

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-518-524

Насколько оправдано применение инъекционных форм нестероидных противовоспалительных препаратов?

А.Е. Каратеев

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Лечение острой интенсивной боли требует применения мощных быстродействующих анальгетиков, например парентеральных форм нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Внутривенное и внутримышечное (в/м) введение НПВП повышает биодоступность действующих веществ, позволяет проводить анальгетическую терапию при наличии ограничений для приема пероральных средств, может иметь преимущество по скорости наступления обезболивающего действия в сравнении с последними. При выборе НПВП для в/м использования следует учитывать риск развития локальных постинъекционных и системных нежелательных реакций. Оригинальный мелоксикам для в/м инъекций отличаются благоприятное соотношение риска и пользы и удобство применения. В клинических исследованиях не выявлено значительного повышения уровня креатининфосфокиназы, отражающего повреждение мышечных волокон, после проведения серии в/м инъекций мелоксикама, в отличие от других НПВП, таких как диклофенак и пироксикам. При поиске в PubMed, Medline, Google не было найдено ни одного описания серьезных локальных осложнений после в/м введений мелоксикама. За последние годы в России было проведено несколько крупных открытых исследований, демонстрирующих эффективность и безопасность инъекционной формы мелоксикама при острой/подострой неспецифической боли в спине и травмах. В обзоре приведено краткое описание основных клинических исследований оригинального мелоксикама для в/м инъекций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НПВП, мелоксикам, внутримышечно, эффективность, безопасность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Каратеев А.Е. Насколько оправдано применение инъекционных форм нестероидных противовоспалительных препаратов? РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):518–524. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-518-524.

Justification of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs injectable forms

А.Е. Karateev

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Treatment of acute intense pain requires the use of strong fast-acting analgesics, such as parenteral forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Intravenous and intramuscular (i.m.) NSAIDs administration increases the bioavailability of active substances, allows for analgesic therapy in the presence of restrictions for oral administration, and is predominant in the rate of analgesic action onset versus the latter. When choosing NSAIDs for i.m. administration, the risk of topical post-injection and systemic adverse reactions should be considered. Original meloxicam for i.m. injection is characterized by a favorable risk-benefit ratio and ease of use. In clinical studies, there was no significant increase in creatinine phosphokinase levels, reflecting damage to muscle fibers, after a series of injections of meloxicam i.m. versus other NSAIDs, such as diclofenac and piroxicam. During the search in PubMed, Medline, Google, there was no description of serious topical complications after i.m. administration of meloxicam. In recent years, several large open-label studies have been conducted in Russia demonstrating the efficacy and safety of meloxicam injectable form in acute/subacute non-specific back pain and injuries. The review provides a brief description of the main clinical studies concerning the original meloxicam for i.m. injection.

KEYWORDS: NSAIDs, meloxicam, intramuscularly, efficacy, safety.

FOR CITATION: Karateev A.E. Justification of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs injectable forms. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):518–524. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-518-524.

ВВЕДЕНИЕ

Острая интенсивная боль независимо от причины ее появления должна рассматриваться как ургентная ситуация, требующая немедленной медицинской помощи. Боль является наиболее тяжелым субъективным проявлением заболеваний и травм, которое приводит к страданиям, снижению функциональной активности и качества жизни [1, 2]. Поэтому устранение боли, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), следует считать этическим долгом медицинских работников [3].

С другой стороны, острая боль является сильнейшим сигналом о повреждении, биологический ответ на который включает мощную нейроэндокринную реакцию, вовлекающую все системы и органы организма. Выброс катехоламинов и кортизола, повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений, «централизация» кровообращения, увеличение числа тромбоцитов и активация свертывающей системы крови, возбуждение центральной нервной системы — процессы, которые неизбежно сопровождают острую боль и могут способствовать развитию

угрожающих здоровью и жизни осложнений. Хорошо известна связь между плохо контролируемой интенсивной болью и развитием таких послеоперационных и посттравматических осложнений, как тромбоз легочной артерии, респираторный дистресс-синдром, парез кишечника и психические нарушения. Недостаточно эффективная анальгетическая терапия в остром периоде — верный путь к развитию дисфункции ноцицептивной системы (периферической гипералгезии и центральной сенситизации), депрессии и тревожности, что приводит к формированию синдрома хронической боли [1, 4–6]. Это касается не только хирургической и травматической патологии, но и острых/подострых болевых ощущений, связанных с патологией скелетно-мышечной системы: острой неспецифической болью в спине (НБС), остеоартритом (ОА) и воспалением околосуставных мягких тканей [7, 8].

НПВП КАК ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Острую боль необходимо подавлять, причем быстро и в максимально возможной степени, используя для этого все доступные методы анальгетической терапии. И в качестве препаратов первой линии здесь следует рассматривать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они воздействуют на центральное звено патогенеза острой боли, блокируя фермент циклооксигеназу (ЦОГ) 2 и снижая синтез одного из основных медиаторов воспаления — простагландина E_2 , играющего ключевую роль в развитии локальной воспалительной реакции и сенситизации болевых рецепторов. НПВП достаточно эффективны — во многих случаях монотерапии этими препаратами достаточно для хорошего контроля боли, вызванной умеренно выраженными травмами и скелетно-мышечными заболеваниями [9, 10].

Одним из основных методов применения НПВП при острой интенсивной боли является парентеральное введение — в виде внутривенных (в/в) и внутримышечных (в/м) инъекций. Такой путь введения имеет преимущества в ургентной ситуации (например, при острых травмах и хирургических операциях), когда использование пероральных НПВП затруднено или недостаточно эффективно — в частности, при наличии выраженного возбуждения или, напротив, заторможенности пациента, а также нарушений функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающихся тошнотой, рвотой или парезом кишечника [9–11].

Кроме этого, установлено, что парентеральное использование НПВП обеспечивает более быстрый анальгетический эффект в первые же сутки, чем их пероральный прием [12].

Так, именно парентеральное использование кеторолака, кетопрофена и диклофенака считается предпочтительным в анестезиологической практике, по крайней мере непосредственно после операции. Включение НПВП в схему мультимодальной анальгетической терапии не только улучшает результаты контроля послеоперационной боли, но и существенно снижает потребность в опиоидных анальгетиках (опиоидсберегающее действие), а также уменьшает частоту развития нежелательных реакций (НР), связанных с применением наркотических средств [13–16]. Так, согласно результатам метаанализа 32 рандомизированных контроли-

руемых исследований (РКИ), проведенного L. Martinez et al. (2019) [17], использование в периоперационном периоде таких НПВП, как декскетопрофен, диклофенак, ибупрофен, кеторолак, лорноксикам, пироксикам, тенноксикам и флурбипрофен, обеспечивало снижение потребности в опиоидах на 17–66% (в среднем на 40–50%). В последние годы для ургентной анальгезии широко применяются в/в инъекции диклофенака. В 2018 г. E.D. McNicol et al. был опубликован Кокрейновский метаанализ, в котором суммировались данные 8 РКИ (n=1756), в которых оценивали результаты однократного в/в введения диклофенака при острой боли. Согласно полученным данным этот препарат демонстрировал удовлетворительный анальгетический потенциал: индекс NNT (numbers need to treat — число больных, которых нужно пролечить для получения заданного отличия от плацебо) составил 2,4 (95% ДИ 1,9–3,2) при оценке через 4 ч, 3,8 (95% ДИ 2,9–5,9) — через 6 ч после введения [18].

Инъекционные формы НПВП применяют не только в хирургической практике, но и для лечения боли при травмах, в частности спортивных [19]. Например, при опросе врачей, осуществлявших медицинский контроль во время Олимпиады в Рио-де-Жанейро (2016), было установлено, что НПВП оказались в числе наиболее используемых спортсменами препаратов — их локальные и пероральные формы, а также инъекции получали около 10% олимпийцев. Во многих случаях врачи для купирования боли, вызванной острыми спортивными травмами, предпочитали использовать именно парентеральное введение НПВП [20].

НПВП уверенно занимают первое место среди фармакологических средств, которые назначаются при люмбагии. В 2020 г. был опубликован новый Кокрейновский метаанализ, в котором сравнивалась эффективность НПВП и плацебо при острой НБС. В метаанализ включили 32 РКИ (n=5356). Кратковременное (до 3 нед.) уменьшение интенсивности боли, оцениваемой по 100-мм визуальной аналоговой шкале, было более выраженным при использовании активной терапии, чем при использовании плацебо (различия средних значений -7,29 [95% ДИ от -10,98 до -3,61], 4 РКИ, n=815). Также НПВП были более эффективны в отношении краткосрочного уменьшения выраженности функциональных нарушений, которую оценивали по шкале функциональных нарушений Роланда — Морриса от 0 до 24 баллов (различия средних значений -2,02 [95% ДИ от -2,89 до -1,15]; 2 РКИ, n=471) [21].

Распространенной практикой контроля острой НБС является использование инъекционных форм НПВП, хотя не все эксперты поддерживают целесообразность парентерального введения этих препаратов в данной клинической ситуации [11]. Тем не менее известны результаты серии РКИ, в которых был показан хороший анальгетический эффект в/м инъекций НПВП при острой НБС [22–24].

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ФОРМЫ НПВП — ФОКУС НА БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

Однако применение инъекционных форм НПВП имеет свои ограничения, и одной из основных проблем здесь является риск развития локальных НР. Хотя серьезные осложнения при в/м введении НПВП возникают относительно редко, в мировой литературе имеются множественные описания угрожающей здоровью и жизни постинъекционной патологии. К ним относятся

формирование массивных гематом, повреждение седалищного нерва, подкожные и внутримышечные абсцессы (которые P. Rotman-Pikielny et al. назвали «инъекциозитом»), сепсис, а также синдром Николау, характеризующийся локальной эмболизацией артерий с развитием острого некроза тканей в области инъекции [25–31]. P. Lardelli et al. (2020) [32] суммировали литературные данные по 62 эпизодам синдрома Николау, возникшего после в/м инъекций НПВП. Подавляющее большинство случаев было связано с применением диклофенака (53 случая), еще по 2 случая приходилось на кеторолак, кеторолак и фенилбутазон, по одному — на этафенамат, ибупрофен и пироксикам.

НПВП при в/м введении, даже при их использовании в течение короткого времени, могут вызывать ряд серьезных системных класс-специфических (связанных с блокадой ЦОГ-1 и ЦОГ-2) НР, прежде всего со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек.

В частности, риск развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) при использовании инъекций НПВП (кеторолака) изучали в масштабном исследовании B. Strom et al. (1996) [33]. Авторы оценили частоту возникновения данного осложнения в ходе сравнения результатов 10 272 и 10 274 лечебных курсов кеторолака и опиоидов, использованных для контроля послеоперационной боли. Было показано, что применение кеторолака ассоциировалось с повышением риска ЖКК на 30%. Отношение шансов (ОШ) составило 1,30 (95% ДИ 1,11–1,52). Риск этой серьезной НР был максимально выражен у лиц ≥ 75 лет — ОШ 1,66 (95% ДИ 1,23–2,25) и при использовании кеторолака более 5 дней — ОШ 2,20 (95% ДИ 1,36–3,57).

Важные данные по опасности НР при использовании парентеральных НПВП были получены C.-H. Chang et al. (2011) [34], которые провели анализ причин ЖКК у 40 635 пациентов в Тайване. Использование инъекционных форм кеторолака и диклофенака ассоциировалось со значительным повышением риска данного осложнения: ОШ 5,76 (95% ДИ 5,14–6,44) и 3,31 (95% ДИ 2,57–4,27) соответственно.

Парентеральные НПВП также могут вызывать опасные осложнения со стороны ССС. Это демонстрирует работа W.-Y. Shau et al. (2012) [35], оценивших влияние применения НПВП на частоту развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у 8354 жителей Тайваня. Данная когорта была выделена из числа 13,7 млн лиц, которым назначались НПВП и которые вошли в национальную базу данных. Согласно полученным сведениям парентеральное использование НПВП определяло более высокий риск ОИМ, чем пероральный прием: ОШ 3,35 (95% ДИ 2,5–4,47) и 1,42 (95% ДИ 1,29–1,56) соответственно. При этом наиболее высокий риск ИМ был отмечен при применении инъекций кеторолака и кеторофена.

Все вышесказанное убеждает в необходимости тщательного выбора инъекционных форм НПВП для купирования острой боли. Это должен быть препарат с минимальным повреждающим воздействием на кожу, подкожную жировую клетчатку и мышцы; обладающий длительным действием, позволяющим использовать его 1 р/сут (чтобы снизить необходимое для контроля боли число инъекций), а также имеющий благоприятный профиль системной безопасности. К таким препаратам относится мелоксикам — умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2, один из наиболее популярных НПВП в развитых странах мира. В базе данных Drugs.com указано, что помимо оригинального мелокси-

кама на мировом фармакологическом рынке присутствует более 900 дженериков этого препарата [36].

Мелоксикам считается одним из наиболее сбалансированных по соотношению эффективности и безопасности представителей группы НПВП. Основной точкой приложения для этого лекарственного средства является контроль боли при хронических заболеваниях суставов и позвоночника [37]. Тем не менее мелоксикам достойно показал себя и в купировании острой боли, например, в анестезиологической практике [38]. Хороший терапевтический потенциал мелоксикама, в частности, продемонстрировала серия РКИ, где он использовался как анальгетик при проведении стоматологических вмешательств [39–42].

Благоприятная переносимость и низкий риск системных НР при использовании мелоксикама подтверждаются длительной серией РКИ и наблюдательных исследований. Так, относительно невысокая частота осложнений со стороны ЖКТ для мелоксикама была отмечена в сетевом метаанализе 36 РКИ (n=112 351), в которых оценивался риск НР на фоне приема селективных (коксибов) и умеренно селективных НПВП. Вероятность появления опасных осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема умеренно селективных НПВП (к которым относится мелоксикам), достоверно не отличалась от соответствующего показателя для коксибов. ОШ для развития язв желудка или двенадцатиперстной кишки, осложненных кровотечением или перфорацией, составило 1,38 (95% ДИ 0,47–3,27), для клинически выраженных язв — 1,02 (95% ДИ 0,09–3,92), общего количества гастроинтестинальных НР — 1,04 (95% ДИ 0,87–1,25), прерывания терапии вследствие нарушений со стороны ЖКТ — 1,02 (95% ДИ 0,57–1,74) [43].

Мелоксикам демонстрирует и относительно низкий риск развития осложнений со стороны ССС и почек. Свидетельством этого является метаанализ 19 РКИ, когортных исследований и исследований типа «случай — контроль», авторы которого оценивали суммарный риск НР со стороны ССС и почек для наиболее широко используемых в мировой клинической практике НПВП. Для мелоксикама было показано минимальное значение комбинированного риска осложнений: ОШ составило 1,14 (95% ДИ 1,04–1,25) [44].

Недавно были опубликованы результаты общеевропейского проекта SOS, в ходе которого изучалась сердечно-сосудистая безопасность основных НПВП. Ученые оценили риск развития ОИМ на фоне приема НПВП, используя сведения из 6 национальных баз данных Голландии, Италии, Германии и Великобритании, включавших информацию о более чем 32 млн человек, среди которых за период с 1999 по 2011 г. было зафиксировано 8,5 млн пациентов, получавших 28 различных НПВП. Суммарно на фоне приема этих препаратов было отмечено 79 553 эпизода ОИМ. Для определения риска ОИМ на каждый случай этого осложнения было подобрано не менее 100 контрольных случаев, соответствующих по возрасту и полу. Для мелоксикама ОШ составило 1,18 (95% ДИ 1,08–1,29), в то время как для ибупрофена — 1,24 (95% ДИ 1,04–1,48), эторикоксиба — 1,28 (95% ДИ 1,17–1,40), диклофенака — 1,31 (95% ДИ 1,17–1,48), кеторолака — 2,06 (95% ДИ 1,83–2,32) [45].

В России также накоплен весьма значительный опыт применения оригинального мелоксикама при различных заболеваниях и патологических состояниях. За последние

25 лет российскими учеными были проведены 29 клинических испытаний мелоксикама при различных заболеваниях ($n=3736$), длительностью от 7 дней до 12 мес. При этом более 2/3 больных, принимавших участие в этих исследованиях, дали хорошую или отличную оценку результатам применения мелоксикама. Общее количество НР у пациентов, получавших мелоксикам, составило всего 6,4% против 30,5% у пациентов, принимавших другие НПВП [46].

Мелоксикам достаточно широко используется в странах Европы в виде в/в инъекций, причем разовая доза его составляет 30 мг. Так, A. Bekker et al. (2018) [38] в обзоре, посвященном применению мелоксикама в хирургической практике, приводят данные 6 РКИ ($n=1062$), где мелоксикам при в/в введении в дозе 30 мг демонстрировал достоверное преимущество в сравнении с плацебо как в отношении непосредственного контроля послеоперационной боли, так и в отношении снижения потребности в опиоидных анальгетиках.

Важные данные по безопасности парентерального мелоксикама были получены S. Bergese et al. (2019) [47]. Участниками РКИ стали 722 пациента, перенесших различные хирургические операции (в основном ортопедические и на мягких тканях), которым в послеоперационном периоде проводилось в/в введение мелоксикама или плацебо. Следует отметить, что 119 больных были в возрасте 65 лет и старше и имели исходно сниженную скорость клубочковой фильтрации (60–89 мл/мин/1,73 м²). Каждый пациент в среднем получил 2–3 инъекции. Применение мелоксикама обеспечило лучший контроль боли, чем плацебо. Так, суммарная доза опиоидов, которая потребовалась в послеоперационном периоде (в эквиваленте морфина), составила у получивших мелоксикам $29,8 \pm 58,02$ мг, плацебо — $39 \pm 68,08$ мг ($p < 0,0001$). При этом число НР на фоне мелоксикама и плацебо не различалось, более того, серьезные осложнения, такие как инфекции, осложнения течения послеоперационного периода и осложнения со стороны ЖКТ, при использовании активной терапии возникали существенно реже (у 2,6% и 5,5% пациентов соответственно). Снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л было отмечено у 7,6% и 6,6%, повышение активности АЛТ ≥ 3 раза — у 1,8% и 2,4%, увеличение МНО $> 1,5$ — у 0,9% и 0,5% соответственно [47].

Мелоксикам в виде в/м инъекций также демонстрирует высокий анальгетический потенциал и хорошую переносимость [48]. Следует отметить, что при в/м введении мелоксикама эффект наступает через 1–1,5 ч, что существенно быстрее, чем при пероральном приеме, и сохраняется до 24 ч. Преимущества этой лекарственной формы мелоксикама были показаны в масштабном исследовании L. Euler-Ziegler et al. (2001) [49], которые оценили применение данного препарата у 68 добровольцев и более 800 больных с различными ревматическими заболеваниями. Мелоксикам при в/м введении в дозе 15 мг обеспечивал достижение максимальной концентрации в плазме через 1,5 ч в сравнении с 6 ч при пероральном приеме аналогичной дозы. При в/м введении мелоксикама не отмечалось повреждения мышечных волокон, о котором свидетельствует повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК). Так, у здоровых добровольцев после серии инъекций мелоксикама не отмечалось повышения уровня этого фермента. Мелоксикам не оказывает значимого локального повреждающего действия и при его ис-

пользовании в реальной клинической практике. При этом, по данным серии исследований, уровень КФК повышался после в/м инъекций пироксикама на 147%, диклофенака — на 922%. Весьма показательны данные прямого сравнения в/м введения мелоксикама и пироксикама у 211 больных ОА и ревматоидным артритом (РА). После 7 последовательных в/м инъекций уровень КФК в группе мелоксикама поднялся выше нормы у 3,8% пациентов, в группе пироксикама — у 22,6% ($p=0,0001$).

В 2 исследованиях эффективность в/м введения мелоксикама сопоставлялась с действием других НПВП. Так, K. Colberg et al. (1996) [50] сравнили действие мелоксикама в дозе 15 мг/сут (в 1-й день в/в, затем перорально) и диклофенака (в 1-й день в/м 75 мг, затем перорально 100 мг/сут) у 185 больных РА. Через 7 дней лечения боль полностью исчезла у 64% и 47% пациентов из групп мелоксикама и диклофенака соответственно ($p < 0,05$, преимущество мелоксикама). Умеренная или выраженная интенсивность болевых ощущений была отмечена лишь у 8% и 12% пациентов соответственно. Важно отметить, что у 13% пациентов, получавших мелоксикам, полное прекращение боли было зафиксировано в течение 1-го дня терапии.

Второе РКИ было представлено H.C. Bosch et al. (1997) [51], которые сравнили эффект мелоксикама 15 мг/сут (в 1-й день в/в, затем перорально) и пироксикама 20 мг/сут (в 1-й день в/м, затем перорально) у 169 пациентов с острой НБС. Через 1 нед. отсутствие боли зафиксировано у 54% и 48% пациентов из групп мелоксикама и пироксикама соответственно (различия статистически незначимы). Умеренная или сильная боль сохранялась у 16% и 18% пациентов.

К сожалению, в России не зарегистрированы лекарственные формы мелоксикама для в/в введения. Оригинальный мелоксикам для в/м введения, согласно инструкции, не может быть использован в/в.

Еще в 2 РКИ сравнивались результаты в/м и перорального применения мелоксикама. В. Combe et al. (2001) [52] оценили действие 2 лекарственных форм мелоксикама 15 мг у 346 больных РА. Хотя через 7 дней терапии результат лечения достоверно не различался, выраженность и скорость обезболивания в первые сутки были выше на фоне парентерального введения мелоксикама. В РКИ В. Auvinet et al. (1995) [53] сравнили действие в/м и перорального применения мелоксикама у 113 пациентов с люмбагоишиалгией. Как и в исследовании В. Combe et al. (2001) [52], парентеральное и пероральное применение мелоксикама обеспечивало выраженное уменьшение интенсивности боли, но эффект при в/м инъекции наступал достоверно раньше.

Хороший терапевтический потенциал оригинального мелоксикама для в/м инъекций подтверждает исследование В.В. Алексеева и соавт. (2004), в ходе которого этот препарат был использован у 767 пациентов с хронической НБС, причем у 88,4% отмечалась люмбагия, а у 11,6% — признаки радикулопатии [54]. В течение первых 3 дней мелоксикам применяли в виде в/м инъекций, затем переходили на пероральный прием этого препарата. Длительность курса лечения зависела от особенности течения заболевания и в среднем составляла 3–4 нед. Согласно полученным данным уменьшение интенсивности боли при люмбагии в среднем составило 36,1%, при радикулопатии — 35,7%. Подавляющее большинство больных (78,0%) оценили действие мелоксикама как

хорошее или отличное. Имеется также несколько работ, в которых изучалось паравертебральное введение мелоксикама (которое можно считать вариантом в/м) при хронической НБС. Результаты этих исследований показали хороший лечебный потенциал и превосходную переносимость данного препарата [55, 56].

Новые данные по эффективности оригинального мелоксикама для в/м инъекций были получены в 2 исследованиях, проведенных в последние годы. В ходе первого из них (исследование КАРАМБОЛЬ) 2078 пациентов с острой НБС получали мелоксикам в дозе 15 мг/сут до 2 нед., причем 86,1% из них в первые 3 дня — в виде в/м инъекций, а затем перорально, тогда как только пероральный прием мелоксикама был назначен лишь 13,9% пациентов. Основным критерием оценки эффективности было полное купирование боли, которое было достигнуто у 75,2% пациентов в среднем за $8,6 \pm 5,5$ дня использования мелоксикама (рис. 1) [57].

Второе исследование (РАПТОР) представляет собой оценку результатов обезболивания с применением оригинального мелоксикама у 1115 пациентов, перенесших острые травмы: перелом лучевой кости, травму мениска и передней крестообразной связки колена, повреждение связок голеностопного сустава. В данном исследовании все пациенты получали НПВП, 93% больных — оригинальный мелоксикам. При этом 43,3% больных в течение первых дней получали препараты в/м, а затем переходили на пероральный прием. Применение НПВП, в т. ч. мелоксикама, позволило добиться статистически значимого уменьшения выраженности боли в покое и при движении (в обоих случаях $p < 0,001$) по сравнению с исходной (рис. 2) [58].

В исследованиях КАРАМБОЛЬ и РАПТОР, в ходе которых мелоксикам для в/м инъекций получали суммарно 2272 больных, не было отмечено ни одного случая постинъекционных осложнений. Мы дополнительно провели поиск в Интернете (PubMed, Medline, Google) для выявления описаний серьезных локальных НР, вызванных в/м инъекциями мелоксикама. В ходе поиска нам не удалось выявить ни одного упоминания о развитии таких осложнений, как абсцесс, сепсис, синдром Николау, повреждение нервов и выраженные гематомы, после в/м введения этого препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, внутримышечные инъекции НПВП не теряют своего значения как метод повышения эффективности терапии при лечении острой интенсивной боли. Однако, используя в/м инъекции, следует учитывать вероятность развития местных (связанных с постинъекционным повреждением мягких тканей) и системных НР, характерных для конкретного препарата. Оригинальный мелоксикам для в/м введения представляется одним из наиболее безопасных НПВП, предназначенных для парентерального применения. Хорошая переносимость и возможность использования 1 р/сут позволяют рекомендовать так называемую ступенчатую схему назначения мелоксикама для контроля боли при острой/подострой патологии: применение инъекционной формы в течение первых дней, с переходом в дальнейшем на пероральный прием 15 мг/сут, а при значительном снижении интенсивности боли — 7,5 мг/сут.

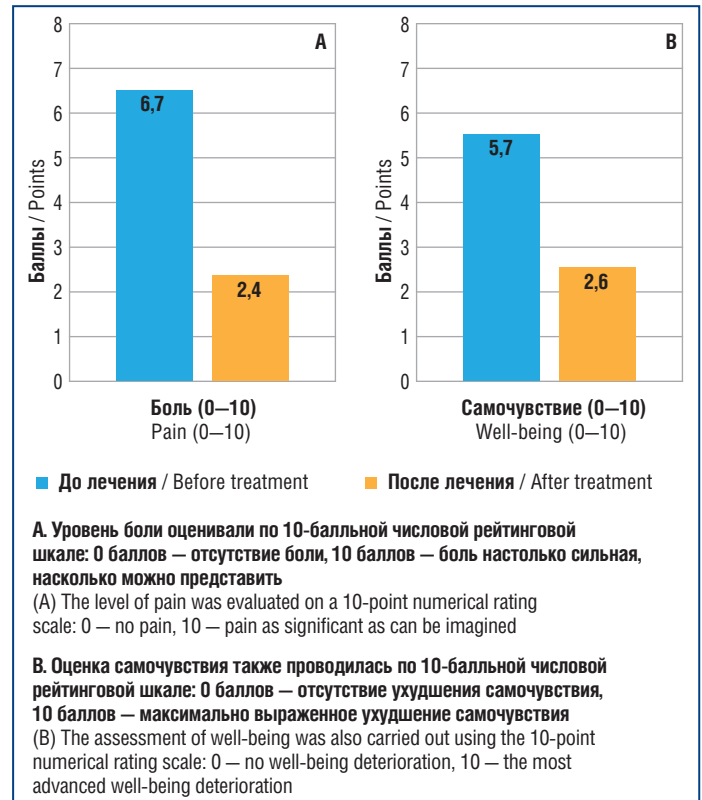


Рис. 1. Динамика боли и оценка самочувствия при использовании оригинального мелоксикама в дозе 15 мг/сут до 14 дней у пациентов с острой болью в спине (n=2078) [57]

Fig. 1. Dynamics of pain and well-being during the administration of original meloxicam at a dose of 15 mg/day for up to 14 days in patients with acute back pain (n=2078) [57]

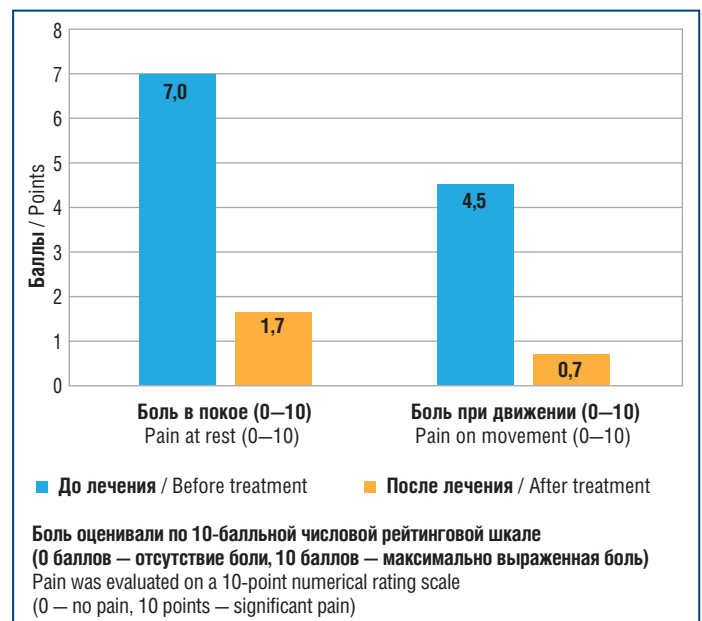


Рис. 2. Динамика боли при использовании НПВП, в т. ч. оригинального мелоксикама, у пациентов с острыми травмами (n=1115) [58]

Fig. 2. Dynamics of pain during NSAIDs administration, including the original meloxicam, in patients with acute injuries (n=1115) [58]

Литература/References

1. Stamer U.M., Liguori G.A., Rawal N. Thirty-five Years of Acute Pain Services: Where Do We Go From Here? *Anesth Analg.* 2020;131(2):650–656. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004655.
2. Wang V.C., Mullally W.J. *Pain Neurology.* Am J Med. 2020;133(3):273–280. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.029. Epub 2019 Aug 13.
3. De Lima L., Radbruch L. The International Association for Hospice and Palliative Care: Advancing Hospice and Palliative Care Worldwide. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55(2S):S96–S103. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.03.023.
4. Michaelides A., Zis P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgrad Med.* 2019;131(7):438–444. DOI: 10.1080/00325481.2019.1663705.
5. Thapa P., Euasobhon P. Chronic postsurgical pain: current evidence for prevention and management. *Korean J Pain.* 2018;31(3):155–173. DOI: 10.3344/kjp.2018.31.3.155.
6. Pak D.J., Yong R.J., Kaye A.D., Urman R.D. Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(2):9. DOI: 10.1007/s11916-018-0666-8.
7. Babatunde O.O., Jordan J.L., Van der Windt D.A. et al. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: A systematic overview of current evidence. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178621. DOI: 10.1371/journal.pone.0178621.
8. Hsu J.R., Mir H., Wally M.K., Seymour R.B. Orthopaedic Trauma Association Musculoskeletal Pain Task Force. Clinical Practice Guidelines for Pain Management in Acute Musculoskeletal Injury. *J Orthop Trauma.* 2019;33(5): e158–e182. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001430.
9. Atkinson T.J., Fudin J. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020;31(2):219–231. DOI: 10.1016/j.pmr.2020.01.002.
10. Gupta A., Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(11):62. DOI: 10.1007/s11916-016-0591-7.
11. Shatsky M. Evidence for the use of intramuscular injections in outpatient practice. *Fam Physician.* 2009;79(4):297–300.
12. Dougados M., Listrat V., Duchesne L., Amor B. Comparative efficacy of ketoprofen related to the route of administration (intramuscular or per os). A double-blind study versus placebo in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1992;59(11):769–773.
13. Nuutinen L.S., Laitinen J.O., Salomäki T.E. A risk-benefit appraisal of injectable NSAIDs in the management of postoperative pain. *Drug Saf.* 1993;9(5):380–393. DOI: 10.2165/00002018-199309050-00006.
14. Wick E.C., Grant M.C., Wu C.L. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg.* 2017;152(7):691–697. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0898.
15. Hoy S.M. Diclofenac Sodium Bolus Injection (Dyloject (TM)): A Review in Acute Pain Management. *Drugs.* 2016;76(12):1213–1220. DOI: 10.1007/s40265-016-0619-7.
16. Vadivelu N., Gowda A.M., Urman R.D. et al. Ketorolac tromethamine — routes and clinical implications. *Pain Pract.* 2015;15(2):175–193. DOI: 10.1111/papr.12198. Epub 2014 Apr 16.
17. Martinez L., Ekman E., Nakhla N. Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults. *Clin Ther.* 2019;41(12):2612–2628. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.10.002.
18. McNicol E.D., Ferguson M.C., Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD012498. DOI: 10.1002/14651858.CD012498.pub2.
19. Sawyer G.A., Anderson B.C., Raukar N.P., Fadale P.D. Intramuscular ketorolac injections in the athlete. *Sports Health.* 2012;4(4):319–327. DOI: 10.1177/1941738112439686.
20. Matava M.J. Injectable Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Sport. *Clin J Sport Med.* 2018;28(5):443–450. DOI: 10.1097/JSM.0000000000000602.
21. Van der Gaag W., Roelofs P., Enthoven W. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD013581. DOI: 10.1002/14651858.CD013581.
22. Sproviero E., Albamonte E., Costantino C. et al. Efficacy and safety of a fixed combination of intramuscular diclofenac 75 mg + thiocolchicoside 4 mg in the treatment of acute low back pain: a phase III, randomized, double blind, controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018;54(5):654–662. DOI: 10.23736/S1973-9087.17.04923-1.
23. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig.* 2007;27(8):533–543. DOI: 10.2165/00044011-200727080-00002.
24. Babej-Dölle R., Freytag S., Eckmeyer J. et al. Parenteral dipyrrone versus diclofenac and placebo in patients with acute lumbago or sciatic pain: randomized observer-blind multicenter study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994;32(4):204–209.
25. Rotman-Pikielny P., Levy Y., Eyal A., Shoenfeld Y. Pyomyositis or "injectiositis" — Staphylococcus aureus multiple abscesses following intramuscular injections. *Isr Med Assoc J.* 2003;5(4):295–296.
26. Quincer E., Jaggi P. Nicolau Syndrome: A Rare Complication following Intramuscular Injection. *J Pediatr.* 2019;212:238–238.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.04.004. Epub 2019 May 3.
27. Geyik S., Geyik M., Yigiter R. et al. Preventing Sciatic Nerve Injury due to Intramuscular Injection: Ten-Year Single-Center Experience and Literature Review. *Turk Neurosurg.* 2017;27(4):636–640. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.16956-16.1.
28. Rynnestad T., Kvam A.M. Streptococcal myositis and tissue necrosis with intramuscular administration of diclofenac (Voltaren). *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995;39(8):1128–1130. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1995.tb04243.x.
29. Kortelainen M.L., Särkioja T. Fatal complications of intramuscular and intra-articular injections. *Z Rechtsmed.* 1990;103(7):547–554. DOI: 10.1007/BF01254408.
30. Ahrens N., Schewior L., Garbe E. et al. Massive haemolysis after intramuscular diclofenac in a patient who apparently tolerated oral medication. *Vox Sang.* 2004;86(1):71–74. DOI: 10.1111/j.0042-9007.2004.00389.x.
31. Tarloff D., Lamacraft G., Joubert G. The prevalence of skin scars in patients previously given intramuscular diclofenac injections attending the Pain Clinic at Universitas Academic Hospital, Bloemfontein, South Africa. *S Afr Med J.* 2017;107(2):101–105. DOI: 10.7196/SAMJ.2017.v107i2.12012.
32. Lardelli P.F., Jermini L.M.M., Milani G.P. et al. Nicolau syndrome caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic literature review. *Int J Clin Pract.* 2020;74(10): e13567. DOI: 10.1111/ijcp.13567.
33. Strom B.L., Berlin J.A., Kinman J.L. et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA.* 1996;275(5):376–382.
34. Chang C.H., Chen H.C., Lin J.W. et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(7):763–771. DOI: 10.1002/pds.2140.
35. Shau W.-Y., Chen H.-C., Chen S.-T. et al. Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:4. DOI: 10.1186/1471-2261-12-4.
36. Meloxicam (Электронный ресурс.) URL: https://www.drugs.com/search.php?searchterm=meloxicam&page_number=2 (дата обращения: 12.08.2020).
37. Карагеев А.Е. Мелоксикам: «золотая середина» нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив.* 2014;86(5):99–104. [Karateev A.E. Meloxicam: "golden mean" of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014;86(5):99–104 (in Russ.)].
38. Bekker A., Klopping C., Collingwood S. Meloxicam in the management of post-operative pain: Narrative review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018;34(4):450–457. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_133_18.
39. Christensen S.E., Cooper S.A., Mack R.J. et al. A Randomized Double-Blind Controlled Trial of Intravenous Meloxicam in the Treatment of Pain Following Dental Impaction Surgery. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(5):593–605. DOI: 10.1002/jcph.1058. Epub 2018 Jan 12.
40. Shantiaee Y., Javaheri S., Movahhedian A. et al. Efficacy of preoperative ibuprofen and meloxicam on the success rate of inferior alveolar nerve block for teeth with irreversible pulpitis. *Int Dent J.* 2017;67(2):85–90. DOI: 10.1111/idj.12272.
41. Orozco-Solis M., García-Ávalos Y., Pichardo-Ramírez C. et al. Single dose of diclofenac or meloxicam for control of pain, facial swelling, and trismus in oral surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(1):e127–134. DOI: 10.4317/medoral.20925.

42. Calvo A.M., Sakai V.T., Giglio F.P. et al. Analgesic and anti-inflammatory dose-response relationship of 7.5 and 15 mg meloxicam after lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36(1):26–31. Epub 2006 Nov 16.
43. Yang M., Wang H.T., Zhao M. et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(40):e1592. DOI: 10.1097/MD.0000000000001592.
44. Asghar W., Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology.* 2015;23(1):1–16.
45. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One.* 2018 13(11): e0204746. DOI: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.
46. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Мелоксикам в России: 20 лет вместе. *Терапевтический архив.* 2016;88(12):149–158. [Karateev A.E., Nasonov E.L. Meloxicam in Russia: 20 years together. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016;88(12):149–158 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20168812149-158.
47. Bergese S.D., Melson T.L., Candiotti K.A. et al. A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety of Intravenous Meloxicam Following Major Surgery. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(8):1062–1072. DOI: 10.1002/cpdd.666. Epub 2019 Feb 20.
48. Narjes H., Türck D., Busch U. et al. Pharmacokinetics and tolerability of meloxicam after i.m. administration. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41(2):135–139. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1996.tb00171.x.
49. Euller-Ziegler L., Vélicitat P., Bluhmki E. et al. Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflamm Res.* 2001;50(Suppl 1):S5–9. DOI: 10.1007/PL00022377.
50. Colberg K., Hettich M., Sigmund R., Degner F.L. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. *German Meloxicam Ampoule Study Group. Curr Med Res Opin.* 1996;13(7):363–377.
51. 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;14(1):29–38.
52. Combe B., Vélicitat P., Garzón N., Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res.* 2001;50(Suppl 1):S10–6. DOI: 10.1007/PL00022374.
53. Auvinet B., Ziller R., Appelboom T., Velicitat P. Comparison of the onset and intensity of action of intramuscular meloxicam and oral meloxicam in patients with acute sciatica. *Clin Ther.* 1995;17(6):1078–1098. DOI: 10.1016/0149-2918(95)80086-7.
54. Алексеев В.В., Подчуфарова Е.В. Применение мелоксикама (мова-лиса) в лечении люмбоишиалгического синдрома. *Боль.* 2004;(4):49–53. [Alekseev V.V., Podchufarova E.V. The use of meloxicam (movalis) in the treatment of lumboschialgic syndrome. *Bol'.* 2004;4:49–53.
55. Borghi B., Aurini L., White P.F. et al. Treatment of recent onset low back pain with periradicular injections of meloxicam: a randomized, double blind, placebo controlled cross-over study. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(5):590–598. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12221-8.
56. Aurini L., Borghi B., White P.F. et al. Treatment of chronic cervicobrachial pain with periradicular injection of meloxicam. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82(4):411–418.
57. Каратеев А.Е., Лила А.М., Погожева Е.Ю. и др. Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования «КАРАМБОЛЬ» (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбалгии). *Современная ревматология.* 2019;13(2):31–37. [Karateev A.E., Lila A.M., Pogozheva E.Yu. et al. Factors affecting the effectiveness of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute pain in the lower back. Results of the multicenter observational study "CARAMBOL" (Clinical Analysis of the Results of Analgesia with Meloxicam and its Safety in Acute Lumbodynia). *Sovremennaya revmatologiya.* 2019;13(2):31–37 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-31-37.
58. Каратеев А.Е., Лила А.М., Загородний Н.В. и др. Острая боль в раннем периоде после травм в амбулаторной практике: возможность медикаментозного контроля. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования РАПТОР (Рациональная Анальгезия После Травм: Оценка Результатов). *Терапевтический архив.* 2020;92(5):69–77. [Karateev A.E., Leela A.M., Zagorodny N.V. et al. Acute pain in the early period after trauma in outpatient practice: the possibility of drug control. Results of the multicenter observational study RAPTOR (Rational Analgesia After Trauma: Evaluation of Outcomes). *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020;92(5):69–77 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000678.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Каратеев Андрей Евгеньевич — д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ORCID iD 0000-0002-1391-0711.

Контактная информация: Каратеев Андрей Евгеньевич, e-mail: aekarat@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.09.2020, поступила после рецензирования 05.10.2020, принята в печать 20.10.2020.

ABOUT THE AUTHOR:

Andrey E. Karateev — Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Morbid Physiology and Clinical Polymorphism of Musculoskeletal Diseases, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoe road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1391-0711.

Contact information: Andrey E. Karateev, e-mail: aekarat@yandex.ru. **Financial Disclosure:** the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 21.09.2020, revised 05.10.2020, accepted 20.10.2020.