

УДК 616.711-003.8-085.276(045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720253103-110>

Застосування нестероїдних протизапальних препаратів у лікуванні дегенеративних захворювань хребта: ефективність, безпека та перспективи

І. Ф. Федотова, І. В. Корж, К. О. Федік

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

Objective. To analyze the current literature on the pathogenetically justified use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with degenerative spinal diseases, considering the growing use of this drug class in recent years during the perioperative period of spinal surgery as well as in conservative treatment, and to identify potential risks and prospects for optimizing therapy. *Methods.* A literature review was conducted using electronic databases such as PubMed, covering the past 10 years. *Results.* Relevant studies were selected that highlight the pathogenesis of degenerative spinal disorders (DSD), the role of inflammatory mediators, the mechanisms of NSAID action, and their impact on pain and inflammation. The key role of inflammatory processes in intervertebral disc degeneration was emphasized, with increased expression of cytokines IL-1 β , TNF- α , and IL-6. This cascade promotes extracellular matrix degradation, triggers neurovascular ingrowth, and enhances nociceptive sensitization. Comparative clinical trials demonstrate that NSAIDs with varying degrees of cyclooxygenase isoform selectivity reduce pain scores and improve functional outcomes, though they differ in tolerability profiles. For chronic use, special attention is required regarding gastrointestinal and cardiovascular risk assessment, minimal effective dosing, and the use of protective co-medications. *Conclusion.* Accumulating experimental evidence suggests that NSAIDs should be regarded not only as symptomatic analgesics but also as potential modulators of the inflammatory microenvironment of the intervertebral disc. This opens perspectives for their combination with biological agents or antioxidants to slow down the degenerative process. Future research should focus on developing personalized treatment protocols integrating pharmacological, physical, and rehabilitative interventions with consideration of inflammatory biomarkers. *Key words.* Degenerative spinal diseases, inflammation, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Мета. Проаналізувати сучасну літературу щодо висвітлення питання патогенетично обумовленого застосування нестероїдних протизапальних препаратів у хворих із дегенеративними захворюваннями хребта з урахування збільшення використання в останні роки кількості вищенаведеної групи препаратів у періопераційному періоді лікування дегенеративних захворювань хребта та як частки консервативного лікування, а також визначити можливі ризики та перспективи вдосконалення терапії. *Методи.* Проаналізовано літературу з електронних баз даних, таких як PubMed, за останні 10 років. *Результати.* Відібрано актуальні дослідження, які висвітлюють патогенез ДЗХ, роль запальних медіаторів, механізм дії НПЗП та їхній вплив на біль і запалення. Підкреслено ключову роль запальних процесів у дегенерації міжхребцевих дисків, що супроводжується підвищеною експресією цитокінів IL-1 β , TNF- α та IL-6. Виявлено, що такий каскад підтримує деградацію позаклітинного матриксу, провокує нейроваскулярну інвазію й посилює ноцицептивну сенситизацію. Порівняльні клінічні дослідження демонструють, що препарати з різним ступенем селективності до ізоформ циклооксигенази забезпечують зниження больового індексу та покращення показників функції, проте відрізняються профілем переносимості. За умов хронічного призначення акцент робиться на ретельній оцінці гастроінтестинального й серцево-судинного ризику, мінімально ефективних дозах і необхідності протекторних супутніх засобів. *Висновок.* Накопичені експериментальні дані дозволяють розглядати НПЗП не лише як симптоматичні анальгетики, а й як потенційні модулятори запального мікросередовища диска, що відкриває перспективи їхньої комбінації з біологічними агентами або антиоксидантами для уповільнення дегенеративного процесу. Подальші дослідження мають бути спрямовані на розроблення персоналізованих схем, де фармакологічні, фізичні та реабілітаційні втручання інтегруватимуться з урахуванням біомаркерів запалення.

Ключові слова. Дегенеративні захворювання хребта, запалення, нестероїдні протизапальні препарати

Вступ

Дегенеративні захворювання хребта (ДЗХ), в основі яких лежить дегенерація міжхребцевого диска, є ключовою причиною хронічного болю у спині та суттєво впливають на якість життя пацієнтів [1]. Основними клініко-морфологічними проявами є біль у хребті, запалення у структурах хребтово-рухового сегмента та структурні зміни міжхребцевих дисків і суглобово-зв'язкової системи хребта.

У всіх пацієнтів інволютивні процеси в тканинах хребтових сегментів мають таку спрямованість: дегідратація диска зі зниженням його висоти та перевантаженням суглобових відростків; дегідратація гіалінового хряща суглобових фасеток; зменшення щільності кісткової тканини тіл хребців; зниження еластичності зв'язок і капсул дуговідросткових суглобів, дегенерація паравертебральних м'язів зі зниженням їх сили та витривалості. Ці процеси, здебільшого, супроводжуються болями: стартовими — під час переходу пацієнтів від спокою до руху, у разі нахилу тулуба вперед, за умов тривалих вертикальних навантажень [2].

У лікуванні ДЗХ важливе місце займають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які мають виражений анальгезуючий та протизапальний ефект [3]. У цій роботі розглянуто сучасні наукові дані щодо ефективності, механізму дії, побічних ефектів і перспектив застосування НПЗП у пацієнтів із дегенеративними захворюваннями хребта в періопераційному періоді лікування ДЗХ та як частку схеми консервативного лікування.

Мета: проаналізувати сучасну літературу щодо висвітлення питання патогенетично обумовленого застосування нестероїдних протизапальних препаратів у хворих із дегенеративними захворюваннями хребта з урахуванням збільшення використання в останні роки кількості вищенаведеної групи препаратів у періопераційному періоді лікування дегенеративних захворювань хребта та як частки консервативного лікування, а також визначити можливі ризики та перспективи вдосконалення терапії.

Матеріал і методи

Проаналізовано публікації з електронної бази даних PubMed із використанням ключових слів MeSH за такими пошуковими запитами: («Degenerative spine disease/ Inflammation» і «Degenerative spine disease / metabolism»; «Intervertebral disk degeneration / metabolism»

і «Low Back Pain / etiology» і «Low Back Pain / therapy». Відібрано статті за останні 10 років. Критеріями включення були оригінальні експериментальні та клінічні дослідження англійською мовою. Загалом проаналізовано 29 робіт.

Результати та їх обговорення

Використання НПЗП у разі ДЗХ обумовлене низкою біохімічних змін, які дають підґрунтя для їхнього застосування саме під час дегенеративних процесів у хребтово-руховому сегменті.

У роботах Z. Li зі співавт. продемонстровано запальну теорію ДЗХ, яка ґрунтується на ролі хронічного запалення в розвитку дегенеративних змін міжхребцевих дисків і суглобів хребта. Дослідження показують, що в разі дегенеративних процесів у міжхребцевих дисках і суглобах хребта відбувається підвищене вироблення прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 β (IL-1 β), фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- α), інтерлейкін-6 (IL-6) та інших медіаторів запалення, які спричинюють деградацію позаклітинного матриксу та загибель клітин пульпозного ядра [4]. Ці молекули є одними з найважливіших прозапальних цитокінів, оскільки вони мають потужні прозапальні властивості та сприяють секреції різноманітних медіаторів. Їхня експресія значно підвищується в дегенеративно змінених міжхребцевих дисках, і вони беруть участь у різних патологічних процесах, таких як запальна відповідь, руйнування матриксу, клітинне старіння, аутофагія, апоптоз, порушення проліферації клітин, що зрештою призводить до болю та функціональних порушень. Це, у свою чергу, спричинює зниження амортизаційної функції диска, втрату його водного вмісту та підвищення навантаження на навколишні анатомічні структури хребта (зв'язки, фасеткові суглоби, паравертебральні м'язи) [5]. Також у публікаціях M. Lund і співавт. показано, що IL-1 β значно підвищує експресію IL-6, IL-8 та IL-17 у клітинах міжхребцевого диска людини, що запускає запальний каскад. У результаті утворюється цикл взаємної активації цих цитокінів, який підтримує хронічне локальне запалення. Крім того, дедалі більше досліджень підтверджують зростаючу роль судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) — ключового регулятора ангіогенезу в дегенеративному процесі. Його експресія значно посилюється в дегенеративних дисках, що частково пояснюється дією прозапальних цитокінів [6].

З іншого боку, згідно з останньою інформацією, збереження рівноваги між катаболічними й анаболічними процесами в позаклітинному матриксі є критично важливим для підтримання структурної та функціональної цілісності міжхребцевих дисків. Позаклітинний матрикс — це структурний каркас тканини, який складається з білків (колагену, еластину), глікопротеїнів і протеогліканів. Він забезпечує механічну підтримку клітин, регулює їхню поведінку та відіграє важливу роль у функціонуванні міжхребцевого диска [7]. Якщо катаболічна активність переважає над анаболічною, це може призвести до розвитку дегенерації міжхребцевого диска. Основні ферменти, які руйнують компоненти позаклітинного матриксу, включають ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) ензимами (матриксні металопротеїнази та дисінтегрини й металопротеази з мотивами тромбоспондину) [8].

Крім того, слід відмітити, що підтвердження зв'язку між запальними процесами й окисним стресом останнім часом набувають усе більшої актуальності. У роботах Y. Wang і співавт. доведено, що прозапальні цитокіни спричиняють надмірне утворення активних форм кисню в клітинах міжхребцевого диска, що призводить до їхнього окисного ушкодження [9]. Старіння клітин є незворотним зупиненням клітинного циклу, яке може бути спричинене окисним стресом, впливом прозапальних цитокінів або ушкодженням ДНК. Такі клітини залишаються метаболічно активними, але мають виражений прозапальний і катаболічний фенотип. У публікаціях Y. Zhang зі співавт. встановлено, що прозапальні цитокіни можуть прискорювати процес клітинного старіння, що, у свою чергу, призводить до зростання продукції ферментів, які руйнують позаклітинний матрикс, та ще більшого погіршення мікросередовища міжхребцевого диска [10]. Підвищена концентрація запальних медіаторів у плазмі крові корелює зі ступенем дегенерації диска та різністю болю в попереку [11, 12]. Уважаємо, що подальші дослідження механізмів дії запальних медіаторів значно сприятимуть упровадженню молекулярних досліджень у клінічну практику, відкриваючи нові шляхи для розробки засобів для лікування.

Усе наведене підкреслює, що запалення відіграє центральну роль у патогенезі дегенерації міжхребцевого диска [13] і свідчить про те, що використання протизапальної терапії є патогене-

тично обґрунтованим напрямом у лікуванні наслідків дегенеративних процесів у хребті.

Зазначимо, що в клініці вертебрології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» багато десятиліть займаються проблемою лікування дегенеративних захворювань хребта [14]. У цих дослідженнях показано, що у всіх пацієнтів фізіологічні інволютивні процеси в тканинах хребтових сегментів мають таку спрямованість: дегідратація диска зі зниженням його висоти й перевантаженням суглобових відростків; дегідратація гіалінового хряща суглобових фасеток; зниження щільності кісткової тканини тіл хребців; зниження еластичності зв'язок і капсул дуговідросткових суглобів, дегенерація паравертебральних м'язів зі зниженням їхньої сили та витривалості.

Як консервативне, так і оперативне лікування хворих на дегенеративні захворювання хребта має ставити своїми завданнями усунення:

- 1) травматизації нервово-судинних структур, яка відбулася в результаті компресії в дегенеративно зміненому хребтовому або корінцевому каналах;

- 2) гіпоксії корінців кінського хвоста, яка виникає через наявність у пацієнтів дисциркуляції у венозному сплетенні, порушень мікроциркуляції з розвитком пери- та інтраневрального набряків, аксональних порушень;

- 3) порушення ліквороциркуляції, гіпертензійних порушень в епідуральному та субарахноїдальному просторах.

Тобто, лікування дегенеративних захворювань хребта базується на таких принципах як: усунення чинників розвитку та прогресування патологічного перебігу; лікування больового синдрому; зменшення місцевого запального процесу; вплив на метаболізм та обмінні явища; відновлення порушених функцій (рухових, чутливих, вегетативних). Тому, доцільність використання НПЗП у разі дегенеративних захворювань хребта важко переоцінити [14].

З іншого боку слід відмітити, що різноманітність симптомів ДЗХ відображає їхню мультифакторіальну природу. Тяжкість супутньої патології, біохімічний профіль маркерів сполучної тканини та системи перекисного окислення ліпідів, депресивний розлад на тлі хронічного больового синдрому відіграють вирішальну роль у формуванні складності перебігу захворювання. Усі ці фактори можуть бути причиною незадовільних результатів лікування як оперативного, так і консервативного. Тому, призначення НПЗП

хоч і має ключову роль, але, на наш погляд, для успішності лікувальних заходів повинні бути враховані всі складові клінічного стану пацієнта.

Згідно з рекомендаціями міжнародних наукових організацій, першочерговим у лікуванні больового синдрому є призначення НПЗП, які діють на всі ізоформи циклооксигенази (ЦОГ), що зменшує продукцію простагландинів і, відповідно, запалення та больовий синдром [15]. Дослідження Y. Wang зі співавт. [16] показують, що патологічні процеси за дегенерації міжхребцевих дисків пов'язані з хронічним запаленням і порушенням метаболічних процесів, що робить НПЗП важливим компонентом терапії.

У своєму огляді F. Atzeni і співавт. систематизували дані щодо подвійного (периферичного й центрального) механізму дії диклофенаку за хронічного м'язово-скелетного болю. Автори підкреслюють, що класичне інгібування ЦОГ-2 із наступним зниженням продукції простагландину Е лише частково пояснює анальгезію; препарат також модулює шляхи L-аргініну/NO/cGMP, відкриває АТФ-чутливі калієві канали й опосередковано впливає на NMDA-рецепторне передавання в спинному мозку. Крім того, диклофенак характеризується високою афінністю до рецептора PPAR- γ , що пригнічує активацію мікроглії й синтез цитокінів, отже потенційно зменшує нейрозапалення. Таке поєднання периферичних і центральних ефектів обґрунтовує його застосування не лише як симптоматичного анагетика, а й як засобу, здатного впливати на механізми центральної сенситизації в разі остеоартриту, ревматоїдного артрити та вертеброгенного болю. Нагадаємо, що диклофенак — неселективний НПЗП, який належить до класу фенілоцтової кислоти з протизапальними, анальгезуючими та жарознижуючими властивостями. Він має більш високу селективність до ЦОГ-2, ніж до ЦОГ-1, як порівняти з іншими традиційними НПЗП. Дослідження останніх років довели, що ступінь селективності диклофенаку до ЦОГ-2 є еквівалентним целекоксибу.

Найчастіше використовують 2 групи НПЗП: неселективні (диклофенак, ібупрофен) та селективні інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, німесулід, целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб). «Золотим» стандартом НПЗП-терапії у світі є диклофенак (150 мг/добу), анальгезивний ефект якого перевищує такий целекоксибу (200 мг/добу), напроксену (1000 мг/добу), ібупрофену (2400 мг/добу) [17].

Сучасні фармакологічні дані свідчать, що за рівнем інгібування ізоферменту ЦОГ-2 дикло-

фенак не поступається селективному інгібітору целекоксибу, проте поряд із класичним ЦОГ-механізмом він модулює низку іонних каналів і сигнальний шлях NO/cGMP, завдяки чому клінічно забезпечує швидший початок анальгезії порівняно з целекоксибом і демонструє стабільніше зниження показників больової шкали вже у першу добу лікування [18]. Сукупність наведених фактів — рівнозначна ЦОГ-2-селективність, мультимодальна протизапальна дія, краща локальна експозиція і різноманіття форм випуску — обґрунтовує переважне використання диклофенаку як препарату першої лінії в разі дегенеративно-запальних больових синдромів хребта.

Окрему увагу автори приділяють безпековому профілю. Порівняно з іншими НПЗП, диклофенак продемонстрував помірний гастроінтестинальний ризик у дозах ≤ 75 мг/добу, проте можливе зростання кардіоваскулярних подій за щоденної дози 150 мг [17]. Ризик розвитку кардіоваскулярних побічних ефектів (інфаркту міокарда, тромбозу) від високих доз диклофенаку (≥ 150 мг/день) порівняний з таким від прийому рекомендованих доз рофекоксибу, целекоксибу та високих доз ібупрофену. Побічна дія препаратів є дозозалежною, тому рекомендовано зниження дози диклофенаку для пацієнтів із факторами ризику розвитку кардіоваскулярних і гастроінтестинальних побічних ефектів [19].

Потрібно дотримуватися принципу «найнижча ефективна доза / найкоротший курс» і враховувати індивідуальний гастро- та кардіоризик, застосовуючи інгібітори протонної помпи за потреби. У перспективі комбінована терапія диклофенаком із антицитокіновими агентами або антиоксидантами може посилити протизапальний ефект і зменшити побічні явища. У контексті огляду літератури ці дані демонструють, що диклофенак залишається однією з найбільш досліджених і патогенетично обґрунтованих молекул для лікування хронічного болю в разі дегенеративних і запальних захворювань опорно-рухової системи.

Комбінація високої тканинної проникності з широким набором лікарських форм (пероральні, парентеральні, ректальні, трансдермальні) дозволяє індивідуалізувати терапію, мінімізуючи системне навантаження та підвищуючи прихильність пацієнта. Диклофенак натрію, прийнятий у формі ентеросолубільної пігулки, виявляється в синовіальній рідині протягом ≈ 11 год, а після пролонгованої форми 100 мг — до 24–25 год; водночас його концентрація у тканині та рідині

суглоба перевищує плазмовий рівень і зберігається у терапевтичному діапазоні [20]. Така пролонгована локальна експозиція корелює зі значним зниженням у синовіальній рідині простагландину E, а також прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 та субстанції P, що підтверджує периферичний протизапальний потенціал молекули. Узгоджені з клінічними спостереженнями експериментальні моделі міжхребцевого диска показують, що диклофенак не лише блокує шлях ЦОГ-2/ПГЕ, а й модулює експресію MMP-3 та MMP-13, пригнічуючи деградацію позаклітинного матриксу й зменшуючи цитокін-опосередковану сенситизацію ноцицепторів. Отже, поєднання тривалої тканинної присутності, доведеної протизапальної активності та здатності впливати на мікросередовище диска формує підґрунтя для розгляду диклофенаку як препарату першої лінії в разі дегенеративно-запальних процесів як периферичних суглобів, так і хребта. [21].

Хоча інші НПЗП (декскетопрофен, ібупрофен, німесулід) також пропонуються у швидкодіючих формах або комплексах, сукупність доказів, різноманіття форм і фармакоекономічні міркування роблять диклофенак калію найбільш обґрунтованим вибором для швидкого купування гострого чи хронічного вертеброгенного болю. У 1980-х роках були розроблені пігулки диклофенаку калію з невідкладним вивільненням активного препарату в шлунку для забезпечення швидкого засвоєння та миттєвого зниження болювого синдрому. Подібний профіль дії диклофенаку калію підтверджено і в пацієнтів із вертеброгенним болем. У систематичному огляді щодо лікування гострого та підгострого поперекового болю, поєднання диклофенаку калію (25–50 мг негайного вивільнення) з міорелаксантом тіоколіхіозидом продемонструвало достовірно швидший початок анальгезії та більш виражене зниження показників візуальної аналогової шкали болю (ВАШ) у перші 2 години порівняно з плацебо та монотерапією кожним компонентом [21]. Рандомізоване контрольоване дослідження, у якому внутрішньом'язово вводили фіксовану комбінацію диклофенаку 75 мг + тіоколіхіозиду 4 мг, довело, що вже через 30 хв пацієнти з гострим люмбалгічним синдромом відчували клінічно значуще полегшення, а до 6-ї години біль зменшувався удвічі порівняно з ізольованим застосуванням неселективних НПЗП [22]. Отже, формула диклофенаку калію з негайним вивільненням забезпечує швидку абсорбцію і, у комбінації з міорелаксантами,

створює додаткові переваги для раннього контролю вертеброгенного болювого синдрому.

У рандомізованому контрольованому дослідженні К. Піоролос і співавт. оцінювали клінічну доцільність одноразової внутрішньом'язової ін'єкції фіксованої комбінації диклофенаку 75 мг і тіоколіхіозиду 4 мг у пацієнтів із гострим поперековим болем. Уже через 30 хв після введення середня інтенсивність болю за ВАШ зменшилася на 38 мм, тоді як у контрольній групі, яка отримувала монотерапію диклофенаком, — лише на 24 мм ($p < 0,01$). До 24 год 74 % учасників комбінованої групи досягли клінічно значущого (≥ 50 %) полегшення болю проти 49 % у групі порівняння, супроводжуваного достовірним поліпшенням тесту «пальці – підлога». Побічні ефекти були легкими й короточасними (місцевий дискомфорт у ділянці ін'єкції). Результати підтверджують, що єдина ін'єкція комбінації НПЗП + міорелаксанту забезпечує швидший та вираженіший знеболювальний ефект у разі гострої люмбалгії порівняно з монотерапією, залишаючись безпечною для амбулаторного використання [23].

Систематичний огляд С. Costa і співавт. проаналізував стратегії раціонального призначення НПЗП у геріатричних пацієнтів із хронічним вертеброгенним болем. Автори відзначили, що попри наявність чітких клінічних настанов, частка високих доз диклофенаку й ібупрофену в осіб ≥ 65 років залишається значною, тоді як гастропротекція використовується недостатньо. Підкреслено необхідність багатоетапної стратифікації гастро- і кардіоризику, упровадження протоколів «скасування зайвих препаратів» та активного моніторингу побічних реакцій, що особливо актуально для тривалих схем лікування вертеброгенного болю [24].

Метааналіз Н. Huang і співавт. порівняв ефективність і безпеку целекоксибу та диклофенаку натрію у хворих на остеоартрит колінного суглоба. Обидва препарати забезпечили зрівняне зниження болювого індексу та покращення функціональних показників, проте частота гастроінтестинальних ускладнень була достовірно нижчою в групі целекоксибу (відносний ризик 0,57), тоді як різниці щодо серцево-судинних подій не виявлено. Автори зробили висновок, що вибір між неселективними й селективними НПЗП має ґрунтуватися на індивідуальному профілі ризику, що узгоджується з поточними рекомендаціями щодо фармакотерапії дегенеративних захворювань хребта [25].

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні U. Shah і співавт. порівнювали парентеральний парацетамол і диклофенак для контролю післяопераційного болю. Упродовж перших 2-х год після лапароскопічних втручань пацієнти, які отримували диклофенак, продемонстрували достовірно нижчі показники ВАШ ($p < 0,05$) і потребували менше додаткового знеболювального засобу, ніж група парацетамолу; через 6 год різниці нівелювалася, що свідчить про швидший початок дії диклофенаку. Побічні явища були поодинокими й переважно легкого ступеня. Дослідники дійшли висновку, що для ранньої фази гострого болю, зокрема після мікродиссектомії чи стабілізуючих операцій на хребті, одноразова ін'єкція диклофенаку може забезпечити ефективнішу аналгезію за відсутності клінічно значущих ускладнень [26].

Y. Garg і співавт. оцінили ефективність і безпеку кількох НПЗП у пацієнтів із остеоартритом колінного суглоба за відкритим паралельним дизайном. Препарати вивчали за змінами WOMAC-індексу та профілем небажаних явищ протягом 6 тижнів. Усі випробувані молекули, включно з диклофенаком, продемонстрували порівняне зниження сумарних балів WOMAC та поліпшення ВАШ ($p < 0,001$ щодо початкових). Диклофенак мав швидший початок знеболення (середнє $\pm$ SD — $(2,3 \pm 0,4)$ дні) й спричиняв менше диспепсії, ніж препарати порівняння, що автори пов'язують із ретельною титрацією дози та застосуванням гастропротекторів. Отримані результати підтверджують можливість безпечного й ефективного використання диклофенаку для короткотривалого контролю суглобового та вертеброгенного болю в умовах амбулаторної практики [27].

У систематичному огляді та метааналізі Z. Cao і співавт. проаналізовано 34 рандомізовані дослідження, у яких вивчали комбінації парацетамолу з іншими знеболювальними агентами в разі поперекового болю й остеоартриту (загалом 6082 учасники). Порівняно з монотерапією парацетамолом, поєднання з НПЗП або слабкими опіоїдами забезпечувало додаткове зниження больового індексу на $-0,9$ см за 10-см VAS (95 % ДІ $-1,3 \dots -0,5$) та помірне покращення функціональних шкал (SMD $-0,27$). Комбінації з кофеїном або міорелаксантами демонстрували менший, але все-таки статистично значущий ефект. Частота небажаних явищ у групах «парацетамол + НПЗП» була дещо вищою (NNH ≈ 45), переважно за рахунок диспепсії; серйозних гепато- чи кар-

діотоксичних випадків не фіксовано. Автори дійшли висновку, що комбінована аналгезія може розглядатися як опція другої лінії у хворих із недостатньою відповіддю на монотерапію, за умови ретельного моніторингу гастроінтестинального ризику й обмеженої тривалості курсу. Ці результати доповнюють дані щодо доцільності багатокомпонентних схем за вертеброгенного та артроз-асоційованого болю [28].

У систематичному огляді та метааналізі A. Cashin і співавт. вивчено ефективність нехірургічних і неінвазивних методик лікування болю в попереку на основі плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень. Результати показали, що НПЗП, зокрема диклофенак, демонструють помірну ефективність у разі короткотривалого болю за ДЗХ. У фінальний аналіз увійшли 52 дослідження (понад 8700 учасників), які охоплювали програми лікувальної фізкультури, мануальну терапію, когнітивно-поведінкові інтервенції, акупунктуру та теплові процедури. Середнє зниження болю становило $-0,32$ стандартної різниці середніх (SMD) проти плацебо (95 % ДІ $-0,42 \dots -0,22$), що відповідає приблизно 7 мм на 100-мм ВАШ і класифікується як малий, але статистично значущий ефект. Найбільшу користь продемонстрували активні програми вправ і когнітивно-поведінкові підходи (SMD $-0,45$), тоді як ізольована мануальна терапія та теплові аплікації показали мінімальну різницю з плацебо. Частота несприятливих подій не відрізнялася від контролю. Проте автори зазначають, що ефект НПЗП є обмеженим порівняно з плацебо, і підкреслюють важливість інтегрованого підходу до лікування, який може включати комбінацію фармакологічних і нефармакологічних методів. Це спостереження підтверджує роль НПЗП як важливого компонента терапії больового синдрому за ДЗХ, але також вказує на необхідність подальших досліджень для оптимізації їхнього використання та розробки більш ефективних стратегій лікування [29].

Висновок

Проаналізовано сучасні дані щодо патогенезу ДЗХ, ролі запальних процесів та ефективності НПЗП, зокрема диклофенаку, для лікування цих станів. Доведено, що запалення відіграє ключову роль у дегенерації міжхребцевих дисків, а про-запальні цитокіни, такі як IL-1 β , TNF- α та IL-6, спричиняють руйнування позаклітинного матриксу та посилення больового синдрому.

Наразі диклофенак у добовій дозі 150 мг на день є найефективнішим НПЗП для лікування больового синдрому у хворих із ДЗХ. Він має еквівалентний анальгезуючий ефект із селективними НПЗП. Диклофенак добре зарекомендував себе в знеболенні післяопераційних хворих із помірною інтраопераційною травмою. Доведено, що ефективність диклофенаку є дозозалежною, проте навіть мінімально ефективні терапевтичні дози мають значну знеболювальну дію, що дає змогу зменшити ризик виникнення побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту або серцевосудинної системи. Сучасні фармацевтичні форми випуску диклофенаку натрію також дають змогу значно знизити побічну дію цього НПЗП, а враховуючи його ліпофільні властивості, місцеве призначення має значний анальгезуючий ефект водночас знижуючи системний вплив на організм.

Конфлікт інтересів. Автори статті є консультантами компанії «Берлін-Хемі».

Перспективи подальших досліджень. Перспективи подальших досліджень включають розробку безпечніших і ефективніших терапевтичних підходів, таких як комбінована терапія з антицитокіновими препаратами чи антиоксидантами, а також вивчення можливостей персоналізованої медицини на основі біомаркерів запалення. Поєднання фармакологічних, фізичних і реабілітаційних методів може стати ключем до покращення якості життя хворих із ДЗХ.

Інформація про фінансування. Автори заявляють, що ця стаття була фінансово підтримана компанією «Берлін-Хемі». Компанія не мала впливу на дизайн дослідження, аналіз даних та інтерпретацію результатів. Автори гарантують, що результати подані об'єктивно.

Внесок авторів. Федотова І. Ф. — розробка концепції статті, написання висновків; Корж І. В. — збирання й обробка матеріалів, написання тексту; Федік К. О. — підбір літературних джерел та аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

- Oichi, T., Taniguchi, Y., Oshima, Y., Tanaka, S., & Saito, T. (2020). Pathomechanism of intervertebral disc degeneration. *JOR spine*, 3(1). <https://doi.org/10.1002/jsp2.1076>
- Mohd Isa, I. L., Teoh, S. L., Mohd Nor, N. H., & Mokhtar, S. A. (2022). Discogenic low back pain: Anatomy, pathophysiology and treatments of intervertebral disc degeneration. *International journal of molecular sciences*, 24(1), 208. <https://doi.org/10.3390/ijms24010208>
- Richard, M. J., Driban, J. B., & McAlindon, T. E. (2023). Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 31(4), 458–466. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.11.005>
- Li, Z., Yang, H., Hai, Y., & Cheng, Y. (2023). Regulatory effect of inflammatory mediators in Intervertebral disc degeneration. *Mediators of inflammation*, 2023, 1–19. <https://doi.org/10.1155/2023/62108850>
- Wang, Y., Che, M., Xin, J., Zheng, Z., Li, J., & Zhang, S. (2020). The role of IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc degeneration. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 131, 110660. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110660>
- Lund, M. C., Clausen, B. H., Brambilla, R., & Lambertsen, K. L. (2023). The role of tumor necrosis factor following spinal cord injury: A systematic review. *Cellular and molecular neurobiology*, 43(3), 925–950. <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01229-0>
- Liang, H., Luo, R., Li, G., Zhang, W., Song, Y., & Yang, C. (2022). The proteolysis of ECM in Intervertebral disc degeneration. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1715. <https://doi.org/10.3390/ijms23031715>
- Xiang, H., Zhao, W., Jiang, K., He, J., Chen, L., Cui, W., & Li, Y. (2023). Progress in regulating inflammatory biomaterials for intervertebral disc regeneration. *Bioactive materials*, 33, 506–531. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.11.021>
- Wang, Y., Cheng, H., Wang, T., Zhang, K., Zhang, Y., & Kang, X. (2023). Oxidative stress in intervertebral disc degeneration: Molecular mechanisms, pathogenesis and treatment. *Cell proliferation*, 56(9), e13448. <https://doi.org/10.1111/cpr.13448>
- Zhang, Y., Yao, L., Robinson, K. M., & Dillingham, T. R. (2022). Biomarkers in the degenerative human intervertebral disc tissue and blood. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 101(10), 983–987. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001943>
- Silwal, P., Nguyen-Thai, A. M., Mohammad, H. A., Wang, Y., Robbins, P. D., Lee, J. Y., & Vo, N. V. (2023). Cellular senescence in Intervertebral disc aging and degeneration: Molecular mechanisms and potential therapeutic opportunities. *Biomolecules*, 13(4), 686. <https://doi.org/10.3390/biom13040686>
- Hwang, M. H., Son, H. G., Kim, J., & Choi, H. (2020). In vitro model of distinct catabolic and inflammatory response patterns of endothelial cells to intervertebral disc cell degeneration. *Scientific reports*, 10(1), 20596. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77785-6>
- Francisco, V., Pino, J., González-Gay, M. Á., Lago, F., Karpinen, J., Tervonen, O., Mobasher, A., & Gualillo, O. (2021). A new immunometabolic perspective of intervertebral disc degeneration. *Nature reviews rheumatology*, 18(1), 47–60. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00713-z>
- Korzh, M. O., & Radchenko, V. O. (2020). Back Pain: A Guide for Family Physicians. Health of Ukraine. (in Ukrainian)
- Wewege, M. A., Bagg, M. K., Jones, M. D., Ferraro, M. C., Cashin, A. G., Rizzo, R., Leake, H. B., Hagstrom, A. D., Sharma, S., McLachlan, A. J., Maher, C. G., Day, R., Wand, B. M., O'Connell, N. E., Nikolakopoulou, A., Schabrun, S., Gustin, S. M., & McAuley, J. H. (2023). Comparative effectiveness and safety of analgesic medicines for adults with acute non-specific low back pain: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, e072962. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072962>
- Wang, Y., Zhao, X., Zhang, X., Yang, Y., Zhang, W., Liu, S., Liu, Z., Zhang, L., Wang, K., & Wu, H. (2024). Structural changes of the multifidus in animal models of intervertebral disk degeneration: A systematic review. *Frontiers in surgery*, 11. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1482821>
- Atzeni, F., Masala, I. F., & Sarzi-Puttini, P. (2018). A review of chronic musculoskeletal pain: Central and peripheral effects of diclofenac. *Pain and therapy*, 7(2), 163–177. <https://doi.org/10.1007/s40122-018-0100-2>
- Stiller, C., & Hjemdahl, P. (2022). Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose–response considerations and fair play in comparative trials. *Journal of internal medicine*, 292(4), 557–574. <https://doi.org/10.1111/joim.13505>
- Korzh, O., & Korzh, I. (2024). Osteoarthritis and cardiovascular diseases: Etiological and clinical-pathogenetic relationships, treatment and prevention. *Orthopaedics traumatology and prosthetics*, 2, 88–98. <https://doi.org/10.15674/0030-59872024288-98>
- Seefried, L., Blyth, M., Maheshwari, R., McDonnell, S. M., Frappin, G., Hagen, M., Maybaum, N., Moreira, S., & Pandit, H. (2020). Penetration of topical diclofenac into synovial tissue and fluid of osteoarthritic knees: A multicenter, randomized, placebo-controlled, pharmacokinetic study.

- Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 12. <https://doi.org/10.1177/1759720x20943088>
21. Yamaguchi, S., Terahara, T., Okawa, K., & Inakura, H. (2023). Combined efficacy of systemic diclofenac patch + $\alpha 2\delta$ -ligand in chronic low-back pain: Phase III sub-analysis. *Pain therapy*, 12(6), 1439–1454. <https://doi.org/10.1007/s40122-023-00558-2>
 22. Oikonomou, I., & Akinosoglou, K. (2025). Efficacy and safety of the combination of diclofenac and thiocolchicoside in the treatment of low-back pain and other conditions: Systematic review of the literature. *Healthcare*, 13(6), 677. <https://doi.org/10.3390/healthcare13060677>
 23. Iliopoulos, K., Koufaki, P., Tsilikas, S., Avramidis, K., Tsagkalis, A., Mavragani, C., & Zintzaras, E. (2023). A randomized controlled trial evaluating the short-term efficacy of a single-administration intramuscular injection with the fixed combination of thiocolchicoside-diclofenac versus diclofenac monotherapy in patients with acute moderate-to-severe low back pain. *BMC musculoskeletal disorders*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06599-0>
 24. Costa, C., Soares, D., Borges, A., Gonçalves, A., Andrade, J. P., & Ribeiro, H. (2024). Appropriate prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs in geriatric patients — A systematic review. *BioChem*, 4(4), 300–312. <https://doi.org/10.3390/biochem4040015>
 25. Huang, H., Luo, M., Liang, H., Pan, J., Yang, W., Zeng, L., et al. (2021). Meta-analysis comparing celecoxib with diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *Pain medicine*, 22(2), 352–362. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa230>
 26. Shah, U., Dudhwala, K., & Vakil, M. (2019). Prospective, double-blind randomized study of comparison of analgesic efficacy of parenteral paracetamol and diclofenac for postoperative pain relief. *Journal of anaesthesiology clinical pharmacology*, 35(2), 188. https://doi.org/10.4103/joacp.joacp_384_16
 27. Garg, Y., Singh, J., Sohal, H., Gore, R., & Kumar, A. (2017). Comparison of clinical effectiveness and safety of newer nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients of osteoarthritis of knee joint: A randomized, prospective, open-label parallel-group study. *Indian journal of pharmacology*, 49(5), 383. https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_245_16
 28. Cao, Z., Han, K., Lu, H., Illangamudalige, S., Shaheed, C. A., Chen, L., McLachlan, A. J., Patanwala, A. E., Maher, C. G., Lin, C. C., March, L., Ferreira, M. L., & Mathieson, S. (2024). Paracetamol combination therapy for back pain and osteoarthritis: A systematic review and meta-analyses. *Drugs*, 84(8), 953–967. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02065-w>
 29. Cashin, A. G., Furlong, B. M., Kamper, S. J., De Carvalho, D., Machado, L. A., Davidson, S. R., Bursey, K. K., Abdel Shaheed, C., & Hall, A. M. (2025). Analgesic effects of non-surgical and non-interventional treatments for low back pain: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *BMJ evidence-based medicine*, bmjebm-2024-112974. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2024-112974>

Стаття надійшла до редакції 02.04.2025	Отримано після рецензування 26.05.2025	Прийнято до друку 17.07.2025
---	---	---------------------------------

NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE MANAGEMENT OF DEGENERATIVE SPINAL DISORDERS: EFFICACY, SAFETY, AND FUTURE PERSPECTIVES

I. F. Fedotova, I. V. Korzh, K. O. Fedik

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

✉ Inga Fedotova, MD, DMSci: ibolokadze@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2069-7020>

✉ Iryna Korzh, MD, PhD: ikorzh@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0000-1028-6768>

✉ Kateryna Fedik: fedikkaterina09@gmail.com