

Трудный выбор НПВП для терапии боли у мультиморбидных пациентов

Д.м.н. Е.С. Акарачкова¹, Д.м.н. А.Р. Артеменко², А.А. Беляев³, к.м.н. Д.В. Блинов⁴, Е.В. Бугорский⁵, к.м.н. Л.Р. Кадырова⁶, К.С. Керимова⁷, к.м.н. Л.В. Климов⁸, к.м.н. О.В. Котова^{1,9}, к.м.н. Д.И. Лебедева¹⁰, к.м.н. А.С. Орлова², А.М. Ткачев¹¹, Е.В. Царева¹², О.Н. Яковлев¹³

¹ АНО «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств», Москва

² ФГАУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

³ ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, Москва

⁴ ООО «ИПСОМ», Москва

⁵ ООО «Альматек», Московская обл., Павловская слобода

⁶ КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

⁷ Благотворительный фонд «Подсолнух», Москва

⁸ ГБУЗ «НПЦ ДП ДЗМ», Москва

⁹ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

¹⁰ ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень

¹¹ ООО «ЛДЦ МИБС-Волгоград», Волгоград

¹² ООО «Унисон», Москва

¹³ Психотерапевтическая амбулатория «Медиан», Трир, Германия

РЕЗЮМЕ

НПВП — удобные и эффективные препараты для лечения патологии структур опорно-двигательного аппарата. В статье представлены основные моменты выбора НПВП для лечения неспецифической боли в спине. Обсуждается вероятность рисков при применении НПВП в отношении отдельных систем органов (ЖКТ, сердечно-сосудистая система, печень, почки) и сочетанных рисков. В настоящее время многие исследователи выступают за более детальное изучение НПВП с целью прогноза потенциальных рисков побочных соматических эффектов. Особенно это касается новых препаратов, клинический опыт применения которых не позволяет судить об их полной безопасности. На этом фоне отдельного внимания заслуживает мелоксикам (Мовалис®) — препарат с благоприятным спектром эффективности и безопасности, что особенно важно у пациентов с коморбидной патологией и/или получающих сочетанную терапию. Более 20 лет мелоксикам в одобренных дозах (7,5 мг/сут или 15 мг/сут) с успехом применяется в лечении болевых синдромов. До сих пор при выборе сочетанного лечения в приоритете мелоксикам благодаря «хорошей истории» и большому опыту применения, он является «золотым стандартом» НПВП-терапии.

Ключевые слова: мелоксикам, НПВП, полипрагмазия, безопасность, сочетанный риск, коморбидные заболевания, мультиморбидный пациент, качество жизни.

Для цитирования: Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А. и др. Трудный выбор НПВП для терапии боли у мультиморбидных пациентов. *PMJ.* 2020;8:16–22.

ABSTRACT

Difficult choice of therapy with NSAIDs to relieve pain in multimorbid patients

E.S. Akarachkova¹, A.R. Artemenko², A.A. Belyaev³, D.V. Blinov⁴, E.V. Bugorkii⁵, L.R. Kadyrova⁶, K.S. Kerimova⁷, L.V. Klimov⁸, O.V. Kotova^{1,9}, D.I. Lebedeva¹⁰, A.S. Orlova², A.M. Tkachev¹¹, E.V. Tsareva¹², O.N. Yakovlev¹³

¹International Society of Stress “Stress Under Control”, Moscow

²Sechenov University, Moscow

³Research Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Moscow

⁴IPSOМ LLC, Moscow

⁵Almatek LLC, Moscow region, Pavlovskaya Sloboda

⁶Kazan State Medical University, the branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

⁷Charitable Endowment “Podsolnukh”, Moscow

⁸Scientific and Practical Center of Pediatric Psychoneurology, Moscow

⁹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

¹⁰Tumen State Medical University, Tumen

¹¹Diagnostic and Treatment Center of the Medical Institute named after Berezin Sergey (LDC MIBS-Volgograd LLC), Volgograd

¹²Unison LLC, Moscow

¹³Psychotherapeutic Outpatient Clinic Median, Trier, Germany

For a primary care physician, NSAIDs are convenient and effective agents for the treatment of pathologies in musculoskeletal system structures. The article presents the essentials when choosing NSAIDs for non-specific low back pain. The probability of an isolated risk in individual organ systems (gastrointestinal tract, cardiovascular system, liver, kidneys) and the combined risks when using NSAIDs is discussed. At present, many researchers stand for a more thorough study of NSAIDs to predict the potential risks of somatic adverse events. This is especially true

of new medicines, the clinical profile of which does not allow to substantiate their complete safety. Against this background, special attention should be paid to Movalis® (meloxicam) — a drug with favourable spectrum of efficacy and safety, which is especially important in patients with comorbid pathology and/or receiving combined therapy. For more than 20 years, Movalis in approved doses (7.5 mg/day or 15 mg/day) has been successfully used in the treatment of pain syndromes. Thanks to the “favourable history” and extensive experience in clinical practice, Movalis remains a priority in combined treatment and is considered as the “golden mean” of NSAID therapy.

Keywords: meloxicam, NSAIDs, polypragmasia, safety, combined risk, comorbid diseases, multimorbid patient, quality of life.

For citation: Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Belyaev A.A. et al. Difficult choice of therapy with NSAIDs to relieve pain in multimorbid patients. *RMJ*. 2020;8:16–22.

Боль играет важную сигнальную роль, около 90% всех заболеваний сопровождаются болью. 1/3 взрослого населения в возрасте от 25 до 75 лет и 80% лиц старше 75 лет испытывают болевые ощущения из-за патологии структур опорно-двигательного аппарата (ОДА), когда страдают суставы кисти, позвоночника, тазобедренные и коленные суставы, а также околосуставные структуры (связки, мышцы, суставные сумки) [1]. При этом боль в спине, особенно неспецифическая боль в пояснице, является распространенной клинической, социальной и экономической проблемой, затрагивающей население во всем мире, встречается примерно у 60–80% людей в разные периоды их жизни, в т. ч. в детстве [2]. По данным ВОЗ, в Российской Федерации распространенность боли в спине составляет 56%. Это высокий уровень представленности, в то время как, например, в Китае он низкий — 22%. При анализе связи социодемографических показателей с общими характеристиками здоровья независимо от страны (n=30 146) было установлено, что в среднем боль в спине чаще встречается у женщин (35%), сельских жителей (32%) и людей с абдоминальным типом ожирения (36%). Интенсивность боли, функциональные нарушения и качество жизни не коррелируют с рентгенологическими изменениями в поясничном отделе, но с возрастом пациентов и коморбидными заболеваниями вышеназванные факторы тесно связаны [3]. Общая распространенность болевого синдрома увеличивается с возрастом, достигая максимума в седьмом и восьмом десятилетиях. Боль в спине встречается у 52% пациентов с артритом, у 55% с депрессией, у 52% с астмой и у 31% с диабетом. Среди пациентов с двумя или более хроническими заболеваниями распространенность болей в спине составляет 59% [3, 4].

Боль, мультиморбидность и полипрагмазия

В настоящее время установлена положительная связь между болью в спине и такими расстройствами, как головная боль / мигрень, сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, боль в шее, гинекологические заболевания, бронхиальная астма, поллиноз и другие аллергии, а также плохое общее самочувствие, проблемы со сном, тревога и депрессия [5].

В медицине коморбидная патология — это наличие одного или нескольких дополнительных заболеваний или расстройств, сопутствующих первичному заболеванию. И частота сопутствующих заболеваний, и число хронических заболеваний увеличиваются с возрастом, что делает пожилого пациента мультиморбидным больным [6]. Например, в Австралии почти каждый третий (29%) человек в возрасте 65 лет и старше имеет три или более хронических заболеваний по сравнению с лицами до 45 лет (в этом возрасте таких пациентов только 2,4%) [7]. В России анализ 3239 патолого-анатомических секций больных с соматической патологией, поступивших в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации хронического заболевания, по-

казал, что средний возраст составил $67,8 \pm 11,6$ года, комбинация из 2–3 нозологий имела место у 94,2%, а у 2,7% умерших имелось сочетание 6–8 болезней [8].

Шансы возникновения боли в спине в 2,7 раза выше у пожилых людей с одним хроническим коморбидным заболеванием по сравнению с пожилыми людьми без сопутствующих заболеваний. Для пациентов с двумя и более коморбидными состояниями вероятность боли в спине еще выше и составляет 4,8% [3].

По мере увеличения численности пожилого населения растет число пациентов с множественными заболеваниями и риск полипрагмазии. Одновременное использование пяти или более лекарств многократно увеличивает риск лекарственного взаимодействия и нежелательных побочных эффектов. Чем больше лекарств принимает пациент, тем выше риск их взаимодействия и развития нежелательных побочных эффектов. Особенности обменных процессов в пожилом возрасте изменяют фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов, что также повышает этот риск [9]. Поэтому назначение терапии мультиморбидным пациентам требует от врача умения учитывать одновременно множество факторов. Индивидуально подобранная терапия боли с учетом негативных взаимодействий может не только улучшить анальгезию, но и благоприятно влиять на течение коморбидных заболеваний [5, 10].

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА НПВП ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛИ У МУЛЬТИМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

НПВП — эффективные лекарственные средства, применяемые в терапии как неспецифической боли в спине, так и болевого синдрома при патологии ОДА в целом. Но их применение связано с широким спектром побочных реакций, особенно у пожилых пациентов с возраст-зависимым риском побочных эффектов и полипрагмазии. При назначении НПВП необходимо реализовать противовоспалительные и обезболивающие преимущества НПВП-терапии, но при этом минимизировать, а лучше предотвратить их нежелательное действие на другие системы органов (ЖКТ, сердечно-сосудистая система, почки, печень).

Побочные эффекты НПВП

Гастроинтестинальная система. Такие эффекты могут быть широко представлены: от диспепсии, изжоги и дискомфорта в животе до язвенной болезни желудка и кишечника с опасными для жизни кровотечениями и перфорациями. Возраст — актуальный фактор риска возникновения данных осложнений. Пациенты с высоким гастроинтестинальным риском (особенно пожилого возраста) должны использовать самую низкую эффективную дозу НПВП, гастропротекторный препарат (совместно) или селективный ЦОГ-2 НПВП. Доказано, что эрадикация ассоциированной инфекции *Helicobacter pylori* полезна до начала лечения НПВП или аспирином, особенно при наличии язвенного анамнеза. Однако часто встре-

чаются пациенты с болью, у которых данные рекомендации не были реализованы. Поэтому эрадикация, скорее всего, будет бесполезна у пациентов, уже находящихся на длительном лечении НПВП. При этом ингибиторы протонной помпы уже не способны предотвратить связанное с НПВП повреждение кишечника (НПВП-ассоциированные энтеропатии). В связи с этим выбор селективных ингибиторов ЦОГ-2, менее негативно влияющих на кишечник по сравнению с традиционными (т. е. неселективными) НПВП, наиболее оправдан [11].

В эпоху персонализированной медицины генетическое тестирование помогает прогнозировать то, у каких пациентов с наименьшей вероятностью возникнут побочные эффекты при длительном применении НПВП. Известны специфические полиморфизмы генов, которые связаны с повышенным риском побочных эффектов у пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту (АСК). Два однонуклеотидных полиморфизма в ЦОГ-1 (A842G и C50T) придают повышенную чувствительность к аспирину. Генетические варианты некоторых генов цитохрома р450 (CYP4F11, CYP2C9, CYP2D6) (69) и гена eNOS достоверно связаны с повышенным риском желудочно-кишечного кровотечения, вызванного приемом АСК. Что касается НПВП-ассоциированной язвенной болезни, то ее риск повышен при полиморфизмах генов, кодирующих антагонист рецепторов интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α [12].

Сердечно-сосудистая система. Оценка изолированных рисков при назначении терапии НПВП необходима, однако у пациентов с болью и коморбидными расстройствами следует оценивать сочетанные (комбинированные) риски. Большой проблемой в выборе терапии НПВП являются нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно у мультиморбидных пациентов. Риск развития патологии ОДА увеличивается с возрастом так же, как и риск сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому необходимо учитывать, что назначение анальгетической терапии может оказывать негативное влияние на течение последних. В настоящее время особое внимание уделяется неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам селективных ЦОГ-2 НПВП. И хотя для них известен повышенный сердечно-сосудистый риск, некоторые, если не все, неселективные НПВП также могут увеличивать этот риск в зависимости от дозы и исходного клинического состояния сердечно-сосудистого заболевания пациента [13]. Так, в сравнительных исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией установлено, что при низкой и умеренной ежедневной дозе и кратковременном периоде лечения риск сердечно-сосудистых осложнений существует и не отличается между цефекоксибом и диклофенаком, ибупрофеном и напроксеном [14].

Неселективные НПВП и селективные ЦОГ-2 НПВП имеют сходную частоту реноваскулярных побочных эффектов [15]. Одновременный прием НПВП с диуретиками увеличивает риск нефротоксичности, а также влияет на их гипотензивный эффект. Электролитный дисбаланс (особенно гиперкалиемия) также может быть связан с применением НПВП [16]. У гипертоников НПВП могут повышать артериальное давление за счет снижения активности гипотензивных препаратов, например ингибиторов АПФ [17]. Застойная сердечная недостаточность также может усугубляться при приеме традиционных и селективных НПВП [18]. Поэтому рекомендуется с осторожностью применять как традиционные, так и селективные ингибиторы ЦОГ-2 у всех пациентов с почечной недостаточностью.

Несколько иначе выглядит проблема безопасности терапии НПВП у пациентов, пожизненно принимающих АСК. В данных условиях важным моментом является необходимость сбалансировать действие НПВП с потенциальными рисками собственных побочных эффектов и эффекты пожизненно принимаемых низких доз АСК [19]. Например, у женщин в менопаузе, принимающих АСК, применение селективных НПВП связано с более высоким риском сердечно-сосудистых событий по сравнению с таковым при приеме неселективных препаратов. Многие женщины в пре- и постменопаузе принимают заместительную гормональную терапию (ЗГТ), которая положительно влияет на плотность костной ткани, но может вызывать сердечно-сосудистые осложнения. Оральные эстрогены увеличивают риск венозной тромбоземболии, что определяет необходимость постоянного приема АСК [20]. АСК, ингибируя ЦОГ-1, способствует уменьшению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема ЗГТ. В то же время избирательное ингибирование изофермента ЦОГ-2 селективными НПВП увеличивает число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Эти данные были получены в ходе исследования с участием 160 801 женщины в постменопаузе (средний период наблюдения составил 11,2 года) и стали важным шагом в продвижении проекта «Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов» в США. Были сделаны выводы о том, что существуют значительные пробелы в знаниях о терапии НПВП, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, постоянно принимающих АСК и другие препараты [21].

Гепатобилиарная система. Печень — это еще один потенциальный орган-мишень для НПВП. Клинически НПВП-поражение печени может проявляться повышением уровня печеночных трансаминаз, острым гепатитом, хроническим активным гепатитом и острой фульминантной печеночной недостаточностью. Прогностически неблагоприятным признаком является желтуха, летальность при которой составляет 25%. И хотя гепатотоксичность — явление относительно редкое (1–24 на 100 тыс. пролеченных пациентов) по сравнению с гастроинтестинальными и кожными побочными реакциями, тем не менее значительная часть случаев НПВП-индуцированной гепатотоксичности относится к тяжелым случаям [22]. Гепатотоксичность может проявиться в любой период на фоне НПВП-терапии, однако чаще она развивается в первые 6–24 нед. лечения. В связи с этим необходимо контролировать уровень трансаминаз перед началом, через 1 нед. и через 1 мес. (или каждый месяц) терапии НПВП. Также важно не игнорировать анамнестические данные о состоянии печени, особенно если речь идет о таких хронических заболеваниях, как жировая дистрофия или цирроз печени, последствия которых проявляются гемодинамическими нарушениями по всему ЖКТ [23].

Психотропная терапия: риск кровотечения при сочетанной терапии НПВП и СИОЗС

У людей с болью и патологией ОДА могут иметь место не только сопутствующие сердечно-сосудистые и метаболические, но и психические расстройства и состояния, связанные с употреблением обезболивающих и/или психотропных препаратов. Часто этим пациентам анальгетическую терапию назначают без учета мультиморбидности. В итоге эффективность проводимой терапии оказывается низкой, что способствует хронизации боли и ухудшению течения других заболеваний.

Для терапевта и врача общей практики коморбидная психопатология все еще остается проблемой. С одной стороны, расстройства настроения и тревогу не диагностируют в условиях первичного звена медицинской помощи, потому что и пациент, и врач фиксированы на боли как на соматическом феномене, хотя назначение психотропной терапии, особенно в случае хронического болевого синдрома, у этих пациентов позволяет облегчить боль, справиться с сопутствующими психическими расстройствами и улучшить функционирование и качество жизни. С другой стороны, совместное применение психотропных препаратов и НПВП может потенцировать нежелательные эффекты обеих групп и негативно влиять на сопутствующие соматические нарушения. Например, низкопотенциальные нейрелептики с положительным анксиолитическим и тимоаналептическим влиянием могут оказывать седативное, антихолинергическое действие и вызывать ортостатическую гипотензию, что ограничивает их применение у пожилых пациентов [8].

Учитывая тесную связь боли и психопатологии, следует отметить, что антидепрессанты — это еще один класс эффективных психотропных препаратов, которые можно включать в комплексную терапию болевого синдрома. При наличии показаний в качестве первой линии терапии пациентам на уровне первичного звена оказания медицинской помощи рекомендуются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) благодаря их хорошему спектру эффективности и безопасности [24]. Однако СИОЗС снижают обратный захват серотонина из крови в тромбоциты (серотонин усиливает агрегацию тромбоцитов) и могут потенциально увеличивать риск аномальных кровотечений. Анализ данных более 4 млн пациентов в Корее выявил, что применение СИОЗС по поводу тревоги и депрессии у пациентов с хронической почечной недостаточностью повышает риск гастроинтестинального кровотечения, особенно в случае прогрессирующего снижения функции почек [25].

Сочетанный прием СИОЗС и НПВП также увеличивает риск аномальных кровотечений. Так, в Дании при исследовании более 26 000 пациентов было установлено, что у лиц, принимающих СИОЗС без других лекарств, частота кровотечений из верхней части ЖКТ была в 3,6 раза выше, чем ожидалось (95% ДИ 2,7–4,7). При сочетании с НПВП или аспирином в низких дозах риск повышался до 12,2 (95% ДИ 7,1–19,5) и 5,2 (95% ДИ 3,2–8,0) соответственно [26]. Прием парацетамола (один из самых популярных и, порой, бесконтрольно принимаемых анальгетиков) в сочетании с СИОЗС связан с более чем двукратным увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с повышением риска сердечно-сосудистой смертности в 1,28 раза, обнаруженным при монотерапии парацетамолом. Низкие дозы АСК дополнительно усиливали эффект антидепрессантов, в то время как парацетамол и селективные ингибиторы ЦОГ-2 приводили к повышенному риску смертности и ухудшали эффекты лечения антидепрессантами [24]. У пациентов, принимающих СИОЗС в сочетании с НПВП, кровотечение из верхних отделов ЖКТ встречается чаще [27]. Совместное применение СИОЗС с НПВП повышает риск и внутричерепного кровоизлияния [28].

Все это подчеркивает трудности выбора и контроля терапии боли у мультиморбидных пациентов. С учетом необходимости применения СИОЗС в клинической практике с целью воздействия на коморбидные психические симптомы у пожилых пациентов есть вероятность, что психотропная терапия (как и другие виды медикаментозного вме-

шательства) будет отличаться по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, что может увеличить частоту нежелательных соматических и когнитивных побочных эффектов. Умение скорректировать дозы с учетом особенностей фармакокинетики и фармакодинамики психоактивных препаратов в пожилом возрасте способствует снижению риска полипрагмазии, повышению эффективности и приверженности основной терапии, а также улучшению качества жизни пациентов с болью [29].

«ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» ТЕРАПИИ НПВП У МУЛЬТИМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МЕЛОКСИКАМА

НПВП — широко распространенные средства для лечения болевого синдрома с высокой эффективностью при заболеваниях опорно-двигательной системы. Однако в сочетании с другими препаратами их эффективность и безопасность могут изменяться. Наиболее приемлемым выбором для большинства больных в этой ситуации является применение умеренно селективных НПВП, таких как мелоксикам, который с 1995 г. широко используется в мировой клинической практике и завоевал доверие врачей и пациентов. Основные преимущества препарата — доказанная эффективность, удобная схема применения, относительно низкий риск развития осложнений со стороны ЖКТ, печени, сердечно-сосудистой системы и почек, а также хорошая сочетаемость с низкими дозами АСК. Эффективность мелоксикама изучали при широком круге заболеваний и патологических состояний. Эти работы подтвердили, что оригинальный мелоксикам (Мовалис®) не только не уступает по своему терапевтическому потенциалу «традиционным» НПВП при наиболее распространенных заболеваниях, характеризующихся мышечно-скелетной болью (остеоартрит, боль в нижней части спины, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилоартрит), но его по праву можно назвать «золотым стандартом». Наличие аналогичных преимуществ у многочисленных дженериков мелоксикама все еще требует серьезных доказательств [30].

ЖКТ и печень. Безопасность мелоксикама для ЖКТ была продемонстрирована во многих исследованиях за более чем 20-летний период. В одном из первых метаанализов с участием разных НПВП в 1999 г. было отмечено, что, в отличие от неселективных НПВП, при терапии мелоксикамом (в т. ч. длительной) риск развития осложнений со стороны ЖКТ достоверно низкий (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,59–0,69). Также низкий риск был для диспепсии (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,64–0,84), симптоматических язв, гастроинтестинальных кровотечений и перфораций (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,28–0,96) [31].

Гораздо позже, в 2012 г., результаты сравнительного исследования на добровольцах влияния мелоксикама в дозе 10 мг/сут и селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба в дозе 200 мг/сут с помощью капсульной эндоскопии показали, что мелоксикам — безопасный препарат: через 14 дней общая частота поражения слизистой тонкой кишки при приеме мелоксикама составила 26,7%, целекоксиба — 42,9% (p=0,45) [32].

На животных моделях было продемонстрировано, что однократное внутривенное введение мелоксикама ослабляет ишемическое поражение стенки кишки, улучшает пролиферативную активность [33].

Есть данные, свидетельствующие, что терапия некоторыми НПВП ассоциирована с высоким риском поражения печени. Гепатотоксичность характерна для нимесулида,

ацеклофенака, парацетамола [34]. В то же время благоприятный профиль безопасности мелоксикама позволяет использовать его у пациентов с патологией печени (гепатиты, цирроз и т. д.). В рандомизированных исследованиях было показано, что препарат усиливает действие противовирусной терапии и тормозит снижение уровня нейтрофилов. Это позволяет применять мелоксикам в качестве вспомогательного средства (адъювантной терапии) для лечения больных с хроническим гепатитом С [35].

В экспериментальных моделях продемонстрировано, что мелоксикам, оказывая влияние на ЦОГ-2, подавляет воспаление и фиброгенез и при этом не имеет побочных эффектов селективных ингибиторов ЦОГ-2. Однократная доза мелоксикама, вводимая животным после цирротического повреждения печени, улучшает функционирование оставшихся гепатоцитов и тонкой кишки. Также было установлено, что мелоксикам снижает содержание липидов в печени, но не влияет на массу органов и не вызывает повреждения печени. Выживаемость при 80% резекции печени через 150 ч после предварительного введения мелоксикама увеличивается с 20% до 40%. Это важно в случаях, требующих резекции или трансплантации печени при ее первичных или метастатических опухолях [23]. В клинических исследованиях выявлено, что однократная доза мелоксикама улучшает регенеративный ответ у взрослых пациентов с фиброзом печени, подвергшихся резекции. Есть данные, что мелоксикам не увеличивает и фактически может уменьшить пролиферацию гепатоцеллюлярного рака или холангиокарциномы [23].

Сердечно-сосудистая система и почки. Благоприятный профиль безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы оригинального мелоксикама в суточной дозе 7,5 мг и 15 мг был продемонстрирован в метаанализе 28 исследований на 24 196 пациентах [36].

Опубликованные в 2006 г. результаты популяционного исследования (в него вошли 33 309 больных с инфарктом миокарда и 138 949 человек группы контроля) показали, что риск развития инфаркта миокарда на фоне приема разных НПВП абсолютно различен. На фоне терапии мелоксикамом этот риск увеличивается в 1,25 раза (ОШ 1,25; 95% ДИ 0,99–1,55), что несколько больше, чем у напроксена, при приеме которого риск события увеличен в 1,19 раза (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,02–1,38), и целекоксиба — в 1,06 раза (ОШ 1,06; 95% ДИ 0,83–1,34), но меньше по сравнению с диклофенаком, на фоне приема которого риск инфаркта миокарда увеличивается в 1,35 раза (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,18–1,54), и особенно по сравнению с нимесулидом, риск развития события на фоне приема которого повышается в 1,69 раза (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,43–1,99), а также по сравнению с эторикоксибом, при приеме которого риск инфаркта возрастает в 2,21 раза (ОШ 2,21; 95% ДИ 1,18–4,14) [37].

Опубликованные в 2013 г. результаты метаанализа продемонстрировали величину относительного риска (ОР) развития инфаркта миокарда у пациентов с ИБС в анамнезе на фоне приема наиболее часто используемых НПВП. Для напроксена ОР события был минимален и составил 1,06 (95% ДИ 0,94–1,20), но было установлено дозозависимое увеличение риска инфаркта миокарда. Для мелоксикама ОР инфаркта миокарда составил 1,25 (95% ДИ 1,04–1,49). Для диклофенака зависимости от дозы выявлено не было: для него характерен абсолютно высокий риск инфаркта миокарда при приеме как низких, так и высоких доз. Один из самых высоких рисков инфаркта миокарда был выявлен у эторикоксиба — ОР 1,97 (95% ДИ 1,35–2,89) [38].

Немаловажным является риск развития цереброваскулярных осложнений терапии НПВП. Результаты сравнительного исследования оригинальных препаратов целекоксиба и мелоксикама показали, что при меньшем риске инфаркта миокарда на фоне приема целекоксиба имеется более высокий риск развития ишемического инсульта, чем на фоне приема мелоксикама (ОР 1,66 (1,10; 2,51) против ОР 0,69 (0,52; 0,9) ($p < 0,05$)) [39].

В более поздних исследованиях на животных моделях было показано, что вызванное старением сосудистое повреждение головного мозга («молчание» микроэмболии сосудов головного мозга) опосредовано через механизмы хронического воспаления. Повышенный уровень воспалительных цитокинов при атеросклеротическом повреждении сосудов мозга может привести к нарушениям поведения и депрессии. Профилактическое введение мелоксикама предотвращало повреждение структур гиппокампа, что отражалось на аффективно-поведенческой сфере животных. Мелоксикам был более эффективным, чем СИОЗС флуоксетин, в предотвращении воспаления и нарушений поведения, вызванных микроэмболиями. Эти данные демонстрируют, что противовоспалительное лечение может быть эффективной терапевтической стратегией у пациентов с факторами риска сосудистой депрессии [9].

У пожилых пациентов, получающих длительное лечение низкими дозами АСК с целью профилактики кардиоваскулярных событий, прекращение ее приема (или действия) может быть чревато серьезными последствиями. В настоящее время доказано, что, в отличие от неселективных НПВП, мелоксикам не взаимодействует с низкими дозами АСК и не уменьшает антитромбоцитарный потенциал последних [40]. Более того, мелоксикам можно применять у пациентов, у которых ранее возникали кожные аллергические или бронхоспастические реакции при использовании АСК или других «традиционных» НПВП [41, 42].

С 1996 г. стали появляться публикации о безопасности применения мелоксикама в дозе 15 мг/сут у пациентов с ревматическими заболеваниями и коморбидной умеренной почечной недостаточностью [43]. Опубликованные в 2005 г. результаты оценки применения диклофенака, ибупрофена, мелоксикама и напроксена у 386 916 пациентов в возрасте от 50 до 84 лет в Великобритании показали, что использование неселективных НПВП характеризуется в 3 раза большим риском развития острой почечной недостаточности по сравнению с таковым при применении мелоксикама (с учетом возраста, пола, индекса массы тела и ряда сопутствующих заболеваний) [44]. Это объясняется тем, что мелоксикам меньше других НПВП влияет на скорость клубочковой фильтрации [45].

Опубликованные в 2015 г. результаты метаанализа продемонстрировали, что прием мелоксикама ассоциировался с незначительным повышением комбинированного сердечно-сосудистого/почечного риска (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,04–1,25), в основном за счет сосудистого компонента (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,18–1,55) при отсутствии повышения кардиального (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,98–1,32) и почечного риска (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,72–1,35)). В то же время у других НПВП комбинированный риск был более высоким и дозозависимым (диклофенак (ОШ 1,47; 95% ДИ 1,40–1,53) > индометацин (ОШ 1,46; 95% ДИ 1,31–1,64) > целекоксиб (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,40–1,41) > напроксен (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,11–1,25)) [46].



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Двойной удар против боли и воспаления

Благодаря фокусному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:^{1,2}



Продemonстрировано преимущественное подавление Циклооксигеназы-2



Продemonстрировано окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления Простагландина E₂



**Boehringer
Ingelheim**

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
телефон +7 (495) 544-50-44
www.boehringer-ingelheim.com

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

МНН: мелоксикам. Лекарственная форма: таблетки (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. Показания к применению: остеоартрит (артроз, дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. Противопоказания: гиперчувствительность; сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность; активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкалиемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК-кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС-заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость галактозы (таблетки); не рекомендуется: таблетки – детям до 12 лет, раствор для в/м введения – до 18 лет; сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). С осторожностью: заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГК, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. Побочное действие: анемия; изменение числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменение показателей функции почек; нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный медуллярный некроз; нефротический синдром. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения. PC-RU-100423, ноябрь, 2019

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.
2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life. 2014 Dec;66(12):803-811.

Химиотерапия. На животных моделях установлено, что мелоксикам достоверно смягчает доксорубин-индуцированное повышение уровня сывороточных ферментов (креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и тропонина I), маркеров перекисного окисления липидов, каспазы-3 и простагландина E2, а также значительно уменьшает доксорубин-индуцированную кардиомиопатию. Другими словами, мелоксикам защищает сердце от токсичности доксорубина, не влияя на его противоопухолевую активность [47]. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что одновременный прием мелоксикама и метотрексата не увеличивает риск поражения молочной железы, печени и почек у пациентов с ревматоидным артритом, длительно принимающих химиотерапию (более 6 мес.) [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на современные достижения, боль при патологии ОДА по-прежнему остается широко распространенной и с трудом поддается лечению. Пациенты с болью часто прибегают к медицинской помощи, используют (порой бесконтрольно) анальгетические средства, имеют длительный период нетрудоспособности, ограниченные социальные контакты, проявления тревоги, страха, депрессии, а также коморбидные неболевые соматические симптомы, ограничивающие одновременное применение разных групп препаратов, что усиливает психологический дистресс от боли и негативно сказывается на общем психическом и соматическом статусе пациента [2, 49]. Терапия НПВП может значительно улучшить качество жизни пациентов с болью в спине, но только при над-

лежащем мониторинге и оценке потенциальных негативных коморбидных взаимодействий. Несмотря на значительную пользу НПВП, у целого ряда пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией, почечной и печеночной недостаточностью, заболеваниями ЖКТ данные препараты следует применять с осторожностью. Современные рекомендации предписывают придерживаться правила: минимально эффективная доза на наиболее короткий по возможности период. При этом другие факторы риска (в первую очередь коморбидные) должны быть учтены при выборе терапии у конкретного пациента. При лечении сложного пожилого пациента необходимо тщательно взвешивать риски и преимущества, чтобы обеспечить эффективную и хорошо переносимую терапию. Наряду с анальгетическим и противовоспалительным эффектом НПВП характеризуются широким спектром побочных эффектов, которые могут не только негативно влиять на состояние разных систем организма, но и изменять эффективность и переносимость сопутствующего лечения. В настоящее время доказано, что среди целого ряда НПВП оригинальный мелоксикам (Мовалис®) характеризуется низким коморбидным риском развития соматических побочных эффектов, благоприятным спектром безопасности при сочетанной терапии, что делает возможным применение препарата в широкой врачебной практике.

Компания ООО «БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ» поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



XXII КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

посвящается 140-летию со дня рождения академика Сергея Николаевича Давиденкова
и 115-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки России, профессора Александра Гавриловича Панова

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ОТЕЛЬ «КРАУН ПЛАЗА САНКТ-ПЕТЕРБУРГ АЭРОПОРТ» 24-25/09/2020

В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА

Международный цикл для неврологов России
Секционные заседания
по актуальным тематикам неврологии
Круглые столы
по междисциплинарным аспектам

Конкурс на представление сложного
или редкого клинического случая
Тематическая выставка
Обсуждения, неформальные общения
...и многое другое!

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

ДО 10 МАРТА 2020

СРОК ПРИЕМА ЗАЯВОК НА ПРЕДСТАВЛЕНИЕ СЛОЖНОГО
ИЛИ РЕДКОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ДО 10 АПРЕЛЯ 2020

СРОК ПРИЕМА ЗАЯВОК НА ДОКЛАД

ДО 15 МАЯ 2020

СРОК ПРИЕМА ТЕЗИСОВ



Подробная информация и регистрация на сайте: www.congress-ph.ru