

Мовалис – юбилей в семействе НПВП. Эффективность, безопасность, перспективы применения

А.В. Алексеев

Адрес для переписки: Алексей Валерьевич Алексеев, alexseev@paindept.ru

В статье рассматриваются вопросы практического использования одного из наиболее популярных представителей нестероидных противовоспалительных препаратов, отмечающего двадцатилетие применения в России, – мелоксикама (препарат Мовалис). Обсуждаются особенности фармакокинетики, фармакодинамики и фармакоэкономики препарата. Разбираются наиболее частые ошибки, которые допускают врачи при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов в целом и Мовалиса в частности. Приводятся результаты исследований эффективности и безопасности Мовалиса, обозначаются перспективы его применения.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам, Мовалис, эффективность, безопасность, оригинальные препараты, дженерики

НПВП в современной клинической практике

Врачи различных специальностей регулярно назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в клинической практике. Широкий спектр действия (противовоспалительный, обезболивающий, жаропонижающий эффект) и внушительный список показаний для применения (простудные заболевания, заболевания, сопровождающиеся воспалением, болью, и др.) обеспечивают НПВП популярность и среди врачей, и среди пациентов. Такая востребованность НПВП имеет как положительные, так и отрицательные последствия.

С одной стороны, значение НПВП сложно переоценить. Количество клинических исследований эффективности и безопасности тех или иных НПВП огромно. Доход

от реализации НПВП сопоставим с бюджетами некоторых стран.

С другой стороны, эти препараты лидируют и по неадекватному применению. Каждый из практикующих врачей имеет свои предпочтения среди НПВП, свой взгляд на их эффективность и безопасность, а также на длительность их приема. Однако мнение врача не всегда соответствует истине и формируется под влиянием публикаций в научной прессе или работы медицинских представителей. Допускаются ошибки при определении дозы, длительности приема, выборе лекарственной формы, назначении НПВП в комбинации с другими лекарственными средствами. Это снижает эффективность лечения и повышает риск развития разнообразных нежелательных явлений. Отдельно следует обозначить проблему бесконтрольного приема

НПВП пациентами, в том числе применение НПВП в детском возрасте без рекомендации врача. Во многом это обусловлено навязчивой рекламой безрецептурных НПВП в средствах массовой информации, которая толкает пациентов к так называемому ответственному самолечению. Кроме того, рецептурные НПВП на практике назначаются врачами в виде устных рекомендаций и отпускаются в аптеке без рецептов. Отметим, что НПВП подразделяются на безрецептурные и рецептурные формально, не по механизму действия, а в зависимости от дозировок, форм выпуска, потенциальной простоты и кратности приема.

НПВП: мифы и реальность

История применения противовоспалительных средств в терапии боли насчитывает несколько тысячелетий, уходя корнями в Древний Египет и времена Гиппократов. Противовоспалительные средства прошли путь от листьев и коры ивы, экстракта коры ивы до хинина, салицилина и уже более современных препаратов, таких как феназон (антипирин), аминофеназон (пирамидон, амидопирин), аспирин.

В XX в. разработка новых противовоспалительных препаратов и их лекарственных форм резко ускорилась. Накапливался опыт применения НПВП, оценивалась не только эффективность препаратов, но и частота возникновения побочных реакций, степень выраженности которых останавливала то или иное направление развития НПВП. Уже тогда в связи с востре-

бованностью эффективных лекарственных средств стали появляться подделки, произведенные кустарным способом с нарушением технологии производства, малым количеством действующего вещества и большой долей балластных веществ, что усложняло контроль нежелательных явлений, сопутствующих приему оригинальных препаратов [1].

По мере того как накапливались научные знания и практический опыт применения НПВП, рос и «снежный ком» неадекватных и неправильных представлений о действии, побочных явлениях и формах введения препаратов. Подобное искаженное восприятие – отчасти следствие личного опыта врачей и влияния пациентов и врачей друг на друга, отчасти итог образовательных лекций и мероприятий. Слушатели часто воспринимают информацию о различных побочных реакциях и возможных осложнениях не как результат механизма действия конкретного лекарственного средства, а в целом, для всей группы НПВП.

К сожалению, представления врачей о статистической вероятности развития осложнений не соответствуют частотным характеристикам. Среди врачей и пациентов распространены мифы о том, что скорость развития эффекта и выраженность побочных явлений связаны с путем введения препарата. Так, в представлениях врачей инъекционным формам введения соответствует «более быстрое развитие эффекта» и, как следствие, незначительная выраженность побочных явлений. Сторонники инъекционных форм зачастую забывают о потенциальных рисках любых инъекций, а также о стоимости лечения подобных осложнений. Распространен еще один миф – таблетированные пероральные формы «действуют медленнее» и «хуже влияют на желудок». Таких недостатков, по мнению многих, лишены ректальные формы, что, конечно, не соответствует действительности.

Таким образом, каждый метод введения препарата имеет помимо физиологических характеристик еще и психологический аспект, во

многом зависящий от изначальных убеждений пациентов и врачей. Это частично связано с плацебо-эффектом или схожим действием, усиливающим эффект реального препарата. Пациенты, не воспринимая разумные доводы, остаются верны своему мнению и с большей долей вероятности поменяют врача, чем убеждения. В некоторой степени подобная «ригидность» пациентов объясняется крайней неоднородностью мнения врачей по данному вопросу, что, естественно, смущает больных [2].

Осенью 2015 г. на нашем сайте отделениеболи.рф (raindept.ru) проводился опрос, в котором участвовали как врачи, так и пациенты (n=177). На вопрос: «Что действует на вас лучше и быстрее?» были получены следующие ответы:

- капли/нижние – 17%;
- мази – 3%;
- инъекции в/м или в/в – 34%;
- свечи – 10%;
- таблетки – 8%;
- не вижу различий – 25%.

Надо сказать, что среди респондентов доминировали врачи. Вопрос был сознательно сформулирован некорректно, были указаны только формы введения без упоминания конкретных лекарственных средств. Подавляющее большинство ошибочно посчитало, что эффективность лечения зависит от формы введения, а не от действующего вещества.

Мовалис: эффективность, безопасность, фармакокинетические характеристики

Значимым этапом в изменении представлений о безопасности применения НПВП стало появление селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 2. Первым представителем селективных, позже названных умеренно селективными, ингибиторов ЦОГ-2 стал оригинальный препарат мелоксикам, известный в нашей стране как Мовалис, а за рубежом – под названием Mobic, компании Boehringer Ingelheim.

Наиболее крупными исследованиями эффективности мелоксикама были MELISSA (Meloxicam

Large Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies) [3–5]. В этих двух испытаниях приняли участие почти 20 тысяч больных остеоартрозом (9323 и 8656 пациентов соответственно). Мелоксикам (7,5 мг/сут) по клинической эффективности был эквивалентен диклофенаку (100 мг/сут) и пироксикаму (20 мг/сут) [4, 5]. Отмена препаратов в связи с низкой эффективностью в группах диклофенака, пироксикама и мелоксикама не превышала 1,7% [6].

В настоящее время в Российской Федерации доступны таблетированная форма Мовалиса с возможным режимом дозирования 7,5 и 15 мг, суспензия с определенными дозами мерными ложками (7,5 мг в 1 мл), изначально позиционированная как форма для детей и молодых пациентов с ревматическими болезнями. Кроме того, имеются инъекционные формы для внутримышечного введения № 3, № 5 и форма для госпитальных закупок № 50. За пределами России существует также форма для внутривенного введения.

Биодоступность таблетированной формы Мовалиса приближается к 100% и практически достигает значений инъекционной формы. Максимальная концентрация в плазме при парентеральном введении достигается через 60 минут, при однократном пероральном введении препарата – через пять-шесть часов. Стабилизация фармакокинетических показателей происходит на третий – пятый день приема препарата. Во внутрисуставные ткани Мовалис проникает в 50%-ной концентрации от концентрации в плазме крови. Почему так важно знать фармакокинетические характеристики препарата? Дело в том, что в клинической практике врачи нередко назначают НПВП без учета фармакокинетических особенностей, вследствие чего препараты не могут продемонстрировать оптимальный эффект. В результате неадекватного применения пациенты утрачивают

веру в лечение, падает авторитет и препарата, и врача, и лечебного учреждения.

Например, врач, определяя продолжительность лечения Мовалисом, может руководствоваться количеством ампул для инъекций № 3 и назначить препарат на сверхкороткий срок – всего на три дня. В действительности же не следует ограничивать лечение трехдневным курсом инъекций, парентеральное введение должно быть начальным этапом ступенчатой терапии с переходом на прием препарата перорально. Учитывая недостаточную мотивацию врачей к повышению уровня знаний и не всегда правильное понимание патофизиологии воспаления и боли, не исключено, что общие (класс-специфические) побочные явления воспринимаются без учета степени ингибирования ЦОГ. Видимо, врачи, рекомендуя короткий курс лечения, опасаются ulcerогенного действия, свойственного неселективным ингибиторам ЦОГ. Этим же объясняется и нередкое назначение НПВП под прикрытием препаратов из группы ингибиторов протонной помпы. Таким образом, врачи не принимают во внимание данные по профилю безопасности препарата и не знают, что Мовалис можно назначать на длительный срок. Между тем в описанных исследованиях MELISSA и SELECT сроки лечения Мовалисом составляли от нескольких недель до нескольких месяцев и соответствовали показателям безопасности.

Преимущества оригинальных препаратов

С учетом ценовой категории Мовалиса и активно проводимой Минздравом России политики взаимозаменяемости лекарственных средств, исходя только из международного непатентованного наименования, актуальным становится вопрос выбора между оригинальным препаратом и дженериком. Однако далеко не все врачи и тем более пациенты понимают, в чем заключается разница между оригинальными и дженерическими препаратами, помимо цены. Почему

многие врачи, призывая с особым вниманием относиться к выбору препарата, настаивают на использовании оригинального средства? Обеспечит ли оригинальный препарат 100%-ный эффект? Этого никто обещать не может. Разберемся, может ли дать какие-либо гарантии препарат-дженерик.

В состав лекарственного препарата кроме основного действующего вещества – так называемого международного непатентованного наименования входят еще и балластные вещества. Значительную роль играет также технология производства, соблюдение которой обеспечивает ряд показателей, не всегда становящихся достоянием общественности.

В США и странах Европы в отличие от России при введении в клиническую практику дженериков учитывается такой параметр, как клиническая эквивалентность – результат длительного сравнения эффективности дженерического препарата и оригинала. В нашей стране обязательным является лишь наличие биоэквивалентности. Однако и эти данные не всегда предоставляются конечным пользователям – врачам, выбирающим наиболее доступное и эффективное средство для своих пациентов.

Качество препарата-оригинала и препарата-дженерика также может различаться. Сегодня в средствах массовой информации высказывается множество мнений о сертификации отечественных фармацевтических производителей по стандартам GMP (надлежащей производственной практики). В то же время на нашем рынке представлены многие лекарственные средства-дженерики не только из России, но и из Юго-Восточной Азии. Неизвестно, соблюдается ли в этих странах технология производства таких препаратов, какие применяются балластные вещества, как это влияет на фармакокинетические и фармакодинамические показатели.

Производители дженерических препаратов часто не проводят собственные клинические исследования, ссылаясь на доступные

данные, полученные на оригинальных препаратах. Экономия затрат на проведение клинических исследований, построение дизайна, соответствующего критериям доказательной медицины, оплаты самого исследования, конечно, позволяет снизить цену на итоговый продукт. Результаты ряда исследований, в которых сопоставляется эффективность, а также фармакокинетические и фармакодинамические показатели оригинальных препаратов и препаратодженериков, доступны в научной прессе. Например, сопоставление оригинального диклофенака и диклофенака-дженерика показало значимые отличия в фармакокинетических показателях, в том числе низкую биодоступность дженерика, что, безусловно, ставит под сомнение наличие терапевтической эквивалентности [7].

Перспективы применения Мовалиса

В течение двадцати лет активного применения в России Мовалис ассоциировался с выбором безопасной терапии хронической боли. Для терапии острой боли по умолчанию подразумевалось использование неселективных ингибиторов ЦОГ, несмотря на то что они вызывают известные побочные реакции. Понятие выбора не только эффективного, но и безопасного препарата при острой боли в данном контексте не рассматривалось. Подобный компромисс «эффективное обезболивание с сопутствующими нежелательными явлениями» – стандартная ситуация для нашей страны, поскольку в России отсутствует как таковой расчет стоимости рисков лечения побочных эффектов. Между тем выбор обезболивающего препарата при оперативном вмешательстве или НПВП при острой боли также должен осуществляться с учетом соотношения фармакологических характеристик (фармакодинамики и фармакокинетики), риска развития побочных явлений и фармакоэкономических показателей. В этой связи большой интерес представляют публикации



о новой нише, которую может занять Мовалис, – об использовании препарата в премедикации и при острой боли, а именно в периперационном обезболивании при манипуляциях в челюстно-лицевой области.

Т. Аоки и соавт. на 114 пациентах продемонстрировали преимущество премедикации Мовалисом (Mobic) в дозе 10 мг по сравнению с пироксикамом 27 мг и плацебо [8]. М.А. Isordia-Espinoza и соавт. на 50 пациентах показали более эффективное обезбоживание Мовалисом в дозе 15 мг по сравнению с трамадолом 50 мг (препараты вводились за 50 минут до манипуляции при удалении зуба мудрости) [9]. Е. Selimović и соавт. на 60 пациентах сравнивали эффективность мелоксикама в дозе 15 мг, глюкокортикоидов (метилпреднизолона) и их сочетания при удалении зуба мудрости, преимущество имела комбинированная терапия [10]. По результатам Е.W. Weber и соавт., использование Мовалиса 15 мг в отличие от неселективных НПВП при оперативном вмешательстве не дает существенного увеличения кровопотери [11].

Эти данные позволяют по-новому взглянуть на давно знакомый пациентам и практикующим врачам препарат Мовалис. Возможно, для лучшего понимания эффективности и безопасности Мовалиса потребуются проведение дополнительных исследований на более крупной популяции пациентов со сравнением с другими препаратами, применяемыми в премедикации и лечении острой боли. Однако даже имеющиеся данные уже сейчас позволяют смело использовать Мовалис в хирургической и стоматологической практике. *

Литература

1. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Краткий курс истории НПВП // Научно-практическая ревматология. 2012. № 3. С. 101–116.
2. Барскова В.Г. Что нам дает изучение статистики продаж нестероидных противовоспалительных препаратов в Российской Федерации // Современная ревматология. 2011. № 3. С. 68–73.
3. Furst D.E. Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice // Semin. Arthr. Rheum. 1997. Vol. 26. № 6. Suppl. 1. P. 21–27.
4. Hawkey C., Kahan A., Steinbrück 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. Vol. 37. № 9. P. 937–945.
5. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of 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. Vol. 37. № 9. P. 946–951.
6. Бадюкин В.В. Переносимость и безопасность мелоксикама // Русский медицинский журнал. 2007. № 26. С. 2037–2041.
7. Hooper I.T., Allen E., McLaughlin K. et al. Bioavailability of a generic sustained-release formulation of diclofenac compared with the standard sustained-release formulation // Clin. Drug Invest. 1996. Vol. 12. № 5. P. 259–270.
8. Aoki T., Yamaguchi H., Naito H. et al. Premedication with cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam reduced postoperative pain in patients after oral surgery // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. 2006. Vol. 35. № 7. P. 613–617.
9. Isordia-Espinoza M.A., Sánchez-Prieto M., Tobías-Azúa F., Reyes-García J.G. Pre-emptive analgesic effectiveness of meloxicam versus tramadol after mandibular third molar surgery: a pilot study // J. Oral. Maxillofac. Surg. 2012. Vol. 70. № 1. P. 31–36.
10. Selimović E., Ibrahimagić-Seper L., Petricević N., Nola-Fuchs P. Pain relieve after impacted wisdom teeth extraction dependent on the drug therapy // Coll. Antropol. 2011. Vol. 35. № 1. P. 133–136.
11. Weber E.W., Slappendel R., Durieux M.E. et al. COX-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative blood loss in hip surgery. A randomized comparison of indomethacin and meloxicam // Eur. J. Anaesthesiol. 2003. Vol. 20. № 12. P. 963–966.

Неврология

Movalis – a Anniversary in NSAID Family. Efficacy, Safety, and Perspectives

A.V. Alekseyev

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksey Valeryevich Alekseyev, alekseev@paindept.ru

Aspects of practical use of meloxicam (Movalis) as one of the most popular non-steroidal anti-inflammatory drugs that celebrates twenty years of use in Russia are discussed in the paper. Here, issues related to Movalis such as pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacoeconomics are presented. The most common mistakes done by physicians upon administering non-steroidal anti-inflammatory drugs including Movalis are discussed. In addition, the data on safety and efficacy of Movalis are presented, and future perspectives of its use are outlined.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drug, meloxicam, Movalis, efficacy, safety, original drug, generic drug