

- Mateus M.P., Cruz C.M., Alves de Matos A.C. et al. Prevalence and characterisation of uric gout disease in a rheumatology outpatient's clinic. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 328.
- Taylor W. Management of hypertension and dyslipidaemia in patients presenting with hyperuricaemia. *Clin med* 2002; 80(2): 77–8.
- Blanco F.J., Guitian R., Moreno J. et al. Effect of anti-inflammatory drugs on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocytes *J Rheumatol* 1999; 26: 1366–73.
- Mitchell J.A., Lucas R., Vojnovic I. et al. Stronger inhibition by nonsteroid anti-inflammatory drugs of cyclooxygenase-1 in endothelial cells than platelets offers an explanation for increased risk of thrombotic events. *FASEB J* 2006; 20: 2468–75.
- Langman M.J., Weil J., Wainwright P. et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1302.
- Pritchard G., Lyons D., Webster J. Do trandolapril and indomethacin influence renal function and renal functional reserve in hypertensive patients? *Brit J Clin Pharmacology* 1997; 44(2): 145–9.
- Breyer M.D., Breyer R.M. Prostaglandin E receptors and the kidney. *Amer J Physiology* 2000; 279(1): 12–23.
- Quilley J., Bell-Quilley C.P., McGiff J.C. Eicosanoids and hypertension. *Hypertension*. Ed. J. H. Laragh, B.M. Brenner. N.Y.: Raven Press, 1995; 1: 963–82.
- Smit-van Oosten A., Boonstra A.H., Navis G. et al. Reduced cyclooxygenase involvement in renal vascular endothelial function. *Nephron Physiol* 2005; 100: 21–30.
- Fries S., Grosser T. The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 445–51.
- Егоров И.В., Цурко В.В. Сустановной синдром в ревматологии: современная патогенетическая концепция и обоснование терапевтического применения нимесулида. *Фарматека* 2008; 8: 37–41.
- Rainsford K.D. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1161–70.
- Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесила при подагрическом артрите. *Тер арх* 2003; 5: 60–4.
- Gatcia Rodrigues L.I., Patrignani P. The ever growing story of cyclooxygenase inhibition. *Lancet* 2006; 368: 1745–7.
- Nilsson S.E., Takkinen S., Tryding N. et al. Arterial hypertension and purine metabolic disorder. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 111–24.
- Sandler D.P., Burr F.R., Weinberg C.R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1991; 115: 165–72.
- Avanzini F., Palumbo G., Alli C. et al. Effects of low dose aspirin on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2000; 13: 611–6.
- Johnson A.C., Nguyen T.V., Day R.O. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289–300.
- Dahlof B., Sever P., Poulter N.R. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии (исследование ЭТНА). *Consilium medicum* 2005; 7: 25–7.
- Khan S. Nimesulide and adverse drug reactions: Time for a database. *J Postgrad Med* 2008; 54: 242–6.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Применение диклофенака и целебрекса у пациентов с артериальной гипертензией, остеоартрозом и болями в нижней части спины на фоне гипотензивной терапии аккупро или норваском (исследование ДОЦЕНТ). *Серд недостаточность* 2005; 204–8.
- Aw T.J., Haas S.J., Liew D. et al. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490–96.

## Перспективы применения современного противовоспалительного препарата мелоксикам (Амелотекс) в клинической практике

М.С. Елисеев

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

*Представлены данные об эффективности, безопасности, переносимости, основных механизмах действия, перспективах применения в клинической практике мелоксикама — современного селективного в отношении циклооксигеназы 2 нестероидного противовоспалительного препарата. Показаны преимущества инъекционной формы мелоксикама, характеризующейся быстрым и продолжительным анальгетическим действием.*

**PROSPECTS FOR CLINICAL APPLICATION OF THE CURRENT ANTI-INFLAMMATORY DRUG MELOXICAM (AMELOTEX)**

M.S. Eliseyev

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The paper presents data on the effectiveness, safety, tolerance, major mechanisms of action, and prospects for clinically using meloxicam, a current selective nonsteroidal anti-inflammatory drug, against cyclooxygenase-2. It describes the advantages of meloxicam for injections, which begins acting promptly and shows an adequate long analgesic effect.*

Лекарственные средства, обладающие анальгетическим эффектом, используются практически во всех областях медицины. Ведущую роль в лечении боли при ревматических заболеваниях играют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). По данным M.R. Griffin, их вынуждены принимать около 40% пожи-

лых людей (старше 65 лет), причем 6% — практически постоянно [1], а общая стоимость ежегодно назначаемых в Англии НПВП в последние годы составляет примерно 200 млн фунтов стерлингов [2].

По современным представлениям, основной противовоспалительный и анальгетический эффект НПВП связан с

подавлением активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), в результате чего снижается образование из арахидоновой кислоты простагландинов, обладающих провоспалительными свойствами.

Как оказалось, противовоспалительное действие НПВП определяется преимущественно нарастающим и необратимым подавлением активности изофермента ЦОГ — ЦОГ 2, тогда как побочные эффекты этих препаратов ассоциируются в основном с быстрым, независимым от времени обратимым угнетением другого изофермента — ЦОГ 1, контролирующего синтез простагландинов, обладающих цитопротективными свойствами, и тромбоксанзависимую агрегацию тромбоцитов [3–7].

В настоящее время синтезированы и используются в клинической практике десятки НПВП, различающихся как по химической структуре, так и по выраженности анальгетического и противовоспалительного действия, частоте, тяжести и спектру побочных эффектов. Естественно, что наиболее перспективным является использование селективных в отношении ЦОГ 2 препаратов, обладающих хорошим клиническим эффектом при минимальной частоте и выраженности нежелательных явлений [8]. Так, непрерывный рост продаж НПВП в последние годы происходит именно за счет увеличения использования препаратов с преимущественной ингибцией ЦОГ 2 [9].

К таким препаратам относится мелоксикам — производное эноликовой кислоты. Мелоксикам характеризуется высокой белковосвязывающей способностью (99,5%) и биодоступностью при пероральном приеме (89%) и внутримышечном введении (100%) [10, 11]. Содержание препарата в очаге воспаления достаточно велико и возрастает параллельно выраженности воспалительного процесса, достигая в синовиальной жидкости 58% его сывороточной концентрации [12]. Эффективная концентрация препарата в плазме достигается в несколько раз быстрее при применении инъекционной формы и становится максимальной уже в течение первого часа после внутримышечного введения. Причем период полужизни (20–24 ч) мелоксикама почти не отличается у пероральной и инъекционной форм, обуславливая практически одинаковую продолжительность устойчивого эффекта [13], что позволяет назначать препарат однократно в течение суток независимо от метода введения. Другие НПВП (пироксикам, теносикам), которые также рекомендуется принимать 1 раз в сутки, в отличие от мелоксикама имеют значительно более длительный период полужизни.

Фармакокинетика мелоксикама у пожилых больных практически не изменяется, поэтому коррекция дозы не требуется [14]. Нет необходимости в коррекции дозы и схемы применения мелоксикама и у больных с умеренно выраженной почечной недостаточностью и сниженной функцией печени, так как фармакокинетика препарата и риск развития побочных эффектов при клиренсе креатинина до 20–40 мл/мин и наличии печеночной недостаточности существенно не меняются [15].

Особенно хорошо эффективность и переносимость мелоксикама изучены у больных остеоартрозом (ОА) и ревматоидным артритом (РА). В середине 1990-х годов было проведено два наиболее крупных международных исследования препарата: MELISSA (Meloxicam Large-Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies). В первом исследовании участвовало около 9000 больных ОА, половина из которых в течение 28 дней принимала мелоксикам по 7,5 мг/сут, вторая половина — дик-

лофенак натрия по 100 мг/сут. При схожей клинической эффективности частота любых нежелательных эффектов у больных, принимавших мелоксикам, оказалась достоверно меньшей, прежде всего, благодаря тому, что частота неблагоприятных событий, связанных с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), у них была в 1,5 раза ниже. Больных, принимавших мелоксикам, госпитализировали в связи с серьезными гастроэнтерологическими побочными эффектами в 3,6 раза реже; у меньшего числа из них по сравнению с принимавшими диклофенак отмечалось повышение уровня печеночных ферментов и креатинина. Были вынуждены прервать лечение из-за развития неблагоприятных событий в 1,5 раза больше больных, принимавших диклофенак [16]. В исследовании SELECT (8656 больных) сравнивали эффективность и безопасность при ОА 4-недельного курса лечения мелоксикамом в дозе 7,5 мг/сут и пироксикамом в дозе 20 мг/сут. Эффективность в отношении показателей, отражающих интенсивность боли, была сопоставимой, но число побочных эффектов со стороны ЖКТ при приеме пироксикама составило 15%, мелоксикама — лишь 10%, а частота тяжелых гастроэнтерологических поражений при приеме пироксикама была в 2,3 раза большей [17].

Недавно опубликованы данные метаанализа 16 крупных исследований, в которых применяли мелоксикам у больных РА и ОА. Сравнительная суммарная эффективность мелоксикама, оцененная больными, не отличалась от таковой при приеме других НПВП (диклофенак, напроксен, пироксикам и набуметон) при РА и ОА, а частота развития неблагоприятных событий, связанных с применением мелоксикама, оказалась намного меньшей [18].

Сравнение эффективности мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут и диклофенака в дозе 100 мг/сут, назначаемых в течение 14 дней при болях в нижней части спины, также продемонстрировало лучшую, по мнению пациентов, переносимость мелоксикама при схожей эффективности [19].

Имеются хорошие перспективы применения мелоксикама, особенно парентеральных его форм, при оперативных вмешательствах. Однократное применение 15 мг/сут мелоксикама *per rectum* после гистерэктомии приводило по сравнению с плацебо к снижению боли по ВАШ в покое на 46%, при движении на 29% и при кашле на 23% [20].

К сожалению, возможности безопасного применения большинства НПВП, в том числе мелоксикама, в детском возрасте пока не изучены, и список рекомендуемых детям препаратов с противовоспалительным эффектом весьма скуден. Поэтому могут представлять клинический интерес любые данные, посвященные применению НПВП у детей. N. Ruperto и соавт. сравнивали эффективность мелоксикама (суточная доза 0,125 и 0,25 мг/кг) и напроксена (суточная доза 10 мг/кг) у детей с ювенильным идиопатическим артритом. Через год приема препаратов достоверное снижение активности заболевания по ACR 30 достигнуто у 77% больных, принимавших мелоксикам в низкой дозе (0,125 мг/кг), и у 76% детей, которым назначали высокую дозу (0,25 мг/кг); среди больных, получавших напроксен, этот показатель составил 74%. Авторы констатировали хорошую, полностью сопоставимую переносимость препаратов, однако частота любых неблагоприятных событий, развившихся за год наблюдения, при применении мелоксикама была меньше, чем при использовании напроксена (на 11% для низкой дозы и на 5% — для высокой) [21].

В отличие от некоторых высокоселективных НПВП риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при применении мелоксикама не возрастает. Так, есть данные, что

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

частота тромбозов при приеме мелоксикама ниже, чем при приеме плацебо, и не зависит от дозы препарата [22]. Возможно, это объясняется тем, что по ингибции секреции тромбоксана мелоксикам во много раз превосходит рофекоксиб и сопоставим с неселективными НПВП [23].

Доказана возможность безопасного назначения мелоксикама у больных с аллергическими реакциями на применявшиеся ранее НПВП. 51 больному с аллергической реакцией на другие НПВП назначали мелоксикам в дозе 15 мг/сут. При этом у 96% больных, в том числе у страдающих бронхиальной астмой, аллергических проявлений не было [24].

В последние годы широко обсуждается возможность применения НПВП у больных с онкологическими заболеваниями. В опытах *in vitro* и *in vivo* было показано, что применение мелоксикама приводит к ингибции роста клеток карциномы кишечника благодаря снижению экспрессии ЦОГ 2 и синтеза простагландина E<sub>2</sub> в опухолевых клетках. Так, применение высоких доз мелоксикама при интраперитонеальном введении у крыс с остеосаркомой способствовало уменьшению опухолевой массы, объема опухоли и метастазирования [25].

Представляют интерес сравнительные исследования эффективности таблетированной и инъекционной форм мелоксикама. Например, при РА обе формы препарата продемонстрировали существенное снижение боли, но внутримышечное введение мелоксикама, помимо большей скорости развития анальгезии, характеризовалось достоверно более существенным уменьшением продолжительности у-

ренней скованности и большей суммарной эффективностью [26]. Более быстрое наступление анальгетического эффекта и достижение максимального стихания боли при использовании внутримышечной формы препарата констатируются также при ОА, болях в нижней части спины [27]. По данным исследования, проведенного в Институте ревматологии РАМН, уже в течение первого часа после внутримышечной инъекции мелоксикама у больных РА и ОА достигаются выраженное снижение боли в покое и при движении, регрессирование признаков воспаления в суставах [28].

Недавно в РФ был зарегистрирован препарат Амелотекс (мелоксикам), разработанный ЗАО Фармфирма «Со-текс» и представляющий собой инъекционную форму мелоксикама. Сравнительное изучение Амелотекса и эталонного инъекционного препарата мелоксикама показало их полную биоидентичность, отсутствие различий в динамике интегральных показателей, отражающих функциональное состояние основных систем организма (исследовали гистологические изменения органов и тканей, гематологические и биохимические показатели).

Выбор препарата для лечения боли должен основываться на современных знаниях его свойств, механизма действия, показаний к применению, токсических эффектов. Появление высокоэффективных и одновременно максимально безопасных препаратов, к которым, без сомнения, относится мелоксикам, — реальная возможность существенно облегчить задачу врача при выборе оптимальной терапии.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Griffin M.R. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998; 104: 23–9.
- Prescription Pricing Authority. Analgesics and NSAIDs prescribing. PACT centre pages. URL: <http://www.ppa.org.uk/news/pact-042002.htm>. Accessed 31 January 2004.
- Masferrer J.L., Seibert K., Zweifel B.S. et al. Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3917–21.
- Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-Сити, 1996; 60–72.
- Flower R. The roles of COX-1 and COX-2: implications for NSAID development. *Curr Opin Rheum* 1996; 9(suppl. 1): 9–13.
- Needleman P., Isakson P.C. The discovery and function of COX-2. *J Rheum* 1997; 24(suppl. 4): 6–8.
- Vane G.R., Bakchle Y.S., Bolting R.M. Cyclooxygenase 1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 97–120.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М., 2000; 143.
- Chen Y.-F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008; 12(11).
- Tü rck D., Busch U., Heinzel G. et al. Effect of food on the pharmacokinetics of meloxicam after oral administration. *Clin Drug Invest* 1995; 9: 270–6.
- Tü rck D., Busch U., Heinzel G. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 22–34.
- Lapicque 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.
- Schmid J., Busch U., Heinzel G. et al. Local tissue tolerability of meloxicam, a new NSAID: indication for parenteral, dermal and mucosal administration. *Br J Rheumatol* 1996; 35(suppl. 1): 44–50.
- Meineke I., Tü rck D. Population pharmacokinetic analysis of meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 32–8.
- Busch U., Heinzel G., Naarjes H. et al. Pharmacokinetics of meloxicam in patients with liver insufficiency associated with liver cirrhosis. *Rheum in Europe* 1995; 24(suppl. 3): 177(C123).
- 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* 1998; 37: 937–45.
- Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 946–51.
- Chen Y.-F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008; 12(11).
- Valat J.P., Accardo S., Reginster J.Y. et al. A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. *Inflamm Res* 2001; 50(1): 30–4.
- Thompson J.P., Sharpe P., Kiani S. et al. Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2000; 84: 151–4.
- Ruperto N., Nishina I., Pachanov E. et al. A Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Two Doses of Meloxicam Compared With Naproxen in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthr Rheum* 2005; 52(2): 563–72.
- Degner F., Lanes S., van Ryn J. et al. Pharmacological and clinical profile of meloxicam. In: Therapeutic robes of Selective COX2 inhibitors Ed. Vane J.R. and Bating R.M. 2001; 23: 498–523.
- Del Tacca M., Colucci R., Fornai M. et al. Efficacy and Tolerability of Meloxicam, a COX-2 Preferential Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug. *Clin Drug Invest* 2002; 22(12): 799–818.
- Prieto A., De Barrio M., Martin E. Nabumetone and Meloxicam Well Tolerated in NSAID-Intolerant Subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(4): 960–64.
- Naruse T., Nishida Y., Hosono K. et al. Meloxicam inhibits osteosarcoma growth, invasiveness and metastasis by COX-2-dependent and independent routes. *Carcinogenesis* 2006; 27(3): 584–92.
- Combe B., Velicitat P., Garzon N. et al. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res* 2001; 50(suppl. 1): 10–6.
- Euller-Ziegler L., Velicitat P., Bluhmki E. et al. Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflamm Res* 2001; 50(suppl. 1): 5–9.
- Цветкова Е.С. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мовалисом (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях. *Тер арх* 2004; 76(12): 78–80.