spine disease in England: a 15-year time series study. *BMJ Open* 2015; 5: e009011. DOI:10.1136/bmjopen-2015-009011
- Vos T, Flaxman A, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–96.
- Баранцевич Е., Андреев В. Возможности лечения хронической боли при пояснично-крестцовой радикулопатии. *Врач*. 2012; 11: 13–9. / Barantsevich E., Andreev V. Vozmozhnosti lecheniia khronicheskoi boli pri poiasnichno-kresttsovoi radikulopatii. *Vrach*. 2012; 11: 13–9. [in Russian]
- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (3): 247–65. / Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E. i dr. Obshchie printsipy lecheniia skelnetno-myshechnoi boli: mezhdistsiplinarnyi konsensus. *Nauchno-prakticheskaia revmatologiya*. 2016; 54 (3): 247–65. [in Russian]
- Есин Р.Г., Лотфуллина Н.З., Есин О.Р. Цервикалгия, дорзалгия, люмбагия. Дифференциальная диагностика, дифференцированная терапия. Казань: ИИЦ УД Президента РТ, 2015. / Esin R.G., Lotfullina N.Z., Esin O.R. Tservikalgiia, dorzalgia, liumbalgia. *Differentsial'naiia diagnostika, differentsirovannaia terapiia*. Kazan': IITs UD Prezidenta RT, 2015. [in Russian]
- Ueberall A, Eberhardt A, Mueller-Schwefe H. Quality of life under oxycodone/naloxone, oxycodone, or morphine treatment for chronic low back pain in routine clinical practice. *Int J Gen Med* 2016; 9: 39–51.
- Qaseem A, Wilt T, McLean R et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; DOI: 10.7326/M16-2367
- Brown D, Passmore G. Neural KCNQ (Kv7) channels. *Br J Pharmacol* 2009; 156 (8): 1185–95.
- Rivera-Arconada I, Vicente-Baz J, Lopez-Garcia J. Targeting Kv7 channels in pain pathways. *Oncotarget* 2017; DOI: 10.18632/oncotarget.15261
- Szelenyi I. Flupirtine, a re-discovered drug, revisited. *Inflamm Res* 2013; 62 (3): 251–8.
- Fleckenstein J, Sittl R, Aeverbeck B et al. Activation of axonal Kv7 channels in human peripheral nerve by flupirtine but not placebo – therapeutic potential for peripheral neuropathies: results of a randomised controlled trial. *J Transl Med* 2013; 11: 34–9.
- Kornhuber J, Bleich S, Wiltfang J et al. Flupirtine shows functional NMDA receptor antagonism by enhancing Mg²⁺ block via activation of voltage independent potassium channels. *J Neural Transm* 1999; 106 (9–10): 857–67.
- Klinger F, Bajric M, Salzer I et al. δ-Subunit-containing GABAA receptors are preferred targets for the centrally acting analgesic flupirtine. *Br J Pharmacol* 2015; 172 (20): 4946–58.
- Klinger F, Geier P, Dorostkar M et al. Concomitant facilitation of GABAA receptors and KV7 channels by the non-opioid analgesic flupirtine. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 1631–42.
- Harish S, Bhuvana K, Bengalorkar M, Kumar T. Flupirtine: Clinical pharmacology. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012; 28 (2): 172–7.
- Klawe C, Maschke M. Flupirtine: pharmacology and clinical applications of a nonopioid analgesic and potentially neuroprotective compound. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10 (9): 1495–500.
- Bientinesi R, Mancuso C, Martire M et al. KV7 channels in the human detrusor: channel modulator effects and gene and protein expression. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2017; 390 (2): 127–37.
- Takagi H, Hashitani H. Effects of K(+) channel openers on spontaneous action potentials in detrusor smooth muscle of the guinea-pig urinary bladder. *Eur J Pharmacol* 2016; 789: 179–86.
- Ahuja V, Mitra S, Kazal S, Huria A. Comparison of analgesic efficacy of flupirtine maleate and ibuprofen in gynaecological ambulatory surgeries: A randomized controlled trial. *Indian J Anaesth* 2015; 59 (7): 411–5.
- Mueller-Schwefe G. Flupirtine in acute and chronic pain associated with muscle tenderness. Results of a postmarket surveillance study. *Fortschr Med Orig* 2003; 121 (1): 11–8.
- 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 parallel-group phase IV study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (10): 1617–34.
- Worz R, Stroehmann I. Ruckenschmerzen: Leitlinien der medikamentosen therapie. *Munch Med Wschr* 2000; 142: 27–33.
- Камчатнов П.Р., Батышева Т.Т., Ганжула П.А. и др. Применение каталдона у больных со спондилогенной дорсопатией. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2006; 106 (11): 46–9. / Kamchatnov P.R., Batsheva T.T., Ganzhula P.A. i dr. Priimenenie katadolona u bol'nykh so spondilogennoi dorsopatii. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2006; 106 (11): 46–9. [in Russian]
- Douros A, Bronder E, Andersohn F et al. Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79 (6): 988–99.
- Michel M, Radziszewski P, Falconer C et al. Unexpected frequent hepatotoxicity of a prescription drug, flupirtine, marketed for about 30 years. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73 (5): 821–5.
- Nicoletti P, Werk A, Sawle A et al. 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.
- Wörz R. Longterm 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.
- Burkhardt H, Wehling M. Non-opioid pain medication in the elderly. *Schmerz* 2015; 29 (4): 371–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Камчатнов Павел Рудольфович – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом фак-та усовершенствования врачей лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: pavkam7@gmail.com

Ханмураева Саида Багавдиновна – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО ДГМУ

Чугунов Александр Вильмирович – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Ханмураева Наида Багавдиновна – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии ФГБОУ ВО ДГМУ