



Безопасность и эффективность мелоксикама при лечении ноцицептивных болевых синдромов

О.В. Воробьева

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Воробьева, ovvorobeva@mail.ru

В статье рассматриваются причины и клинические проявления хронического болевого синдрома. Подчеркивается, что стратегия фармакотерапии зависит от ведущего патогенетического механизма формирования боли (ноцицептивный, неврологический или смешанный). Базисными препаратами для лечения ноцицептивных болевых синдромов являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые блокируют продукцию простагландинов и тем самым способствуют уменьшению боли и воспаления. На примере противовоспалительного средства мелоксикам (препарат Мовалис), который обладает доказанной эффективностью и благоприятным профилем переносимости, рассматриваются преимущества назначения НПВС при болях в области позвоночника и суставов.

Ключевые слова: ноцицептивная боль, невропатическая боль, нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам

Введение

Боль – одна из наиболее частых причин, которая побуждает пациентов обращаться за специализированной помощью. Более половины жалоб вызваны хронической болью, которая определяется как:

- боль, персистирующая по меньшей мере 3–6 месяцев;
- боль, сохраняющаяся свыше 1 месяца после окончания острого заболевания или заживления повреждения;
- боль, ассоциированная с хроническим патологическим процессом или рекуррентным патологическим процессом с от-

носителем короткими интервалами между эскалациями.

По результатам большинства исследований, хроническая боль представляет значительные трудности для диагностики и плохо поддается лечению [1]. Согласно данным Американского общества по изучению боли, приблизительно половина больных, имеющих хроническую боль, меняют врача как минимум однократно по следующим причинам: боль персистирует (42%), врач недостаточно осведомлен о причинах боли (31%), врач недостаточно серьезно оценивает боль пациента (29%), врач не

склонен проводить более активное лечение боли (27%) [2]. Пациенты с хронической болью нуждаются в комплексном обезболивании, что требует значительных временных затрат и часто консультации нескольких специалистов.

Многие процессы потенциально могут быть причиной пролонгирования хронической боли. Боль подразделяется на острую или хроническую; ноцицептивную (соматическую или висцеральную (органную)), невропатическую или мультифакториальную/смешанную, включая ноцицептивный тип боли, эволюционировавший в невропатический тип. Крайне важно корректно категоризировать боль, поскольку именно знание базовых механизмов, поддерживающих боль, в каждом конкретном случае позволяет выбрать оптимальное лечение.

Патогенез ноцицептивной и невропатической боли

Ноцицептивная боль (острая или хроническая) опосредована активацией болевых рецепторов в коже, мышечно-скелетной системе, связочных тканях и висцеральных органов. Традиционно ноцицептивная боль рассматривается как последствие активации нейрональных сенсорных (ноцицептивных) путей в ответ на стимулы от поврежденной ткани. В процессе, известном как трансдукция, пов-



реждающий стимул конвертируется в потенциал действия периферических ноцицепторных, сенсорных волокон. Сигнал передается через периферические нервы и спинной мозг в головной мозг, где формируется чувство боли. Болевой опыт невозможен без трансмиссии повреждающего сигнала в мозг.

Ноцицептивная боль может возникнуть в результате травмы (повреждение, ожог), инфекционного воспаления и при различных заболеваниях, включая артриты, онкологические процессы, постоперационные боли, мышечно-скелетные боли в спине и др. Пациенты обычно описывают соматическую боль как хорошо локализуемую, постоянную, ноющую или пульсирующую, сдавливающую или острую (вонзающуюся). Висцеральная боль часто описывается как плохо локализуемая, схваткообразная или сверлящая. В большинстве случаев нервная система возвращается в обычное состояние после излечения воспалительного процесса, и боль редуцируется.

Ноцицептивная боль обеспечивается вовлечением различных нейрхимических агентов и медиаторов, включая эндорфины, разнообразные биогенные амины, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), нейрокинины, интерлейкины, простагландины и др. Все эти субстанции могут рассматриваться как целевые мишени для анальгетического воздействия. В 1971 г. впервые была установлена связь между фармакологической активностью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и продукцией простагландинов [3]. Последующие исследования позволили понять центральную роль ингибиции фермента циклооксигеназы (ЦОГ) в редукции биосинтеза простагландинов и, соответственно, в клинической эффективности и токсичности НПВС.

Простагландины являются важнейшим медиатором периферической сенситизации (активация болевых рецепторов), но в последнее время также активно об-

суждается их роль в центральной сенситизации. Переход от острой к хронической ноцицептивной боли происходит, когда неболевые стимулы воспринимаются как болевые в результате периферической и центральной сенситизации. Блокирование продукции простагландинов (ингибиция фермента ЦОГ-2) приводит к редукции боли. Основным механизмом анальгетического и противовоспалительного эффектов НПВС является ингибиция ЦОГ. По этой причине НПВС рассматриваются как золотой стандарт для лечения ноцицептивного компонента боли.

К основным модуляторам боли относятся эндорфины, однако воздействие на эту медиаторную систему ограничивают побочные эффекты наркотических анальгетиков. Помимо эндорфинов, биологические амины (серотонин и норадреналин) модулируют болевые ощущения, являясь важной составляющей антиноцицептивной системы. Нисходящие системы ингибируют болевую чувствительность на спинальном уровне. Ослабление ингибирующей функции антиноцицептивных систем приводит к снижению порога болевой чувствительности. К целевым препаратам, активирующим ингибирующие боль системы, относятся антидепрессанты. Наиболее высоким анальгетическим рейтингом обладают трициклические антидепрессанты и антидепрессанты двойного действия, которые одновременно усиливают серотониновую и норадреналиновую медиацию. С целью десенситизации ноцицепторов могут быть использованы местные анестетики, в том числе в форме трансдермальных систем.

В отличие от ноцицептивной боли невропатическая боль инициируется поврежденной нервной системой при интактном состоянии периферических рецепторов и может поддерживаться различными механизмами. В случае невропатической боли сигнал спонтанно генерируется поврежденной нервной системой, чрезмерно стимулирует структуру нервной системы,

отвечающие за боль, что влечет за собой появление боли при отсутствии периферического повреждающего фактора и, соответственно, инактивных периферических болевых рецепторах.

В формировании как невропатической боли, так и ноцицептивной боли участвуют одни и те же сенсорные системы и нейротрансмиттеры. Но в отличие от ноцицептивной боли невропатическая боль не несет адаптивной (сигнальной) функции. Невропатическая боль плохо откликается на лечение традиционными анальгетиками, включая НПВС и опиоиды. В то же время антидепрессанты, антиконвульсанты более эффективны в отношении невропатической боли. Очень часто хроническая боль может быть обусловлена вовлечением как ноцицептивных, так и невропатических механизмов, то есть иметь смешанный характер, что, безусловно, является показанием для комбинированного лечения.

Лечение хронической боли

Фармакологическое лечение хронической боли включает использование антидепрессантов, противосудорожных препаратов, опиоидных ненаркотических анальгетиков или их комбинацию. Дополнительные препараты, такие как ингибиторы ЦОГ, мышечные релаксанты, бензодиазепины и другие ГАМКергические препараты, местные анестетики, могут быть использованы при специфических типах хронической боли. Поскольку не все лекарства эффективны в отношении и ноцицептивного, и невропатического компонента боли, при определении стратегии лечения в первую очередь следует оценить ведущий компонент боли, чтобы воздействовать на него.

Среди локализованных болевых синдромов классификация хронической боли в спине наименее разработана, что, безусловно, затрудняет разработку целевых методов лечения. Дегенеративные структурные изменения позвоночного столба традиционно рассматриваются как базис для формирования

Неврология



боли в спине, хотя прямой зависимости между степенью морфологических изменений и болевой симптоматикой не прослеживается. Структурные и функциональные нарушения двигательного сегмента не всегда возникают одновременно, выраженные морфологические нарушения не у всех индивидуумов приводят к развитию клинических симптомов. В этой связи целевая терапия боли в спине в большей мере основывается на выделении ведущих патогенетических механизмов формирования боли.

Ноцицептивный компонент всегда представлен в болевых синдромах, локализованных в области спины [4], и доминирует при фасеталгиях, дискалгии, миофасциальных болевых синдромах. К смешанным болевым синдромам (относительно равнозначно представлены ноцицептивный и невропатический компоненты) относятся радикулярная боль и боли, ассоциированные с позвоночным стенозом. Именно поэтому основными базисными препаратами для лечения любых болевых синдромов, локализованных в области спины, является НПВС. Эффективность НПВС в лечении боли в спине неоднократно подтверждалась систематическими обзорами независимого Кохрейновского общества врачей [5], что позволяет рассматривать НПВС как «золотой стандарт» лечения боли в спине.

НПВС – это самый популярный класс анальгетиков, который содержит более двадцати различных по химической структуре подклассов. Об успешности НПВС свидетельствует огромное количество дженериковых препаратов и лидирующее положение класса по продажам во всем мире. В начале 1990-х гг. после открытия двух форм ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) стал понятен механизм НПВС-индуцированной гастропатии, появилась возможность ранжировать препараты по степени ингибирования ЦОГ-1 (по степени нарушения синтеза физиологического пула простагландинов) и, соответственно, прогнозировать безопасность НПВС.

ЦОГ-1 катализирует продукцию простагландинов, повышающих защитные свойства слизистой желудочно-кишечного тракта, в то время как ЦОГ-2 ответственна за продукцию простагландинов, связанных с воспалением и болью. Ярким представителем препаратов, преимущественно ингибирующих ЦОГ-2, является мелоксикам. Мелоксикам в течение уже нескольких лет одобрен и успешно применяется более чем в 100 странах мира, а во многих европейских странах устойчиво удерживает статус самого выписываемого препарата из класса НПВС. Наиболее часто мелоксикам используется для купирования боли, ассоциированной с остеоартритом, ревматоидным артритом, мышечно-скелетными болями в спине.

Мелоксикам – селективный ингибитор ЦОГ-2

В исследованиях *in vitro* с тканями человеческого организма была подтверждена высокая аффинность мелоксикама к ЦОГ-2, тогда как ЦОГ-1 *in vitro* ингибируется только высокими дозами мелоксикама. Мелоксикам отличается как от новых ЦОГ-2-специфических лекарственных молекул (коксибов – целекоксиб, этерококсиб), так и от традиционных НПВС, ингибирующих обе формы фермента ЦОГ (диклофенак, индометацин, ибупрофен, напроксен и пироксикам). Таким образом, мелоксикам занимает промежуточное положение между традиционными НПВС и коксибами.

Биодоступность мелоксикама составляет 89% после приема *per os*. Около 99,4% мелоксикама связывается с белками плазмы. Препарат отличается линейной фармакокинетикой, и период его полужизни составляет 20–24 часа. Фармакокинетика мелоксикама существенно не меняется у пожилых пациентов и у пациентов с мягкой почечной/печеночной недостаточностью. Фармакокинетические особенности мелоксикама позволяют использовать его с частотой один (15 мг) или два раза в день (по 7,5 мг), что является важным фак-

тором улучшения приверженности терапии, особенно при применении его для лечения хронических болевых синдромов.

Достоинством препарата Мовалис (мелоксикам) является наличие различных лекарственных форм, что позволяет клиницисту более гибко выстраивать программу обезболивания. Инъекционная форма мелоксикама (Мовалис) отличается быстрой абсорбцией (время достижения максимальной концентрации составляет 60–96 минут после инъекции) и абсолютной биодоступностью (100%). Средний период полувыведения препарата составляет от 13 до 25 часов. Это данные фармакокинетические характеристики делают инъекционную форму мелоксикама особенно привлекательной для лечения острой ноцицептивной боли.

Недавно линейка препарата пополнилась новой быстрой пероральной формой – суспензией Мовалис, которая является альтернативой другим таблетированным формам НПВС с быстрым эффектом. Суспензия демонстрирует полную биоэквивалентность таблетированной форме Мовалиса для приема внутрь, что позволяет применять ее для курсового лечения у пациентов при остеоартрозе, ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите [6]. Проведенные исследования демонстрируют эквивалентную клиническую эффективность суспензии и таблетированной формы Мовалис на модели остеоартрита. Новая форма также дает возможность более гибко дозировать препарат в зависимости от веса и диагноза пациента. Мовалис в форме суспензии удобен для приема пациентами, которые не могут использовать парентеральные формы или у которых нарушена функция глотания. Есть также предположение, что именно благодаря более быстрой абсорбции суспензия может приводить к более быстрому развитию эффекта по сравнению с твердыми формами [7]. После однократного приема время достижения максимальной концентрации суспен-



зии в плазме составляет 2 часа. Согласно инструкции, суспензию можно применять уже с 2 лет, что говорит о благоприятном профиле безопасности новой формы.

Эффективность мелоксикама в терапии ноцицептивной боли

Эффективность мелоксикама в редукции боли, ассоциированной с ревматоидными и мышечно-скелетными болезнями, оценена в многочисленных сравнительных исследованиях, подразумевавших короткие (2 недели) и длинные (до 12 месяцев) курсы приема препарата 7,5–15 мг/сут в сравнении с плацебо и другими НПВС. В целом эффективность мелоксикама значительно превосходила плацебо и была сравнима с другими НПВС. В то же время по спектру переносимости (частота побочных эффектов, особенно гастроинтестинальных) мелоксикам обладал более благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими НПВС.

Инъекционные формы мелоксикама обеспечивают более быстрый обезболивающий эффект у пациентов с суставной и мышечно-скелетной болью. Анальгезия в среднем наступает через 40–45 минут после введения мелоксикама [8]. При острой боли лечение обычно начинают с внутримышечных инъекций (1–3 дня), а затем продолжают приемом таблетированной формой Мовалиса 15 мг. Длительность терапии составляет от 7 до 20 дней. Приблизительно у 80% больных острая боль полностью исчезает или остаются незначительные боли, не лимитирующие обычную физическую активность. При острой радикулярной боли мелоксикам в дозе 15 мг/сут демонстрирует достоверно более высокий эффект по сравнению с плацебо уже после третьего дня лечения [9]. Однако к 7-му и 14-му дню лечения эффективность мелоксикама в дозе 15 мг/сут уже не отличается от 7 мг/сут и диклофенака в дозе 150 мг/сут. В среднем радикулярная боль уменьшается на 50% к 7-му дню лечения и на 75% к 14-му дню лечения.

Кроме редукции боли мелоксикам может использоваться в качестве превентивной терапии постоперационной боли. Назначение мелоксикама 7,5 мг до оперативного вмешательства приводит к редукции боли на 20–40% в постоперационный период (2–24 часа после операции) по сравнению с плацебо [10].

Практически не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между мелоксикамом и другими лекарственными препаратами. Таким образом, фармакокинетический профиль позволяет комбинировать мелоксикам с большинством препаратов, используемых для лечения хронической боли.

Безопасность применения мелоксикама

Гастроинтестинальная безопасность
Основным достоинством селективных ингибиторов ЦОГ-2 является низкий уровень гастроинтестинальных побочных эффектов, характерных для НПВС, при сохранении их терапевтической эффективности. Гастроинтестинальный профиль безопасности мелоксикама, преимущественно ингибирующего ЦОГ-2, оценен в целой серии исследований. В частности, два больших проспективных контролируемых исследования – MELISSA (Meloxicam Large-Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies) – доказали, что мелоксикам обладает меньшей токсичностью в отношении желудочно-кишечного тракта по сравнению с диклофенаком или пироксикамом [11, 12]. Так, в исследовании MELISSA 4635 пациентов получали мелоксикам 7,5 мг/сут и 4688 пациентов получали диклофенак 100 мг/сут. Сравнительный период (период лечения) составил 28 дней. Пациенты, получавшие мелоксикам, имели достоверно меньше гастроинтестинальных побочных эффектов (13% по сравнению с 19% в группе диклофенака, $p < 0,001$). В частности, у пациентов, получавших мелоксикам, реже наблюдались диспепсия, тошнота

и рвота, абдоминалгии и диарея. Одним из важных выводов этих двух широкомасштабных исследований было доказательство безопасности применения мелоксикама у лиц, использующих аспирин. Эти клинические находки были подтверждены в экспериментальном исследовании на здоровых добровольцах, принимавших в течение четырех недель мелоксикам 15 мг/сут, пироксикам 20 мг/сут или плацебо [13]. Макроскопическое повреждение слизистой было обнаружено только у добровольцев, получавших традиционное НПВС (пироксикам).

Несколько метаанализов, включающих от 20 до 100 тысяч пролеченных больных, убедительно подтвердили, что мелоксикам обладает низкой гастротоксичностью и достоверно реже, чем традиционные НПВС, вызывает диспепсию, перфорации, эрозии и кровотечения.

Гепатотоксичность

Назначая НПВС, клиницист должен задумываться не только о возможности развития гастропатии, но и о гепатотоксических реакциях. Атрибутивный для НПВС риск поражения печени составляет приблизительно 5 на 100 000 пациенто-лет [14]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 имеют потенциал повреждения печени ниже, чем обычные НПВС. Практически не описано развития острых лекарственных гепатитов при использовании мелоксикама.

Побочные эффекты со стороны почек

Ренальные побочные эффекты НПВС достаточно разнообразны и включают водно-электролитные нарушения, тубулоинтестинальный нефрит, гломерулярное повреждение и другие. Больше чем у 5% пациентов, получающих НПВС, развиваются ренальные побочные эффекты. В большинстве своем эти побочные эффекты обусловлены НПВС-индуцированной редукцией синтеза простагландинов. Исследования на животных моделях показали, что обе формы фермента ЦОГ экспрессируются

Неврология



в почках и участвуют в регуляции водного обмена. До сих пор остается не до конца разработанным теоретическое обоснование участия селективных ингибиторов ЦОГ-2 в реализации почечных побочных эффектов. Однако клинические наблюдения свидетельствуют, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 как минимум не отличаются по своей потенциальной ренальной токсичности от традиционных НПВС. Однако на практике до настоящего времени не существует убедительных доказательств ухудшения ренальной функции у пациентов, принимающих мелоксикам. По-видимому, фармакокинетический профиль мелоксикама, особенно его низкая аккумуляционная способность, препятствуют развитию почечных осложнений. В этой связи допускается использование препарата у пациентов с незначительными почечными нарушениями.

Кардиоваскулярная безопасность
Ингибция агрегации тромбоцитов неселективных НПВС – это одна из предрасполагающих причин к желудочно-кишечному кровотечению. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не нарушают агрегации тромбоцитов и потому более безопасны. Исследование функции тромбоцитов у здоровых испытуемых, принимавших в течение 7 дней мелоксикам в дозе 15 мг/сут, показало, что препарат не влиял на агрегацию тромбоцитов, несмотря на снижение уровня тромбоксанов в плазме [15]. Дальнейшие исследования у пациентов с болевыми синдромами подтвердили, что мелоксикам не влияет ни на агрегацию тромбоцитов, ни на время свертываемости крови. Биосинтез тромбоксанов в большей мере зависит от активности ЦОГ-1 в тромбоцитах, напротив, ЦОГ-2 преимущественно вовлечена в продукцию эндотелиальных простагландинов.

Этот факт послужил отправной точкой гипотезы, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают протромботическим потенциалом. Однако отчетливых клинических доказательств, что протромботический эффект жестко связан со степенью блокирования ЦОГ-2, нет. Например, метаанализ, включавший свыше 27 000 пациентов, показал, что кардиоваскулярных событий у пациентов, получавших мелоксикам, было не больше, чем у пациентов, принимавших традиционные НПВС [16].

Заключение

Таким образом, клиническая эффективность, благоприятный профиль переносимости и наличие различных лекарственных форм мелоксикама позволили препарату занять лидирующее положение среди лекарственных препаратов для лечения ноцицептивной боли. *

Литература

1. *Haanpää M.L., Backonja M.M., Bennett M.I. et al.* Assessment of neuropathic pain in primary care // *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122. № 10. Suppl. P. 13–21.
2. Chronic pain in America: roadblocks to relief / American Pain Society, 1999 // www.ampainsoc.org/links/roadblocks.
3. *Vane J.R.* Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // *Nat. New Biol.* 1971. Vol. 231. № 25. P. 232–235.
4. *Morlion B.* Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. Vol. 27. № 1. P. 11–33.
5. *Roelofs P.D., Deyo R.A., Koes B.W. et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 1. CD000396.
6. *Helmy S.A., El Bedaiwy H.M.* Effect of the formulation on the bioequivalence of meloxicam: tablet and suspension // *Drug Res. (Stuttg.)*. 2013. Vol. 63. № 7. P. 331–337.
7. *Hanft G., Turck D., Scheuerer S. et al.* Meloxicam oral suspension: a treatment alternative to solid meloxicam formulation // *Inflamm. Res.* 2001. Vol. 50. Suppl. 1. P. 35–37.
8. *Bosch H.C., Sigmund R., Hettich M.* Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam // *Curr. Med. Res. Opin.* 1997. Vol. 14. № 1. P. 29–38.
9. *Dreiser R.L., Le Parc J.M., Velicitat P. et al.* Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac // *Inflamm. Res.* 2001. Vol. 50. Suppl. 1. P. S17–23.
10. *Thompson J.P., Sharpe P., Kiani S. et al.* Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy // *Br. J. Anaesth.* 2000. Vol. 84. № 2. P. 151–154.
11. *Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al.* Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients // *Br. J. Rheumatol.* 1998. Vol. 37. № 9. P. 937–945.
12. *Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al.* Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis // *Br. J. Rheumatol.* 1998. Vol. 37. № 9. P. 946–951.
13. *Lipscomb G.R., Wallis N., Armstrong G. et al.* Gastrointestinal tolerability of meloxicam and piroxicam: a double-blind placebo-controlled study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998. Vol. 46. № 2. P. 133–137.
14. *Chitturi S., George J.* Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs // *Semin. Liver Dis.* 2002. Vol. 22. № 2. P. 169–183.
15. *De Meijer A., Vollaard H., de Metz M. et al.* Meloxicam, 15 mg/day, spares platelet function in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 66. № 4. P. 425–430.
16. *Singh G.* Meloxicam does not increase the risk of acute myocardial infarction, congestive heart failure, edema or hypertension compared to NSAIDs: results from a pooled analysis of 27 039 patients // *European Congress of Rheumatology. Prague, 2001. Abstract SAT0085.*