

ВРАЧ

ежемесячный научно-практический и публицистический журнал

Издается с мая 1990 года

№ 5

XIX век



XX век



XXI век



Авторитет и традиции — из века в век

- Сочетанная терапия хронического рецидивирующего вертеброгенного болевого синдрома



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ
ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»

www.rusvrach.ru

май

2012

СОЧЕТАННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ВЕРТЕБРОГЕННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Э. Соловьева, доктор медицинских наук, профессор,
А. Иванов доктор медицинских наук, профессор,
А. Маневский, доктор медицинских наук, профессор
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
E-mail: ellasolovieva@yandex.ru

При хронических скелетно-мышечных болевых синдромах вследствие высокого анальгезирующего эффекта сочетанной терапии нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) – Месиполом (Мелоксикам) с центральным миорелаксантом Баклосаном (Баклофен) удается быстрее достичь выраженного обезболивания, сократить длительность медикаментозной терапии, а также уменьшить риск развития НПВП-ассоциированных побочных эффектов.

Ключевые слова: боль, скелетно-мышечный синдром, НПВП, миорелаксанты.

После острой респираторно-вирусной инфекции жалоба на боль в спине является 2-й по частоте причиной обращений к врачу амбулаторной практики [1] вследствие чрезвычайной ее распространенности во всех возрастных группах, у представителей самых разных профессий.

С клинической точки зрения, для выбора терапии при болевом синдроме в спине первичными являются установление источника болевой импульсации и проведение дифференциального диагноза с заболеваниями внутренних органов, онкологическим, травматическим, инфекционным и другими процессами. Успешность диагностики зависит от прицельного рассмотрения анамнестических данных, жалоб, подробного осмотра с использованием соответствующих диагностических приемов, параклинических методов исследования.

Дегенеративно-дистрофическая перестройка структур позвоночника, чаще всего обуславливающая болевой синдром в спине, длительное время протекает бессимптомно. Тем не менее, обнаружение таких изменений на спондилограммах, особенно у лиц молодого и среднего возраста, не является безусловным доказательством вертеброгенной причины боли в спине и не должно определять лечебную тактику. Более того, вертеброгенная болевая импульсация может быть обусловлена другими заболеваниями позвоночника, не связанными с его дегенеративным поражением [2].

При вертеброгенном дегенеративно-дистрофическом заболевании источник болевой импульсации может исходить как из позвоночника, так и из других структур: суставов, связок, мышцы, периферических нервов, нервных корешков, чувствительных и вегетативных ганглиев, спинного мозга. Главными патогенетическими факторами при этом являются: компрессионные механизмы и рефлекторные влияния, сопровождающиеся воспалительным процессом, микроциркуляторными расстройствами и их сочетанием. Наиболее часто в клинической практике встречаются рефлекторные болевые синдромы. Являясь источником

боли в спине, спазмированные мышцы могут страдать первично, а не только на фоне морфофункциональных нарушений в позвоночнике. В этом случае речь идет о невертеброгенном миофасциальном синдроме, который может развиваться при длительной иммобилизации, перенапряжении мышц, ушибах, переохлаждении, аномалиях развития или структурных несоответствиях костной системы. В любом случае болевая импульсация, независимо от ее источника, активирует α - и γ -мотонейроны передних рогов спинного мозга, что, в свою очередь, усиливает спастическое сокращение мышцы, иннервируемой данным сегментом спинного мозга.

В то же время мышечный спазм, возникающий при сенсорном рефлексе, усиливает стимуляцию ноцицепторов мышцы. Так, по механизму обратной связи формируется замкнутый порочный круг: спазм – боль – спазм – боль [3]. Помимо этого, в спазмированных мышцах развивается локальная ишемия, так как аллогенные химические вещества (брадикинин, простагландины и др.) оказывают выраженное действие на сосуды, вызывая вазогенный отек тканей. В итоге формирующийся порочный круг включает мышечный спазм, боль, локальную ишемию, дегенеративные изменения, которые, сочетаясь, усиливают первоначальную причину возникновения патологических изменений.

Исходя из сказанного, становится понятной актуальность выбора такой терапии, которая способна разорвать указанный порочный круг, т.е. характеризующаяся как анальгезирующим, так и миорелаксирующим действием. С данной целью в клинической практике последних лет для лечения рефлекторных болевых синдромов в спине наиболее широко применяются комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с миорелаксантами центрального действия. «Золотым стандартом» противоспастической терапии является широкоизвестный препарат Баклосан (баклофен).

Спастичность – это повышение мышечного тонуса, обусловленное дезинтегрированием спинальных рефлексов и последующей гипертонической возбудимостью рефлекса на растяжение. Функция поддержания мышечного тонуса обеспечивается по принципу обратной связи на различных уровнях регуляции организма. Периферическая регуляция осуществляется с участием так называемой γ -петли, в состав которой входят супраспинальные моторные пути, вставочные нейроны, нисходящая ретикулярная система, α - и γ -нейроны. Поражение центрального мотонейрона приводит к снижению тормозных влияний на мотонейроны в целом, что повышает их возбудимость, а также на интернейроны спинного мозга, что обуславливает увеличение числа импульсов, достигающих α -мотонейронов в ответ на растяжение мышцы.

Баклосан является миорелаксантом центрального действия, преимущественно на спинальном уровне, производным γ -аминомасляной кислоты (ГАМК γ -стимулятор). Снижая возбудимость концевых отделов афферентных чувствительных волокон и подавляя промежуточные нейроны, он угнетает моно- и полисинаптическую передачу нервных импульсов; уменьшает предварительное напряжение мышечных веретен и при этом не оказывает действия на нервно-мышечную передачу [4, 5].

В фармакологической терапии боли значительное место (а в лечении скелетно-мышечных болей – основное) принадлежит НПВП. В настоящее время известно около 100 представителей этой группы лекарственных препаратов. В практической деятельности врача, занимающегося лечением болевых синдромов, определяющими критериями выбора лекарственного средства являются влияние на интенсивность боли, индивидуальная переносимость и вероятность осложнений или побочных реакций. Развитие последних особенно характерно для НПВП, ингибирующих обе формы циклооксигеназы (ЦОГ).

Наиболее изученной проблемой при назначении неселективных НПВП является их гастроинтестинальная токсичность. Известно, что

неблагоприятные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде диспепсии могут развиваться у 15–20% пациентов, язвенное поражение желудка – у 5–8%, двенадцатиперстной кишки – у 3–5% пациентов. Кровотечение, перфорация язвы, нарушение проходимости ЖКТ отмечаются у 1–1,5% больных [6].

Однако не менее значимыми являются кардиоваскулярные эффекты НПВП. Установлено, что длительное применение препаратов данной группы у больных старше 60 лет может обусловить возникновение артериальной гипертензии (АГ): относительный риск составляет 1,4, а при имеющейся АГ – достоверно ухудшает (на 29%) возможности контроля уровня АД. Риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) возрастает в 2,2 раза, каждое 5-е обострение у пациентов с декомпенсацией ХСН связано с НПВП.

Возникновение данных побочных эффектов напрямую связывают с влиянием препаратов на синтез простаноидов, что может приводить к нарушению почечного кровотока и задержке жидкости. Торможение активности простагландинсинтетазы с помощью НПВП может вызвать значительное снижение скорости клубочковой фильтрации и даже привести к развитию почечной недостаточности. НПВП являются одной из основных экзогенных причин декомпенсации ХСН, требующих госпитализации больных, особенно пожилого и старческого возраста. Кроме того, НПВП могут ослаблять терапевтическое действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков, применение которых обязательно при лечении ХСН [7].

Внедрение в клиническую практику препаратов, преимущественно подавляющих продукцию изофермента ЦОГ-2, явилось шагом вперед на пути поиска безопасных НПВП. Исследования последних лет продемонстрировали, что ЦОГ-2 является индуцибельным ферментом, экспрессирующим каскад превращений арахидоновой кислоты в провоспалительные простагландины (P_gF и P_gI), повышающие чувствительность ноцицепторов к различным стимулам и способствующие формированию вторичной воспалительной гипералгезии и периферической сенситизации. Именно с ингибированием ЦОГ-2 связывают важнейшие механизмы противовоспалительной и анальгетической активности, а с ингибированием ЦОГ-1 – развитие большинства побочных реакций [6].

В последние 5 лет широко обсуждается вопрос об относительной безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 с точки зрения их кардиоваскулярных эффектов. С целью определения профиля кардиоваскулярной безопасности препаратов из группы НПВП P. McGettigan и D. Henry провели метаанализ контролируемых обсервационных исследований, посвященных данной проблеме [8], и пришли к выводу, что риск развития сердечно-сосудистых событий повышается при использовании как селективных, так и неселективных НПВП. В настоящее время Комитет по медицинским продуктам, используемым у человека, Европейского медицинского агентства рекомендует использование НПВП, в том числе селективных и неселективных, в наименьших эффективных дозах с наименьшей возмож-

ной продолжительностью, достаточной для контроля симптомов заболевания [9].

Результативность медикаментозной терапии, способной уменьшить выраженность воспаления и боли, определяется оптимальным соотношением эффективности и безопасности препарата.

Селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам (производное оксикамовой кислоты) широко используется в медицинской практике. Результаты более 230 клинических исследований свидетельствуют о том, что по эффективности мелоксикам не уступает неселективным НПВП, но обладает лучшим профилем безопасности [10]. При этом мелоксикам структурно отличается от коксибов, имея сбалансированный профиль избирательности по отношению к ЦОГ-2 и обладая 5–20-кратной селективностью к ЦОГ-2 по сравнению с ЦОГ-1.

Помимо влияния на синтез простагландинов, мелоксикам угнетает перекисное окисление липидов, снижает образование свободных кислородных радикалов, факторов активации тромбоцитов, некроза опухоли, протеиназ и других медиаторов воспаления. Длительный период полувыведения мелоксикама (20 ч) обеспечивает возможность одноразового приема препарата в сутки, что делает его удобным для применения [11]. Абсолютная биодоступность препарата составляет 89%; концентрация в плазме при приеме 15 мг мелоксикама становится максимальной через 2,5–7 ч. Достоинством мелоксикама является его совместимость с антацидами, циметидином, ацетилсалициловой кислотой, метотрексатом, варфарином, фуросемидом – препаратами, которые чаще всего принимают больные среднего и пожилого возраста, страдающие не только болезнями суставов, но и сердечно-сосудистыми заболеваниями, с нарушениями водно-солевого обмена, тенденцией к гиперкоагуляции [12]. В отличие от традиционных НПВП мелоксикам не оказывает повреждающего действия на суставной хрящ [13].

Эффективность и лучшая переносимость мелоксикама (по сравнению с традиционными НПВП) при лечении остеоартрита засвидетельствована в 2 широкомасштабных клинических испытаниях – SELECT [14] и MELISSA [15], в которых приняли участие около 20 тыс. больных. В этих исследованиях в сравнительном аспекте анализировали эффективность и безопасность мелоксикама, диклофенака и пироксикама как при краткосрочном, так и при долгосрочном режиме использования. Результаты показали, что все НПВП сопоставимы по эффективности. В 12-недельном исследовании мелоксикам в дозах 7,5 и 15 мг/сут оказался столь же эффективным, как и диклофенак в дозе 100 мг/сут или пироксикам в дозе 20 мг/сут.

Метаанализ рандомизированных клинических исследований продемонстрировал низкий риск тяжелых побочных эффектов со стороны ЖКТ при приеме мелоксикама. Эти данные подтверждает и исследование IMPROVE, в котором оценивался терапевтический эффект мелоксикама при остеоартрите [16] по следующим параметрам (конечная точка): завершение исследования без перехода на прием другого НПВП или завершение исследования и отсутствие необходимости принимать НПВП. Мелоксикам был назначен 662 больным, другие НПВП – 647 больным. Конечной точки достигли 67% больных из группы мелоксикама и 45% – из группы сравнения ($p < 0,0005$). Отменить лечение из-за побочных реакций пришлось соответственно у 12 и 20% больных, вследствие отсутствия эффекта – у 16 и 28%.

В последнее время во врачебную практику для быстрого купирования выраженной или острой боли внедрена новая парентеральная форма мелоксикама – для внутримышечного введения. Фармакокинетические исследования показали, что максимальная плазменная концентрация (C_{max}) достигается уже через 1,5 ч после внутримышечного введения (по сравнению с 5–7 ч после перорального приема) [17]; C_{max} в пределах 90% достигается уже через 30–50 мин после инъекции. Преимущество

Таблица 1
Распределение больных по группам

Группа	Число больных		
	женщины	мужчины	всего
1-я (Месипол)	9	11	20
2-я (Месипол + Баклосан)	10	10	20
3-я (диклофенак + толперизона гидрохлорид)	6	4	10

Таблица 2

Исходные данные ВАШ и лабораторных показателей в разных группах (M±m)

Группа	Выраженность болевого синдрома по ВАШ, баллы			Лабораторные показатели		
	умеренная	сильная	очень сильная	креатинин, мкмоль/л	АСТ, ЕУ/л	АЛТ, ЕУ/л
1-я	4,9±0,4 (n=12)	5,7±0,8 (n=4)	6,1±0,9 (n=4)	81,4±20,2	19,8±6,5	21,9±6,4
2-я	4,8±0,7 (n=8)	5,9±0,2 (n=9)	6,2±0,9 (n=3)	83,8±17,3	21,2±4,2	23,4±5,8
3-я	4,8±0,7 (n=2)	5,9±0,1 (n=5)	6,1±0,8 (n=3)	82,4±13,1	20,6±5,2	24,1±7,1

использования парентеральной формы мелоксикама по сравнению с таблетированной продемонстрировано при ревматоидном артрите [17, 18], остеоартрозе [19], люмбагоиалгии [20].

Сегодня на российском рынке мелоксикама представлен несколькими торговыми названиями. В частности, Polpharma выпускает препарат Месипол в инъекционной (1,5 мл) форме.

Результаты поиска рациональной комбинации лекарственных средств определили цель нашего исследования – изучение анальгезирующей эффективности и переносимости лечения у больных, страдающих хроническими скелетно-мышечными болевыми синдромами в стадии обострения, при сочетанном применении НПВП Месипол (мелоксикам) с центральным миорелаксантом Баклосан (баклофен).

Исследование проведено у 50 пациентов с хроническими скелетно-мышечными болевыми синдромами шейной и пояснично-крестцовой локализации в стадии обострения. Средний возраст пациентов составил 47,6±8,9 года. Длительность заболевания – не более 10 дней. Распределение больных по группам осуществлялось методом случайной выборки с учетом назначенной схемы лечения (табл. 1).

Лечение болевого синдрома проводили на фоне сосудисто-метаболической, противоотечной, десенсибилизирующей терапии, физиотерапевтических процедур и лечебной физкультуры. В 1-й группе анальгезирующая терапия включала использование препарата Месипол в суточной дозе 15 мг перорально в течение 20 дней. Больные 2-й группы в течение 20 дней получали препарат Месипол в суточной дозе 15 мг перорально совместно с препаратом Баклосан в дозе 30 мг/сут; 3-ю, контрольную группу (группа сравнения) составили 10 пациентов с хроническим скелетно-мышечным болевым синдромом в стадии обострения, получавшие в качестве противовоспалительной и миорелакси-

рующей терапии диклофенак внутримышечно в дозе 75 мг/сут и толперизона гидрохлорид *per os* – 450 мг/сут.

Оценивали анальгезирующий эффект лечения по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ): умеренная боль – до 5 баллов, сильная – до 7, очень сильная – до 10 баллов; в категориях: спонтанная боль, боль при движении, степень ограничения функции исходно и на фоне терапии. Динамику боли оценивали на 7-й, 14-й и 20-й дни лечения.

Оценивали также лабораторные показатели крови: уровень креатинина, аспартат- (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), субъективную переносимость препаратов. Выраженность болевого синдрома при поступлении и результаты лабораторных анализов представлены в табл. 2.

У пациентов всех групп в результате проведенного лечения уменьшились выраженность спонтанной боли, боли при движениях и ограничение двигательной функции, при этом во 2-й и 3-й группах изменения были достоверными (табл. 3).

Положительным исходом курса лечения (показатель абсолютной пользы) считали значение ВАШ, подтверждающее снижение интенсивности боли более чем на 50%. Положительные исходы в 1-й группе зарегистрированы у 40% больных, во 2-й – у 53%, в 3-й – у 52%.

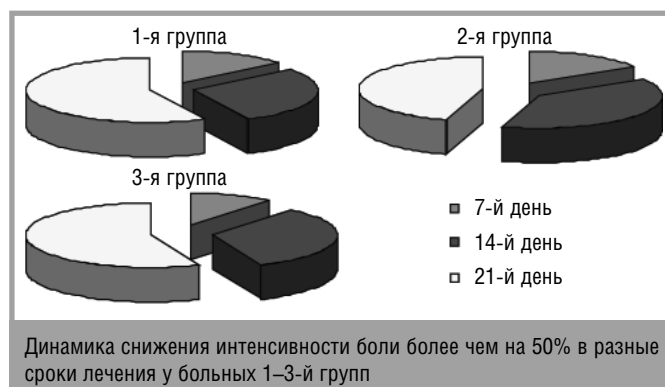
При анализе динамики значений ВАШ в разные сроки лечения (см. рисунок) выявлено снижение интенсивности боли более чем на 50% в 1-й группе: на 7-й день – у 10%, на 14-й – у 20%, на 20-й – у 40% больных; во 2-й группе – соответственно у 19, 45 и 53% больных; в 3-й – у 10, 30 и 52% больных.

По совокупности клинических данных анальгезирующая активность Месипола была расценена как достаточная, а по завершении курса лечения в комбинации с Баклосаном – как эффективно сопоставимая по показателю абсолютной пользы (снижение интенсивности боли более чем на 50%) с диклофенаком. Более того, во 2-й группе больных, получавших комбинацию Месипол + Баклосан, выявлено больше пациентов (45%) со снижением боли более чем на 50% на 14-й день пребывания в стационаре, что следует учитывать для сокращения сроков госпитализации. Выраженный анальгезирующий эффект у 19% больных этой группы уже с 7-го дня терапии может быть объяснен уникальным комплексным, полипатогенетическим

Таблица 3
Динамика выраженности болевых ощущений по ВАШ на фоне лечения (M±m)

Показатель	До лечения	После лечения	p
<i>1-я группа</i>			
Спонтанная боль	5,7±0,7	4,1±1,6	$p_1 > 0,05$
Боль при движении	6,1±0,9	4,8±1,3	$p_2 > 0,05$
<i>2-я группа</i>			
Спонтанная боль	5,8±0,6	3,8±0,7	$p_3 < 0,05$
Боль при движении	6,2±0,5	4,2±0,6	$p_4 < 0,05$
<i>3-я группа</i>			
Спонтанная боль	5,9±0,3	3,9±0,9	$p_5 < 0,05$
Боль при движении	6,2±0,8	4,3±0,4	$p_6 < 0,05$

Примечание. Достоверность межгрупповых различий (p_1 – p_3 , p_1 – p_5 , p_2 – p_4 , p_2 – p_6) составила $< 0,05$.



воздействием Баклосана на различные звенья формирования мышечных спастических синдромов. Важно подчеркнуть, что, несмотря на преимущественно спинальные механизмы действия этого препарата, не следует недооценивать его влияние на регуляторные процессы в головном мозге, комплексное анальгетическое действие с участием опиатной и катехоламинергической систем как на корковом, так и на подкорковом уровнях; наличие противосудорожного и антиклонического эффектов, позволяющих воздействовать на другие важнейшие клинические компоненты спастического синдрома.

Поскольку в развитии хронических рецидивирующих болевых синдромов одним из патофизиологических механизмов является психогенный и вегетативный компоненты, в группах обследованных были проанализированы астеноневротические и тревожно-депрессивные проявления. В ходе оценки клинического статуса у 68% пациентов выявлены признаки субсиндромальной тревоги и у 16% – мягко выраженного тревожного расстройства, расцененные нами как проявление вегетативного синдрома, ассоциированного с хронической болью.

Результаты 3-недельного курса лечения выявили существенное снижение средних значений показателя тревожности по шкале Гамильтона во 2-й группе больных (с 13 ± 5 до 6 ± 2), по сравнению с 1-й и 3-й группами (табл. 4).

Изменения в состоянии больных этой группы отмечены уже через 10 дней лечения (быстрый седативный эффект и присоединение анксиолитического действия). Противотревожное дей-

ствие проявлялось равномерным влиянием как на психические, так и на соматические (вегетативные) симптомы тревоги.

Нежелательные явления (табл. 5) со стороны ЖКТ в виде изжоги, тошноты и болей в эпигастральной области чаще всего отмечались в 3-й группе (33%), для сравнения: в 1-й группе они выявлялись в 10% случаев, во 2-й – в 15%. Со стороны ЦНС у больных 2-й (15%) и 3-й (20%) групп регистрировались сонливость, головокружение. Дополнительных средств для ликвидации нежелательных явлений со стороны ЖКТ и ЦНС и отмены лекарственных препаратов не потребовалось. У 1 пациента 3-й группы регистрировались эпизоды понижения АД, требующие медикаментозной коррекции, и у 1 пациента 1-й группы на фоне лечения отмечались аллергические высыпания, регрессировавшие самостоятельно и не требовавшие отмены лечения.

Повышения активности трансаминаз не зарегистрировано ни у одного больного (табл. 6).

Таким образом, результаты настоящего исследования показали достаточную анальгезирующую эффективность и высокую безопасность Месипола в комплексной терапии хронических скелетно-мышечных болевых синдромов в стадии обострения. При сочетанном применении Месипола с Баклосаном эффективность терапии повышается и сопоставима по показателю абсолютной пользы (снижение интенсивности боли более чем на 50%) с комбинацией диклофенак + толперизона гидрохлорид. Сочетанная терапия Месиполом и Баклосаном позволяет сократить время достижения выраженного обезболивающего эффекта, что чрезвычайно важно для уменьшения сроков назначения анальгезирующей и противовоспалительной терапии с целью предупреждения развития НПВП-ассоциированных побочных эффектов. При этом дополнительное включение в комплекс лечения хронических рецидивирующих болевых синдромов препарата Баклосан позволяет уменьшить признаки психовегетативных проявлений, связанных с хронической болью.

Переносимость Месипола и лекарственной комбинации Месипола с Баклосаном может быть расценена как хорошая, что подтверждается более низкой частотой нежелательных явлений в группе пациентов, получавших эти препараты, а также отсутствием случаев отказа от приема этих лекарственных средств.

Список литературы см. на сайте: www.rusvrach.ru

Таблица 4
Показатели тревожности по шкале Гамильтона в разных группах больных

Группа больных	Оценка по шкале Гамильтона	
	до лечения	после лечения
1-я (n=14)	12±6	12±6
2-я (n=15)	13±5	6±2
3-я (n=13)	14±4	13±3

Таблица 5
Частота побочных эффектов у больных разных групп

Показатель	Частота побочных эффектов, %		
	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=10)
Общее число	15	30	53
ЖКТ	10	15	33
ЦНС	–	15	20
Повышение уровня трансаминаз	–	–	–
Кожа, слизистые оболочки	5	–	–

COMBINATION THERAPY FOR CHRONIC RECURRENT VERTEBROGENIC PAIN SYNDROME

Professor E. Solovyeva, MD; Professor A. Ivanokov, MD;
Professor A. Manevsky, MD
Russian National Research Medical University

Due to its high analgesic effect, combination therapy for chronic musculoskeletal pain syndromes with the nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) Mesipol (Meloxicam) with the central myorelaxant Baclosan (Baclofen) can more promptly achieve significant analgesia and reduce the duration of medicamentous therapy and a risk of NSAID-associated side effects.

Key words: pain, musculoskeletal pain syndrome, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, myorelaxants.

Таблица 6
Динамика лабораторных показателей до (А) и после (Б) лечения (M±m)

Группа	Креатинин, мкмоль/л		АСТ, ЕУ/л		АЛТ, ЕУ/л	
	А	Б	А	Б	А	Б
1-я	81,4±20,2	83,4±21,2	19,8±6,5	21,2±6,1	21,9±6,4	24,45±8,32
2-я	83,8±17,3	82,8±11,3	21,2±4,2	23,1±4,7	23,4±5,8	25,68±6,54
3-я	82,4±13,1	80,4±15,1	20,6±5,2	21,2±4,2	24,1±7,1	23,9±6,1