

Клиническая эффективность и безопасность препарата Мовалис при терапии неспецифических болей в нижней части спины

В.В.Алексеев, А.В.Алексеев
Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Люмбоишиалгия, кодируемая Международной классификацией болезней 10-го пересмотра как М54.5, и дорсопатия, боль в нижней части спины (БНС), кодируемая как М54.4, – болезнь или состояние с многими масками, именами, но одним «лицом». Это состояние включено не как нозологический диагноз, а как широко распространенное состояние, нозологическую причину которого установить сложно. В российской терминологии принято обозначение синдромологического диагноза в латинских терминах, не дающих представления пациенту о причинах формирования болевого синдрома (БС). Таким образом, термин «люмбалгия», или «люмбоишиалгия», является всего лишь переводом вербализированной жалобы пациента на латинский язык. В англоязычных странах в подобных ситуациях применяются термины «low back pain», «back pain» и т.д. Осознание терминологических сложностей необходимо как минимум для возможности объяснения пациенту основных постулатов, которые нужно понимать как врачу, так и пациенту:

- БНС является не болезнью, а синдромом;
- БНС встречается при большом количестве заболеваний, вероятность установления точного нозологического диагноза при первичном обращении пациента не превышает 10–15%;
- одной из основных диагностических задач врача, осуществляющего прием пациента с БНС, является исключение серьезной патологии, требующей незамедлительного диагностического поиска.

В клинической практике часто встречаются некорректные диагнозы, не отражающие специфики БС, а также вызывающие ятрогению – развитие у пациентов ожидания инвалидизации, обездвиженности, ограничения социальной жизни и физических нагрузок как вследствие «ятрогенного страха», так и вследствие прямых предписаний врачей, активно поддающихся «болевым паникам». Нередко встречается выставление диагнозов, отражающих не индивидуальные особенности пациента, а рентгенологические термины, такие как «остеохондроз», «грыжа диска», и не учитывающие реальных нозологических причин, проявляющихся БНС [1].

В настоящее время активно применяется подход, выделяющий специфические, неспецифические БС в нижней части спины и радикулярную боль. По разным данным, от 75 до 85% пациентов с хроническими, интенсивными, приводящими к дезадаптации и нетрудоспособности БС в нижней части спины страдают неспецифическими БС.

Важную роль в первичной диагностике БС играет выделение «красных флажков» (red flags) – клинических признаков возможных серьезных заболеваний, которые необходимо целенаправленно выявлять при распросе и осмотре пациента.

- Данные анамнеза:
 - злокачественные опухоли;
 - немотивированная потеря веса;
 - иммуносупрессия, включая длительное применение глюкокортикоидов;

- внутривенная наркомания;
- инфекции мочевыводящего тракта;
- БНС, усиливающиеся или не ослабевающие в состоянии покоя;
- немотивированная лихорадка;
- коагулопатия-тромбоцитопения, применение антикоагулянтов;
- метаболические костные нарушения (остеопороз);
- существенная травма.
- Настоящее состояние:
 - возраст моложе 18 и старше 50 лет;
 - наличие боли, усиливающейся в ночное время, при лежании на спине, не ослабевающей ни в каком положении;
 - подозрение на наличие синдрома «конского хвоста» или на сдавление спинного мозга;
 - другая прогрессирующая неврологическая патология.
- Физикальные и лабораторные данные:
 - пульсирующее образование в брюшной полости;
 - лихорадка;
 - неврологические нарушения, не укладывающиеся в картину обычной радикулопатии и сохраняющиеся или нарастающие в течение месяца;
 - напряжение, тугоподвижность (скованность) позвоночника;
 - повышение СОЭ, С-реактивного белка, наличие необъяснимой анемии.
- Отсутствие какого-либо положительного эффекта на фоне адекватной терапии в течение месяца.

Выявление перечисленных симптомов является необходимым, так как требует углубленного обследования с целью исключения наличия у пациентов вторичного, специфического БС, маскирующего имеющуюся значимую патологию, лечение которой нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), миорелаксантами, физиотерапией, мануальными методами будет не только неэффективным, но и, возможно, опасным за счет либо потраченного времени пациента и развившегося осложнения имеющейся патологии, либо избыточных трат средств пациента или страховой компании. Применение на современном этапе неадекватной терапии и неполноценного обследования чревато как невыплатами страховых компаний по представленным счетам, так и прямым юридическим преследованием со стороны пациентов. Одним из значимых пунктов в «красных флажках» является отсутствие положительного эффекта на фоне адекватной терапии в течение месяца, что требует не только применения средств, имеющих доказанную эффективность в отношении терапии БС, но и их применения в адекватных терапевтических дозах. Также необходимо оценить наличие психосоциальных факторов хронизации БС, «желтых флажков» (yellow flags), выявление которых может потребовать специальной психологической и поведенческой терапии.

К описанным «желтым флажкам» относятся:

- Неадекватное отношение пациента к имеющемуся БС (мнение о чрезмерной важности, значимости и опасности БС, о вреде физической активности).

- Неадекватное болевое поведение (ограничение движений, физической активности, страх усиления боли при движениях).
- Наличие проблем с работой или иных рентных установок.
- Наличие актуальных и значимых эмоциональных проблем (тревоги, депрессии, хронического стресса) [1].

Более 90% людей хоть раз в жизни испытывали БНС, у 13,8% длительность болей достигала 2 нед за последние 6 мес, у 17% боли в спине стали хроническими, 11% испытывают социальную дезадаптацию из-за БС. Факторы риска развития и хронизации БС любой локализации занимают все более значимые места в повседневной жизни. Активная трудовая жизнь и плотный рабочий график приводят к гиподинамии с редкими периодами занятия спортом или фитнесом с явлениями перегрузки или нерациональной нагрузки без должного контроля со стороны специалистов по спортивной медицине или инструкторов лечебной физкультуры. Кроме того, фактором развития БС, в том числе в нижней части спины, является лишний вес, формированию которого способствует неоптимальное по качеству и составу белков, жиров и углеводов питание, а также неправильное распределение кратности приема пищи по времени суток, свойственное активному трудоспособному населению. Более того, частота возникновения хронической боли прогностически будет только расти в связи со старением трудоспособного населения и добавлением к перечисленным факторам риска дегенеративных изменений [1–3].

Источниками формирования БНС могут являться структуры, имеющие ноцицептивную иннервацию, т.е. надкостница позвонков, капсула фасеточных суставов, наружная треть фиброзного кольца межпозвонкового диска, мышцы и связки. Формирование острой или транзиторной БНС может быть обусловлено мышечным спазмом как вследствие избыточной нагрузки, переохлаждения и т.д., так и позной, статичной или чрезмерной физической нагрузкой, в то же время хронизация боли и ее существование дольше нормального периода заживления свежего повреждения связаны с другими причинами. В данном случае мышечный спазм играет роль вторичного или рефлекторного фактора, возникающего в ответ на первичное суставное повреждение, связанное с длительной неоптимальной позной нагрузкой, расплатой за гиподинамию, карьерный рост и социальное положение, или системное заболевание с поражением соединительной ткани, суставов позвоночника. Мышечно-тонический синдром обусловлен раздражением рецепторов синуввертебрального узла, приводящего к усилению возбудимости сегментарных структур. Повреждение фасеточных суставов связано с функционированием позвоночно-двигательного сегмента, состоящего из 2 смежных позвонков, фасеточных суставов и связочного аппарата суставов. Изменения позвоночно-двигательного сегмента приводят в том числе к возникновению БС. Снижение эластичности межпозвонковых дисков, фасеточных суставов и сухожильно-мышечного аппарата, изменение физиологических изгибов, преимущественно в области шейного и поясничных отделов позвоночника, несущих максимальные нагрузки в статичном положении, приводят к неоптимальному распределению нагрузки на фасеточные суставы. Возникает патологический болевой круг: мышечный спазм усугубляет имеющуюся связочно-суставную патологию, болевое ощущение приводит к фобическому ограничению двигательной нагрузки и нарушению функционирования сложившегося привычного двигательного стереотипа, что при продолжающемся движении и жизни с перечисленными ранее факторами риска приводит к перераспределению нагрузки на неподготовленные

связки, суставы и мышцы, что многократно воспроизводится, приводя к расширению области боли [2–4].

Первичные суставные поражения, наиболее распространенная нозологическая форма, приводящая к формированию БНС, – это остеоартроз (ОА) и другие ревматологические заболевания (ревматоидный артрит – РА и т.д.), сопровождающиеся поражением фасеточных суставов позвоночника, являющимся причиной болевой афферентации с последующим рефлекторным вовлечением мышц. ОА – это группа заболеваний, имеющих различную этиологию, но приводящих к однотипному биологическому, морфологическому и клиническому исходу. ОА – самое распространенное дегенеративное заболевание суставов, в основе которого лежит поражение гиалинового хряща и субхондральных отделов костей, хотя гипертерфии подвергаются и все остальные ткани внутри и вокруг пораженных суставов. Обычно первые, клинически асимптомные изменения появляются на 2 или 3-м десятилетии жизни, а к 70-летнему возрасту они отмечаются практически у всех. В активном трудоспособном возрасте патологические изменения в опорных суставах имеются почти у всех людей, хотя клинические симптомы отмечаются лишь у немногих. Заболеванию одинаково подвержены и мужчины и женщины, однако у мужчин оно начинается раньше [5, 6].

Для терапии БС в нижней части спины международными профессиональными сообществами и обществами по изучению БС (International Association for the Study of Pain, Российское межрегиональное общество по изучению боли) рекомендуется использование препаратов, обеспечивающих комплексное действие, направленные на купирование БС. Целесообразно применение НПВП. Для снижения выраженности рефлекторного мышечно-тонического синдрома возможно применение миорелаксантов, а также препаратов, действующих на центральное звено ноцицептивной системы, – антидепрессантов. Рекомендуется использовать лекарственные средства в сочетании с немедикаментозными методами: когнитивно-поведенческой терапией, обучением пациента правильным приемам лечебной гимнастики, возможным применением при наличии показаний и отсутствии противопоказаний мануальной терапии короткими курсами.

Клинические проявления ОА начинаются незаметно и постепенно как невоспалительное заболевание, обычно поражающее только один или небольшое число суставов. Самый ранний симптом – боль, обычно усиливающаяся при нагрузке на суставы. Отмечается также утренняя скованность после периода покоя, но она длится недолго (не более 15–30 мин) и ослабевает в результате движений. По мере прогрессирования болезни объем движений постепенно уменьшается, развиваются сгибательные контрактуры, возникает болезненность, а иногда крепитация или ощущение трения в суставе. Весьма характерно увеличение пораженного сустава, вызываемое пролиферативными реакциями со стороны хряща, кости, сухожилий, связок и капсулы, а также синовиальной оболочки, где со временем появляются признаки хронического воспаления. По мере растяжения связок нарастает нестабильность сустава и усиливается локальная боль, обусловленная раздражением рецепторов растянутой суставной капсулой. Это приводит к формированию состояния гипералгезии, повышению чувствительности первичного ноцицептора в пораженной периферической ткани, что увеличивает активность нейронов, посылающих импульсацию в спинной мозг и центральную нервную систему. Однако необходимо подчеркнуть, что в очаге воспаления может генерироваться спонтанная электрическая активность, обуславливающая стойкий БС. Таким мощным индуктором болевой чувствительности являются провоспалительные компоненты: брадикини-

ны, гистамин, нейрокинины, оксид азота, – которые обычно обнаруживаются в очаге воспаления. Простагландины (ПГ) сами по себе не являются модераторами боли, они лишь повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам, а их накопление коррелирует с развитием интенсивности воспаления и гипералгезией. ПГ как бы опосредуют вовлечение «спящих» ноцицепторов в процесс формирования вторичной воспалительной гипералгезии и периферической сенситизации. С тех пор как было установлено значение циклооксигеназы (ЦОГ)-2 в каскаде превращения арахидоновой кислоты в провоспалительные ПГ, интерес к ее роли в развитии болевого стимула и снижении боли при подавлении ЦОГ-2 существенно возрос. Исследования показали, что активность ЦОГ-2 в развитии гипералгезий действительно играет большую роль. Показано, что ЦОГ-2 может индуцироваться и в спинном мозге после развития периферического воспаления, а селективные ингибиторы ЦОГ-2, непосредственно воздействующие на поясничный отдел спинного мозга, прекращают воспалительную гипералгезию. При воспалительной реакции на периферии в спинномозговой жидкости повышается уровень ПГ, которые проявляют чрезвычайную чувствительность к ингибции ЦОГ-2 [6].

Механизм действия НПВП связан с блокированием фермента ЦОГ, регулирующего образование ПГ из арахидоновой кислоты. Изоформа ЦОГ-1 обладает функциональной активностью структурного (house-keeping) фермента, экспрессируется в большинстве клеток, регулирует продукцию ПГ, участвующих в обеспечении нормальной (физиологической) функциональной активности клеток. Изоформа ЦОГ-2 в норме отсутствует в большинстве тканей, однако ее экспрессия существенно увеличивается на фоне воспаления, главным образом под влиянием провоспалительных цитокинов, и подавляется противовоспалительными медиаторами (кортизол) и цитокинами (интерлейкин-4). По современным представлениям положительные терапевтические эффекты НПВП (противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действия) связаны с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение желудочно-кишечного тракта, почек, нарушение агрегации тромбоцитов) – с подавлением активности ЦОГ-1. Однако нежелательные эффекты, опосредуемые через ЦОГ-1, не ограничиваются слизистой органов желудочно-кишечного тракта. Известно, что применение ацетилсалициловой кислоты может приводить к бронхообструкции, снижению ПГЕ₂ и простаглицлинов в почках – к ухудшению почечного кровотока, ишемии и снижению скорости клубочковой фильтрации, длительное применение НПВП – к ускорению дегенерации хрящевой ткани. В то же время высокоселективные ЦОГ-2 НПВП, действие которых предположительно ограничивалось очагом воспаления, по данным крупномасштабных рандомизированных исследований, приводило к риску развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, на фоне приема ЦОГ-2-селективного НПВП в исследовании VIGOR – Vioxx Gastrointestinal Outcomes Reseach (n=8076) было показано, что осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта в группе, принимавшей селективный ингибитор ЦОГ-2, были достоверно ниже более чем на 50%, в то время как отмечался четырехкратный рост инфаркта миокарда по отношению к пациентам группы сравнения [7].

На сегодняшний день наиболее известным селективным ингибитором ЦОГ-2 в инъекционной форме является мелоксикам (Мовалис). Результаты клинического применения этой формы свидетельствуют о достаточно низкой частоте развития побочных гастроэнтеро-

рологических осложнений и достаточной эффективности в лечении БНС различного генеза.

Исходя из представленных данных нами было проведено двухэтапное исследование эффективности мелоксикама при хронических рецидивирующих болях в спине. Первый этап включал анализ результатов ступенчатого курсового лечения (инъекции и последующий пероральный прием 15 мг мелоксикама в таблетках), второй – анализ интенсивности, частоты и длительности БС в течение последующих 2 лет.

Целью нашего исследования было изучение эффективности и безопасности применения мелоксикама у пациентов с неспецифической БНС различного генеза.

Пациенты и методы исследования

Исследование проводилось в 5 российских регионах. Обследованы 767 пациентов в возрасте $49,0 \pm 13,5$ года, среди которых 57,4% женщин и 42,6% мужчин. Критерии невключения в исследование: повышенная чувствительность к препаратам из группы НПВП, язвенная болезнь в стадии обострения, почечная или печеночная недостаточность, беременность или кормление грудью, нарушения гемостаза или применение антикоагулянтов. В исследование включались пациенты с люмбаишиалгическим синдромом – БС в нижней части спины, радикулопатическими синдромами, рефлекторными мышечно-тоническими синдромами, а также с ОА и РА. Проведение исследования исключало одновременный прием других НПВП, однако не исключало сопутствующего лечения, в том числе миорелаксантами, физиотерапии, а также терапии цитостатиками и хондропротекторами для пациентов с РА и ОА.

В результате обследования у 571 (74,4%) пациента выявлена клиническая картина люмбаишиалгического синдрома (рефлекторный мышечно-тонический синдром и ОА), у 193 (25,2%) – признаки радикулопатии (чувствительные расстройства корешкового типа, мышечная слабость, изменение рефлексов), у 3 (0,4%) – другая патология, в картине которой наблюдался люмбаишиалгический синдром. Средняя длительность заболевания – $45,2 \pm 75,3$ мес, средняя длительность обострения – $1,0 \pm 1,5$ мес.

Структура исследования включала оценку исходного состояния пациентов по показателям: спонтанная боль, боль при движении, степень ограничения двигательной функции (каждый показатель по 10-балльной шкале). В соответствии с протоколом исследования оценка тех же показателей производилась через 1 ч после 1-й инъекции 15 мг мелоксикама внутримышечно (1-й визит) и 3-й инъекции препарата (2-й визит), которые делались в течение 3 дней. Эти же показатели оценивались в конце 2-й или 3–4-й недели перорального применения препарата в дозе 15 мг (3-й визит). Конкретный срок лечения при оральном применении препарата определялся на основании клинических критериев исходя из желания достичь максимального эффекта у каждого конкретного пациента. Полученные изменения регистрируемых показателей фиксировались в протоколе, в котором отражались также анамнестические данные и характеристики физикального обследования, и затем обрабатывались статистически.

Больным также проводились постизометрическая релаксация, вакуумный и ручной массаж, лечебная физкультура, блокады триггерных зон с местными анестетиками.

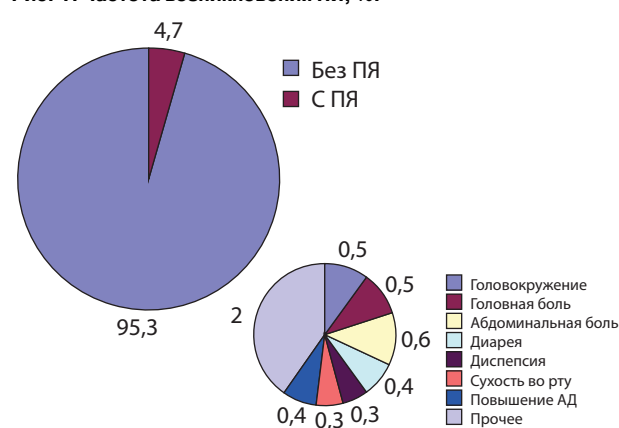
Целесообразность контрольной группы нивелировалась предшествующим опытом применения НПВП. Из 767 обследованных пациентов 361 (47%) принимал ранее какой-либо из НПВП, прием которых был прекращен по одной из следующих причин: 8,3% отмечали наличие побочных явлений (ПЯ), 35,5% – отсутствие ожидаемого эффекта, 5,7% указывали другие причины, в том числе финансовые.

Таблица 1. Динамика оцениваемых показателей в процессе курсового лечения

Показатель	Курс терапии					
	Фон	1-й визит	Фон	2-й визит	Фон	3-й визит
Спонтанная боль	5,0	3,1*	3,2	1,8*	1,9	0,7*
Боль при движении	6,7	4,4*	4,5	2,8*	2,8	1,3*
Нарушение функции	4,7	3,3*	3,1	2,0*	2,0	0,7*

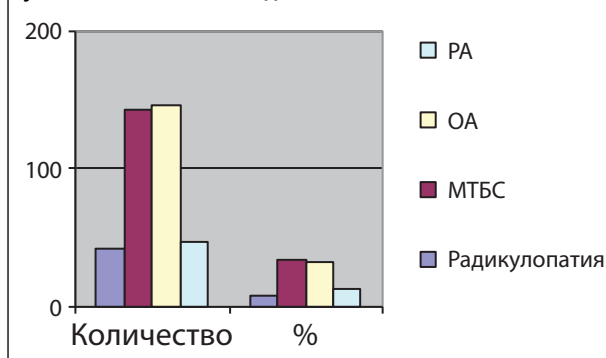
* $p < 0,001$.

Рис. 1. Частота возникновения ПЯ, %.



Примечание. АД – артериальное давление.

Рис. 2. Распределение патологии у пациентов, принявших участие во II этапе исследования.



Результаты исследования представлены в табл. 1.

На фоне курсового лечения хотя бы одно из ПЯ отмечалось у 36 (4,7%) пациентов. Данные явления носили характер субъективных ощущений, и прямым образом связать их с проводимой терапией не представлялось возможным (рис. 1).

Результаты эффективности лечения подвергались оценке как со стороны исследователей, так и со стороны пациентов. Исследовательской группой эффективность лечения Мовалисом оценена следующим образом: очень хорошая – 41%; хорошая – 50,6%; удовлетворительная – 6,7%; плохая – 1,7%. Пациенты оценили эффективность лечения как хорошую – 78,0%; удовлетворительную – 20,5%; неудовлетворительную – 1,5%.

Во II этапе исследования приняли участие 379 пациентов (рис. 2), средний возраст которых был $51,5 \pm 14,3$ года, соотношение мужчин и женщин такое же. В группу попали пациенты, наблюдавшиеся как у неврологов, так и у ревматологов с диагнозами: мышечно-тонический БС (МТБС) – 143 (34,32%) пациента (рис. 3); радикулопатия – 42 (8,84%), рис. 4; ОА – 147 (33,05%), рис. 5; РА – 47 (12,21%), рис. 6.

Результаты опроса пациентов показали, что частота, длительность и интенсивность БС в последующие 2 года

Таблица 2. Катамнестическая оценка эффективности и стойкости положительного эффекта

Заболевания		Количество обострений в год	Длительность обострения, мес	Интенсивность боли по ВАШ
Радикулопатия	до лечения	2,19	2,26	7,14
	после лечения	1,04	1,16	4,23
МТБС	до лечения	2,57	1,4	6,83
	после лечения	1,24	0,63	3,68
ОА	до лечения	3,52	1,54	7,29
	после лечения	1,77	0,64	4,83
РА	до лечения	4,58	1,74	7,96
	после лечения	2,30	0,51	4,63
Другие	до лечения	4,93	1,6	7,4
	после лечения	1,63	0,33	4,0

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Рис. 3. Эффективность терапии у пациентов с МТБС.

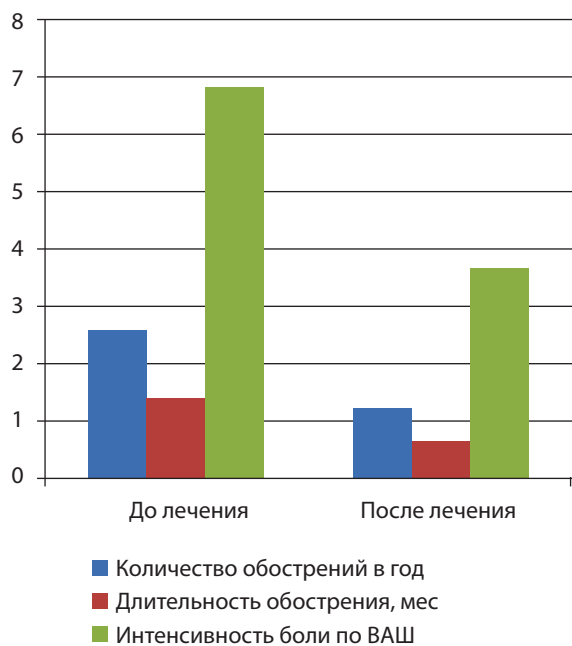


Рис. 4. Эффективность терапии у пациентов с радикулопатией.

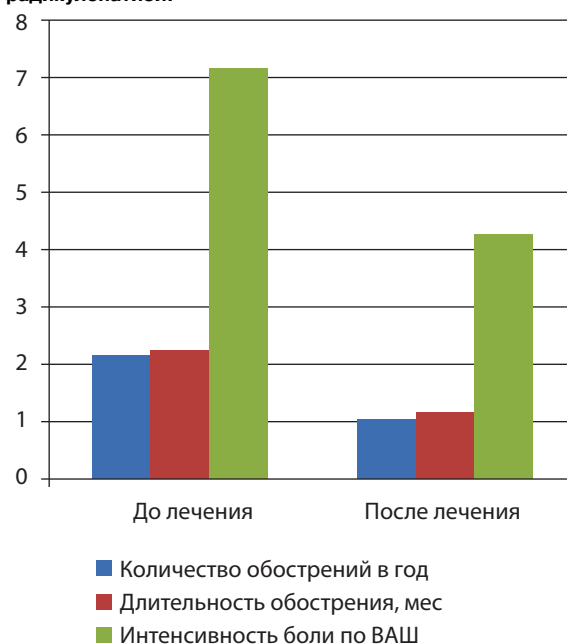


Рис. 5. Эффективность терапии у пациентов с ОА.

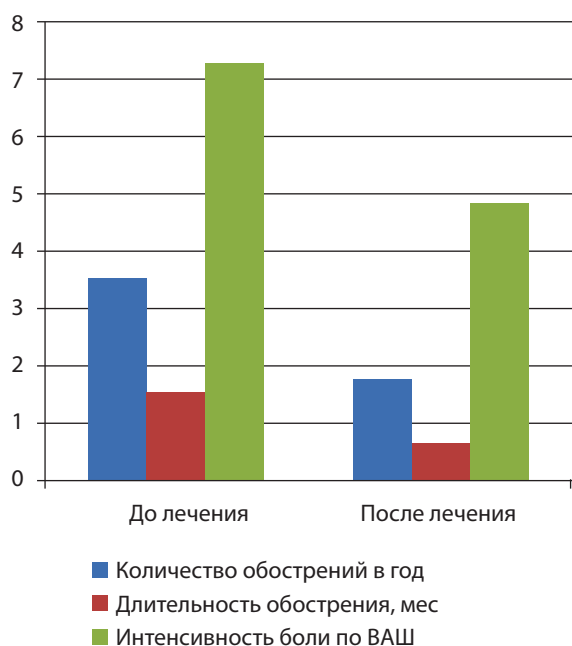
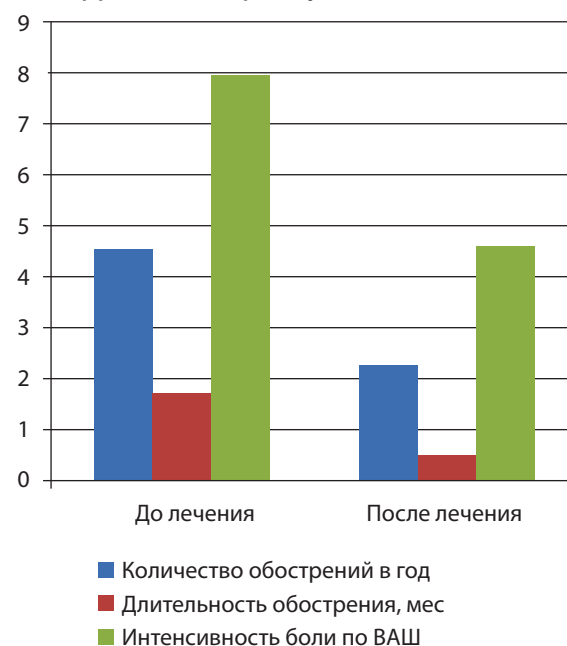
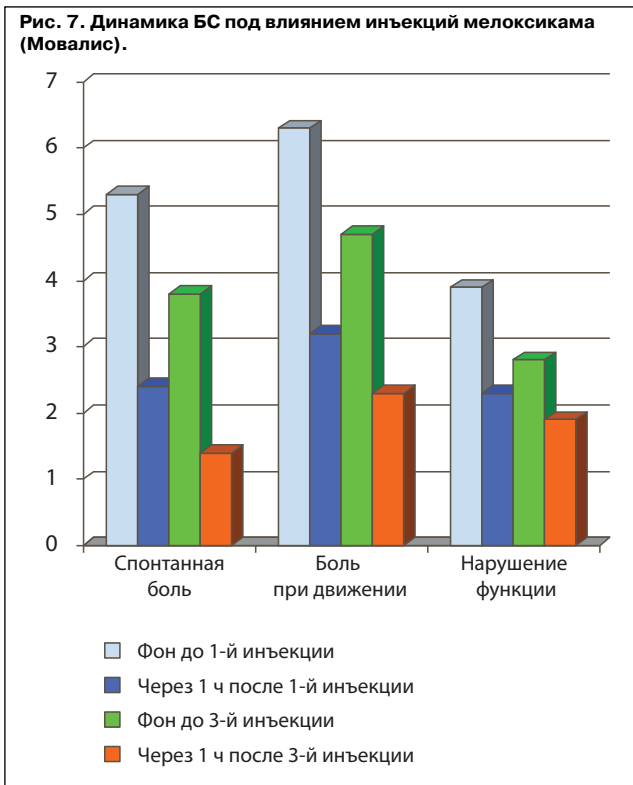


Рис. 6. Эффективность терапии у пациентов с РА.



после курса лечения мелоксикамом (Мовалис) – повторный курс провел 31 пациент – снизились в среднем на

50% независимо от клинически доминировавшей нозологии (табл. 2).



Описанный непосредственный результат, выявленный в ходе I фазы исследования, и отдаленный результат, полученный после анализа II фазы, можно было бы объяснить как непосредственным противовоспалительным действием, демонстрирующим хорошую эффективность и безопасность в лечении БНС, так и механизмами воздействия ингибиторов ЦОГ-2 на центральные системы болевой памяти, подтвержденные в настоящее время только в экспериментальных работах.

Таким образом, в ходе двухфазового исследования была показана стойкость эффективности и безопасности применения комбинации инъекционной формы мелоксикама (Мовалис), рис. 7, с последующим переходом на пероральный прием в дозе 15 мг/сут для лечения БНС, обусловленной рефлекторными мышечно-тоническими синдромами, радикулопатией, ОА и РА (рис. 8). Более того, описанная ступенчатая терапия, сочетающая применение инъекционной формы с последующим переходом на прием пероральной формы, позволяет вдвое сократить частоту возникновения будущих обострений, их интенсивность и длитель-



ность, что позволяет нам говорить о более быстром возвращении пациентов к нормальной социальной жизни, повышении их качества жизни без побочных эффектов.

Литература

1. Неспецифическая боль в нижней части спины. Диагностика, лечение, предупреждение. Клинические рекомендации. М.: Комплект-Сервис, 2008.
2. Шостак НА, Правдюк НГ. Дегенеративное поражение позвоночника – новый взгляд на проблему. Представление о болезни, подходы к терапии. (Собственные данные.) *Соврем. ревматология*. 2008; 3: 30–6.
3. Каратеев АЕ. Лечение остеоартроза с точки зрения безопасности фармакотерапии. *Соврем. ревматология*. 2009; 1: 51–7.
4. Хабиров ФА. Клиническая неврология позвоночника. Казань, 2003.
5. Алексеев ВВ. Применение мелоксикама в лечении лумбоишиалгического синдрома. *Рус. мед. журн.* 2003; 11 (7, 179): 416–8.
6. Богачева ЛА, Снеткова ЕП. Дорсалгии: классификация, механизмы патогенеза, принципы ведения (опыт работы специализированного отделения боли). *Неврол. журн.* 1996; 2: 8–12.
7. Драткина ОМ, Ашихмин ЯИ. Воздействие нестероидных противовоспалительных средств и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 на сердечно-сосудистую систему. *Рос. мед. вестн.* 2007; XII (3): 62–6.
8. Насонова ВА. Значение циклооксигеназы-2 в развитии боли. *Терапевт. арх.* 2001; 5: 56–7.

