

Р.М. Балабанова, О.Н. Егорова

# Мелоксикам — препарат выбора при лечении остеоартроза

**Высокая распространенность и прогрессирующее течение остеоартроза (ОА) ставят его в ряд наиболее значимых хронических заболеваний. Накопление хронических больных в обществе отрицательно влияет на трудовой, экономический потенциал, существенно повышая общественные и индивидуальные расходы на лечение таких пациентов [1].**

Согласно эпидемиологическим данным в РФ насчитывается более 14 млн больных с ОА крупных суставов нижних конечностей. При этом риск утраты трудоспособности при ОА практически так же велик, как при сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно у лиц старшей возрастной группы.

В патологический процесс при ОА вовлечены гиалиновый хрящ, субхондральная кость, синовия, связочный аппарат, мышцы, сухожилия. Имеются данные о том, что первичность воспаления происходит в параартикулярных тканях — области энтезов, что наводит на мысль о реактивном начале болезни, и лишь при ее хронизации вовлекаются внутрисуставные ткани с деструкцией хряща, субхондральной кости и последующим образованием остеофитоза, нарушением конгруэнтности суставов.

Основным клиническим проявлением ОА является боль, носящая поликомпонентный характер, обусловленный воспалением, биомеханическими и психосоциальными нарушениями.

По данным артроскопии, признаки синовита при ОА выявляют в 58-78% случаев в различных отделах коленного сустава. МРТ выявляет воспалительные признаки в мягких тканях, хряще и костных структурах у 81% больных [2].

В патогенезе ОА, помимо биомеханических и возрастных изменений, влияющих на деградацию хряща, важная роль отводится воспалению и дисрегуляции цитокинового каскада, которая способствует нарушению баланса между анаболическими и катаболическими процессами. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлена роль провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  в патологии хряща, а также оксида азота и деградирующих матрикс хряща энзимов — металлопротеиназ [3-6].

Следует принимать во внимание, что при старении происходят изменения в структуре и функционировании жизненно важных органов и тканей: уменьшается масса печени, замедляется кровообращение, снижается фильтрационная и экскреторная функции почек, повышается масса тела за счет подкожно-жировой клетчатки при снижении мышечной массы. Вышеизложенное свидетельствует о необходимости выбора препаратов, не только эффективных для лечения ОА, но и совместимых с другими лекарственными средствами. Особое внимание следует уделять их безопасности.

Европейская антиревматическая лига разработала рекомендации по лечению различных локализаций ОА — коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей, основанные на доказательной медицине [7-9].

В последних руководствах (2008) по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов 93% членов экспертной комиссии высказались в поддержку необходимости использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в комплексной терапии этого заболевания.

НПВП — препараты первого ряда симптоматического лечения ОА.

Основной механизм действия НПВП связан с их способностью ингибировать циклооксигеназу и особенно ЦОГ-2, участвующую в образовании провоспалительных альгогенов — простагландинов [10, 11].

Нельзя не принимать во внимание достаточное частое развитие различных побочных эффектов у больных, принимающих НПВП, что связано с ингибированием ЦОГ-1. Эта проблема стала особенно актуальной в последние годы в связи с увеличением продолжительности жизни населения планеты. Лица старших возрастных групп с диагнозом ОА, у которых риск НПВП-индуцированных побочных эффектов наиболее высок, принимают эти препараты примерно в 4 раза чаще, чем молодые. Высокая токсичность НПВП у лиц пожилого возраста связана с сопутствующими заболеваниями и приемом лекарственных средств, увеличивающих риск побочных эффектов НПВП. Согласно существующим рекомендациям больным с риском развития таких явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) должны назначаться неселективные НПВП совместно с гастропротекторами (блокаторами протонной помпы) или селективные НПВП. Пациентам с высоким риском развития кардиоваскулярных побочных эффектов рекомендуется параллельно назначать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Необходимо также учитывать, что пожилые больные нередко принимают и другие лекарственные средства для лечения сопутствующих заболеваний, которые далеко не всегда совместимы с приемом НПВП. Все это требует вдумчивого подхода врача к назначению больному ОА того или иного НПВП. Важно учитывать, что некоторые НПВП способны оказывать отрицательное влияние на метаболизм хряща (например, индометацин), возможно, способствуя дальнейшему прогрессированию ОА, особенно в пожилом возрасте.

Таким образом, применение классических НПВП, подавляющих выработку как провоспалительных, так и физиологических простагландинов сопряжено с повышенным риском возникновения НПВП-гастропатий, появлением и нарастанием артериальной гипертензии и ряда других неблагоприятных реакций, что необходимо учитывать при назначении этих препаратов пожилым пациентам [12].

Для большей безопасности терапии у больных ОА, особенно пожилого возраста, рекомендуется применять специфические ингибиторы ЦОГ-2. Все большую популярность завоевывает первый представитель новых селективных НПВП мелоксикам [13]. Мелоксикам относится к группе производных эноликовой кислоты, как и пироксикам, но отличается от последнего небольшим изменением структуры. Мелоксикам преимущественно (избирательно) подавляет ЦОГ-2 и лишь в больших дозах — физиологическую ЦОГ-1, с ингибированием которой связаны НПВП-гастропатия, ухудшение почечного

кровотока и др. Мелоксикам в организме не вступает во взаимодействие с другими медикаментами, включая цитостатики, сердечные гликозиды, диуретики и другие, что имеет большое значение для рациональной терапии больных с сопутствующими заболеваниями, особенно в пожилом возрасте [14].

Одна из первых работ по изучению эффективности и переносимости мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут в сравнении с золотым стандартом НПВП диклофенаком (100 мг/сут) проведена в двойном слепом 4-недельном исследовании MELISSA (423 больных ОА), в котором приняли участие 27 стран, в том числе Россия [15].

Результаты исследования показали, что новый селективный в отношении ЦОГ-2 препарат по анальгетическому эффекту, улучшению состояния пациентов не уступал диклофенаку, но превосходил его по переносимости. В российской группе больных, получивших мелоксикам, побочных реакций было в 3 раза меньше, чем при приеме диклофенака (табл.) [16].

Общая частота	Мелоксикам (n=44)	Диклофенак (n=45)
Побочные реакции	6,82	22,22
ЖКТ	4,55	13,33
Подъем артериального давления	0	2,22
Нарушение вкуса	2,27	0
Головная боль	0	2,22
Повышение АСТ/АЛТ	0	4,44
Повышение креатинина и мочевины	0	2,22

К настоящему времени получен большой экспериментальный и клинический материал, показавший, что мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут (однократно) высокоэффективен при ОА.

Сравнительное рандомизированное исследование эффективности мелоксикама в дозе 7,5 мг и 15 мг и таких неселективных НПВП, как диклофенак натрия (100 мг) и пироксикам (20 мг), показало сопоставимый терапевтический эффект и существенно меньшую частоту побочных реакций. Отмена препарата из-за низкой эффективности во всех трех группах не превышала 1,7% [16].

Большое внимание уделяется эффективности и переносимости лечения больными ОА, поскольку именно эти пациенты страдают также различными внутренними болезнями, что осложняет прием НПВП. Сравнительное 6-месячное исследование мелоксикама (7,5 мг) и диклофенака ретард (100 мг) проведено у 335 больных ОА с болью и припухлостью коленных суставов и болью в тазобедренных суставах. Сравнимое клиническое улучшение наблюдалось в обеих группах, а побочные эффекты — у 11,6 и 14% соответственно [17].

Важные исследования переносимости мелоксикама были проведены у больных с ревматическими заболеваниями старших возрастных групп с сопутствующим поражением почек. Так, 4-недельное исследование больных с ревматическими заболеваниями (средний возраст 70 лет) и умеренными почечными

нарушениями (клиренс креатинина 25-60 мл/мин) показало, что прием мелоксикама в дозе 15 мг не сопровождается значительными изменениями клиренса креатинина и повышением креатинина, мочевины и калия в сыворотке крови. При этом побочные эффекты в виде нарушений ЖКТ отмечены у 5% пациентов. В этой группе больных также не было отмечено аккумуляции мелоксикама [18].

Обращают на себя внимание данные длительного (18 мес) лечения мелоксикамом в дозе 15 мг 357 больных РА. Положительный эффект в виде уменьшения боли в суставах при движении, ночных суставных болей, утренней скованности отмечен у подавляющего большинства больных. Отменить препарат из-за отсутствия эффекта пришлось у 10,9% больных и у 13,2% из-за побочных ЖКТ-реакций, однако пептическая язва развилась только у 1% пациентов [19]. Аналогичные результаты были получены при сравнительной оценке пироксикама и мелоксикама [20].

Представленные данные, а также результаты других многочисленных исследований свидетельствуют о том, что мелоксикам является препаратом первого ряда у пациентов с ОА, особенно старшей возрастной группы, благодаря особенностям его фармакокинетики, удобству применения (однократный прием), хорошей переносимости и совместимости с другими лекарственными средствами.

Эффективность НПВП в симптоматическом лечении ОА доказана в многочисленных исследованиях. Что же касается их влияния на развитие ОА, то их роль недостаточно изучена и данные по влиянию на хрящ нередко указывают на отрицательное воздействие, в частности это касается индометацина [21].

Особый интерес вызывает вопрос о влиянии мелоксикама на прогрессирование ОА.

Эффект НПВП, в том числе целекоксиба, мелоксикама и диклофенака, на функцию простагландина E<sub>2</sub>, экспрессию ЦОГ-2, уровень нитритов, наличие ММП-1 и ММП-13, активацию ядерного фактора каппа-В изучали на стимулированных синовиоцитах и хондроцитах больных ОА. Исследование показало, что НПВП значительно снижают уровень ММП-1 в обоих типах клеток, а ММП-13 — в хондроцитах, что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния на течение ОА. Эти препараты влияли позитивно на уровень простагландина E<sub>2</sub> и снижали экспрессию ЦОГ-2 [22]. Сходные результаты в отношении ПГЕ<sub>2</sub> отмечены [10] в культуре человеческих хондроцитов, что предотвращало хондролитизис и нарушение синтеза протеогликанов и коллагена II типа.

Позитивный эффект мелоксикама в отношении супрессии деструктивных энзимов ММП-2 и ММП-9 на ранних стадиях ОА отметили и другие исследователи [23]. Они изучали культуру ткани суставного хряща, мениска и синовии, взятых при артроскопии. Оказалось, что мелоксикам, как и метилпреднизолон, способен подавлять секрецию ММП-2 во всех тканевых культурах и ММП-9 в синовии, а также снижать секрецию урокиназного типа ПА.

Мелоксикам підвищує синтез матричних компонентів хряща, предупреждає апоптоз хондроцитів [24]. В процесі деградації хряща при ОА ведуча роль відводиться ІЛ-1, який способен знижувати активність тканевого інгібітора металопротеїнази (ТИМП). Мелоксикам інгібував активність колагенази, індукційованої ІЛ-1, але не впливав на активність ТИМП і його біосинтез [25].

Мелоксикам в терапевтичних дозах не збільшує синтез ІЛ-1 в культурі хондроцитів і не викликає інгібувальне дієння на утворення протеогліканів [26-29].

Хондропротективне дієння мелоксикама підтверджено і в клінічних дослідженнях [30]. Автори вивчали з допомогою інструментальних методів (артроскопії, сонографії, МРТ) стан хряща у 80 хворих гонартрозом, лікуваних мелоксикамом, хондроїтином сульфатом і глюкозаміном сульфатом в період 18 міс. К кінець дослідження звуження суглобової щіли  $\geq 0,5$  мм в медіальному відділі досліджуваного суглоба відмічено у 5% хворих, отримувалих глюкозаміном сульфатом, і у 20% лікуваних мелоксикамом або хондроїтином сульфатом. У 80% хворих, отримувалих мелоксикамом, не відмічено звуження суглобової щіли. У них же не отримано достовірних відмінностей в товщині суглобового хряща. На початковій стадії ОА мелоксикам мав здатність зупинити вираженість хондропатії (за даними МРТ). Автори роблять висновок, що мелоксикам, як і глюкозамін і хондроїтин сульфат, має не тільки симптоматичний ефект, але і здатний уповільнювати прогресування ОА колінного суглоба.

Представлені літературні дані свідчать про те, що з усіх НПВП мелоксикам можна вважати препаратом вибору для лікування ОА.

#### Література

1. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдеc Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-прак. ревматология, – 2008, № 4. – С. 4-13.
2. Song I.H., Burmester G.R., Backhouse M. et al. Knee osteoarthritis. Efficacy of a new method of contrast-enhanced musculoskeletal ultrasonography in detection of synovitis in patients with knee osteoarthritis in comparison with magnetic resonance imaging. Ann. rheum. dis., 2008, 1 (67). – P. 19-25.
3. Goldring M.B., Berenbaum F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide. Clin. Orthop., 2004, P. 37-46.
4. Goldring M.B., Otero M., Tsuchimochi K. et al. Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism. Ann. rheum. Dis., 2008, 67, suppl. III. – P. 75-82.
5. Kobayashi M., Sjurei G.R., Mousa A. et al. Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritis cartilage. Arth. Rheum., 2005, 52. – P. 128-35.
6. Bondeson J., Wainwright S.D., Lauder S. et al. The role of synovial macrophages and macrophage produced cytokines in driving aggrecanases matrix metalloproteinases and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. Arthritis. Res. Ther., 2006, 8. – P. 187.
7. 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 ESCISIT. Ann. Rheum. Dis., 2003, 62. – P. 1145-55.
8. Zhand W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the ESCISIT. Ann. Rheum. Dis., 2005, 64. – P. 669-81.
9. Zhand W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence – based recommendations of hand osteoarthritis: a report of a task force of the ESCISIT. Ann. Rheum. Dis., 2009, 8. – P. 8-17.
10. Biaco F., Guitian R., Moreno I. et al. NSAIDs effect on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocytes. Arth. Rheum., 1997, 40. – P. 88.
11. Reginster J.Y., Pelletier J.P., Martel-Pellecher J., Henrotin Y. Osteoarthritis. Clinical and experimental aspects. 1999. – P. 370-387.
12. Wolfe M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity on non-steroidal anti-inflammatory drugs. N. Engl. J. Med., 1999, 24. – P. 1888-1899.
13. Boutsen Y., Esselinckx W. Novel nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acta Gastroenterol. Belg., 1999, 62 (4): 421-424.
14. Насонов Е.Л. Современное учение о селективных ингибиторах ЦОГ-2: новые аспекты применения мелоксикама (Мовалиса). Научн.-прак. ревматол. – 2001, 1. С. 58-62.

15. 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. – P. 937-945.
16. Цветкова Е.С. Мовалис в терапии остеоартроза. Научно-прак. Ревматология. – 2001, 1. – С. 67-71.
17. Hosie J., Distel M., Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double-blind comparison with diclofenac sodium. Br. J. Rheumatol., 1996; 35 (1): 39-43.
18. Bevis P.J., Bird H.A., Lapham G. An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatic disease and mild renal impairment. Br. J. Rheumatol., 1996; 35 (1): 56-60.
19. Girawan D., Abdurachman S.A., Djumhana A. et al. Comparison of endoscopic gastric mucosa features after administration of piroxicam to meloxicam and their correlation with dyspepsia symptoms in elderly patient with knee osteoarthritis. Acta. Med. Indones., 2004, 36 (4): 202-206.
20. Singh G., Gagnier P., Hwang E et al. Osteoarthritis patients treated with meloxicam have a higher treatment satisfaction compared with other NSAIDs: results from

- the IMPROVE trial, a multi-center, randomized parallel-group, open label study of 1309 patients in a managed care setting. Ann. Rheum. Dis., 2002, 61, suppl 1, P. 421.
21. Books P.M. Potter S.R., Buchaman W. NSAID and osteoarthritis – help or hindrance? J. Rheumatol., 1982, 9. – P. 3-5.
22. Alvarez-Soria M.A., Herrero-Beaumont G., Sanchez-Pernaute O. et al. Diacerein has a weak effect on the catabolic pathway of human osteoarthritis synovial fibroblast-comparison to its effects on osteoarthritic chondrocytes. Rheumatology (Oxford), 2008, 47 (5). P. 627-33.
23. Chu S.C., Yang S.F., Lue K.H. et al. Naproxen, meloxicam and methylprednisolone inhibit urokinase plasminogen activator and inhibitor and gelatinases expression during the early stage of osteoarthritis. Clin Chim Acta., 2008, 387 (1-2). – P. 90-6.
24. Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? Inflammation. 2002 Jun; 26 (3): 139-42.
25. Sadowski T., Steinmeyer J. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and dexamethasone on the activity and expression of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 by bovine articular chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage. 2001 Jul; 9 (5): 407-15.
26. Rainsford K.D. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal antiinflam-

- matory drugs (NSAIDs). Am J Med. 1999 Dec 13; 107 (6 A): 27S-35S.
27. Rainsford K.D., Jing C., Smith F.C. Effects of meloxicam, compared with other NSAIDs on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandin E2 and production of interleukin-1, 6, 8 in human and porcine explants in organ culture. J. Pharm. Pharmacol., 1997, 49. – P. 991-8.
28. Rainsford K.D., Skerry T.M., Chindemi P. et al. Effects of the NSAIDs meloxicam and indometacin on cartilage proteoglycan synthesis and joint responses to calcium pyrophosphate crystals in dogs. Veterin. Research Comm., 1999, 23. – P. 101-13.
29. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. Br J Pharmacol. 2000 Dec; 131 (7): 1413-21.
30. Иониченко Н.Г. Цветкова Е.С., Карусинов П.С. и соавт. Влияние современной терапии на прогрессирование остеоартроза коленных суставов. Научно-прак. ревматология, 2005, 3. – С. 31.

«Русский медицинский журнал», т. 17, № 7, 2009 г.



## КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ



# ШВИДКО ВПЕВНЕНО НАДІЙНО



**Boehringer Ingelheim**

Представництво компанії Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмБХ енд Ко КГ: 01054, Київ, вул. Тургенєвська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05  
 Реєстраційні посвідчення: UA/2683/03/01, UA/2683/02/02, UA/2683/02/01.