

Эффективность и безопасность Мовалиса в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата

Миллионы людей страдают от болей в суставах и позвоночнике при ревматоидном артрите (РА), спондилоартропатиях и остеоартрозе (ОА) – наиболее частых артрологических заболеваниях.

Боли в периартикулярных тканях и мышцах сопровождают многие заболевания либо возникают 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, чем у мужчин, и в старших возрастных группах [1]. Болевой синдром может быть острым при травмах, инфекционном поражении, микрористаллических артропатиях. Но при артрологических заболеваниях боль, как правило, носит хронический характер различного генеза: чаще всего воспалительного, а также механического, сосудистого, нейрогенного, психосоматического, что требует непрерывной многомесячной или многолетней терапии для улучшения качества жизни больных.

Хронический характер болевого синдрома большинства ревматических заболеваний (РЗ) обусловлен развитием воспаления в синовиальной оболочке суставов в связи с гиперпродукцией большого количества провоспалительных агентов, модулирующей функции иммунокомпетентных клеток и их пролиферацией, деструктивным действием протеаз [2]. Даже ОА – заболевание, которое принято относить к дегенеративным поражениям суставов, – характеризуется развитием синовита и является показанием к назначению препаратов, купирующих воспалительный процесс. Болевой синдром неизбежно сопутствует воспалению в суставе, хотя его интенсивность не всегда коррелирует с выраженностью воспалительного процесса.

Требования к медикаментозной терапии, способной уменьшить выраженность воспаления и боли, с учетом необходимости длительного приема препаратов определяются выраженностью анальгетического и противовоспалительного эффектов и безопасностью. Наиболее сложными для лечения являются хронические артриты, к которым относят РА, анкилозирующий спондилоартрит, или болезнь Бехтерева, и псориатическую артропатию. Эти заболевания характеризуются многолетним персистированием активности воспаления, что приводит к деструктивным процессам в суставах и постепенной утрате функции опорно-двигательного аппарата. Лечение хронических артритов требует многолетней комплексной противовоспалительной терапии с использованием симптоматических (нестероидных (НПВП) и стероидных противовоспалительных препаратов) и базисных противовоспалительных средств (цитостатиков, сульфасалазина и др.). В первую очередь необходимо уменьшать боли в суставах и облегчать состояние больного; во-вторых, следует замедлять прогрессирование необратимых анатомических изменений в суставах.

Таким образом, несмотря на определенные успехи в разработке методов купирования болевого синдрома, существуют конкретные проблемы в проведении противовоспалительной терапии РЗ, основные из которых можно сформулировать следующим образом.

1. Разнообразие причин болевого синдрома при РЗ:
 - воспаление синовиальной оболочки и сухожилий;
 - дегенерация хряща и изменения в субхондральной кости;
 - спазм периартикулярных мышц;
 - изменения сосудов в тканях, окружающих сустав;
 - периферическая невропатия и невриты.
2. Преимущественное развитие РЗ у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2].
3. Отрицательное действие ряда анальгетических средств на внутренние органы и системы, а также на гомеостаз хряща [3].
4. Отрицательные последствия применения при хронических воспалительных заболеваниях

суставов симптоматических средств в сочетании с медленнодействующей агрессивной терапией.

Проблема коморбидности всегда беспокоит клиницистов. В последние годы появляются все новые данные о частоте сопутствующей патологии у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в первую очередь у больных ОА. Данные обследования более 9 тыс. больных РЗ, проведенного в Сербии, приведены на рисунке 1 [4].

НПВП назначают практически облигатно при всех РЗ. Эти препараты обладают способностью накапливаться в местах воспаления и в определенных органах: ЖКТ, печени, почках, эндотелии сосудов, слизистой оболочке бронхов. При неселективном подавлении функции циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типов именно в этих органах реализуются побочные эффекты при приеме НПВП. Наиболее часто развиваются осложнения НПВП-терапии в ЖКТ [5]. Кроме того, использование НПВП у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов чаще всего сопряжено с желудочно-кишечными осложнениями [6].

Факторы риска развития желудочно-кишечных кровотечений:

- возраст старше 65 лет;
- пептическая язва в анамнезе;
- желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;
- тяжелое поражение печени, почек со снижением их функции;
- сопутствующие кардиоваскулярные заболевания;
- прием ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянтов, кортикостероидов.

Частота желудочно-кишечных кровотечений при приеме НПВП в зависимости от числа факторов риска приведена в таблице 1 [7]. По современным представлениям, наличие хотя бы одного фактора риска развития побочных эффектов НПВП является показанием к использованию селективных ингибиторов ЦОГ-2 или неселективных НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы. При наличии нескольких факторов риска непереносимости НПВП выбор врача с учетом данных, приведенных в таблице 1, должен быть однозначно сделан в пользу назначения селективных препаратов.

Таким образом, выбор НПВП зависит от риска развития осложнений, возраста пациента, нозологической формы. Так, при ОА, то есть у лиц преимущественно пожилого возраста, крайне нежелательно применение классических НПВП, особенно с большим периодом полувыведения, в первую очередь пироксикама, а также производных индол/инденуксусной кислоты – индометацина – в связи с их доказанным отрицательным влиянием на прогрессирование дегенерации хряща при ОА. Применяют их только для купирования синовита (то есть при воспалительном типе боли) и в невысоких дозах в отсутствие факторов риска желудочно-кишечных осложнений. Предпочтительнее и у этих больных использовать селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам (Мовалис) широко используется в медицинской практике. Он является производным оксикамовой кислоты и имеет большой период полувыведения: максимальная концентрация (C_{max}) в плазме после приема 15 мг мелоксикама достигается через 7 ч, время полувыведения составляет 20–24 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки в дозе 7,5 или 15,0 мг, что удобно для пациента. Мовалис, структурно отличаясь от других ингибиторов ЦОГ-2, например коксибов, связывается с верхней, а не с боковой частью канала ЦОГ-2, как целекоксиб. Эффективность Мовалиса при лечении больных ОА равна таковой неселективных НПВП (диклофенака, пироксикама) [8], а переносимость намного лучше [9].

Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы (99,5%) и легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 45–57% от таковой в плазме [10]. Препарат

продемонстрировал равнозначную эффективность с неселективными НПВП при РА, и при анкилозирующем спондилоартрите [11, 12].

В рандомизированных клинических исследованиях показана высокая безопасность мелоксикама. Однако реальная клиническая практика, когда лечение проводится пациентам самого различного возраста, имеющим сопутствующие, подчас тяжелые, заболевания и получающим различные медикаменты, ставит перед врачом сложные задачи. Представленные Н. Zeidler и соавт. [13] результаты лечения 13 307 пациентов с патологией суставов в обычной врачебной практике в Германии позволяют оценить место мелоксикама на основании мнения 2155 врачей. Большинство пациентов (60%) до назначения мелоксикама получали другие НПВП: в 43,2% случаев их применение не было эффективным, а у каждого 5-го больного – непереносимым. В этой группе

пациентов частота побочных эффектов, приведших к отмене мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут, составила 0,7%, а 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 суточной дозе мелоксикама 15 мг. Напомним, что применение неселективных НПВП приводит к развитию язв верхних отделов ЖКТ в 12–19% случаев, а осложненных язв – примерно у 0,4% больных [14].

Проблемы НПВП-гастропатии довольно часто обсуждаются в литературе. Реже приводятся данные об осложнениях со стороны почек. Неселективные НПВП вызывают снижение уровня простагландинов в почках, что приводит к нарушению экскреции Na , задержке жидкости, развитию артериальной гипертензии или ухудшению ее течения. При этом уменьшается эффективность антигипертензивных препаратов,



Рис. 1. Сопутствующие заболевания у 9704 пациентов, наблюдаемых врачами общей практики и получающих лечение НПВП

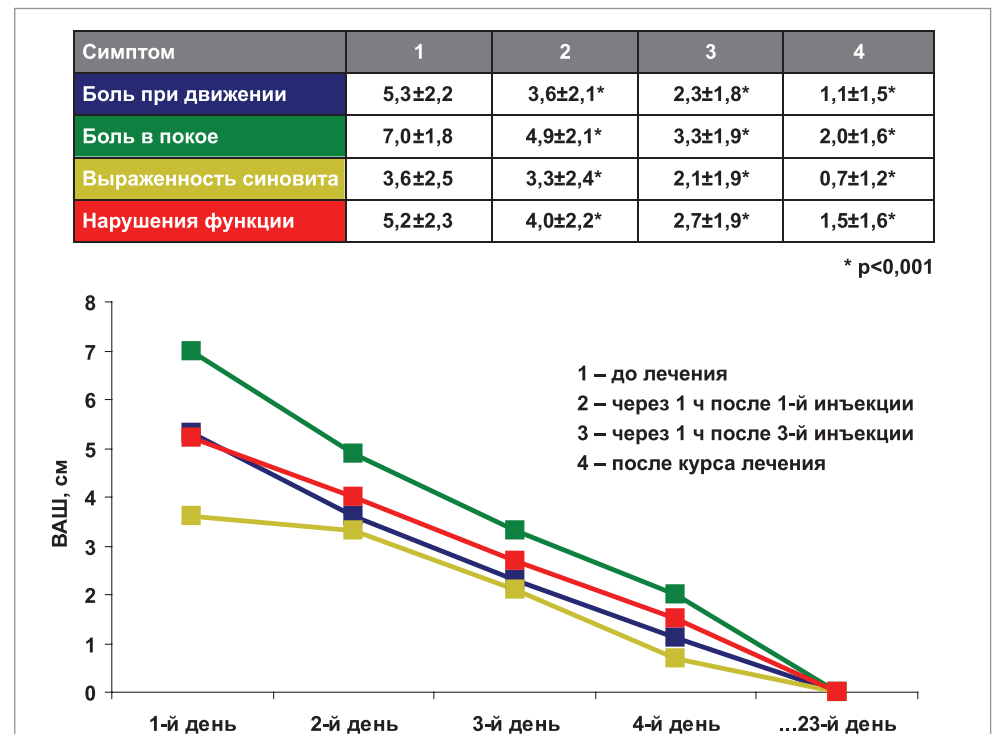


Рис. 2. Динамика клинических симптомов на фоне внутримышечного лечения мелоксикамом (M±SD) [17]

Число факторов риска	Желудочно-кишечные кровотечения, %
0	0,8
1	2,0
2	8,6
3	18,0

Препарат	ОПН, приведшая к госпитализации (n=870)	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)

что диктует необходимость тщательного мониторинга артериального давления и коррекции доз β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, диуретиков. По результатам патологоанатомических исследований, у больных РА, вынужденных годами принимать полноценные терапевтические дозы неселективных НПВП, в 60-100% случаев развивается интерстициальный нефрит. Возможно развитие острой почечной недостаточности (ОПН).

Тщательный анализ риска развития ОПН у больных пожилого возраста проведен в США [15]. По программе оценки эффективности и безопасности лекарственных средств, назначенных между 1999 и 2004 гг. лицам старше 65 лет, были изучены побочные эффекты НПВП при условии их приема в течение 6 и более месяцев. Больные, получившие два НПВП одновременно, из исследования были исключены. Из 183 446 пациентов, средний возраст которых составил 78 лет, ОПН, приведшая к госпитализации, отмечена у 870. Наиболее частым НПВП, используемым в этой группе больных, был целекоксиб: его принимал каждый третий пациент. В таблице 2 приведены относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) развития ОПН при приеме различных НПВП по сравнению с целекоксибом.

Достоверное увеличение риска развития ОПН на 50 и 100% получены для ибупрофена и индометацина соответственно. Из таблицы 2 видно, что мелоксикам ассоциируется с наименьшим риском развития ОПН среди проанализированных селективных и неселективных НПВП. Обе эти сводки представляют несомненный интерес для клиницистов, так как базируются не на результатах научных исследований, а на основании сообщений практикующих врачей.

В последнее время во врачебную практику внедрены мелоксикам в парентеральной форме для внутримышечного введения и в форме ректальных суппозиториях. Необходимость создания внутримышечной формы мелоксикама связана с тем, что при значительном времени полувыведения его концентрация при приеме таблетированной формы стабилизируется в крови пациента только на 3-4-е сутки. Фармакокинетические исследования показали, что внутримышечное введение мелоксикама приводит к более быстрой абсорбции препарата, чем при его пероральном применении; максимальная плазменная концентрация достигается уже через 1,5 ч после внутримышечного введения по сравнению с 5-7 ч после перорального применения [16]. При этом 90% C_{max} достигается уже через 30-50 мин после инъекции.

Российское многоцентровое исследование по изучению эффективности внутримышечной формы мелоксикама в лечении 670 пациентов с патологией суставов (384 больных ОА и 286 больных РА) показало (рис. 2), что у большинства участников эффект развивался уже после 1-й инъекции в течение часа. Далее анальгетический эффект увеличивался в течение первых 3 дней и продолжал нарастать при переходе на пероральную форму препарата [17]. Такой ступенчатый способ назначения мелоксикама – внутримышечные инъекции препарата в течение 3 дней и последующий переход на таблетированную форму – может быть полезен при лечении артроза межпозвоночных суставов, а также при других причинах болей в спине.

Ректальные формы НПВП используются не столь часто, хотя они имеют ряд преимуществ. Наличие развитой венозной сети в ректальной области определяет быстрое попадание действующего препарата из суппозитория в кровеносное русло, минуя печень. Быстрое развитие выраженного эффекта является реальным преимуществом при использовании ректальной формы мелоксикама. При этом мелоксикам в форме суппозитория не оказывает местноповреждающего действия на слизистую оболочку желудка и верхних отделов кишечника. Применение ректальных форм НПВП способно уменьшать частоту диспепсий, что является одной из самых частых причин отмены НПВП – примерно у каждого второго больного. При сравнении переносимости ректальных суппозиториях мелоксикама 15 мг и пироксикама 20 мг местная переносимость мелоксикама была примерно в 2 раза выше, чем пироксикама. Частота таких локальных нежелательных явлений, как боли в области анального отверстия, трещины слизистой оболочки ануса, составила соответственно 6,9 и 11,9% [18].

Мелоксикам наиболее часто назначают больным дегенеративными заболеваниями суставов и позвоночника, что определяется его достаточной эффективностью у этой категории больных и явно лучшей переносимостью по сравнению

с неселективными НПВП. Пациенты с воспалительными заболеваниями позвоночника нуждаются в препаратах с выраженным анальгетическим и противовоспалительным эффектом, что приводит к частому назначению этим больным индометацина или пироксикама – наиболее опасных при длительном лечении средств. Поэтому равнозначная с неселективными средствами эффективность мелоксикама при лечении воспалительных болезней позвоночника является особенно важной. Это дает возможность безопасного обезболевания у пациентов с воспалительными спондилопатиями. Появление парентеральной (ампулированной) и ректальной форм Мовалиса увеличивает возможности индивидуального подбора противовоспалительной терапии у больных различного возраста и с различной переносимостью НПВП. При этом впервые врачи имеют парентеральный препарат для купирования острого болевого синдрома с селективным ингибированием ЦОГ-2.

Література

1. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата // Врач. 2002. № 4. С. 15-19.
2. Scott D. Text book of rheumatology. – Philadelphia. 1999.
3. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов // РМЖ. 2005. – Т. 13, № 8. – С. 539-542.
4. Damjanov M. VI International Meeting, Crete, 2008.
5. Насонов Е.Л., Лазебник Л.В., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. – М., 2006. – 88 с.
6. 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.
7. 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: 1563-66.
8. 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.
9. 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.
10. 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 Pharmacokinet – 2000; 39: 369-82.

11. Haskisson E.C., Ghozlan R., Kurthen R., et al. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis // Br J Rheum, 1996; 35 (Suppl. 1): 29-34.
12. 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.
13. Zeidler H., Kaltwasser J.P., Leonard J.P., et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: post-marketing observational cohort study of 13307 patients // J Clin Rheum, 2002; 8: 305-15.
14. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAIDs induced gastrointestinal complications // J Rheum, 1999; 26 (Suppl. 56): 18-24.
15. 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: 1092-98.
16. Davies N.M., Skjold N.M. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug // Clin Pharmacokinet 1999; 36: 115-26.
17. Цветкова Е.С. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии Мовалисом (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях // Терапевтический архив – 2004. № 12. – С. 78-80.
18. Carraba M., Paresce E., et al. A comparison of the local tolerability, safety and efficacy of meloxicam and piroxicam suppositories in patients with OA: a single-blind, randomized, multicenter study // Curr Med Res Opin. 1995; 13 (6): 343-55.

Фарматека, 2009, № 11.

37



МОВАЛІС

МЕЛОКСИКАМ



КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ



ШВИДКО
ВПЕВНЕНО
НАДІЙНО



**Boehringer
Ingelheim**

Представництво Берінгер Інгельхайм Фарма ГмБХ в Україні: 01054, Київ, вул. Тургенівська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Регістраційні посвідчення: UA/2683/01/01, UA/2683/02/01 UA/2683/03/01, UA/2683/02/02.