

УДК 617.559-009.7-085:616-084-036.1

DOI: 10.22141/2224-0713.5.107.2019.176706

Орос М.М., Сабовчик А.Я., Грабар В.В., Яцинин Р.Ю.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

Підгострий біль у спині: підходи до медикаментозного лікування як профілактика хронізації болю

Резюме. Хронічний біль у попереку є одною з найчастіших причин втрати працездатності як у нашій країні, так і в усьому світі. Часто гострий біль у попереку хронізується й призводить до інвалідності. Згідно із сучасними уявленнями про хронічний біль, хибне коло починає формуватися в період підгострого болю. Тому сьогодні питання тактики лікування пацієнтів у підгострому періоді є достатньо актуальним. На даний час існує багато досліджень, що показують добрий ефект від застосування антидепресантів у боротьбі з хронічним болем, впливаючи на периферично-центральні й центральні механізми виникнення болю, зокрема на серотонінергічні, норадренергічні й дофамінергічні зв'язки. Нами було проведено дослідження ефективності використання дулоксетину для запобігання хронізації болю в попереку. За його результатами для лікування больового синдрому й запобігання його хронізації в пацієнтів із підгострим болем у спині видається доцільним рекомендувати застосування препаратів етодолаку: Етол Форт 800 мг/добу у 2 прийоми, Етол SR 600 мг 1 раз на добу, а також комбінованої терапії з додаванням антидепресанта дулоксетину (препарат Дюксет 30–60 мг/добу), особливо в пацієнтів із вираженими показниками тривожності.

Ключові слова: люмбалгія; хронічний біль; антидепресанти; дулоксетин

Вступ

Біль у нижній частині спини — це значно поширений синдром, що знижує працездатність і є економічно затратним. За даними В.Ф. Walker, понад 84 % популяції страждали від болю внизу спини щонайменше 1 раз за життя [1].

Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України, дорсалгія посідає друге місце після респіраторних хвороб за кількістю звернень до лікарів.

Даний біль найчастіше виникає у віці 20–50 років, тобто вражає людей працездатного віку, що відображається на економіці країни [2].

Згідно з даними ВООЗ, у Великій Британії біль у нижній частині спини є найбільш частою причиною непрацездатності серед людей середнього віку, унаслідок чого втрачаються понад 100 млн робочих днів на

рік. У США через дану патологію кожний рік втрачається 149 млн робочих днів, загальні економічні втрати оцінюються в суму від 100 до 200 млрд доларів [4].

Причинами болю в спині можуть бути механічні або пов'язані з рухом фактори, а також немеханічні й психосоціальні.

Серед механічних факторів найчастішими чинниками болю в спині є фасетковий синдром, міофасціальний і м'язовий спазм, грижа диска, спондилолітез, стеноз спінального чи латерального каналів.

До немеханічних факторів, що викликають біль, належать деякі захворювання нервової системи (радикулопатії, невропатії тощо), а також системні захворювання, включно із запальними, інфекційними, метаболічними, судинними й неопластичними процесами [5].

За тривалістю больового синдрому розрізняють гострий біль, що триває до 4 тижнів, підгострий — тривалістю від 4 до 12 тижнів і хронічний — понад 12 тижнів [3].

Для пояснення механізмів виникнення гострого болю існують декілька теорій, серед яких: теорія інтенсивності, теорія розподілу імпульсів («ворітна теорія» болю Р. Мелзака і П. Волла) і теорія специфічності, відповідно до якої більшою мірою задіяні периферичні механізми виникнення больових імпульсів [6].

Хронічний біль є більш складним щодо виникнення й розвитку, оскільки у його формуванні задіяна ціла низка механізмів, зокрема периферичні (хімічне подразнення, пошкодження й регенерація нервів), периферично-центральної (рефлекторний вплив, зменшення гальмування ретикулярною формацією аферентних імпульсів і денерваційна гіперчутливість) і центральні. Серед центральних механізмів хронізації болю слід відмітити зменшення гальмівного впливу кори головного мозку на таламічні ядра, дисоціацію больового відчуття й зовнішнього больового стимулу й умовно-рефлекторний механізм. При цьому утворюється патологічна домінанта і, як наслідок, часто виникає психогенний біль, при якому людина відчуває біль уже без ноцицептивних сигналів [6].

На противагу механізмам болю існують антиноцицептивні механізми, серед яких важливе місце посідає нейронна неопіатна система, що представлена ретикулярною формацією у вигляді ядер шва, блакитної плями й центральної сірої речовини й утворена серотонінергічними, норадренергічними й дофамінергічними нейронами.

Ретикулярна формація пов'язана з різними відділами головного мозку, зокрема з гіпоталамусом, лімбічною системою й корою великих півкуль. Ці відділи головного мозку реагують на біль емоційними, вегетативними, руховими та іншими ефектами. Серед емоційних реакцій переважають депресія, апатія, тривога й інші ознаки пригнічення ефекторно-вольової сфери. Це у свою чергу призводить до зменшення гальмівного впливу кори головного мозку на таламічні ядра, що фільтрують сенсорні сигнали.

Таким чином утворюється *circulus vitiosus*, що призводить до довготривалих страждань пацієнтів.

Згідно із сучасними уявленнями про хронічний біль, хибне коло починає формуватися в період підгострого болю. Тому сьогодні питання тактики лікування пацієнтів у підгострому періоді є достатньо актуальним.

На даний час існують багато досліджень, які демонструють добрий ефект від застосування антидепресантів у боротьбі із хронічним боєм, впливаючи на периферично-центральної й центральні механізми виникнення болю, зокрема на серотонінергічні, норадренергічні й дофамінергічні зв'язки.

Мета дослідження: порівняти ефективність медикаментозного лікування пацієнтів із люмбалгією (підгострим боєм) з використанням антидепресантів, зокрема дулоксетину, і без нього.

Дулоксетин — це інгібітор зворотного захоплення серотоніну й норепінефрину, незначною мірою він також інгібує захоплення допаміну. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії, тривожного розладу зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну й норепінефрину і, як наслідок, посиленням серотонінергічної й норадренергічної нейротрансмісії в центральній нервовій системі. Дулоксетин також чинить болезаспокійливу дію, що є результатом уповільнення передачі больових імпульсів у центральній нервовій системі. Антидепресант дулоксетин у дослідженні представлений препаратом Дюксет представництва компанії «Нобель Ілач», він випускається у формі кишковорозчинних капсул по 30 і 60 мг, 28 капсул у упаковці.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 90 пацієнтів працездатного віку з люмбалгією. Критерієм виключення з дослідження була наявність «червоних прапорців» і тривалість больового синдрому до 14 днів.

Усі пацієнти були розподілені на три групи, по 30 пацієнтів у кожній, які були подібні за статтю, вираженістю больового й тривожного синдрому, отже, придатні для статистичної обробки даних й порівняння.

Пацієнти обох груп мали діагноз люмбалгії й тривалість больового синдрому від 4 до 12 тижнів, але не менше від 2 тижнів. Для лікування першої групи пацієнтів використовували монотерапію нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) протягом 2 тижнів, а саме етодолак (Етол Форт) у дозі 800 мг на добу у два прийоми з метою швидкого зняття вираженого больового синдрому протягом 1–2 тижнів. Етодолак — ЦОГ-2-помірноселективний НПЗП, що застосовується в лікуванні гострого й хронічного больових синдромів різного походження, у тому числі при захворюваннях опорно-рухового апарату, перш за все остеоартрози, остеохондрозі хребта, ревматоїдному артриті. Однією з основних переваг етодолаку порівняно з іншими НПЗП є швидкий початок анальгезії — протягом 30 хвилин після прийому ($T_{max} = 60$ хвилин) і тривалість дії 12 годин ($T_{1/2} = 7$ годин), що прирівнюється до застосування деяких внутрішньом'язових форм НПЗП. Згідно з результатами проведених досліджень, виражений анальгетичний ефект етодолаку (30 хв) розвивається значно швидше, ніж у кетопрофену, напроксену, піроксикаму (1 год) і диклофенаку (2 год) [7].

У рекомендаціях ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) щодо застосування НПЗП зазначено, що ефективність етодолаку в дозі 600 мг на добу еквівалентна таким дозам найбільш часто вживаних НПЗП: 150 мг диклофенаку, 1000 мг напроксену, 200 мг ацеклофенаку, 400 мг целекоксибу, 90 мг еторикоксибу, 200 мг флурбіпрофену, 2400 мг ібупрофену, 150 мг індометацину, 200 мг кетопрофену, 15 мг мелоксикаму. Крім того, відзначено, що добова доза етодолаку 800 мг забезпечує більш виражений знеболюючий і лікувальний ефект порівняно з вищезазначеними НПЗП [8].

Таблиця 1. Загальна динаміка інтенсивності болю за ВАШ

День	Середнє значення за ВАШ, бали		
	Група 1 (етодолак 800 мг/добу)	Група 2 (етодолак 600 мг/добу + Дюксет 30–60 мг/добу)	Група 3 (етодолак 800 мг/добу + Дюксет 30–60 мг/добу)
1-й	5,3 ± 0,9	4,7 ± 1,4	4,9 ± 2,5
30-й	2,7 ± 1,7	3,2 ± 1,5	2,3 ± 1,2

Для лікування пацієнтів другої групи використовували комбіновану терапію: етодолак продовженої дії Етол SR у дозі 600 мг 1 раз на добу протягом 14 днів і антидепресант дулоксетин (Дюксет). Дулоксетин на початку лікування призначався в дозі 30 мг, і за необхідності (тобто за відсутності суб'єктивного зменшення больового синдрому на 10-й день) переходили на дозу 60 мг на добу протягом місяця. Третя група пацієнтів приймала препарат Етол Форт у дозі 800 мг на добу у два прийоми протягом 14 днів і антидепресант дулоксетин (Дюксет). Схема призначення дулоксетину була такою ж, як у другій групі.

Оцінка стану пацієнтів із підгострим болем проводилася до лікування й в контрольній точці — через 1 місяць від початку лікування, оскільки, окрім аналізу рівня болю, потрібна була ще й вірогідна оцінка рівня тривожності. У зв'язку з цим оцінка стану пацієнтів включала аналіз стану пацієнта за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), аналіз рівня тривожності за госпітальною шкалою депресії й тривоги (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), визначення наявності й відсутності обмеження рухів хребта до і після лікування. Усі пацієнти були обстежені згідно з протоколом, включно із загальними аналізами крові й сечі, визначенням біохімічних показників, за наявності показань було проведено магнітно-резонансну або комп'ютерну томографію хребта тощо.

Отримані дані оброблялися за допомогою статистичного пакета Statistica 10.0.228.8. Аналіз розподілу показників виконувався за допомогою критеріїв узгодженості Колмогорова — Смірнова, Шапіро — Уїлка та normal probability plot. Параметри описової статистики подавалися у вигляді «середнє арифметичне ± стандартне відхилення». Порівняння досліджуваних параметрів між групами проводилося за допомогою t-критерію Стьюдента й парного t-критерію Стьюдента. Як статистично значимі приймалися критерії $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Динаміка больового компонента за ВАШ і аналіз рівня обмеження рухів хребта

Перед початком застосування препаратів інтенсивність болю за ВАШ становила $5,3 \pm 0,9$ бала в першій групі й перевищувала аналогічні показники в другій і третій групах (у другій групі середнє значення ВАШ становило $4,7 \pm 1,4$ бала, у третій — $4,9 \pm 2,5$ бала). У контрольній точці аналізу рівня тривожності й болю — на 30-й день від початку лікування — покращення стану й виражене зниження больових відчуттів фіксували в

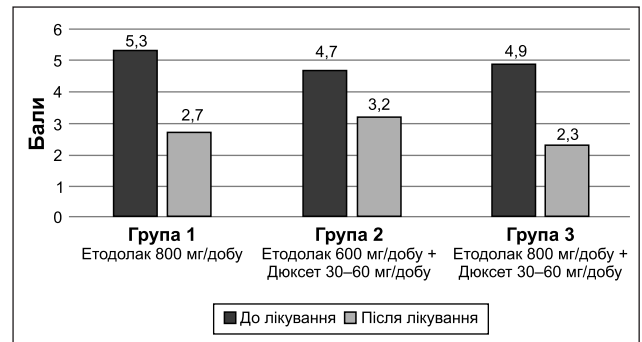


Рисунок 1. Порівняння динаміки болю за ВАШ

усіх групах. Найменших рівнів болю на 30-й день досягнуто в пацієнтів третьої групи, однак без статистичної значимості порівняно з першою групою ($p = 0,2789$). Значимо відрізнялися характеристики болю за ВАШ між другою й третьою групами ($p = 0,008859$) на користь останньої.

Зменшення інтенсивності болю за ВАШ є статистично значимим на 30-ту добу ($p = 0,008859$). У другій групі порівняно з першою зниження болю за ВАШ було слабшим ($p = 0,27$). Отримані результати свідчать про те, що ефект, спрямований на зменшення симптомів болю в спині, відрізняється в порівнюваних групах. Причому найбільш вираженим цей ефект був при застосуванні комбінації препаратів Етол Форт (800 мг на добу) і Дюксет (група 3).

До регресійної моделі з рівнем болю за ВАШ, що є можливим показником динаміки болю в пацієнтів, також було внесено оцінку рухливості хребта, отриману до початку лікування й через місяць. Покращення рухливості фіксували в усіх групах. Лише поодинокі пацієнти першої групи не відреагували на терапію, відзначивши такий же рівень обмеження рухів, як і до лікування. Отже, дослідження впливу рухливості хребта на динаміку больового синдрому виглядає доцільним, однак докази є слабкими ($p > 0,05$).

Аналіз рівня тривожності за госпітальною шкалою депресії й тривоги

Тривожність за шкалою HADS-A значимо не відрізнялася між групами до початку лікування ($p = 0,041$).

У групах із використанням дулоксетину відмічалось значне зниження показників тривоги порівняно з першою групою. Вірогідно більш значимим було зниження тривожності в третій групі порівняно з першою ($p < 0,00001$) і другою ($p = 0,001$) групами.

Таблиця 2. Загальна динаміка тривоги за HADS-A

День	Середнє значення за ВАШ, бали		
	Група 1 (етодолак 800 мг/добу)	Група 2 (етодолак 600 мг/добу + Дюксет 30–60 мг/добу)	Група 3 (етодолак 800 мг/добу + Дюксет 30–60 мг/добу)
1-й	10,9 ± 3,2	11,1 ± 2,8	10,2 ± 2,7
30-й	9,4 ± 3,7	6,8 ± 3,3	4,6 ± 1,8

Виявлено помірну позитивну кореляцію між показниками тривожності за HADS-A та інтенсивності болю за ВАШ ($r = 0,5611$).

Імовірно, саме взаємним потенціюванням тривоги й болю можна пояснити більш суттєве зниження показників як болю, так і тривожності в пацієнтів третьої групи. Також варто зазначити, що пацієнти першої групи, які приймали монотерапію НПЗП, мали кращі результати при попередньо низькому рівні або за відсутності в них тривожного синдрому.

Обмеження, присутні в дослідженні, і характеристика побічних ефектів

Дане дослідження є порівняльним клінічним дослідженням ефективності препаратів етодолаку Етол Форт (800 мг/добу), Етол SR (600 мг/добу) у монотерапії й у комбінації з дулоксетином і препарату Дюксет (у дозуванні 30–60 мг/добу) при фармакотерапії болю в спині. Кінцевими точками дослідження були інтенсивність болю, виміряна за ВАШ, міра рухливості хребта й показник тривожності за HADS. Кінцеві точки зазнають коливань як унаслідок дещо суб’єктивної оцінки власного болю, так і внаслідок незначних неточностей у вимірюванні, допущених як з боку лікаря, так і з боку пацієнта. Дослідження не містило плацебо-контролю, тому не дозволяє судити про ефективність застосовуваних препаратів порівняно з плацебо. Використаний дизайн дослідження дозволяє говорити лише про подібність чи відмінність динаміки стану пацієнтів, які отримували різні препарати.

Жоден пацієнт не вибув із дослідження й самостійно не припинив прийом препаратів внаслідок виникнення побічних ефектів. У першій групі поодинокими побічними ефектами були нудота й печія. Серед респондентів другої й третьої груп відмічалися поодинокі випадки безсоння й зниження лібідо.

Висновки

1. У пацієнтів з люмбалгією й тривалістю больового синдрому від 4 до 12 тижнів, але не менше від 2 тижнів, в усіх групах через місяць лікування спостерігалось значне покращення стану внаслідок прийому препаратів, що вірогідно запобігало переходу підгострого болю в хронічний больовий синдром.

2. У пацієнтів з люмбалгією й тривалістю больового синдрому від 4 до 12 тижнів у першій групі, у якій застосовувалась монотерапія етодолаком у дозі 800 мг/добу протягом перших 14 днів (для зняття вираженого больового синдрому), спостерігалось значне покращення стану, що тривало до контрольної точки й запобігало переходу підгострого болю в хронічний больовий синдром.

3. Найбільш виражений і статистично значимий ефект у лікуванні болю, зменшенні тривожності й запобіганні хронізації больового синдрому спостерігався в пацієнтів третьої групи: етодолак 800 мг/добу (Етол Форт) протягом 14 днів + дулоксетин 30–60 мг/добу (Дюксет) протягом 30 днів.

4. Вираженого зниження показників тривожності вдалося досягнути в пацієнтів, які приймали етодолак і

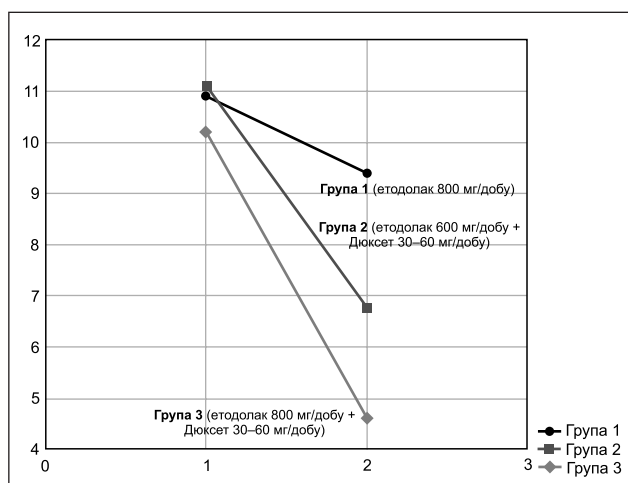


Рисунок 2. Порівняння динаміки тривоги за HADS-A

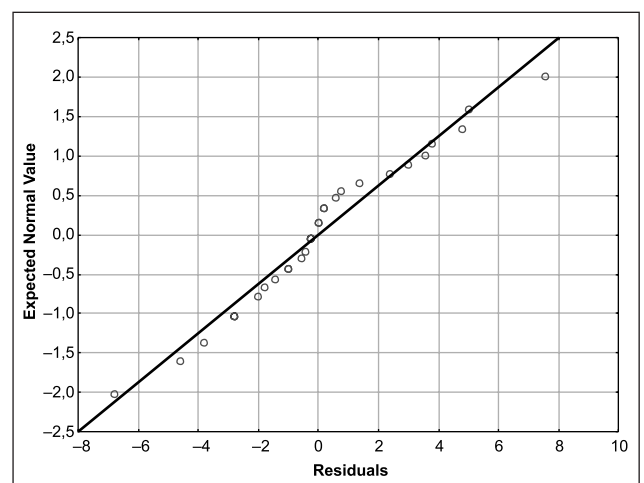


Рисунок 3. Кореляційний аналіз тривоги й болю

дулоксетин (Дюксет) на відміну від монотерапії етодолаком. Монотерапія препаратом Етол Форт больового синдрому мала кращі результати при попередньо низькому рівні або за відсутності тривожного синдрому.

5. Вірогідно більш значимим було зниження тривожності в третій групі, у якій застосовувався етодолак у більшій дозі — 800 мг/добу + Дюксет 30–60 мг/добу порівняно з першою (монотерапія етодолаком) і другою (етодолак 600 мг/добу + Дюксет 30–60 мг/добу) групами.

6. Рівні тривожності й больового синдрому взаємно корелюють. Більші дози етодолаку й потужніше знеболювання на початку терапії, в перші 7–14 днів, приводять не тільки до кращого контролю болю, а й до збільшення протитривожного ефекту дулоксетину в кінцевій точці — на 30-й день лікування.

7. Оцінка рухливості хребта в поєднанні з показниками больового синдрому не є вірогідним прогностичним маркером і не корелювала з інтенсивністю болю.

8. За результатами проведеного дослідження для лікування больового синдрому й запобігання його хронизації в пацієнтів із підгострим боєм у спині видається доцільним рекомендувати застосування препаратів етодолаку: Етол Форт 800 мг/добу у 2 прийоми, Етол SR 600 мг 1 раз на добу, а також комбінованої терапії з додаванням антидепресанта дулоксетину (препарат Дюксет 30–60 мг/добу), особливо в пацієнтів із вираженими показниками тривожності.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Walker B.F. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J. Spinal Disord.* 2000. 13, 205–217.
2. Корж М.О. та ін. Поширеність транзиторного болю в спині серед харківських викладачів, науковців та студентів. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 2014. № 1.
3. Chou R. Low Back Pain. *Annals of Internal Medicine.* 2014. 160(11). ITC6–1.
4. World Health Organization [Електронний ресурс]: Priority diseases and reasons for inclusion. Low back pain. URL: <https://www.who.int>.
5. Jasvinder Chawla. Low back pain and sciatica. *Medscape.* Aug 22, 2018.
6. Патологія органів і систем. Вінниця: Нова книга, 2016. 448 с.: іл.
7. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012. № 35(12). P. 1127–1146.
8. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials — epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011. 70 (2). P. 249–251.

Отримано/Received 03.06.2019

Рецензовано/Revised 25.06.2019

Прийнято до друку/Accepted 01.07.2019 ■

Oros M.M., Sabovchik A.Ya., Grabar V.V., Yatsynyn R.Yu.
ГВУЗ «Ужгородський національний університет», г. Ужгород, Україна

Подострая боль в спине: подходы к медикаментозному лечению как профилактика хронизации боли

Резюме. Хроническая боль в пояснице является одной из самых частых причин потери работоспособности как в нашей стране, так и во всем мире. Часто острая боль в пояснице хронизируется и приводит к инвалидности. Согласно современным представлениям о хронической боли, порочный круг начинает формироваться в период подострой боли. Поэтому сегодня вопрос тактики лечения пациентов в подостром периоде является достаточно актуальным. В настоящее время существует много исследований, которые показывают хороший эффект от применения антидепрессантов в борьбе с хронической болью, воздействуя на периферически-центральные и центральные механизмы возникновения боли, в частности на серотонинергические, норадренергические и дофа-

минергические связи. Нами было проведено исследование эффективности использования дулоксетина для предотвращения хронизации боли в пояснице. По его результатам для лечения болевого синдрома и предупреждения его хронизации у пациентов с подострой болью в спине представляется целесообразным рекомендовать применение препаратов этодолака: Этол Форт 800 мг/сут в 2 приема, Этол SR 600 мг 1 раз в сутки, а также комбинированной терапии с добавлением антидепрессанта дулоксетина (препарат Дюксет 30–60 мг/сут), особенно у пациентов с выраженными показателями тревожности.

Ключевые слова: люмбагия; хроническая боль; антидепрессанты; дулоксетин

M.M. Oros, A.Ya. Sabovchik, V.V. Hrabar, R.Yu. Yatsynyn
Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Subacute back pain: approaches to drug treatment as prevention of pain management

Abstract. Chronic low back pain is one of the most common causes of disability, both in our country and around the world. Often, acute low back pain is chronic and leads to disability. According to current concepts of chronic pain, the vicious circle begins to form during the period of subacute pain. Therefore, today the issue of managing patients in the subacute period is quite relevant. There are currently many studies showing the good effects of the use of antidepressants in the management of chronic pain, affecting peripheral-central and central mechanisms of pain, including serotonergic, noradren-

ergic and dopaminergic interactions. We conducted a study on the effectiveness of using duloxetine to prevent chronicity of low back pain. According to its results, for the treatment of pain syndrome and prevention of its chronicity in patients with subacute back pain, it is advisable to recommend the use of etodolac preparations: Etol Fort 800 mg/day in 2 divided doses, Etol SR 600 mg once a day, as well as combination therapy with addition of duloxetine antidepressant (Duxet 30–60 mg/day), especially in patients with severe anxiety.

Keywords: lumbalgia; chronic pain; antidepressants; duloxetine