

УДК 616.8-009.7

Романенко В.І.

Медичний центр «Віта Медікал», м. Київ, Україна

## Оцінка аналгетичної активності еторикоксибу та лорноксикаму та їх впливу на центральну сенситизацію при хронічному болі в нижній частині спини

**Резюме. Актуальність.** Хронічний біль у нижній частині спини є серйозною проблемою охорони здоров'я у світі. Феномени периферичної та центральної сенситизації відіграють важливу роль у переході гострого болю в хронічний, а також у підтримці хронічного болю. Одним із низхідних інгібуючих механізмів, який модулює сприйняття болю, є умовна його модуляція. Активація цього механізму зменшує нейрональну активність на рівні задніх рогів спинного мозку, що призводить до зменшення больових відчуттів і пригнічення гіпералгезії. Для патогенетичної терапії хронічного болю в нижній частині спини рекомендовані препарати з груп антидепресантів і антиконвульсантів, але на практиці частіше використовують препарати з групи нестероїдних протизапальних засобів. **Мета дослідження:** оцінити аналгетичну активність еторикоксибу та лорноксикаму та їх вплив на центральну сенситизацію при хронічному болі в нижній частині спини. **Матеріали та методи.** У дослідження увійшло 60 чоловіків та жінок з хронічним болем у нижній частині спини. Пацієнти були випадковим чином розподілені на 2 рівні групи: 1-ша група — особи, які приймали еторикоксиб у дозі 90 мг перорально один раз на добу протягом 21 дня; 2-га група — пацієнти, які приймали лорноксикам у дозі 8 мг перорально двічі на добу протягом 21 дня. Усі пацієнти були обстежені неврологом, застосовували опитувальник rainDETECT та опитувальник з центральної сенситизації, проводили кількісне сенсорне тестування з визначенням порогу болю та проведенням тесту умовної модуляції болю. **Результати.** Еторикоксиб і лорноксикам продемонстрували вірогідне зниження болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), але вираженість динаміки в групі еторикоксибу була більшою: 7,47 бала у 1-шу добу і 3,73 бала у 21-шу добу, тоді як у групі лорноксикаму динаміка відповідала 6,80 і 5,10 бала. У групі еторикоксибу на 21-шу добу лікування кількість пацієнтів з алодинією зменшилась порівняно з першою добою з 18 до 4 осіб, а в групі лорноксикаму — з 18 до 15. Динаміка площі зони алодинії: у групі еторикоксибу на 21-шу добу площа алодинії зменшилась порівняно з першою добою з 15,11 до 6 см<sup>2</sup>, а в групі лорноксикаму — з 17,5 до 9,4 см<sup>2</sup>. Динаміка показників за опитувальником центральної сенситизації на 21-шу добу: у групі еторикоксибу ці зміни були більш виражені — зниження з 54,13 до 33,67 бала, що відповідало легкому ступеню вираженості центральної сенситизації, тоді як у групі лорноксикаму показники знизались до помірному рівню — з 54,80 до 46,00 бала. Невропатичні прояви за опитувальником rainDETECT у групі еторикоксибу статистично вірогідно знижувались протягом усього періоду лікування, досягнувши майже двократного зменшення на 21-шу добу (з 12,40 у першу добу до 6,67), тоді як у групі лорноксикаму вірогідне покращення спостерігалось на 7-му добу лікування, а в подальшому, на 14-ту й 21-шу добу, результати майже повернулись до попереднього рівня. На 14-ту добу терапії еторикоксибом поріг болю в ділянці нігтя після тесту умовної модуляції болю був вірогідно вищим, ніж до тесту, що на 21-шу добу відзначалося вже в ділянці нігтя та спини, чого не спостерігалось у групі лорноксикаму. **Висновки.** Еторикоксиб і лорноксикам продемонстрували різний ступінь впливу на зниження інтенсивності болю та прояви центральної сенситизації. Еторикоксиб продемонстрував більш виражене зниження болю за ВАШ, зменшення алодинії та бала за опитувальником центральної сенситизації на 21-шу добу лікування порівняно з початковим рівнем. Додатково на фоні застосування еторикоксибу спостерігалось зменшення невропатичних проявів за опитувальником rainDETECT, а також збільшення порогів болю до та після тесту умовної модуляції болю.

**Ключові слова:** хронічний біль у нижній частині спини; центральна сенситизація; алометрія; поріг болю; умовна модуляція болю

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Романенко Володимир Ігорович, кандидат медичних наук, консультант з неврології Медичного центру «Віта Медікал». А/с 60, Київ, 04212, Україна. e-mail: vladimir.romanenko@pain.in.ua

For correspondence: Volodymyr Romanenko, MD, PhD, Consultant in neurology at Medical center "Vita Medical", PO box 60, Kyiv, 04212, Ukraine; e-mail: vladimir.romanenko@pain.in.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

## Вступ

Хронічний біль у нижній частині спини є серйозною проблемою охорони здоров'я у світі [1]. Від 85 до 90 % пацієнтів з хронічним болем у нижній частині спини класифікуються як неспецифічні, що вказує на неможливість визначення конкретної першопричини болю [2]. Результати візуалізації поперекового відділу хребта погано корелюють з тяжкістю болю й порушенням функцій, що часто призводить до нецільових методів лікування з незадовільними результатами в цій когорті пацієнтів [3]. Ця когорта досить неоднорідна й включає кілька підгруп, що представляють різні та/або співіснуючі базові механізми [4].

Феномени периферичної та центральної сенситизації відіграють важливу роль у переході гострого болю в хронічний, а також у підтримці хронічного болю [5]. Підвищена збудливість центральної нервової системи є одним з найважливіших феноменів, які спостерігаються в людей з хронічним болем у спині й іншими хронічними больовими станами [6, 7]. Одним із низхідних інгібуючих механізмів, який модулює сприйняття болю у тварин, є дифузний гальмівний контроль больової аферентації (diffuse noxious inhibitory controls), а в людей — умовна модуляція болю (conditioned pain modulation) [8, 9]. Активація системи умовної модуляції болю зменшує нейрональну активність на рівні задніх рогів спинного мозку, що призводить до зменшення больових відчуттів та пригнічення гіпералгезії [10].

Часто феномени центральної сенситизації клінічно проявляються наявністю зон алодинії та гіпералгезії, невропатичними дескрипторами болю та тривалим больовим синдромом високої інтенсивності [11, 12]. Для патогенетичної терапії хронічного болю в нижній частині спини рекомендовані препарати з груп антидепресантів і антиконвульсантів, але на практиці частіше використовують препарати з групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [13]. Традиційно вважається, що НПЗЗ впливають лише на периферичні механізми болю й запалення, усуваючи таким чином прояви периферичної сенситизації. У 2016 році вперше було показано, що один з представників групи НПЗЗ — високоселективний інгібітор ЦОГ-2 еторикоксид ефективно усуває як периферичну, так і центральну сенситизацію при остеоартриті колінного суглоба. При цьому вплив на периферичну й центральну сенситизацію оцінювали, зокрема, за допомогою кількісного сенсорного тестування (рівні больових порогів), тесту умовної модуляції болю, опитувальника painDETECT та ін. Зокрема, було показано, що 4-тижневе застосування еторикоксибу в дозі 60 мг/д у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба вірогідно зменшувало як локальну (периферичну), так і розширену (центральну) сенситизацію, а також ефект часової сумачі болю, що також є ознакою зменшення центральної сенситизації. Це супроводжувалося поліпшенням клінічних показників, причому клінічне поліпшення було сильніше у пацієнтів з більш вираженими ознаками центральної сенситизації, що не є типовим для традиційних НПЗЗ [14].

В іншому дослідженні оцінювали вплив 14-добового застосування еторикоксибу 60 мг/д на рівень болю при остеоартриті колінного суглоба, зокрема вплив на холодову та розширену механічну гіпералгезію. У цьому дослідженні для оцінки впливу на центральну сенситизацію (яка зумовлює, зокрема, й невропатичні прояви болю) використовували кількісне сенсорне тестування (оцінка рівнів больових порогів), опитувальник painDETECT та опитувальник з якісної оцінки болю (PQAS). Було показано, що еторикоксид вірогідно зменшував інтенсивність та якісний рівень суглобового болю та зменшував, на додаток до локальної, розширену гіпералгезію [15].

З огляду на те, що при хронічному болі в нижній частині спини центральна сенситизація є одним з базових механізмів, а також на велику частоту застосування НПЗЗ, є потреба у вивченні впливу препаратів цієї групи на центральну сенситизацію при хронічному болі в нижній частині спини.

**Мета дослідження:** оцінити анальгетичну активність еторикоксибу та лорноксикаму та їх вплив на центральну сенситизацію при хронічному болі в нижній частині спини.

## Матеріали та методи

У дослідження увійшло 60 пацієнтів з хронічним болем у нижній частині спини. Пацієнти були випадковим чином розподілені на 2 групи: 1-ша група (30 осіб) — особи, які приймали еторикоксид у дозі 90 мг перорально один раз на добу протягом 21 доби; 2-га група (30 осіб) — хворі, які приймали лорноксикам у дозі 8 мг перорально двічі на добу протягом 21 доби.

Кожен пацієнт був поінформований про мету прийому препарату, можливі побічні ефекти терапії та підписав інформовану згоду. Усі пацієнти були обстежені й лікувались амбулаторно. Обстеження починалося з клініко-неврологічного огляду, за результатами якого проводився відбір пацієнтів згідно з критеріями включення і виключення.

### Критерії включення:

- вік пацієнтів від 18 до 65 років;
- наявність хронічного болю у нижній частині спини неспецифічної етіології;
- тривалість захворювання  $\geq 3$  міс.;
- інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)  $\geq 4$  бали;
- наявність проявів центральної сенситизації (бал за опитувальником центральної сенситизації  $\geq 40$ , або наявність зони алодинії, або позитивний тест умовної модуляції болю).

### Критерії виключення:

- ішемічна хвороба серця;
- порушення ритму і провідності, небезпечні для життя;
- стійка, з високими цифрами, артеріальна гіпертензія;
- перенесений менше ніж 1 рік тому інфаркт міокарда;
- серцева недостатність 2–3-го ступеня;

- ниркова недостатність;
- виразкова хвороба шлунка в анамнезі;
- цукровий діабет (декомпенсація або нестабільний перебіг);
- злоякісні новоутворення і хвороби крові;
- вагітність і годування груддю.

Кожен пацієнт проходив обстеження за єдиною схемою. Неврологічне обстеження включало детальне сенсорне тестування з метою виявлення зон алодинії. У випадку виявлення зон алодинії проводилося вимірювання їх площі в квадратних сантиметрах. Інтенсивність болю визначалася в балах за ВАШ.

Для визначення наявності невропатичного компонента болю застосовували опитувальник painDETECT, який було розроблено спеціально для визначення невропатичного компонента при хронічному болю в нижній частині спини. Опитувальник складається з семи запитань, що стосуються якісних характеристик невропатичних симптомів болю, які оцінюються за п'ятибальною шкалою. Також опитувальник включає визначення характерного патерну болю й наявності іррадіації болю, яка сама по собі є дуже явною невропатичною ознакою. Максимальна кількість балів, можлива за опитувальником, — 38. Результат від 0 до 12 балів свідчить про малу (< 15 %) імовірність невропатичного компонента, значення від 13 до 18 балів є невизначеним, однак не виключає наявності невропатичного компонента болю. Результат від 19 до 38 балів є позитивним і свідчить про високу (> 90 %) імовірність наявності невропатичного компонента болю.

Для визначення наявності ознак центральної сенситизації використовувався опитувальник з центральної сенситизації, який складається з двох частин. Частина А включає 25 запитань, пов'язаних з клінічними проявами центральної сенситизації. На кожне запитання можна дати 1 з 5 варіантів відповідей за шкалою Лікєрта: ніколи (0 балів), рідко (1 бал), іноді (2 бали), часто (3 бали) або завжди (4 бали). Центральна сенситизація вважається вираженою при результаті 40 балів і більше [16]. Частина В опитувальника не враховується при підрахунку балів, проте в ній пацієнт може вказати, чи встановлювалися йому раніше діагнози (фіброміалгія, синдром хронічної втоми, дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, синдром подразненої кишки, мігрень чи головний біль напруження, множинна хімічна чутливість чи синдром неспокійних ніг), які так чи інакше пов'язані з явищами центральної сенситизації.

Для кількісного визначення порогу болю проводили кількісне сенсорне тестування, яке складалось з вимірювання порогу болю та проведення тесту умовної модуляції.

Вимірювання порогу болю (алгометрія) проводили за допомогою цифрового алгометра в двох анатомічних ділянках: 1 — ніготь великого пальця домінуючої руки пацієнта; 2 — середня лінія нижньої частини спини в проміжку між п'ятим поперековим ( $L_5$ ) і першим крижовим хребцем ( $S_1$ ). Алгометр має круглу насадку з наконечником площею  $1 \text{ см}^2$ , який розміщується перпендикулярно в кожній ділянці тіла. Тиск наноситься з

кроком  $0,5 \text{ кг}$  у секунду. Пацієнти інструктуються так, що вони вказують момент, коли відчуття тиску стає болючим. У момент, коли пацієнт говорить про те, що став відчувати біль, дослідник негайно прибирає алгометр і фіксує ступінь тиску ( $\text{кг}/\text{см}^2$ ), який викликав відчуття болю. Перед фактичним проведенням тестування проводиться ознайомлення пацієнта з процедурою тесту на домінуючій руці. Протягом виконання тесту проводиться 3 вимірювання порогу болю на кожній ділянці тіла з 30-секундним інтервалом відпочинку. Усереднений результат 3 вимірювань записується й використовується в подальшому для аналізу даних.

Тест умовної модуляції болю (ТУМБ) використовувався для оцінки функціонального стану низхідних гальмівних шляхів. Даний тест оцінює, чи змінюється больова чутливість основної ділянки тіла, що становить інтерес, при нанесенні спеціального больового стимулу на віддаленій ділянці тіла. У здорових осіб відповідь на спеціальний больовий подразник викликає нормальну нейрофізіологічну відповідь — вивільнення ендогенних опіоїдів і активацію низхідної аналгетичної системи, що призводить до зниження больової чутливості (підвищення больового порогу). У цьому дослідженні спеціальний больовий стимул створювався за допомогою сильної механічної компресії плеча домінуючої руки манжетою тонометра шириною  $12 \text{ см}$ , що викликало тимчасовий ішемічний біль. Манжета накачувалася до  $260 \text{ мм рт.ст.}$ , після чого пацієнту було потрібно піднімати гантель вагою  $1 \text{ кг}$  для жінок і  $2 \text{ кг}$  — для чоловіків шляхом згинання — розгинання недомінуючої руки в зап'ястку до тих пір, поки учасник або не виконає 45 підйомів або не повідомить про інтенсивність болю в руці  $\geq 7$  балів за ВАШ. Як тільки учасник виконав вправу з підняттям важких предметів, повторно оцінювали поріг болю на нігті великого пальця домінуючої руки і в ділянці нижньої частини спини (по середній лінії між хребцями  $L_5$  і  $S_1$ ). Вимірювання порогу болю проводили повторно 3 рази з інтервалом 30 секунд, після чого значення порога болю усереднювалося. Відмінності між значеннями порогу болю до й після тесту умовної модуляції болю використовувались для аналізу даних. Тест умовної модуляції болю є перевіреним методом для визначення наявності центральної сенситизації у пацієнтів з хронічним болем у нижній частині спини [17].

Обстеження пацієнтів проводилося в першу добу, через 7, 14 та через 21 добу від початку лікування. Деталі дизайну дослідження наведені в табл. 1.

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою комп'ютерної програми SPSS 17. Нормальність розподілу даних кількісного типу визначали за допомогою критерію Шапіро — Вілка. Кількісні дані описували середнім значенням і стандартним відхиленням, для їх визначення використовувалася програма описової статистики. Якісні змінні описувалися частотою та відсотком представленості. Вірогідність відмінностей між вибірками з нормальним розподілом визначали за допомогою критерію Ст'юдента для незалежних вибірок, для вибірок з ненормальним

розподілом використовувався непараметричний критерій Манна — Уїтні для незалежних вибірок. Для порівняння даних пов'язаних вибірок з нормальним розподілом використовували критерій Стюдента для пов'язаних вибірок, для вибірок з ненормальним розподілом використовували критерій Вілкоксона. Рівень статистичної вірогідності при всіх розрахунках був встановлений як  $p < 0,05$ .

## Результати

Середній вік пацієнтів у групі еторикоксибу становив  $48,60 \pm 6,90$  року, кількість чоловіків — 11 (36,7 %), кількість жінок — 19 (63,3 %). Середня інтенсивність болю за ВАШ становила  $7,47 \pm 1,82$  бала, що відповідало вираженому рівню болю. У 18 (60 %) пацієнтів були наявні ділянки алодинії — зони, нижній дотик до яких викликав відчуття болю. Площа цих ділянок коливалась від 4 до 20  $\text{cm}^2$ , середня площа становила  $15,11 \pm 8,65 \text{ cm}^2$ . Середній бал за опитувальником rainDETECT у групі становив  $12,40 \pm 4,54$  бала. Середній бал за опитувальником центральної сенситизації становив  $54,13 \pm 6,74$  бала, що відповідало вираженому рівню центральної сенситизації.

Середній вік пацієнтів у групі лорноксикаму становив  $52,23 \pm 7,27$  року, кількість чоловіків — 8 (26,67 %),

кількість жінок — 22 (73,33 %). Середня інтенсивність болю за ВАШ становила  $6,80 \pm 2,48$ , що відповідало вираженому рівню болю. У цій групі також були наявні зони алодинії, які відмічали 18 (60 %) пацієнтів. Площа ділянок алодинії коливалась від 10 до 30  $\text{cm}^2$ , середня площа становила  $15,50 \pm 9,86 \text{ cm}^2$ . Середній бал за опитувальником rainDETECT у групі становив  $13,90 \pm 5,75$  бала. Середній бал за опитувальником центральної сенситизації становив  $54,80 \pm 10,44$  бала, що також відповідало вираженому рівню центральної сенситизації.

При проведенні в першу добу кількісного сенсорного тестування (алгометрії) у групі еторикоксибу були отримані такі дані: до ТУМБ поріг болю в ділянці нігтя (ПБН) великого пальця домінантної верхньої кінцівки становив  $1,52 \pm 0,46 \text{ kg/cm}^2$ ; поріг болю по середній лінії нижньої частини спини (ПБС) в проміжку між п'ятим поперековим і першим крижовим хребцем —  $1,83 \pm 0,98 \text{ kg/cm}^2$ . Після ТУМБ ПБН зменшився і становив  $1,14 \pm 0,53 \text{ kg/cm}^2$ , ПБС також зменшився і становив  $1,21 \pm 0,40 \text{ kg/cm}^2$ .

У групі лорноксикаму в першу добу до ТУМБ ПБН становив  $1,30 \pm 0,25 \text{ kg/cm}^2$ , ПБС —  $1,31 \pm 0,50 \text{ kg/cm}^2$ . Після ТУМБ ПБН зменшився до  $1,08 \pm 0,19 \text{ kg/cm}^2$ , ПБС — до  $1,20 \pm 0,49 \text{ kg/cm}^2$ .

Таблиця 1. Дизайн дослідження

<p><b>Доба 1</b> Обстеження і розподіл пацієнтів у групі. Початок прийому препаратів</p>	<p><b>План обстеження</b> 1. Неврологічне обстеження з сенсорним тестуванням 2. Визначення інтенсивності болю за ВАШ 3. Опитувальник rainDETECT 4. Опитувальник з центральної сенситизації 5. Кількісне сенсорне тестування: 5.1. Алгометрія — визначення порогу болю 5.2. Тест умовної модуляції болю</p>
<p><b>Доба 7</b> Контрольне обстеження. Контроль переносимості лікування та побічних явищ</p>	<p><b>План обстеження</b> 1. Неврологічне обстеження з сенсорним тестуванням 2. Визначення інтенсивності болю за ВАШ 3. Опитувальник rainDETECT 4. Опитувальник з центральної сенситизації 5. Кількісне сенсорне тестування: 5.1. Алгометрія — визначення порогу болю 5.2. Тест умовної модуляції болю</p>
<p><b>Доба 14</b> Контрольне обстеження. Контроль переносимості лікування та побічних явищ</p>	<p><b>План обстеження</b> 1. Неврологічне обстеження з сенсорним тестуванням 2. Визначення інтенсивності болю за ВАШ 3. Опитувальник rainDETECT 4. Опитувальник з центральної сенситизації 5. Кількісне сенсорне тестування: 5.1. Алгометрія — визначення порогу болю 5.2. Тест умовної модуляції болю</p>
<p><b>Доба 21</b> Контрольне обстеження. Контроль переносимості лікування та побічних явищ</p>	<p><b>План обстеження</b> 1. Неврологічне обстеження з сенсорним тестуванням 2. Визначення інтенсивності болю за ВАШ 3. Опитувальник rainDETECT 4. Опитувальник з центральної сенситизації 5. Кількісне сенсорне тестування: 5.1. Алгометрія — визначення порогу болю 5.2. Тест умовної модуляції болю</p>

Таким чином, в обох групах у першу добу відмічались початково знижені пороги болю, які ще більше знижувались після ТУМБ.

Загалом групи лікування еторикоксибом і лорноксикамом були порівнянними і значно не відрізнялись за своїми характеристиками ( $p < 0,05$ ). Початкова характеристика груп пацієнтів наведена в табл. 2, дані кількісного сенсорного тестування — у табл. 3.

На 7-му добу від початку лікування у групі еторикоксибу відмічалось вірогідне ( $p < 0,05$ ) порівняно з початковим значенням зниження інтенсивності болю за ВАШ з  $7,47 \pm 1,82$  до  $6,60 \pm 1,31$  бала, яке було більш виражене на 14-ту добу —  $5,00 \pm 2,00$  бала та на 21-шу добу —  $3,73 \pm 1,81$  бала.

У групі лорноксикаму також відмічалось вірогідне ( $p < 0,05$ ) порівняно з початковим значенням зниження інтенсивності болю за ВАШ на 7-му добу від початку лікування з  $6,80 \pm 2,48$  до  $5,40 \pm 1,91$  бала, на 14-ту добу — до  $5,50 \pm 1,02$  бала, на 21-шу добу — до  $5,10 \pm 1,04$  бала. Динаміка показників інтенсивності болю за ВАШ в обох групах наведена на рис. 1.

Через 7 дів від початку лікування в групі еторикоксибу відмічалось зниження кількості пацієнтів з алодинією від 18 (60,0 %) до 16 (53,3 %), через 14 дів — вірогідне ( $p < 0,05$ ) порівняно з початковим значенням зниження до 6 (20,0 %), через 21 добу — вірогідне зниження до 4 (13,3 %) пацієнтів. Через 7 дів від початку лікування в групі лорноксикаму відмічалось вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження кількості пацієнтів з алодинією від 18 (60,0 %) до 15 (50,0 %). Через 14 дів їх кількість

вірогідно знизилась до 12 (40,0 %), проте через 21 добу — підвищилась до 15 (50,0 %) пацієнтів. Динаміка кількості пацієнтів з алодинією в обох групах наведена на рис. 2.

Через 7 дів від початку лікування в групі еторикоксибу відмічалось вірогідне ( $p < 0,05$ ) порівняно з початковим значенням зниження площі зони алодинії з  $15,11 \pm 8,65$  см<sup>2</sup> до  $11,38 \pm 6,20$  см<sup>2</sup>, через 14 дів — до  $9,00 \pm 6,00$  см<sup>2</sup>, через 21 добу — до  $6,00 \pm 2,04$  см<sup>2</sup>. У групі лорноксикаму через 7 дів відмічалось вірогідне ( $p < 0,05$ ) порівняно з початковим значенням зниження площі зони алодинії з  $17,50 \pm 9,86$  см<sup>2</sup> до  $12,00 \pm 6,63$  см<sup>2</sup>, через 14 дів — до  $11,75 \pm 6,64$  см<sup>2</sup>, через 21 добу — до  $9,40 \pm 4,78$  см<sup>2</sup>. Динаміка площі зони алодинії в обох групах наведена на рис. 3.

Через 7 дів від початку лікування у групі еторикоксибу відмічалось вірогідне ( $p < 0,05$ ) порівняно з початковим значенням зниження бала за опитувальником painDETECT з  $12,40 \pm 4,54$  до  $9,07 \pm 6,06$ , через 14 дів — до  $7,87 \pm 6,90$ , через 21 добу — до  $6,67 \pm 6,50$ . У групі лорноксикаму через 7 дів відмічалось вірогідне ( $p < 0,05$ ) порівняно з початковим значенням зниження бала за опитувальником painDETECT з  $13,90 \pm 5,75$  до  $11,00 \pm 2,76$ . Через 14 дів бал за опитувальником painDETECT підвищився до  $12,40 \pm 2,24$ , а через 21 добу — до  $12,50 \pm 5,08$ , що не мало вірогідної різниці з початковим значенням. Динаміка бала за опитувальником painDETECT в обох групах наведена на рис. 4.

У групі еторикоксибу відмічались вірогідні ( $p < 0,05$ ) порівняно з початковим значенням зміни в сторону

Таблиця 2. Початкова характеристика груп пацієнтів

Показники	Група лікування еторикоксибом	Група лікування лорноксикамом
Кількість чоловіків, n (%)	11 (36,7)	8 (26,7)
Кількість жінок, n (%)	19 (63,3)	22 (73,3)
Вік, років	$48,60 \pm 6,90$	$52,23 \pm 7,27$
Інтенсивність болю за ВАШ, бали	$7,47 \pm 1,82$	$6,80 \pm 2,48$
Кількість пацієнтів з алодинією, n (%)	18 (60,0)	18 (60,0)
Середня площа зон алодинії, см <sup>2</sup>	$15,11 \pm 8,65$	$17,50 \pm 9,86$
Середній бал за опитувальником painDETECT	$12,40 \pm 4,54$	$13,90 \pm 5,75$
Середній бал за опитувальником з центральної сенситизації	$54,13 \pm 6,74$	$54,80 \pm 10,44$

Таблиця 3. Дані кількісного сенсорного тестування в групах пацієнтів у першу добу

Показники	Група лікування еторикоксибом	Група лікування лорноксикамом
ПБН до ТУМБ, кг/см <sup>2</sup>	$1,52 \pm 0,46$	$1,30 \pm 0,25$
ПБН після ТУМБ, кг/см <sup>2</sup>	$1,14 \pm 0,53$	$1,07 \pm 0,19$
ПБС до ТУМБ, кг/см <sup>2</sup>	$1,83 \pm 0,98$	$1,31 \pm 0,50$
ПБС після ТУМБ, кг/см <sup>2</sup>	$1,21 \pm 0,40$	$1,20 \pm 0,49$

Примітки: ПБН — поріг болю в ділянці нігтя великого пальця домінантної руки; ПБС — поріг болю по середній лінії нижньої частини спини в проміжку між п'ятим поперековим і першим крижовим хребцем; ТУМБ — тест умовної модуляції болю.

зменшення кількості балів за опитувальником з центральної сенситизації з  $54,13 \pm 6,74$  бала до  $44,00 \pm 12,14$  бала через 7 діб від початку лікування. Через 14 діб відмічалось невелике підвищення до  $44,20 \pm 19,85$  бала, а через 21 добу — зниження до  $33,67 \pm 12,38$  бала. У групі лорноксикаму через 7 діб також відмічалось вірогідне ( $p < 0,05$ ) порівняно з початковим значенням зниження бала за опитувальником з центральної сенситизації з  $54,80 \pm 10,44$  бала до  $48,00 \pm 10,60$  бала, через 14 діб — до  $47,80 \pm 9,34$  бала, а через 21 добу — до  $46,00 \pm 14,55$  бала. Динаміка бала за опитувальником з центральної сенситизації в обох групах наведена на рис. 5.

На фоні лікування в обох групах відмічались зміни у ПБН та ПБС до та після ТУМБ. Так, через 7 діб від

початку лікування в групі еторикоксибу ПБН до ТУМБ становив  $1,34 \pm 0,54$  кг/см<sup>2</sup>, ПБС —  $1,99 \pm 1,02$  кг/см<sup>2</sup>; після ТУМБ ПБН становив  $1,36 \pm 0,52$  кг/см<sup>2</sup>, ПБС —  $1,87 \pm 0,91$  кг/см<sup>2</sup>. У групі еторикоксибу після ТУМБ показники ПБН на 14-ту та 21-шу добу від початку лікування і ПБС на 21-шу добу були вірогідно більші від аналогічних показників до ТУМБ. Так, через 14 діб від початку лікування ПБН до ТУМБ становив  $1,69 \pm 1,11$  кг/см<sup>2</sup>, ПБС —  $2,20 \pm 1,08$  кг/см<sup>2</sup>; після ТУМБ ПБН становив  $2,28 \pm 1,21$  кг/см<sup>2</sup>, ПБС —  $2,52 \pm 0,98$  кг/см<sup>2</sup>. Через 21 добу від початку лікування до ТУМБ ПБН становив  $2,02 \pm 1,33$  кг/см<sup>2</sup>, ПБС —  $2,22 \pm 1,06$  кг/см<sup>2</sup>; після ТУМБ ПБН становив  $2,64 \pm 1,47$  кг/см<sup>2</sup>, ПБС —  $2,94 \pm 1,25$  кг/см<sup>2</sup>. Динаміка

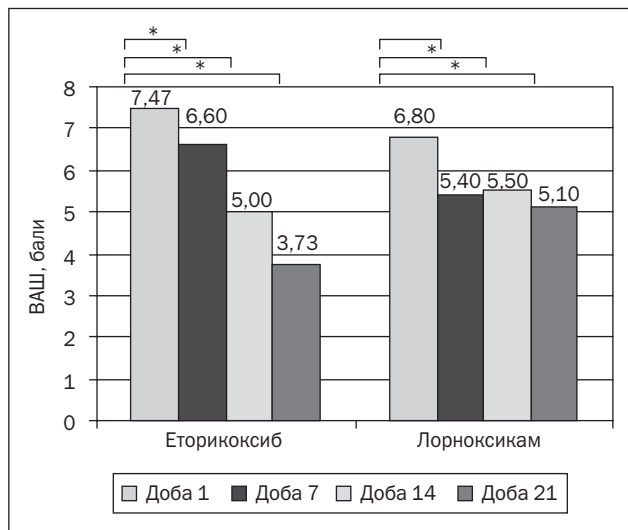


Рисунок 1. Динаміка показників інтенсивності болю за ВАШ у групах еторикоксибу та лорноксикаму

Примітка: \* — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними показниками.

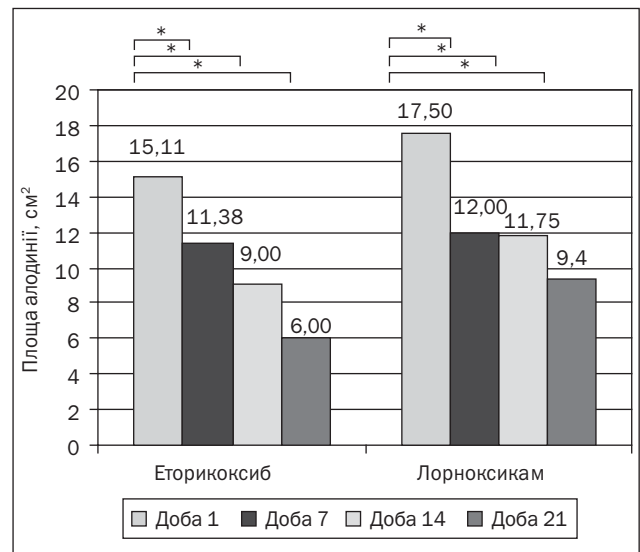


Рисунок 3. Динаміка площі зони алопеції в групах еторикоксибу та лорноксикаму

Примітка: \* — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними показниками.

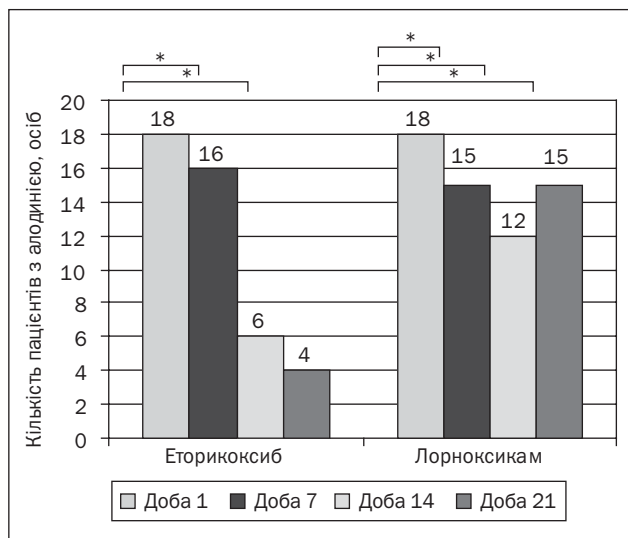


Рисунок 2. Динаміка кількості пацієнтів з алопецією в групах еторикоксибу та лорноксикаму

Примітка: \* — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними показниками.

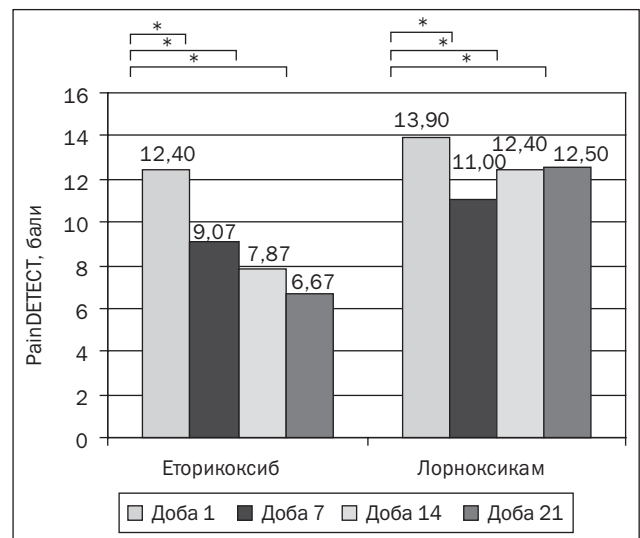


Рисунок 4. Динаміка бала за опитувальником painDETECT у групах еторикоксибу та лорноксикаму.

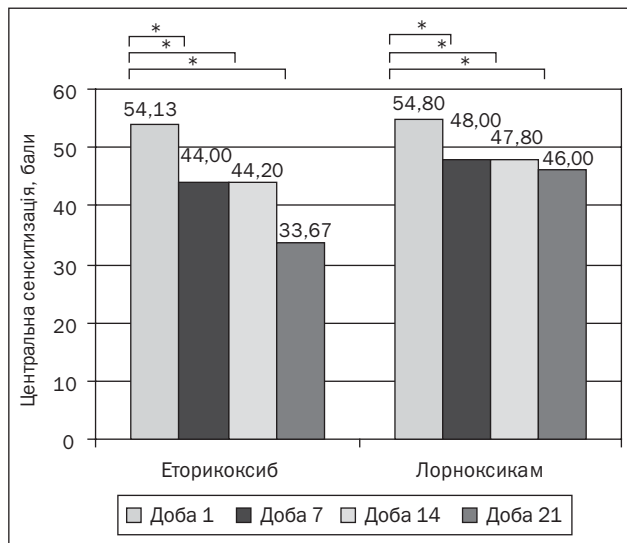
Примітка: \* — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними показниками.

показників ПБН до та після ТУМБ у групі еторикоксибу наведена на рис. 6, динаміка показників ПБС до та після ТУМБ у групі еторикоксибу наведена на рис. 7.

У групі лорноксикаму через 7 діб від початку лікування ПБН до ТУМБ становив  $1,65 \pm 0,38$  кг/см<sup>2</sup>, ПБС —  $1,72 \pm 0,732$  кг/см<sup>2</sup>; після ТУМБ ПБН становив  $1,44 \pm 0,39$  кг/см<sup>2</sup>, ПБС —  $1,64 \pm 0,63$  кг/см<sup>2</sup>. Через 14 діб від початку лікування ПБН до ТУМБ становив  $1,67 \pm 0,40$  кг/см<sup>2</sup>, ПБС —  $1,79 \pm 0,63$  кг/см<sup>2</sup>; після ТУМБ ПБН становив  $1,56 \pm 0,39$  кг/см<sup>2</sup>, ПБС —  $1,62 \pm 0,45$  кг/см<sup>2</sup>. Через 21 добу від початку лікування до ТУМБ ПБН становив  $1,75 \pm 0,51$  кг/см<sup>2</sup>, ПБС —  $1,96 \pm 0,74$  кг/см<sup>2</sup>; після ТУМБ ПБН становив

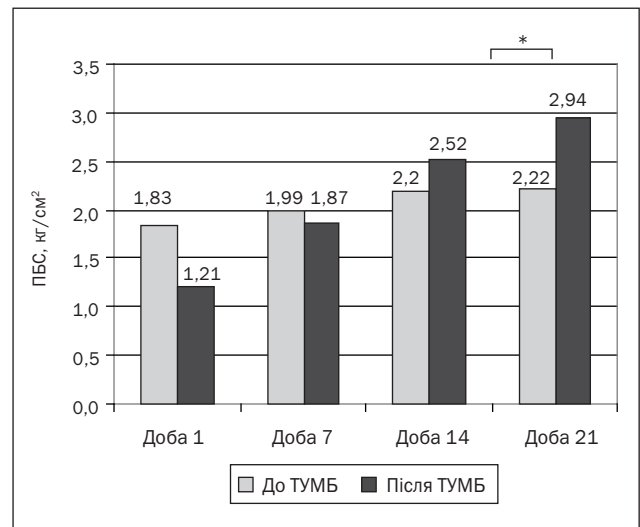
$1,61 \pm 0,41$  кг/см<sup>2</sup>, ПБС —  $1,78 \pm 0,63$  кг/см<sup>2</sup>. Вірогідних змін у показниках порогу болю в групі на фоні лікування лорноксикамом не відмічалось. Динаміка показників ПБН до та після ТУМБ у групі лорноксикаму наведена на рис. 8, динаміка показників ПБС до та після ТУМБ у групі лорноксикаму наведена на рис. 9.

Під час лікування деякі пацієнти відмічали побічні дії препаратів. Так, у групі еторикоксибу 6 пацієнтів відмічали гіркоту в роті, 2 пацієнти — дискомфорт у ділянці епігастрії. У групі лорноксикаму 3 пацієнти відмічали печію, 2 пацієнти — дискомфорт у ділянці епігастрії. Усі побічні дії препаратів були виражені незначно і не впливали на курс лікування.



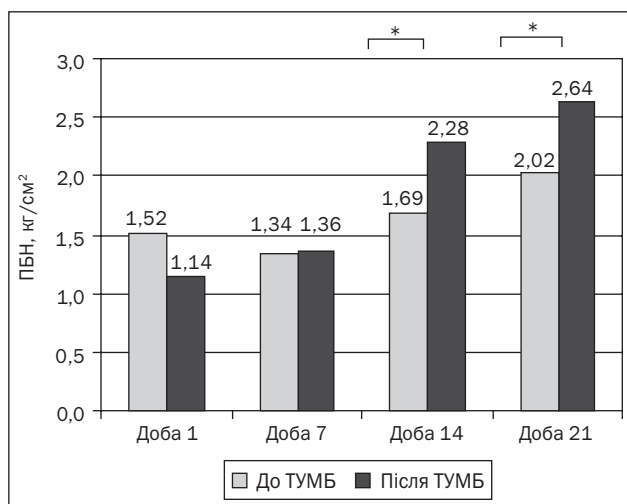
**Рисунок 5.** Динаміка бала за опитувальником з центральної сенситизації в групах еторикоксибу та лорноксикаму

Примітка: \* — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними показниками.



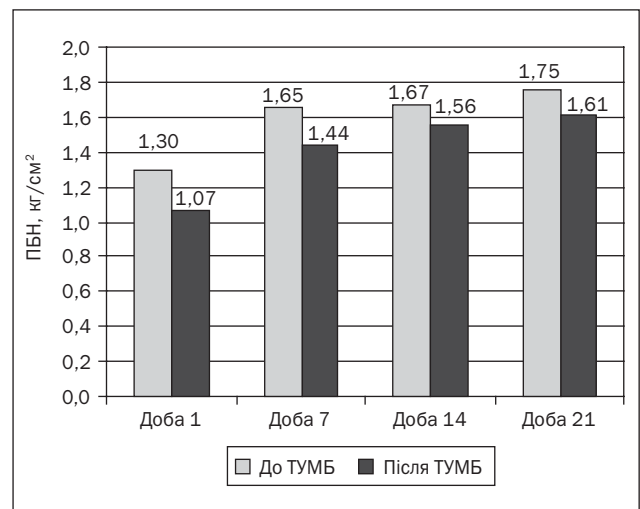
**Рисунок 7.** Динаміка показників порогу болю по середній лінії нижньої частини спини в проміжку між п'ятим поперековим і першим крижовим хребцем (ПБС) до та після тесту умовної модуляції болю (ТУМБ) у групі еторикоксибу

Примітка: \* — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними показниками.

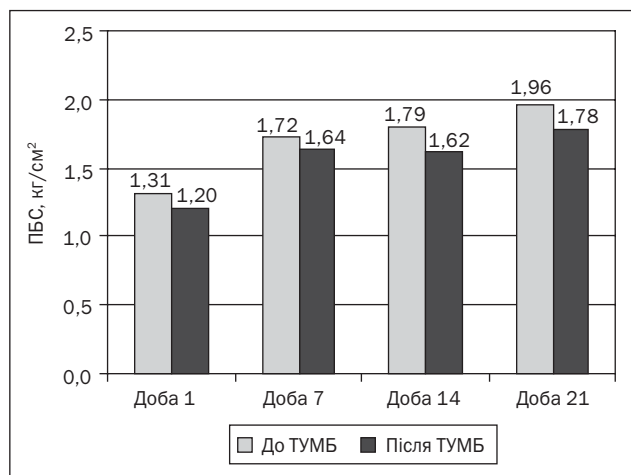


**Рисунок 6.** Динаміка показників порогу болю в ділянці нігтя великого пальця домінуючої руки (ПБН) до та після тесту умовної модуляції болю (ТУМБ) у групі еторикоксибу

Примітка: \* — вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними показниками.



**Рисунок 8.** Динаміка показників порогу болю в ділянці нігтя великого пальця домінуючої руки (ПБН) до та після тесту умовної модуляції болю (ТУМБ) в групі лорноксикаму



**Рисунок 9.** Динаміка показників порогу болю по середній лінії нижньої частини спини в проміжку між п'ятим поперековим і першим крижовим хребцем (ПБС) до та після тесту умовної модуляції болю (ТУМБ) у групі лорноксикаму

## Обговорення

У цьому дослідженні група пацієнтів з хронічним болем у нижній частині спини характеризувалася високою інтенсивністю больового синдрому, високою представленістю зон алодинії, високими балами за опитувальником painDETECT та опитувальником з центральної сенситизації. Тривала персистенція хронічного болю та неефективність попереднього лікування, імовірно, зумовлює виснаження ендогенних опіоїдних систем, розвиток центральної сенситизації та появу невропатичних ознак.

Виявлені під час кількісного сенсорного тестування в першу добу знижені пороги болю, а також ще більше їх зниження (на відміну від підвищення у здорових осіб) у відповідь на тест умовної модуляції болю підтверджують факт наявності центральної сенситизації та виснаження ендогенних опіоїдних систем контролю болю.

Обидва препарати продемонстрували вірогідне зниження болю за ВАШ, але вираженість динаміки була різною: еторикоксиб продемонстрував більш виражене зниження на 21-шу добу лікування порівняно з початковим рівнем — з 7,47 до 3,73 бала (–50 %), тоді як лорноксикам — з 6,80 до 5,10 бала (–25 %).

Динаміка показників алодинії, центральної сенситизації та невропатичних проявів за painDETECT між групами лікування теж була різною. У групі еторикоксибу на 21-шу добу лікування кількість пацієнтів з алодинією зменшилася порівняно з першим днем з 18 до 4 пацієнтів (–77,8 %), а в групі лорноксикаму — з 18 до 15 пацієнтів (–16,7 %). Схожою була й динаміка площі зони алодинії: у групі еторикоксибу на 21-шу добу площа алодинії зменшилася порівняно з першим днем з 15,11 до 6 см<sup>2</sup> (–60,3 %), а в групі лорноксикаму — з 17,5 до 9,4 см<sup>2</sup> (–46,3 %).

Динаміка ознак за опитувальником центральної сенситизації також відрізнялась. У групі еторикоксибу ці зміни були більш виражені — зниження з 54,13 бала

у 1-шу добу до 33,67 бала (–37,8 %) на 21-шу добу, що відповідало легкому ступеню вираженості центральної сенситизації, тоді як у групі лорноксикаму показник знизився лише до помірного рівня — з 54,80 до 46,00 бала (–16 %).

Невропатичні прояви за опитувальником painDETECT у групі еторикоксибу статистично вірогідно знижувались протягом усього періоду лікування, досягнувши майже двократного зменшення на 21-шу добу (з 12,40 у 1-шу добу до 6,67 у 21-шу добу), тоді як у групі лорноксикаму вірогідне покращення спостерігалось лише на 7-му добу лікування, а в подальшому, на 14-ту та 21-шу добу, результати повернулись майже до попереднього рівня, вірогідна різниця з початковим значенням була відсутня.

Визначення порогів болю під час проведення алгоритмії як одного з методів кількісного сенсорного тестування показало їх базове зниження в усіх пацієнтів. Проведення тесту умовної модуляції болю й повторне визначення порогів болю продемонструвало ще більше їх зниження після тесту. Це може свідчити про виснаження ендогенних опіоїдних систем, які в нормі пригнічують біль, унаслідок тривало персистуючого болю.

На 14-ту добу терапії еторикоксибом поріг болю в ділянці нігтя після тесту умовної модуляції болю був вірогідно вищим, ніж до тесту, що на 21-шу добу відзначалося вже в ділянці нігтя та спини. У групі лорноксикаму такі зміни не спостерігались.

Отримані результати можуть свідчити про наявність певних центральних механізмів дії еторикоксибу [18], який чинить принаймні частину своєї дії безпосередньо в центральній нервовій системі і здатен усувати прояви центральної сенситизації, а також невропатичні прояви.

## Висновки

Пацієнти з хронічним болем у нижній частині спини характеризуються високою інтенсивністю больового синдрому та наявністю проявів центральної сенситизації (наявність зон алодинії, високі бали за опитувальником painDETECT та опитувальником з центральної сенситизації, низькі пороги болю до та після тесту умовної модуляції болю).

Еторикоксиб і лорноксикам показали різний вплив на зниження інтенсивності болю та проявів центральної сенситизації. Еторикоксиб продемонстрував більш виражене зниження болю за ВАШ, зменшення алодинії та бала за опитувальником центральної сенситизації порівняно з початковим рівнем через 21 добу лікування. Додатково на фоні застосування еторикоксибу спостерігалось зменшення невропатичних проявів за опитувальником painDETECT, а також збільшення порогів болю до та після тесту умовної модуляції болю, що може свідчити про деяке відновлення ендогенних опіоїдних систем, тобто збільшення активності антиноцицептивної системи, зазвичай зниженої при хронічних больових станах.



Необхідне проведення додаткових досліджень з метою вивчення механізмів визначених змін, а також уточнення доз, режимів і оптимальної тривалості терапії.

**Обмеження дослідження.** До обмежень дослідження можна віднести відсутність контрольної групи з числа здорових випробовуваних. У цій групі може проводитись дослідження показників кількісного сенсорного тестування з метою контролю їх динаміки. Розширений дизайн дослідження з включенням контрольної групи може бути запропонований для майбутніх досліджень.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

### Список літератури

1. Stubbs B., Schofield P., Patchay S. Mobility Limitations and Fall-Related Factors Contribute to the Reduced Health-Related Quality of Life in Older Adults With Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Pract.* 2016 Jan. № 16(1). P. 80-9.
2. Krismer M., van Tulder M. Low back pain (non-specific). *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2007 Feb. № 21(1). P. 77-91.
3. Beattie K.A., Boulos P., Pui M., O'Neill J., Inglis D., Webber C.E. et al. Abnormalities identified in the knees of asymptomatic volunteers using peripheral magnetic resonance imaging. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2005 Mar. № 13(3). P. 181-6.
4. Clauw D.J. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2015 Feb. № 29(1). P. 6-19.
5. Nijs J., Lahousse A., Kapreli E., Bilika P., Saraçoğlu İ., Malfliet A. et al. Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *JCM.* 2021 Jul 21. № 10(15). P. 3203.
6. Aoyagi K., Sharma N.K. Correlation Between Central Sensitization and Remote Muscle Performance in Individuals With Chronic Low Back Pain. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics.* 2021 Jan. № 44(1). P. 14-24.
7. Serrano-Ibáñez E.R., Esteve R., Ramírez-Maestre C., Ruiz-Párraga G.T., López-Martínez A.E. Chronic pain in the time of COVID-19: Stress aftermath and central sensitization. *Br. J. Health Psychol.* 2021 May. № 26(2). P. 544-52.
8. Bruehl S., France C.R., Stone A.L., Gupta R., Buvanendran A., Chont M. et al. Greater Conditioned Pain Modulation Is Associated With Enhanced Morphine Analgesia in Healthy Individuals and Patients With Chronic Low Back Pain. *The Clinical Journal of Pain.* 2021 Jan. № 37(1). P. 20-7.
9. Chapman K.B., Roosendaal B., Yousef T.A., Vissers K.C., Helmond N. Dorsal Root Ganglion Stimulation Normalizes Measures of Pain Processing in Patients with Chronic Low-Back Pain: A Prospective Pilot Study using Quantitative Sensory Testing. *Pain Pract.* 2021 Jun. № 21(5). P. 568-77.
10. Villanueva L. Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) as a tool for exploring dysfunction of endogenous pain modulatory systems. *Pain.* 2009 Jun. № 143(3). P. 161-2.
11. Ji R.-R., Nackley A., Huh Y., Terrando N., Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology.* 2018 Aug 1. № 129(2). P. 343-66.
12. Романенко В.І., Романенко І.В., Романенко Ю.І. Клінічні профілі пацієнтів із хронічними больовими синдромами попереково-крижової локалізації. *Травма.* 2016. № 17(2). С. 78-85.
13. Schreijenberg M., Koes B.W., Lin C.-W.C. Guideline recommendations on the pharmacological management of non-specific low back pain in primary care — is there a need to change? *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2019 Feb. № 12(2). P. 145-57.
14. Arendt-Nielsen L. et al. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2016. № 157. P. 1634-1644.
15. Moss P., Benson H.A.E., Will R., Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2017. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.009.
16. Neblett R. The central sensitization inventory: A user's manual. *J. Appl. Behav. Res.* 2018 Jun. № 23(2). e12123.
17. Aoyagi K., He J., Nicol A.L., Clauw D.J., Kluding P.M., Jernigan S. et al. A Subgroup of Chronic Low Back Pain Patients With Central Sensitization. *The Clinical Journal of Pain.* 2019 Nov. № 35(11). P. 869-79.
18. Wen Z., Lin Y., Chang Y., Tang C., Hsieh S., Lee H. et al. The COX-2 inhibitor etoricoxib reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: The roles of TGF- $\beta$ 1 and NGF expressions in chondrocytes. *Eur. J. Pain.* 2020 Jan. № 24(1). P. 209-22.

Отримано/Received 26.01.2022

Рецензовано/Revised 08.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 14.02.2022 ■

#### Information about author

Volodymyr Romanenko, MD, PhD, Consultant in neurology at Medical center "Vita Medical", Kyiv, Ukraine; e-mail: vladimir.romanenko@pain.in.ua; <https://orcid.org/0000-0002-0014-9660>

**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.I. Romanenko

Medical Center "Vita Medical", Kyiv, Ukraine

## Evaluation of analgetic properties of etoricoxib and lornoxicam and their effect on central sensitization in chronic low back pain

**Abstract. Introduction.** Chronic low back pain is a serious health problem in the world. The phenomena of peripheral and central sensitization play an important role in the transition of acute pain to chronic, as well as in the maintenance of chronic pain. One of the descending inhibitory mechanisms that modulates the perception of pain is conditioned pain modulation. Activation of this mechanism reduces neuronal activity at the level of the dorsal horn of the spinal cord, which leads to a decrease in pain and inhibition of hyperalgesia. For pathogenetic therapy of chronic low back pain drugs from the groups of antidepressants and anticonvulsants are indicated, but in practice, drugs from the group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs are more often used. The purpose of the study: to evaluate the analgesic activity of etoricoxib and lornoxicam and their effect on central sensitization in chronic low back pain. **Materials and methods.** The study included 60 men and women with chronic low back pain. Patients were randomly divided into 2 even groups: 1<sup>st</sup> group — patients who took etoricoxib at a dose of 90 mg orally once a day for 21 days; 2<sup>nd</sup> group — patients who took lornoxicam at a dose of 8 mg orally twice a day for 21 days. All patients were examined neurologically, painDETECT questionnaire and central sensitization inventory were used, quantitative sensory testing along with conditioned pain modulation test was performed to determine pain thresholds. **Results.** Etoricoxib and lornoxicam have shown a significant pain reduction on the visual analog scale (VAS), but its dynamics in the etoricoxib group was higher: 7.47 points on the first day and 3.73 points on the 21<sup>st</sup> day, while in the lornoxicam group dynamics corresponded to 6.80 and 5.10 points, respectively. The number of patients with allodynia compared with the 1<sup>st</sup> day decreased on the 21<sup>st</sup> day of treatment from 18 to 4 patients in the etoricoxib group,

and from 18 to 15 patients in the lornoxicam group. Dynamics of allodynia area: in the etoricoxib group on 21<sup>st</sup> day the allodynia area decreased compared to the 1<sup>st</sup> day from 15.11 to 6 cm<sup>2</sup> and in the lornoxicam group — from 17.5 to 9.4 cm<sup>2</sup>. Dynamics of central sensitization inventory scores on day 21: in the etoricoxib group changes were more significant (decrease from 54.13 to 33.67 points) and corresponded to a mild degree of central sensitization, while in the lornoxicam group it decreased to a moderate level — from 54.80 to 46.00 points. The neuropathic signs in the painDETECT questionnaire were statistically significantly reduced throughout the treatment period in the etoricoxib group, reaching almost a 2-fold decrease on day 21<sup>st</sup> (from 12.40 on the first day to 6.67), while in the lornoxicam group a significant improvement was observed on day 7<sup>th</sup> of treatment, and later, on days 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup>, the results almost returned to previous level. On the 14<sup>th</sup> day of therapy with etoricoxib the pain threshold of the nail area significantly improved after the conditioned pain modulation test, the same was also observed on the 21<sup>st</sup> day both in the nail and back area. Both improvements were not observed in the lornoxicam group. **Conclusions.** Etoricoxib and lornoxicam have shown different impact on pain reduction and central sensitization. Etoricoxib has shown better level of pain reduction by VAS, better allodynia and central sensitization questionnaire score reduction after 21 days of treatment compared to baseline. In addition, the use of etoricoxib was accompanied by a decrease in neuropathic signs by the painDETECT questionnaire, as well as an increase in pain thresholds before and after the conditioned pain modulation test.

**Keywords:** chronic low back pain; central sensitization; algometry; pain threshold; conditioned pain modulation

Ця інформація надана ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» в якості професійної підтримки фахівцям сфери охорони здоров'я. Інформація щодо будь-якого лікарського засобу може не повною мірою відповідати інструкції для медичного застосування. Будь ласка, ознайомтесь з повним текстом чинної інструкції перед призначенням лікарського засобу пацієнтам.

Матеріал затверджено до розповсюдження: 09.2022

Матеріал придатний до: 14.09.2027

UA-CXB-110122

