

Мелоксикам в терапии ревматических заболеваний

Е.Ю. Погожева, В.Н. Амирджанова

Учреждение Российской академии медицинских наук НИИ ревматологии РАМН

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются средствами, активно используемыми как в амбулаторной, так и в стационарной практике, в мире их принимают миллионы пациентов. Большая популярность НПВП объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и антипиретическим эффектами, воздействуя на симптомы, отмечающиеся при очень широком круге заболеваний. За последние годы перечень НПВП значительно расширился, и сегодня в этой группе насчитывается большое число препаратов, различающихся особенностями действия и применения.

В практике ревматолога НПВП применяются в качестве симптоматических средств для терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов, системных заболеваний соединительной ткани.

В настоящее время в класс НПВС входят около 20 оригинальных лекарственных средств, которые по химической структуре подразделяются на несколько групп: производные салициловой, индоловой, гетеракрилуксусной, пропионовой и эноликовой кислот и др. К сожалению, химическая классификация мало полезна для прогнозирования клинической эффективности и токсичности того или иного НПВС.

Эффективность и безопасность НПВП связаны с избирательным подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простаглицлин (ПГ₂) и тромбоксан (ТхА₂) [1].

Идентифицированы три основные изоформы ЦОГ, которые обозначаются как ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3. Первая (ЦОГ-1) постоянно присутствует в большинстве тканей (хотя и в различном количестве), относится к категории «структурных» ферментов, регулирующих физиологические эффекты ПГ. Через ЦОГ-1 опосредуется синтез тромбоксана А₂ тромбоцитами, индуктора адгезии и агрегации тромбоцитов. Напротив, ЦОГ-2 в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но её уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления [1]. Подобно другим ферментам ЦОГ, ЦОГ-3 тоже участвует в синтезе простагландинов и играет роль в развитии боли и лихорадки. Однако, в отличие от ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ЦОГ-3 не принимает участия в развитии воспаления. Активность ЦОГ-3 ингибируется парацетамолом, который оказывает слабое влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Однако стоит заметить, что ЦОГ-3 обнаружен в тканях экспериментальных животных и существование данной изоформы ЦОГ в организме человека требует доказательства, как и требует дальнейшего изучения и доказательства связанной с ингибированием ЦОГ-3 механизм действия парацетамола [2–5].

Выделение изоформ ЦОГ позволило классифицировать ненаркотические анальгетики не по их химическим свойствам, а по фармакологическим (ЦОГ-зависимым) механизмам действия (табл. 1) [6].

Одним из первых селективных НПВП, получивших широкое практическое применение стал мелоксикам, разработанный в середине 80-х годов ещё до открытия изоформ ЦОГ.

По результатам многочисленных долгосрочных рандомизированных контролируемых исследований у больных ревматоидным артритом (РА), остеоартрозом (ОА) и анкилозирующим спондилитом (АС) мелоксикам обладал сходной эффективностью и более высокой безопасностью по сравнению с традиционными НПВП [7–13].

Большое количество исследований по клинической эффективности и безопасности мелоксикама проведено при остеоартрозе. Это обусловлено тем, что многие пациенты с ОА вынуждены принимать НПВП почти постоянно. Однако известно, что некоторые НПВП оказывают негативное влияние на синтез матрикса хряща, тормозят метаболическую активность хондробластов, снижают синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты, способствуют преждевременной гибели хондроцитов, усиливают дегенерацию хряща и ведут к прогрессированию остеоартроза [14]. В связи с этим интерес представляют данные о том, что мелоксикам в терапевтической концентрации, в отличие от индометацина, не увеличивает синтез провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ-1) в культуре хондроцитов [15], повышает синтез протеогликанов в эксплантанте остеоартрозного хряща, полученного от больных с различной степенью тяжести дегенеративного заболевания, и тормозит апоптоз хондроцитов [16]. Таким образом, мелоксикам в отличие от многих других НПВП может рассматриваться как препарат, обладающий хондропротективным действием.

Перспективность применения мелоксикама при ОА была показана при сравнении эффективности и переносимости данного препарата с традиционными НПВП. Так, в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании MELISSA (Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment), в котором приняло участие около 10 000 пациентов, было показано, что по воздействию на интенсивность болей, объективные признаки воспаления и общее состояние больных мелоксикам в дозе 7,5 мг в сутки не уступал диклофенаку в дозе 100 мг в сутки [11]. При этом переносимость мелоксикама была лучше: нежелательные явления отмечены у 13 % больных, получавших мелоксикам и у 19 % – диклофенак. Тяжёлые осложнения со стороны ЖКТ реже наблюдались в группе мелоксикама, и прекращение лечения из-за побочных явлений в группе мелоксикама также отмечено реже: в 5,4 и в 7,9 % соответственно. Среди пациентов, включенных в исследование, в группе мелоксикама было больше больных, имевших язвенный ана-

Таблица 1. Группы ненаркотических анальгетиков в зависимости от селективности к изоферментам ЦОГ

Группы препаратов	Пример
Неселективные ингибиторы ЦОГ	Традиционные НПВП
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб) Другие (мелоксикам, нимесулид, этодолак)
Селективные ингибиторы ЦОГ-3	Ацетаминофен, метамизол
Селективные ингибиторы ЦОГ-1*	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты

Примечание. *блокирует ЦОГ-1 зависимую агрегацию тромбоцитов, но не обладает противовоспалительной и анальгетической активностью

мнез, однако переносимость, по оценке больных, была хорошей у 95 % пациентов, принимавших мелоксикам, и у 86 % – диклофенак.

В другом известном исследовании SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies), при сравнительной оценке мелоксикама 7,5 мг в день и пироксикама 20 мг в день при ОА в течение 4-недельного двойного слепого рандомизированного исследования с участием более 8 000 человек оказалось, что оба препарата одинаково эффективны в отношении суставной симптоматики по мнению и врачей, и пациентов [12]. Нежелательные реакции достоверно реже наблюдались в группе мелоксикама, чем пироксикама, и проявлялись в основном желудочно-кишечными нарушениями. Таким образом, исследования на больших группах больных показали лучшую переносимость мелоксикама по сравнению с другими НПВП.

Эффективность мелоксикама была продемонстрирована и в отношении воспалительных заболеваний суставов. Ряд исследований продемонстрировали, что у больных РА мелоксикам не менее эффективен, чем диклофенак, пироксикам, napроксен [8, 9].

В двойном слепом сравнительном испытании мелоксикама и napроксена эффективность обоих препаратов была примерно одинакова, однако мелоксикам обладал лучшей переносимостью в отношении желудочно-кишечного тракта и почек [8]. В группе мелоксикама различные желудочно-кишечные осложнения отмечены у 30,3 % пациентов, а в группе napроксена – у 44,7 %. Язва желудка развилась у 2 пациентов, лечившихся napроксеном, и ни у одного – мелоксикамом. Снижение гемоглобина и повышение уровня креатинина в группе napроксена также было более выраженным, чем в группе мелоксикама.

В работе E.C. Huskinsson и соавт., при лечении 357 больных РА мелоксикамом в дозе 15 мг в сутки, было показано, что после 18 месяцев наблюдения общая оценка активности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) уменьшилась в среднем с 3,32 до 2,33 см [9]. Также была отмечена положительная динамика в отношении утренней скованности и индекса Ричи. Только 11,4 % пациентов прервали лечение из-за недостаточной эффективности и 13,7 % из-за побочных эффектов, среди которых были желудочно-кишечные, мышечно-скелетные, кожные и респираторные нарушения. Тяжелые побочные эффекты, такие как язвенная болезнь желудка с кровотечением или перфорацией, отмечены только у 3 пациентов – 0,8 %.

Перспективность применения внутримышечной формы мелоксикама была продемонстрирована в многоцентровом российском исследовании (E.C. Цветкова, 2004 г.) у 384 больных ОА и 286 с РА [17]. Показанием к назначению мелоксикама являлось обострение болевого синдрома при его

интенсивности не менее 5 баллов (по 10-балльной шкале). Результаты исследования показали, что в обеих нозологических группах анальгетический и противовоспалительный эффекты наступали уже после первой инъекции мелоксикама. По завершении полного курса «ступенчатой» терапии в группе больных ОА врачи оценили эффект лечения как «очень хороший» и «хороший» у 93,7 % пациентов; у 4,7 % – как «удовлетворительный» и только у 1,3 % больных лечение не привело к улучшению. Эффект «ступенчатой» терапии у пациентов РА, по мнению исследователей, был также очень убедительным: у 84,4 % – «очень хороший» и «хороший», у 12,2 % – «удовлетворительный» и у 3,1 % больных улучшения не выявлено. Нежелательные явления были зарегистрированы при ОА и РА в 7,3 и 8,4 % случаев соответственно, причём связь с проводимым лечением была подтверждена у 4,9 % больных ОА и у 3,4 % пациентов РА. Спектр неблагоприятных реакций при ОА и РА существенно не отличался (головокружение, головные боли, абдоминальные боли, кожная аллергическая сыпь). При назначении мелоксикама внутримышечно только у 3 больных ОА и 2 пациентов РА после первой инъекции отмечалась болезненность при пальпации в месте введения препарата, что не требовало прекращения лечения. При сопоставлении эффективности и переносимости мелоксикама с предшествующей терапией НПВП или ЦОГ-2 ингибиторами пациенты оценили лечение мелоксикамом как более эффективное и безопасное в среднем в 70 % случаев.

Таким образом, мелоксикам при продолжительном лечении воспалительных заболеваний суставов не уступает в эффективности стандартным НПВП и превосходит их по переносимости.

Несмотря на успехи в терапии АС, достигнутые благодаря применению новых генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаб, этанерцепт), в широкой клинической практике ведущую роль в лечении данного заболевания продолжают играть НПВП. Важность положительного эффекта от НПВП в отношении воспалительной боли подтверждается и тем, что данный признак является одним из критериев диагноза спондилоартритов (B. Amor, 1990) [18]. При этом есть основания полагать, что данные препараты обладают не только симптом-модифицирующим действием, но и способны оказывать влияние на течение и исход заболевания. В настоящее время эффективность селективных ЦОГ-2 ингибиторов при АС ещё недостаточно изучена. В частности, не проведено сравнительных исследований с наиболее эффективными при АС традиционными НПВП (индометацин и диклофенак). Однако селективные ЦОГ-2-ингибиторы в последние годы также с успехом применяются для лечения спондилоартритов, в особенности у пациентов с отягощённым «язвенным анамнезом» и непереносимостью нескольких традиционных

Информация о препарате

МОВАСИН (ОАО АКО «Синтез», Россия)

Мелоксикам

Таблетки 7,5 мг; 15 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита (болезнь Бехтерева) и других ревматических заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат принимают внутрь во время еды один раз в день. Рекомендуемый режим дозирования при ревматоидном артрите – 15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта доза может быть снижена до 7,5 мг в сутки. При остеоартрозе – 7,5 мг в сутки. При неэффектив-

ности доза может быть увеличена до 15 мг в сутки. При анкилозирующем спондилоартрите – 15 мг в сутки. Максимальная суточная доза не должна превышать 15 мг. У пациентов с повышенным риском развития побочных эффектов, а также у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, доза не должна превышать 7,5 мг в сутки.

Разделы: Фармакологические свойства, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

МОВАСИН

Мелоксикам

НПВП. В связи с этим весьма актуальными представляются результаты, полученные в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования мелоксикама 15 и 22,5 мг и пироксикама 20 мг при АС (М. Dougados и соавт., 1999) [19]. Особенностью данного исследования было сравнение эффективности и переносимости мелоксикама и пироксикама за 6 недель и 1 год применения.

Так, анализ результатов, полученных через 6 недель показал, что эффективность обеих доз мелоксикама и пироксикама а также частота выбывания пациентов из-за неэффективности статистически не отличались. При этом оба препарата достоверно превосходили плацебо в отношении таких показателей, как уровень боли, определяемый по визуальной аналоговой шкале, утренняя скованность, функциональный индекс, общая оценка эффективности пациентом, процент пациентов с 50 % улучшением. Частота выбывания пациентов из исследования из-за развития нежелательных реакций составляла 6,6 % в группе плацебо, 5,1 % – в группе пироксикама, 10 % – при приеме мелоксикама в дозе 15 мг и 6,5 % – в дозе 22,5 мг.

При приеме исследуемых препаратов в течение года, результаты несколько отличались. Было показано, что частота побочных реакций, в том числе желудочно-кишечных нарушений, была достоверно ниже в группах мелоксикама (18 и 20 %), чем пироксикама (32 %). Преимущество применения мелоксикама в дозе 22,5 мг было продемонстрировано и в отношении эффективности – частота отмен данных препаратов вследствие неэффективности была достоверно ниже у пациентов, получавших более высокие дозы мелоксикама. Полученные данные позволили исследователям сделать вывод, что повышение дозы мелоксикама до 22,5 мг не сопровождалось увеличением частоты нежелательных реакций, что даёт возможность увеличивать терапевтический эффект препарата без усиления токсичности.

Во многих исследованиях было подчеркнута преимущество мелоксикама перед традиционными НПВП, в отношении частоты возникновения побочных эффектов. По данным мета-анализа 10 рандомизированных исследований, в результате терапии мелоксикамом определялась меньшая частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тяжелые осложнения, такие как язвы, перфорации и кровотечения по сравнению с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном [20].

Другой важный аспект этой проблемы связан с безопасным применением НПВП в хирургии. Недавно было показано, что использование мелоксикама (15 мг/сут) позволяет снизить кровопотерю (в среднем на 17,1 %) при проведении ортопедических операций. Так, у пациентов, получавших до эндопротезирования тазобедренных суставов мелоксикам (104 пациента), кровопотеря во время операции составляла в среднем 354 ± 166 мл и была достоверно ниже, чем на фоне лечения диклофенаком в дозе 50 мг/сутки (134 пациента) – 427 ± 224 мл ($p < 0,05$). Кроме того, применение мелоксикама для купирования боли способствует более адекватному снижению частоты сердечных сокращений до нормальных значений по сравнению с применяемыми опиоидами и кетоналом [21].

Особый интерес представляют данные о том, что терапия мелоксикамом (по сравнению со стандартными НПВП) не увеличивает риск развития кардиоваскулярных осложнений. Это объясняется тем, что мелоксикам в силу своих структурных особенностей отличается от коксибов, которые слабее ингибируют тромбоксан, и тем самым повышают риск развития тромбозомболических осложнений [22].

Препарат выбора для длительного лечения патологии суставов

- ✓ Обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием
- ✓ Селективно ингибирует ЦОГ-2
- ✓ При высокой эффективности минимум побочных эффектов
- ✓ Прием один раз в сутки

Таблетки по 7,5 мг и 15 мг



Рег. удостоверение: ЛС-000191 от 22.04.2005г.

СИНТЕЗ

ОАО Акционерное Курганское общество
медицинских препаратов и изделий "Синтез"
Россия, 640008, г. Курган, пр. Конституции, 7.
Тел.: 8 (3522) 44-91-84, 48-14-64, 48-19-61, 48-15-13, 48-19-49,
48-12-56, 48-19-37, факс: 8 (3522) 48-19-77
<http://www.kurgansintez.ru>
E-mail: real@kurgansintez.ru, market@kurgansintez.ru

Таким образом, результаты приведенных выше исследований показывают, что мелоксикам обладает выраженной клинической эффективностью, отличается хорошей переносимостью и лучшим, в сравнении с традиционными НПВП и коксибами, профилем безопасности. Сочетание данных характеристик способствовало широкому внедрению данного препарата в клиническую практику в качестве комплексной терапии большого круга воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний.

В России в рамках программы импортозамещения был открыт выпуск препарата Мовасин (ОАО АКО «Синтез») – нового отечественного препарата-дженерика, содержащего в одной таблетке 7,5 или 15 мг мелоксикама. Создание воспроизведенных препаратов предполагает обязательное проведение фармакокинетических исследований и оценку их биоэквивалентности оригинальному лекарственному препарату. С этой целью А.К. Стародубцев и соавт. провели исследование по изучению фармакокинетики, относительной биодоступности и биоэквивалентности препарата Мовасин в сравнении с его утвержденным аналогом в России Мовалисом («Берингер Ингельхайм Интернейшнл ГмБХ и Ко», Германия) [23]. Исследование проводилось по открытой рандомизированной перекрестной схеме с участием 18 здоровых добровольцев. Согласно полученным результатам, статистически достоверных различий в процессах всасывания, распределения и элиминации двух препаратов, а также в их относительной биологической доступности выявлено не было. В связи с этим авторы сделали вывод, что препараты Мовасин (ОАО АКО «Синтез», Россия) и Мовалис («Берингер Ингельхайм Интернейшнл ГмБХ и Ко», Германия) биоэквивалентны по фармакологическим показателям. Клиническая эффективность Мовасина и его безопасность должны быть также эквивалентны оригинальному препарату, что покажут дальнейшие исследования.

Литература

1. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: «Анко», 2000; 5–20.
2. Chandrasekharan N. V., Hu Dai, Lamar Turepu Roos K., Nathan K. Evan-son, Joshua Tomsik, Terry S. Elton, Daniel L. Simmons. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression PNAS published September 19, 2002, 10.1073/pnas.162468699.
3. Chen C, Bazan NG. Acetaminophen modifies hippocampal synaptic plasticity via a presynaptic 5-HT2 receptor // *Neuroreport*. 2003; 14: 5: 743–747.
4. Kolaczowska E. Cyclooxygenases I. Role in Inflammation // *Cell Biology*. 2002; 29: 533–554.
5. Kolaczowska E. Cyclooxygenases II. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Their Inhibitor // *Cell Biology*. 2002; 29: 555–578.
6. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных

препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века // *Русский Медицинский Журнал*. 2003; 11: 7: 375–378.

7. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Тов Н.Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека // *Тер. Архив*. 1998; 5: 8–14.

8. Wojtulewsky J.A., Schattenkirchner M., Barselo P. et al. A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis // *Br J Rheumatol*. 1996; 35: Suppl 1: 22–28.

9. Huskinson E.C., Ghozlan R., Kurthen R. et al. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis // *Br J Rheumatol*. 1996; 35: Suppl 1: 29–34.

10. Engelhardt G., Homma D., Schlegel K. et al. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favorable gastrointestinal tolerance // *Inflamm Res*. 1995; 44: 423–433.

11. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment // *Br J Rheumatol*. 1988; 37: 937–945.

12. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability on the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis // *Br J Rheumatol*. 1998; 37: 946–951.

13. Gagnier P., Singh G., Reed J.I. et al. The effect of meloxicam versus usual care NSAIDs for the treatment of osteoarthritis in usual care setting. The results of the IMPROVE trial // *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: Suppl 1: 235.

14. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? // *Inflammation* 2002; 26: 139–42.

15. Rainsford K.D., Ying C, Smith F.C. Effects of meloxicam, compared with other NSAIDs, on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandin E2, and production of inter-leukin 1, 6, 8, in human and porcine explants in organ culture // *J. Pharm. Pharmacol*. 1997; 49: 991–998.

16. Blot L., Marcellis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage // *Br J Pharmacol*. 2000; 131: 1413–21.

17. Цветкова Е.С. Оценка эффективности новой схемы применения мовалиса при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные многоцентрового российского исследования) // *Научно-практич. Ревматология*. 2005; 2: 29–31.

18. Amor B., Dougados M., Mijiyawa M. Criteres de classification des spondyloarthropaties // *Rev Rhum*. 1990; 57: 85–9.

19. Dougados M., Gueguen A., Nakache JP et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial // *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38: 235–44.

20. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials // *Am. J. Med*. 1999; 107: 6A: 48S–54S.

21. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors // *JAMA*. 2001; 286: 954–959.

22. Мазуров В.И. Применение мелоксикама (Мовалиса) у больных с ревматическими заболеваниями с сопутствующей ишемической болезнью сердца // *Клин мед*. 2004; 12: 54–9.

23. Стародубцев А.К., Кондратенко С.Н., Белякова Г.А. и соавт. Сравнительная фармакокинетика и относительная биодоступность нового отечественного препарата Мовасин // *Трудный пациент*. 2006; 2; 4: 28–30.