

Эффективность и переносимость сочетанной терапии мезиполом и баклосаном хронического рецидивирующего вертеброгенного болевого синдрома

А.Н. КАРНЕЕВ, Э.Ю. СОЛОВЬЕВА, А.И. ФЕДИН

Efficacy and tolerability of the combined therapy with mesipol and baclosan in chronic recurrent vertebrogenic pain syndrome

A.N. KARNEEV, E.YU. SOLOVYOVA, A.I. FEDIN

Кафедра неврологии ФУВ Российского государственного медицинского университета, Москва

В статье освещены патогенетические аспекты лечения рефлекторного болевого синдрома при дегенеративно-дистрофических спинальных поражениях. Внимание сфокусировано на необходимости лечения таких расстройств комбинацией медикаментозных средств, способных снизить продолжительность использования анальгетиков и противовоспалительных препаратов, а также предотвратить развитие побочных эффектов, вызываемых нестероидными противовоспалительными средствами. Проведенное авторами исследование было направлено на оценку анальгетического действия, эффективности и переносимости комбинации мексипола — препарата из группы нестероидных противовоспалительных препаратов и баклосана (баклофена) — центрального миорелаксанта. Эти средства были применены у 50 больных с хроническим вертеброгенным (скелетно-мышечным) болевым синдромом в стадии обострения. Было установлено их положительное влияние не только на болевой синдром, но и на сопутствующие расстройства.

Ключевые слова: дегенеративно-дистрофические спинальные поражения, болевой синдром, нестероидные противовоспалительные средства, центральные миорелаксанты.

An article highlights the pathogenetic aspects of treatment of reflex pain syndromes in the degenerative-dystrophic spinal lesions. Attention is focused on a rational combination of medications that may shorten the duration of analgesic and anti-inflammatory therapy to prevent the development of side-effects caused by non-steroid anti-inflammatory medications. The results of own research of analgesic efficacy and tolerability of treatment in 50 patients with chronic skeletal-muscle pain syndromes in the state of exacerbation assigned to the combination of a non-steroid anti-inflammatory medication mesipol (meloxicam) with a central myorelaxant baclosan (baclofen) are discussed. It was found the positive effect of therapy not only on pain syndrome but on comorbid symptoms as well.

Key words: degenerative-dystrophic spinal lesions, pain syndrome, non-steroid anti-inflammatory medications, central myorelaxants.

Введение

Жалобы на боль в спине после острой респираторно-вирусной инфекции занимают второе место по частоте обращений к врачу [6]. Боль в спине чрезвычайно распространена во всех возрастных группах и среди представителей всех профессий.

С клинической точки зрения для выбора тактики терапии при болевом синдроме в спине ведущим является выявление источника болевой импульсации и проведение дифференциального диагноза с заболеваниями внутренних органов, онкологическим, травматическим, инфекционным и др. процессами. Эффективность диагностики повышается при подробном изучении анамнестических данных, жалоб, тщательного клинического осмотра, применения параклинических методов обследования. Дегенеративно-дистрофическая перестройка позвоночника чаще всего обуславливающая болевой синдром в спине, длительное время протекает бессимптомно. Выявление этих изменений на спондилограммах, особенно у лиц молодого и среднего возраста, не является безусловным доказательством вертеброгенной причины боли в спине и не должно определять лечебную так-

тику. Более того, вертеброгенная болевая импульсация может быть обусловлена другими заболеваниями позвоночника, не связанными с его дегенеративным поражением [5, 6].

При вертеброгенном дегенеративно-дистрофическом заболевании источником болевой импульсации могут быть как сами позвонки, так и другие структуры — суставы, связки, мышцы. Главными патогенетическими факторами при этом являются компрессионные механизмы и рефлекторные влияния, сопровождающиеся воспалительным процессом, микроциркуляторными расстройствами и их сочетанием. Рефлекторные болевые синдромы наиболее часто встречаются в клинической практике. Являясь источником боли в спине, спазмированные мышцы могут страдать первично, а не только вследствие 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 костной системы. Болевая импульсация, независимо от ее источника, активирует α - и γ -мотонейроны передних рогов спинного мозга, что в свою очередь усиливает сокращение мышц, иннервируемых соответствующим сегментом спинного мозга. В то же время мышечный спазм, возникающий при сенсомоторном рефлексе, усиливает стимуляцию ноцицепторов мышцы. Так, по механизму обратной связи формируется замкнутый порочный круг: боль — спазм — боль [1]. 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. Формирующийся в итоге порочный круг включает мышечный спазм, боль, локальную ишемию, дегенеративные изменения, которые поддерживают друг друга, усиливая первопричину возникновения патологических изменений. Исходя из вышесказанного, становится понятной актуальность выбора такой терапии, которая способна разорвать указанный порочный круг, оказывающей как анальгезирующее, так и миорелаксирующее действие. С данной целью в клинической практике последних лет для лечения рефлекторных болевых синдромов в спине широко применяются комбинации препаратов нестероидного противовоспалительного ряда (НПВС) с миорелаксантами центрального действия.

«Золотым стандартом» противоспастической терапии является препарат баклосан (баклофен) — производное гамма-аминомасляной кислоты (активатор ГАМК-В рецепторов) — миорелаксант, действие которого реализуется преимущественно на спинальном уровне. Снижая возбудимость концевых отделов афферентных чувствительных волокон и подавляя активность промежуточных нейронов, он угнетает моно- и полисинаптическую передачу нервных импульсов, уменьшает предварительное напряжение мышечных веретен, не оказывая действия на нервно-мышечную передачу [2, 14].

В терапии скелетно-мышечных болей ведущее место принадлежит НПВС. Определяющими критериями выбора лекарственного средства из НПВС является его влияние на интенсивность боли, индивидуальная переносимость и вероятность осложнений и побочных реакций. При назначении неселективных НПВС 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 [3]. Не менее значимыми являются кардиоваскулярные эффекты НПВС. Длительное применение препаратов данной группы у лиц старше 60 лет — независимый предиктор возникновения артериальной гипертензии (относительный риск составляет 1,4), а у больных с гипертензией оно достоверно ухудшает возможности контроля уровня артериального давления. Риск развития хронической сердечной недостаточности возрастает в 2,2 раза каждый пятый случай декомпенсации связан с применением НПВС. Возникновение данных побочных эффектов напрямую связывают с их влиянием на синтез простаноидов, что может приводить к нарушению почечного кровотока и задержке жидкости организме. Торможение активности простагландин-синтетазы с помощью НПВС может вызвать значительное снижение скорости клубочковой фильтрации и даже привести к развитию почечной недостаточности. Кроме того, НПВС могут ослаблять терапевтическое действие ингибиторов АПФ и диуретиков [7].

Внедрение в клиническую практику препаратов, преимущественно подавляющих продукцию циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2), явилось шагом вперед на пути поиска безопасных НПВС. ЦОГ-2 является индуцибельным ферментом, запускающим каскад превращений арахидоновой кислоты в провоспалительные простагландины, повышающих чувствительность ноцицепторов к различным стимулам, способствующих формированию вторичной воспалительной гипералгезии и периферической сенситизации. Именно с угнетением активности ЦОГ-2 связывают важнейшие механизмы противовоспалительной и анальгетической активности НПВС, а с ингибированием ЦОГ-1 — развитие большинства побочных реакций [3, 13].

В последние годы широко обсуждается вопрос о кардиоваскулярной безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2. Данной проблеме посвящен систематический обзор

серии контролируемых наблюдательных исследований [13], позволивший прийти к выводу о том, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний повышается при использовании как селективных, так и неселективных НПВС.

В настоящее время Комитет по используемым человеком медицинским продуктам Европейского медицинского агентства рекомендует как селективные, так и неселективные НПВС, в наименьших эффективных дозах с наименьшей возможной продолжительностью лечения, достаточной для контроля симптомов заболевания [10]. В связи с этим оправдан поиск рациональной комбинации лекарственных средств, при котором возможно сокращение сроков назначения анальгезирующей и противовоспалительной терапии.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости сочетанного применения НПВС месипола (мелоксикам) с миорелаксантом баклофеном (баклосан) у больных с обострением хронического скелетно-мышечного болевого синдрома.

Выбор месипола основан на результатах более 230 клинических исследований, свидетельствующих, что по эффективности мелоксикам не уступает неселективным НПВС, обладая лучшим профилем безопасности [11]. 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, фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли, протеиназ и других медиаторов воспаления. Длительный период полувыведения (20 ч) позволяет принимать препарат 1 раз в сутки, что делает его удобным для применения [15]. Достоинством мелоксикама является его совместимость с антацидами, циметидином, ацетилсалициловой кислотой, метотрексатом, варфарином, фуросемидом [8]. В отличие от традиционных НПВС мелоксикам не оказывает повреждающего действия на суставной хрящ [4]. Эффективность и лучшую переносимость мелоксикама, по сравнению с традиционными НПВС, при лечении остеоартрита продемонстрировали два широкомасштабных клинических испытания — SELECT [9] и MELISSA [12], в которых приняли участие около 20 тыс. больных.

Материал и методы

Наблюдали 50 пациентов с хроническими скелетно-мышечными болевыми синдромами шейной и пояснично-крестцовой локализации в стадии обострения (средний возраст — 47,6±8,9 года). Распределение больных по группам осуществлялось методом случайной выборки. В 1-й группе ($n=20$) месипол назначался по 15 мг в сутки перорально в течение 20 дней. 2-я группа больных ($n=20$) в течение 20 дней получала месипол по 15 мг в сутки перорально вместе с баклосаном по 30 мг в сутки. В 3-ю группу (сравнения) вошли 10 пациентов с хроническим скелетно-мышечным болевым синдромом в стадии обострения, получавшие в качестве противовоспалительной и миорелаксирующей терапии диклофенак внутримышечно 75 мг в сутки и мидокалм 450 мг в сутки.

Лечение проводилось на фоне сосудисто-метаболической, противоотечной, десенсибилизирующей терапии, физиотерапевтических процедур и ЛФК.

Интенсивность боли оценивалась по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ): умеренная боль — до 5, сильная — до 7, очень сильная — до 10, а также в категориях: спонтанная боль, боль при движении, степень ограничения функции исходно и на фоне терапии. Интенсивность боли оценивали на 7-й, 14-й и 20-й дни лечения. Уровень тревожности оценивали по шкале Гамильтона. Определяли также лабораторные показатели крови: концентрация креатинина, АСТ, АЛТ, субъективная переносимость препаратов и общее клиническое впечатление.

Результаты и обсуждение

У пациентов всех групп был отмечен положительный эффект от проведенного лечения в виде уменьшения выраженности спонтанной боли, боли при движениях и ограничения двигательных функций, при этом во 2-й и 3-й группах этот эффект носил достоверный характер (см. таблицу).

Для получения достоверных результатов за положительный исход курса лечения (показатель абсолютной пользы) было принято значение ВАШ, показывающее снижение интенсивности боли более чем на 50%. Частота положительных исходов в 1-й группе зарегистрирована у 40% больных, во 2-й и 3-й группах — у 53 и 52% соответственно.

При анализе динамики значений ВАШ в разные сроки лечения 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 день — у 40% больных. Во 2-й группе: на 7-й день — у 19%, на 14-й — у 45%, на 20-й — у 53% больных. В 3-й группе: на 7-й день — у 10%, на 14-й — у 30%, на 20-й — у 52% больных.

По совокупности клинических данных анальгезирующая активность месипола была расценена как достаточная, а по завершении курса лечения в комбинации с баклосаном эффективно сопоставимая с диклофенаком по показателю абсолютной пользы (снижение интенсивности боли более чем на 50%).

Более того, во 2-й группе у получавших месипол совместно с баклосаном, выявлено большее количество пациентов (45%), у которых снижение боли более чем на 50% регистрировалось на 14-й день пребывания в стационаре, что может способствовать уменьшению сроков госпитализации. В этой же группе выраженный анальгезирующий эффект у 19% больных наблюдался уже с 7-го дня проводимой терапии, благодаря комплексному воздействию баклосана на различные звенья формирования мышечных спастических синдромов. Важно подчеркнуть, что несмотря на преимущественно спинальные механизмы действия препарата, не следует недооценивать и его влияние на регуляторные процессы в головном мозге, комплексное анальгетическое действие с вовлечением опиатной и катехоламинергической систем как на корковом, так и на подкорковом уровне, позволяющих воздействовать на другие важнейшие клинические компоненты спастического синдрома.

Так как в развитии хронических рецидивирующих болевых синдромов одним из патофизиологических механизмов является психогенный и вегетативный компоненты, были проанализированы выраженность астено-невротических и тревожно-депрессивных расстройств. У 68% обследованных выявлены признаки субсиндромальной тревоги и у 16% — мягко выраженного тревожного расстройства, расцененные 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. Изменения в состоянии больных 2-й группы были отмечены уже через 10 дней лечения с быстрым выявлением седативного эффекта и присоединением анксиолитического действия. Противотревожное действие проявлялось равномерным влиянием как на психические, так и на соматические (вегетативные) проявления тревоги.

Нежелательные явления со стороны ЖКТ в виде изжоги, тошноты и болей в эпигастральной области чаще всего отмечались в 3-й группе (33%), в 1-й груп-

Динамика выраженности боли по шкале ВАШ на фоне лечения (баллы) в разных группах больных

Показатель	До лечения	После лечения	Достоверность
Группа 1			
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	$p_2 > 0,05$
Группа 2			
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	$p_4 < 0,05$
Группа 3			
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: $p_1 - p_3 < 0,05$; $p_1 - p_5 < 0,05$; $p_2 - p_4 < 0,05$; $p_2 - p_6 < 0,05$.

пе они выявлялись в 10%, во 2-й — в 15% случаев соответственно. Со стороны ЦНС во 2-й (15%) и 3-й (14%) группах больных были отмечены сонливость, головокружение. Применения дополнительных средств для устранения нежелательных явлений со стороны ЖКТ и ЦНС отмены лекарственных препаратов не потребовало. У одного пациента 3-й группы наблюдалось понижение артериального давления, требующее медикаментозной коррекции. У одного пациента 2-й группы на фоне лечения отмечались аллергические высыпания, регрессировавшие самостоятельно и не требовавшие отмены лечения. Повышения содержания трансаминаз и других изучавшихся показателей биохимического состава крови не регистрировались ни в одной группе.

Выводы

Результаты исследования выявили достаточно высокую эффективность и безопасность месипола в комплексной терапии хронических рецидивирующих скелетно-мышечных болевых синдромов.

При сочетанном применении месипола с баклосаном эффективность терапии повышается и является сопоставимой по показателю абсолютной пользы с

комбинацией диклофенака и мидокалма. Вместе с тем, динамика значений ВАШ в разные сроки наблюдения в 2 раза чаще выявляла снижение интенсивности боли более, чем на 50% уже к концу первой недели лечения в группе больных, получавших месипол и баклосан. Следовательно, сочетанная терапия месиполом и баклосаном позволяет сократить время достижения выраженного обезболивающего эффекта, что чрезвычайно важно для предупреждения развития НПВС-ассоциированных побочных эффектов. Кроме того, включение баклосана в комплекс лечения хронических рецидивирующих болевых синдромов позволяет уменьшить признаки психовегетативных проявлений.

Переносимость месипола может быть расценена как хорошая, при одинаковой эффективности с диклофенаком, однако и при его применении необходимо придерживаться всех рекомендаций, чтобы избежать осложнений.

Национальным можно считать применение комбинацией болеутоляющих средств, имеющих взаимодополняющие механизмы действия, что позволяет получить больший анальгетический эффект по сравнению с монотерапией каждым из лекарств и уменьшить продолжительностью лечения, достаточной для контроля симптомов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеев В.В.* Диагностика и лечение болей в пояснице, вызванных компрессионной радикулопатией. Справочник поликлинического врача 2002;4:23—30.
2. *Андреев В.В.* О нейрохимических механизмах болеутоляющего действия ГАМК-позитивных препаратов. Нейропсихофармакология болеутоляющих средств. Л 1986;75—86.
3. *Насонов Е.Л.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы. РМЖ 2002;10:4:206—212.
4. *Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Иониченко Н.Г., Рубцов О.В.* Перспективы применения ингибиторов циклооксигеназы-2 при остеоартрозе. Consilium Medicum 2004;6:2:100—105.
5. *Черненко О.А.* Клинические и МР-томографические характеристики вертебро-неврологических нарушений в различных возрастных группах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1996.
6. *Atkinson J.H.* Chronic back pain: searching for causes and cures. J Rheumatol 2004;31:2323—2325.
7. *Caldwell B., Aldington S., Shirtcliffe P., Beasley R.* Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. J R Soc Med 2006;99:132—140.
8. *Davies N.M., Skjoldt N.M.* Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclooxygenase-2 preferential non-steroidal anti-inflammatory drug. Clin Pharmacokinet 1999;36:115—126.
9. *Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al.* Improvement in gastrointestinal tolerability on 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;37:946—951.
10. Doc. Ref. EMEA/413136/2006.
11. *Euller-Ziegler L., Velicitat P., Bluhmki E. et al.* Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. Inflamm Res 2001;50:1:5—9.
12. *Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al.* Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1988;37:937—945.
13. *McGettigan P., Henry D.* Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase. JAMA 2006;296:13:E1—E12.
14. *Slonimski M., Abram S.E., Zuniga R.E.* Intrathecal baclofen in pain management. Reg Anesth Pain Med 2004;29:3:269—276.
15. *Zeidler H., Kaltwasser J.P., Leonard J.P. et al.* Prescription and Tolerability of Meloxicam in Day-to-Day Practice: Postmarketing Observational Cohort Study of 13,307 Patients in Germany. J Clin Rheumatol 2002;8:6:305—315.