ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования «КАРАМБОЛЬ» (Клинический Анализ Результатов Аналгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбалгии)

Каратеев А.Е., Лила А.М., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – основной инструмент лечения острой неспецифической боли в нижней части спины (НБС). Однако до настоящего времени не определены факторы, влияющие на эффективность этих препаратов.

***Цель** исследования – оценить лечебное действие и переносимость НПВП (мелоксикам) при острой НБС, а также выявить факторы, влияющие на эффективность этого препарата.*

***Пациенты и методы.** Исследуемую группу составили 2078 больных (средний возраст 46,3±13,4 года, женщины 56,6%) с острой НБС, проходивших лечение в реальной клинической практике. Уровень боли оценивался по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) 0–10 баллов. Исходный уровень боли составил в среднем 6,69±1,65 балла, у 57,0% больных отмечалась выраженная боль (⩾7 баллов по ЧРШ). Боль в покое сохранялась у 32,0% пациентов, ночью – у 19,0%, ощущение скованности – у 60,7%, иррадиация в ногу – у 28,2%, люмбоишиалгия – у 9,6%. НПВП для лечения НБС ранее использовали 70,2% больных, при этом лишь 28,0% оценивали их эффективность как хорошую. Всем больным был назначен мелоксикам в дозе 15 мг/сут на период до 2 нед. 86,1% больных получали мелоксикам внутримышечно (в/м) 2 дня, затем перорально, 13,9% – только перорально. У 52,3% больных также применяли миорелаксанты, у 17,4% – витамины группы В перорально или в/м. В исследовании оценивалась частота полного купирования боли при использовании НПВП сроком до 2 нед.*

***Результаты и обсуждение.** Боль была полностью купирована у 75,2% пациентов. 83,7% больных оценили эффект лечения как хороший или превосходный. Нежелательные реакции зарегистрированы у 4,6% больных. Женский пол не влиял на результат лечения (отношение шансов, ОШ 0,967; 95% доверительный интервал, ДИ 0,795–1,177; p=0,763). Возраст старше 65 лет, первый эпизод НБС и хороший эффект НПВП в анамнезе ассоциировались с лучшим результатом лечения: ОШ – 2,053 (95% ДИ 1,592–2,642), p<0,001; 1,415 (1,09–1,836), p=0,009; 1,937 (1,513–2,481), p<0,001 соответственно. Выраженная боль (⩾7 баллов по ЧРШ), сохранение боли в покое, ночью и особенно люмбоишиалгия указывали на худший результат: ОШ – 0,481 (95% ДИ 0,393–0,588), p<0,001; 0,559 (0,441–0,709), p<0,001; 0,511 (0,413–0,631), p<0,001; 0,346 (0,256–0,466), p<0,001 соответственно. Комбинация НПВП с миорелаксантами и витаминами группы В не повышала вероятности купирования боли по сравнению с монотерапией НПВП: ОШ – 0,827 (95% ДИ 0,594–0,889), p=0,02 и 0,917 (0,804–1,1201), p=0,452 соответственно.*

***Выводы.** Мелоксикам в дозе 15 мг/сут является эффективным и безопасным средством для лечения острой НБС. Пол больных не влияет на результат лечения. Возраст старше 65 лет, первый эпизод НБС и хороший ответ на НПВП в анамнезе ассоциируются с лучшими результатами лечения, а выраженная боль, сохранение боли в покое и ночью, иррадиация в ногу и люмбоишиалгия – с худшим результатом. Комбинация НПВП с миорелаксантами и витаминами группы В не улучшала исходы лечения.*

***Ключевые слова:** острая неспецифическая боль в спине; нестероидные противовоспалительные препараты; мелоксикам; миорелаксанты; витамины группы В; эффективность; безопасность; факторы, влияющие на эффективность.*

Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев; **aekarat@yandex.ru

***Для ссылки:** Каратеев АЕ, Лила АМ, Погожева ЕЮ 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 Аналгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбалгии). Современная ревматология. 2019;13(2):31–37.*

Factors influencing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. The results of the multicenter observational «CARAMBOL» (Clinical Analysis of Results of Analgesia by Meloxicam and its Safety in Acute Lumbodynia) study

Karateev A.E., Lila A.M., Pogozheva E.Yu., Filatova E.S., Amirdzhanova V.N.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a main tool to treat acute nonspecific low back pain (NLBP). However, no factors that influence the efficacy of these drugs have been identified to the present day.

Objective: *to evaluate the therapeutic effect of and tolerance to NSAIDs (meloxicam) in treating acute NLBS and to identify the factors influencing the efficacy of this drug.*

Patients and methods. *A study group consisted of 2078 patients (mean age 46.3±13.4 years; women 56.6%) with acute NLBS who had been treated in real clinical practice. The level of pain was estimated using a 0–10 point numerical rating scale (NRS). Initially, the pain level averaged 6.69±1.65 scores; 57.0% of patients were noted to have severe pain (⩾7 NRS scores). Pain at rest persisted in 32.0% of patients; that at night was in 19.0%; sensation of stiffness in 60.7%, irradiation to the leg in 28.2%, and lumbar ischialgia in 9.6%. 70.2% of patients had been previously treated with NSAIDs for NLBS, while only 28.0% rated their efficacy as good. All the patients were prescribed meloxicam at a dose of 15 mg/day for a period of up to 2 weeks. 86.1% of the patients received meloxicam intramuscular for 2 days, then orally; 13.9% took the drug only orally. 52.3% of the patients also used muscle relaxants; 17.4% received oral or intramuscular B vitamins. The study estimated the rate of complete pain relief when NSAIDs were used for up to 2 weeks.*

Results and discussion. *Complete pain relief was achieved in 75.2% of patients. 83.7% of patients rated the effect of treatment as good or excellent. Undesired drug reactions were recorded in 4.6% of patients. Female gender had no effect on treatment outcome (odds ratio (OR)=0.967; 95% confidence interval (CI), 0.795–1.177; p=0.763). Age over 65 years, the first NLBS episode, and a good NSAID effect in a history were associated with the best treatment result: OR=2.053 (95% CI, 1.5920–2.642), p<0.001; 1.415 (1.09–1.836), p=0.009; and 1.937 (1.513–2.481), p<0.001, respectively. Severe pain (⩾7 NRS scores), persistent pain at rest and at night, and especially lumbar ischialgia indicated the worst result: OR=0.481 (95% CI, 0.393–0.588), p<0.001; 0.559 (0.441–0.709), p<0.001; 0.511 (0.413–0.631), p<0.001; and 0.346 (0.256–0.466), p<0.001, respectively. NSAIDs in combination with muscle relaxants and B vitamins versus NSAID monotherapy did not increase the likelihood of pain relief: OR=0.827 (95% CI, 0.594–0.889), p=0.02 and 0.917 (0.804–1.1201), p=0.452, respectively.*

Conclusion. *Meloxicam at a dose of 15 mg/day is an effective and safe drug to treat acute NLBS. Patient gender has no effect on treatment outcome. Age over 65 years, the first NLBS episode, and a good response to NSAIDs in a history are associated with the best treatment results; and severe pain, persistent pain at rest and at night, irradiation to the leg, and lumbar ischialgia are related to the worst result. NSAIDs in combination with muscle relaxants and B vitamins did not improve treatment outcomes.*

Keywords: *acute non-specific back pain; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; meloxicam; muscle relaxants; B vitamins; efficiency; safety; factors influencing efficiency,*

Contact: *Andrey Evgenyevich Karateev;* ***aekarat@yandex.ru***

For reference: *Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, et al. Factors influencing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. The results of the multicenter observational «CARAMBOL» (Clinical Analysis of Results of Analgesia by Meloxicam and its Safety in Acute Lumbodynia) study. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):31–37.*

DOI*: 10.14412/1996-7012-2019-2-31-37*

Острая неспецифическая боль в нижней части спины (НБС) – наиболее распространенная скелетно-мышечная патология и одна из основных причин обращения за медицинской помощью. По данным международной программы оценки социального значения основных заболеваний человека (анализ влияния 328 болезней в 195 странах за 1990–2016 гг.), боль в спине уверенно лидирует по числу потерянных лет жизни. С этой патологией связано ежегодно 57,6 млн YLDs (years lived with disability – лет, прожитых с функциональной недостаточностью) [1].

Лечение НБС направлено на быстрое и максимально полное купирование боли и восстановление функции позвоночника. Успешная терапия в данном случае не только облегчает страдание больного, но и позволяет предотвратить развитие хронической НБС – серьезного заболевания, существенно влияющего на качество жизни, вызывающего стойкую потерю трудоспособности и социальной активности, требующего сложного многокомпонентного лечения [2–4].

Не существует единой концепции, объясняющей развитие острой НБС. Вероятно, ее патогенез имеет комплексный характер: пусковым моментом здесь является нарушение биомеханики позвоночного столба, которое приводит к локальному повреждению связочного аппарата с последующим развитием местного воспаления и стойкого напряжения паравертебральных мышц. Четкой связи между структурными изменениями позвоночника – наличием грыжи и иных дегенеративных изменений межпозвоночных дисков (МПД) и позвонков, остеоартрита фасеточных суставов, остеофитов и др. – и развитием острой НБС не определяется [2, 5]. Именно поэтому большинство экспертов не рекомендуют использовать стандартные методы визуализации патологии позвоночника (рентгенография, магнитно-резонансная томография) при острой НБС, если отсутствуют так называемые красные флажки – признаки, указывающие на наличие угрожающей жизни патологии. К последним относятся боль в спине, возникшая после травмы (в том числе при падении с высоты роста у лиц старших возрастных групп с возможным остеопорозом); перенесенная инфекция и состояния, которые могут способствовать ее развитию (иммунодефицит, наркомания); клинические признаки системного воспаления (лихорадка, лимфоаденопатия, немотивированное снижение массы тела и др.), которые могут указывать на септический или онкологический процесс; наличие диагностированного онкологического заболевания; признаки системного ревматического или иного висцерального заболевания, при котором может возникать боль в спине; продолжительность боли >4 нед, ее сохранение ночью и в покое; неврологическая патология (радикулярная боль, снижение чувствительности и двигательные нарушения, синдром «конского хвоста») [6–8].

Согласно международным рекомендациям по лечению острой НБС, основным средством фармакотерапии этой патологии считаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [7, 8]. Они оказывают не только анальгетическое, но и противовоспалительное действие, предупреждая развитие периферической и центральной сенситизации. НПВП должны назначаться тотчас же после установления диагноза, исключения «красных флажков» и противопо-

казаний для использования этих препаратов. Следует отметить, что НПВП применяются не только при НБС, но и в дебюте терапии люмбоишиалгии (поражение седалищного нерва, вызванного грыжей МПД) [9]. По данным метаанализа 13 исследований, в которых изучалась естественная динамика шейной и поясничной радикулопатии, консервативная терапия приводит к полному исчезновению симптомов у 88 и 70% больных в первые 4 нед [10].

Применение НПВП не во всех случаях дает быстрый положительный результат. До настоящего времени не определены факторы, влияющие на эффективность НПВП при НБС. В то же время их выявление имеет большое значение для реальной клинической практики, прежде всего для планирования объема и характера лечения пациентов с НБС.

Цель исследования – оценить лечебное действие и переносимость НПВП (мелоксикам) при острой НБС, а также определить факторы, влияющие на эффективность этого препарата.

Пациенты и методы. Исследование «КАРАМБОЛЬ» представляет собой ретроспективный анализ результатов лечения острой НБС. В исследование включали пациентов, которым по общим показаниям был назначен оригинальный препарат мелоксикама (Мовалис®) 15 мг/сут. Оценивали два визита пациентов, что соответствует реальной клинической практике. Первый визит предусматривал осмотр и опрос пациента до назначения терапии, второй – оценку результатов лечения (не позднее чем через 14 дней).

Исследование носило наблюдательный характер: оно не предполагало вмешательства в лечебный процесс, назначения каких-либо новых препаратов или новых методов терапии. Необходимую длительность курса мелоксикама определял лечащий врач, исходя из клинических рекомендаций и собственного опыта. Также не ограничивалось применение других лекарственных средств, в частности миорелаксантов и витаминов группы В.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; обращение к врачу в связи с острой НБС. Критерием острой боли считалась ее продолжительность не более 2 нед, критерием выраженности боли – ее уровень ⩾4 балла по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ); наличие показаний для назначения мелоксикама (по мнению лечащего врача); согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: противопоказания к назначению НПВП, тяжелая патология, требующая дополнительного обследования и лечения, тяжелая функциональная недостаточность, затрудняющая повторный визит пациента.

Исследуемую группу составили 2078 больных (средний возраст 46,3±13,4 года, женщины 56,6%) с выраженной острой НБС. Уровень боли оценивали по 10-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ): 0 – отсутствие боли, 10 – боль настолько сильная, насколько можно представить. Оценка самочувствия также проводилась по 10-балльной ЧРШ: 0 – отсутствие ухудшения самочувствия, 10 – максимально выраженное ухудшение самочувствия. Исходный уровень боли составил в среднем 6,69±1,65 балла, самочувствие – 5,68±2,09 балла по ЧРШ. У 57,0% больных отмечалась выраженная боль (⩾7 баллов по ЧРШ).

У 34,8% пациентов был первый и у 65,2% повторный эпизод НБС. За 12 мес у больных наблюдалось от 2 до 12 (в среднем 2,61±1,35) эпизодов НБС: 2 – у 59,3%, 3 – у 27,5%, 4 – у 10,5%, ⩾5 – у 2,7%.

Изучали также фармакологический анамнез: использование НПВП и оценка их эффективности больными. Оказалось, что лишь 29,8% участников исследования ранее не получали НПВП, 32,9% принимали их «по требованию», 21,8% – короткими курсами (до 5 дней), 23,3% – регулярно (до полного купирования НБС) и 2,2% – постоянно. Среди больных, ранее получавших НПВП, 28,0% оценили их эффект как хороший, 54,6% – как умеренный и 17,4% – как низкий.

В анамнезе у больных на фоне приема НПВП отмечались различные неблагоприятные реакции (НР): диспепсия (гастралгии, тошнота, чувство тяжести в эпигастрии и др.) – у 44,7%, развитие язвы желудка или/и двенадцатиперстной кишки – у 2,7% и кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 0,4%, повышение артериального давления (АД) – у 14,1%, отеки – у 6,2%, аллергические реакции – у 3,4%.

Оценивали особенности проявлений острой НБС: уменьшение боли после начала движения, сохранение боли в покое и ночью, ощущение скованности и иррадиации в ногу, а также наличие клиники люмбоишиалгии (сильная боль в ноге, сопровождающаяся ощущением онемения; рис. 1).

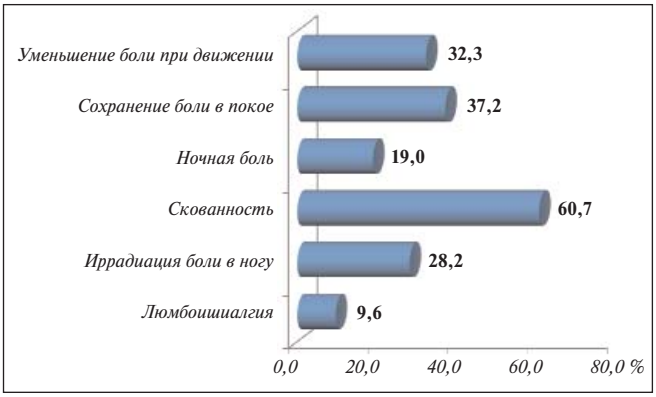

Рис. 1. *Особенности проявлений боли в спине (n=2078)*

Мелоксикам был назначен всем больным в дозе 15 мг/сут на срок до 2 нед, причем у большинства пациентов (86,1%) была использована ступенчатая схема: первые 2 дня – внутримышечные (в/м) инъекции, затем переключение на пероральный прием. Только пероральный прием мелоксикама был назначен лишь 13,9% пациентов. Помимо НПВП, 52,3% больных получали миорелаксанты (толперизон 31,7%, тизанидин 18,7%, баклофен 1,7%). Витамины группы В (различные препараты, в основном для в/м введения) применяли 17,4% больных. С целью профилактики ЖКТ-осложнений 21,6% больных были назначены ингибиторы протонной помпы.

Эффективность терапии оценивали по частоте полного купирования боли, а также по динамике выраженности боли и нарушения самочувствия (по ЧРШ) за 2 нед наблюдения. Кроме того, результаты лечения оценивались больными по 5-балльной шкале, где 1 балл – ухудшение, а 5 баллов – отличный результат.

Проведен также анализ частоты и характера НР, возникших на фоне терапии.

Средние значения количественных параметров представлены как M±m. Значимость различий количественных параметров оценивали с помощью Т-теста Стьюдента, рас-

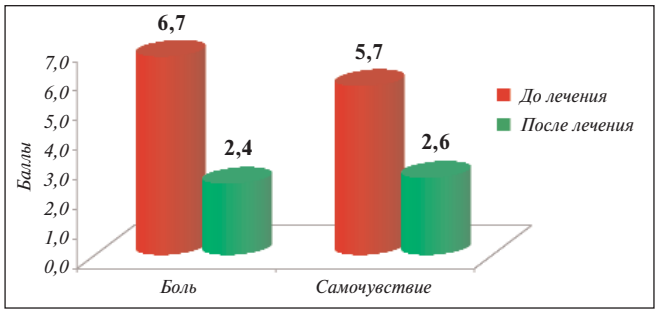

Рис. 2. *Динамика боли по ЧРШ (в баллах) в процессе лечения (n=2078)*

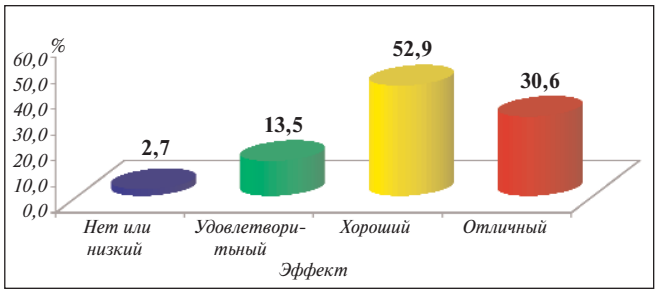

Рис. 3. *Оценка результатов лечения больными (n=2078)*

пределения ранговых переменных – с помощью показателя отношения шансов (ОШ) и точного теста Фишера. Значение ОШ приведено с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. За 2 нед лечения боль в спине была полностью купирована у 75,2% пациентов, при этом средняя длительность применения НПВП до прекращения болевых ощущений составила 8,61±5,53 дня.

Выраженность боли после 2 нед терапии (у тех пациентов, у которых боль сохранилась) составила в среднем 2,38±1,61 балла, оценка самочувствия – 2,57±1,83 балла по ЧРШ (рис. 2). Соответственно, уменьшение выраженности боли составило в среднем 64,2±22,8%, улучшение самочувствия – 54,4±19,6% по сравнению с исходным уровнем. Большинство пациентов дали высокую оценку результатам лечения: 83,7% из них определили эффект как хороший или превосходный (рис. 3).

НР были отмечены у 96 (4,6%) больных, наиболее часто встречалась диспепсия – у 82 (3,9%), повышение АД наблюдалось у 22 (1,1%), аллергия – у 2 (0,1%), изжога – у 2 (0,1%), запор – у 2 (0,1%). Серьезных НР и эпизодов прерывания лечения из-за НР не было.

Мы проанализировали влияние ряда факторов на эффективность лечения. Критерием эффективности лечения считали полное купирование боли через 2 нед после начала терапии. Как видно из данных таблицы, пол больных не влиял на результат лечения. Возраст моложе 65 лет, первый эпизод НБС и хороший ответ на НПВП в анамнезе ассоциировались с лучшим исходом терапии. Наличие выраженной боли (⩾7 баллов по ЧРШ), а также таких симптомов, как уменьшение боли после начала движения, сохранение боли в покое и ночью, иррадиация боли в ногу, и особенно признаков люмбоишиалгии указывало на достоверно худшие результаты лечения. Присутствие ощущения скованности в утренние часы не влияло на результат лечения. Комбинация НПВП с миорелаксантами и витаминами группы В не увеличивала эффективность терапии.

Обсуждение. Согласно полученным данным, применение НПВП (оригинальный мелоксикам[1]) в дозе 15 мг/сут позволило полностью купировать острую НБС у 3/4 пациентов, включенных в исследование. При этом средняя длительность курса НПВП до прекращения боли составила чуть более 1 нед (8,6±5,5 дня). Подавляющее большинство пациентов оценили результат терапии как хороший или превосходный.

Аналогичные данные получены в выполненных ранее рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) эффективности мелоксикама при боли в спине. Так, в работе K. Colberg и соавт. [11] у 183 больных проводили сравнение 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). После 7 дней терапии боль была полностью купирована у 64 и 47% пациентов соответственно (p<0,05). Умеренная или сильная боль сохранялась лишь у 8 и 12% пациентов соответственно. Любопытно, что у 13% больных в группе мелоксикама полное исчезновение боли отмечено уже в 1-й день лечения.

Похожие результаты представили H.C. Bosch и соавт. [12], которые у 169 пациентов сопоставляли эффект мелоксикама по 15 мг/сут (в 1-й день в/в, затем перорально) и пироксикама 20 мг/сут (в 1-й день в/м, затем перорально). Через 1 нед отсутствие боли зафиксировано у 54 и 48% пациентов соответственно (различия незначимы). Умеренная или сильная боль сохранялась у 16 и 18% пациентов.

В Российском открытом исследовании оригинальный мелоксикам в дозе 15 мг/сут был назначали 767 пациентам с хронической болью в спине, причем у 88,4% отмечалась люмбалгия, а у 11,6% – признаки радикулопатии [13]. В первые 3 дня препарат использовался в виде в/м инъекций, затем пациентов переводили на пероральный прием мелоксикама. Курс лечения составлял 3–4 нед, в зависимости от особенностей клинической картины. В итоге среднее уменьшение боли при люмбалгии составило 36,1%, при радикулопатии – 35,7%. Большинство пациентов (78,0%) оценили эффект мелоксикама как хороший.

Преимущества НПВП как средства купирования острой НБС особенно заметны при сравнении с таким популярным безрецептурным анальгетиком, как парацетамол. Примером может служить работа C.M. Williams и соавт. [14], которые сравнили действие парацетамола при использовании «по требованию» (до 4 г/сут), при его постоянном приеме 4 г/сут или плацебо у 1554 больных с острой НБС. Курс лечения – до 4 нед. Среднее время полного купирования боли составляло 17; 17 и 16 дней соответственно, т. е. не различалось при использовании парацетамола и плацебо. Отметим, что сроки купирования боли в исследовании C.M. Williams [14] были почти в 2 раза больше, чем в нашей работе.

Мелоксикам отличается хорошей переносимостью: менее 5% пациентов имели те или иные НР, но серьезных, уг-

[1]Мовалис®.

Влияние различных факторов на эффективность лечения НБС

Фактор	Частота полного купирования боли в спине при наличии/ отсутствии изучаемого фактора, %	ОШ (95% ДИ)	p
Женский пол	75,4/75,1	0,967 (0,795–1,177)	0,763
Возраст <65 лет	79,7/66,2	2,053 (1,592–2,642)	0,000
Первый эпизод НБС	85,8/75,1	1,937 (1,513–2,481)	0,000
Исходная боль ⩾7 баллов по ЧРШ	71,2/80,5	0,599 (0,487–0,737)	0,000
Максимальная боль в начале движения	72,0/76,7	0,780 (0,633–0,962)	0,022
Сохранение боли в покое	66,4/80,4	0,481 (0,393–0,588)	0,000
Ночная боль	65,7/77,4	0,559 (0,441–0,709)	0,000
Ощущение скованности	74,1/76,9	0,863 (0,703–1,060)	0,176
Иррадиация в ногу	65,7/79,0	0,511 (0,413–0,631)	0,000
Люмбоишиалгия	54,3/77,4	0,346 (0,256–0,466)	0,000
Хороший эффект НПВП в анамнезе	77,2/68,0	1,415 (1,09–1,836)	0,009
Применение миорелаксантов	72,4/78,4	0,827 (0,594–0,889)	0,02
Применение витаминов группы В	74,0/75,6	0,917 (0,804–1,1201)	0,452

рожающих жизни осложнений не зафиксировано. Наши данные практически полностью совпадают с результатами исследования В.В. Алексеева и Е.В. Подчуфаровой [13], в котором НР наблюдались лишь у 4,7% больных.

Хорошая переносимость является преимуществом мелоксикама, что подтверждено в ряде работ. Так, M. Yang и соавт. [15] провели сетевой метаанализ 36 РКИ (n=112 351), в которых изучалась частота осложнений со стороны ЖКТ при использовании селективных НПВП (коксибы) и умеренно селективных препаратов (мелоксикам, набуметон, этодолак). Оказалось, что риск развития опасных осложнений ЖКТ при назначении умеренно селективных НПВП (в том числе мелоксикама) не выше, чем при использовании коксибов. Так, ОШ для осложненных язв составило 1,38 (95% ДИ 0,47–3,27), клинически выраженных язв – 1,02 (95% ДИ 0,09–3,92), общего числа осложнений со стороны ЖКТ – 1,04 (95% ДИ 0,87–1,25), отмены из-за осложнений со стороны ЖКТ – 1,02 (95% ДИ 0,57–1,74).

W. Asghar и F. Jamali соавт. [16] представили данные метаанализа 19 РКИ, когортных исследований и исследований случай-контроль, в которых определялся комбинированный риск кардиоваскулярных и почечных осложнений при использовании различных НПВП. Для мелоксикама этот показатель был минимальным – ОШ 1,14 (95% ДИ 1,04–1,25).

В России было проведено 29 исследований эффективности и безопасности оригинального мелоксикама при различной патологии (n=3736) продолжительностью от 7 дней до 12 мес. Подавляющее большинство пациентов (>75%) оценили его эффект как хороший или отличный. При этом НР были отмечены у 6,4% больных, получавших мелоксикам, и у 30,5% больных, применявших другие НПВП в качестве активного контроля [17].

Терапия мелоксикамом в нашем исследовании оказалась весьма успешной по сравнению с опытом использования других НПВП: 83,7% больных, получавших мелоксикам, оценили результат лечения как хороший или отличный. Такую оценку эффекту НПВП в анамнезе дали лишь 28,0% пациентов. При этом в анамнезе на фоне приема НПВП у пациентов достаточно часто отмечались разнообразные НР: диспепсия (у 44,7%), повышение АД (у 14,1%).

Основной частью нашего исследования являлось выделение факторов, влияющих на эффективность НПВП. Так, результат терапии был достоверно лучше у лиц моложе 65 лет. Менее выраженный ответ на лечение у пожилых пациентов отмечают многие исследователи. Это может быть связано со снижением темпа репаративных процессов, замедляющих восстановление поврежденных тканей и разрешение локального воспаления. Вероятно, у пациентов пожилого возраста чаще имеется структурная патология позвоночника (дегенеративные изменения позвонков и МПД, остеофиты, остеоартрит фасеточных суставов и др.), что способствует хронизации воспаления и боли и снижает эффективность обезболивающих средств [18–20].

Мы показали, что у пациентов с первым эпизодом НБС НПВП были эффективнее, чем у пациентов, имевших подобные эпизоды в прошлом. Вероятно, повторные эпизоды НБС, особенно возникающие несколько раз в год, свидетельствуют о «подключении» механизмов формирования хронической боли. Как отмечено выше, острая боль существенно легче поддается терапии, чем хроническая. Если патогенез острой боли связан с локальным повреждением и воспалением, то развитие хронической боли включает в себя формирование дисфункции ноцицептивной системы, центральную сенситизацию и недостаточность антиноцицептивных влияний. Соответственно, НПВП, влияние которых в основном реализуется на уровне периферических болевых рецепторов, дают лучший эффект

в дебюте заболевания, когда не реализованы «центральные» механизмы формирования хронической боли. Необходимо отметить, что при хронической НБС НПВП демонстрируют довольно слабый эффект. Так, W.T. Enthoven и соавт. [21] в метаанализе 6 РКИ (n=1354) показали, что при хронической НБС НПВП лишь ненамного эффективнее плацебо (в среднем на 3,3 мм по визуальной аналоговой шкале 100 мм).

Мелоксикам оказывал достоверно лучшее действие, если у пациентов ранее наблюдался хороший результат при использовании НПВП. По-видимому, эффективная терапия НПВП в анамнезе указывает на преобладание в патогенезе НБС периферического повреждения и воспаления – основной фармакологической мишени для этих препаратов. При этом субтипе боли НПВП являются препаратами выбора и обладают более значимым лечебным эффектом.

Удивительно, но наличие типичных дескрипторов воспалительного фенотипа боли (ее уменьшение после начала движения, а также сохранение в покое и ночью) ассоциировалось с недостаточным ответом на НПВП. С одной стороны, здесь есть определенное противоречие. Ведь НПВП, обладающие противовоспалительным потенциалом, должны быть более эффективны именно при периферическом воспалении. С другой стороны, появление данных симптомов может свидетельствовать о большей степени повреждения мягких тканей, чем при преимущественно «механическом» характере боли. Вероятно, более выраженная патология, вызывающая появление острой НБС (например, микротравма связок или микроразрывы мышечной ткани), сопровождается более сильной локальной воспалительной реакцией. Но результат лечения в этом случае будет хуже, поскольку для репарации серьезного повреждения организму потребуется больше времени. Косвенно эти соображения подтверждают худший результат лечения у пациентов, имевших исходно сильную боль (⩾7 баллов по ЧРШ). Очевидно, что выраженные болевые ощущения ассоциируются с бо**л**ьшим локальным повреждением или индивидуальными особенностями ноцицептивной системы, определяющими низкий болевой порог.

Вполне ожидаем менее значимый ответ на НПВП при иррадиации боли в ногу, особенно при наличии клиники люмбоишиалгии. У таких пациентов боль связана с радикулопатией, поражением нервной ткани, т. е. является невропатической. Хорошо известно, что НПВП не оказывают существенного влияния на возбудимость нервной ткани и малоэффективны при невропатической боли [22]. Недавно E. Rasmussen-Barr и соавт. [23] представили метаанализ 10 РКИ (n=1651), в которых сравнивалась эффективность НПВП и плацебо при люмбоишиалгии. Согласно полученным данным, НПВП не превосходили плацебо по анальгетическому эффекту (среднее различие -4,56; 95% ДИ -11,11 – -1,99) и имели лишь незначительное преимущество по общему улучшению состояния (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,03–1,27).

По нашим данным, комбинация мелоксикама и миорелаксантов не повышала эффективности лечения НБС. Это весьма спорный результат. Ведь миорелаксанты широко применяются в комплексной терапии НБС [7, 8], а их эффективность подтверждена серией хорошо организованных РКИ. Доказательством лечебного потенциала этих препаратов является, в частности, метаанализ 5 РКИ (n=496), выполненный C. Abdel Shaheed и соавт. [24]. Тем не менее есть исследования, в которых не выявлено преимущества лечения НБС с использованием комбинации НПВП и миорелаксантов (циклобензаприн и диазепам) по сравнению с монотерапией НПВП [25, 26].

Следует учесть, что план нашего исследования не предусматривал единого подхода к назначению тех или иных препаратов. Необходимость применения миорелаксантов определялась лечащим врачом, в зависимости от особенностей клинической ситуации. Можно предположить, что пациенты, получавшие комбинацию НПВП и миорелаксантов, имели более сильную боль или признаки выраженного болезненного напряжения паравертебральных мышц. Это могло в существенной степени повлиять на оценку результатов лечения, поэтому интерпретировать полученные нами данные нужно с известной осторожностью.

Эти же соображения можно отнести и к оценке комбинированного применения мелоксикама и витаминов группы В. Результаты нашего исследования показали, что назначение последних не повышало вероятности успеха терапии. Необходимо отметить, что витамины группы В (в том числе в/м инъекции), несмотря на широкую популярность в нашей стране [27, 28], имеют ограниченную доказательную базу. Хотя в нескольких РКИ и показано преимущество сочетания НПВП и витаминов группы В при лечении НБС [29–31], использование этих препаратов не входит в международные рекомендации по лечению острой и хронической боли в спине [7, 8].

Выводы. Таким образом, оригинальный мелоксикам (Мовалис®) является эффективным средством купирования острой НБС. Его применение позволяет устранить боль у большинства пациентов в первые 2 нед лечения, не опасаясь развития серьезных НР. Однако есть больные, у которых можно прогнозировать недостаточный ответ на НПВП и повышение риска хронизации боли в спине. Это пациенты пожилого возраста, с множественными рецидивами НБС, плохой эффективностью НПВП в анамнезе, с очень сильной болью, воспалительным фенотипом боли и признаками люмбоишиалгии. Данная группа больных требует особого внимания и назначения комплексной терапии, включающей фармакологические и нефармакологические средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16; 390(10100):1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.

2. Mü ller-Schwefe G, Morlion B, Ahlbeck K, et al. Treatment for chronic low back pain: the focus should change to multimodal management that reflects the underlying pain mechanisms. *Curr Med Res Opin*. 2017 Jul; 33(7):1199-1210. doi: 10.1080/03007995.2017.1298521. Epub 2017 Mar 22.

3. Kohns DJ, Haig AJ, Uren B, et al. Clinical predictors of the medical interventions provided to patients with low back pain in the emergency department. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2018 Feb 6;31(1):197-204. doi: 10.3233/BMR-170806.

4. Nordstoga AL, Nilsen TIL, Vasseljen O, et al. The influence of multisite pain and psychological comorbidity on prognosis of chronic low back pain: longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. *BMJ Open*.

2017 Jun 6;7(5):e015312. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015312.
5. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017 Feb 18;389(10070):736-747. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9. Epub 2016 Oct 11.
6. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo RA. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009 Feb 7; 373(9662):463-72.
7. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010 Dec;19(12): 2075-94.
8. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-530. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
9. Ferreira ML, McLachlan A. The Challenges of Treating Sciatica Pain in Older Adults. *Drugs Aging*. 2016 Nov;33(11):779-785.
10. Alentado VJ, Lubelski D, Steinmetz MP, et al. Optimal duration of conservative management prior to surgery for cervical and lumbar radiculopathy: a literature review. *Global Spine J*. 2014 Dec;4(4):279-86. doi: 10.1055/s-0034-1387807. Epub 2014 Aug 28.
11. Colberg K, Hettich M, Sigmund R, Degner FL. 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):363-77.
12. Bosch HC, 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.
13. Алексеев ВВ, Подчуфарова ЕВ. Применение мелоксикама (мовалиса) в лечении люмбоишиалгического синдрома. Боль. 2004;(4):49-53. [Alekseev VV, Podchufarova EV. The use of meloxicam (Movalis) in the treatment of lumboischialgia syndrome. *Bol'*. 2004;(4):49-53. (In Russ.)].
14. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Nov 1;384(9954):1586-96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60805-9. Epub 2014 Jul 23.
15. Yang M, Wang HT, 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 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592.
16. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16.
17. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Мелоксикам в России: 20 лет вместе. Терапевтический архив. 2016;88(12):149-58. [Karateev AE, Nasonov EL. Meloxicam in Russia: 20 years together. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(12): 149-58. (In Russ.)].
18. Wong AY, Karppinen J, Samartzis D. Low back pain in older adults: risk factors, management options and future directions. *Scoliosis Spinal Disord*. 2017 Apr 18;12:14. doi: 10.1186/s13013-017-0121-3. eCollection 2017.
19. Nawai A, Leveille SG, Shmerling RH, et al. Pain severity and pharmacologic pain management among community-living older adults: the MOBILIZE Boston study. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Dec;29(6):1139-1147. doi: 10.1007/s40520-016-0700-9. Epub 2017 Feb 21.
20. Larsson C, Hansson EE, Sundquist K, Jakobsson U. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol*. 2017 Jul;46(4):317-325. doi: 10.1080/03009742.2016.1218543. Epub 2016 Nov 25.
21. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 10;2:CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087.
22. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 5;(10):CD010902. doi: 10.1002/14651858.CD010902.pub2.
23. Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Sciatica: An Updated Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 Apr 15;42(8): 586-594. doi: 10.1097/BRS.0000000000002092.
24. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2017 Feb; 21(2):228-237. doi: 10.1002/ejp.907. Epub 2016 Jun 22.
25. Friedman BW, Dym AA, Davitt M, et al. Naproxen With Cyclobenzaprine, Oxycodone/Acetaminophen, or Placebo for Treating Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 20;314(15): 1572-80. doi: 10.1001/jama.2015.13043.
26. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, et al. Diazepam Is No Better Than Placebo When Added to Naproxen for Acute Low Back Pain. *Ann Emerg Med*. 2017 Aug;70(2): 169-176.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.10.002. Epub 2017 Feb 7.
27. Данилов АБ. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? Русский медицинский журнал. 2008;16(специальный выпуск):35-40. [Danilov AB. Application of B vitamins in back pain: new analgesics? *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(Special Issue): 35-40. (In Russ.)].
28. Кукушкин МЛ. Боль в спине: мишени для патогенетической терапии. Русский медицинский журнал. 2011;19(30):1862-6. [Kukushkin ML. Back pain: targets for pathogenetic therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;19(30):1862-6. (In Russ.)].
29. Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr*. 1990 Jan 19;68(2):116-20.
30. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, et al. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2000 May-Jun;4(3):53-8.
31. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2589-99. doi: 10.3111/13696990903246911.

Поступила 27.03.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Берингер Ингельхайм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.