

2005;37:112—6.

13. Munoz-Fernandez S., Martin-Mola E. Uveitis. Best Practice & Research Clin Rheumatol 2006;20(3):487—505.

14. Bodaghi B., Cassoux N., Wechsler B. et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. Medicine (Baltimore) 2001;80:263—70.

15. Braun J., Baraliakos X., Listing J. et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. Arthr Rheum 2005;52(8):2447—51.

16. Rudwaleit M., Rødevand E., Holck P. et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. Ann Rheum Dis 2009;68:696—701.

17. El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27 associated acute anterior uveitis. Ophthalmology 2002;109:2342—6.

18. Sfikakis P., Theodossiadi P., Katsiari C. et al. Effect of infliximab on sight threatening panuveitis in Behcets disease. Lancet 2001;358:295—6.

19. Tugal-Tutkun I., Mudun A., Urgancioglu M. et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporin and corticosteroids in Behcet's disease. Arthritis Rheum 2005;52:2478—84.

20. Yamada Y., Sugita S., Tanaka H. et al. Comparison of infliximab versus cyclosporine during the initial 6-month treatment period in Behcet's disease. Br J Ophthalmol 2009

Aug 18. [Epub ahead of print].

21. Murray P., Sivaraj R. Anti-TNF alpha therapy for uveitis: Behcet and beyond. Eye 2005;19:831—3.

22. Lindstedt E., Baarsma G., Kuijpers R. et al. Anti TNF alpha therapy for sight threatening uveitis. Br J Ophthalmol 2005;89:533—6.

23. Suhler E., Smith J., Wertheim M. et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis. Arch Ophthalmol 2005;123:903—12.

24. Benitez-del-Castillo J., Martinez-de-la-Casa J., Pato-Cour E. et al. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti TNF alpha (Infliximab). Eye 2005;19:841—5.

25. Lopez-Gonzalez R., Loza E., Jover J. et al. Treatment of refractory posterior uveitis with infliximab: a 7-year follow-up study. Scand J Rheumatol 2009;38(1):58—62.

## Мультифакторность механизмов действия нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрозе

**В.В. Бадюкин**

*Российская медицинская академия последипломного образования, Москва*

*Приведены современные представления о влиянии нестероидных противовоспалительных препаратов на механизмы развития воспаления при остеоартрозе (ОА), а также их действие на метаболизм хондроцитов и внеклеточного вещества суставного хряща. Представлены результаты многочисленных исследований, посвященных эффективности и безопасности мелоксикама при ОА, а также данные, подтверждающие его хондропротективные свойства.*

**Ключевые слова:** остеоартроз, нестероидные противовоспалительные препараты, Моалис.

**Контакты:** Владимир Васильевич Бадюкин [vbadokin@yandex.ru](mailto:vbadokin@yandex.ru)

### **MULTIFACTORINESS OF THE MECHANISMS OF ACTION OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN OSTEOARTHRISIS**

**V.V. Badokin**

*Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow*

*The paper presents the current views of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the mechanisms of development of inflammation in osteoarthritis and their action on the metabolism of chondrocytes and extracellular substance of the articular cartilage. It also gives the results of numerous studies of the efficacy and safety of meloxicam in osteoarthritis and the data supporting its chondroprotective properties.*

**Key words:** osteoarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Movalis.

**Contact:** Vladimir Vasilyevich Badokin [vbadokin@yandex.ru](mailto:vbadokin@yandex.ru)

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к одним из самых распространенных лекарственных средств, применяемых в клинической практике. НПВП предотвращают развитие или снижают интенсивность воспаления, а также оказывают прямое анальгезирующее и антипиретическое действие. Наиболее широко НПВП используются в ревматологии при лечении воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, микрокристаллических артропатий,

диффузных заболеваний соединительной ткани, болезней внесуставных мягких тканей, большой группы заболеваний, сопровождающихся болями в нижней части спины, и заболеваниях костей.

Не меньшее значение имеют НПВП в лечении остеоартроза (ОА) — основной нозологической формы дегенеративных заболеваний суставов и наиболее распространенного ревматического заболевания. При разных локализациях ОА они выступают в качестве неотъемлемой составляющей комплексного ле-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

чения и являются наиболее значимыми симптом-модифицирующими препаратами быстрого действия. Согласно рекомендациям EULAR 2003 г. по лечению больных с ОА коленного и тазобедренного суставов НПВП более эффективны, чем плацебо или парацетамол, что относится прежде всего к их анальгетическому действию [1]. В то же время в этих рекомендациях подчеркивается, что назначение НПВП обосновано только при клинически выраженном синовите, а также при наличии резистентности к простым и опиоидным анальгетикам или парацетамолу, но и в таких ситуациях лечение препаратами этой группы следует проводить короткими курсами.

Как известно, в основе ОА лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в тканях сустава, прежде всего в гиалиновом хряще, где происходят главные патологические изменения. Облигатной чертой ОА является дегенерация суставного (гиалинового) хряща, в основе которой лежат недостаточный синтез хондроцитами протеогликанов и фрагментация протеогликановых агрегатов – важнейших компонентов патологических нарушений при этом заболевании [2]. Помимо гиалинового хряща, при ОА наблюдается поражение и других тканей сустава, в частности синовиальной оболочки, субхондральной кости, суставной капсулы, внутрисуставных связок и околосуставных мышц. Поражение отдельных тканей сустава и его выраженность проявляются соответствующими клиническими показателями и определяют объем терапевтических мероприятий.

Хотя ОА рассматривается в качестве основного дегенеративного заболевания суставов, однако в последнее время появляются убедительные данные, позволяющие рассматривать его как нозоло-

Таблица 1. Медиаторы, участвующие в развитии воспаления при ОА

Провоспалительные цитокины
Суперсемейство ИЛ: ИЛ 1β ИЛ 6 ИЛ 8 ИЛ 17 ИЛ 18 ИЛF5– ИЛF10
Фактор некроза опухоли α (ФНО α)
Онкостатин М (OSM)
Фактор ингибиции лейкемии (LIF)
Оксид азота (NO)
Эйкозаноиды (простагландины и лейкотриен)
Протеазактивированные рецепторы (PARs)

гическую форму, в патогенезе которой важная, а возможно и определяющая, роль принадлежит персистирующему воспалению в тканях сустава. Это воспаление способствует прогрессированию морфологических изменений, в том числе структурных изменений гиалинового хряща с его дегенерацией и уменьшением объема [2].

Чем обусловлено воспаление при ОА? В настоящее время получены веские доказательства, подтверждающие влияние провоспалительных медиаторов на метаболизм клеток гиалинового хряща и течение ОА [3]. Среди медиаторов, ответственных за прогрессирование этого заболевания, ключевое значение имеет интерлейкин 1β (ИЛ 1β), который экспрессируется в пораженном ОА хряще и стимулирует вы-

работку металлопротеиназ (ММП; табл. 1). Известно, что в реализации деструкции хряща при первичном ОА решающую роль играет гиперпродукция хондроцитами и другими клетками ММП, включая коллагеназы (ММП 1, 8, 13), агрекканазы (ADAM-TS 4 и TS 5), стромелизина 1 (ММП 3) и желатиназы (ММП 2, 9) [4]. ИЛ 1β тормозит экспрессию ингибиторов ММП, синтез коллагена и протеогликанов, способствует синтезу активатора плазминогена и в то же время стимулирует синтез и высвобождение некоторых эйкозаноидов, включая простагландины и лейкотриены. Он определяет уровень катаболического процесса при ОА и стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов (ИЛ 6, ИЛ 8).

В развитии ОА участвуют и другие члены суперсемейства ИЛ 1, идентифицированные в последнее время, в частности ИЛ 1 – ИЛ 10, а также такие провоспалительные цитокины, как ФНО α, ИЛ 6, ИЛ 17, ИЛ 18, OSM, LIF [3]. Содержание ФНО α существенно ниже при ОА, чем при ревматоидном артрите, но при тяжелом течении ОА его значения достоверно выше, чем у здоровых. OSM, относящийся к семейству ИЛ 6, играет существенную роль в развитии воспаления у больных ОА. В эксперименте показано, что он способствует высвобождению из ткани хряща протеогликанов, стромелизина 1 и коллагена. OSM усиливает активность других провоспалительных медиаторов, включая ИЛ 6. В свою очередь ИЛ 6 индуцирует синтез тканевых ингибиторов ММП, ИЛ 1Ra и растворимого рецептора ФНО α. Потенциальное участие ИЛ 18 находит свое выражение в его обнаружении в биопта-

Таблица 2. НПВП и метаболизм гиалинового хряща

Действие НПВП на гиалиновый хрящ
Тормозят метаболическую активность хондробластов
Снижают синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты
Способствуют преждевременной гибели хондроцитов
Усиливают дегенерацию хряща
Ведут к прогрессированию ОА

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

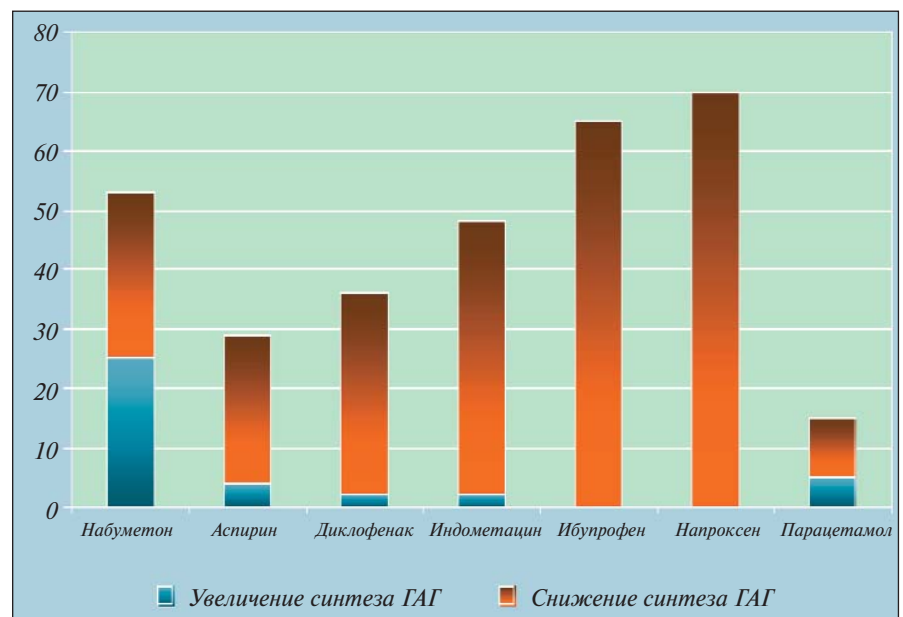
Таблица 3. Наиболее значимые механизмы воздействия НПВП на метаболизм хрящевой ткани

НПВП	Действие на метаболизм хрящевой ткани
Индометацин	Ингибирует синтез ПГЕ <sub>2</sub> и приводит к выделению ИЛ 1, который и блокирует синтез белков хрящевого матрикса (протеогликанов, гликозаминогликанов и коллагена II типа), нарушает скорость инкорпорирования сульфатов. Ингибирует активность гликозилтрансферазы
Тиапрофеновая кислота	Ингибирует деградацию агрекана в хрящевой ткани. Ингибирует деградацию хряща за счет торможения активности ММП
Нимесулид	Оказывает протективное действие благодаря ингибированию апоптоза хондроцитов. Ингибирует активность ММП
Напроксен	Воздействует на активность ММП в суставном хряще
Ибупрофен	Угнетает синтез основных компонентов матрикса хряща, включая синтез протеогликанов и гиалуроната, увеличивает их высвобождение из артрозного хряща

тах гиалинового хряща и синовиальной оболочки, полученных у больных ОА.

Другие медиаторы воспаления также принимают участие в патогенезе ОА. Остеоартрозный хрящ экспрессирует высокие значения NO в сыворотке крови и синовиальной жидкости. *In vitro* получены веские доказательства того, что этот медиатор и его окисленные метаболиты обладают противовоспалительными и катаболическими свойствами [5]. NO ингибирует синтез макромолекул матрикса хряща и снижает экспрессию ИЛ 1Ra хондроцитами, участвует в синтезе простагландина E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>), способствует апоптозу хондроцитов, снижает интенсивность анаболического процесса.

Хорошо известна биологическая активность простагландинов, которые образуются из арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназы (ЦОГ) [6]. Являясь медиаторами воспалительных реакций, они способствуют локальному расширению сосудов, вызывают отек, экссудацию и другие эффекты. Наиболее известный ПГЕ<sub>2</sub> вызывает повреждение тканей сустава, потенцируя другие медиаторы воспаления, непосредственно влияет на ремоделирование хряща, продукцию металлопротеиназ, остеокластическую костную резорбцию и ангиогенез. Но только ингибция ПГЕ<sub>2</sub> не замедляет прогрессирование ОА. Известно, что синтез ПГЕ<sub>2</sub> – лишь одна из составных частей метаболизма арахидоновой кислоты, из которой образуются и многие другие медиаторы, в частности лейкотриены. Лейкотриены также участвуют в персистенции воспалительного процесса независимо от простагландинов, при этом их уровень по-



Влияние различных НПВП на синтез ГАГ (по Rashad S., Revell P., Hemingway A. et al. Lancet 1989; i: 519–22)

вышается в синовиальной оболочке при ОА. Лейкотриены, например ЛТВ<sub>4</sub> или LTC<sub>4</sub>, потенцируют хемотаксис воспалительных факторов и стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов ИЛ 1β и ФНО α [7].

В каскаде воспалительных медиаторов, активно участвующих в развитии структурных изменений при ОА, представлены и протеазактивированные рецепторы (PARs), прежде всего PAR 2. PARs играют определенную роль в развитии многих патологических процессов, в частности в повреждении тканей и их репарации, ангиогенезе, ноцицепции и нейрогенном воспалении [3]. Они моделируются провоспалительными цитокинами (ИЛ 1β и ФНО α), а также факторами роста, например трансформирующим фактором роста β.

Все это свидетельствует о том, что в развитии ОА участвует большой спектр медиаторов, направленных

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 4. Основные биологические эффекты мелоксикама

Биологические эффекты мелоксикама
Подавляет экспрессию ЦОГ 1 и в большей степени ЦОГ 2
Угнетает синтез простагландинов
Угнетает синтез лейкотриенов
Оказывает анаболическое действие
Ингибирует ИЛ 1 $\beta$ , ИЛ 6, ФНО $\alpha$
Подавляет ИЛ 1-опосредованную продукцию ММП
Влияет на факторы транскрипции, главным образом на NF $\kappa$ B
Подавляет высвобождение лизосомальных ферментов
Подавляет продукцию NO в хондроцитах у здоровых и больных ОА
Воздействует на свободные радикалы
Тормозит пролиферацию синовиоцитов
Дозозависимо стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты
Стимулирует синтез гликозаминогликанов в хряще, полученном у больных ОА
Ингибирует деградацию агрекана
Нейтрализует действие ММП
Тормозит апоптоз хондроцитов

на индукцию воспалительного процесса в тканях сустава. Персистирующий воспалительный процесс при ОА локализуется в синовиальной оболочке, хряще, кости, периастикулярных мягких тканях. Воспаление кости сопровождается оститом, периоститом и приводит к внутрикостной гипертензии. Локализация воспалительного процесса в периастикулярных мягких тканях способствует развитию тендинитов, тендовагинитов и энтезитов. Наибольшее значение при ОА имеет локализация воспалительного процесса в синовиальной оболочке с развитием реактивного (вторичного) синовита, что во многом способствует хроническому прогрессированию заболевания. Приведенные данные являются веским обоснованием для применения противовоспалительной терапии при ОА. Она включает в себя не только НПВП для системного или локального применения, но и так называемые хондропротекторы. Так, противовоспалительный эффект глюкозамина сульфата осуществляется посредством ингибиции супероксидных радикалов, активности лизосомальных энзимов, ИЛ 1-стимулированной генной экспрессии ЦОГ 2, синтеза NO, провоспалительных цитокинов, ММП и протеинкиназы С [8].

Оказывают ли НПВП только симптом-модифицирующее действие или могут влиять на течение и прогрессирование ОА? Следует отметить, что в последнее время НПВП рассматриваются в качестве

фармакологических агентов, способных активно влиять на темпы прогрессирования некоторых заболеваний. Это доказано для индольных производных при анкилозирующем спондилите. При ревматоидном артрите НПВП не только подавляют воспалительно-экссудативные проявления синовита, но и влияют на его иммуноморфологические показатели [9].

Биологическая активность НПВП обусловлена различными механизмами, многие из которых не связаны с ингибцией простагландинов. Так, они подавляют функцию нейтрофилов и взаимодействие лейкоцитов с эндотелием сосудов, угнетают активацию NF  $\kappa$ B (фактора транскрипции), который является регулятором синтеза провоспалительных цитокинов, подавляют пролиферацию некоторых клеток и индуцируют их апоптоз, угнетают активность ММП [10]. Трудно представить, чтобы все эти факторы были ответственны только за симптомати-

ческое действие НПВП.

НПВП оказывают различное действие на гиалиновый хрящ [11, 12], но в основном угнетают его метаболизм (табл. 2 и 3, см. рисунок). Так, салицилаты, ибупрофен и напроксен ингибируют синтез основных компонентов матрикса хряща, включая синтез протеогликанов, гликозаминогликанов (ГАГ) и гиалуроната, а также увеличивают их высвобождение. Индометацин ингибирует гликозилтрансферазу, которая участвует в синтезе полисахаридных цепей протеогликанов, а также нарушает скорость инкорпорирования в них сульфатов. Напроксен достоверно уменьшает содержание протеогликанов и влияет на активность ММП в суставном хряще, как и нимесулид. Негативное влияние НПВП на хрящ осуществляется также за счет нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях, активации цАМФ-зависимой киназы А, нарушения белок-белковых взаимодействий на уровне клеточной мембраны. Преобладающее большинство НПВП ингибируют NO-индуцированный апоптоз, причем независимо от ингибиции ЦОГ 2 и продукции ПГЕ<sub>2</sub>.

Представленные данные дали основание экспертам European Group for the Respect and of Ethics and Excellence in Science (GREES) сделать заключение о том, что пока нет убедительных данных, свидетельствующих о благоприятном действии на хрящевую ткань широко применяющихся НПВП (дик-

лофенак, напроксен) и селективных ингибиторов ЦОГ 2 [13]. По мнению экспертов этой группы, «идеальный» НПВП не должен негативно влиять на здоровый контралатеральный хрящ и в то же время должен стимулировать синтез хрящевой ткани, замедлять резорбцию хряща и ингибировать синтез катаболических цитокинов.

Следует подчеркнуть, что представленные выше данные о влиянии НПВП на метаболизм суставного хряща получены в основном в эксперименте на модели культуры ткани суставного хряща и к ним следует относиться с осторожностью. Но не вызывает сомнений, что действие НПВП на метаболические процессы в хондроцитах тесно связано с их метаболической активностью, дозой исследуемого препарата, возрастом донора, стадией ОА и степенью повреждения хряща.

Однако не все НПВП способствуют прогрессированию ОА. Показано, что некоторые из них стимулируют анаболическую функцию хрящевой ткани путем ингибирования экспрессии ИЛ 1 и его рецептора, способствуют интенсификации синтеза факторов роста, включая трансформирующий фактор роста  $\beta$  и инсулиноподобный фактор роста, ингибируют деградацию агреккана, тормозят катаболизм хряща, нейтрализуют действие ММР и снижают интенсивность апоптоза хондроцитов [6, 11]. Такими свойствами обладает небольшое число НПВП, в частности ацеклофенак (Аэртал), нимесулид (Найз) и мелоксикам (Мовалис).

В отличие от традиционных НПВП мелоксикам не оказывает повреждающего действия на суставной хрящ. Хондротропное влияние мелоксикама активно изучалось как в эксперименте, так и в клинике [14–15]. Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что он повышает синтез протеогликанов в эксплантате хряща, полученного у больных с различной степенью тяжести ОА, подавляет продукцию NO, воздействует на свободные радикалы, тормозит апоптоз хондроцитов, нейтрализует действие ММП, ингибирует деградацию агреккана (табл. 4). Кроме того, он ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов и, прежде всего ИЛ 1. Эти данные позволяют рассматривать мелоксикам в качестве препарата, обладающего хондропротективными свойствами.

Эти особенности мелоксикама нашли отражение в результатах клинических исследований. Длительное (18 мес) лечение больных ОА парацетамолом, хондроитинсульфатом, гликозаминосульфатом и мелоксикамом показало, что существенное прогрессирование заболевания по данным рентгенологического исследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) наблюдалось у больных, которые принимали простой анальгетик — парацетамол. Дальнейшее сужение суставной щели отмечено и у больных, леченных структурными ана-

логами хряща, хотя достоверно в меньшей степени, чем у получавших парацетамол. Что же касается мелоксикама, то его эффективность, определяемая как по клиническим показателям (индексы WOMAC и Лекена), так и по результатам динамического изучения рентгенологических и МРТ-данных, оказалась почти такой же, как и при лечении хондропротективными препаратами [16].

Мелоксикам (Мовалис) — производное эноликоновой кислоты, как и все НПВП, обладает противовоспалительной, анальгетической и антипиретической активностью. Более 99,5% мелоксикама связывается с белками. В синовиальной жидкости его концентрация в 2 раза меньше, чем в плазме крови, но все же довольно высока, что способствует подавлению воспалительного процесса в тканях сустава. Период его полувыведения составляет 20 ч, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Из организма он экскретируется с мочой и калом. Мелоксикам обладает кумулятивным свойством, его максимальная концентрация достигается на 3–5-й день лечения. Для более быстрого получения эффекта целесообразно проводить так называемую ступенчатую терапию, которая заключается во внутримышечном введении 15 мг мелоксикама в первые 3 дня, после чего больного переводят на пероральный прием препарата. Мелоксикам не взаимодействует с другими препаратами, включая цитостатики, гипотензивные средства, диуретики, сердечные гликозиды,  $\beta$ -блокаторы и др., что имеет большое значение при лечении больных ОА с сопутствующей патологией.

Наибольшее число клинических испытаний мелоксикама проведено при ОА. Препарат существенно уменьшает субъективное проявление заболевания: отмечаются снижение интенсивности боли при ходьбе и в покое, а в некоторых случаях — полное ее купирование, уменьшение интенсивности утренней скованности, разрешение проявлений вторичного (реактивного) синовита [17]. В США проведено большое рандомизированное контролируемое исследование сравнительной эффективности НПВП у 1309 больных ОА (67% — женщины, средний возраст — 64 года, средняя длительность заболевания — 9 лет) [18]. 662 больных принимали мелоксикам по 7,5 мг/сут и 647 — другие НПВП, включая диклофенак, напроксен, ибупрофен, этодолак, пироксикам, сулиндак, целекоксиб, рофекоксиб и др. На фоне приема мелоксикама эффект наблюдался у 66,8% больных, при приеме других НПВП — только у 45%.

Назначение НПВП сопровождается развитием большого спектра нежелательных явлений (НЯ), прежде всего гастротоксичности. В возникновении НПВП-гастропатии имеет значение длительность действия отдельных препаратов, их системная абсорбция, базовое значение рН желудочного сока, но

прежде всего выраженность подавления синтеза простагландинов. В Европейском фармакоэпидемиологическом мультицентровом проспективном исследовании оценивали толерантность мелоксикама и других НПВП у больных ревматическими заболеваниями [19]. Длительность терапии составляла 6 мес. При приеме мелоксикама достоверно реже встречались такие НЯ, как абдоминальная боль, гастрит, диспепсия, а желудочно-кишечные кровотечения зарегистрированы только у 2 из 2530 больных, в то время как лечение другими НПВП привело к такому осложнению у 10 из 1996 больных.

Эффективность и безопасность мелоксикама изучены в 4-недельных исследованиях MELISSA (Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies), в которых терапевтическую активность мелоксикама (7,5 мг/сут) сравнивали с таковой диклофенака (100 мг/сут) или пироксикама (20 мг/сут) [20, 21]. В этих 2 испытаниях участвовало около 20 000 больных. По эффективности мелоксикам оказался эквивалентен диклофенаку и пироксикаму, однако первый характеризовался лучшей переносимостью. Желудочно-кишечные НЯ при назначении диклофенака встречались существенно чаще, чем при лечении мелоксикамом (19 и 13% соответственно). Достоверно реже наблюдались диспепсия, боль в животе, тошнота и рвота, диарея. Эти НЯ приводили к отмене диклофенака в 2 раза чаще, чем мелоксикама. Общая переносимость мелоксикама, по оценке врачей, оказалась хорошей в 91% случаев и удовлетворительной в 9%, а переносимость диклофенака — хорошей в 84%, удовлетворительной в 9% и неудовлетворительной в 7%. В исследовании SELECT желудочно-кишечные НЯ выявлены у 10,2%, получавших терапию мелоксикамом и у 15,2% леченных пироксикамом. Интересно отметить, что при применении мелоксикама риск развития желудочно-кишечных осложнений был ниже и у тех, кто принимал одновременно аспирин для профилактики тромбоэмболических осложнений (10,3 и 15,4%). Мелоксикам по сравнению с традиционными НПВП обладает более благоприятным профилем не только желудочно-кишечной безопасности, но и гепато- и нефротоксичности. Он достоверно реже вызывает повышение уровня сывороточных аминотрансфераз по сравнению с диклофенаком. Так, при приеме мелоксикама повышение уровня АСТ зарегистрировано у 3% больных, АЛТ — у 2%, а при лечении диклофенаком — у 9 и 2% соответственно, а повышение уровня креатинина и мочевины отмечалось только при лечении диклофенаком.

Большое внимание уделяется кардиоваскулярным НЯ НПВП. Как полагают, чем выше селективность НПВП, тем более вероятно развитие кардиоваскулярных и церебральных тромботических осложнений.

Данные многочисленных преклинических и клинических исследований показали, что применение Мовалиса не ассоциируется с возрастанием риска тромботических событий в отличие от коксибов. По данным D.W. Clark и соавт. [22], кардиоваскулярные тромботические осложнения при длительном лечении мелоксикамом наблюдаются у 0,1% больных, целебрексом — у 0,16% и рофекоксибом — у 0,14%, а цереброваскулярные — у 0,27, 0,39 и 0,48% соответственно. По данным FDA и Европейского медицинского агентства, противопоказанием к применению специфических ингибиторов ЦОГ 2 (коксибов) являются ИБС или инсульт в анамнезе. С осторожностью они должны применяться у лиц с факторами риска ИБС и пациентов старческого возраста. Низкая частота тромботических осложнений при лечении мелоксикамом связана с незначительной ингибицией тромбосана, который активно участвует в агрегации тромбоцитов. В то же время мелоксикам не влияет на способность аспирина ингибировать тромбоцитарную ЦОГ 1 и, таким образом, позволяет эффективно предотвращать агрегацию тромбоцитов и снижать содержание ТхВ.

Большой интерес представляет анализ данных солидного эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, США и Канаде, которое включало 100 тыс. больных старше 50 лет. Оказалось, что рофекоксиб и целебрекс повышают риск развития инфаркта миокарда, а напроксен, напротив, его уменьшает. Что касается мелоксикама, то не получено убедительных данных, позволяющих рассматривать его в качестве фактора риска развития инфаркта миокарда (5<sup>th</sup> International Symposium. Pain Management: an Intergrated Approach. Oktober 2007. Rhodes, Greece). Мелоксикам менее других НПВП повышает как систолическое, так и диастолическое АД. Он реже по сравнению с традиционными НПВП приводит к нарушению мозгового кровообращения. При анализе 15 659 случаев инсультов у больных, ранее принимавших различные НПВП, оказалось, что относительный риск ишемического инсульта для рофекоксиба и индометацина составил 1,26, пироксикама — 1,25, напроксена — 1,24, ибупрофена — 1,19, диклофенака — 0,98, целекоксиба — 0,97. Для мелоксикама он был 0,88 и не превышал аналогичный показатель у лиц контрольной группы, не лечившихся НПВП.

Таким образом, мелоксикам активно воздействует на основные субъективные и объективные симптомы ОА. Он обладает выраженным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, а также хорошей переносимостью и высокой безопасностью. В то же время мелоксикам активно вмешивается в патогенетические механизмы ОА, влияя на метаболизм суставного (гиалинового) хряща и, возможно, субхондральной кости. Он стимулирует продукцию артрозным хрящом полноценных протеогликанов и гликозаминогликанов, а также ингибирует апоптоз хондроцитов.

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR recommendation 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee of international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55.
2. Van den Berg W.B. Pathophysiology of osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2000;67:555–6.
3. Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum*. IOS Press 2007;3–13.
4. Henrotin Y., Reginster T. In vitro difference among nonsteroidal antiinflammatory drug in their activities related to osteoarthritis pathophysiology. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:355–7.
5. Abramson S.B. Osteoarthritis and nitric oxide. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008;16(Suppl. 2):15–20.
6. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических заболеваний. М.: М-Сити, 1996; 343 с.
7. Buckwalter J., Lotz M., Stolz J.-F. Inflammation and Degradation: *A Continuum*. IOS Press 2007; 299 p.
8. Herrero-Beaumont G., Rovati L.C. Use of crystalline sulfate in osteoarthritis. *Future Rheumatology* 2006;1(4):397–414.
9. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревмато-логия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
10. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра, 2003.
11. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation* 2002;26:139–42.
12. Mastbergen S.C., Buijlsma J.W., Lefeber F.P. Selective COX-2 inhibition is favorable to human early and late stage osteoarthritis cartilage: a human in vitro study. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:519–26.
13. Recommendations for the registration of drug used in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:552–7.
14. 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 13,307 Patients in Germany. *J Clin Rheumatol* 2002;8:305–15.
15. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000;131:1413–21.
16. Иониченок Н.Г., Цветкова Е.С., Карусинов П.С. и др. Влияние современной терапии на прогрессирование остеоартроза коленных суставов. *Науч-практич ревматол* 2005;3:51–4.
17. Цветкова Е.С. Оценка эффективности применения мовалиса при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные много-центрального российского исследования). *Науч-практич ревматол* 2005;2:29–31.
18. 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.
19. Degner F., Lanes S., van Ryn J. et al. Pharmacological and clinical profile meloxicam. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. Eds Vane JR, Botting RM. William Harvey Press, London, 2001.
20. 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;37:937–45.
21. 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;37:946–51.
22. Clark D.W., Layton D., Shakir S.A. Do some inhibitors of COX-2 increase of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Drug* 2004;27:427–56.

## У В А Ж А Е М Ы Е К О Л Л Е Г И !

**Подписаться на журнал «СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ»  
на второе полугодие 2009 г. можно через каталоги:**

**«Пресса России». Подписной индекс — 42195.**

**«Почта России»** (каталог «Персональная подписка», *только для организаций с доставкой заказной бандеролью*).

**Подписной индекс — К 0861.**

**Журнал выходит 4 раза в год (раз в квартал).**

Чтобы получать журнал по рассылке, необходимо прислать **заполненную анкету** (см. с. 52) по адресу: **123104, Москва, а/я 68, Издательство «ИМА-ПРЕСС»** или по электронной почте: **info@ima-press.net**.

Поскольку есть случаи, когда почта возвращает журнал в редакцию из-за неточно указанного адреса, просим всех подписчиков разборчиво писать адрес.

Если вы подписались на журнал и не получили его, просим прислать заявку еще раз.

**Электронная версия журнала:** <http://rheumatology.beweb.ru/doctor/zhurnaly/sr/>





*Поздравляем  
всех подписчиков и читателей журнала  
«Современная ревматология»  
с наступающим  
Новым 2010 годом!*

## С О В Р Е М Е Н Н А Я Р Е В М А Т О Л О Г И Я

### АНКЕТА



Фамилия \_\_\_\_\_

Имя \_\_\_\_\_

Отчество \_\_\_\_\_

Ученая степень, звание \_\_\_\_\_

Специальность \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Учреждение, должность \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Статьи на какие темы вы хотели бы видеть в журнале? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Адрес (заполняется разборчиво):**

Индекс \_\_\_\_\_

Город (или другой населенный пункт) \_\_\_\_\_

Улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_, корп. \_\_\_\_\_, кв. \_\_\_\_\_

Телефон: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

