

# Общемедицинские аспекты применения мелоксикама (Мовалис®) в клинической практике: эффективность и безопасность

**Н.В. Чичасова**

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

*Представлены результаты рандомизированных клинических исследований и использования мелоксикама в реальной клинической практике у больных с факторами риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых неблагоприятных событий. Показаны преимущества мелоксикама в отношении безопасности при равной эффективности по сравнению с неселективными нестероидными противовоспалительными препаратами, высокая безопасность в отношении осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, не уступающая таковой целекоксиба. Представлены данные клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующие об отсутствии у мелоксикама негативного влияния на хрящ.*

**Ключевые слова:** мелоксикам (Мовалис®), эффективность, безопасность, ревматические заболевания.

**Контакты:** Наталья Владимировна Чичасова [kafedraRheum@yandex.ru](mailto:kafedraRheum@yandex.ru)

*General medical aspects of the use of meloxicam (Movalis®) in clinical practice: Efficacy and safety*

*N.V. Chichasova*

*Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*The paper gives the results of randomized clinical trials and the use of meloxicam in real clinical practice in patients having risk factors for unfavorable gastrointestinal and cardiovascular events. It shows the advantages of meloxicam in safety and equal efficacy as compared with those of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and its high safety in causing gastrointestinal complications, which is highly competitive with that of celecoxib. Clinical and experimental findings suggesting that meloxicam has no negative effect on the cartilage are presented.*

**Key words:** meloxicam (Movalis®), efficacy, safety, rheumatic diseases.

**Contact:** Natalia Vladimirovna Chichasova [kafedraRheum@yandex.ru](mailto:kafedraRheum@yandex.ru)

Потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) чрезвычайно высока, что объясняется широким распространением заболеваний, связанных с развитием острой или хронической боли, острого или хронического воспаления. Миллионы людей страдают от боли в суставах и позвоночнике при ревматоидном артрите (РА), спондилоартропатиях и остеоартрозе (ОА) — самых частых артрологических заболеваниях, боль в периартикулярных тканях и мышцах сопровождает многие заболевания либо возникает как самостоятельное страдание. В различные периоды жизни боль в связи с поражением компонентов опорно-двигательного аппарата встречается у 20–45% населения земного шара, чаще у женщин и в старших возрастных группах [1].

Подбор НПВП должен осуществляться с учетом многих факторов:

- 1) генеза развития боли и/или воспаления;
- 2) возраста пациентов (частота ОА и боли в спине нарастает с возрастом; рис. 1) [2];
- 3) наличия сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии;
- 4) выраженности анальгетического и противовоспалительного эффекта;
- 5) возможности отрицательного влияния на органы и системы, гомеостаз хряща [3];

6) безопасности, в том числе при длительном использовании.

Проблема коморбидности всегда остро стоит перед клиницистом. В последние годы появляются все новые данные о частоте сопутствующей патологии у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в первую очередь ОА. Например, в исследовании случаев — контроль [4], проведенном в Великобритании, при сравнении частоты развития коморбидности у 11 375 больных ОА по сравнению с 11 780 лицами без ОА выявлено увеличение при ОА частоты: ожирения в 2,25 раза, гастрита в 1,98 раза, флебитов в 1,8 раза, грыжи диафрагмы в 1,8 раза, ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,73 раза, дивертикулеза кишечника в 1,63 раза. В табл. 1 приведены данные разных авторов [5–9] о частоте выявления сопутствующей патологии у больных ОА. Как видно из табл. 1, наиболее частой сопутствующей патологией являются артериальная гипертензия (АГ), ИБС и сахарный диабет (СД). С одной стороны, они являются общеизвестными факторами риска непереносимости НПВП, с другой — прием НПВП ухудшает течение АГ, уменьшает эффективность антигипертензивной терапии, может усугубить застойную сердечную недостаточность (ЗСН) [10–13]. Нарастание частоты НПВП-гастропатии у лиц пожилого возраста хорошо известно. Меньше приводится данных о том, что прием

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

НПВП в 2 раза увеличивает риск развития ЗСН и в 2 раза – риск госпитализации по поводу ЗСН [12, 13], а у лиц с ЗСН прием НПВП повышает риск ее нарастания в 10,5 раза [12].

Препарат Мовалис® (мелоксикам) был первым селективным ингибитором циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ2), внедренным в клиническую практику. За более чем полтора десятилетия его использования накоплены результаты многих исследований и значительный клинический опыт. Мовалис® – производное эноловой кислоты с большим периодом полувыведения: максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме после приема 15 мг мелоксикама достигается через 5–6 ч, время полувыведения составляет 20–24 ч, поэтому его назначают 1 раз в день в дозе 7,5 или 15 мг, что удобно для пациента. Мовалис®, структурно отличаясь от других ингибиторов ЦОГ2, например «коксибов», связывается с верхней, а не с боковой частью канала ЦОГ2, как, например, целекоксиб. Эффективность Мовалиса® при лечении больных ОА сопоставима с таковой неселективных НПВП – нНПВП (диклофенак, пироксикам) [14], а переносимость намного лучше [15]. Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы (99,5%) и легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 45–57% концентрации в плазме [16]. Препарат продемонстрировал равную эффективность с нНПВП и при РА, и при анкилозирующем спондилоартрите [17–19]. Противовоспалительный эффект мелоксикама в дозе 7,5 и 15 мг эквивалентен действию диклофенака в дозе 100–150 мг, напроксена в дозе 750 мг и пироксикама в дозе 20 мг у пациентов с РА или ОА. Интересно, что одними из первых симптомов, на которые мелоксикам оказывает благоприятное влияние при РА, являются подвижность суставов и боль (скованность) в утренние часы.

Сравнение данных о переносимости мелоксикама и других НПВП, в том числе селективных (сНПВП), подтверждает благоприятный профиль безопасности этого препарата.

Наиболее часто осложнения терапии НПВП развиваются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [20], кроме того, использование НПВП именно у больных с воспалительными заболеваниями суставов чаще всего сопряжено с ЖКТ-осложнениями [21]. Факторы риска развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) хорошо известны. К ним относятся:

- 1) пожилой возраст (>65 лет);
- 2) «язвенный» анамнез;
- 3) ЖКК в анамнезе;
- 4) тяжелое поражение печени, почек со снижением их функции;
- 5) сопутствующие кардиоваскулярные заболевания;

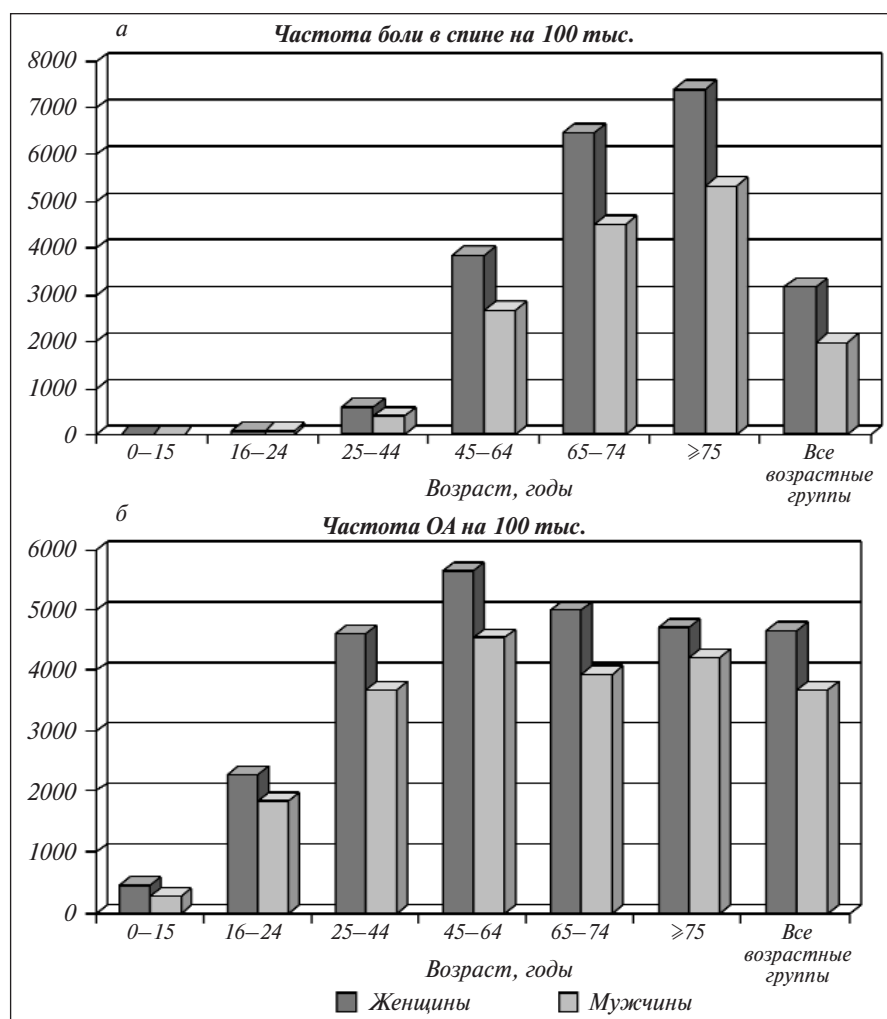


Рис. 1. Частота боли в спине (а) и ОА (б) у пациентов различного возраста [2]

б) прием аспирина, антикоагулянтов, глюкокортикоидов (ГК).

Частота ЖКК при приеме НПВП в зависимости от числа факторов риска приведена в табл. 2 [22].

По современным представлениям, наличие хотя бы одного фактора риска развития побочных проявлений НПВП – показание для использования селективных ингибиторов ЦОГ2 или нНПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы. При наличии нескольких факторов риска выбор врача с учетом данных, приведенных в табл. 2, однозначно должен быть сделан в пользу назначения сНПВП.

Таким образом, выбор НПВП зависит от риска развития осложнений, возраста пациента, нозологической формы. Так, при ОА, т. е. у пациентов преимущественно пожилого возраста, крайне нежелательно применять классические НПВП, особенно с большим периодом полураспада, в первую очередь пироксикам. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [23, 24] показана высокая безопасность мелоксикама. Проведенный метаанализ 10 опубликованных исследований [25] подтвердил преимущества мелоксикама перед стандартными нНПВП (диклофенак, пироксикам и напроксен) (рис. 2): снижение риска развития осложнений со стороны ЖКТ примерно на 36%; уменьшение риска отмен из-за осложнений со

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 1. Частота (в %) коморбидных состояний у больных ОА

Авторы	АГ	ИБС	Остеопороз	СД	Заболевания ЖКТ	Заболевания легких	Эндокринные и метаболические заболевания
Р. Сарогали и соавт., 2005 [5]	52	6	21	1,5	5 (язва желудка)	12	Н/д
А.Л. Верткин и соавт., 2008 [7]	58	22,6	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
А.Л. Верткин и соавт., 2007 [6]	80–87	43–50	Н/д	27–30	Н/д	10–13	Н/д
T. Rosemann и соавт., 2007 [8]	55	32	Н/д	17	22 (гастрит, язва ЖКТ)	10	Н/д
G.M. van Dijk и соавт., 2008 [9]	54	26	Н/д	Н/д	35 (верхние отделы) и 30,5 (нижние отделы)	29	46

Примечание. Н/д – недостоверно.

Таблица 2. Частота ЖКК (в %) в зависимости от числа факторов риска [22]

Число факторов риска	ЖКК
0	0,8
1	2,0
2	8,6
3	18

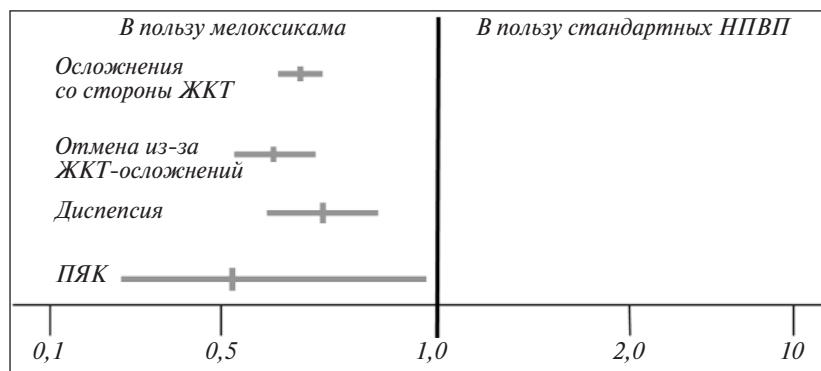


Рис. 2. Мелоксикам: заключение по результатам метаанализа [25]

стороны ЖКТ приблизительно на 41%: снижение риска развития осложненных перфорацией или кровотечением язв ЖКТ – около 48%; уменьшение риска диспепсии – около 27%.

Однако в реальной клинической практике, когда проводится лечение пациентов самого разного возраста с сопутствующими, подчас тяжелыми заболеваниями, получающих различные медикаменты, перед врачом стоит сложная задача выбора. Место мелоксикама при лечении 13 307 больных с патологией суставов в обычной врачебной практике в Германии оценено по мнению 2155 врачей в исследовании H. Zeidler и соавт. [26]. Большая часть пациентов (60%) до назначения мелоксикама получали другие НПВП: в 43,2% случаев их назначение было неэффективным, а у каждого 5-го больного – непереносимым. Врачи, участвовавшие в этом открытом исследовании без включения дополнительного контроля, в конце наблюдения оценили эффективность мелоксикама как хорошую или очень хорошую у 85% пациентов, как удовлетворительную – у 12% и как плохую – у 2%. Снижение уровня боли, вызванной нагрузкой, отмечалось у 84% пациентов, боли в покое – у 71%, уменьшение ограничений функциональной активности – у 69%, выраженности воспалительного процесса – у 64%. В этой группе больных частота нежелательных реакций, приведших к отмене мелоксикама при приеме 7,5 мг/сут, составила 0,7% и 15 мг/сут – 0,6%; развитие осложненных язв ЖКТ отмечено у 2 из 8652 больных, получавших 7,5 мг/сут мелоксикама, и еще у 2 из 4448 больных при дозе 15 мг/сут. Частота развития неблагоприятных реакций при лечении мелоксикамом в реальной клинической практике представлена в табл. 3. Напомним, что применение нНПВП приводит к развитию язв верхних отделов ЖКТ в 12–19% случаев, а осложненных язв – примерно в 0,4% случаев [27].

Интересны данные о сравнении частоты осложнений со стороны ЖКТ при применении целекоксиба и мелоксикама [28]. Авторы проанализировали частоту развития пептических язв верхних отделов ЖКТ, в том числе осложненных, на фоне назначения врачами общей практики мелоксикама 19 087 больным (декабрь 1996 г. – март 1997 г.) или целекоксиба (май – декабрь 2000 г.) 17 458 больным. Длительность наблюдения составила минимум 6 мес с момента назначения препарата, оценивали по опросникам факторы риска ЖКТ-повреждений, анамнез заболеваний ЖКТ.

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 3. Нежелательные реакции при приеме мелоксикама \*

Показатель	Доза мелоксикама, мг/сут				итого, n (%)
	7,5, n (%)	15, n (%)	22,5, n (%)	другая**, n (%)	
Всего получали лечение	8652 (65,0)	4448 (33,4)	17 (0,1)	190 (1,4)	13307 (100)
Все нежелательные реакции	86 (1,0)	36 (0,8)	—	7 (3,7)	129 (1,0)
ЖКТ-осложнения:	72 (0,8)	24 (0,5)	—	5 (2,6)	101 (0,8)
диспепсия	28 (0,3)	9 (0,2)	—	—	37 (0,3)
тошнота	13 (0,2)	7 (0,2)	—	—	20 (0,2)
боль в животе	13 (0,2)	2***	—	4 (2,1)	19 (0,1)
гастрит	10 (0,1)	6 (0,1)	—	—	16 (0,1)
диарея	10 (0,1)	2***	—	—	12 (0,1)
Головокружение	7 (0,1)	1***	—	—	8 (0,1)
Головная боль	4***	1***	—	1 (0,5)	6***
ПЯК	2***	2***	—	1***	5***
Поражение почек	2***	1***	—	1***	4***
Зуд	2***	1***	—	—	3***
Эритематозная сыпь	1***	2***	—	—	3***
Периферические отеки	—	2***	—	—	2***
Припухлость лица	2***	—	—	—	2***
Экзема	—	1***	—	—	1***
Аллергические реакции	1***	—	—	—	1***

**Примечание.** ПЯК — перфорация, язвообразование и кровотечение. \* — все часто наблюдавшиеся нежелательные реакции на прием препарата (более 5 раз), а также типичные нежелательные реакции при приеме НПВП; \*\* — изменение дозы (увеличение, уменьшение), более сложная система дозирования (прием препарата 2 раза в день или по требованию), информация о дозе отсутствовала или была противоречивой, а также 2 пациента, получавшие 45 мг/сут мелоксикама (по крайней мере некоторое время); \*\*\* — <0,1%.

Пептические язвы отмечены у 1054 (6%) больных, получавших целекоксиб, и у 1376 (7,2%), леченных мелоксикамом, а осложненные язвы (кровотечение/перфорация) — у 42 (0,2%) и 67 (0,4%) соответственно. Несмотря на некоторое преимущество целекоксиба, результаты, полученные в двух группах терапии, различались незначительно.

В последние годы активно обсуждалась проблема кардиобезопасности селективных ингибиторов ЦОГ2, в том числе целекоксиба. Имеется ли реальный риск сердечно-сосудистых осложнений при назначении сНПВП? Какие же препараты предпочтительнее у лиц, имеющих факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений или уже страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы?

Подводя итоги обсуждения данных клинических исследований и лечения больных с воспалительными заболеваниями, можно заключить:

1) наиболее часто побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы связаны с блокадой ЦОГ1 (повышение АД, задержка жидкости, уменьшение эффекта антигипертензивных препаратов) [22];

2) побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы гораздо чаще встречаются у больных с заболеваниями сердца и сосудов;

3) у лиц с риском тромбозов НПВП должны применяться в комбинации с дезагрегантами;

4) потенциально опасными могут считаться только сверхвысокие дозы селективных ингибиторов ЦОГ2 при

длительном непрерывном приеме в группах риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Действительно, данные о более высоком, чем в группе плацебоконтроля, риске сердечно-сосудистых осложнений целекоксиба, полученные в поисковом исследовании профилактики колоректального рака постоянным приемом 400–800 мг/сут целекоксиба в течение нескольких лет, и данные исследования VIGOR [29], показавшие более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений при использовании рофекоксиба по сравнению с напроксеном, вызвали настороженность врачей в отношении назначения сНПВП пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (напомним, что такие заболевания имеют более 50% больных, нуждающихся в НПВП). Однако данные параллельно проводимых контролируемых исследований возможностей целекоксиба в профилактике семейного аденоматозного полипоза (по сравнению с плацебо) и болезни Альцгеймера (по сравнению с плацебо и напроксеном) показали отсутствие увеличения сердечно-сосудистого риска на фоне применения целекоксиба. Более того, этот риск был в 2 раза увеличен при использовании нНПВП напроксена (440 мг/сут — крайне низкая доза). Также детальный анализ данных исследования VIGOR показал сопоставимость больных в группах по сердечно-сосудистому анамнезу, так как основной целью сравнительного исследования была оценка ЖКТ-переносимости препаратов. Тем не менее известно, что рофекоксиб в дозе >12,5 мг значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

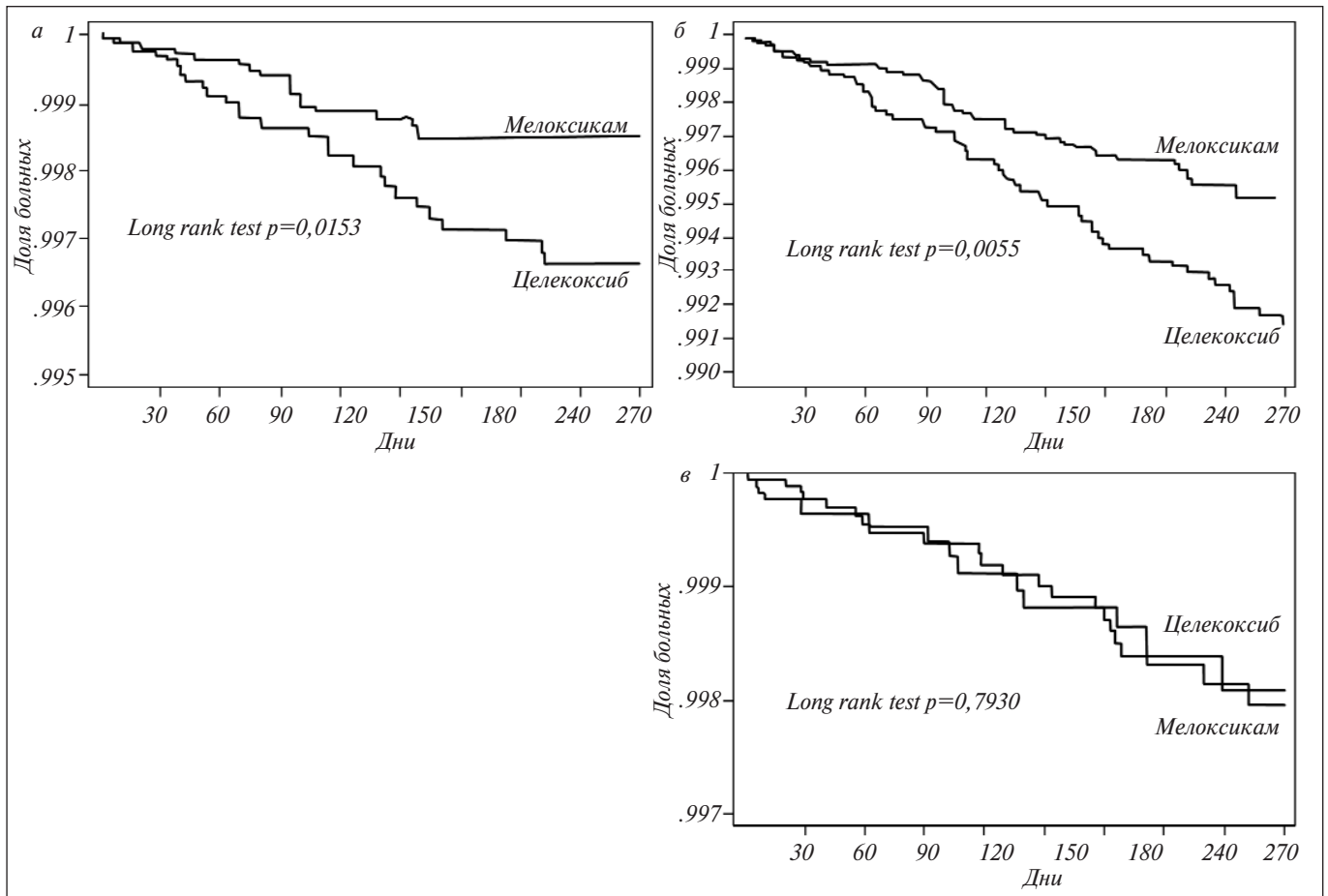


Рис. 3. Анализ риска сердечнососудистых (а), цереброваскулярных (б) и периферических венозных тромбозных явлений (в) по Каплану–Мейеру

осложнений, что послужило основанием для запрета на использование этого препарата. Было проведено сравнительное когортное исследование частоты тромботических осложнений при назначении мелоксикама (n=19 087; декабрь 1996 г. – март 1997 г.), рофекоксиба (n=15 268; июль – ноябрь 1999 г.) [30] и целекоксиба (n=17 458; май – декабрь 2000 г.) [31]. При стратификации больных в группах по полу и возрасту получен более высокий риск цереброваскулярных осложнений при назначении рофекоксиба по сравнению с мелоксикамом (1,68; 95% ДИ 1,15–1,46) и отсутствие различий по сердечнососудистым тромбозным осложнениям. У целекоксиба также определен более высокий риск цереброваскулярных событий (ОР=1,66; 95% ДИ 1,10–2,51), чем у мелоксикама, без явных различий риска развития сердечнососудистых или периферических тромботических и тромбозных явлений (рис. 3).

Оценка течения сопутствующей патологии у 27 039 больных показала, что мелоксикам не ухудшает течение АГ, отеков, ИБС, не увеличивает частоту ИМ или тромботических явлений [32].

В соответствии с современными рекомендациями у больных с риском сердечнососудистых осложнений применение сНПВП должно сочетаться с приемом низких доз аспирина. Примечательно, что одновременное назначение мелоксикама и аспирина не влияло на дезагрегантное действие последнего [33] (рис. 4).

Было проведено пилотное исследование, в котором сравнивали гепарин, аспирин + плацебо (1-я группа) или + мелоксикам 15 мг внутривенно, затем перорально (2-я группа) в лечении больных нестабильной стенокардией без изменения сегмента ST. Отмечено, что рецидивы стенокардии, инфаркта миокарда (ИМ) регистрировались достоверно реже (15%) при присоединении к терапии мелоксикама (p=0,007) по сравнению с лечением только гепарином и аспирином (38,3%) [34]. Эти данные свидетельствуют об относительной безопасности мелоксикама у больных с риском сердечнососудистых осложнений, хотя эти больные нуждаются в тщательном мониторинге.

Риск развития острого ИМ при использовании сНПВП и нНПВП оценен в трех популяциях в трех странах (Великобритания, Канада и США) [35]. Цель исследования – определение риска развития ИМ у пациентов, принимающих ингибиторы ЦОГ2, мелоксикам и другие НПВП, по сравнению с диклофенаком; проверка сопоставимости данных по трем популяциям. Всего проанализировано 60 473 случая лечения НПВП и 248 768 случаев контроля. Были получены следующие результаты:

1) в одной когорте терапия мелоксикамом была связана со снижением риска развития ИМ, и в двух – не установлено какого-либо эффекта (хотя относительный риск в обоих исследованиях был снижен);



ФАРМАКОТЕРАПИЯ

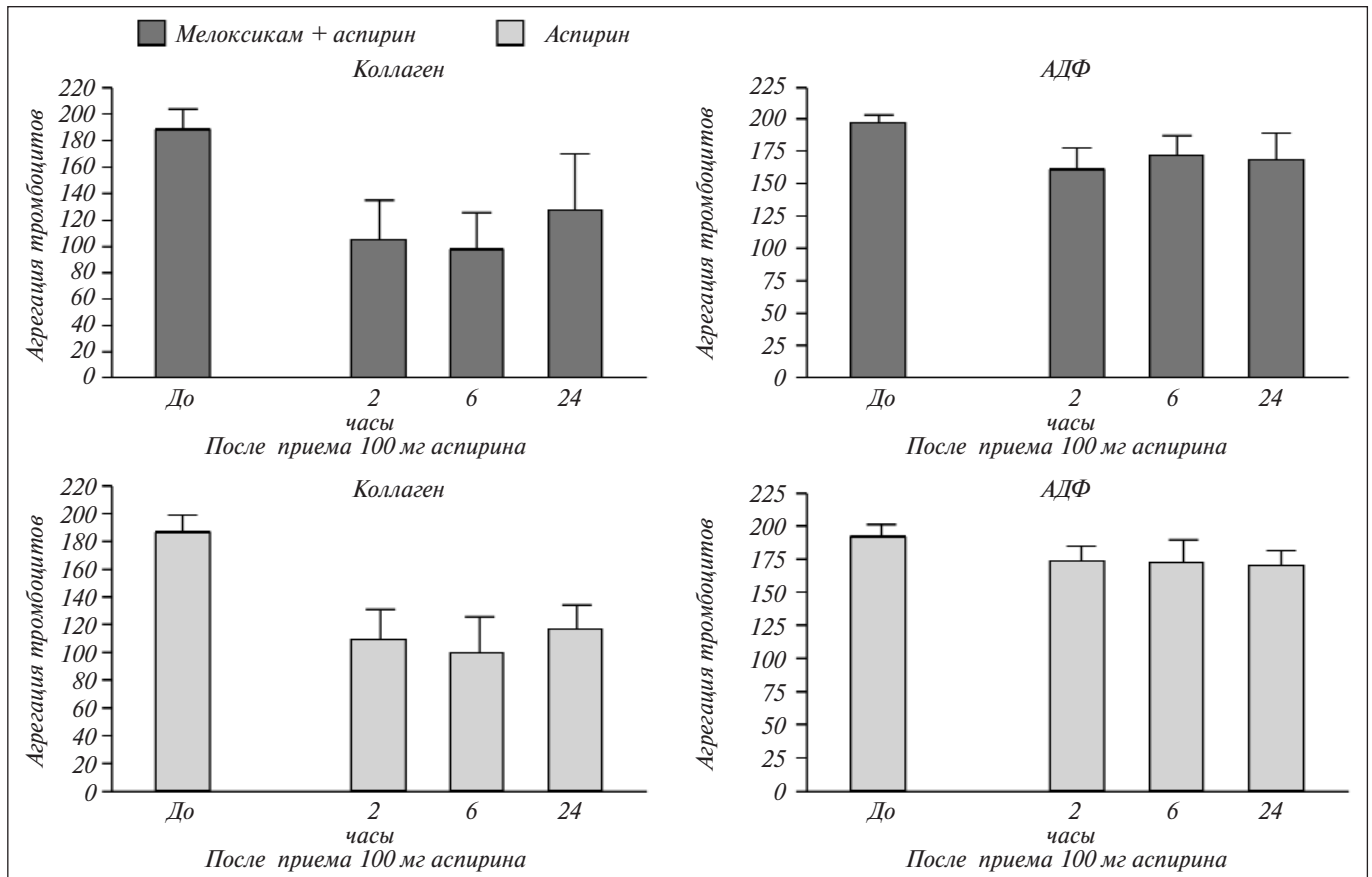


Рис. 4. Сравнение влияния мелоксикам + аспирин и аспирина на collagen- и аденозиндифосфатом (АДФ) индуцируемую агрегацию тромбоцитов

2) в одной когорте лечение напроксеном было связано со снижением риска развития ИМ, а в двух — риск был несколько повышен;

3) в двух когортах риск развития ИМ при приеме рофекоксиба был несколько выше, чем при приеме диклофенака;

4) в одной когорте обнаружено небольшое увеличение риска для ибупрофена по сравнению с диклофенаком;

5) не отмечено различий между целекоксибом и диклофенаком;

6) в GPRD (Великобритания) не обнаружено значительных различий, хотя относительный риск для мелоксикама был <1,0, а для напроксена — несколько повышен;

7) в RAMQ (Канада) обнаружены небольшое статистически значимое увеличение риска при приеме рофекоксиба и снижение риска при приеме мелоксикама и напроксена;

8) в VA (США) выявлено небольшое, но статистически значимое увеличение риска для рофекоксиба, напроксена и ибупрофена и снижение риска для мелоксикама.

Риск развития ИМ у пациентов, принимающих рецептурные НПВП (мелоксикам, целекоксиб и рофекоксиб), по сравнению с пациентами, использующими диклофенак, представлен в табл. 4.

Под влиянием нНПВП происходит снижение уровня простагландинов почек, что приводит к нарушению экскреции натрия, задержке жидкости, развитию АГ или ухудшению ее течения. При этом уменьшается эффективность антигипертензивных препаратов, что диктует необходимость тщательного мониторинга и коррекции дозы β-блока-

торов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, диуретиков [11]. Как показали результаты патологоанатомических исследований, у 60–100% больных РА, которые годами принимают полноценные терапевтические дозы нНПВП, отмечается интерстициальный нефрит. Возможно развитие острой почечной недостаточности (ОПН). Тщательный анализ риска развития ОПН у больных пожилого возраста проведен в США [36]. По программе оценки эффективности и безопасности лекарственных средств, назначенных между 1999 и 2004 г. пациентам старше 65 лет, выявляли побочные эффекты НПВП при условии их приема 6 мес и более. Больных, получавших одновременно два НПВП, из исследования исключали. Из 183 446 пациентов (средний возраст — 78 лет) ОПН, приведшая к госпитализации, отмечена у 870. Наиболее часто больные этой группы получали целекоксиб — его принимал каждый 3-й пациент. В табл. 5 приведены относительный риск и 95% доверительный интервал развития ОПН при приеме различных НПВП по сравнению с целекоксибом. Достоверное увеличение риска развития ОПН на 50 и 100% получено для ибупрофена и индометацина соответственно. Из табл. 5 видно, что мелоксикам имеет наименьший риск развития ОПН среди проанализированных сНПВП и нНПВП.

Известно, что все нНПВП усугубляют течение ОА, негативно влияя на процессы синтеза матрикса хряща [3], что можно видеть по отрицательной динамике ширины суставной щели [37] при лечении боли и синовита у больных ОА. В этом плане интересны данные исследований отечествен-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 4. Риск развития ИМ у пациентов, принимающих рецептурные НПВП (мелоксикам, целекоксиб и рофекоксиб) и использующих диклофенак [34]

Исследование	Случай	Контроль	Скорректированный ОР	ДИ
<b>GPRD (Великобритания):</b>				
диклофенак	438	1306	1,00	—
мелоксикам	53	158	0,46	0,15–1,48
целекоксиб	87	252	0,95	0,34–2,66
рофекоксиб	85	302	0,91	0,35–2,33
<b>RAMQ (Канада):</b>				
диклофенак	885	3111	1,00	—
мелоксикам	79	424	0,63	0,49–0,81
целекоксиб	2401	8577	0,99	0,90–1,08
рофекоксиб	1862	6086	1,11	1,01–1,21
<b>VA (США):</b>				
диклофенак	432	2227	1,00	—
мелоксикам	37	133	0,81	0,50–1,32
целекоксиб	479	2119	1,01	0,88–1,16
рофекоксиб	435	1601	1,23	1,06–1,44

Таблица 5. Ассоциация между ОПН и приемом НПВП (ОР и 95% ДИ) [33]

Препарат	Конечная точка: ОПН, приведшая к госпитализации (n=870)	Конечная точка: все случаи ОПН (n=962)
Целекоксиб	1,0	1,0
Рофекоксиб	1,50 (1,25–1,81)	1,45 (1,21–1,73)
Вальдекоксиб	1,02 (0,74–1,40)	1,01 (0,74–1,38)
Диклофенак	0,88 (0,57–1,39)	0,98 (0,6–1,41)
Ибупрофен	1,42 (1,12–1,89)	1,57 (1,25–1,96)
Индометацин	3,12 (2,40–4,04)	2,84 (2,21–3,65)
Мелоксикам	0,83 (0,60–1,14)	0,93 (0,56–1,55)
Напроксен	1,07 (0,82–1,41)	1,13 (0,87–1,48)

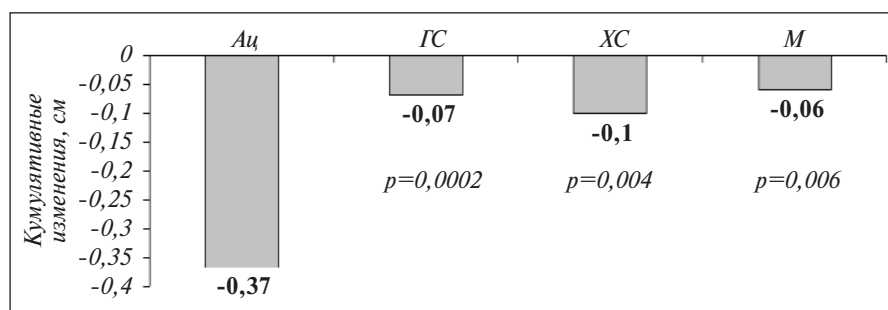


Рис. 5. Кумулятивное сужение суставной щели через 18 мес лечения [38]

ных авторов. Клиническое 18-месячное исследование влияния ацетоминофена (Ац), глюкозамина сульфата (ГС), хондроитина сульфата (ХС) и Мовалиса® (М) на симптомы и течение ОА коленных суставов у 80 больных показало [38]:

- 1) наличие анальгетического действия у всех препаратов;
- 2) достоверное противовоспалительное действие ГС, ХС, М, подтвержденное динамикой индексов WOMАС,

Lequesne, результатами УЗИ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и артроскопии;

3) замедление прогрессирования ОА коленных суставов при применении ГС, ХС и М, зафиксированное при оценке ширины суставной щели и по уменьшению хондропатии (по данным МРТ и артроскопии; рис. 5), при сохранении прогрессирующего сужения суставной щели при применении Ац.

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о влиянии мелоксикама на некоторые патогенетические звенья ОА. Оценка действия диклофенака и мелоксикама на содержание индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) [39] показала, что мелоксикам достоверно снижал в хряще количество клеток, содержащих iNOS (рис. 6), в то время как у диклофенака такого феномена не зарегистрировано (рис. 7). Также зафиксировано уменьшение апоптоза хондроцитов под влиянием мелоксикама (рис. 8). Таким образом, клинические и экспериментальные данные подтверждают отсутствие у мелоксикама (Мовалис®) отрицательного влияния на хрящ. «Хрящ-сберегающий» эффект мелоксикама нуждается в дальнейших исследованиях.

Таким образом, результаты РКИ и пострегистрационных исследований мелоксикама позволяют сделать следующие выводы:

- выявлена отчетливая анальгетическая и противовоспалительная активность мелоксикама при хронических заболеваниях суставов и позвоночника, а также при остром болевом синдроме (люмбоишалгия);
- в реальной клинической практике при лечении многотысячных когорт больных подтверждена хорошая ЖКТ-переносимость препарата, ранее выявленная в двойных слепых контролируемых исследованиях;
- широкомасштабные фармакоэпидемиологические исследования подтверждают низкий риск тяжелых побочных эффектов со стороны ЖКТ, ранее установленный в контролируемых клинических испытаниях и в процессе метаанализа;

- не отмечено увеличения частоты кардиоваскулярной токсичности при приеме мелоксикама.

Эти данные согласуются с результатами исследования IMPROVE [40], в котором оценивали «терапевтический успех» мелоксикама при ОА. Для оценки «терапевтического успеха» использовали следующие параметры (конечная точка): завершение исследования без перехода на прием другого НПВП

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

или завершение исследования и отсутствие необходимости принимать НПВП. Мелоксикам получали 662 больных, другие НПВП – 647. Конечной точки достигли 67% больных из группы, принимавшей мелоксикам, и 45% из группы сравнения ( $p < 0,0005$ ). Отмена лечения из-за побочных реакций зафиксирована соответственно у 12 и 20% больных, из-за отсутствия эффекта – у 16 и 28%. Приверженность пациентов приему мелоксикама свидетельствует о его высокой эффективности. Общий «терапевтический успех» мелоксикама по сравнению с другими НПВП представлен на рис. 9.

Через некоторое время после появления таблеток Мовалиса® в практику внедрены парентеральная форма мелоксикама для внутримышечного введения и суспензия. Поскольку при значительном времени полувыведения препарата его концентрация при приеме таблетированной формы стабилизируется в крови только на 3–4-й день, для быстрого купирования выраженной или острой боли разработана парентеральная форма. Фармакокинетические исследования показали, что при внутримышечном введении мелоксикама происходит более быстрая абсорбция препарата, чем при его пероральном применении; максимальная плазменная концентрация достигается уже через 1,5 ч после внутримышечного введения по сравнению с 5–6 ч после перорального применения [41]. При этом 90%  $C_{max}$  достигается уже через 30–50 мин после инъекции.

Преимущество внутримышечной формы мелоксикама по сравнению с таблетированной продемонстрировано при РА [42, 43], ОА [43], люмбашиалгическом синдроме [44]. Российское многоцентровое исследование эффективности внутримышечной формы мелоксикама при лечении 670 больных с патологией суставов (ОА – 384 больных и РА – 286) показало (рис. 10), что эффект при внутримышечном введении мелоксикама развивается у большинства больных уже в течение первого часа после первой инъекции. Далее анальгетический эффект увеличивается в течение первых 3 дней и продолжает нарастать при переходе на пероральную форму.

Такой ступенчатый способ назначения мелоксикама – внутримышечные инъекции в течение 3 дней и последующий переход на таблетированную форму – может быть осо-

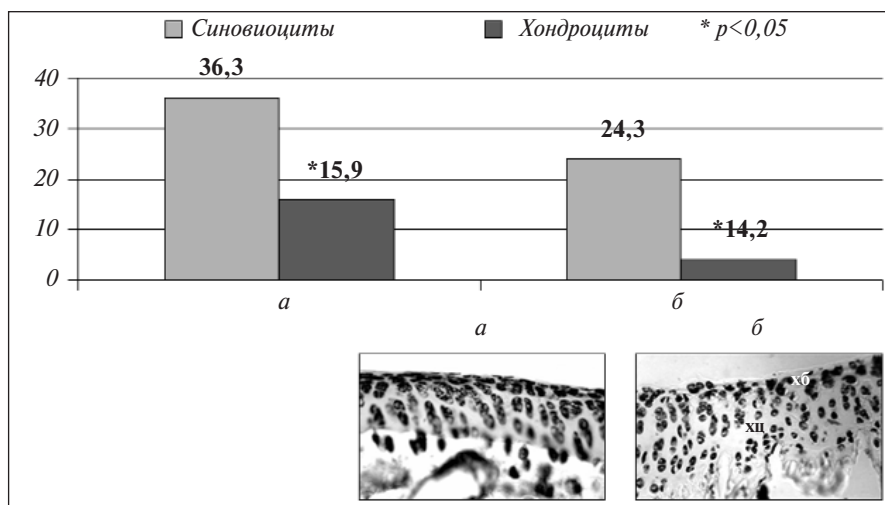


Рис. 6. Количество клеток, содержащих iNOS, в синовии и хряще при ОА до (а) и после (б) лечения мелоксикамом

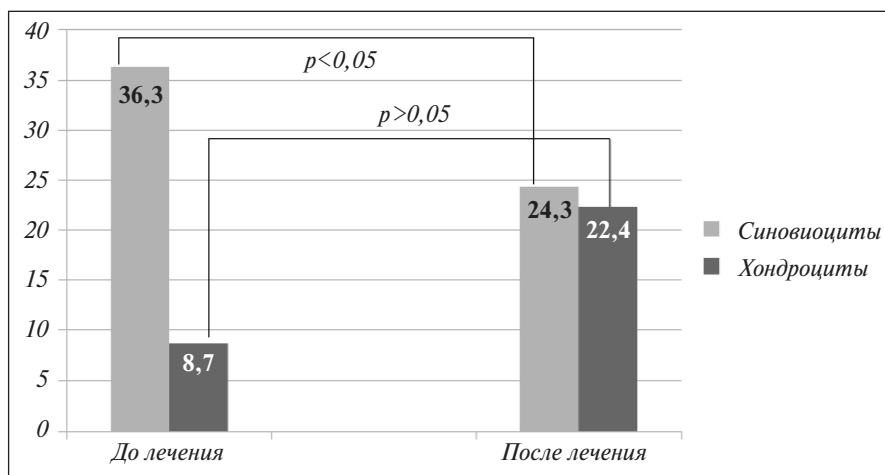


Рис. 7. Количество клеток, содержащих iNOS, в синовии и хряще при ОА до и после лечения диклофенаком

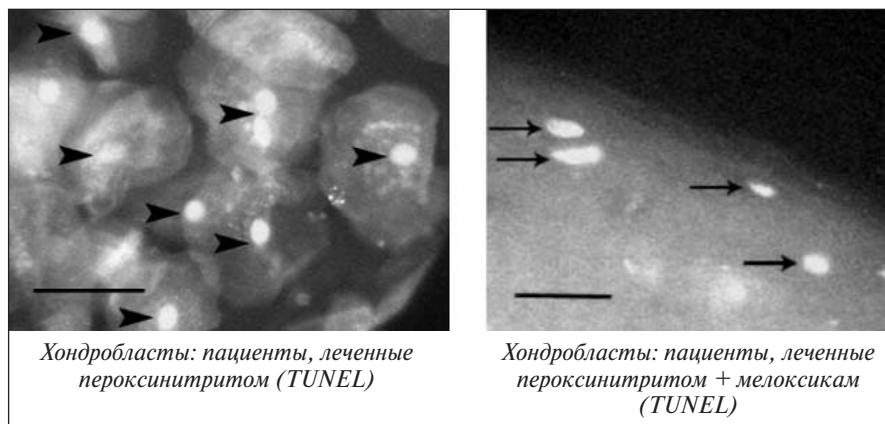


Рис. 8. Влияние мелоксикама на апоптоз хондроцитов при ОА

бенно полезен при лечении артроза межпозвоночных суставов, спондилоартрита и других причин боли в спине.

В конце 2012 г. на российском рынке появится последняя из существующих пока только за рубежом форм Мовалиса® – суспензия. Особенности данной формы являются



Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

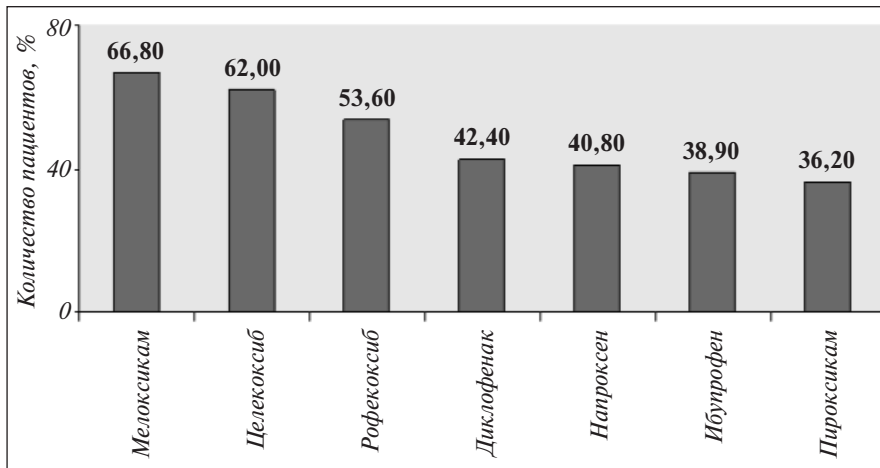


Рис. 9. Терапевтический успех мелоксикама по сравнению с другими НПВП [40]

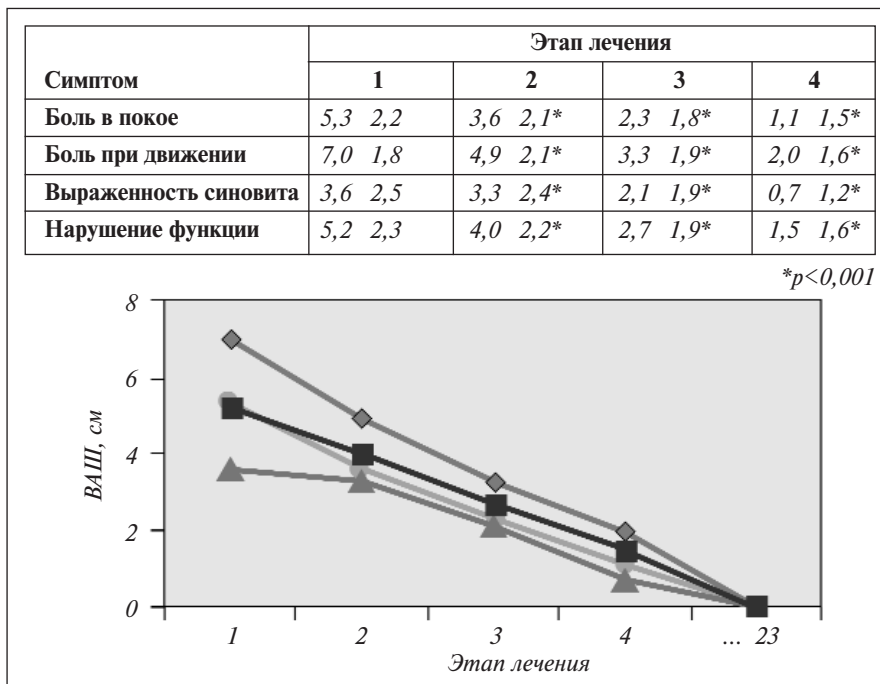


Рис. 10. Динамика клинических симптомов у больных на фоне внутримышечного введения мелоксикама ( $M \pm SD$ ) [43].

1 – до лечения; 2 – через 1 ч после 1-й инъекции; 3 – через 1 ч после 3-й инъекции; 4 – после курса лечения

сходство фармакокинетических параметров с таковыми при внутримышечном введении (максимальная плазменная концентрация в плазме достигается уже через 2 ч после приема суспензии по сравнению с 5–6 ч после приема таблеток),

а также возможность применения начиная с 2-летнего возраста (у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом – ЮРА). Высокая эффективность новой формы Мовалиса®, а также благоприятный профиль безопасности подтверждены в крупном РКИ с участием более 225 детей [45]. Результаты исследования позволили сделать вывод о возможности успешного применения Мовалиса® как для краткосрочного, так и для длительного лечения ЮРА. Отдельно отмечено удобство приема препарата 1 раз в день.

Анкетирование российских врачей и пациентов в рамках международного исследования PMS: неинтервенционное, наблюдательное 4-недельное исследование пациентов с болью при ОА или РА, посещающих врачей общей практики или ревматологов в Хорватии; Чешской Республике; Эстонии; Словакии; России (использовался Мовалис® в таблетках или в виде раствора для внутримышечного введения), позволило сформулировать основные результаты данного исследования при приеме Мовалиса®:

- улучшение физического благополучия (PCS) по оценке с помощью опросника SF-12v2™;
- улучшение психического благополучия (MCS) по оценке с помощью опросника SF-12v2™;
- уменьшение интенсивности боли по ВАШ;
- хорошая или более высокая эффективность по оценке 87% российских пациентов;
- хорошая или более высокая эффективность по оценке 87% российских врачей;
- характеристика нежелательных явлений, сходная с таковой в предыдущих исследованиях Мовалиса®.

Таким образом, данные литературы и клинический опыт применения

Мовалиса® свидетельствуют о его высокой эффективности и безопасности при лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата, а также острых болевых синдромов при дорсалгиях различного генеза.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. Врач 2002;4:15–9.
2. Symmons D., Epidemiologic Concepts and Rheumatology. In: Rheumatology. 3<sup>rd</sup> ed. M.C. Hochberg et al. (eds). New York, NY: Mosby, 2003;3:13–20.
3. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. РМЖ 2005;13(8):539–42.
4. Kadam U.T., Jordan K., Craft P.R. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Walls. Ann Rheum Dis 2004;63:408–14.
5. Caporali R., Cimmino M.A., Sazzi-Puttini P. et al. Osteoarthritis in general and specialist practice in Italy: the AMICA study. Sem Arthr Rheum 2005;35:31–7.
6. Верткин А.Л., Наумов А.В. Деформирующий остеоартроз: стратегия ведения больных при соматической патологии. РМЖ 2007;15(4):319–24.

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

7. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *РМЖ* 2008;16(7):478–80.
8. Rosemann T., Laux G., Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. *J Orthoped Surg* 2007;2:12.
9. Van Dijk G.M., Venhof C., Schellevis F. et al. Comorbidity, limitation in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMS Musculoskeletal Dis* 2008;9:95–9.
10. Warkman J.C. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? *Ann Pharmacother* 2007;41:1163–73.
11. Савенков М.П., Бродская С.А., Иванов С.Н. и др. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. *РМЖ* 2003;19:1056–9.
12. Page J., Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Int Med* 2000;160:777–84.
13. Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M.C. et al. NSAIDs associated with increase risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Int Med* 1998;158:1108–12.
14. Yocum D., Fleishmann R., Dalgin P. et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple doses, placebo-controlled trial. *The Meloxicam Osteoarthritis Investigators*. *Arch Int Med* 2000;160:2947–54.
15. Martin R.M., Biswas P., Mann R.D. The incidence of adverse events and risk factors for upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19087 patients in general practice in England: cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:35–42.
16. Lapisque F., Vergne P., Jouzeau J.-I. et al. Articular diffusion of meloxicam after a single oral dose: relationship to cyclo-oxygenase inhibition in synovial cells. *Clin Pharmacol* 2000;39:369–82.
17. Haskisson E.C., Ghazlan 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 Rheum* 1996;35 (Suppl 1):29–34.
18. Dougados M., Gueguen A., Nakache J.-P. et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one-year versus 6-weeks nonsteroidal antiinflammatory drug trial. *Rheumatology* 1999;38:235–44.
19. Shi W., Wang Y.M., Li L.Sh. et al. Safety and efficacy of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a six-month randomised study. *Clin Drug Invest* 2004;24(2):89–101.
20. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006;88.
21. Janssen M., Dijkmans B., van der Sluijs F.A. Upper gastrointestinal complaints and complication in chronic rheumatic patients in comparison with other chronic diseases. *Br J Rheum* 1992;31:747–52.
22. Henry D., Lim L., Garcia Rodriguez L. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563–6.
23. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. International Melissa Study Group. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Dr J Rheum* 1998;37:937–45.
24. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibition Therapies (SELLECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheum* 1998;37:946–51.
25. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999;107(Suppl 6A):48S–54S.
26. Zeidler H., Kaltwasser J.P., Leonard J.P. et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: postmarketing observational cohort study of 13307 patients. *J Clin Rheum* 2002;8:305–15.
27. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAIDs induced gastrointestinal complications. *J Rheum* 1999;26(Suppl 56):18–24.
28. Layton D., Hughes K., Harris S. et al. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology* 2003;42:1332–41.
29. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520–8.
30. Layton D., Heely E., Hughes K. et al. Comparison of the incidence of thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology* 2003;42:1342–53.
31. Layton D., Hughes K., Harris S. et al. Comparison of the incidence of thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology* 2003;42:1354–64.
32. Singh G. Meloxicam does not increase the risk of acute myocardial infarction, congestive heart failure, edema or hypertension compared to NSAIDs: results from a pooled analysis of 27039 patients [abstr.] *Eur Congress of Rheumatology, Prague*, 13–16 June, 2001.
33. Van Ryn J., Kink-Einbad M., Kuritsch I. et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *Clin Pharm* 2004;44:777–84.
34. Altman A., Luciard H., Muntaner J. et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclo-oxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the non-steroidal anti-inflammatory drugs in instable angina treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation* 2002;106:191–5.
35. Lewis M.F., Miller D.R., Rahme E. et al. Comparison of the evidence myocardial infarction in patients treated selective and non-selective inhibitors COX-2 Pharmacoeconomol. *Drug Saf* 2006;15:S59.
36. Winkelmeier W.C., Waikar S.S., Mogun H. et al. Nonselective and Cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med* 2008;121:1092–8.
37. Haskisson E.C., Berry H., Gishen P. et al. Effects of anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee *J Rheum* 1995;22:1941–6.
38. Цветкова Е.С., Ионичонок Н.Г., Карусинов П.С. и др. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов. *Науч-практ ревматол* 2007;1:69–74.
39. Dubicov A. COX-independent effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Материалы 7-го Международного симпозиума «Pain management. From conservative to interventional strategies»*, Prague, 7–8 November, 2009.
40. Singh G., Triadafilopoulos G. Meloxicam has a low risk of serious gastrointestinal complication: pooled analysis of 27039 patients: the results of the IMPROVE trial. *EULAR Congress* 2001, Prague.
41. Davies N.M., Skjold N.M. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacokin* 1999;36:115–26.
42. Combe B., Velicitat P., Garson N. et al. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res* 2001;50(Suppl 1):S10–6.
43. Цветкова Е.С. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мелоксикамом (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях. *Тер арх* 2004;12:78–80.
44. Алексеев В.В. Применение мелоксикама в лечении люмбаго и люмбагоидного синдрома. *РМЖ* 2003;7(11):416–8.
45. Ruperto N., Lowell D.J., Quartier P. et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthr Rheum* 2005;52(2):563–72.