

Мелоксикам в ревматологической практике: гармония между эффективностью и безопасностью

22-24 октября в г. Киеве проходила научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы гериатрической ревмоортопедии», объединившая ведущих отечественных и зарубежных специалистов в различных областях медицины для обсуждения наиболее актуальных вопросов диагностики и лечения заболеваний костно-мышечной системы. Одной из наиболее интересных частей прошедшего мероприятия стало секционное заседание «Терапия острых и хронических болевых синдромов в ревмоортопедии», в рамках которого были рассмотрены аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с остеоартрозом (ОА) и болью в нижней части спины (БНЧС).



Президент Украинской ассоциации остеопороза и Украинской ассоциации менопаузы, андропазузы и заболеваний костно-мышечной системы, директор Украинского научно-медицинского

центра проблем остеопороза, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Владислав Владимирович Поворознюк представил доклад «Остеоартроз и боль в спине: эффективность и безопасность Мовалиса». Выступающий отметил, что в настоящее время ОА рассматривается как хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание суставов, характеризующееся деградацией суставного хряща с последующими изменениями в субхондральной костной ткани и развитием краевых остеофитов, что приводит к разрушению хряща и поражению других компонентов сустава (синовиальной оболочки, связок). Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность ОА в общей популяции достигает 20%, а в возрастной группе старше 75 лет – 80%. По данным Всемирной организации здравоохранения, ОА является причиной нетрудоспособности как минимум 10% людей в возрасте старше 60 лет, рентгенологические признаки ОА отмечаются более чем у 85% населения старше 60 лет.

В качестве основных источников болевых ощущений при данной патологии выступают хрящ, синовиальная мембрана, околоуставные структуры, субхондральная кость, а на поздних стадиях заболевания – фиброзно измененная капсула сустава и сам сустав вследствие формирования его контрактуры.

Отдельное внимание докладчик уделил эволюции представлений о лечении ОА, подчеркнув, что, согласно результатам исследования ADAPT, к клинически значимому улучшению функции суставов и снижению выраженности болевого синдрома приводило только сочетанное применение немедикаментозных методов терапии ОА (диеты и умеренных физических упражнений) в сравнении с изолированным использованием этих методик. Кроме того, на протяжении последних лет была пересмотрена роль ацетаминофена в лечении пациентов с ОА, учитывая данные о недостаточной эффективности этого препарата в отношении уменьшения выраженности болевого синдрома, скованности и улучшения функции суставов, а также о его гепатотоксическом действии.

Профессор В.В. Поворознюк остановился на взаимодействии НПВП, отметив, что диклофенак не снижает антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты (АСК) в отличие от ибупрофена, что исключает применение последнего в комбинации с АСК у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском. В свою очередь, было отмечено, что мелоксикам не влияет на антитромбоцитарную активность АСК (van Ryn J. et al., 2004). Также выступающий отметил, что, согласно рекомендациям ACR (2012) для терапии остеоартроза коленных суставов виду низкой эффективности хондроитин сульфат и глюкозамин не рекомендуются. Однако в Европе данные лекарственные средства включены в рекомендации по лечению остеоартроза.

Перейдя к рассмотрению вопросов, связанных с БНЧС, профессор В.В. Поворознюк указал на то, что эта патология является второй по распространенности в популяции после простудных заболеваний. Докладчик остановился на основных причинах формирования БНЧС, подчеркнув, что в соответствии с результатами многочисленных клинических исследований препаратами выбора в лечении пациентов с острой неспецифической БНЧС являются НПВП, парацетамол и мышечные релаксанты. Далее был рассмотрен вопрос эффективности и безопасности применения оригинального препарата Мовалис® (мелоксикам, Boehringer Ingelheim) в лечении пациентов с ОА и БНЧС. Согласно результатам исследования Н.С. Bosch и соавт. (1997), Мовалис®, назначаемый внутримышечно (в/м) в дозе 15 мг/сут, спустя 90 мин после инъекции продемонстрировал большую эффективность в сравнении с пироксикамом (20 мг/сут в/м) у пациентов с выраженной и очень выраженной БНЧС. При этом в проведенном несколько ранее исследовании P.O.R. Ghoslan и соавт. (1996) при аналогичном пути введения и дозировках пироксикама и Мовалиса последний был более эффективным и значительно реже приводил к развитию локальных осложнений в месте инъекции.

P. Stei и соавт. (1996) оценивали переносимость однократного внутримышечного введения мелоксикама с однократным внутримышечным введением диклофенака. Показано, что локальная переносимость мелоксикама была лучшей. После внутримышечного введения мелоксикама при микроскопическом исследовании тканей выявлялись лишь небольшие транзиторные изменения, в то время как внутримышечное введение диклофенака приводило к развитию обширного очага некроза.

Профессор В.В. Поворознюк отметил, что Мовалис®, назначаемый в дозе 15 мг/сут, обладает способностью создавать высокие концентрации действующего вещества в синовиальной жидкости на протяжении длительного периода времени. При этом

еще в 1997 г. R.D. Rainsford и соавт. было доказано разностороннее положительное влияние Мовалиса на суставной хрящ, выразившееся в том, что мелоксикам в терапевтических концентрациях не влиял на продукцию интерлейкина-1 в культуре хондроцитов, замедлял апоптоз хондроцитов, подавлял синтез матриксных металлопротеиназ и стимулировал синтез протеогликанов гиалинового хряща. Также выступающий представил интересные данные, полученные в ходе последних клинических исследований: комбинация мелоксикама и прегабалина является эффективной в лечении нейропатической и ноцицептивной боли при ОА (S. Ohtori et al., 2013), в сравнении с использованием пироксикама назначение мелоксикама пациентам с БНЧС ассоциируется с меньшим риском желудочно-кишечных кровотечений (1,25 против 3,75%), а периферические инъекции мелоксикама (10 мг) могут рассматриваться как альтернатива опиоидным и неопиоидным анальгетикам у пациентов с БНЧС (B. Borghi и соавт., 2013). В то же время комбинированное применение метотрексата и мелоксикама на протяжении 3 мес при анкилозирующем спондилите приводило к достоверному улучшению клинических проявлений заболевания независимо от дозы метотрексата и не сопровождалось усилением его токсичности (R.L. Xie et al., 2003), а прием мелоксикама и метотрексата на протяжении 6 мес пациентами с ревматоидным артритом не вызывал повышения риска развития повреждения почек и печени.



Секретарь Украинской ассоциации по изучению боли, врач-невролог Владимир Игоревич Романенко посвятил выступление концепции смешанной БНЧС, рассматривая данный феномен с

полярных точек зрения, таких как «модный термин» или «клиническая реальность». Докладчик отметил, что в настоящее время 80% пациентов с хронической болью не обращаются к врачам за помощью, 60% таких больных занимаются самолечением, 40% – не верят в эффективность терапии, что, вероятно, связано с игнорированием врачами необходимости использования персонализированного подхода в лечении хронической боли.

В.И. Романенко уделил внимание эволюции представлений о механизмах формирования болевого ощущения, отметив такие ее этапы, как открытие воротной теории боли (R. Melzack, P. Wall, 1965) и разработка нейроматриксной концепции боли (R. Melzack, 1999). Согласно последней, болевое ощущение формируется паттерном нервных импульсов в нейронных цепях центральной нервной системы (ЦНС), а нейроматрикс представляет собой обширную сеть нейронов, образующих функциональные петли между таламусом и корой, корой и лимбической системой. Установлено, что

ОПТИМАЛЬНЫЙ БАЛАНС МЕЖДУ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И БЕЗОПАСНОСТЬЮ¹⁻⁵

КОГДА РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ ВАЖЕН

Мовалис® таблетки мелоксикам 15 мг Для перорального застосування 20 таблеток

Мовалис® 15 мг/1,5 мл розчин для ін'єкцій 5 ампул по 1,5 мл

Boehringer Ingelheim

Мовалис® таблетки мелоксикам 7,5 мг Для перорального застосування 20 таблеток

Мовалис® 15 мг/1,5 мл розчин для ін'єкцій 5 ампул по 1,5 мл

Boehringer Ingelheim

Скорочено інформація про препарат Мовалис®

Склад: діюча речовина: 15 мг мелоксикаму; 1 таблетка містить мелоксикаму 7,5 мг або 15 мг. **Важливо:** форма: Розчин для ін'єкцій: таблетка. Фармакологічний клас: Нестероїдні протизапальні та протинальгічні засоби. Код АТС: M01A.S06. **Показання:** Таблетки: Корисні при симптоматичному лікуванні остеоартрозу. Розчин для ін'єкцій: Корисні при симптоматичному лікуванні остеоартрозу та симптоматичному лікуванні остеоартрозу. **Діє:** Анальгетична, протизапальна. **Спосіб застосування:** Таблетки: 1-2 таблетки 1 раз на день після їди. Розчин для ін'єкцій: 1 раз на день після їди. **Протипоказання:** Гіперчутливість до мелоксикаму або до інших складових лікарського засобу, або до складових речовин в складовій частині, також як НПВП, остеоартроз, мелоксикам на очаг протизапальної терапії, у яких виникає сильний біль, носові поливи, ангіоневротичний набряк або кропив'янка після прийому препарату чи інших НПВП. **Протипоказання:** Для дітей віком до 18 років (для таблеток) та до 18 років (для розчину для ін'єкцій); запальні захворювання кишечника або перитоніт, пов'язані з поразкою тканин НПВП; епілепсія; остеоіти або реакційно-алергічні захворювання в анамнезі (для обох форм препарату). **Цілевий ефект:** Анальгетичний ефект, протизапальний ефект, зменшення набряку та запалення у місці ін'єкції. **Категорія вагітності:** За ризиком. **Варіанти:** Розчин для ін'єкцій: Сербія, Франція, Берлінгер Інґельгейм, Словенія, США, Італія. **Таблетки:** Сербія, Італія, Словенія, США, Франція, Берлінгер Інґельгейм. **Регістраційні посвідчення:** Розчин для ін'єкцій: UA/2683/03/01, Таблетки: UA/2683/02/01; UA/2683/02/02. **Інформація для розширення у спеціалізованих центрах:** Препарати включені до списку ліків у галузі опіоїдів, а також до розширеного списку опіоїдів, епілептиків, симулянтів та інших наркотичних засобів з медичною метою. **Підприємство:** Boehringer Ingelheim

в нисходящей модуляции болевых импульсов принимая участие опиоидная, норадренергическая и серотонинергическая системы. В то же время доказано наличие в головном мозге структур, клетки которых обеспечивают прохождение болевого импульса в ниже лежащие отделы ЦНС (клетки сенсорной коры, префронтальной моторной коры, миндалин) либо блокируют его (нейроны гиппокампа, гипоталамуса, поясной извилины, зрительного бугра).

Рассматривая проблему дорсалгий, В.И. Романенко отметил, что у 35% лиц в возрасте 25-39 лет и у 60% людей в возрасте старше 60 лет без жалоб на боли в спине при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляются дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, тогда как у 30-40% пациентов разного возраста по данным МРТ, компьютерной томографии и миелографии встречаются асимптомные грыжи межпозвоночных дисков. Это говорит об отсутствии корреляции между наличием органических изменений в позвоночнике и болями в спине. Также выступающий оставился на классификации дорсопатий, подчеркнув, что большая часть случаев БНЧС (85%) имеет неспецифический характер и связана с мышечно-тоническим и миофасциальным болевыми синдромами, а также артропатиями фасеточного сустава и подвздошно-крестцового сочленения. Докладчик рассмотрел различные типы боли (ноцицептивный, нейропатический и дисфункциональный), отметил, что в ходе собственного наблюдения, в которое вошли пациенты 22-75 лет с БНЧС на фоне остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника, деформирующего спондилеза, спондилоартроза, грыжи или протрузии диска, присутствие нейропатического компонента боли в той или иной степени было обнаружено во всех группах больных.

Основными задачами терапии острой БНЧС являются быстрое уменьшение ее выраженности, снижение интенсивности тревоги и возвращение пациента к повседневной двигательной активности. Для этого применяются ряд немедикаментозных методов воздействия, а также широкий спектр фармакологических средств, центральное место среди которых занимают НПВП. Среди обилия доступных в настоящее время НПВП наиболее предпочтительным для лечения пациентов с БНЧС может считаться мелоксикам, отличающийся умеренной селективностью в отношении подавления активности циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2), благодаря чему достигается высокая противовоспалительная и противоболевая эффективность оригинального препарата Мовалис® при минимальном риске развития гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений НПВП-терапии.

Отдельное внимание В.И. Романенко уделил хронической БНЧС, формирующейся у 10-20% пациентов, подчеркнув, что хронические болевые синдромы могут рассматриваться в качестве заболевания ЦНС, поскольку результаты клинических исследований подтверждают вовлечение структур головного мозга в патологический процесс при переходе боли в хроническую форму. В частности, при хронической радикулопатии регистрируется атрофия нейронов префронтальной коры и таламуса. Эти особенности диктуют необходимость применения мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с хронической БНЧС, предусматривающего наряду с медикаментозной коррекцией физическую, психологическую и социальную реабилитацию больных. Среди фармакологических препаратов в этих случаях чаще всего назначаются Мовалис®, миорелаксанты и антидепрессанты. Убедительное подтверждение эффективности Мовалиса в лечении хронических рецидивирующих болей

в спине было получено в ходе исследования с участием 767 пациентов, проведенного В.В. Алексеевым (2002). Согласно его результатам, ступенчатая терапия Мовалисом в данной когорте больных способствовала значительному уменьшению выраженности функциональных нарушений, а также болей, возникающих в покое и при движении. Помимо этого, спустя 2 года у пациентов с радикулопатией, принимавших Мовалис®, отмечалось уменьшение количества и длительности обострений заболевания, а также выраженности болевого синдрома.



Руководитель лаборатории морфологии соединительной ткани ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. М.И. Ситенко НАМН Украины» (г. Харьков), доктор биологических наук, профессор

Нинель Васильевна Дедух коснулась проблемы применения НПВП и прогрессирования ОА, отметив, что локальными ключевыми звеньями в патогенезе ОА являются повреждение хондроцитов и изменения в матрике суставного хряща, синовит и разрушение субхондральной кости. Факторы, усугубляющие нарушения в суставном хряще, обусловлены негативным воздействием НПВП, повышенной массы тела, гормонального дисбаланса, неблагоприятной экологической обстановки, наследственной и приобретенной патологии гемостаза, образа жизни, генетических факторов.

Профессор Н.В. Дедух подчеркнула, что современный НПВП должен соответствовать определенным требованиям: обладать минимумом побочных эффектов, достаточным анальгезирующим действием, хондропротекторной активностью или отсутствием влияния на состояние суставного хряща, способствовать уменьшению выраженности синовиального воспаления, нормализовать метаболизм костной ткани и проявлять иммуномодулирующие свойства. Рассматривая отдельные средства из группы НПВП, выступающая указала на то, что ряд экспертов в качестве препарата первой линии для лечения умеренно выраженной боли при ОА рекомендуют использовать парацетамол. При этом за период с 1998 по 2003 год в США парацетамол послужил причиной 275 случаев острой печеночной недостаточности, в результате которой 74 больных (27%) скончались, 23 (8%) пациентам была проведена пересадка печени. В то же время исследование LINK, в котором изучалась эффективность индометацина (25 мг 3 р/сут), спустя 3 года было приостановлено в связи с обнаружением у пациентов катастрофических нарушений в структуре суставного хряща коленного сустава, сформировавшихся в результате воздействия данного НПВП. Диклофенак также реализовал негативное влияние на суставной хрящ, что выразилось в уменьшении ширины суставной щели (J.C. Buckland-Wright et al., 1995). Многочисленные исследования продемонстрировали, что АСК, ибупрофен, индометацин и напроксен оказывают ингибирующее действие на синтез гликозаминогликанов (ГАГ) в матрике и вызывают гибель клеток, что приводит к формированию ОА. В свою очередь, подобное негативное влияние лишены кетопрофен и мелоксикам. В целом негативное воздействие НПВП на сустав сводится к усугублению рентгенологических проявлений ОА, снижению ширины суставной щели, повышению нагрузки на сустав, замедлению пролиферации хондроцитов, нарушению биосинтеза компонентов матрикса — коллагена и протеогликанов.

Выступающая подчеркнула, что высокая эффективность, оптимальный профиль безопасности и положительное влияние на суставной хрящ препарата Мовалис® позволяют рекомендовать его в качестве средства выбора среди НПВП для лечения пациентов с ОА. Убедительным доказательством эффективности Мовалиса служат результаты исследования IMPROVE, согласно которым у пациентов с ОА мелоксикам превосходил другие НПВП по показателю успешности терапии (66,8 против 45% соответственно). В свою очередь, исследования in vitro с использованием хрящевой ткани человека показали, что у пациентов с умеренным и тяжелым ОА мелоксикам не нарушает метаболизм суставного хряща, а также оказывает положительное влияние на синтез гликозаминогликанов. Кроме того, терапия Мовалисом на протяжении 1,5 лет продемонстрировала сопоставимое с влиянием хондропротекторов действие на суставной хрящ, что подтверждалось динамикой изменения ширины суставной щели. Показано, что Мовалис® снижает интенсивность апоптоза хондроцитов (C. Ding, 2002), обладает способностью накапливаться в синовиальной жидкости (S. Noble et al., 1996), а также уменьшает темпы продукции металлопротеиназ и простагландина E2 (ПГЕ2), играющих важнейшую роль в развитии воспалительного процесса в суставе. В то же время мелоксикам уменьшает негативное действие оксида азота на суставной хрящ, заключающееся в стимулировании биосинтеза ЦОГ-2 и апоптоза хондроцитов, нарушении продукции и организации макромолекул матрикса, усилении выработки металлопротеиназ, ПГЕ2, свободных радикалов, интенсификации катаболических процессов. Дополнительным преимуществом Мовалиса является то, что этот препарат не оказывает влияния на риск кровотечений, а также позволяет снизить кровопотерю (на 17,1%) при проведении ортопедических операций (эндопротезирование тазобедренного сустава). Завершая выступление, профессор Н.В. Дедух отметила, что Мовалис® отличается от других НПВП высоким профилем безопасности действия, обладает хондропротекторными свойствами, не нарушает минеральную плотность кости и способствует улучшению качества жизни пациентов с ОА, что позволяет рассматривать его как оптимальное средство в лечении данной категории больных.



Взгляд фармаколога на аспекты безопасности применения НПВП обсуждался в докладе «НПВП в XXI веке: что нового?», представленном заведующей кафедрой клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктора медицинских наук, профессора **Анны Владимировны Зайченко**. По ее словам, эффективное купирование болевых синдромов различной этиологии по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Появление на фармацевтическом рынке первого представителя НПВП (АСК) положило начало новой эре в противоболевой терапии. На сегодня НПВП занимают лидирующие позиции по объемам продаж среди обезболивающих средств в глобальном масштабе: на их долю приходится 35% всех анальгетиков. При этом анализ рынка НПВП препаратов в Украине показывает, что чаще всего украинцы покупают неселективные НПВП с невысокой противовоспалительной активностью, но выраженным

аналгетическим действием, зачастую являющиеся генерическими копиями оригинальных молекул. Подавляющее большинство продаваемых НПВП в нашей стране отличаются доступной стоимостью и в то же время обладают высоким потенциалом токсичности. Зачастую они входят в состав опасных в отношении риска развития побочных эффектов лекарственных комбинаций.

Несмотря на то что механизм действия НПВП изучен достаточно хорошо, в последнее время появляется все больше сообщений о том, что эти лекарственные средства могут оказаться эффективными в лечении более широкого круга заболеваний — болезни Альцгеймера (индометацин, коксибы), колоректального рака (АСК), аденоматозного полипоза кишечника (сулиндак), поликистоза легких (ибупрофен), боли в горле (флурбипрофен), а также в купировании боли у онкологических пациентов, лечении осложненной химиотерапии и профилактике метастазирования. В то же время частота побочных эффектов, сопутствующих НПВП-терапии, по-прежнему остается высокой. Так, по данным отечественных исследований, в 2010 г. НПВП вошли в тройку лидеров по числу летальных исходов, вызванных их побочными эффектами. Как известно, в основе механизма действия всех НПВП лежит ингибирование фермента ЦОГ, имеющего несколько изоформ, — ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3. ЦОГ-1, конститутивная форма этого фермента, присутствует в нормальных тканях во всех органах и тканях; ЦОГ-2 является индуцибельной, играющей ключевую роль в патогенезе воспаления; ЦОГ-3 — разновидность ЦОГ, присутствующая в ЦНС и участвующая в реализации пирогенной реакции. В соответствии со способностью подавлять активность определенных изоформ ЦОГ НПВП делятся на препараты, обладающие выраженной (АСК) либо умеренной (диклофенак, ибупрофен) селективностью в отношении ЦОГ-1, выраженной (целекоксиб, эторикоксиб, рофекоксиб) или умеренной (мелоксикам, нимесулид) селективностью к ЦОГ-2, а также выраженной селективностью к ЦОГ-3 (парацетамол). При этом рост селективности НПВП к ЦОГ-1 ассоциируется с повышением гастроинтестинальной токсичности, а к ЦОГ-2 — кардиотоксичности.

Профессор А.В. Зайченко проанализировала преимущества оригинальных препаратов, в частности использование в их производстве высококачественных субстанций, стабильность физико-химических свойств действующего вещества, эффективность и безопасность, подтвержденные в ходе клинических исследований, подчеркнув, что применение генериков может приводить к нежелательным последствиям — необходимости назначения высоких доз препарата, росту частоты побочных эффектов, а также к дополнительным затратам, связанным с лечением основного заболевания и коррекцией нарушений, развившихся в процессе такой терапии.

Рассматривая оригинальные НПВП, выступающая уделила особое внимание препарату Мовалис®, отличающемуся высокой анальгетической и противовоспалительной эффективностью, а также благоприятным профилем безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. По словам профессора А.В. Зайченко, эффективность, сочетающаяся с минимальным риском развития побочных реакций, наличие таблетированной и инъекционной лекарственных форм, минимальная кратность введения и возможность длительного применения мелоксикама позволяют рекомендовать оригинальный препарат Мовалис® в качестве средства выбора в лечении острых и хронических болевых синдромов, сопутствующих широкому спектру ревматологических заболеваний.

Подготовил **Антон Пройдак**

