

Терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность

Чичасова Н.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Представлен обзор литературы, посвященной лечению хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. При артрологических заболеваниях боль чаще всего носит хронический характер и имеет различный генез, в основном воспалительный, а также механический, сосудистый, нейрогенный, психосоматический, что требует непрерывной, подчас многолетней, терапии для улучшения качества жизни пациентов. Требования к длительной медикаментозной терапии, способной уменьшить выраженность воспаления и боли, определяются выраженностью анальгетического и противовоспалительного эффекта и безопасностью лекарственных средств. Преимущественно пожилой возраст, наличие коморбидных заболеваний и необходимость сопутствующего лечения осложняют проведение противовоспалительной и анальгетической терапии у таких пациентов. Показано, что представитель класса селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 мелоксикам не уступает по эффективности классическим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), но гораздо лучше переносится, в том числе и пациентами пожилого возраста. Приведены сведения об эффективности и безопасности мелоксикама по данным как научных исследований, так и реальной клинической практики. Показаны более высокая безопасность мелоксикама при равной его эффективности с неселективными НПВП, низкая частота желудочно-кишечных осложнений, сопоставимая с таковой цекококсиба, отсутствие кардиотоксичности. Представлены данные клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующие об отсутствии у мелоксикама негативного влияния на хрящ.

Ключевые слова: ревматические заболевания; терапия; эффективность; безопасность; мелоксикам.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedraRheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность. Современная ревматология. 2015;9(2):83–90.

Therapy for locomotor apparatus diseases: Efficiency and safety

Chichasova N.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048

The paper reviews the literature on the treatment of chronic diseases of the locomotor apparatus. In arthrological diseases, pain is most commonly chronic and has a different genesis, mainly inflammatory, as well as mechanical, vascular, neurogenic, and psychosomatic, which requires continuous, at times long-term, therapy to improve quality of life in patients. Requirements for long-term drug therapy that can reduce the degree of inflammation and pain are determined by the magnitude of the analgesic and anti-inflammatory effect and safety of drugs. Mostly elderly age, the presence of comorbidities, and the need for attendant treatment complicate anti-inflammatory and analgesic therapy in these patients. It is shown that the representative of a class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors meloxicam is as effective as classical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), but it is much well tolerated by elderly patients in particular. There is information on the efficacy and safety of meloxicam, as evidenced by researches and real clinical practice. The paper shows the higher safety of meloxicam having an efficacy equal to that of nonselective NSAIDs, its low frequency of gastrointestinal complications, which is comparable with that of celecoxib, and no cardiotoxicity. It also gives clinical and experimental findings suggesting that meloxicam has no negative effect on the cartilage.

Key words: rheumatic diseases; therapy; efficacy; safety; meloxicam.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedraRheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV. Therapy for locomotor apparatus diseases: Efficiency and safety. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):83–90.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-83-90>

Миллионы людей страдают от боли в суставах и позвоночнике при ревматоидном артрите (РА), спондилоартропатиях и остеоартрозе (ОА) — наиболее распространенных артрологических заболеваниях. Боль в периапартулярных тканях и мышцах сопровождает многие заболевания либо

возникает как самостоятельное страдание. В течение жизни боль вследствие поражения структур опорно-двигательного аппарата испытывает 20–45% населения земного шара, чаще она отмечается у женщин и у пациентов старшего возраста [1]. Боль может быть острой при травмах, инфекцион-

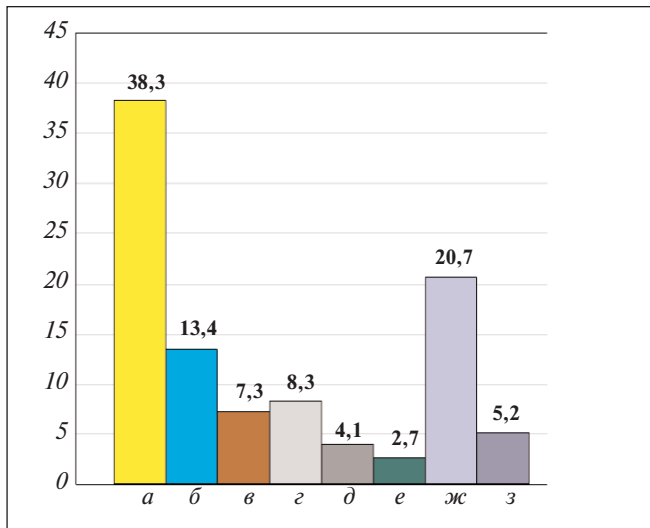


Рис. 1. Сопутствующие заболевания у 9704 больных, леченных НПВП, врачами общей практики [4].

а – АГ; б – ИБС; в – ИМ; г – ЗН; д – болезни почек;

е – болезни печени; ж – СД; з – инсульт.

ИМ – инфаркт миокарда; ЗН – сердечная недостаточность

ном поражении, микрокристаллических артропатиях. Но при артрологических заболеваниях боль чаще всего носит хронический характер и имеет различный генез, в основном воспалительный, а также механический, сосудистый, нейрогенный, психосоматический, что требует непрерывной, подчас многолетней, терапии для улучшения качества жизни пациентов.

Требования к длительной медикаментозной терапии, способной уменьшить выраженность воспаления и боли, определяются выраженностью анальгетического и противовоспалительного эффекта и безопасностью лекарственных средств.

Хронический характер боли при большинстве ревматических заболеваний (РЗ) обусловлен развитием воспаления в синовиальной оболочке. Воспаление вызывает синтез веществ, повышающих возбудимость ноцицепторов, которые становятся более чувствительными к значительно меньшим, чем ранее, болевым стимулам (периферическая сентизация) [2]. Ключевую роль при этом играют простагландины (ПГ), нарастание концентрации которых связано с распадом фосфолипидов мембран поврежденных клеток под влиянием фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 2. Даже ОА, который принято относить к дегенеративным поражениям суставов, характеризуется развитием синовита и является показанием для назначения препаратов, купирующих воспалительный процесс. Боль неизбежно сопутствует воспалению в суставе, хотя его интенсивность не всегда соответствует выраженности воспаления.

Наиболее сложными для лечения являются хронические артриты – РА, анкилозирующий спондилит (АС), или болезнь Бехтерева, и псориатический артрит (ПсА). Эти заболевания характеризуются многолетним персистирующим активностью воспаления, что приводит к деструктивным процессам в суставах и постепенной утрате функции опорно-двигательного аппарата. Лечение хронических артритов требует многолетней комплексной противовоспалительной терапии с использованием симптоматических средств – нестероидных (НПВП) и стероидных противовоспалительных

препаратов, базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и др.). Цель такой терапии – во-первых, уменьшить боль в суставах и облегчить состояние больного, во-вторых, замедлить прогрессирование необратимых анатомических изменений в суставах. В то же время длительная противовоспалительная терапия предполагает использование наиболее безопасных препаратов.

Несмотря на определенные успехи в разработке методов купирования боли, противовоспалительная терапия РЗ сопряжена со следующими основными проблемами:

1) разнообразие причин боли при РЗ: воспаление синовиальной оболочки и сухожилий, деградация хряща и изменения в субхондральной кости; спазм периакулярных мышц; изменения сосудов в тканях, окружающих сустав; периферическая нейропатия и невриты;

2) преимущественное возникновение боли у лиц пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2];

3) отрицательное действие ряда анальгетических средств на внутренние органы и системы, а также гомеостаз хряща [3];

4) негативное влияние комбинации симптоматических средств и медленнодействующей агрессивной терапии при хронических воспалительных заболеваниях суставов.

Проблема коморбидности постоянно находится в центре внимания клиницистов. В последние годы появляются все новые данные о частоте сопутствующей патологии у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в первую очередь с ОА. По данным обследования 9704 больных в Сербии [4] (рис. 1), сопутствующая патология выявлена более чем в 60% случаев. В Великобритании проведено исследование случай – контроль [5], в котором сравнивали частоту развития коморбидности у 11 375 больных ОА и 11 780 пациентов без ОА. Показано увеличение у пациентов с ОА частоты ожирения в 2,25 раза, гастрита в 1,98 раза, флебита в 1,8 раза, грыжи диафрагмы в 1,8 раза, ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,73 раза, дивертикулеза кишечника в 1,63 раза. По мнению многих авторов [6–9], наиболее частыми коморбидными состояниями являются артериальная гипертензия (АГ), ИБС и сахарный диабет (СД). С одной стороны, это общеизвестные факторы риска непереносимости НПВП, с другой – прием НПВП усугубляет течение АГ, застойной сердечной недостаточности (ЗСН), уменьшает эффективность антигипертензивной терапии [10–14]. Доказано нарастание частоты НПВП-гастропатии у пациентов пожилого возраста. Менее известно, что прием НПВП в 2 раза увеличивает риск развития ЗСН и госпитализации по поводу этого заболевания [12, 13], а у пациентов, имеющих ЗСН, прием НПВП в 10,5 раза повышает риск ее нарастания [12].

НПВП назначают практически всем пациентам с РЗ. Эти препараты способны накапливаться в местах воспаления, а также в ЖКТ, печени, почках, эндотелии сосудов, слизистой оболочке бронхов. При неселективном подавлении функции ЦОГ1 и ЦОГ2 именно в этих органах и проявляются нежелательные реакции (НР) НПВП. Наиболее часто осложнения НПВП развиваются в ЖКТ [15]. Использование НПВП у больных с воспалительными заболеваниями

суставов чаще всего сопряжено с ЖКТ-осложнениями [16]. Факторы риска развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) хорошо известны. К ним относятся:

- 1) пожилой возраст (>65 лет);
 - 2) «язвенный» анамнез;
 - 3) ЖКК в анамнезе;
 - 4) тяжелое поражение печени, почек со снижением их функции;
 - 5) сопутствующие кардиоваскулярные заболевания;
 - 6) прием аспирина, антикоагулянтов, глюкокортикоидов.
- Частота ЖКК при терапии НПВП в зависимости от числа факторов риска приведена в табл. 1 [17].

По современным представлениям, наличие хотя бы одного фактора риска развития НР на фоне приема НПВП является показанием для использования селективных ингибиторов ЦОГ2 (с-НПВП) или неселективных НПВП (н-НПВП) в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП). При наличии нескольких факторов риска непереносимости НПВП выбор врача с учетом данных, приведенных в табл. 1, должен быть сделан однозначно в пользу с-НПВП.

Таким образом, выбор НПВП зависит от риска развития осложнений, возраста пациента, нозологической формы. Так, при ОА, т. е. у пациентов преимущественно пожилого возраста, крайне нежелательно применение классических НПВП, особенно с большим периодом полураспада, в первую очередь пироксикама, а также производных индол/инденуксусной кислоты (индометацина, метиндола) в связи с их доказанным отрицательным влиянием на прогрессирование дегенерации хряща при этом заболевании. Эти препараты назначают только для купирования синовита (при воспалительном типе боли) и в невысоких дозах при отсутствии факторов риска ЖКТ-осложнений. Но и в таких случаях предпочтительнее назначать с-НПВП.

Селективный ингибитор ЦОГ2 мелоксикам (мовалис) широко используется в медицинской практике. Мовалис является производным оксикамовой кислоты и имеет большой период полувыведения: максимальная концентрация (C_{max}) в плазме после приема 15 мг мелоксикама достигается через 60–90 мин, время полувыведения составляет 13–25 ч, поэтому его назначают 1 раз в день в дозе 7,5 или 15 мг, что удобно для пациента. Мелоксикам, структурно отличаясь от других ингибиторов ЦОГ2, например коксибов, связывается с верхней (а не с боковой, как целекоксиб) частью канала ЦОГ2. Эффективность мелоксикама при лечении ОА сопоставима с эффективностью н-НПВП (диклофенак, пироксикам) [18], а переносимость намного лучше [19]. Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы (99,5%) и легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 45–57% от концентрации в плазме [20]. Его эффективность при РА и АС не отличается от таковой н-НПВП [20–22].

В рандомизированных клинических исследованиях показана высокая безопасность мелоксикама. Однако в условиях реальной клинической практики, когда лечение проводится у пациентов самого разного возраста с сопутствующими, подчас тяжелыми, заболеваниями, получающих различные препараты, выбор НПВП становится сложной задачей. Н. Zeidler и соавт. [23] представили данные о лечении 13 307 больных с патологией суставов в

Таблица 1. Частота ЖКК на фоне приема НПВП в зависимости от числа факторов риска [17]

Число факторов риска	ЖКК, %
0	0,8
1	2,0
2	8,6
3	18

обычной врачебной практике в Германии. Результаты этого исследования позволяют оценить место мелоксикама в терапии заболеваний суставов по мнению 2155 врачей. Большая часть пациентов (60%) до назначения мелоксикама получали другие НПВП: в 43,2% случаев их назначение было неэффективным, а у каждого 5-го больного – непереносимым. В этой группе больных частота НР, приведших к отмене мелоксикама, составила 0,7% при использовании дозы 7,5 мг/сут и 0,6% при назначении дозы 15 мг/сут; развитие осложненных язв ЖКТ отмечено у 2 из 8652 больных, получавших мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут, и еще у 2 из 4448 больных, принимавших его в дозе 15 мг/сут. Напомним, что применение н-НПВП приводит к развитию язв верхних отделов ЖКТ в 12–19% случаев, а осложненных язв примерно в 0,4% случаев [24].

Метаанализ, проведенный Р. Shoenfeld [25], подтвердил преимущество мелоксикама по сравнению с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном в отношении осложнений со стороны ЖКТ: снижение риска таких осложнений на 36%, риска отмены препарата вследствие осложнений на 41%, риска серьезных НР (перфорация, язва, кровотечение) на 48%, риска диспепсии на 27%.

Проблема НПВП-гастропатии часто обсуждается в литературе. Реже приводятся данные об осложнениях со стороны почек. Н-НПВП вызывают снижение уровня ПГ в почках, что приводит к нарушению экскреции Na, задержке жидкости, развитию АГ или ухудшению ее течения. При этом уменьшается эффективность антигипертензивных препаратов, что диктует необходимость тщательного мониторинга артериального давления (АД) и коррекции дозы β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков. По данным патологоанатомических исследований, у 60–100% больных РА, которые вынуждены были годами принимать полноценные терапевтические дозы н-НПВП, имелся интерстициальный нефрит. Возможно развитие острой почечной недостаточности (ОПН). Тщательный анализ риска развития ОПН у больных пожилого возраста проведен в США [26]. В рамках программы оценки эффективности и безопасности лекарственных средств, назначенных между 1999 и 2004 г. пациентам старше 65 лет, были изучены НР НПВП при условии их приема 6 мес и более. Больных, получавших 2 НПВП одновременно, из исследования исключали. Из 183 446 пациентов, средний возраст которых составил 78 лет, ОПН, приведшая к госпитализации, отмечена у 870. Наиболее частым НПВП, который принимали эти больные, был целекоксиб – его использовал каждый 3-й пациент. В табл. 2 приведен относительный риск (ОР) развития ОПН при приеме различных НПВП по сравнению с целекоксибом. Достоверное увеличение риска

ОБЗОРЫ

Таблица 2. Ассоциация между развитием ОПН и приемом НПВП (ОР и 95% ДИ) [25]

Препарат	Конечная точка – ОПН, приведшая к госпитализации (n=870)	Конечная точка – все случаи ОПН (n=962)
Целекоксиб	1,0	1,0
Рофекоксиб	1,50 (1,25–1,81)	1,45 (1,21–1,73)
Вальдекоксиб	1,02 (0,74–1,40)	1,01 (0,74–1,38)
Диклофенак	0,88 (0,57–1,39)	0,98 (0,6–1,41)
Ибупрофен	1,42 (1,12–1,89)	1,57 (1,25–1,96)
Индометацин	3,12 (2,40–4,04)	2,84 (2,21–3,65)
Мелоксикам	0,83 (0,60–1,14)	0,93 (0,56–1,55)
Напроксен	1,07 (0,82–1,41)	1,13 (0,87–1,48)

Таблица 3. Синтез клеток головки и кондилуса бедренной кости у больных без ОА и с различной степенью тяжести ОА ($M \pm \sigma$)

Группа больных	Головка бедра		Кондилус бедра	
	n	синтез ГАГ	n	синтез ГАГ
Пациенты без ОА	185	3,63±0,30	15	6,02±0,41
Пациенты с ОА:				
легкой степени	101	2,45±0,15	12	3,76±0,16
умеренной степени	74	2,01±0,14	15	2,39±0,14
тяжелой степени	66	1,31±0,14	5	1,95±0,1
Все пациенты с ОА	241	1,88±0,38	32	3,73±0,36

развития ОПН на 50 и 100% получено для ибупрофена и индометацина соответственно. Из табл. 2 видно, что среди проанализированных с-НПВП и н-НПВП наименьший риск развития ОПН имеет мелоксикам.

Оба эти исследования представляют несомненный интерес для клиницистов, так как основаны не на результатах научных исследований, а на сообщениях практикующих врачей.

В настоящее время широко обсуждаются и вопросы кардиобезопасности НПВП [27]. По заключению регулирующих органов США и Европы, мнению отечественных авторов, все НПВП могут вызвать НР со стороны ССС. Часть таких осложнений связана с блокадой ЦОГ1 (повышение АД, задержка жидкости, уменьшение эффекта антигипертензивных препаратов) [28]. НР со стороны ССС гораздо чаще встречаются у больных с заболеваниями сердца и сосудов; при риске тромбозов НПВП должны применяться в комбинации с дезагрегантами, прерывать прием низких доз аспирина на фоне терапии НПВП не следует. Примечательно, что одновременное назначение мелоксикама и аспирина не влияло на дезагрегантные свойства последнего [29]. Потенциально опасными могут считаться только сверхвысокие дозы с-НПВП при длительном непрерывном приеме у пациентов, имеющих риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Структурное отличие мелоксикама от коксибов (связывание с верхней частью канала ЦОГ2) объясняет более сбалансированную селективность его влияния на ЦОГ2 и вследствие этого более выраженное ингибирование тромбоксана по сравнению с коксибами. По данным отечественных

исследователей [30], у больных РА и ИБС, получающих мелоксикам, реже возникает аритмия, уменьшается продолжительность ишемии миокарда по сравнению с большими, использующими н-НПВП.

Крупное сравнительное когортное исследование частоты тромботических осложнений при назначении пациентам, стратифицированным в группах по полу и возрасту, мелоксикама (n=19 087; декабрь 1996 г. – март 1997 г.), рофекоксиба (n=15 268; июль – ноябрь 1999 г.) [31] и целекоксиба (n=17 458; май – декабрь 2000 г.) [32] показало более высокий риск цереброваскулярных осложнений при использовании рофекоксиба по сравнению с мелоксикамом – 1,68 (95% ДИ 1,15–1,46) и отсутствие различий в риске кардиоваскулярных тромбоэмболических явлений у этих препаратов. Более высокий риск цереброваскулярных событий отмечен и у целекоксиба (ОР 1,66; 95% ДИ 1,10–2,51) по сравнению с мелоксикамом, при этом не выявлено явных различий в риске развития кардиоваскулярных или периферических тромботических и тромбоэмболических явлений.

При оценке течения сопутствующей патологии у 27 039 больных было показано, что мелоксикам не ухудшает течения АГ, отеков, ИБС, не увеличивает частоты ИМ или тромботических явлений [33].

Поскольку деградация хряща является одним из основных звеньев патогенеза ОА, существуют и другие аспекты, сдерживающие назначение н-НПВП у таких пациентов. Ряд авторов [34] разделяет НПВП на потенциально «хондроагрессивные» и «хондропротективные». Считается, что подавление образования провоспалительных ПГ, цитокинов, свободных кислородных радикалов, протеаз (т. е. подавление синовита) может оказывать и некоторое хондропротективное действие [35, 36]. Позднее появились новые данные о влиянии н-НПВП на синтез матрикса хряща. Некоторые НПВП (ибупрофен, салицилаты, фенпрофен) при систематическом применении в течение 4–6 мес ускоряют деструкцию хряща, угнетая синтез ПГ, пролиферацию хондроцитов, ингибируя ферменты, необходимые для выработки гликозаминогликанов (ГАГ) [37–39]. Учитывая, что ГАГ играют центральную роль в супрамолекулярной организации агрегатов ПГ и вследствие этого в биомеханической функции хряща, применение н-НПВП приводит к выраженному снижению содержания гиалуронана в хряще при экспериментальном ОА [40] и в хряще человека [41, 42], не зависящее от возраста [43, 44]. Оценка влияния на хрящ некоторых н-НПВП показала зависящие от дозы различия воздействия на катаболические и анаболические процессы. В эксперименте введение низких доз НПВП (5 мг/кг тиaproфеновой кислоты) *in vitro* приводило к снижению дегградации протеогликановых агрегатов и повы-

ОБЗОРЫ

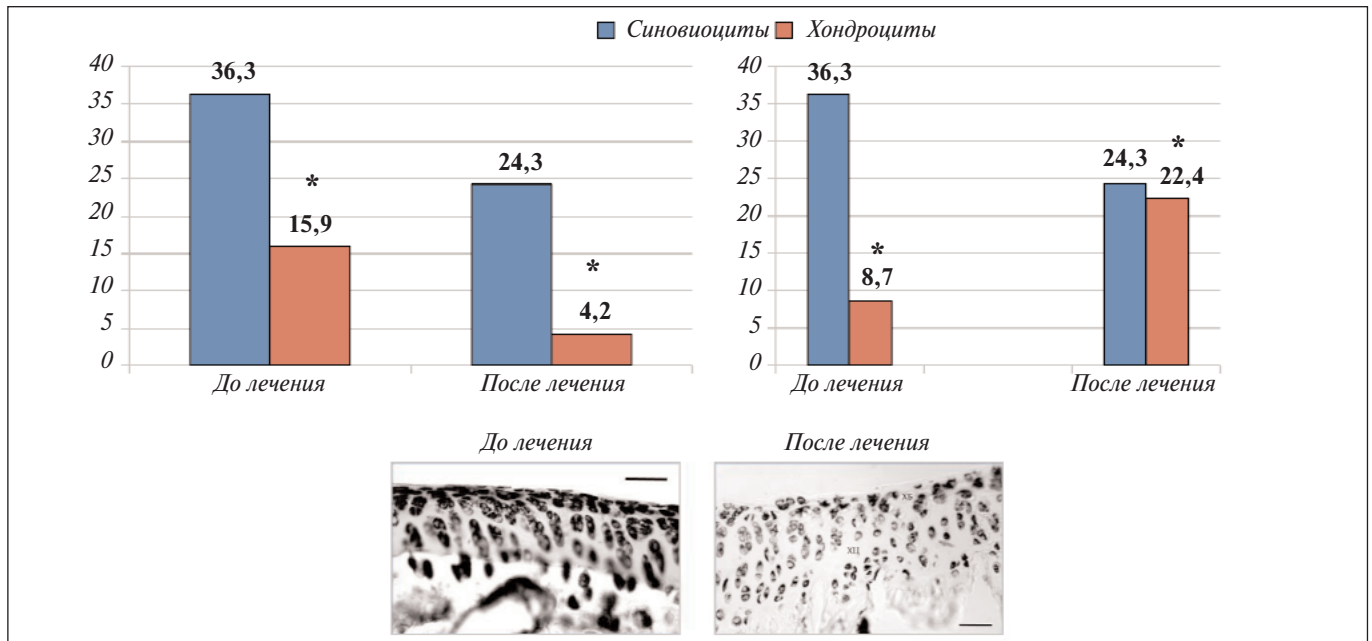


Рис. 2. Количество клеток, содержащих iNOS, в синовии и хряще у больных ОА до и после лечения мелоксикамом и диклофенаком. * – $p < 0,05$

шению синтетической активности хондроцитов, а введение более высоких (терапевтических) доз – к ускорению катаболических процессов и потере протеогликанов хрящевой ткани [45]. Аналогичные данные получены для диклофенака и индометацина. Кроме того, показано, что при длительном лечении диклофенаком и тиапрофеновой кислотой происходит гибель остеоцитов в субхондральной кости [46].

В табл. 3 представлены показатели активности клеток головки и кондилуса бедренной кости при отсутствии ОА и при различной его тяжести [47]. Исследование *in vitro*, проведенное у 300 больных, у которых изучали влияние НПВП на синтез ГАГ хрящом головки бедра [47] по сравнению с контрольной группой нелеченых больных, показало, что наибольшим отрицательным влиянием обладали ибупрофен, индометацин и напроксен и меньшим – диклофенак и пироксикам. Другими авторами [48, 49] установлено нарастание частоты рентгенологического прогрессирования (деградации хряща) при применении индометацина на 43%, напроксена на 33% и парацетамола на 29% по сравнению с плацебо (на 22%). По данным исследований *in vitro* и *in vivo* [48, 49], н-НПВП ингибируют синтез ПГ хряща, отрицательно влияя на метаболизм протеогликанов и гиалуронана.

Влияние мелоксикама на хрящевую ткань, исследованное *in vitro*, приводило к увеличению синтеза протеогликанов в биоптатах хряща у больных с различной степенью тяжести ОА [50, 51]. Отечественное экспериментальное исследование [52] позволило частично оценить влияние мелоксикама на некоторые патогенетические звенья ОА. При оценке изменения содержания индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) под влиянием диклофена-

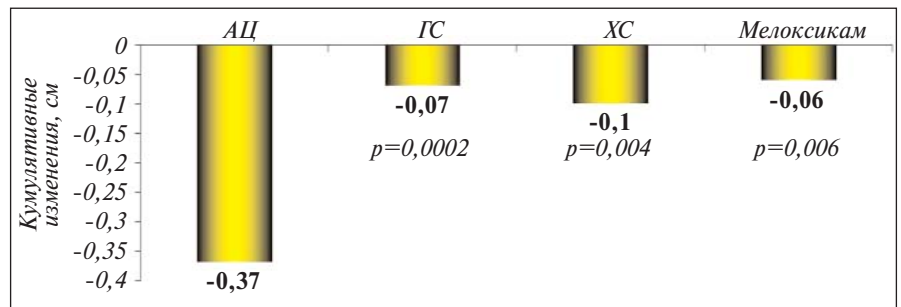


Рис. 3. Кумулятивное сужение суставной щели после 18 мес лечения [53]

ка и мелоксикама показано, что мелоксикам достоверно снижал в хряще уровень клеток, содержащих iNOS, в то время как при использовании диклофенака такого феномена не зарегистрировано (рис. 2). Также отмечено и уменьшение апоптоза хондроцитов под влиянием мелоксикама [52]. Таким образом, экспериментальные данные подтверждают отсутствие у мелоксикама отрицательного влияния на хрящ.

Отечественное клиническое 18-месячное исследование влияния ацетаминофена (АЦ), глюкозамина сульфата (ГС), хондроитина сульфата (ХС) и мелоксикама (мовалис) на симптомы и течение ОА коленных суставов у 80 больных показало [53] наличие анальгетического действия у всех препаратов и достоверного противовоспалительного действия у ГС, ХС и мелоксикама, о чем свидетельствовали динамика индексов WOMAC, Le-quesne, результаты УЗИ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и артроскопии. При этом динамика ширины суставной щели и уменьшение хондропатии (по данным МРТ и артроскопии; рис. 3) указывали на замедление прогрессирования ОА коленных суставов при применении ГС, ХС и мелоксикама при сохранении прогрессирующего сужения суставной щели при использовании АЦ. Эти данные указывают и на возможное

О Б З О Р Ы

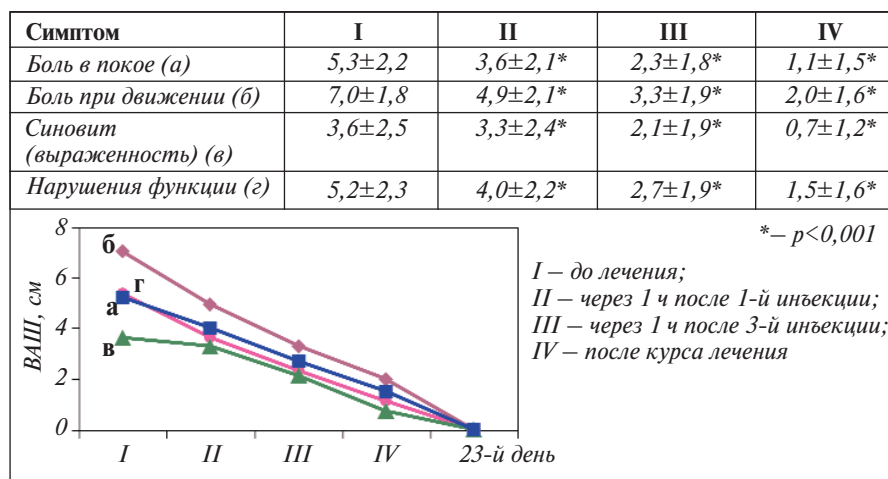


Рис. 4. Динамика клинических симптомов у больных на фоне внутримышечных инъекций мелоксикама ($M \pm SD$; адаптировано из [56] с изменениями).
ВАШ — визуальная аналоговая шкала

наличие у мелоксикама хондропротективного действия, что нуждается в подтверждении.

В последнее время во врачебную практику внедрена парентеральная форма мовалиса для внутримышечного введения. Необходимость создания внутримышечной формы препарата связана с тем, что из-за значительного времени полувыведения мелоксикама его концентрация при приеме таблетированной формы стабилизируется в крови только на 3–4-й день. Поэтому для быстрого купирования выраженной или острой боли была разработана парентеральная форма. Фармакокинетические исследования показали, что при внутримышечном введении мелоксикама происходит его более быстрая абсорбция, чем при пероральном применении: максимальная концентрация в плазме достигается уже через 1,5 ч после внутримышечного введения по сравнению с 5–7 ч после перорального приема [54]. При этом 90% C_{max} достигается уже через 30–50 мин после инъекции.

Чтобы при выраженной боли внутримышечное введение могло предшествовать пероральному приему, необходима очень хорошая локальная переносимость. Однако многие НПВП при внутримышечном введении вызывают локальное раздражение тканей и некроз часто в сочетании с системными НР [55]. В эксперименте на животных было показано, что локальная переносимость у мелоксикама лучше, чем у других НПВП. После его внутримышечного введения не обнаружено гистопатологических изменений, в то время как при использовании пироксикама или диклофенака развивалась обширная зона некроза.

Российское многоцентровое исследование эффективности внутримышечной формы мелоксикама у 670 больных с патологией суставов (ОА — 384 больных и РА — 286) показало (рис. 4), что у большинства из них при внутримышечном введении мелоксикама анальгетический эффект развивался уже в течение 1 ч после 1-й инъекции, нарастал в первые 3 дня и сохранялся при переходе на пероральный прием препарата [56]. Такой ступенчатый способ назначения мелоксикама — внутримышечные инъекции в течение 3–5 дней и последующий переход на таблетированную форму — может быть особенно полезен при

артрозе периферических и межпозвоночных суставов, а также при других причинах боли в суставах и спине.

Мелоксикам наиболее часто используется у пациентов с дегенеративными заболеваниями суставов и позвоночника, что определяется его эффективностью у этой категории больных и явно лучшей переносимостью по сравнению с н-НПВП. Больные с воспалительными заболеваниями позвоночника нуждаются в препаратах с выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием, что приводит к назначению им, как правило, индометацина или пироксикама — наиболее опасных при длительном лечении лекарственных средств. Поэтому благодаря со-

поставимой эффективности мелоксикама и н-НПВП при воспалительных спондилопатиях имеется возможность безопасного обезболивания у таких пациентов. Около 20 лет назад появился парентеральный препарат для купирования острой боли с селективным ингибированием ЦОГ2 (ампулы мовалис №3), а в 2015 г. — новая парентеральная форма мовалиса (ампулы №5), что расширяет возможности подбора противовоспалительной терапии у больных разного возраста с различной переносимостью НПВП.

В исследовании IMPROVE [33] оценивали эффективность мелоксикама при ОА. В качестве конечной точки было принято завершение исследования без перехода на прием другого НПВП или завершение исследования и отсутствие необходимости принимать НПВП. Мелоксикам был назначен 662 больным, другие НПВП — 647. Конечной точки достигли 67% больных, принимавших мелоксикам, и 45% больных группы сравнения ($p < 0,0005$). Отмена лечения из-за НР потребовалась соответственно у 12 и 20% больных, из-за отсутствия эффекта — у 16 и 28%. Приверженность больных приему мелоксикама свидетельствовала о его высокой эффективности.

Результаты этого исследования, а также рандомизированных клинических и пострегистрационных исследований мелоксикама позволяют заключить, что препарат характеризуется:

- отчетливой анальгетической и противовоспалительной активностью при хронических заболеваниях суставов и позвоночника, а также при острой боли (люмбаго-шалгии);
- хорошей желудочно-кишечной переносимостью, ранее выявленной в двойных слепых контролируемых исследованиях и подтвержденной результатами реальной клинической практики при лечении многотысячных когорт больных;
- низким риском тяжелых НР со стороны ЖКТ, что ранее установлено в контролируемых клинических испытаниях и в процессе метаанализа и подтверждено в широкомасштабных фармакоэпидемиологических исследованиях;
- не увеличивает частоту кардиоваскулярных осложнений.

ОБЗОРЫ

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. *Врач*. 2002;(4):15–9. [Nasonov EL. Pain in the pathology of the musculoskeletal system. *Vrach*. 2002;(4):15–9. (In Russ.)].
2. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 134 с. [Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Pain medications in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 134 p.]
3. Чичасова НВ. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. *Русский Медицинский Журнал*. 2005;13(8):539–42. [Chichasova NV. Treatment of osteoarthritis: implications for cartilage tissue of various inflammatory drugs. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(8):539–42. (In Russ.)].
4. Damjanov M. VI International Meeting, Crete, 2008.
5. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):408–14.
6. Caporali R, Cimmino M.A., Sazzi-Puttini P et al. Osteoarthritis in general and specialist practice in Italy: the AMICA study. *Sem Arthr Rheum*. 2005;35:31–7.
7. Верткин АЛ, Наумов АВ. Остеоартроз: стратегия ведения больных при соматической патологии. *Русский Медицинский Журнал*. 2007;15(4):1–7. [Vertkin AL, Naumov AV. Osteoarthritis: a strategy for the management of patients with somatic pathology. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2007;15(4):1–7. (In Russ.)].
8. Верткин АЛ, Алексеева ЛИ, Наумов АВ и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(7):478–80. [Vertkin AL, Alekseeva LI, Naumov AV, et al. Osteoarthritis in therapeutic practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2008;16(7):478–80. (In Russ.)].
9. Rosemann T, Laux G, Szeccsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. *J Orthop Surg Res*. 2007 Jun 30;2:12.
10. van Dijk GM, Veenhof C, Schellevis F, et al. Comorbidity, limitation in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Jun 26;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
11. Waksman JC, Brody A, Phillips SD. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? *Ann Pharmacother*. 2007 Jul;41(7):1163–73. Epub 2007 Jul 3.
12. Савенков МП, Бродская СА, Иванов СН, Судакова НИ. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. *Русский Медицинский Журнал*. 2003;11(19):1056–9. [Savenkov MP, Brodskaya SA, Ivanov SN, Sudakova NI. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the antihypertensive effect of ACE inhibitors. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2003;11(19):1056–9. (In Russ.)].
13. Page J., Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch Int Med*. 2000;160:777–784.
14. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*. 1998 May 25;158(10):1108–12.
15. Насонов ЕЛ, Лазебник ЛБ, Беленков ЮН и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: Алмаз; 2006. 88 с. [Nasonov EL, Lazebnik LB, Belenkov YuN, et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh pre-paratov. Klinicheskie rekomendatsii* [Application of nonsteroid anti-inflammatory preparations. Clinical recommendations]. Moscow:Almaz;2006. 88 p.]
16. Janssen M, Dijkmans BA, van der Sluis FA, et al. Upper gastrointestinal complaints and complication in chronic rheumatic patients in comparison with other chronic diseases. *Br J Rheumatol*. 1992 Nov;31(11):747–52.
17. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996 Jun 22;312(7046):1563–6.
18. Yocum D1, Fleischmann R, Dalgin P, et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple doses, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 23;160(19):2947–54.
19. Martin RM, Biswas P, Mann RD. The incidence of adverse events and risk factors for upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19087 patients in general practice in England: cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Jul;50(1):35–42.
20. Lapique F, Vergne P, Jouzeau JY, et al. Articular diffusion of meloxicam after a single oral dose: relationship to cyclooxygenase inhibition in synovial cells. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Nov;39(5):369–82.
21. Huskisson EC, Ghozlan R, Kurthen R, et al. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996 Apr;35 Suppl 1:29–34.
22. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one-year versus 6-weeks nonsteroidal antiinflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Mar;38(3):235–44.
23. Zeidler H, Kaltwasser JP, Leonard JP, et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: postmarketing observational cohort study of 13307 patients. *J Clin Rheumatol*. 2002 Dec;8(6):305–15.
24. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAIDs induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl*. 1999 Apr;56:18–24.
25. Shoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999 Dec 13;107(6A):48S–54S.
26. Winkelmayr WC, Waikar SS, Mogun H, Solomon DH. Nonselective and Cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med*. 2008 Dec;121(12):1092–8. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.035.
27. Насонов ЕЛ. Кардиоваскулярные эффекты противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2003;(3):28–31. [Nasonov EL. The cardiovascular effects of anti-inflammatory drugs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;(3):28–31. (In Russ.)].
28. Мареев ВЮ. Реальна ли кардиологическая безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов? *Сердце*. 2004;2(4):1–6. [Mareev VYu. Is the cardiac safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs real? *Serdse*. 2004;2(4):1–6. (In Russ.)].
29. 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.
30. Мазуров ВИ. Применение мелоксикама (Мовалиса) у больных с ревматическими заболеваниями с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина. 2004;(12):54–9. [Mazurov VI. The use of meloxicam (Movalis) in patients with rheumatic diseases with concomitant ischemic heart disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2004;(12):54–9. (In Russ.)].
31. Layton D, Heeley E, Hughes K, Shakir SA. Comparison of the incidence of thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1342–53. Epub 2003 Jun 27.
32. Layton D, Hughes K, Harris S, Shakir SA. Comparison of the incidence of

- thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1354–64. Epub 2003 Jul 16.
33. Singh G. Meloxicam does not increase the risk of acute myocardial infarction, congestive heart failure, edema or hypertension compared to NSAIDs: results from a pooled analysis of 27039 patients [abstract]. Eur. Congress of Rheumatology, Prague, 2001, June 13–16.
34. Насонова ВА, Сигидин ЯА. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. Москва: Медицина; 1985. С. 58–63. [Nasonova VA, Sigidin YaA. *Patogeneticheskaya terapiya revmaticheskikh zabolevanii* [Pathogenetic therapy of rheumatic diseases]. Moscow: Meditsina; 1985. P. 58–63.]
35. Haskisson EC. Clinical aspects of chondroprotection. *Semin Arthritis Rheum*. 1990 Feb;19(4 Suppl 1):30–2.
36. Doherty M. Chondroprotection by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis*. 1989 Aug;48(8):619–21.
37. Brandt KD. The mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol Suppl*. 1991 Feb;27:120–1.
38. Ostensen M. Cartilage changes in arthritis do non-steroidal anti-inflammatories have positive or negative effects? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1991 Mar 10;111(7):838–40.
39. Manicourt DH, Pita JC. Progressive depletion of hyaluronic acid in early experimental osteoarthritis in dogs. *Arthritis Rheum*. 1988 Apr;31(4):538–44.
40. Sweet MB, Thonar EJ, Immelman AR, Solomon L. Biochemical changes in progressive osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1977 Oct;36(5):387–98.
41. Thonar EJ, Sweet MB, Immelman AR, Lyons G. Hyaluronate in articular cartilage: age-related changes. *Calcif Tissue Res*. 1978 Nov 10;26(1):19–21.
42. Rizkalla G, Reiner A, Bogoch E, Poole AR. Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. Evidence of molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease. *J Clin Invest*. 1992 Dec;90(6):2268–77.
43. Holmes MW, Bayliss MT, Muir H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem J*. 1988 Mar 1;250(2):435–41.
44. Meyer-Carrive I, Ghosh P. Effects of tiaprofenic acid (Surgam) on cartilage proteoglycans in the rabbit joint immobilization model. *Ann Rheum Dis*. 1992 Apr;51(4):448–55.
45. de Vries BJ, van den Berg WB. Impact of NSAIDs on murine antigen induced arthritis. A light microscopic investigation of anti-inflammatory and bone protective effects. *J Rheumatol*. 1990 Mar;17(3):295–303.
46. Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y, editors. Osteoarthritis. Clinical and Experimental aspects. Berlin: Springer; 1999. 509 p.
47. Huskisson EC1, Berry H, Gishen P, et al. Effects of anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1995 Oct;22(10):1941–6.
48. Rashad S, Revell P, Hemingway A, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet*. 1989 Sep 2;2(8662):519–22.
49. Howell DS, Pita JC, Muller FJ, et al. Treatment of OA with tiaprofenic acid: biochemical and histological protection against cartilage breakdown in the Pond-Nuki canine model. *J Rheumatol Suppl*. 1991 Feb;27:138–42.
50. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413–21.
51. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis. *Inflammation*. 2002 Jun;26(3):139–42.
52. Dubikov A. COX-independent effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Materials of the 7th International Symposium «Pain management. From conservative to interventional strategies», Prague, 7–8 November, 2009.
53. Цветкова ЕС, Ионичонок НГ, Карусинов ПС и др. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая Ревматология. 2007;(1): 69–74. [Tsvetkova ES, Ionichonok NG, Karusinov PS, et al. Clinical and instrumental evaluation of the impact of pharmacotherapy on knee joints osteoarthrosis. *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;(1): 69–74. (In Russ.)].
54. Davies NM, Skjodt NM. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclooxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Feb;36(2):115–26.
55. Combe B, Velicitat P, Garzon N, Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res*. 2001 Mar;50 Suppl 1:S10–6.
56. Цветкова ЕС. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мовалис (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2007;(1):69–71. [Tsvetkova ES. The efficacy and tolerability of sequential therapy with Movalis (meloxicam) in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;(1):69–71. (In Russ.)].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.