

Мелоксикам в ревматологической практике: история применения в терапии боли

Алексеева Л.И., Коваленко П.С.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для лечения болевого синдрома при острых и хронических заболеваниях разного генеза, сопровождающихся болью и воспалением. Однако использование НПВП отчасти ограничивается вызываемыми ими нежелательными реакциями (НР), поэтому в последние годы большое внимание уделяется проблеме безопасности НПВП и разработке рекомендаций по их использованию. Терапия НПВП требует от врача знания не только механизма их действия, но и возможных НР, а также факторов их риска и путей коррекции. Подчеркивается, что НПВП следует назначать с учетом возможного риска осложнений со стороны различных органов и тканей. В обзоре рассматриваются проблемы желудочно-кишечной, почечной и кардиобезопасности НПВП, в частности такого широко применяемого препарата, как мелоксикам. Мелоксикам не уступает по эффективности неселективным НПВП, а благодаря преимущественному ингибированию циклооксигеназы 2 обладает еще и лучшим профилем безопасности: при его приеме реже встречаются желудочно-кишечные осложнения и отмечается невысокий риск сердечно-сосудистых нарушений, представленный главным образом сосудистым компонентом, что делает возможным осторожное использование его у больных с наличием кардиоваскулярного риска. Результаты многочисленных исследований показывают, что мелоксикам обладает хорошим соотношением эффективности и безопасности, заметным анальгетическим и противовоспалительным эффектом, что делает его препаратом выбора при лечении широкого круга ревматических болезней, острых и хронических заболеваний суставов и позвоночника. Отмечено, что необходимы дальнейшие клинические исследования безопасности мелоксикама для уточнения отдельных механизмов его кардиотоксичности.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; терапия боли и воспаления; безопасность; осложнения; мелоксикам.

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; alekseeva@irramn.ru

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Коваленко ПС. Мелоксикам в ревматологической практике: история применения в терапии боли. Современная ревматология. 2016;10(2):50–55.

Meloxicam in rheumatology practice: The history of its use in the therapy of pain

Alekseeva L.I., Kovalenko P.S.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used to treat pain syndrome in acute and chronic diseases of various genesis, which are accompanied by pain and inflammation. However, the use of NSAIDs is partially limited by their adverse reactions (ARs), so great attention has been recently given to the safety of NSAIDs and to the elaboration of guidelines for their administration. Therapy with NSAIDs requires that a physician should be aware of not only the mechanism of their action, but also the possible ARs, as well as their risk factors and ways of correction. It is emphasized that NSAIDs should be prescribed in terms of the possible risk of complications in different organs and tissues. The review considers the gastrointestinal, renal, and cardiac safety of NSAIDs, such as the extensively used drug meloxicam in particular. Meloxicam is as effective as nonselective NSAIDs, but due to the primary inhibition of cyclooxygenase-2, it has also a better safety profile: when it is used, there are rare gastrointestinal complications and a low cardiovascular risk that is chiefly represented by a vascular component, which makes possible to use it with caution in patients at cardiovascular risk. The results of numerous investigations show that meloxicam has a good efficacy/safety ratio and noticeable analgesic and anti-inflammatory effects, which makes it the drug of choice for the treatment of a wide range of rheumatic diseases and acute and chronic diseases of the joint and spinal column. It is pointed out that there is a need for further clinical trials of the safety of meloxicam to specify individual mechanisms of its cardiotoxicity.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; therapy for pain and inflammation; safety; complications; meloxicam.

Contact: Lyudmila Ivanovna Alekseeva; alekseeva@irramn.ru

For reference: Alekseeva LI, Kovalenko PS. Meloxicam in rheumatology practice: The history of its use in the therapy of pain. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(2):50–55.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-50-55>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для лечения болевого синдрома при большом круге заболеваний, в том числе острых и хронических, самого разного генеза (зубная боль, боль при поражении суставов, позвоночника, головная боль, по-

слеоперационная боль и т. д.). НПВП незаменимы при заболеваниях костно-мышечной системы, сопровождающихся воспалением и болью: при ревматоидном артрите (РА), остеоартрозе (ОА), спондилоартрите (СпА), боли в спине и др. Однако использование НПВП отчасти ограничивается

вызываемыми ими нежелательными реакциями (НР), поэтому в последние годы основное внимание привлечено к проблеме безопасности НПВП и разработке рекомендаций по их использованию.

В европейских и американских рекомендациях по лечению РА НПВП рассматриваются как симптоматическое средство при боли и воспалении. Однако относительно недавно стало известно, что хроническое воспаление при РА является важным фактором риска развития атеросклероза и сердечной недостаточности и повышает риск сердечно-сосудистых катастроф и смертности от них [1, 2]. Поэтому терапия НПВП требует от врача знания не только механизма их действия, но и возможных НР, а также факторов их риска и путей коррекции.

В европейских и американских рекомендациях, касающихся терапии ОА, подчеркивается, что НПВП следует назначать с учетом возможного риска осложнений со стороны различных органов и тканей. Известно несколько десятков НПВП, близких по химическим и фармакологическим свойствам. НПВП — слабые органические кислоты, хорошо адсорбируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), практически полностью связываются с альбумином, продолжительность их полужизни колеблется в широких пределах. Само название «нестероидные противовоспалительные препараты» подразумевает наличие у них противовоспалительного эффекта, который ассоциируется в первую очередь с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты на пути превращения ее в простагландин (ПГ), простаглицалин и тромбоксан (Тх). Открытие двух изоформ ЦОГ (ЦОГ1 и ЦОГ2), играющих разную роль в регуляции синтеза ПГ, привело к новому пониманию механизма действия НПВП. ЦОГ1 присутствует в большинстве тканей, регулирует физиологические эффекты ПГ и относится к «конститутивным» ферментам. ЦОГ2 в норме не обнаруживается в большинстве тканей, но экспрессируется преимущественно в местах тканевого повреждения. Показано, что противовоспалительная активность НПВП связана с ингибированием ЦОГ2. Возможно, данный феномен оказывает влияние и на центральные механизмы формирования боли (центральную сенситизацию), поскольку в этом случае тоже имеется гиперпродукция ПГ [3].

Большинство НПВП оказывают ингибирующее действие и на ЦОГ1, чем и объясняется, по-видимому, природа основных НР этих препаратов в отношении ЖКТ, почек, сердечно-сосудистой системы (развитие артериальной гипертензии, отеков, нарушение агрегации тромбоцитов).

Безопасность в отношении ЖКТ является серьезной проблемой при применении НПВП. НПВП-гастропатия — связанное с НПВП повреждение слизистой оболочки, сопровождающееся развитием эрозий, язв и угрожающих жизни осложнений (кровотечение, перфорация язв и др.). Язвенное поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки встречается приблизительно у 20% больных, принимающих НПВП, а у 40% из них развиваются серьезные осложнения, которые более чем у 60% больных не проявляются клинически, а у 50% отсутствует корреляция между повреждением слизистой оболочки ЖКТ, определяемым эндоскопически, и клиническими симптомами поражения [4].

В 90-х гг. прошлого столетия была создана группа НПВП, которые в терапевтических дозах преимущественно

(мелоксикам, нимесулид, ацеклофенак) или селективно (коксибы) подавляют экспрессию ЦОГ2. Сравнительные исследования с традиционными, неселективными НПВП (н-НПВП) подтвердили, что эти препараты обладают равным с н-НПВП анальгетическим эффектом и меньшей токсичностью в отношении ЖКТ [5].

Хорошо известный полуселективный ингибитор ЦОГ2 мелоксикам¹ появился в середине 90-х гг. прошлого века, за это время более чем в 200 исследованиях доказана его эффективность при многих воспалительных и дегенеративных заболеваниях суставов и позвоночника: РА, СпА, ОА, дорсалгиях. Эти исследования показали, что мелоксикам не уступает по эффективности н-НПВП, а благодаря преимущественному ингибированию ЦОГ2 обладает еще и лучшим профилем безопасности, в частности при его приеме реже встречаются ЖКТ-осложнения [6–9].

В крупномасштабном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности и безопасности мелоксикама (MELISSA) участвовали более 9000 пациентов с ОА, половина из которых получала в течение 28 дней мелоксикам 7,5 мг/сут, другая половина — диклофенак 100 мг/сут [10]. Клиническая эффективность обоих препаратов была сходной, но частота любых НР со стороны ЖКТ в группе мелоксикама оказалась в 1,5 раза ниже, а госпитализаций в связи с серьезными ЖКТ-осложнениями — в 3,6 раза ниже.

В другом аналогичном по дизайну исследовании SELECT [11] оценивали эффективность и безопасность мелоксикама и пироксикама при ОА. В этом исследовании участвовали более 8500 пациентов. Дизайн исследования был такой же, как в исследовании MELISSA: на протяжении 28 дней пациенты одной группы получали мелоксикам 7,5 мг/сут, а пациенты второй группы — пироксикам 20 мг/сут. Было показано, что в отношении болевого синдрома эффективность препаратов была сопоставимой, однако частота НР со стороны ЖКТ при приеме мелоксикама составила 10%, в то время как при приеме пироксикама — 15%. Кроме того, частота серьезных НР (тяжелые поражения ЖКТ) на фоне лечения пироксикамом была в 2,3 раза выше.

Эффективность мелоксикама была подтверждена при РА, СпА и боли в спине.

Оценка безопасности мелоксикама при основных ревматических заболеваниях, представлена в метаанализе, проведенном P. Schoenfeld [12]. Этот метаанализ включал данные 10 исследований, в которых было установлено, что мелоксикам имел ряд преимуществ перед н-НПВП (диклофенак, пироксикам и напроксен): меньшее число осложнений со стороны ЖКТ (снижение риска на 36%); меньшая частота отмен препарата из-за осложнений со стороны ЖКТ (снижение риска на 41%) и меньшая частота развития диспепсии (снижение риска на 27%).

В другом метаанализе, в котором оценивались эффективность и безопасность мелоксикама при терапии болевого синдрома, вызванного ОА и РА [13], также отмечена его равная эффективность с н-НПВП, при этом на фоне приема мелоксикама частота осложнений со стороны ЖКТ оказалась почти на 70% ниже, а клинически значимые ЖКТ-события (перфорации и язвы желудка, кровотечения) наблюдались в 2 раза реже.

¹Оригинальный препарат — Мовалис®, ООО «Берингер Ингельхайм», Германия.

В последнее время большое внимание уделяется проблемам кардиобезопасности НПВП, хотя механизмы развития этих эффектов остаются во многом неясными. Роль ПГ в гомеостазе сложна и многогранна и включает в себя взаимодействие многих тканей и протаноидов. Эндотелиальные клетки продуцируют ПГ₂, который обладает антитромботическими и вазодилатирующими свойствами. ЦОГ2 находится в эндотелиальных клетках, и ей принадлежит главная роль в локальном превращении арахидоновой кислоты в ПГН₂. В то же время через ЦОГ1 опосредуется синтез тромбоцитами ТхА₂, индуктора адгезии и агрегации тромбоцитов. В норме эти процессы сбалансированы, однако нарушение этого равновесия приводит к изменению гомеостаза, поэтому обсуждаются вопросы степени или выраженности ЦОГ-селективности, которая может отчасти объяснить разный риск кардиотоксичности у разных НПВП. Далее стало понятно, что и н-НПВП тоже вызывают НР со стороны сердечно-сосудистой системы. Позднее было установлено, что при сочетанном назначении НПВП с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК) происходит уменьшение риска кардиотоксичности [14].

В 2013 г. Американское агентство по контролю за продуктами питания и лекарствами (The US Food and Drug Administration, FDA) рекомендовало добавить в инструкцию по применению НПВП предупреждение о риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [15]. В 2015 г. FDA инициировало создание новых правил применения НПВП с акцентом на НР со стороны сердечно-сосудистой системы, причем в этих правилах указано, что риск увеличивается не только при длительном их применении, но и в первые дни приема, поэтому необходим мониторинг состояния пациента с первых дней назначения НПВП [16]. В 2013 г. Комитет по лекарственным средствам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMEA) заключил, что коксибы [17] противопоказаны пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) или перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и должны использоваться с осторожностью у пациентов с факторами риска ИБС [18].

В то же время результаты многих эпидемиологических исследований свидетельствовали о том, что риск ССО различается у разных НПВП [19] и его нельзя объяснить только селективностью в отношении ЦОГ2, скорее имеют место некоторые иные фармакологические или фармакокинетические механизмы, нуждающиеся в дальнейшем изучении. Например, в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) показано, что кардиоваскулярный риск диклофенака равен таковому при лечении селективными ингибиторами ЦОГ2, а напроксен, по-видимому, не обладает влиянием на сердечно-сосудистую систему [19].

Дальнейшие плацебоконтролируемые исследования тоже показали, что прием коксибов ассоциировался с повышенным риском артериальных тромбозов [20, 21]. Вскоре после появления результатов этих исследований вышел метаанализ, включавший исследования применения коксибов по сравнению с плацебо (ПЛ) или н-НПВП. Этот метаанализ показал, что некоторые н-НПВП тоже способны вызывать такие НР, как артериальные тромбозы [22]. Подобные результаты были получены и в нерандомизированных наблюдательных исследованиях НПВП [23, 24].

Основывая выбор препарата на оценке риска и пользы у конкретного больного, можно минимизировать или предупредить развитие НР при лечении НПВП.

По данным многих исследований, мелоксикам обладает относительно лучшим общим профилем безопасности по сравнению с другими НПВП [25, 26]. В недавнем обзоре [27], включающем 19 исследований, оценен риск ССО и поражения почек на фоне приема мелоксикама по сравнению с ПЛ или другими НПВП (рофекоксиб, целекоксиб, диклофенак, этодолак, ибупрофен, напроксен и индометацин). В результате показано, что прием мелоксикама и напроксена более 90 дней не ассоциировался с повышением риска кардиальных осложнений, в то время как прием диклофенака увеличивал такой риск (табл. 1). Применение мелоксикама (отношение шансов — ОШ 0,58; 95% доверительный интервал — ДИ 0,43–0,79), ибупрофена (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,11–1,95), напроксена (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,66–1,48) и диклофенака (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,59–0,98) не приводило к повышению риска летальных исходов.

Таблица 1. *Повышенный риск ССО и поражения почек, ассоциированный с приемом НПВП, по данным 19 исследований (ОШ; 95% ДИ); адаптировано из [27]*

Препарат сравнения	РКИ и когортные исследования		Исследования «случай-контроль»		карди- альный	Повышенный риск		
	число исследо- ваний	число пациентов (случаев/ в целом)	число исследо- ваний	число пациентов (случай/ контроль)		сосудис- тый	почечный	совокуп- ный
Мелоксикам	9	261/123,009	10	928/8,746	1,13 (0,98–1,32) n=5	1,35 (1,18–1,55) n=7	0,99 (0,72–1,35) n=7	1,14 (1,04–1,25) n=19
Целекоксиб	5	549/112,701	5	657/5,680	1,33 (1,00–1,77) n=2	1,20 (1,01–1,43) n=4	1,31 (1,12–1,52) n=4	1,27 (1,14–1,41) n=10
Ибупрофен	2	89/17,816	8	2,634/23,102	1,03 (0,95–1,11) n=2	1,50 (1,36–1,65) n=5	1,00 (0,93–1,08) n=3	1,10 (1,05–1,15) n=10
Напроксен	2	63/15,452	12	1,766/22,267	1,10 (0,98–1,23) n=4	1,68 (1,44–1,97) n=5	1,13 (1,04–1,22) n=5	1,18 (1,11–1,25) n=14
Диклофенак	6	37/6,892	11	4,134/19,842	1,34 (1,24–1,44) n=5	1,67 (1,56–1,78) n=6	1,42 (1,24–1,61) n=6	1,47 (1,40–1,53) n=17

Примечание. Здесь и в табл. 2: n — число публикаций, удовлетворяющих критериям включения в анализ и использованных для расчета ОШ.

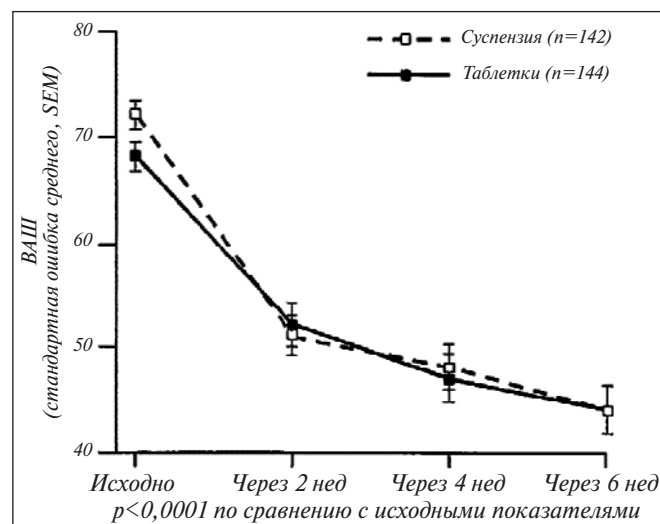
Оценка влияния дозы препарата выявила, что прием мелоксикама как в низких, так и в высоких дозах не ассоциировался с повышением ССО и риска поражения почек (табл. 2). Совокупный риск ССО ибупрофена и напроксена оставался неизменным на фоне приема низких доз этих препаратов, но существенно повышался при применении высоких доз. Риск при приеме диклофенака возрастал при увеличении дозы препарата.

При анализе влияния типа препарата сравнения на риск развития ССО оказалось, что выбор в качестве препарата сравнения ПЛ или других НПВП оказывал значительное влияние на расчет ССО и риск развития осложнений со стороны почек (см. табл. 2). Для мелоксикама величина ОШ не повышалась в исследованиях с использованием как ПЛ, так и других НПВП в качестве препаратов сравнения.

Тем не менее прием мелоксикама в течение 90 дней и более сопровождался некоторыми совокупными сердечно-сосудистыми и почечными рисками [28]. Однако в настоящем обзоре впервые показано, что прием мелоксикама ассоциируется главным образом с сосудистым риском при отсутствии значимого влияния на функцию сердца и почек.

Прием низких доз АСК позволяет снизить сосудистый риск некоторых НПВП [29], при этом частота ИМ и инсульта у пациентов, принимающих НПВП, уменьшается приблизительно на четверть [30]. Однако некоторые НПВП (ибупрофен, индометацин, напроксен), замещая АСК на рецепторах тромбоцитов, уменьшают ее кардиопротективные свойства. Такое взаимодействие не свойственно мелоксикаму [31].

В приведенном систематическом обзоре подчеркиваются не только выраженная гетерогенность сердечно-сосудистого и почечного риска при использовании разных НПВП, но и различия НР в отношении разных органов. Так, прием напроксена ассоциируется с повышением сосудистого и почечного риска, но при этом препарат не обладает значительным кардиотоксическим эффектом [32], в то же время рофекоксиб оказывает негативное действие на сердечно-сосудистую систему и функцию почек. Прием мелоксикама не сопровождается кардиальным и почечным риском, что может быть обусловлено его ограниченным рас-



Уменьшение боли при приеме мелоксикама в форме суспензии и таблеток

Таблица 2. Влияние дозы препарата, характера заболевания, приема АСК и типа препарата сравнения (плацебо или другой НПВП) на соотношение совокупных рисков (ОШ* с 95% ДИ)

Препарат	Доза*		Заболевание		Прием АСК		Тип препарата сравнения	
	низкая	высокая	коррекция	без коррекции	коррекция	без коррекции	не принимали ^б	другие НПВП ^с
Мелоксикам	1,15 (0,98–1,35) n=4	1,11 (0,98–1,25) n=6	0,94 (0,81–1,08) n=4	1,34 (1,18–1,52) n=7	1,16 (1,05–1,27) n=8	1,19 (0,70–2,05) n=6	0,99 (0,87–1,13) n=7	0,99 (0,61–1,62) n=5
Рофекоксиб	1,63 (1,33–2,00) n=2	6,63 (4,10–10,72) n=2	1,37 (1,18–1,60) n=1	1,46 (1,26–1,70) n=2	1,82 (1,49–2,22) n=3	1,41 (1,25–1,58) n=2	1,52 (1,35–1,72) n=3	1,50 (1,27–1,76) n=2
Целекоксиб	1,34 (1,08–1,67) n=2	1,86 (1,27–2,73) n=3	1,23 (1,03–1,47) n=1	1,24 (1,06–1,45) n=4	1,26 (1,13–1,41) n=5	1,52 (1,09–2,12) n=3	1,31 (1,14–1,50) n=3	1,67 (1,26–2,21) n=3
Ибупрофен	1,03 (0,92–1,17) n=2	1,72 (1,14–2,61) n=2	0,98 (0,92–1,03) n=4	1,41 (1,30–1,54) n=4	1,08 (1,03–1,13) n=7	1,34 (0,94–1,91) n=3	0,98 (0,93–1,04) n=6	1,69 (1,35–2,11) n=1
Напроксен	0,90 (0,88–0,93) n=3	1,44 (1,07–1,93) n=4	1,09 (1,02–1,17) n=4	1,35 (1,18–1,54) n=5	1,18 (1,11–1,25) n=8	1,40 (0,89–2,20) n=3	1,11 (1,04–1,18) n=7	1,30 (1,00–1,69) n=1
Диклофенак	1,17 (1,08–1,26) n=3	1,8 (1,56–2,16) n=5	1,21 (1,13–1,30) n=4	1,56 (1,47–1,66) n=7	1,46 (1,40–1,53) n=7	2,09 (1,69–2,58) n=4	1,29 (1,21–1,38) n=6	1,07 (0,75–1,52) n=3
Этодолак	Нет данных n=0	Нет данных n=0	1,07 (0,95–1,21) n=1	1,57 (0,76–3,25) n=1	1,07 (0,95–1,21) n=1	Нет данных n=0	1,08 (0,96–1,21) n=2	Нет данных n=0
Индометацин	1,28 (1,14–1,44) n=2	1,27 (1,13–1,43) n=2	1,36 (1,15–1,60) n=1	1,54 (1,32–1,81) n=3	1,33 (1,17–1,51) n=3	0,38 (0,04–3,32) n=1	1,37 (1,17–1,60) n=2	2,15 (1,66–2,78) n=1

Примечание. * — мелоксикам 7,5 мг против 15 мг; рофекоксиб <25 мг против >25 мг; целекоксиб 200 мг против 400 мг; ибупрофен ≤1200 мг против 1200–2400 мг; напроксен 750 мг против ≥1000 мг; диклофенак 1 мг против 150–300 мг; индометацин 75 мг против 100–200 мг; ^б — все исследования «случай-контроль»; ^с — все РКИ и когортные исследования.

пределением в почках, продемонстрированным в экспериментах на животных [33].

Недавно показано, что мелоксикам способствует восстановлению активности миокардиальных ферментов после воздействия доксорубина у мышей [34]. Это свидетельствует об отсутствии у мелоксикама повышенного кардиального риска.

Оценка кардиотоксичности НПВП чрезвычайно трудна, поскольку на нее могут влиять как клиническая характеристика пациента, так и самой болезни (спектр заболеваний необычайно широк — от различных артритов до онкологических процессов). Так, существуют доказательства повышения кардиоваскулярной смертности у пациентов с РА, более чем у половины больных ОА наблюдается артериальная гипертензия, поэтому даже самые небольшие изменения в простагландиновом каскаде могут усилить уже имеющийся кардиоваскулярный риск.

Таким образом, прием мелоксикама ассоциируется с небольшим риском со стороны сердечно-сосудистой системы, представленным главным образом сосудистым компонентом, что делает возможным осторожное использование его у больных с наличием кардиоваскулярного риска [35]. Вместе с тем необходимы дальнейшие клинические исследования безопасности мелоксикама для уточнения отдельных механизмов его кардиотоксичности.

В настоящее время мелоксикам представлен в нескольких формах: таблетированная, суспензия, внутримышечная. При приеме внутрь мелоксикам характеризуется хорошей абсорбцией из ЖКТ, биодоступность достигает 90%. Максимальная концентрация в плазме крови после приема 15 мг мелоксикама достигается через 5–6 ч, средний период полувыведения составляет 13–25 ч. Мелоксикам легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает 40–50% от уровня в плазме уже через 1 ч после однократного перорального приема. При внутримышечном введении максимальная концентрация мелоксикама в плазме наблюдается уже через 1,5 ч, и как минимум в течение 5–6 ч его концентрация остается стабильной. Наличие инъекционной формы препарата позволяет использовать принцип ступенчатой терапии при различных болевых синдромах в ревматологии и неврологии. В первые

3 дня осуществляется внутримышечное введение мелоксикама, затем 10–20 дней — прием per os. Исследования, проведенные в России, подтвердили эффективность ступенчатой терапии при ОА, боли в спине, в том числе связанной с ОА и остеопорозом [36–38].

Полагают, что некоторые НПВП препятствуют развитию так называемой болевой памяти и их длительный прием (не менее 3 нед) при остром болевом синдроме предотвращает дальнейшие обострения болевого синдрома, что было успешно подтверждено на примере мелоксикама [39].

Менее известная в России форма мелоксикама — суспензия — оценивалась в сравнении с таблетированной формой мелоксикама и ПЛ при ОА коленных и тазобедренных суставов в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 286 пациентов [40]. Результаты исследования показали равную эффективность и переносимость обеих форм препарата (см. рисунок). Эффективность терапии была оценена как «хорошая» или «удовлетворительная» у 76% пациентов, принимавших суспензию, и у 74% пациентов, принимавших таблетки. Переносимость была оценена как «хорошая»/«удовлетворительная» у подавляющего числа больных (89% при приеме суспензии и 90% — таблеток).

Некоторые преимущества суспензии заключаются, во-первых, в более быстрой абсорбции, благодаря чему обезболивающий эффект наступает уже через 30 мин, а во-вторых, в удобстве глотания при наличии такой проблемы, а также у пожилых пациентов и детей (применяется начиная с 2 лет). Эта форма НПВП используется у детей с ювенильным РА для быстрого купирования болевого синдрома [41].

Мелоксикам зарегистрирован практически во всех развитых странах мира, его принимают более 30 млн пациентов. В нашей стране мелоксикам используется уже более 10 лет и зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат. Результаты многочисленных исследований показывают, что мелоксикам обладает хорошим соотношением эффективности и безопасности, заметным анальгетическим и противовоспалительным эффектом, что делает его препаратом выбора при лечении широкого круга ревматических болезней, острых и хронических заболеваний суставов и позвоночника.

ЛИТЕРАТУРА

- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1303-7.
- Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham heart study. *Circulation*. 2003 Mar 25;107(11):1486-91.
- Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: ПАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain 9 practical guide for physicians]. Moscow: RAMS; 2012. 512 p.]
- Peura DA. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal symptoms and ulcer complications. *Am J Med*. 2004 Sep 6;117 Suppl 5A:63S-71S.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):665-74.
- DeTacca M, Colucci R, Fornati M, Blandizzi C. Efficacy and tolerability of Meloxicam: nonsteroidal antiinflammatory drug - selective inhibitor of a cyclo-oxygenase-2. *Clin Drug Invest*. 2002;22(12):799-818.
- Bosch H, Sigmund R, Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. *Curr Med Res Opin*. 1997;14(1):29-38.
- Furst D., Kolba K., Fleischmann R. et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol*. 2002 Mar;29(3):436-46.
- Dougados M, Gueguen A, Nakache J, et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Mar;38(3):235-44.
- Kawkey 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 Sep;37(9):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 Sep;37(9):946-51.
12. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999 Dec 13;107(6A):48S-54S.
13. Chen YF, 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 Technol Assess*. 2008 Apr;12(11):1-278, iii.
14. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, et al. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Sep;4(5):605-21. doi: 10.1586/ecp.11.36.
15. US Food and Drug Administration. Analysis and recommendations for agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/>
16. US Food and Drug Administration. FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>
17. European Medicines Agency. Press release: European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAIDs. 24/10/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/12/WC500017362.pdf
18. European Medicines Agency. Press release: European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors. 27/06/2005. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/01/WC500059088.pdf
19. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006 Oct 4;296(13):1633-44. Epub 2006 Sep 12.
20. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1092-102. Epub 2005 Feb 15.
21. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1071-80. Epub 2005 Feb 15.
22. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006 Jun 3;332(7553):1302-8.
23. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098. Epub 2011 Sep 27.
24. Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 11;52(20):1628-36. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.041.
25. Jick SS. The risk of gastrointestinal bleed, myocardial infarction, and newly diagnosed hypertension in users of meloxicam, diclofenac, naproxen, and piroxicam. *Pharmacotherapy*. 2000 Jul;20(7):741-4.
26. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004 Jul 15;117(2):100-6.
27. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
28. Salvo F, Antoniazzi S, Duong M, et al. Cardiovascular events associated with the long-term use of NSAIDs: a review of randomized controlled trials and observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 May;13(5):573-85. doi: 10.1517/14740338.2014.907792. Epub 2014 Apr 3.
29. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther*. 2010 Apr;32(4):667-77. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.04.009.
30. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, et al. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Sep;4(5):605-21. doi: 10.1586/ecp.11.36.
31. Van Ryn J, Kink-Eiband M, Kuritsch I, et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004 Jul;44(7):777-84.
32. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
33. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Nov;8(6):669-81. doi: 10.1517/14740330903311023.
34. Hassan MH, El-Beshbishy HA, Aly H, et al. Modulatory effects of meloxicam on cardiotoxicity and antitumor activity of doxorubicin in mice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014 Sep;74(3):559-69. doi: 10.1007/s00280-014-2544-3. Epub 2014 Jul 23.
35. Perry LA, Mosler C, Atkins A. Cardiovascular Risk Associated With NSAIDs and COX-2 Inhibitors. *US Pharmacist*. 2014;39(3):35-8.
36. Combe B, Velicitat P, Garson N, et al. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res*. 2001 Mar;50 Suppl 1:S10-6.
37. Цветкова ЕС, Панасюк ЕЮ, Рубцов ОВ. Новые возможности применения моваписа при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2003;41(4):68-70. [Tsvetkova ES, Panasyuk EYu, Rubtsov OV. New possibilities of movalis administration in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(4):68-70. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1337>
38. Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Торопцова НВ, Никитинская ОА. Современная терапия боли в нижней части спины у больных, страдающих остеоартрозом и остеопорозом. *Consilium Medicum*. 2007;9(8):121-4. [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Toroptsova NV, Nikitinskaya OA. Modern therapy of pain in the lower back in patients with osteoarthritis and osteoporosis. *Consilium Medicum*. 2007;9(8):121-4. (In Russ.)].
39. Алексеев ВВ, Алексеев АВ. Боль в спине при остеоартрозе: ранние и отдаленные результаты лечения мелоксикамом. *Consilium medicum*. 2007;9(2):28-32. [Alekseev VV, Alekseev AV. Back pain in osteoarthritis: early and late results of treatment with meloxicam. *Consilium medicum*. 2007;9(2):28-32. (In Russ.)].
40. Hanft G, Tü rck D, Scheuerer S, Sigmund R. Meloxicam oral suspension: a treatment alternative to solid meloxicam formulations. *Inflamm Res*. 2001;50 Suppl 1:S35-7.
41. Foeldvari I, Burgos-Vargas R, Thon A, Tü rck D. High response rate in the phase I/II study of meloxicam in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 May;29(5):1079-83.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.