

Давыдов О.С.

ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева  
Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия  
115419, Москва, ул. Донская, 43

## Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома

Хронические болевые синдромы серьезно ухудшают качество жизни, являясь источником страданий, кратковременной или стойкой утраты трудоспособности и социальных потерь. Механизмы, приводящие к возникновению и поддержанию хронической боли, традиционно представляют интерес для углубленного изучения, поскольку каждый из них потенциально является мишенью для фармакотерапии. Периферическая и центральная сенситизация, дезингибция вносят различный вклад в развитие хронической боли. В последнее время обсуждается потенциальная возможность действия ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) не только на периферическом, но на центральном, спинальном уровнях с модулированием такого феномена, как центральная сенситизация. Существуют теоретические предпосылки для обсуждения такого действия ЦОГ2-ингибиторов, однако клинических данных, подтверждающих эту гипотезу, пока недостаточно. В связи с этим вызывает интерес опубликованное в 2016 г. клиническое исследование, позволяющее с высокой долей достоверности предположить, что часть анальгетического эффекта селективного ЦОГ2-ингибитора эторикоксиба реализуется через центральные механизмы модуляции боли.

**Ключевые слова:** острая и хроническая боль; центральная и периферическая сенситизация; дезингибция; нестероидные противовоспалительные препараты; коксибы; эторикоксиб.

**Контакты:** Олег Сергеевич Давыдов; [oleg35\\_69@mail.ru](mailto:oleg35_69@mail.ru)

**Для ссылки:** Давыдов ОС. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):10–16.

*The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization*

Davydov O.S.

Z.P. Solovyev Research and Practical Center of Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia  
43, Donskaya St., Moscow 115419

Chronic pain syndromes as a cause of suffering, short-term or persistent disability, and social losses greatly worsen quality of life. The mechanisms leading to the occurrence and maintenance of chronic pain are traditionally of interest for in-depth study since each of them is potentially a target for pharmacotherapy. Peripheral and central sensitizations, as well as disinhibition make different contributions to the development of chronic pain. The fact that cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors may affect at both the peripheral and central, spinal levels, by modulating such a phenomenon as central sensitization, has been recently discussed. There are theoretical prerequisites for a discussion of this action of COX-2 inhibitors; however, clinical findings supporting this hypothesis have been scarce so far. In this connection, of interest is the clinical trial published in 2016, which may suggest to a high degree of accuracy that some analgesic effect of the selective COX-2 inhibitor etoricoxib is realized through the central mechanisms of pain modulation.

**Keywords:** acute and chronic pain; central and peripheral sensitization; disinhibition; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; coxibs; etoricoxib.

**Contact:** Oleg Sergeevich Davydov; [oleg35\\_69@mail.ru](mailto:oleg35_69@mail.ru)

**For reference:** Davydov OS. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):10–16.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-10-16>

Хронические болевые синдромы существенно ухудшают качество жизни, являясь источником страданий, кратковременной или стойкой утраты трудоспособности и социальных потерь для миллионов людей. Согласно исследованию глобального бремени болезней (2013), скелетно-мышечная боль и головная боль лидируют среди 10 ведущих медицинских причин, обуславливающих низкое качество жизни населения в мире, в том числе в России [1]. Около 46% пациентов на первичном амбулаторном приеме – это пациенты с жалобами на боль, преимущественно хроническую, различной локализации [2]. По данным широкомасштабных эпидемиологических исследований, проводившихся во многих странах мира, хронические болевые синдромы встречаются у 20–33% популяции на момент опроса [3]. Хронической боли нередко сопутствуют коморбидные расстройства, такие как депрессия, тревога, нарушения сна, которые приводят к повышению степени дезадаптации больных [4]. При этом лечение зачастую остается малоэффективным, а затраты государства и общества на диагностику, терапию и социальные пособия для пациентов с хронической болью возрастают [1].

Хроническую боль в настоящее время принято рассматривать как самостоятельное заболевание в рамках биопсихосоциальной концепции, в которой биологическим факторам отводится важная, но не определяющая роль в формировании и поддержании боли. Психологические и социальные факторы значимо влияют на оценку и восприятие болевых сигналов, формируя ответные поведенческие реакции. Вместе с тем психологические факторы и поведенческие реакции оказывают влияние на биологические, нарушая выработку гормонов и нейромедиаторов, структуру и биохимические процессы в мозге, работу вегетативной и нейроэндокринной систем [5].

Изучение нейробиологических факторов и процессов, обуславливающих хронизацию боли, вызывает большой интерес, поскольку каждый из патофизиологических механизмов потенциально является мишенью для фармакотерапии, что уже сегодня привело к появлению лечебного подхода, называемого «механизм-обоснованная терапия боли» [6].

Патофизиологические процессы, способствующие хронизации боли, можно условно разделить на три этапа. Первый этап – сенситизация и повреждение ноцицепторов, второй – нарушение центральных процессов синаптической передачи и третий – изменения функций и структуры мозга, вызванные хронической болью (в данной публикации обсуждаться не будет).

Рассмотрение механизмов возникновения хронической боли невозможно без понимания физиологических ноцицептивных реакций, так как два эти процесса тесно взаимосвязаны.

**Физиологические ноцицептивные реакции.** В рамках физиологических ноцицептивных реакций выделяют так называемую первичную и вторичную боль. *Первичная* боль локализуется строго в области нанесения болезненного стимула, сигнализирует о нем; характеризуется как острая, колющая режущая. В передаче данного типа боли участвуют в основном немиелинизированные альфа-дельта-волокна. *Вторичная* боль является продолжением первичной и связана с повреждением тканей в области травмы; она имеет более размытые границы и чаще описываются как жгучая, тупая. Реализация ее происходит по С-волокнам. В то время как первичная боль обеспечивает выживание организма по-

средством стратегий избегания, вторичная боль сигнализирует о том, каких стимулов следует избегать [7].

Физиологическая боль у человека вызывается только высокоинтенсивными стимулами, поскольку эти стимулы могут потенциально представлять угрозу для функционирования организма или реально приводить к повреждению тканей. Вследствие повреждения тканей возникает также воспаление (септическое или асептическое), которое сопровождается выбросом широкого спектра тканевых, плазменных и нейрогенных медиаторов и аллогенов в области повреждения. Выброс медиаторов и аллогенов приводит к активации периферических ноцицепторов, чувствительных к различным механическим, температурным и химическим воздействиям. Одновременно с этим нейтрофилы продуцируют циклооксигеназу 2-го типа (ЦОГ2), усиливающую выработку и секрецию простагландинов (ПГ). Выброс ПГ в области периферических ноцицепторов повышает их чувствительность, а выброс аденозинтрифосфата (АТФ) приводит к активации ноцицепторов, в результате чего появляется боль. Вследствие каскада описанных процессов возникает *реакция гиперчувствительности к боли*, выполняющая защитную функцию – предохранение места повреждения от повторных негативных воздействий до момента заживления [8].

Реакция гиперчувствительности к боли проявляется двумя клиническими вариантами:

- снижением порога боли, в результате чего нормальный, неболевой стимул приводит к возникновению болевых ощущений, т. е. *аллодинии*;

- повышением порога восприятия болевого стимула, вследствие этого короткий и неинтенсивный болевой стимул воспринимается как более длительный и высокоинтенсивный, возникает *гипералгезия*. Выделяют первичную и вторичную гипералгезию. *Первичная* гипералгезия развивается строго в области поврежденных тканей, *вторичная* локализуется шире зоны повреждения, захватывая здоровые ткани. В основе первичной гипералгезии лежит феномен периферической сенситизации, вторичная гипералгезия развивается вследствие включения механизмов центральной сенситизации. Принципиально, что периферическая и центральная сенситизация является обратимой. Ее выраженность и продолжительность при физиологической (ноцицептивной) боли напрямую зависят от продолжительности и характера повреждения тканей, в случае заживления этот феномен будет исчезать [9].

**Периферическая сенситизация**, или повышение чувствительности ноцицепторов к воздействию повреждающих стимулов, проявляется снижением порога и увеличением возбудимости периферических окончаний ноцицепторов, передающих ноцицептивный сигнал от периферических тканей (кожи, мышц, суставов и внутренних органов) по нервам в ЦНС (задние рога спинного мозга, ствол, таламус и соматосенсорную кору головного мозга) [10].

К основным медиаторам периферической сенситизации относятся: брадикинин; ПГ и лейкотриены; серотонин; гистамин; провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ) 1 бета; хемокины; нейротрофины, например фактор роста нервов (ФРН); глутамат; субстанция Р (рис. 1) [7].

Периферическая сенситизация является ответом периферических окончаний нервов на воздействие медиаторов воспаления. Этот ответ приводит к выработке новых молекул,

например ПГ синтезируются из арахидоновой кислоты вследствие выброса нейтрофилами ЦОГ2. ПГ в свою очередь вносят вклад в возбудимость периферических окончаний ноцицепторов. Субстанция P, с одной стороны, повышает выброс брадикинина из эндотелия кровеносных сосудов и увеличивает их проницаемость, приводя одновременно к сенситизации ноцицепторов, а с другой – стимулирует выделение гистамина и серотонина из эритроцитов через стенки сосудов с уже повышенной к тому моменту проницаемостью [7].

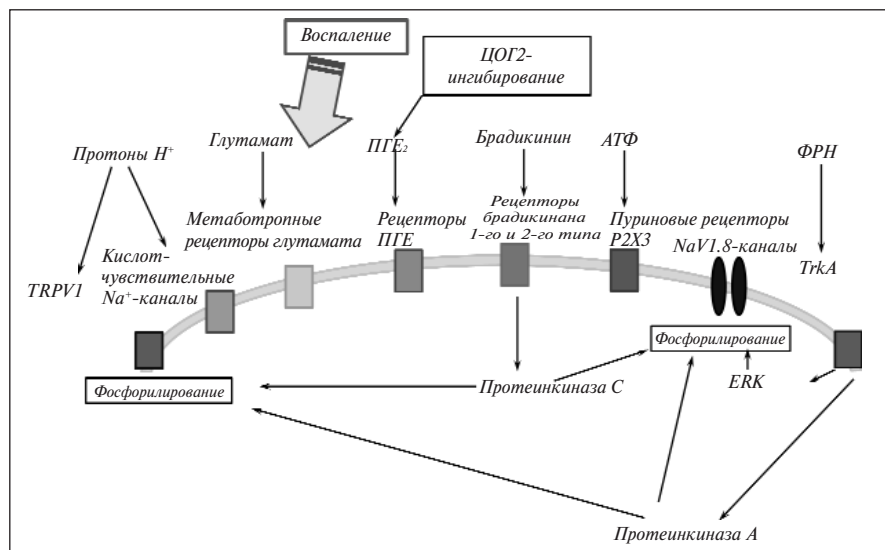
Стимуляция ванилоидных рецепторов 1-го типа осуществляется протонами и приводит к снижению порога температурной чувствительности, что также вызывает повышение возбудимости ноцицепторов. Ионные каналы ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) получили широкую известность благодаря их участию в трансдукции – процессе, при котором повреждающее действие трансформируется в электрическую активность. Метаботропные рецепторы глутамата могут оказывать двойное действие (возбуждающее и ингибирующее) и играют важную роль в модуляции болевого сигнала. Рецепторы нейротрофина регулируют поступление ФРН, способного приводить к сенситизации ноцицепторов [7].

Периферическая сенситизация условно подразделяется на две фазы. В первой фазе происходят изменения в уже существующих в ноцицепторе белках (посттрансляционные изменения), во второй – экспрессия генов белков, приводящая к выработке новых белков.

Посттрансляционные изменения обычно включают добавление фосфатных групп к некоторым аминокислотам белков (фосфорилирование). Процесс происходит при участии ферментов, известных как протеинкиназы. Протеинкиназы активируют цитокиновый каскад, ранее инициированный медиаторами воспаления, например ПГЕ<sub>2</sub>. Большинство этих реакций реализуются локально, в окончании ноцицептора, а их действие направлено на изменение свойств белков, присутствующих на мембране.

Часть сигналов передается из окончаний ноцицепторов по аксонам к телам клеток сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев, где происходит изменение процесса транскрипции (повышается экспрессия определенных генов) или увеличение трансляции (обеспечивается получение большего количества белка из матричной РНК). Повышенное количество белка затем передается обратно в окончание ноцицептора и способствует повышению чувствительности этого окончания к периферическим стимулам. Активация протеинкиназ возникает в течение нескольких минут, количество белка увеличивается примерно через 24 ч [10].

**Периферические механизмы хронизации боли.** Описанные выше периферические механизмы острой боли непродолжительны, требуется наличие дополнительных звеньев, чтобы сенситизация ноцицепторов перешла в более длительную стадию. Одним из таких механизмов считается не так давно открытая активация эпсилон-изоформы протеин-

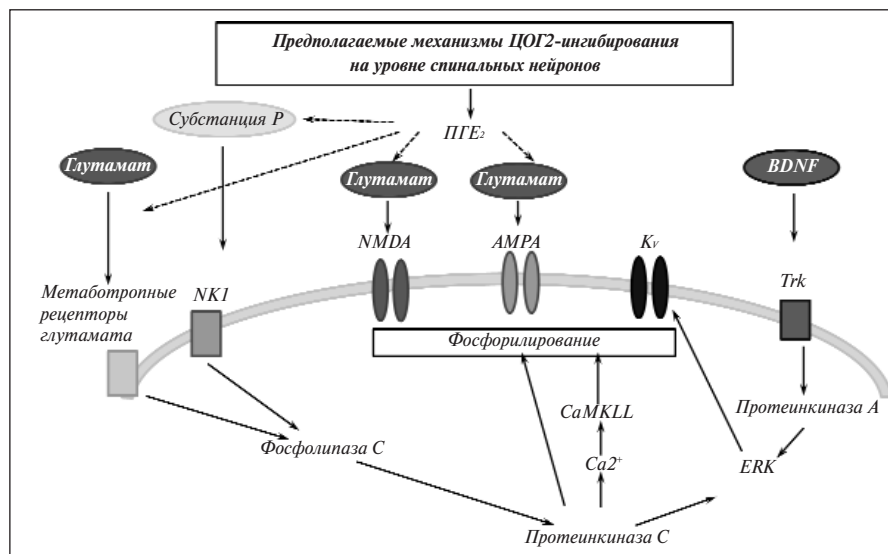


**Рис. 1.** Наиболее важные медиаторы, участвующие в реализации механизма периферической сенситизации, и роль ЦОГ2-ингибирования (адаптировано из [7]). TRPV1 – ванилоидные рецепторы 1-го типа; ERK – внеклеточная сигнал-зависимая киназа (здесь и на рис. 2); TrkA – рецепторы нейротрофина

киназы С, приводящая к появлению стойкой и длительной механической гипералгезии. Другой аспект хронизации боли на периферическом уровне связывают с нейротрофинами и цитокинами. Было показано, что усиление выработки нейротрофинов, в частности ФРН, в месте воспаления приводит к продолжительной сенситизации ноцицепторов. После связывания с рецепторами тирозинкиназы ФРН через окончания ноцицепторов попадает внутрь тела клетки, приводя к изменению генома и развитию длительной гипервозбудимости. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО α, ИЛ1 и 6, в результате связывания с мембраной ноцицепторов, провоцируют возникновение длительной сенситизации [11].

**Центральная сенситизация.** Всплеск активности периферических ноцицепторов, вызванный травмой или повреждением, провоцирует повышенную возбудимость центральных нейронов. Изменяется сила синаптических связей между ноцицепторами и нейронами задних рогов спинного мозга, появляется так называемая стимул-зависимая синаптическая пластичность, или центральная сенситизация. Центральная сенситизация – это повышение возбудимости нейронов в ЦНС, в первую очередь в задних рогах спинного мозга, вследствие которого «нормальные» по интенсивности стимулы начинают продуцировать аномальный ответ [8].

Феномен центральной сенситизации, впервые описанный более 30 лет назад в виде центрального компонента гиперчувствительности к боли, вызванной повреждением, сегодня рассматривается гораздо шире. Прежде всего, обратимая центральная сенситизация может быть компонентом физиологических антиноцицептивных реакций, поддерживая защитную реакцию гиперчувствительности к боли. Считается доказанным наличие данного механизма при болевых синдромах, связанных с заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы, т. е. при невропатической боли. Все больше данных накапливается о роли центральной сенситизации в поддержании и модуляции хронической ноцицептивной боли при таких заболеваниях, как остеоартроз, ревматоидный артрит и хроническая неспеци-



**Рис. 2.** Наиболее важные медиаторы, участвующие в реализации центральной сенситизации, и роль ЦОГ2-ингибирования (адаптировано из [7].  
CaMKII – кальмодулин-зависимая протеинкиназа; NK1 – рецепторы нейрокинаина 1; Kv – калиевые каналы; Trk – рецептор тирозинкиназы

фическая боль в спине, при этом обсуждается ведущая роль данного механизма в более поздних стадиях развития этих заболеваний. Предположение о ведущей роли центральной сенситизации при указанных состояниях позволяет более четко объяснить существующую нередко диссоциацию между степенью повреждения тканей и структур и интенсивностью боли и зоной ее распространения. Предполагается, что центральная сенситизация является одним из ключевых механизмов, обеспечивающих существование дисфункциональных болевых синдромов, таких как фибромиалгия, синдром раздраженного кишечника, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, хроническая тазовая боль и др. Характерно, что при этих состояниях центральная сенситизация существует изолированно, не поддерживается четко выявленной и локализованной периферической ноцицептивной стимуляцией, а ее возникновение вторично по отношению к дисфункции нисходящих ингибиторных систем. И наконец, центральная сенситизация наряду с недостаточностью нисходящих ингибиторных антиноцицептивных влияний рассматривается в качестве одного из важнейших механизмов формирования хронической боли в целом<sup>1</sup> [7–11].

Клинически центральная сенситизация проявляется в виде усиления первичной гипералгезии и аллодинии, появления зон вторичной гипералгезии, распространяющихся гораздо шире зон первичного поражения, развитием холодовой и механической гипералгезии, обусловленной феноменом «разрастания» (sprouting) терминалей А-волокон в задних рогах спинного мозга. Кроме того, характерно сенсорное последствие, т. е. сохранение болезненных ощущений после прекращения стимула и временная суммация (при нанесении серии болевых стимулов одинаковой интенсивности последние по времени стимулы воспринимаются как более интенсивные).

<sup>1</sup>Для упрощения в настоящей публикации под феноменом центральной сенситизации подразумевается именно его первоначальное значение – стимул-зависимая центральная сенситизация.

В основе центральной сенситизации лежит усиление активации рецепторов глутамата [7, 12] (рис. 2).

Установлено, что основным нейротрансмиттером ноцицептивных систем задних рогов спинного мозга является аминокислота глутамат, молекула которой может связываться с несколькими различными классами рецепторов. На постсинаптической мембране чувствительных нейронов существует три типа глутаматных рецепторов. В восприятие острой боли наиболее вовлечены AMPA-рецепторы (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic-acid). В случае острой боли взаимодействие глутамата с AMPA-рецепторами ведет к деполяризации мембран нейронов задних рогов спинного мозга и формированию потенциала действия в случае превышения порога возбуждения [7, 8].

При длительной, повторяющейся болевой стимуляции, обеспечивающей постоянное и значительное присутствие глутамата в пресинаптическом пространстве, в постсинаптической мембране происходит активация других типов рецепторов, NMDA-рецепторов (N-methyl-D-aspartate) и метаботропных рецепторов глутамата, что происходит путем вытеснения ионов магния, закрывающих их натриевые и кальциевые каналы. Активация NMDA- и метаботропных рецепторов вызывает резкое повышение уровня кальция, который в свою очередь, активирует несколько типов кальций-зависимых киназ, известных благодаря своей роли в усилении центральной сенситизации, таких как кальмодулинкиназа, протеинкиназа С, ЦОГ2 и NO-синтаза. Их производные, ПГЕ<sub>2</sub> и оксид азота, усиливают ноцицептивную трансмиссию и поддерживают центральную сенситизацию посредством усиления выброса глутамата, субстанции Р и кальцитонин-ген-связанного белка (кокальцигенин). Два последних вещества играют роль сотранмиттера наравне с глутаматом в спинальных ноцицептивных нейронах. Параллельно они активируют микроглию и астроциты, способствуя выбросу последними цитокинов и нейротрофинов, например нейротрофического фактора мозга (BDNF), отвечающих за поддержание нейронов в состоянии гипервозбудимости и таким образом способствуя переходу острой боли в хроническую [7, 8, 10, 11].

Центральная сенситизация условно подразделяется на две фазы, аналогично периферической сенситизации: раннюю фазу немедленного ответа, она кратковременная и транзиторная (трансляция); позднюю фазу с медленным началом, эта фаза более длительная (транскрипция). В фазе транскрипции на спинальном уровне синтезируются эндогенные опиоиды и ЦОГ2, что принципиально важно с позиций рассмотрения механизма ЦОГ2-ингибирования в профилактике хронической боли [10].

**Центральная дезингибиция.** Этот процесс также играет важную роль в ноцицепции и развитии хронической боли, обеспечивая усиление или ослабление контроля

над болью. Импульсы, передающиеся от околоводопроводного ядра шва и ядра ретикулярной формации ствола головного мозга по ретикулоспинальному и рафеспинальному пути, обеспечивают контроль гипервозбужденных нейронов задних рогов. Антиноцицептивные системы (серотонин-норадренергическая и опиоидная) в случае необходимости обеспечивают выделение серотонина, норадреналина и эндогенных опиоидов, способных регулировать уровень возбуждающего нейротрансмиттера глутамата. С позиции рассмотрения центральных механизмов ЦОГ2-ингибирования важно понимать, что индукция ПГ протеинкиназы А и процесс фосфорилирования глициновых рецепторов приводят к подавлению нисходящих антиноцицептивных систем, что ускоряет процесс трансмиссии в ЦНС [10, 13].

**Возможная роль ЦОГ2-ингибирования в предотвращении перехода острой боли в хроническую.** Исходя из описанных выше теоретических предпосылок, ЦОГ2-ингибирование, т. е. применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для предотвращения хронизации боли может осуществляться на разных уровнях нервной системы и подразумевать воздействие на различные механизмы хронизации боли.

Сегодня ЦОГ2-ингибирование на периферическом уровне достаточно хорошо и полно описано. Этот процесс обусловлен блокадой ЦОГ2, уменьшением синтеза ПГ, угнетением периферической сенситизации и как следствие — обратной инволюции центральных механизмов поддержания боли. Вместе с тем НПВП, скорее всего, не влияют на активацию нейротрофинов, периферическую активацию которых все чаще связывают с хронизацией боли, а также с болевым синдромом, обусловленным психологическими факторами и эмоциональным стрессом [6, 14].

За последние десятилетия представления о механизмах спинального ингибирования ЦОГ2 претерпели значительные изменения. Первоначально на экспериментальных животных моделях было показано усиление выработки ПГ на спинальном уровне в ответ на боль и периферическое воспаление [15, 16]. Далее было продемонстрировано обусловленное болью усиление выработки ЦОГ1 в ганглиях дорзальных корешков, а ЦОГ1 и ЦОГ2 в заднем роге спинного мозга [16, 17]. Затем, с помощью интратекального введения ряда НПВП, как селективных, так и неселективных<sup>2</sup>, таких как диклофенак, индометацин, мелоксикам, целекоксиб, была показана роль ЦОГ2-ингибирования в подавлении синтеза ПГ клетками спинного мозга. При интратекальном введении животным таких НПВП, как индометацин, диклофенак, кеторолак, отмечена их эффективность в отношении механической гипералгезии и временной суммации, что позволило предположить модулирующее действие этих препаратов в отношении центральной сенситизации и нейрональной пластичности [15, 16, 18, 19]. У животных НПВП уменьшали гипералгезию, вызванную введением АМРА, NMDA и субстанции Р, что позволило теоретически обсуждать роль НПВП в блокировании процесса перехода острой боли в хроническую [18]. Несколько инте-

ресных фактов недавно получено в отношении селективных ингибиторов ЦОГ2 также во время исследования на модели периферического воспаления у животных. Было показано, что только селективные ЦОГ2-ингибиторы, но не традиционные НПВП, блокируют выработку ПГ на более поздних, стабильных стадиях гипервозбудимости спинальных нейронов, через несколько часов после развития воспаления. При этом в самом начале экспериментального воспаления обе группы препаратов в равной степени влияют на подавление выработки ПГ. В этом же исследовании было доказано, что только коксибы повышают сниженный уровень эндогенных каннабиноидов в гипервозбужденных спинальных нейронах. В результате исследований на животных были созданы теоретические предпосылки для обсуждения центрального механизма действия НПВП, особенно высокоселективных ЦОГ2-ингибиторов [20].

Однако как селективные, так и неселективные НПВП оказались неэффективными в отношении подавления сигнал-зависимой центральной сенситизации в исследованиях у здоровых добровольцев, вследствие чего был сделан вывод о том, что действие НПВП на этот механизм является опосредованным и реализуется через ингибирование периферической сенситизации [21–24]. В то же время было проведено несколько фармакокинетических исследований, в которых на примере ряда НПВП, в основном коксибов, показана способность препаратов этой группы проникать через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в цереброспинальной жидкости в концентрациях, теоретически достаточных для проявления свойственного им ЦОГ2-ингибирующего эффекта [25–29].

В 2016 г. опубликованы результаты одного из первых на сегодняшний день клинических исследований влияния коксибов на центральные механизмы возникновения и поддержания боли. Исследовался высокоселективный ингибитор ЦОГ2 эторикокиб<sup>3</sup>, который имеет доказанную эффективность и безопасность, подтвержденную в ряде рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с болью в нижней части спины, ревматоидным артритом и остеоартрозом. Кроме того, показана эффективность эторикокиба в пре- и постоперационной аналгезии при эндопротезировании суставов.

В данном плацебоконтролируемом исследовании оценивали влияние 4-недельного приема эторикокиба в дозе 60 мг у пациентов с остеоартрозом как на периферические механизмы развития боли и воспаления, так и на центральную сенситизацию. В качестве маркера периферической сенситизации использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ, интенсивность боли) и алгометрию (механическое давление в нескольких определенных точках в области коленного сустава). Центральная сенситизация оценивалась с помощью ряда параметров количественного сенсорного тестирования (временная суммация, зоны гипералгезии при давлении). Оказалось, что по сравнению с плацебо эторикокиб оказывает ингибирующее влияние на периферическом уровне (повышение порога восприятия боли) и модулирующее влияние на центральную сенситизацию в виде усиления временной суммации и уменьшения зон гипералгезии.

Принципиально, что данные находки коррелировали с уменьшением интенсивности боли и клиническим улучшением функции. Было высказано предположение, что

<sup>2</sup>В данной статье термин «селективные» («высокоселективные») НПВП применялся только по отношению к коксибам.

<sup>3</sup>В России препарат зарегистрирован под торговым наименованием «Аркоксиа».

часть анальгетического эффекта эторикоксиба реализуется через центральные механизмы модуляции боли. В контексте полученных в описанном исследовании результатов представляются интересными данные предыдущего испытания эторикоксиба, когда препарат назначали пациентам с остеоартрозом и ревматоидным артритом, нечувствительным к приему ряда других НПВП, как высокоселективных, так и неселективных. При этом на фоне 4-недельного приема эторикоксиба более 50% больных отметили значимую эффективность препарата, оцененную по степени снижения интенсивности боли по ВАШ. Вполне вероятно, что полученный высокий результат у рефрактерных к терапии НПВП больных может отражать дополнительное терапев-

тическое преимущество эторикоксиба в виде его влияния на процессы центральной сенситизации.

Полученные в исследовании эторикоксиба результаты, хотя и нуждаются в дополнительном подтверждении в более масштабных исследованиях, тем не менее, открывают новые перспективы применения ЦОГ2-селективных НПВП в рамках механизм-обоснованной терапии. Например, эторикоксиб может стать препаратом выбора у пациентов с острой болью и высоким риском ее хронизации как средство, не только эффективно купирующее острую боль и восстановление, но и высоковероятно модулирующее один из ключевых механизмов перехода острой боли в хроническую — центральную сенситизацию.

## ЛИТЕРАТУРА

- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
- Яхно НН, Кукушкин МЛ, Чурюканов МВ, Сыровегин АВ. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. *Российский журнал боли*. 2012;(3):10–4. [Yakhno NN, Kukushkin ML, Churyukanov MV, Syrovegin AV. The results of an open multicenter study «MERIDIAN» on the assessment of the prevalence of pain syndromes in the outpatient clinic and therapeutic preferences of doctors. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2012;(3):10–4. (In Russ.)].
- Jackson T, Thomas S, Stabile V, et al. Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015 Apr 27;385 Suppl 2:S10. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60805-4. Epub 2015 Apr 26.
- Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary Chronic Pain Management: Past, Present, and Future. *Am Psychol*. 2014 Feb-Mar;69(2):119–30. doi: 10.1037/a0035514.
- Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, et al. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull*. 2007 Jul;133(4):581–624.
- Данилов АВ. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. Москва: АММ ПРЕСС; 2012. 292 с. [Danilov AV. *Upravlenie bol'yu*. *Biopsikhosotsial'nyi podkhod* [The management of pain. Biopsychosocial approach]. Moscow: АММ ПРЕСС; 2012. 292 p.]
- Toth C. Peripheral and Central sensitization. In: Toth C, Moulin DE, editors. *Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding*. Cambridge University Press; 2013. P. 51–64.
- Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep;10(9):895–926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012.
- Кукушкин МЛ, Подчуфарова ЕВ, Яхно НН. Физиология и патофизиология боли. В кн.: Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. *Боль (практическое руководство для врачей)*. Москва: Издательство РАМН; 2011. С.12–30. [Kukushkin ML, Podchufarova EV, Yakhno NN. Physiology and pathophysiology of pain. In: Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guide for physicians)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2011. P.12–30.]
- Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2–15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030. Epub 2010 Oct 18.
- Handwerker H. Peripheral and central sensitization as risk factors of low back pain. In: Hasenbring MI, Rusu AC, Turk DC, editors. *From Acute to Chronic Back Pain: Risk Factors, Mechanisms and Clinical Implications*. Oxford: Oxford University Press; 2012. P. 287–310.
- Arendt-Nielsen L. Central sensitization in humans: assessment and pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:79–102. doi: 10.1007/978-3-662-46450-2\_5.
- Данилов АВ, Давыдов ОС. Биологические и патологические аспекты боли. В кн.: *Нейропатическая боль*. Москва: Боргес; 2007. С. 56–69. [Danilov AV, Davydov OS. Biological and pathological aspects of pain. In: *Neiropaticheskaya bol'* [Neuropathic pain]. Moscow: Borges; 2007. P. 56–69.]
- Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. 168 с. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB, et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov*. *Klinicheskie rekomendatsii* [The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines]. Moscow: IMA-PRESS; 2009. 168 p.]
- Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*. 2001 Mar 22;410(6827):471–5.
- Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord. *Prog Neurobiol*. 2001 Jul;64(4):327–63.
- Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science*. 1992 Aug 28;257(5074):1276–9.
- Yamamoto T, Sakashita Y. COX-2 inhibitor prevents the development of hyperalgesia induced by intrathecal NMDA or AMPA. *Neuroreport*. 1998 Dec 1;9(17):3869–73.
- Euchenhofer C, Maihofner C, Brune K, et al. Differential effect of selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor NS 398 and diclofenac on formalin-induced nociception in the rat. *Neurosci Lett*. 1998 May 22;248(1):25–8.
- Telleria-Diaz A, Schmidt M, Kreuzsch S, et al. Spinal antinociceptive effects of cyclooxygenase inhibition during inflammation: Involvement of prostaglandins and endocannabinoids. *Pain*. 2010 Jan;148(1):26–35.
- Burns D, Hill L, Essandoh M, et al. Effect of valdecoxib pretreatment on pain and secondary hyperalgesia: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *BMC Anesthesiol*. 2006 Mar 10;6:3.
- Willert RP, Delaney C, Hobson AR, et al. Constitutive cyclooxygenase-2 does not contribute to the development of human visceral pain hypersensitivity. *Eur J Pain*. 2006 Aug;10(6):487–94. Epub 2005 Aug 24.
- Martin F, Fletcher D, Chauvin M, Bouhassira D. Constitutive cyclooxygenase-2 is involved in central nociceptive processes in humans. *Anesthesiology*. 2007 May;106(5):1013–8.
- Syha T, Anzenhofer S, Lehr S, et al. Rofecoxib attenuates both primary and secondary inflammatory hyperalgesia: a randomized, double blinded, placebo controlled crossover trial in the UV-B pain model. *Pain*. 2005 Feb;113(3):316–22.
- Renner B, Zacher J, Buvanendran A, et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients fol-

- lowing hip surgery – a pilot study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2010 Feb;381(2):127-36.
26. Dembo G, Park SB, Kharasch ED. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiology.* 2005 Feb;102(2):409-15.
27. Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 Inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2016 Mar 22. [Epub ahead of print].
28. Croom KF, Siddiqui MA. Etoricoxib: a review of its use in the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and acute gouty arthritis. *Drugs.* 2009 Jul 30;69(11):1513-32.
29. Lin HY, Cheng TT, Wang JH, et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis.* 2010 May;13(2):144-50.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.