

**О.В. Котова**

старший научный сотрудник НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

МЕЛОКСИКАМ – ШИРОКИЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – это класс препаратов, без которых не может обойтись, пожалуй, ни один врач. Заболевания опорно-двигательного аппарата, воспалительные и травматические поражения – тот спектр болезней, в лечении которых используют НПВП, потому что они обладают болеутоляющим и противовоспалительным действием.

НПВП, согласно международным и национальным рекомендациям, назначают либо в качестве препарата-анальгетика первого выбора, либо в качестве анальгетика второго выбора, если парацетамол не в состоянии обеспечить достаточное обезболивание при различных мышечно-скелетных жалобах, таких как боль в спине, в плече, при остеоартрите [1–3].

Использование традиционных неселективных НПВП, как известно, связано с частыми нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), прежде всего его верхних отделов [4]. Необходимость уменьшить количество подобных осложнений привела к тому, что были разработаны новые классы НПВП, преимущественно селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2 и специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 [5].

По механизму действия все существующие НПВП можно разделить на четыре группы (причем деление на «преимущественные» и «специфические» ЦОГ-2 ингибиторы является во многом условным) [6]:

- селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты);
- неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство «стандартных» НПВП);
- преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам);
- специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы).

Две последние группы НПВП были разработаны в связи с предположением о том, что противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а наиболее часто встречающиеся побочные эффекты связаны с подавлением активности ЦОГ-1. Это стало основой синтеза новых НПВП – селективных ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулида, мелоксикама), а затем и еще более селективных, специфических ЦОГ-2 ингибиторов (коксибов).

Стремление достичь селективности относительно ЦОГ-2 было

продиктовано прежде всего желанием получить препараты не менее эффективные, чем «стандартные» НПВП, но менее опасные в плане нежелательных эффектов, в первую очередь по действию на слизистую оболочку ЖКТ. Сопоставимая терапевтическая эффективность ЦОГ-2 селективных и традиционных НПВП была многократно подтверждена в исследованиях на животных и в клинических исследованиях [7].

Селективность НПВП в отношении ингибции ЦОГ является достаточно условной и относительной. Это происходит потому, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 имеют высокую степень блокады ЦОГ-2, в то же время они незначительно блокируют ЦОГ-1. Кроме того, селективность ингибирования ЦОГ может быть дозозависимой и изменяться в зависимости от применяемых методов анализа активности ЦОГ. Например, в США этодолак и мелоксикам считаются «традиционными» НПВП. В Канаде и большинстве стран Европы мелоксикам, в частности, рассматривают как ЦОГ-2 селективный НПВП, и основано это на применении методов оценки William Harvey с использованием модифицированной цельной крови [8].

Боль в нижней части спины (БНС) является очень распространенным клиническим синдромом. Считается, что примерно 84% взрослых могут пережить хотя бы один эпизод БНС в течение жизни, а рецидивы случаются у 5–60% пациентов [9].

БНС – наиболее частое состояние, по поводу которого пациенты обращаются за медицинской помощью [10]. В США боль в спине, с которой связано потерянное время работы служащими в возрасте от 40 до 65 лет, оценивается работодателями в 7,4 млрд долларов в год [11], а, по некоторым оценкам, на лечение БНС ежегодно тратится 50 млрд долларов [12]. В Австралии прямые медицинские расходы, связанные с лечением БНС, оцениваются более чем в 1 млрд долларов в год, с дополнительными 8 млрд долларов на косвенные расходы [13]. Хотя прогноз лечения для большинства пациентов с первым приступом БНС положительный, в 20% случаев возможно трансформирование БНС в хроническую, которая длится 3 и более месяцев [14]. Три четверти общего объема прямых и косвенных расходов на медицинское обслуживание и потерю производительности, связанных с БНС, приходится на хроническую боль [15]. Следовательно, важно эффективно лечить острую БНС, чтобы не давать ей трансформироваться в хроническую форму.

Системный анализ с использованием базы Cochrane применения НПВП при БНС выявил одинаковую эффективность различных НПВП, в том числе селективных ингибиторов ЦОГ-2, но с наилучшей переносимостью последних [16], в связи с чем можно рекомендовать пациенту с БНС именно эту группу препаратов – например, препарат Либерум (мелоксикам), который выпускается в форме для в/м инъекций 15 мг в ампуле. К преимуществам препарата можно отнести то, что он произведен в соответствии со стандарта-

ми GMP, а также оптимальное соотношение цена/качество. Либерум относится к классу оксикамов (производное энолиевой кислоты). Препарат преимущественно селективно ингибирует ферментативную активность ЦОГ-2. Мелоксикам структурно отличается от других ЦОГ-2 ингибиторов, например, коксибов, и связывается с верхней частью канала ЦОГ-2, а не с боковой частью этого фермента, как целекоксиб [17]. Либерум не оказывает повреждающего действия на ЖКТ, сердечно-сосудистую систему, почки.

Так, например, возможно развитие острой почечной недостаточности (ОПН). Тщательный анализ риска развития ОПН у больных пожилого возраста проведен в США [18]. По программе оценки эффективности и безопасности лекарственных средств, назначенных между 1999 и 2004 гг. лицам старше 65 лет, были оценены побочные эффекты НПВП при условии их приема 6 и более месяцев. Больные, получавшие два НПВП одновременно, были исключены из исследования. Из 183 446 пациентов, средний возраст которых составил 78 лет, ОПН, приведшая к госпитализации, была отмечена у 870 пациентов. Наиболее частым НПВП, назначенным этой группе больных, был целекоксиб, его принимал каждый третий пациент. В таблице 1 приведены данные об от-

носительном риске и 95% доверительном интервале развития ОПН при приеме различных НПВП в сравнении с целекоксибом.

Достоверное увеличение риска развития ОПН на 50% и 100% получено для ибупрофена и индометацина соответственно. Из таблицы видно, что мелоксикам имеет наименьший риск развития ОПН среди проанализированных селективных и неселективных НПВП, т. е. Либерум имеет лучший профиль переносимости по сравнению с неселективными НПВП (например, диклофенаком) благодаря селективному подавлению ЦОГ-2.

К особенностям фармакокинетики относится следующее: связывание с белками плазмы составляет 99%. Проходит через гистогематические барьеры, проникает в синовиальную жидкость. Концентрация в синовиальной жидкости достигает 50% от Стах в плазме. Выводится в равной степени с калом и мочой, преимущественно в виде метаболитов. Через кишечник в неизменном виде выводится <5% от величины суточной дозы, в моче в неизменном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах. $T_{1/2}$ мелоксикама составляет 15–20 ч. Плазменный клиренс составляет в среднем 8 мл/мин.

При БНС очень часто сочетают НПВП и витамины группы В, т. к. нейротропные витамины усили-

Таблица 1.

Ассоциации между ОПН и приемом НПВП

Препарат	Конечная точка – ОПН, приведшая к госпитализации (n=870)	Конечная точка – все случаи ОПН (n=962)
Целекоксиб	1,0	1,0
Рофекоксиб	1,5 (1,25–1,81)	1,45 (1,21–1,73)
Вальдекоксиб	1,02 (0,74–1,4)	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 (2,4–4,04)	2,84 (2,21–3,65)
Мелоксикам	0,83 (0,6–1,14)	0,93 (0,56–1,55)
Напроксен	1,07 (0,82–1,41)	1,13 (0,87–1,48)

вают обезболивающую эффективность НПВП и сами обладают анальгетической активностью. С учетом этого можно предложить комбинацию Витаксона и Либерума. В состав Витаксона входят тиамин гидрохлорид 100 мг, пиридоксин гидрохлорид 100 мг, цианкобаламина 1 мг и лидокаина гидрохлорид 20 мг, форма выпуска – 2 мл в ампуле. За счет комбинации Либерума и Витаксона можно добиться сокращения сроков лечения и уменьшения дозировки НПВП, увеличения комплаентности пациентов. При таком синергизме, комплексном и безопасном воздействии этих двух препаратов данную комбинацию можно рекомендовать в практике как неврологов, так и терапевтов. Либерум назначают по 1 ампуле в/м 1 раз в день, курс лечения составляет обычно 3–5 дней, Витаксон назначают параллельно по 1 ампуле в/м 1 раз в день ежедневно в течение 5–10 дней с переходом в дальнейшем на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю в течение 2–3 недель).

Интересно отметить, что парентеральная форма мелоксикама для в/м введения имеет свои особенности. Так, в связи со значительным временем полувыведения мелоксикама его концентрация при приеме таблетированной формы стабилизируется в крови пациента только на 3–4-й день. Поэтому для быстрого купирования выраженной или острой боли необходимо применять парентеральную форму, что является важным и в лечении острой БНС. Фармакокинетические исследования показали, что в/м применение мелоксикама приводит к более быстрой абсорбции препарата, чем при его пероральном применении; максимальная плазменная концентрация достигается уже через 1,5 ч после в/м введения по сравнению с 5–7 ч после перорального применения [19]. При этом 90% Стах достигается уже через 30–50 мин после инъекции. Такое увеличение абсорбции

определяет более быстрое начало действия мелоксикама, вводимого в/м, по сравнению с пероральным применением.

Чтобы в/м введение могло рассматриваться как альтернатива пероральному способу введения, необходима очень хорошая локальная переносимость. Однако многие НПВП плохо переносятся при в/м введении, вызывая локальное раздражение тканей и некроз, часто в сочетании с системными неблагоприятными явлениями [20]. В исследованиях на животных моделях (на кроликах) было показано, что локальная переносимость мелоксикама лучше, чем других НПВП. После его в/м введения не было обнаружено гистопатологических изменений, в то время как при использовании пироксикама или диклофенака развивалась обширная зона некроза. Кроме того, если говорить о препарате Либерум, то он имеет очень удобную расфасовку – по 5 ампул в упаковке, которой обычно хватает, чтобы острый болевой синдром регрессировал.

Эффективность мелоксикама в форме для в/м введения и для приема внутрь в дозе 15 мг сравнивали у 113 пациентов с острой ишиалгией. Установлено, что обе лекарственные формы препарата достоверно уменьшали боль. Среднее время наступления анальгетического эффекта достоверно не различалось у пациентов, получавших мелоксикам в/м или внутрь, и составляло 80 и 89 мин. В обеих лечебных группах выраженность спонтанной боли достоверно снижалась (по сравнению с исходным уровнем), значимых различий выявлено не было. Но в/м введение мелоксикама превосходило пероральное применение препарата по такому показателю, как максимальное уменьшение индуцированной боли, оценивавшейся при подъеме выпрямленной ноги ($p < 0,01$). Этот показатель имеет большее клиническое значение, чем спон-

танная боль. Уменьшение индуцированной боли в течение первого часа наступало у 43,5% пациентов в группе в/м введения мелоксикама и лишь у 15,1% пациентов в группе перорального применения мелоксикама ($p = 0,002$) [21].

В другом исследовании изучалась эффективность однократного в/в введения мелоксикама в дозе 15 мг и в/м введения диклофенака 75 мг с последующим пероральным назначением в течение 7 дней 15 мг мелоксикама и 100 мг диклофенака соответственно у 183 пациентов с острым люмбаго. В/в введение мелоксикама продемонстрировало значительно более быстрое среднее время анальгетического эффекта (30 мин) по сравнению с диклофенаком (60 мин). Уменьшение боли в течение 30 мин после инъекции было также статистически достоверно выше в группе мелоксикама ($p = 0,048$). Оценка общей эффективности в группе мелоксикама была значительно лучше, чем в группе диклофенака и по оценке исследователями ($p = 0,02$), и по оценке пациентами ($p = 0,01$). Кроме того, в группе мелоксикама по оценке исследователями и пациентами общая и локальная переносимость была достоверно выше ($p < 0,05$) [22].

Остеоартроз (ОА) – заболевание, которое принято относить к дегенеративным поражениям суставов, характеризуется развитием синовита и является показанием к назначению препаратов, купирующих воспалительный процесс.

Было показано, что эффективность мелоксикама при лечении больных ОА равна эффективности неселективных НПВП (диклофенака, пироксикама) [23], а переносимость – намного лучше [24].

Препарат продемонстрировал равнозначную эффективность с эффективностью неселективных НПВП и при других ревматологических заболеваниях: ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите [25].

Был проведен систематический обзор клинической эффективности и экономической целесообразности применения НПВП – селективных ингибиторов ЦОГ-2 (этодолак, мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб и лумиракоксиб) по сравнению с неселективными НПВП в лечении ОА и ревматоидного артрита [26]. Результаты 16 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивался мелоксикам с плацебо или неселективными НПВП (напроксен, диклофенак, набуметон или пироксикам), свидетельствуют о том, что при применении мелоксикама в суточной дозе 7,5–22,5 мг имеется низкий риск побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Диабетическая ретинопатия (ДР) является наиболее распространенной причиной слепоты у людей старше 50 лет. Существует ряд доказательств, свидетельствующих о том, что ДР – воспалительное заболевание. На животных моделях с ДР показывают, что в начале заболевания повышается сосудистая проницаемость, появляется лейкостаз, в результате чего формируется сосудистая дисфункция и гибнет эндотелий капилляров. Поэтому ряд противовоспалительных препаратов, таких как этанерцепт, аспирин или мелоксикам, снижают уровень лейкостаза и уменьшают возможность гибели эндотелия ретинальных капилляров [27].

Таким образом, по результатам рандомизированных клинических испытаний и пострегистрационных исследований мелоксикама можно констатировать, что у препарата [28]:

- выявлена отчетливая анальгетическая и противовоспалительная активность при хронических заболеваниях суставов и позвоночника, а также при острых болевых синдромах (люмбоишиалгии);
- подтверждена высокая желудочно-кишечная переносимость;

- широкомасштабные фармако-эпидемиологические исследования подтверждают низкий риск развития тяжелых побочных эффектов со стороны ЖКТ, ранее установленных в контролируемых клинических испытаниях и в процессе метаанализа;
- не отмечено увеличения частоты кардиоваскулярной токсичности.

Поэтому мелоксикам, и в частности Либерум, можно рекомендовать к широкому применению у пациентов с различными заболеваниями, которые сопровождаются болевыми синдромами. ■

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T., Breen A., del Real M.T., Hutchinson A. et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care // Eur Spine J. 2006. Vol. 15. P. 169–191.
2. Winters J.C., van der Windt D.A.W.M., Spinnewijn W.E.M., De Jongh A.C., van der Heijden G.J.M.G., Buis P.A.J. et al. NHG-standaard schouderklachten [NHG guideline shoulder complaints] // Huisarts Wet. 2008. Vol. 51. P. 555–565.
3. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F., Alekseeva L., Arden N.K., Bijlsma J.W., et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // Ann Rheum Dis. 2007. Vol. 66. P. 377–388.
4. Hernandez-Diaz S., Rodriguez L.A. Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: An overview of epidemiologic studies published in the 1990s // Arch Intern Med. 2000. Vol. 160. P. 2093–2099.

Свобода движения без боли

ЛИБЕРУМ – нестероидный противовоспалительный препарат



Фармак
МЫ ДЛЯ ВАС
И ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

Представительство ПАО «Фармак» в России:
121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 154, этаж 4. Тел.: +7 (495) 269-08-14

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ЗА БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

5. Rostom A., Muir K., Dube C., Jolicoeur E., Boucher M., Joyce J et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: A Cochrane Collaboration systematic review // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007. Vol. 5. P. 818–828.
6. Насонова В.А. Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века // *PMЖ*. 2000. Т. 8. № 17. С. 714–717.
7. Zeidler H., Kaltwasser J., Leonard J. et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice. Postmarketing observational cohort study of 13.307 patients in Germany // *J Clin Rheumatol*. 2002. Vol. 8. P. 305–315.
8. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase 2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999. Vol. 96. P. 7563–7568.
9. Weiner S.S., Nordin M. Prevention and management of chronic back pain // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010. Vol. 24. P. 267–279.
10. Deyo R.A., Mirza S.K., Martin B.I. Back pain prevalence and visit rates: estimates from U.S. national surveys, 2002 // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006. Vol. 31. P. 2724–2727.
11. Ricci J.A., Stewart W.F., Chee E., Leotta C., Foley K. et al. Back pain exacerbations and lost productive time costs in United States workers // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006. Vol. 31. P. 3052–3060.
12. Deyo R.A., Weinstein J.N. Low back pain // *N Engl J Med*. 2001. Vol. 344. P. 363–370.
13. Ostelo R.W., Deyo R.A., Stratford P., Waddell G., Croft P. et al. Interpreting change scores for pain and functional status in low back pain: towards international consensus regarding minimal important change // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008. Vol. 33. P. 90–94.
14. Wang X.Q., Zheng J.J., Yu Z.W., Bi X., Lou S.J. et al. A meta-analysis of core stability exercise versus general exercise for chronic low back pain // *PLoS One*. Vol. 7. E52082.
15. Fourney D.R., Andersson G., Arnold P.M., Dettori J., Cahana A. et al. Chronic low back pain: a heterogeneous condition with challenges for an evidence-based approach // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011. Vol. 36. P. 1–9.
16. Amadio P., Cummings D.M., Amadio P.B. NSAIDs revisited // *Postgrad Med*. 1997. Vol. 101. P. 257–271.
17. Warkman J.C. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe- // *Ann. Rheum. Dis*. 2007. Vol. 41. P. 1163–1173.
18. Winkelmeyer W.C., Waikar S.S., Mogun H., Solomon D.H. Nonselective and Cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs and acute kidney injury // *Am. J. Med*. 2008. Vol. 121. P. 1092–1098.
19. Davies N.M., Skjodt N.M. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug // *Clin. Pharmacokinet*. 1999. Vol. 36. P. 115–126.
20. Combe B., Velicitat P., Garson N., Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients // *Inflamm. Res*. 2001. Vol. 50. Suppl. 1. P. 10–16.
21. Auvinet B., Ziller R., Appelboom T., Velicitat P. Comparison of the onset and intensity of action of intramuscular meloxicam and oral meloxicam in patients with acute sciatica // *Clin Ther*. 1995 Nov-Dec. Vol. 17 (6). P. 1078–1098.
22. Colberg K., Hettich M., Sigmund R., Degner F.L. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. German Meloxicam Ampoule Study Group // *Curr Med Res Opin*. 1996. Vol.13 (7). P. 363–377.
23. Yocum D., Fleishmann 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. Int. Med*. 2000. Vol. 160. P. 2947–2954.
24. Dekueker 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 Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis // *J. Rheum*. 1998. Vol. 37. P. 946–951.
25. Dougados M., Gueguen A., Nakache J.-P. et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study- A one-year versus 6-weeks nonsteroidal antiinflammatory drug trial // *Rheumatology*. 1999. Vol. 38. P. 235–244.
26. Chen Y.F., Jobanputra 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. Vol. 12 (11). P. 1–278.
27. Luty GA. Effects of diabetes on the eye // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Dec 13. Vol. 54 (14). ORSF81-7. doi: 10.1167/iov.13-12979.
28. Чичасова Н.В. Мелоксикам в лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата // *Лечащий врач*. 2011. № 4. С. 26–32.