

# Анальгетическая терапия при заболеваниях опорно- двигательного аппарата: место мелоксикама

НОМЕР ЖУРНАЛА: НОЯБРЬ 2014

А.Е. Каратеев

*НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой, Москва*

Мелоксикам – преимущественно селективный ингибитор ЦОГ-2, который широко используется во многих странах мира в качестве эффективного и удобного анальгетического средства. Его отличает хорошая переносимость (низкая частота диспепсии и кожных реакций) и относительно низкий риск серьезных осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Появление на российском рынке относительно нового генерика мелоксикама – Амелотекса расширяет возможности для контроля острой и хронической боли. Этот препарат доступен в виде различных лекарственных форм: для инъекций, перорального приема и локального применения (гель). Терапевтический потенциал Амелотекса подтверждается серией клинических исследований. В настоящем обзоре рассмотрены основные аспекты применения мелоксикама и его генерика Амелотекса в медицинской практике.

*Ключевые слова:* мелоксикам, Амелотекс, боль, ревматология.

## **Сведения об авторе:**

Каратеев Андрей Евгеньевич – д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

## **Analgesic Therapy for the Diseases of Musculoskeletal System: Position of Meloxicam**

### **A.E. Karateev**

*V.A.Nasonova Science and Research Center for Rheumatology, Moscow*

Meloxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that selectively inhibits mostly COX-2 over COX-1. It is used widely in many countries due to effectiveness and convenience of application. It is characterized with well tolerance (low frequency of dyspepsia, skin reaction) and relatively low risk of serious complications from gastrointestinal tract and cardiovascular system. Appearance of new meloxicam generic called Amelotex at the Russian market expands new possibilities for the control of acute and chronic pain. This drug is available in various dosage forms, including injections, oral administration and topical application (gel). Therapeutic benefits of Amelotex have been confirmed by a series of clinical studies. This paper reviews main aspects of meloxicam and its generic preparation Amelotex usage in medical practice.

*Keywords:* meloxicam, Amelotex, pain, rheumatology.

===

Основным направлением лечения любого заболевания является целенаправленный патогенетический подход. Он подразумевает четкое представление о механизме развития болезни и точное фармакологическое воздействие на его основные звенья, позволяющее остановить прогрессирование патологического процесса [1]. К сожалению, патогенетическое лечение не всегда приводит к быстрому терапевтическому успеху, поэтому не меньшее значение следует уделять симптоматической терапии, направленной на устранение наиболее неприятных проявлений заболевания, прежде всего, боли [2].

Особое значение рациональная анальгезия имеет при заболеваниях опорно-двигательной системы, таких как остеоартроз (ОА) и боль в нижней части спины (БНЧС). С одной стороны, боль является их основным проявлением; с другой – рациональная патогенетическая терапия этих нозологических форм еще не разработана.

По современным представлениям, хроническую боль следует рассматривать в качестве самостоятельного клинического синдрома, в наибольшей степени определяющего нарушение функции, снижение социального статуса, а во многом и продолжительность жизни пациента. Ведь боль сопровождается серьезными изменениями гомеостаза, которые связаны с реакцией симпатoadренальной системы: повышением артериального давления, частоты сердечных сокращений и активацией тромбоцитов. В конечном счете, это приводит к существенному повышению риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), способных привести к гибели пациента [2, 3].

Есть веские данные, что потенциально «несмертельные» заболевания – ОА и БНЧС, которые сами по себе не сопровождаются висцеральной патологией, могут, тем не менее, весьма существенно влиять на продолжительность жизни за счет присутствия выраженной хронической боли.

Наглядным примером влияния хронической боли на риск осложнений со стороны ССС является работа I. Naugem и соавт. Ученые в рамках фрамэнгеймского исследования проанализировали взаимосвязь между ОА суставов кистей, прогрессированием ишемической болезни сердца (ИБС), развитием инфаркта миокарда в когорте, состоящей из 1348 человек. Риск развития кардиоваскулярных осложнений у лиц с ОА (n=186) оказался выше более чем в 2 раза – отношение шансов (ОШ) 2,26, но лишь в том случае, когда имелась четкая симптоматика заболевания, т.е. хроническая боль. Наличие лишь рентгенологических признаков ОА кистей (узелки Гибердена) без клинических проявлений, не повышало опасности прогрессирования заболеваний ССС [3].

Аналогичные данные были показаны в работах E. Nüesch и соавт. и M. Tsuboi и соавт., которые изучали риск гибели от кардиоваскулярных причин у больных ОА крупных суставов [4, 5].

Ученые из Австралии K. Zhu и соавт. в течение 5 лет наблюдали группу, состоящую из 1484 пожилых женщин (старше 70 лет), страдающих хронической БНЧС. Среди них 21,7% исходно и 26,9% в конце периода наблюдения испытывали болевые ощущения ежедневно. В этой подгруппе риск гибели от кардиоваскулярных осложнений оказался выше более чем в 2 раза – ОШ 2,13, в сравнении с теми пациентками, у которых боль отмечалась более редко [6].

Следует четко понимать, что пациенты обращаются к врачу в первую очередь за облегчением страданий. Поэтому быстрое и максимально полное купирование основных симптомов является наиболее действенным способом завоевать доверие пациента и добиться его приверженности длительной и сложной патогенетической терапии. И напротив, чрезмерное увлечение диагностическими мероприятиями и «базисными» средствами, в ущерб простым и эффективным методам контроля боли, может вызвать негативное отношение пациента к лечащему врачу и отвлечь его от методов классической медицины [1, 2].

Однако добиться уверенного контроля хронической боли не так просто. Например, испанские ученые L.Arboleya и соавт. провели анализ удовлетворенности лечением 897 больных ОА, не менее 6 месяцев получавших анальгетики, наиболее часто – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): диклофенак, ацеклофенак и пироксикам. Почти половина опрошенных – 46%, оказались недовольны действием назначенных лекарств, и лишь 1 из 6 больных считал себя полностью удовлетворенным результатами проведенной терапии [7].

Основная проблема, с которой приходится сталкиваться при назначении анальгетической терапии, определяется сложным, многокомпонентным характером хронической боли. При заболеваниях опорно-двигательного аппарата ее развитие связано с местным воспалением, стойким напряжением мышц, повреждение структур связочного аппарата, нарушениями биомеханики, дисфункцией ноцицептивной системы (периферическая и центральная сенситизация, «истощение» противоболевых влияний и др.) [1, 2, 8, 9]. Поэтому добиться успеха при использовании какого-либо одного средства удастся далеко не всегда. Наиболее перспективным здесь является комплексный подход, основанный на комбинированном применении лекарств с различными фармакологическими эффектами.

Однако любая комплексная терапия должна иметь свою основу, и при лечении острой или хронической ноцицептивной боли этой основой является назначение НПВП. Они сочетают в себе анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие, что обеспечивают эффективное воздействие на основные симптомы, вызванные заболеваниями опорно-двигательной системы [1, 2].

Главный фармакологический эффект НПВП связан с блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ) – 2, который образуется клетками «воспалительного ответа» и отвечает за активный синтез простагландинов (ПГ), важнейших медиаторов боли. Однако анальгетическое действие НПВП определяется не только снижением возбудимости периферических болевых рецепторов. Возможно, весьма существенное значение имеет и действие НПВП на центральные механизмы ноцицепции – феномен «центральной сенситизации», который также опосредован гиперпродукцией ПГ («асептическое нейрональное воспаление») и активацией глиальных клеток, возникающих в ответ на стойкое и мощное болевое раздражение структур нервной системы [1,2].

Очевидно, что важная роль процесса воспаления (даже субклинического, как при ОА и БНЧС) в развитии хронической боли, определяет целесообразность применения НПВП. Более того, в этой ситуации, как показывают данные

большого числа клинических исследований, НПВП однозначно выигрывают в сравнении с анальгетиками других лекарственных групп – парацетамолом и опиоидами, которые не имеют значимого противовоспалительного эффекта [1, 2].

В настоящее время в России используется девятнадцать разных НПВП, представляющих собой самостоятельные химические субстанции. Общее количество оригинальных препаратов и генериков, созданных на их основе, превышает сотню. Такое разнообразие, к сожалению, достаточно четко показывает, что ни один из современных НПВП не может считаться идеальным (иначе проблемы выбора не было!), и каждый из них, если имеет определенное преимущество в сравнении с другими, наверняка будет иметь и какие-либо недостатки.

Анальгетическое действие всех НПВП, при условии их применения в эффективной терапевтической дозе, практически одинаково. По крайней мере, нет неоспоримых данных, полученных в ходе хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), что какой-либо препарат из этой группы существенно превосходит другие по обезболивающему потенциалу. Зато НПВП очень существенно отличаются по своей безопасности [2].

НПВП образуют две основных группы, в зависимости от селективности по отношению к их главной фармакологической «мишени» (ЦОГ-2): неселективные (н-НПВП) и высокоселективные – т.н. «коксибы». Селективность НПВП позволяет избежать подавления активности биохимического «собрата» ЦОГ-2 – фермента ЦОГ-1, работа которого необходима для поддержания многих жизненных функций – таких, как защитные свойства слизистой оболочки ЖКТ. Блокада ЦОГ-1, которая характерна для н-НПВП, приводит к значительному повышению риска развития угрожающей жизни патологии ЖКТ: т.н. НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии [2].

Коксибы вызывают осложнения со стороны ЖКТ гораздо реже. Однако избирательная блокада ЦОГ-2 может вызывать дисбаланс синтеза тромбосана А<sub>2</sub> и простаглицлина, что повышает риск сосудистого тромбоза. У больных с заболеваниями ССС это может приводить к нарастанию риска «кардиоваскулярных катастроф» – инфаркта миокарда и ишемического инсульта [2].

Очевидно, что и н-НПВП, и коксибы могут применяться далеко не у всех больных. «Целевой группой» для первых являются либо пациенты без коморбидной патологии, либо больные с умеренным кардиоваскулярным риском, но без существенных факторов риска НПВП – гастропатии. Однако во многих случаях эти препараты могут быть использованы лишь в комбинации с мощными гастропротекторами (ингибиторами протонной помпы, ИПП). Коксибы наиболее «выигрышно» использовать у относительно молодых пациентов без клинически выраженной патологии ССС, но имеющих факторы риска НПВП-гастропатии и/или диспепсию, и нуждающихся в относительно кратковременном лечении боли (табл. 1).

Среднее положение между н-НПВП и коксибами занимают препараты с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, применение которых ассоциируется с меньшим риском осложнений со стороны ЖКТ, но при этом не

приводит к значительному повышению частоты осложнений со стороны ССС. Это «золотая середина», препараты, которые могут использоваться у большинства пациентов.

Такую позицию сегодня занимает умеренно селективный ЦОГ-2 ингибитор мелоксикам. Хотя он появился на фармакологическом рынке почти двадцать лет назад (в 1995 г.), до настоящего времени этот удобный и эффективный препарат активно используется почти во всех странах мира и остается одним из наиболее востребованных представителей группы НПВП.

За два десятилетия мелоксикам прошел серьезную проверку; его терапевтический потенциал изучался при широком круге заболеваний и патологических состояний, начиная от анестезиологической практики и заканчивая хроническими заболеваниями суставов. Большое число клинических исследований однозначно подтвердило, что этот препарат не уступает по своей эффективности «традиционным» НПВП при наиболее распространенных заболеваниях, характеризующихся мышечно-скелетной болью: ОА, ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилоартрите [10–16].

Следует отметить успешный опыт применения этого препарата при острой люмбагии, в т.ч. сопровождавшейся радикулопатией. Эта патология является определенной «моделью» для оценки выраженности обезболивающего действия НПВП. При этом мелоксикам применялся в виде различных лекарственных форм – в т.ч. внутримышечно (в/м) и перирадикулярно, что обеспечивало более быстрый и более стойкий анальгетический эффект [17–20].

Но все же главным преимуществом мелоксикама следует считать его хорошую переносимость. Серия масштабных РКИ четко показала значительно меньшее число осложнений со стороны ЖКТ при использовании этого препарата, в сравнении с н-НПВП.

Так, в ходе 4-недельного исследования MELISSA (n=9323) мелоксикам в дозе 7,5 мг сравнивался с диклофенаком в дозе 100 мг/сут. Суммарное число побочных эффектов со стороны ЖКТ при использовании мелоксикама было достоверно меньше – 13,3% против 18,7% на диклофенаке. При этом число эпизодов прекращения терапии из-за осложнений у больных, получавших мелоксикам, было в 2 раза меньше: 3,0% и 6,1% соответственно ( $p < 0,001$ ). Опасные осложнения – клинически выраженные язвы, кровотечения и перфорации на фоне приема мелоксикама отмечались также реже (правда, недостоверно) – 5 и 7 случаев соответственно [21].

РКИ SELECT (n=8656) было проведено по аналогичному дизайну, однако в качестве сравнения использовался пироксикам 20 мг. Это исследование показало достоверное преимущество мелоксикама в отношении риска развития серьезных ЖКТ-осложнений, возникших у 7 и 16 больных соответственно ( $p < 0,05$ ). Так же, как и в MELISSA, диспепсия и связанные с ней эпизоды отмены терапии достоверно чаще отмечались у больных, получавших препарат сравнения: 10,3% и 3,8% vs. 15,4% и 5,3% соответственно ( $p < 0,001$ ) [22].

В работе D.Yosim и соавт. 774 больных с ОА в течение 3 месяцев получали мелоксикам в дозе 3,75 мг, 7,5 мг, 15 мг, диклофенак 100 мг или плацебо.

Результаты исследования показали, что суммарно число осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема мелоксикама было достоверно меньше, чем при использовании диклофенака – 19% и 28% соответственно ( $p < 0,05$ ) [23].

Безопасность мелоксикама была так же подтверждена рядом когортных исследований, таких как работа H.Zeidler и соавт., (2002). В исследовании приняли участие 2155 врачей Германии, наблюдавших 13307 больных ревматологического профиля, в течение от 1 до 3 месяцев получавших мелоксикам в дозе 7,5 мг (65%) или 15 мг (33%). 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 эффекты со стороны ЖКТ были отмечены у 0,8%, а серьезные ЖКТ-осложнения возникли лишь у 5 больных (4 неосложненных язвы желудка и 1 перфорация) [24].

В 1999 г. P.Schoenfeld и соавт. провели метаанализ 12 РКИ длительностью от 1 до 24 недель, в которых мелоксикам сравнивался с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном у больных ОА, РА и дорсалгией. Было показано, что прием мелоксикама ассоциировался с достоверно меньшим суммарным числом ЖКТ-осложнений: ОШ 0,64, развитием диспепсии – 0,73, симптоматических язв, ЖКК и перфораций – 0,52, а так же риском отмен терапии из-за ЖКТ-осложнений – 0,59 [25].

Более поздний метаанализ G.Singh, включавший данные 28 РКИ (суммарно 24196 больных), также подтверждает положение о большей гастроинтестинальной безопасности мелоксикама в дозе 7,5 мг по сравнению с традиционными НПВП [25]. Так, частота ЖКТ-кровотечений при использовании этой дозы мелоксикама составила лишь 0,03% (при приеме 15 мг – 0,2%), в то время как у получавших диклофенак 100–150 мг/сут – 0,15% [26].

Для оценки влияния мелоксикама на верхние отделы ЖКТ несколько лет назад мы провели ретроспективный анализ развития язв желудка и/или ДПК у ревматологических пациентов, находившихся в 2002–2005 гг. на стационарном лечении в клинике ФГБУ НИИР РАМН. Исследуемые группы составили лица, которым в этот период по различным причинам была проведена эзофагогастродуоденоскопия: 425 больных, получавших мелоксикам, и 2428 больных, получавших диклофенак (рис. 1). Как видно, у пациентов, принимавших мелоксикам, язвы возникли почти в 2 раза реже – в т.ч. у лиц, которые имели такой серьезный фактор риска, как язвенный анамнез [27].

К сожалению, негативное влияние НПВП на ЖКТ не ограничивается только его верхними отделами. Большое клиническое значение имеет «НПВП-энтеропатия», ятрогенное повреждение тонкой кишки, которое сопровождается повышением ее проницаемости и развитием хронического воспаления, связанного с проникновением в кишечную стенку бактерий или их компонентов, содержащихся в химусе. Это осложнение может проявить себя тяжелыми кишечными кровотечениями, перфорацией и стриктурами тонкой кишки; однако наиболее характерным его признаком является субклиническая кровопотеря, приводящая к развитию хронической железодефицитной анемии (ЖДА) [2, 28, 29]. В последнее время интерес к данной патологии очень велик, поскольку даже при отсутствии угрожающих жизни осложнений НПВП-энтеропатия может

оказывать существенное негативное влияние на состояние здоровья пациента. Ведь хроническая ЖДА определяет существенное снижение кислородной емкости крови, уменьшение устойчивости к нагрузкам и, в конечном счете, повышение риска развития кардиоваскулярных катастроф.

Это подтверждает работа G.Sands и соавт., которые провели метаанализ 51 РКИ сравнительной безопасности целекоксиба и н-НПВП (n=50116) для определения взаимосвязи между снижением уровня гемоглобина и системными осложнениями. Оказалось, что наличие анемии резко увеличивало риск развития кардиоваскулярных катастроф. Так, у 932 лиц, у которых развилось клинически выраженное снижение гемоглобина (более 20 г/л), частота инфаркта миокарда составила 0,6%, в то время как у пациентов, не имевших признаков анемии – лишь 0,2%. Аналогично, прогрессирование ИБС было отмечено у 1,2% и 0,3% больных [30].

Развитие НПВП-энтеропатии характерно для н-НПВП. Имеются веские доказательства, что с-НПВП значительно более безопасны в отношении риска развития данной патологии, в сравнении с «традиционными» НПВП [2].

Наиболее точным диагностическим методом, позволяющим выявлять патологию слизистой тощей и подвздошной кишки, возникающую на фоне приема НПВП, является видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ). Именно она использовалась в ходе ряда исследований, в которых проводилось сравнение влияния коксибов и н-НПВП на состояние тонкой кишки [2, 31].

В последнее время появились первые сообщения о сравнительно низкой частоте развития НПВП-энтеропатии при использовании мелоксикама, подтвержденные данными ВКЭ. Например, в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой была проведена работа, в которой изучалось влияние мелоксикама и диклофенака на состояние тонкой кишки у 15 больных АС. Выбор этой нозологической формы для изучения развития НПВП-энтеропатии был не случаен. Пациенты, страдающие АС, имеют повышенный риск развития патологии тонкой кишки – известна ассоциация между хроническими воспалительными заболеваниями кишки и серонегативными спондилитами. Кроме этого, больные АС весьма привержены терапии НПВП, которые нередко используют длительно и в высоких дозах [32].

Согласно полученным результатам, те или иные изменения слизистой тонкой кишки – наличие воспаления, геморрагий, эрозий или язв, выявлялись с одинаковой частотой на фоне приема мелоксикама 15 мг/сутки или диклофенака 100–200 мг/сутки: 71,4% и 75% соответственно. Однако среднее число эрозий было достоверно меньшим у получавших мелоксикам: 6,2 + 4,7 и 9,4 + 7,3 соответственно [32].

Наши результаты согласуются с данными, опубликованными японскими учеными Y.Maehata и соавт. в 2012 г. Они провели ВКЭ 29 добровольцам с исходно нормальным состоянием слизистой ТК, которые в течение 2 недель получали мелоксикам 10 мг/сут или целекоксиб 200 мг/сут. Число лиц, у которых после курса НПВП была выявлена какая-либо патология ТК, при использовании мелоксикама оказалось ниже, чем на фоне приема коксиба – 26,7% и 42,9% соответственно [33].

О риске осложнений со стороны ССС в отношении мелоксикама можно сказать, что этот препарат, как минимум, не хуже, чем «традиционные» НПВП. Например, по данным упомянутого выше метаанализа 28 РКИ, проведенного G.Singh, частота инфаркта миокарда при использовании мелоксикама оказалась ниже, чем у диклофенака: 0,09% для дозы 7,5 мг/сут, 0,19% для 15 мг/сут и 0,22% для диклофенака 100–150 мг/сут [26].

Аналогичные данные были получены финскими эпидемиологами исследования A.Helin-Salmivaara A. и соавт. В этом масштабном исследовании (суммарно 33309 больных с инфарктом миокарда, 138949 – контроль), соответствующий уровень риска для принимавших мелоксикам находился на среднем уровне – ОШ 1,25. Это было несколько больше, чем у принимавших напроксен (ОШ 1,19), но явно меньше в сравнении с диклофенаком (ОШ 1,35) и – особенно, нимесулидом (ОШ 1,69) (рис. 2) [34].

Наиболее полный материал по уровню риска развития инфаркта миокарда для отдельных НПВП (в т.ч. мелоксикама) дает исследование C.Varas-Lorenzo и соавт. Это метаанализ 25 популяционных исследований, включающих 18 независимых популяций и примерно ~100 000 эпизодов фатального и нефатального инфаркта. Согласно полученным данным, мелоксикам занимает промежуточную позицию между препаратами с наименьшим риском (таким как напроксен) и другими НПВП; ОШ для мелоксикама составило 1,25. Это существенно меньше, чем ОШ для диклофенака (1,37) и эторикоксиба (1,97) [35].

Следует обратить внимание на еще одно важное преимущество мелоксикама. Этот препарат, в отличие от «традиционных» НПВП, не обладает неблагоприятным взаимодействием с низкими дозами аспирина и не уменьшает антитромбоцитарный потенциал последних. Подтверждением этого факта стало эпидемиологическое исследование G.Singh и соавт., основанное на анализе Калифорнийской базы данных по больным, перенесшим инфаркт миокарда (n=15343). У пациентов, получавших мелоксикам в комбинации с аспирином, риск инфаркта миокарда был значительно ниже, в сравнении с лицами, получавшими этот препарат без аспирина: ОШ 0,53 и 1,56, соответственно. В то же время, популярный анальгетик ибупрофен явно ухудшал эффект аспирина. У пациентов, получавших эти препараты вместе, риск инфаркта оказался даже несколько выше, в сравнении с принимавшими только ибупрофен: ОШ 1,2 и 1,08 соответственно [36].

Продолжая обсуждение достоинств мелоксикама, нельзя не отметить низкий риск кожных аллергических реакций. Хотя эти осложнения при использовании НПВП возникают достаточно редко (в сравнении с ЖКТ и ССС), тем не менее, в ряде случаев они могут стать серьезной проблемой. Мелоксикам в этом плане достаточно безопасен. Так, по данным американских авторов, за первые два года использования этого препарата в США не было зафиксировано ни одного эпизода синдрома Стивенса–Джонсона или токсического эпидермального некролиза (к примеру, на фоне приема целекоксиба – 47 эпизодов) [37]. Низкая частота кожных реакций при использовании мелоксикама была также отмечена K.Ward и соавт., опубликовавших в 2010 г. методический обзор по данной проблеме [38].

Более того, имеется ряд работ, показавших возможность применения мелоксикама у пациентов, ранее имевших кожные аллергические или

бронхоспастические реакции при использовании аспирина или других «традиционных» НПВП [39, 40].

Опасные осложнения со стороны печени также относятся к числу редких побочных эффектов НПВП. Тем не менее, оценка риска гепатотоксических осложнений актуальна для ряда представителей этой лекарственной группы, таких как диклофенак и нимесулид [2]. Например, среди 17289 участников 18-месячного РКИ MEDAL (сравнение эторикоксиба и диклофенака), получавших диклофенак, 3-кратное повышение АЛТ было отмечено у 3,1%, а 10-кратное – у 0,5% пациентов [41]. Хотя при этом не было зафиксировано ни одного эпизода развития печеночной недостаточности или желтухи, столь явная отрицательная динамика биохимических показателей вызывает беспокойство и является причиной прерывания терапии.

Для мелоксикама подобные проблемы совершенно не свойственны. В медицинской литературе отмечены лишь единичные случаи клинически выраженных осложнений со стороны печени или существенного бессимптомного повышения трансаминаз на фоне лечения этим препаратом [42, 43].

Есть масштабное популяционное исследование, в котором изучалась сравнительная гепатотоксичность различных НПВП. Это работа итальянских авторов G.Traversa и соавт., оценивших частоту осложнений со стороны печени у 397537 больных, получавших НПВП в 1997–2001 гг. Согласно полученным данным, мелоксикам демонстрировал наилучшую переносимость. Частота гепатотоксических реакций при его использовании составила 23,6 эпизода на 100000 пациентов/лет. Аналогичный показатель для нимесулида, диклофенака и ибупрофена составил 35,2; 39,2 и 44,6, т.е. оказался существенно выше [44].

Однако оценка преимущества того или иного препарата зависит не только от данных клинических исследований, подтверждающих его терапевтический потенциал и хорошую переносимость. Едва ли не большее значение имеет репутация лекарства, которая приобретает с годами его широкого и успешного применения в реальной клинической практике. Несомненно, что у мелоксикама такая репутация есть: он хорошо известен врачам всего мира, они часто назначают его, доверяют ему и в целом вполне удовлетворены результатами его использования. Именно отличная репутация оригинального мелоксикама стала причиной появления его многочисленных генериков. Данный процесс отражает интерес потребителей (пациентов и врачей) к расширению возможностей использования этого препарата, в т.ч. за счет его большей финансовой доступности.

Одним из относительно новых и весьма удачных «мелоксикамов» на российской рынке является АмелотексR. Этот препарат прошел серьезную проверку в ходе ряда открытых клинических исследований, причем его основной точкой приложения стало купирование выраженной боли, связанной с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [45, 46].

Так, имеется ряд исследований, в которых АмелотексR с успехом использовался для лечения люмбагии, причем основным методом его применения была т.н. «ступенчатая терапия» – начало с парентерального (в/м) введения в течение первых 5 дней, с дальнейшим переходом на пероральный прием. При этом

АмелотексR обычно назначали в сочетании с комплексным препаратом витаминов группы В (КомплигамВR) – весьма популярным в нашей стране средством для комбинированной терапии различных видов боли в области спины [47–49].

Одной из наиболее интересных работ, демонстрирующих возможности Амелотекса, стало исследование В.А.Широкова и др. Ученые использовали оригинальную методику применения НПВП – локальные инъекции в «триггерные» точки, являющиеся характерным проявлением миофасциального болевого синдрома. 62 пациента, ставших участниками исследования, составили три исследуемые группы. В первой пациенты получали оригинальный мелоксикам (мовалис) в виде инъекций в «триггерные» точки в течение 3-х дней, с дальнейшим переходом на пероральный прием, во второй – мовалис в/м в течение трех дней с дальнейшим переходом на пероральный прием, в третьей лечение соответствовало схеме первой группы, но при этом был использован Амелотекс. Согласно полученным данным, генерик нисколько не уступал оригинальному препарату по скорости и выраженности обезболивающего действия. Так, через сутки после инъекции средняя выраженность боли (см ВАШ) снизилась в первой группе с 5,6 до 4,2, во второй – с 5,2 до 4,6, в третьей – с 5,9 до 5; через 7 дней выраженность боли составила 2, 2 и 2,8 см соответственно (разница недостоверна). Переносимость Амелотекса также не отличалась от оригинального препарата: во всех группах она была очень хорошей [50].

Говоря о достоинствах нового генерика мелоксикама, нельзя не отметить появление новой безрецептурной лекарственной формы этого препарата – геля для кожного нанесения. Вообще, в последние годы интерес к локальным формам НПВП заметно возрос. Пристальное внимание медицинской общественности к проблеме осложнений, связанных с использованием этой лекарственной группы, определяет необходимость поиск подходов к их более безопасному использованию. Очевидно, что у существенного контингента больных с тяжелой коморбидной патологией (например, у лиц с ИБС, перенесших кардиоваскулярные катастрофы) системное назначение НПВП может представлять серьезную и вполне реальную угрозу жизни. Единственным методом безопасного применения НПВП у этих пациентов может считаться только использование локальных форм.

В последние годы были опубликованы несколько масштабных работ, подтверждающих эффективность и хорошую переносимость локальных форм НПВП. Так, в 2010 г. были представлены данные метаанализа Cochrane, в котором определялись терапевтические возможности этого средства для купирования острой боли, связанной с мышечно-скелетной патологией. Его авторы – Т.Massey и соавт., изучили результаты 47 РКИ, в которых участвовали 3455 больных, получавших НПВП в виде мази, геля или спрея, или плацебо, в течение 6–14 дней. Эта терапия оказалась эффективной в большинстве случаев. При этом число больных, которых было необходимо «пролечить» для наблюдения случая облегчения страданий как минимум на 50% (индекс NNT – «numbers needed to treat») составил в среднем 4,5. Основным осложнением были умеренно выраженные местные кожные реакции, но в целом их частота не отличалась от частоты осложнений, отмеченных в группах плацебо. Системные побочные эффекты отмечались крайне редко [51].

Следует отметить, что молекула мелоксикама представляет большой интерес как основа для локальных обезболивающих средств. Относительно крупные размеры и устойчивость в биологических средах позволяет мелоксикаму задерживаться в мягких тканях на достаточно долгий срок, обеспечивая длительное действие; этому же способствует более продолжительный, чем у многих других НПВП, период полувыведения этого препарата. В настоящее время разработаны методы эффективного чрескожного транспорта мелоксикама с использованием современных трансдермальных фармакологических систем. Лабораторные данные четко подтверждают эффективность мелоксикама в виде этой лекарственной формы [52–54].

Появление препарата Амелотекс-гельR существенно расширяет возможности анальгетической терапии. Очевидно, что для доктора, привыкшего работать с данным препаратом как в виде инъекционной, так и пероральной формы, будет удобно использовать его локальную форму. Показаниями к назначению этого препарата в виде геля будет умеренная боль (когда можно рассчитывать на ее контроль с помощью только локальной формы), для «усиления» системной терапии или в тех случаях, когда системное назначение Амелотекса невозможно из-за наличия жестких противопоказаний к назначению НПВП.

Итак, мелоксикам (АмелотексR) – «золотая середина» в длинном перечне НПВП, используемых в современной клинической практике. Данное положение сегодня представляется очень важным (табл. 2). Мы не можем утверждать, что этот препарат совершенно лишен побочных эффектов, собственно, как и любой другой препарат из группы НПВП. Однако его отличает удобство использования (однократный прием), низкая частота диспепсии и кожных реакций, а также относительно небольшой риск развития серьезных осложнений со стороны пищеварительной и сердечно-сосудистой системы. Эти качества позволяют говорить о мелоксикаме как о весьма удачном средстве контроля острой и хронической боли, которое подходит для лечения большинства больных.

## Литература

1. Боль (практическое руководство для врачей) / Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2012; 512.
2. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г., Мороз Е.В., Тюрин В.П., Насонов Е.Л. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. М.: ООО ИМА-ПРЕСС, 2013; 134. УДК 616.1/.4-085.214.
3. Haugen I., Ramachandran V., Misra D. et al. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from the Framingham Heart Study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Sep 18. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203789. [Epub ahead of print].
4. Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S., et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011; 342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
5. Tsuboi M., Hasegawa Y., Matsuyama Y., et al. Do musculoskeletal degenerative diseases affect mortality and cause of death after 10 years in Japan? *J Bone Miner Metab.* 2011; 29 (2): 217–223.
6. Zhu K., Devine A., Dick I., Prince R. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine.* 2007; 32 (18): 2012–2018.

7. Arboleya L., de la Figuera E., Soledad García M., Aragón B. Management pattern for patients with osteoarthritis treated with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs in Spain prior to introduction of Coxibs. *Curr Med Res Opin.* 2003; 19 (4): 278–287.
8. McDougall J., Linton P. Neurophysiology of Arthritis Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2012 Sep 29. [Epub ahead of print].
9. Schaible H. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14 (6): 549–556.
10. Цветкова Е.С. Мовалис при остеоартрозе. *Тер. Архив.* 1999; 11: 48–50.
11. Коган К.М., Золотарева Г.Д., Шмидт Е.И. Опыт применения мовалиса у больных остеоартритом в клиниках Москвы. *Тер. архив.* 1999; 11: 52–54.
12. Шостак Н.А., Аксенова А.В., Шеметов Д.А., Аринина Е.Е. Опыт применения мовалиса при синдроме болей в нижней части спины (LBP). *Тер. архив.* 1999; 11: 50–52.
13. Thompson J., Sharpe P., Kiani S., Owen-Smith O. Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth.* 2000; 84 (2): 151–154.
14. Furst D., Kolba K., Fleischmann R., et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol.* 2002; 29 (3): 436–446.
15. Combe B., Vélicitat P., Garzón N., Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res.* 2001 Mar; 50: Suppl 1: S10-6.
16. Dougados M., Gueguen A., Nakache J., et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38 (3): 235–244.
17. Dreiser R., Le Parc J., Vélicitat P., Lleu P. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res.* 2001; 50: Suppl 1: 17–23.
18. Bosch H., Sigmund R., Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. *Curr Med Res Opin.* 1997; 14 (1): 29–38.
19. 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; 17 (6): 1078–98.
20. Borghi B., Aurini L., White P.F. et al. Long-lasting beneficial effects of periradicular injection of meloxicam for treating chronic low back pain and sciatica. *Minerva Anesthesiol.* 2013 Apr; 79 (4): 370–8. Epub 2013 Jan 10.
21. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K., et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumat.* 1998; 37: 1142–1147.
22. Dequerker 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; 37: 946–951.
23. Yocum D., Fleischmann R., Dalgin P. et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 2947–2954.
24. 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; 8: 305–315.
25. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Med.* 1999; 107: 48–54.
26. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and

- cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med.* 2004; 117: 100–106.
27. Каратеев А.Е. Гастродуоденальные осложнения на фоне приема мелоксикама в реальной клинической практике. *Научно-практ. ревматол.* 2006; 16: 28–33.
  28. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами. *Тер. Архив.* 2003; 5: 74–78.
  29. Davies N., Saleh J., Skjodt N. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. *J Pharm Pharm Sci.* 2000; 3: 137–155.
  30. Sands G., Shell B., Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. *Open Rheumatol J.* 2012; 6: 44–49.
  31. Maiden L., Thjodleifsson B., Seigal A. et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5 (9): 1040–1045.
  32. Каратеев А.Е., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Тюхова Е.Ю., Насонов Е.Л. Применение капсульной эндоскопии для оценки влияния мелоксикама и диклофенака на слизистую оболочку тонкой кишки у больных с анкилозирующим спондилитом: первый опыт. *НПР.* 2011; 4: 31–35.
  33. Maehata Y., Esaki M., Morishita T. et al. Small bowel injury induced by selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a prospective, double-blind, randomized clinical trial comparing celecoxib and meloxicam. *J Gastroenterol.* 2012; 47 (4): 387–393.
  34. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J.* 2006; 27 (14): 1657–663.
  35. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoeconomics and Drug Safety.* 2013; 22: 559–570.
  36. Singh G., Graham D., Wang H. et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65 (Suppl. II): 61 (OPO024 abst).
  37. La Grenade L., Lee L., Weaver J. et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf.* 2005; 28 (10): 917–24.
  38. Ward K., Archambault R., Mersfelder T. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67 (3): 206–213.
  39. Senna G., Bilò M., Antonicelli L. et al. Tolerability of three selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, meloxicam, celecoxib and rofecoxib in NSAID-sensitive patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2004; 36 (6): 215–218.
  40. Göksel O., Aydin O., Misirligil Z. et al. Safety of meloxicam in patients with aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *J Dermatol.* 2010; 37 (11): 973–979.
  41. Laine L., Goldkind L., Curtis S. et al. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104 (2): 356–362.
  42. Raber A., Heras J., Costa J., et al. Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam, and rofecoxib during the first year after marketing in the United Kingdom. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3 (2): 225–230.
  43. Rostom A., Goldkind L., Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3 (5): 489–498.

44. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003, 327: 18–22.
45. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Савенков А.А., Таишева К.Х., Тертышник О.Ю. Возможности применения Амелотекса при заболеваниях опорно–двигательного аппарата. *РМЖ*. 2010; 9: 536–540.
46. Елисеев М.С., Владимиров С.А. Применение мелоксикама (АмелотексR) у больных пирофосфатной артропатией. *Современная ревматология*. 2011; 3: 34–38.
47. Логинова Г.В. Клиническая эффективность применения препаратов АмелотексR и КомплигамВ® при вертеброгенной люмбоишалгии. *Трудный пациент*. 2010; 8 (3): 35–38.
48. Агеносова О.П. Изучение эффективности комбинированной терапии препаратами Амелотекс и КомплигамВ в лечении болевого синдрома при дорсопатии пояснично–крестцового отдела позвоночника в разных возрастных группах. *РМЖ*. 2011; 19: 1204–1207.
49. Бочарова Т.Ю. Эффективность мелоксикама (Амелотекса) 15 мг/сутки и комплексных витаминов группы В (Комплигам В) 2 мл в снижении боли и ограничении функции у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и остеоартрозом суставов. *Современная ревматология*. 2011; 1: 84.
50. Широков В.А., Потатурко А.В., Гончаренко И.М. Безопасность и эффективность введения препарата Амелотекс® в триггерные зоны при нижнепоясничном болевом синдроме. *Эффективная фармакотерапия*. 2013, 47 (5): 32–36.
51. Massey T., Derry S., Moore R., McQuay H. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 6: CD007402.
52. Gupta S.K., Bansal P., Bhardwaj R.K., Jaiswal J., Velpandian T. Comparison of analgesic and anti-inflammatory activity of meloxicam gel with diclofenac and piroxicam gels in animal models: pharmacokinetic parameters after topical application. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002 Mar-Apr; 15 (2): 105–11.
53. Jantharaprapap R., Stagni G. Effects of penetration enhancers on in vitro permeability of meloxicam gels. *Int J Pharm*. 2007 Oct 1; 343 (1–2): 26–33.
54. Bachhav Y.G., Patravale V.B. Formulation of meloxicam gel for topical application: In vitro and in vivo evaluation. *Acta Pharm*. 2010 Jun; 60 (2): 153–63.