

Мелоксикам: перспективы применения при узловатой эритеме

О.Н. Егорова, Б.С. Белов, Р.М. Балабанова, Ю.А. Карпова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты широко используются в комплексной терапии болевого синдрома. Представлены патофизиологические механизмы развития острой и хронической боли. Подробно описаны функции циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го и 2-го типа, показана ключевая роль ЦОГ 2 в индукции и трансмиссии боли. Ступенчатый курс терапии мелоксикамом позволяет в короткие сроки купировать болевой синдром. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует выраженный анальгетический и противовоспалительный эффект мелоксикама (Мовалис) у пациентки с узловатой эритемой.

Ключевые слова: мелоксикам, узловатая эритема.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова onegorova@yandex.ru

MELOXICAM: USE PROSPECTS IN ERYTHEMA NODOSUM

O.N. Egorova, B.S. Belov, R.M. Balabanova, Yu.A. Karpova

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are widely used in rheumatology in the complex therapy of pain syndrome. The paper describes the pathophysiological mechanisms of development of acute and chronic pain. The action of cyclooxygenases (COX) (types 1 and 2) is detailed. The key role of COX-2 in the induction and transmission is shown. The stepwise course of meloxicam relieves pain syndrome in the shortest possible time. The presented case demonstrates the analgesic and anti-inflammatory effects of meloxicam (Movalis) in a female patient with erythema nodosum.

Key words: meloxicam, erythema nodosum.

Contact: Olga Nikolayevna Egorova onegorova@yandex.ru

Узловатая эритема (УЭ) относится к часто рецидивирующим хроническим заболеваниям. Как известно, хронические заболевания, существенно повышают расходы общества на лечение этой группы пациентов [1]. УЭ — распространенное заболевание, которое встречается в любом возрасте, но наиболее часто — в фертильном периоде, что, по мнению ряда авторов, может быть связано с саркоидозом [2–4]. Большинство случаев УЭ регистрируется в первой половине года, что, вероятно, обусловлено высокой частотой А-стрептококковой, вирусной и других инфекций в этот период времени [2–4].

В патологический процесс при УЭ вовлекаются разнообразные антигенные факторы, способные вызывать кожные реакции в результате образования иммунных комплексов и активации комплемента [5, 6], которые накапливаются внутри и вокруг венул перегородок соединительной ткани в подкожной жировой клетчатке [5]. Гистопатологические особенности сформировавшихся очагов свидетельствуют о механизме замедленной гиперчувствительности [7], а при применении метода прямой иммунофлуоресценции выявляются депозиты иммуноглобулинов в стенках кровеносных сосудов перегородок подкожной жировой клетчатки [8]. Предполагают, что замедленная реакция гиперчувствительности IV типа и выработка реактивных промежуточных форм кислорода активированными нейтрофилами периферической крови могут играть важную роль в патогенезе УЭ [2–4]. Иммунный ответ при УЭ обусловлен органной патологией, развившейся в рамках основного заболевания [2, 4, 9]. Так, при саркоидозе отмечается накопление CD4+ Т-лимфоцитов вследствие иммунного ответа Th 1, это ведет к гиперпродукции интерлейкинов (ИЛ) 1, 2, 12, фактора некроза опухоли α (ФНО α). У пациентов с заболеваниями ки-

шечника отмечена выраженная взаимосвязь между развитием УЭ и уровнем ФНО α [4]. В то же время другими авторами показано, что при УЭ, связанной и не связанной с инфекционным агентом, имеются высокие концентрации ИЛ 6 при незначительном повышении уровня ФНО α [10].

Типичные клинические проявления УЭ — симметричные болезненные эритематозные узлы, носящие поликомпонентный характер, обусловленный воспалением, биомеханическими и психоэмоциональными нарушениями. Часто УЭ сопровождается артралгиями и/или артритами преимущественно голеностопных и коленных суставов, высокой температурой тела (38–39 °С), усталостью, недомоганием, головной болью, болью в животе, тошнотой, кашлем или диареей [2–4, 10].

Формирование болевого ощущения, одного из ведущих симптомов УЭ, опосредуется структурами ноцицептивной системы, которая осуществляет восприятие, проведение и обработку информации. Ноцицепторы представлены в коже, подкожной жировой клетчатке, надкостнице, суставах, мышцах, внутренних органах. В развитии боли участвуют периферические субстанции (гистамин, серотонин, кинины, простагландины, оксид азота, ацетилхолин, калий, аденозин), а в передаче болевых ощущений — субстанция Р, серотонин, энкефалины, нейрокинин, глутамат, аспарат, опиодные пептиды, эндорфины, динорфин [11, 12]. Боль при УЭ и других ревматических заболеваниях (РЗ) определяется двумя основными механизмами: раздражением свободных нервных окончаний (ноцицепторы) медиаторами, высвобождающимися при повреждении тканей (воспаление, травма и т.д.), и/или патологическими нарушениями в центральных или периферических отделах нервной системы.

При УЭ боль обычно сочетается с изменением кожи и мягких тканей, воспалением суставов и/или мест прикрепле-

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

ния сухожилия к кости (энтезиты), реже она носит биомеханический или неврогенный характер. Однако во многих случаях природа боли при УЭ не поддается однозначному патофизиологическому объяснению, она связана со многими причинами и обусловлена различными механизмами [11, 12].

Многообразие патофизиологических механизмов воспаления и боли при УЭ и других РЗ определяет использование для ее подавления широкого спектра препаратов, многие из которых не обладают собственно анальгетической активностью.

По рекомендации ВОЗ, первой ступенью лечения любой хронической боли являются неопиодные анальгетики – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), оказывающие хороший анальгетический эффект при слабой и умеренной боли [13, 14]. Существует более 60 препаратов этой группы. Наиболее важный механизм, определяющий эффективность НПВП, связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, участвующего в выработке алгических простагландинов, накапливающихся в очаге воспаления, где наблюдаются более низкие значения pH [13–15]. Более 30 лет назад были открыты две формы циклооксигеназы (ЦОГ): ЦОГ 1 и ЦОГ 2. Первая присутствует в большинстве тканей, включая слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и отвечает за поддержание нормальной клеточной функции. В физиологических условиях ЦОГ 1 вырабатывает простагландины с защитной функцией и оказывает цитопротективное действие, предотвращает агрегацию тромбоцитов при ее высвобождении клетками эндотелия и участвует в нормальном функционировании почек [16].

ЦОГ 2 играет роль «структурного» фермента только в некоторых органах, например в головном мозге, почках, костях, репродуктивной системе женщин, и в норме в других органах не обнаруживается. Индуцируемая ЦОГ 2 вырабатывает простагландины при активизации медиаторами воспаления [16].

Основное действие НПВП оказывают на боль, что является результатом ингибирования ЦОГ 2. Однако нельзя не принимать во внимание достаточно частое развитие различных побочных эффектов при лечении НПВП, что связано с ингибированием ЦОГ 1 [14, 16]. Согласно существующим рекомендациям больным с риском развития таких ЖКТ-осложнений назначают неселективные НПВП совместно с гастропротекторами (блокаторы протонной помпы) или селективные НПВП. Пациентам с высоким риском развития кардиоваскулярных побочных эффектов рекомендуется параллельно назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты [13].

С целью снижения побочных эффектов НПВП были созданы новые препараты, преимущественно ингибирующие ЦОГ 2, с более низким индексом токсичности при сохранении клинической эффективности. Достойное место среди этих препаратов занимает первый представитель новых селективных НПВП – мелоксикам (Мовалис) [17]. Мелоксикам, как и пироксикам, относится к группе производных этиноликовой кислоты, но отличается от последнего небольшим изменением структуры. Мелоксикам преимущественно (избирательно) подавляет ЦОГ 2 и лишь в больших дозах – физиологическую ЦОГ 1, с ингибированием которой связаны НПВП-гастропатия, ухудшение почечного кровотока и др. Мелоксикам не вступает во взаимодействие с другими медикаментами, включая цитостатики, сердечные гликозиды, диуретики и др., что имеет большое значение для рациональной терапии больных с РЗ и сопутствующей патологией [17, 18]. Наибольшее количество исследований мелоксикама (Мова-

лиса) проведено при остеоартрозе (ОА). Под влиянием препарата существенно уменьшаются субъективные проявления заболевания со снижением интенсивности боли при ходьбе и уменьшением боли в покое, а у некоторых больных наблюдается полное ее купирование, уменьшение интенсивности утренней скованности, разрешение проявлений вторичного (реактивного) синовита [17, 19].

Одна из первых работ, посвященных изучению эффективности и переносимости мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут по сравнению с «золотым стандартом» НПВП диклофенаком (100 мг/сут), проведена в рамках двойного слепого 4-недельного исследования MELISSA, включившего 10 051 больного ОА, в котором приняли участие 27 стран, в том числе Россия [19]. Результаты исследования показали, что мелоксикам не уступал диклофенаку по анальгетическому эффекту, позитивному влиянию на состояние больных, не превосходил его по переносимости. В российской группе больных у получавших мелоксикам побочных реакций было в 3 раза меньше, чем у леченных диклофенаком [17, 19].

Позитивное действие мелоксикама на функцию простагландина Е 2, ЦОГ 2-экспрессию, уровень нитритов, наличие ММП 1 и ММП 13 и т.д. позволяет считать его препаратом выбора для лечения не только ОА, но и других ревматических заболеваний.

Представляют значительный интерес данные длительного лечения Мовалисом в дозе 15 мг/сут в течение 18 мес у 357 больных ревматоидным артритом (РА). Положительный эффект в виде уменьшения боли в суставах при движении, ночных суставных болей, утренней скованности отмечен у подавляющего числа больных [20]. Аналогичные результаты получены при сравнительной оценке пироксикама и мелоксикама [21].

Многочисленные доклинические и клинические исследования мелоксикама показали, что его применение в отличие от коксибов не ассоциируется с возрастанием риска тромбозов и инфаркта миокарда [22].

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что мелоксикам оказывает центральное действие, подавляя развитие центральной сенситизации [23]. Это послужило предпосылкой для проведения в России многоцентрового исследования эффективности и безопасности мелоксикама у 767 пациентов. У 571 (74,4%) из этих больных выявлена люмбаишиалгия (доминирование мышечно-суставного синдрома), у 193 (25,2%) – радикулопатия (чувствительные расстройства корешкового типа, мышечная слабость, изменение рефлексов), у 3 (0,4%) – другая патология, при которой наблюдался люмбаишиалгический синдром. Все пациенты получали мелоксикам по ступенчатой схеме: 3 внутримышечных введения по 15 мг/сут с последующим пероральным приемом препарата в прежней дозе в течение 6 мес. Эффективность лечения мелоксикамом была оценена как очень хорошая в 41% случаев, хорошая – в 50,6%, удовлетворительная – в 6,7% и плохая – в 1,7%. Через 2 года после повторного курса лечения мелоксикамом у 31 пациента выявлено 50% снижение частоты, длительности и интенсивности болевого синдрома [24]. Подобный отдаленный результат можно объяснить воздействием ЦОГ 2-ингибиторов на реакции болевой памяти, что подтверждено пока только в экспериментальных работах [25]. Реализация такого воздействия представляется связанной с системой так называемого нейроматрикса, т.е. пространственной

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

нейрональной организацией, содержащей сенсорный образ тела [24–26]. Пролонгированное курсовое лечение мелоксикамом указывает на вероятное его влияние на центральные механизмы болевого синдрома, что определяет устойчивость положительного результата лечения [24].

Наличие лекарственной формы для внутримышечного введения является преимуществом Мовалиса по сравнению не только со стандартными НПВП, но и с другими селективными препаратами. При внутримышечном введении противовоспалительный и анальгетический эффект наступает через 30–50 мин и сохраняется до 24 ч. При этом местных и системных реакций в виде очагового некроза, повышения уровня креатинкиназы не наблюдается, что выгодно отличает мелоксикам от многих НПВП. Внутримышечная форма Мовалиса с успехом применяется при обострении воспалительных заболеваний суставов, а также при усилении болевого синдрома у больных с ОА, болями в спине и шее, при периферических болевых синдромах.

Таким образом, мелоксикам — эффективный препарат, не уступающий по противовоспалительной и анальгетической эффективности традиционным НПВП и выгодно отличающийся от них хорошей переносимостью и высокой безопасностью. Представленные данные, а также результаты других многочисленных исследований показывают, что мелоксикам может быть препаратом выбора при лечении различных РЗ, в том числе УЭ, сопровождающихся выраженным болевым синдромом, а также патологией ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и др.

Несмотря на обширный арсенал лекарственных средств, применяемых для лечения УЭ, ведение этих больных остается непростой задачей: не разработаны стандарты лечения УЭ и препараты подбираются сугубо эмпирически.

НПВП применяются при УЭ в качестве препаратов первого ряда. Однако в литературе мы не встретили данных об использовании мелоксикама у таких больных.

Проводим клиническое наблюдение, в котором ступенчатый курс терапии мелоксикамом дал хороший результат.

Больная М., 38 лет, находилась на амбулаторном лечении в НИИ ревматологии РАМН с 10.09.2009 г. с жалобами на выраженные болезненные узлы на голенях, артрит голеностопных суставов, субфебрильную температуру. Заболела 25.08.2009 г., когда после перенесенной ангины отмечались периодическое повышение температуры тела до 37,5 °С и миалгии нижних конечностей. 01.09 впервые появились боль в голеностопных суставах и 3 ярко-красных резко болезненных выступающих над поверхностью кожи уплотнения величиной от 2 до 5 см,

локализующихся на переднелатеральной поверхности голеней. Консультирована по месту жительства терапевтом и хирургом, которые заподозрили УЭ. При обследовании: Нв 120 г/л, л. 9,2·10⁹/л, СОЭ 27 мм/ч, анализ мочи и биохимические показатели не изменены. Рекомендованная локальная терапия финагоном привела к уменьшению боли в мышцах и суставах. Однако появились новые резко болезненные узлы на голенях и в области коленных суставов. Из сопутствующих заболеваний отмечала хронический тонзиллит (с 1997 г.) и хронический рецидивирующий гастродуоденит (с 2002 г.). При осмотре состояние удовлетворительное; видимые слизистые оболочки обычного цвета; периферические лимфатические узлы не увеличены. На голенях — ярко-красные узлы величиной от 4 до 6 см сливного характера. Боль, определяемая при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги, — 85 мм по ВАШ (см. рисунок, а). Боль при пальпации голеностопных суставов — 57 мм по ВАШ. Мышечная система без патологии. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритм сердечных сокращений правильный. АД 130/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень — у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Данные лабораторного обследования: Нв 129 г/л, тр. 296·10⁹/л; л.



Постинфекционная УЭ подострого течения, I степени активности, в стадии созревания с поражением суставов (артралгии) у больной М., 38 лет, до (а) и через 15 дней (б) терапии мелоксикамом в дозе 15 мг/сут

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

7,9 · 10⁹/л, л. 19 %; СОЭ 30 мм/ч, общий белок 74,6 г/л, печеночные ферменты — в пределах нормы (АЛТ 19,8 ммоль/л, АСТ 16,5 ммоль/л; ЩФ 79,5 Ед/л, γ-ГТП 52,4 Ед/л), анти-н-ДНК 10 ед., антинуклеарный фактор (АНФ), криоглобулины и РФ отрицательные, ЦИК 103 ед. опт. п., иммуноглобулины: IgG 18,1 мг/мл, IgA 2,6 мг/мл, IgM 0,52 мг/мл; СРБ 4,7 мг%, АСЛ О 800 ед/мл. Маркеры гепатита (HBS Ag, anti-HCV), ВИЧ не обнаружены, РВ отрицательная. В общем анализе мочи патологии не выявлено. По данным ЭКГ: ритм синусовый, 77 в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца, нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки — уплотнение костальной, малой междолевой плевры на отдельных участках; легочные поля без свежих очаговых и инфильтративных изменений; легочный рисунок обогащен по сосудистому типу, местами деформирован по ячеистому типу в средних и нижних легочных полях; корни легких малоструктурны, тяжисты, уплотнены; диафрагма расположена обычно; контуры куполов местами нечеткие, синусы дифференцируются; сердце расширено за счет правых, левых отделов, талия сглажена, подчеркнута; аорта развернута, уплотнена, удлинена. При компьютерной томографии органов грудной клетки подтверждено отсутствие очаговых и инфильтративных образований в легких и увеличения лимфатических узлов. Полученные данные позволили исключить болезнь Бехчета, системную красную волчанку, РА, саркоидоз и диагностировать постинфекционную

УЭ подострого течения, активность I степени, стадия созревания с поражением суставов (артралгии). Сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит и гастродуоденит в стадии обострения. Учитывая выраженный болевой симптом и течение заболевания, назначили ступенчатую терапию Мовалисом в дозе 15 мг/сут внутримышечно в течение 3 дней с последующим приемом per os в прежней дозе в течение 2 мес. Кроме того, больная получала экстенциллин 2,4 млн внутримышечно один раз в 3 нед в течение 6 мес, сосудистые препараты (мексидол 750 мг/сут, местно троксевазиновую мазь).

Через 15 дней терапии состояние значительно улучшилось: уменьшилась выраженность болевого синдрома (45 мм по ВАШ боли), значительно уменьшились воспалительные кожные узлы (см. рисунок, б), исчезли артралгии в голеностопных суставах, нормализовалась температура тела. Другие органы и системы — без особенностей. В анализах крови — снижение СОЭ до 17 мм/ч. При динамическом наблюдении через 2 мес после окончания курса лечения Мовалисом состояние удовлетворительное. После завершения антибактериальной терапии через 6 мес обострения УЭ, хронического тонзиллита и гастродуоденита не отмечалось.

Представленное наблюдение демонстрирует выраженный анальгетический и противовоспалительный эффект длительного ступенчатого курса лечения мелоксикамом (Мовалисом) у больной с УЭ и сопутствующей ЖКТ-патологией, что позволяет рекомендовать препарат для купирования боли при этом заболевании.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Науч-практ ревматол 2008;4:4–13.
- Шапошников О.К. Хроническая узловатая эритема. Л., 1971;3–42.
- Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни. М., 1998;167–98.
- Requena L., Yus E.S. Erythema nodosum. Dermatol Clin 2008;26(4):425–38.
- Hedfors E., Norberg R. Evidence for circulating immune complexes in sarcoidosis. Clin Exp Dermatol 1974;16:493–6.
- Jones J.V., Cumming R.H., Asplin C.M. Evidence for circulating immune complexes in erythema nodosum and early sarcoidosis. Ann N Y Acad Sci 1976;278:212–9.
- Winkelmann R.K., Fostrom L. New observations in the histopathology of erythema nodosum. J Invest Dermatol 1975;65:441–6.
- Niemi K.M., Forstrom L., Hannuksela M. et al. Nodules on the legs. Acta Derm Venereol 1977;57:145–54.
- Hannuksela M. Erythema nodosum. Clin Dermatol 1986;4:88–95.
- Picco P., Gattorno M., Vignola S. et al. Clinical and biological characteristics of immunopathological disease-related erythema nodosum in children. Scand J Rheumatol 1999;28(1):27–32.
- Lee H., Lee J.Y., Kim Y.J. et al. Acupuncture for symptom management of rheumatoid arthritis: a pilot study. Clin Rheumatol 2008;1:10–5.
- Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol 2005;23(5 Suppl. 39):77–84.
- Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М., Литера, 2003.
- Ушкалова Е.А. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства — новый взгляд на эффективность и безопасность. Фарматека 2004;7:26–33.
- Lichtenberger L.M., Wang Z.-M., Romero J.J. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids: insight into the mechanism and reversal of NSAIDs-induced gastrointestinal injury. Nat Med 1995;1:154–8.
- Van der Bijl P., Van der Bijl P. Jr. Efficacy, safety and potential clinical roles of the COX-2-specific inhibitors. Int J Immunopathol Pharmacol 2003;16(2):17–22.
- Насонов Е.Л. Современное учение о селективных ингибиторах ЦОГ-2: новые аспекты применения мелоксикама (мовалиса). Науч-практ ревматол 2001;1:58–62.
- Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISA Study Group. Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1988;37:937–45.
- Цветкова Е.С. Оценка эффективности применения мовалиса при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные многоцентрового российского исследования). Науч-практ ревматол 2005;2:29–31.
- Huskisson E.C., Ghoslan 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(1):29–34.
- Girawan D., Abdurachman S.A., Djumhana A. et al. Comparison of endoscopic gastric mucosa features after administration of piroxicam to meloxicam and their correlation with dyspepsia symptoms in elderly patient with knee osteoarthritis. Acta Med Indones 2004;36(4):202–6.
- Бадюкин В.В. Мультифакториальность механизмов действия НПВП при остеоартрозе. Совр ревматол 2009;4:81–7.
- Telleria-Diaz A., Neubert A.K., Schache F. et al. Different Effects of Spinally Applied COX-1, COX-2, and Nonselective Cyclooxygenase Inhibitors on Inflammation-Evoked Spinal Hyperexcitability. Proceedings of the 11th World Congress on Pain, 2006. IASP Press;179–86.
- Алексеев В.В., Алексеев А.В. Ранние и отдаленные результаты лечения мелоксикамом болей в спине при остеоартрозе. Consilium medicum 2007;9(2):28–32.
- Treede R.D., Klein T., Mageri W. Pain Memory and Central Sensitization in Humans. Proceedings of the 11th World Congress on Pain, 2006. IASP Press;251–67.
- Rowbotham M.C., Kidd B.L., Porreca F. Role of Central Sensitization in Chronic Pain: Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis Compared to Neuropathic Pain. Proceedings of the 11-th World Congress on Pain, 2006. IASP Press;231–49.