



## Клиническая эффективность и безопасность мелоксикама при лечении болевых синдромов

**Б**олевой синдром (БС) является достаточно частой жалобой в неврологической практике. Он может сопровождать воспалительные и дегенеративные заболевания суставов, костей и соединительной ткани. Кроме того, БС часто локализуется в области спины, а также встречается при остеопорозе и болезнях внесуставных мягких тканей. Данный синдром является междисциплинарной проблемой и остается объектом внимания врачей различных специальностей.

Вопросы комплексного лечения при БС традиционно представляют одно из приоритетных направлений в современной клинической медицине. Методы лечения боли включают немедикаментозную и медикаментозную терапию. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1996), в основу фармакологического лечения при БС положен «принцип анальгетической лестницы» с применением лекарственных средств различных групп. В первую очередь воздействие оказывается на источник боли, рецепторы и периферические волокна, а затем на задние рога спинного мозга, проводящие системы боли, мотивационно-аффективную сферу и регуляцию поведения.

Основная проблема, с которой приходится сталкиваться при назначении анальгетической терапии, определяется сложным, многокомпонентным характером хронической боли. Так, при заболеваниях опорно-двигательного аппарата ее развитие связано с местным воспалением, стойким напряжением мышц, повреждением структур связочного аппарата, нарушениями биомеханики и дисфункцией ноцицептивной системы (периферическая и центральная сенситизация, «истощение» противоболевых влияний и др.). В структуре распространенности хронических БС скелетно-мышечные боли в спине занимают второе место (после суставных) и встречаются у каждого десятого, а среди пациентов старшей возрастной группы – у каждого четвертого. По результатам проведенных исследований, хроническая боль представляет

значительные трудности для диагностики и плохо поддается лечению (Наанпраа, 2009). Лица с хронической болью нуждаются в комплексном обезболивании, что требует значительных временных затрат и часто консультации нескольких специалистов.

Фармакологическое лечение хронической боли включает использование различных групп препаратов, таких как антидепрессанты, противосудорожные средства, опиоидные ненаркотические анальгетики, или их комбинации. Дополнительные препараты, такие как ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), мышечные релаксанты, бензодиазепины, а также другие ГАМК-ергические средства и местные анестетики, могут быть использованы при специфических типах хронической боли. Поскольку не все медикаменты эффективны в отношении ноцицептивного и нейропатического компонентов боли, при определении стратегии лечения в первую очередь следует оценить ведущий компонент, чтобы воздействовать на него.

Следует отметить, что любая комплексная терапия должна иметь свои стандарты, и при лечении острой или хронической ноцицептивной боли таковым является назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Они оказывают анальгетический, противовоспалительный и жаропонижающий эффект, воздействуя на основные симптомы.

Все НПВП обладают широким диапазоном фармакологических свойств (Дзяк и соавт., 1999). В современной фармакологии уже накоплено большое количество новых данных по фармакогенетике НПВП, которые значительно расширяют устоявшиеся представления и углубляют понимание проблемы рефрактерности боли к терапии НПВП. Важно подчеркнуть, что генетический полиморфизм пациента может обуславливать широкий спектр изменчивости фармакодинамического и фармакокинетического профиля лекарственных средств, что оказывает влияние на эффективность и безопасность их применения.

Известно, что основные фармакологические свойства НПВП связаны с угнетением синтеза ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) – ключевого фермента в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты, которая является предшественником простагландинов, простаглицлинов и тромбоксанов. НПВП относятся к числу наиболее часто применяемых в практической медицине лекарственных средств, которые представляют собой гетерогенную группу, в которую входят не менее ста веществ, относящихся к нескольким основным химическим группам (производные салициловой, индоловой, пропионовой, гетероарилуксусной, эноликовой кислот). Однако, к сожалению, даже новейшие поколения НПВП обладают побочными реакциями.

Все вышеприведенные данные послужили основой для создания новой группы НПВП, которые обладают всеми положительными свойствами «стандартных» препаратов, но менее токсичны. Их определяют как специфические ингибиторы ЦОГ-2 или ЦОГ-1-сберегающие средства.

Мелоксикам – один из первых селективных НПВП, получивших широкое практическое применение. Препарат используется в клинической практике с 1995 г. Мелоксикам соответствует основным требованиям, выдвигаемым к НПВП, относительно высокой эффективности в ликвидации боли и воспаления при максимальной безопасности. Кроме того, мелоксикам обладает более высокой селективностью к ЦОГ-2 по сравнению с ЦОГ-1. В результате синтез простагландинов снижается в очаге воспаления в значительно большей степени, чем в слизистой оболочке желудка и почках. В этом существенное преимущество мелоксикама перед другими НПВП. Помимо влияния на синтез простагландинов, мелоксикам угнетает перекисное окисление липидов, снижает образование свободных кислородных радикалов, фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , протеиназ и других медиаторов воспаления.

Мелоксикам обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином (99%), и проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 50% таковой в плазме крови. При внутримышечном введении (15 мг) препарат начинает действовать в течение 30-45 минут, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 час. Более того, он практически полностью (89%) абсорбируется после внутримышечного введения и не вызывает некроза тканей в месте введения. Также препарат почти в полной мере метаболизируется ферментами печени с образованием четырех фармакологически неактивных метаболитов. Основной метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60%), образуется путем окисления промежуточных метаболитов 5'-гидроксиметилмелоксикама, который также экскретируется. Средний период полувыведения мелоксикама составляет около 20 часов, общий плазменный клиренс – в среднем 8 мл/мин. При пероральном применении в терапевтических дозах (7,5 и 15 мг) для мелоксикама характерна линейная фармакокинетика.

### Терапия мелоксикамом

Важно отметить, что среди всех препаратов, избирательно подавляющих ЦОГ-2, только мелоксикам рекомендован для лечения наиболее распространенных

заболеваний, характеризующихся мышечно-скелетной болью: остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилоартрита (болезни Бехтерева). Так, к настоящему времени более 100 млн больных во всем мире получают терапию именно этим препаратом.

Наибольшее количество исследований клинической эффективности и безопасности мелоксикама проведено при остеоартрозе. Так, в клиническом испытании при участии 229 больных остеоартрозом поясничного отдела позвоночника сравнивали эффективность применения диклофенака (100 мг/сут в форме таблеток с замедленным высвобождением) и мелоксикама (7,5 мг/сут). Полученные результаты свидетельствуют об одинаковой эффективности этих средств в устранении боли, однако при приеме мелоксикама отмечена лучшая переносимость. Частота побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также отказов от лечения при назначении мелоксикама была существенно ниже (Valat et al., 2001). Помимо этого, целесообразность назначения мелоксикама при остеоартрозе диктуется его положительным действием на метаболизм гиалинового хряща – основного плацдарма развития патологического процесса. Препарат обладает анаболическим эффектом, ингибирует интерлейкин 1, экспрессирует факторы роста, включая трансформирующий фактор роста 1, ингибирует деградацию аггрекана, нейтрализует действие металлопротеиназ и тормозит апоптоз хондроцитов, то есть активно влияет на развитие патологического процесса при остеоартрозе.

У больных ревматоидным артритом мелоксикам также оказался не менее эффективным, чем диклофенак, пироксикам и напроксен, что было продемонстрировано в ряде исследований (Wojtulewsky et al., 1996; Huskinsson et al., 1996). При этом мелоксикам обладал лучшей переносимостью в отношении ЖКТ и почек (Wojtulewsky et al., 1996). В работе Huskinsson et al. показано, что при лечении 357 лиц с ревматоидным артритом мелоксикамом в дозе 15 мг/сут после 18 месяцев наблюдения общий показатель активности боли по визуальной аналоговой шкале снизился в среднем с 3,32 до 2,33 см. Также была отмечена положительная динамика в отношении утренней скованности и индекса Ричи. Тяжелые побочные эффекты, такие как язвенная болезнь желудка с кровотечением или перфорацией, имели место только у трех (0,8%) пациентов. Был сделан вывод, что мелоксикам при продолжительном лечении воспалительных заболеваний суставов не уступает в эффективности стандартным НПВП и явно превосходит их по переносимости.

В последнее время появились работы, где НПВП рассматриваются как препараты, способные активно влиять на механизмы патологического процесса и темпы рентгенологического прогрессирования. Такая точка зрения нашла свои доказательства при терапии анкилозирующего спондилита (Mielants, Cruyssen, 2006).

### Безопасность применения мелоксикама

С точки зрения эффективности и переносимости, мелоксикам является хорошо изученным лекарственным средством. Это подтверждено данными метаанализа

десяти рандомизированных исследований при участии более 20 тыс. больных (Schoenfeld, 1999).

Необходимо подчеркнуть, что прием мелоксикама ассоциирован с низким риском развития нежелательных эффектов со стороны ЖКТ. Гастроинтестинальный профиль безопасности препарата, преимущественно ингибирующего ЦОГ-2, был оценен в целой серии исследований. В частности, в двух больших проспективных контролируемых испытаниях MELISSA и SELECT было доказано, что мелоксикам обладает меньшей токсичностью в отношении ЖКТ по сравнению с диклофенаком или пироксикамом. В исследовании MELISSA отмечена более низкая частота и продолжительность случаев госпитализаций, связанных с осложнениями со стороны ЖКТ при пероральном приеме мелоксикама (7,5 мг) по сравнению с диклофенаком (100 мг).

Кроме того, мелоксикам не повышает риск развития кардиоваскулярных и почечных осложнений по сравнению с традиционными НПВП. Также получены данные о кардиопротекторном действии препарата у лиц с острым коронарным синдромом (Singh et al., 2001; Altman et al., 2002). Это указывает на принципиальное отличие мелоксикама от других ингибиторов ЦОГ-2, назначение которых по некоторым данным приводит к повышению частоты инфаркта миокарда и тромботических осложнений.

Известно, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 не нарушают агрегации тромбоцитов и потому более безопасны. Исследование функции тромбоцитов у здоровых субъектов, принимавших мелоксикам в дозе 15 мг/сут в течение семи дней, показало, что препарат не влиял на агрегацию тромбоцитов несмотря на снижение уровня тромбоксанов в плазме (De Meijer, 1999). Кроме того, дальнейшие исследования у пациентов с БС подтвердили, что мелоксикам не воздействует ни на агрегацию тромбоцитов, ни на время свертываемости крови. Целесообразно подчеркнуть, что биосинтез тромбоксанов в большей мере зависит от активности ЦОГ-1 в тромбоцитах, ЦОГ-2 же преимущественно вовлечена в продукцию эндотелиальных простагландинов. Этот факт стал основой гипотезы о том, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают протромботическим потенциалом. Однако достоверные клинические доказательства, что протромбогенный эффект связан со степенью блокирования ЦОГ-2, отсутствуют.

По имеющимся данным, селективные ингибиторы ЦОГ-2 ассоциируются с меньшим риском гепатопатологий по сравнению с классическими НПВП (Chitturi, 2002; Maddrey, 2000). В медицинской литературе отмечены единичные случаи клинически выраженных осложнений со стороны печени или существенного бессимптомного повышения трансаминаз на фоне лечения этими препаратами (Staerckel, 1999).

В дополнение, на сегодняшний день доступны результаты масштабного популяционного наблюдения Traversa et al., в ходе которого изучалась сравнительная гепатотоксичность различных НПВП. Так, итальянские исследователи изучали частоту осложнений со стороны печени у 397 537 больных, которым были назначены НПВП. Согласно полученным данным, мелоксикам

демонстрировал наилучшую переносимость. Частота гепатотоксических реакций при его использовании составила 23,6 эпизода на 100 тыс. пациенто-лет. Аналогичный показатель для нимесулида, диклофенака и ибупрофена составил 35,2, 39,2 и 44,6, то есть оказался существенно выше.

Побочные явления НПВП со стороны почек могут быть в виде водно-электролитных нарушений, тубулоинтестинального нефрита, гломерулярного повреждения и др. В большинстве своем эти нежелательные эффекты обусловлены НПВП-индуцированной редукцией синтеза простагландинов. Исследования на животных моделях показали, что обе формы фермента ЦОГ экспрессируются в почках и участвуют в регуляции водного обмена. Однако теоретическое обоснование участия селективных ингибиторов ЦОГ-2 в реализации почечных побочных эффектов по-прежнему формулируется. Тем не менее, клинические наблюдения свидетельствуют о том, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 не отличаются по своей потенциальной ренальной токсичности от традиционных НПВП. Следует отметить, что на практике не существует убедительных доказательств ухудшения ренальной функции у пациентов, принимающих мелоксикам. По-видимому, фармакокинетический профиль мелоксикама, особенно его низкая аккумуляционная способность, препятствует развитию почечных осложнений. Это позволяет использовать препарат у лиц с незначительными почечными нарушениями.

Безопасность мелоксикама была также подтверждена в ряде когортных наблюдений, среди которых исследование Zeidler et al. (2002). В нем приняли участие 2155 врачей Германии, которые назначали мелоксикам в дозах 7,5 мг (65%) или 15 мг (33%) 13 307 больным ревматологического профиля. Период лечения составил от 1 до 3 месяцев. Эффективность и переносимость препарата оценивалась путем анализа данных, предоставленных лечащими врачами в соответствующих анкетах. Хотя большинство больных были старше 60 лет, а 12% имели язвенный анамнез, нежелательные реакции со стороны ЖКТ отмечались у 0,8%, а серьезные осложнения возникли лишь у пяти больных (четыре неосложненных язвы желудка и одна перфорация) (Zeidler et al., 2002).

## Выводы

Таким образом, результаты исследований применения мелоксикама в широкой клинической практике, в том числе в длительной терапии, а также у больных с повышенным риском развития побочных реакций (пожилой возраст, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, одновременный прием кардиопротекторных доз ацетилсалициловой кислоты и др.), подтвердили приемлемую анальгетическую и противовоспалительную эффективность препарата при минимальном риске нежелательных эффектов. Следовательно, мелоксикам может быть рекомендован для терапии таких заболеваний, как остеоартроз, остеоартрит, анкилозирующий спондилоартрит, а также при послеоперационной боли и других БС.

Подготовила **Татьяна Антонюк**