Конгруентність запального болю у спині та протизапального лікування

Біль у спині – частий симптом, з яким пацієнти звертаються до ревматолога, адже потребують детального обстеження, відповідного лікування та рекомендацій. Аспекти діагностики й терапії хворих на біль у спині в межах науково-практичної школи Асоціації ревматологів України «Кістково-м'язова система та сполучна тканина в фокусі ревматології» (17-19 червня 2020 року) висвітлила завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, д. мед. н., проф. Світлана Іванівна Сміян.

Запальний та механічний біль у спині

Приблизно у 25% осіб із хронічним болем у нижній частині спини (БНЧС) біль має запальний характер, тоді як 75% пацієнтів із хронічним БНЧС страждають на механічний біль у спині (Yesmin et al., 2018). Найпоширенішими причинами запального болю у спині (ЗБС) є анкілозивний (АС), аксіальний спондилоартрит, псоріатичний артрит (ПсА). Біль у спині (БС) може супроводжувати спондилоартрит (СпА), спондилоартроз, остеопороз.

Відповідно до експертних критеріїв міжнародного товариства з оцінки СпА (ASAS), для визначення характеру БС лікар має поставити пацієнтові запитання: чи страждав він на БС >3 місяців? Якщо «так»:

- чи з'явився БС у віці до 40 років?
- чи розвивався БС поступово?
- чи покращився стан хворого після фізичної активності?
- чи вважає пацієнт, що інтенсивність БС під час відпочинку не знижується?
- чи страждає він на БС уночі, що зменшується після сну?

Запальний біль характеризується дебютом до 40 років (при цьому ймовірність гострого початку низька), біль зменшується після фізичної активності, натомість після відпочинку – ні, спостерігається ранкова скутість >30 хв, біль турбує у другій половині ночі. Для механічного болю у спині характерний початок (може бути гострий) в осіб віком після 40 років, біль збільшується після фізичної активності та зменшується після відпочинку.

Біомаркери болю

Щодо асоціацій із неспецифічним БНЧС, високочутливий С-реактивний білок (вчСРБ) корелює з остеоартритом.

Синтез прозапальних цитокинів, як-от інтерлейкін (ІЛ)-6, може бути підвищений при запальних процесах. ІЛ-6 моделює ноцицепцію та спричиняє посилення больових відчуттів. Підвищений рівень ІЛ-6 також пов'язаний із більшою виразністю болю в осіб з ревматоїдним артритом, фіброміалгією та післяопераційними процедурами (Teodorczyk-Injeyan et al., 2019).

Інший прозапальний та проноцицептивний цитокін – ІЛ-1β, бере участь у нейродегенерації, розвитку хронічного запалення та болю. Його рівень може підвищуватися за складного регіонарного больового синдрому та хронічного головного болю напруги. Ще один біомаркер, фактор некрозу пухлин (TNF-α), відіграє роль у патофізіології радикуліту та дискогенних БС. Підвищений рівень TNF-α спостерігається в осіб із ЗБС.

На запальні стани (спондилоартрит) можуть вказувати: тривалість болю >3 місяців, наявність псоріазу (зокрема у родичів), кон'юнктивіт, урогенітальна інфекція. Для підтвердження діагнозу доцільними є такі лабораторні (швидкість осідання еритроцитів, СРБ, полімеразна ланцюгова реакція для визначення хламідіозу, уреа-/мікоплазмозу, антигена HLA-B27) та інструментальні обстеження, як-то магнітно-резонансна або комп'ютерна томографія ілеосакральних зчленувань.

На механічний біль при спондилоартрозі вказують вік >60 років, відсутність запальних змін при лабораторному обстеженні та рентгенологічно виявлені явища деструкції хряща, остеофіти. Механічний біль при остеопорозі найхарактерніший для жінок у постменопаузі (>50 років). Під час лабораторних обстежень не виявляють запальних змін, натомість спостерігаються підвищення рівня остеокальцину, лужної фосфатази, карбокситермінального пропептиду проколагену I типу та зниження кальцію у крові й сечі. Доцільним є проведення денситометрії (Москалець та співавт., 2012).

Знеболення та місце НПЗП

Основними потребами пацієнта із БС є знеболення, покращання структури і функції, безпека для уникнення/зниження ризику ускладнень.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), що є частиною першої лінії лікування спондилоартропатій, продемонстрували значне зменшення ЗБС (ACR, SPARTAN, SAA, 2016). Крім того, НПЗП скорочують тривалість ранкової скутості та збільшують екскурсію грудної клітки.

АС та інші СпА корелюють зі збільшенням ризику коронарних подій у 1,3-2,2 раза (Bremander et al., 2011; Szabo et al., 2011). Однак, враховуючи порівняно молодий вік появи цих захворювань та пов'язаного з ними ЗБС, абсолютний ризик виникнення серцево-судинних хвороб, венозної тромбоемболії або інсульту в цих популяціях є невеликим. Результати клінічного дослідження, в якому вивчали ризики та переваги використання НПЗП у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, продемонстрували, що підвищеної вірогідності їхнього розвитку в пацієнтів, що довгостроково приймали НПЗП при АС, не було (Tsai et al., 2015).

Як відомо, за тривалістю дії виділяють НПЗП:

- короткої дії з періодом напіввиведення ($T_{1/2}$) 2-8 год – ібупрофен, кетопрофен, індометацин, вольтарен;
- середньої дії ($T_{1/2}$ = 10-20 год) – напроксен;
- тривалої дії ($T_{1/2}$ = 24 год та більше) – теноксикам.

Зокрема, оксиками мають здатність впливати не лише на активність циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), але й на фермент, завдяки якому відбувається кінцевий синтез основного медіатора запалення простагландину 2 (ПГЕ-2) – матриксну синтетазу ПГЕ-2. Остання є перспективною мішенню для протизапальної терапії, але розробити для клінічного використання блокатор цього фермента ще не вдалося. Натомість оксиками мають структурну подібність зі сполуками, що можуть зв'язувати матриксну синтетазу ПГЕ-2 і стали основою для створення експериментального препарату PF-9184, який показав властивості селективного інгібітора (Chang et al., 2011; Korotkova, 2014).

Оксиками, на відміну від інших НПЗП, інгібують фермент, що відповідає за створення основного медіатора запалення. Отже, вони демонструють більшу селективність відносно ЦОГ-2 та триваліший протизапальний ефект.

ЦОГ-2 відіграє важливу роль у розвитку й роботі головного мозку, тимусу, нирок та шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Інгібування ЦОГ-2 при застосуванні селективних інгібіторів (коксибів) супроводжується розвитком тяжких побічних ефектів із боку серцево-судинної системи та нирок. Натомість механізм дії оксикамів подібний до інших НПЗП, при цьому відбувається інгібування специфічного ферменту м-ПГЕ-2С1, що попереджає надлишкове утворення основного медіатора запалення ПГЕ-2.

Таким чином, наявність двох механізмів дії в оксикамів зумовлює сприятливий профіль безпеки та, насамперед, низьку частоту небажаних реакцій із боку серцево-судинної системи та нирок при збереженні високої протизапальної ефективності.

Теноксикам: особливості застосування та профіль безпеки

Теноксикам – лікарський засіб, що широко використовується у багатьох країнах світу із 1982 р. Сьогодні на світовому ринку, крім оригінального препарату (Франція), представлено 83 генерики. Станом на 2016 р. теноксикам зареєстрований і застосовується у 14 країнах ЄС.

Традиційний НПЗП теноксикам є неселективним інгібітором ЦОГ, в якому співвідношення інгібувальних концентрацій ЦОГ-2/ЦОГ-1 становить 1,34.

Дослідження ефективності та безпеки препарату **Артоксан** (теноксикам) при дорсалгії порівняно з мелоксикамом та диклофенаком натрію показали, що інтенсивність болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) та вербальною шкалою була меншою у групі Артоксану через два тижні та один місяць після початку лікування. Зокрема, за 14 днів від початку терапії виразність болю за ВАШ і вербальною шкалою у групі Артоксану становила (n=30) 18,3 та 1,4, мелоксикаму (n=20) – 26,5 та 1,8, диклофенаку натрію (n=20) – 25 та 1,8 відповідно. Через 30 днів після початку лікування інтенсивність болю за вказаними шкалами у групі Артоксану була 10,3 та 0,9, мелоксикаму – 16,5 і 1,5, диклофенаку натрію – 15,5 та 1,4 відповідно.

Таким чином, Артоксан при порівнянні з мелоксикамом і диклофенаком натрію достовірно покращував якість життя і показники життєдіяльності у пацієнтів із загостренням дорсалгії. Це дозволяє розглядати його як препарат вибору серед НПЗП у даній категорії хворих (Рачин та співавт., 2018).

У межах подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження теноксикам (20 мг) продемонстрував ефективність при двотижневому курсі лікування пацієнтів із БНЧС (n=78). Про це свідчили істотне зменшення болю та поліпшення функції хребта (Schwarzer et al., 1990).

Тож на підставі даних низки досліджень можна дійти висновку, що ін'єкційна і таблетована форми теноксикаму (Артоксану) скорочують терміни лікування при дорсалгіях та сприяють суттєвому регресу больового синдрому, забезпечуючи триваліші періоди ремісії.

Теноксикам добре проникає до синовіальної рідини та проходить через захисний вал гранулоцитів у зону запалення. Низька гастротоксичність препарату зумовлена однією з найнижчих доз серед НПЗП (20 мг), невисоким рівнем співвідношення інгібування ЦОГ, особливостями фармакологічної взаємодії, pH>5 і швидкою абсорбцією.

У дослідженні за участю 40 пацієнтів із тендинітом ротаторів плеча та/або субакроміальним бурситом ефективність теноксикаму при внутішньосуглобовому введенні (20 мг, тричі щотижнево) була зіставною із такою метилпреднізолону (40 мг однократно), при цьому ризик побічних ефектів був нижчим (Cift et al., 2015).

На додачу, дослідники виконали порівняння знеболювального ефекту теноксикаму та морфіну при реконструкції передньої хрестоподібної зв'язки колінного суглоба. Міжгрупові показники болю були аналогічними через 30 хв після операції, а потреба у знеболенні – суттєво нижчою у групі теноксикаму порівняно із хворими, що отримували морфін (Guler et al., 2002).

Використання теноксикаму дозволяє суттєво зменшити післяопераційний біль, при цьому введення у колінний суглоб є альтернативою для пацієнтів із факторами ризику з боку ШКТ. Внутрішньосуглобове введення препарату є прийнятним варіантом для осіб із протипоказаннями до системного застосування.

Слід зазначити, що теноксикам є акцептором вільного кисню в ділянці запалення та пригнічує металопротеїнази, як-от стромелізин і колагеназа (Erban et al., 2013). До того ж, окрім протибольової, протизапальної та антипіретичної дії, теноксикам володіє імуносупресивною активністю. Тому препарат може бути корисним для профілактики відторгнення при трансплантації органів та автоімунних захворюваннях (Nasim et al., 2018).

Таким чином, перевагами Артоксану є:

- значна знеболювальна та протизапальна активність;
- незначні ризики із боку ШКТ та безпека використання;
- хондропротекторна дія (попереджання дегенерації хряща);
- тривалий період напіввиведення (72 год), а відповідно, застосування один раз на добу;
- дві форми випуску (ін'єкційна і таблетована) дають можливість покрокової терапії;
- подібна фармакокінетика в пацієнтів молодого та похилого віку (не потрібна корекція дози).

Підготувала ***Олександра Демецька***