

Место и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза

Бадокин В.В.

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва, Россия
123836, Москва, Баррикадная ул., 2/1

Целесообразность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при остеоартрозе (ОА) обусловлена прежде всего наличием персистирующего воспаления в тканях сустава, которое способствует прогрессированию структурных изменений гиалинового хряща, а также его ведущего клинического проявления — болевого синдрома, обусловленного поражением различных структур сустава. НПВП являются основными симптом-модифицирующими препаратами быстрого действия в лечении ОА. Мелоксикам обладает высокой противовоспалительной и анальгезирующей активностью. Влияние мелоксикама на метаболизм гиалинового хряща позволяет рассматривать его как потенциальный хондропротективный препарат. В краткосрочных и долгосрочных исследованиях продемонстрирована его хорошая переносимость, в том числе у больных с полиморбидностью. Использование мелоксикама не сопровождается значительным нарастанием риска развития кардиальных и почечных осложнений. Высокая терапевтическая активность мелоксикама наряду с низким уровнем нежелательных реакций обуславливает фармакоэкономическую целесообразность его применения.

Ключевые слова: остеоартроз; нестероидные противовоспалительные препараты; мелоксикам; персистирующее воспаление; хондропротекция; безопасность.

Контакты: Владимир Васильевич Бадокин; vbadokin@yandex.ru

Для ссылки: Бадокин ВВ. Место и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2016;(10)1:67–71.

The place and value of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of osteoarthritis

Badokin V.V.

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia
2/1, Barrikadnaya St., Moscow 123836*

The reasonability of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in osteoarthritis (OA) is due mainly to persistent articular tissue inflammation that contributes to the progression of structural changes in the hyaline cartilage, as well as its leading clinical manifestation — pain syndrome caused by damage to different articular structures. NSAIDs are basic rapid-acting symptom-modifying drugs in the treatment of OA. Meloxicam has high anti-inflammatory and analgesic activities. The effect of meloxicam on hyaline cartilage metabolism permits one to consider it as a potential chondroprotective agent. Short- and long-term investigations have demonstrated its good tolerability, including that in patients with polymorbidity. The use of meloxicam does not increase the risk of cardiac and renal complications. The high therapeutic activity of meloxicam along with the low level of adverse reactions determines the pharmacoeconomic expediency of its use.

Keywords: osteoarthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; meloxicam; persistent inflammation; chondroprotection; safety.

Contact: Vladimir Vasilyevich Badokin; vbadokin@yandex.ru

For reference: Badokin VV. The place and value of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):67–71.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-67-72>

Остеоартроз (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание синовиальных суставов с поражением прежде всего гиалинового хряща и субхондральной кости в результате сложного комплекса биомеханических, биохимических и/или генетических факторов [1]. ОА относится к гетерогенной группе заболеваний суставов различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками [2]. При ОА в патологический процесс вовлекаются диартрозные суставы, причем в первую очередь поражаются нагрузочные суставы (тазобедренные и коленные).

Заболевание представляет собой серьезную социально-экономическую проблему, являясь одной из ведущих причин стойкой потери трудоспособности. По данным EULAR (2003), риск нетрудоспособности вследствие ОА коленных суставов равен риску, связанному с заболеваниями сердца, и находится на 4-м месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на 8-м месте у мужчин [3]. Отдаленный прогноз у конкретного больного ОА трудно предсказать, это касается как выраженности отдельных клинических симптомов, так и прогрессирования рентгенологических (структур-

ных) изменений с нарастающим нарушением качества жизни. ОА — дорогостоящее заболевание, требующее постоянной терапии на протяжении ряда месяцев и лет, госпитализаций и хирургического лечения.

ОА — чрезвычайно распространенное заболевание [4]. Его гетерогенность проявляется прежде всего в преимущественной локализации патологического процесса. Наибольшее значение имеет ОА коленного сустава, который встречается наиболее часто. По данным крупного исследования, посвященного эпидемиологии ОА в Европе (Zoetermeer Community Survey), распространенность ОА коленного сустава по рентгенологическим критериям составила 14 100 на 100 тыс. у мужчин и 22 800 на 100 тыс. у женщин старше 45 лет [2]. Распространенность ОА тазобедренного сустава оказалась существенно ниже. Например, в Швеции распространенность коксартроза составляет 1945 на 100 тыс. у мужчин и 2305 на 100 тыс. у женщин старше 45 лет. Интересно, что это заболевание нередко выявляется и у лиц молодого возраста. Так, в Южной Калифорнии при обследовании 6300 лиц в возрасте до 35 лет ОА выявлен у 16,5% женщин и 11,5% мужчин [5].

В основе ОА лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в тканях сустава, прежде всего в гиалиновом хряще — основном плацдарме патологических изменений. Обязательной чертой ОА является дегенерация суставного (гиалинового) хряща вследствие дефицита протеогликанов — важнейших составляющих патологических нарушений при этом заболевании [6]. Помимо гиалинового хряща, наблюдается вовлечение и других тканей сустава, в частности синовиальной оболочки, субхондральной кости, суставной капсулы, внутрисуставных связок и околосуставных мышц. Поражение отдельных тканей сустава и его выраженность характеризуются соответствующими клиническими проявлениями и определяют объем терапевтических мероприятий.

Индивидуализированная терапия ОА во многом обусловлена его гетерогенностью, причем одни и те же фармакологические агенты по-разному влияют на проявления и дальнейшее течение ОА в зависимости от этого показателя. Основными доменами, влияющими на выбор рациональной терапии, являются наличие, выраженность воспаления и его локализация в тканях сустава (синовит, периаартрит), фенотип ОА (локализация, первичный или вторичный), а также спектр коморбидных заболеваний. При определении персонализированной терапии у больного ОА также необходимо учитывать ведущую причину (или причины) болевого синдрома, наличие функциональной недостаточности и обуславливающие ее факторы. Кроме того, большое значение имеет выявление варианта прогрессирования ОА на основании интегрального показателя, который включает в себя динамику минимальной ширины суставной щели, варусный угол, наличие остеофитов и их выраженность, плотность костной ткани [7].

Хотя ОА считается основным дегенеративным заболеванием суставов, имеются убедительные данные, позволяющие рассматривать его как нозологическую форму, в патогенезе которой важная, а возможно, и определяющая роль принадлежит персистирующему воспалению в тканях сустава с развитием хондрита, остита, синовита и периаартрита. Это воспаление способствует прогрессированию морфологических нарушений, в том числе структурных изменений гиалинового хряща с его дегенерацией и уменьшением объема [8].

Воспалительный процесс в тканях сустава при ОА индуцируется большим спектром провоспалительных медиаторов, среди которых наиболее важное значение имеет суперсемейство интерлейкинов — ИЛ (ИЛ1 β , ИЛ8, ИЛ17, ИЛ18, ИЛF5—ИЛF10), фактор некроза опухоли (ФНО) α , онкостатинМ, фактор ингибиции лейкемии, оксид азота (NO), эйкозаноиды, в том числе простагландины (ПГ) и лейкотриены, протеаз-активированные рецепторы [1]. Ключевое значение принадлежит ИЛ1 β , который экспрессируется в пораженном ОА хряще и стимулирует выработку матриксных металлопротеиназ (ММП). ИЛ1 β угнетает синтез коллагена и протеогликанов, способствует выработке активатора плазминогена и в то же время стимулирует синтез и высвобождение некоторых эйкозаноидов, включая ПГ и лейкотриены [9, 10]. Этот цитокин определяет уровень катаболического процесса при ОА и стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов.

Структурные изменения матрикса хряща под воздействием протеолитических энзимов и провоспалительных цитокинов ведут к высвобождению большого количества макромолекулярных фрагментов и неоантигенов, которые локализуются в синовиальной жидкости и вызывают развитие синовита. Воспаленная синовиальная оболочка экспрессирует некоторые медиаторы, способствующие хрящевой деструкции, что, в свою очередь, приводит к еще более выраженному воспалению суставных тканей [9]. Таким образом, при ОА наблюдаются тесная

взаимосвязь и взаимообусловленность как дегенерации суставного хряща, так и воспалительного процесса в тканях сустава.

Представленные данные обосновывают применение при ОА препаратов с противовоспалительной активностью. По нашему мнению, любые фармакологические агенты, которые эффективны при этом заболевании, обладают противовоспалительной активностью. Это относится не только к симптом-модифицирующим препаратам быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП), но и к симптом-модифицирующим препаратам замедленного действия («хондропротекторам», как их называли ранее).

Как известно, НПВП входят в комплексную терапию ОА и являются при этом заболеванием основными симптом-модифицирующими препаратами быстрого действия. Они более эффективны, чем плацебо или парацетамол, и их рекомендуют назначать при наличии клинически выраженного синовита. НПВП в большинстве случаев влияют на метаболизм гиалинового хряща и активно вмешиваются в патогенетические механизмы ОА.

При выборе НПВП и его суточной дозы следует учитывать активность воспалительного процесса, эффективность и переносимость препарата, возможность его сочетания с другими видами терапии, наличие сопутствующих заболеваний. Для НПВП характерны как общие (групповые), так и индивидуальные особенности, связанные с их химической формулой, метаболизмом в организме, фармакокинетикой, селективностью в отношении циклооксигеназы (ЦОГ). Важное значение имеет выявление факторов риска нежелательных реакций (НР) НПВП, в частности патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, заболевания печени и почек), приема высоких доз НПВП, комбинированной терапии с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК). Игрет роль и пожилой возраст, в этом случае нарушается экскреция многих лекарственных препаратов, включая НПВП. Целесообразность применения НПВП при ОА можно проследить на примере мелоксикама.

Мелоксикам¹ является производным эноликоновой кислоты, в большей степени влияет на ЦОГ2, чем на ЦОГ1. Как и все НПВП, обладает противовоспалительной, анальгетической и антипиретической активностью. Более 99,5% мелоксикама связывается с белками, причем 40–50% от его концентрации в плазме определяется в синовиальной жидкости, что позволяет активно воздействовать на воспалительный процесс в тканях сустава. Период полувыведения составляет 20 ч, поэтому препарат можно вводить однократно на протяжении суток. Препарат обладает кумулятивным свойством: максимальная концентрация достигается на 3–5-й день приема. Для более быстрого получения лечебного эффекта предложено проводить так называемую ступенчатую терапию, которая предусматривает внутримышечное введение 15 мг мелоксикама в первые 3 дня лечения, после чего больного переводят на пероральный прием препарата [8].

Терапевтическая эффективность и безопасность мелоксикама изучены в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) при ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилите и других ревматических заболеваниях, но наибольшее количество работ проведено при ОА.

Убедительные данные об эффективности мелоксикама были получены в исследованиях MELISSA (Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies), в которых сравнивали метотрексат (МТ) в стандартной для ОА дозе (7,5 мг/сут) с диклофенаком (100 мг/сут) и пироксика-

мом (20 мг/сут) [11, 12]. В этих двух исследованиях приняли участие около 20 тыс. больных. Мелоксикам оказался эквивалентен по эффективности диклофенаку и пироксикаму по таким параметрам, как интенсивность боли в суставах, динамика синовита, оценка эффективности терапии по мнению врача и больного. Отмена препарата в связи с малой эффективностью во всех трех группах была низкой и не превышала 1,7%.

Еще в одном большом РКИ оценивалась сравнительная эффективность НПВП у 1309 больных со средней длительностью заболевания 9 лет: 662 больных принимали мелоксикам 7,5 мг/сут и 647 — другие НПВП, включая диклофенак, напроксен, ибупрофен, этодолак, пироксикам, сулиндак, целекоксиб, рофекоксиб и др. На фоне приема мелоксикама успех терапии наблюдался у 66,8% больных, при приеме других НПВП — только у 45% [13].

Целесообразность применения мелоксикама в комплексной терапии больных ОА определяется его позитивным действием на метаболизм гиалинового хряща [14, 15], хотя ряд НПВП в подавляющем большинстве случаев угнетает его метаболизм и, соответственно, может приводить к прогрессированию ОА (см. таблицу). Так, салицилаты, ибупрофен и напроксен ингибируют синтез основных компонентов матрикса хряща, в том числе протеогликанов, гликозамингликанов и гиалуроната, а также увеличивают их высвобождение. Индометацин ингибирует гликозилтрансферазу, которая участвует в синтезе полисахаридных цепей протеогликанов, а также нарушает скорость инкорпорирования в них сульфатов. Напроксен достоверно уменьшает содержание протеогликанов и влияет на активность ММП в суставном хряще, как это свойственно и нимесулиду. Потенциальное негативное влияние НПВП на хрящ осуществляется также за счет нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях, активации цАМФ-зависимой киназы А, нарушения белок-белковых взаимодействий на уровне клеточной мембраны. Подавляющее большинство НПВП способствуют NO-индуцированному апоптозу, причем независимо от ингибирования ЦОГ2 и продукции ПГЕ2. Все это приводит к дальнейшей дегенерации хряща и прогрессированию ОА.

Некоторые механизмы воздействия НПВП на метаболизм хрящевой ткани [14, 15, 17, 18]

| | |
|-----------------------|---|
| Индометацин | Ингибирует синтез ПГЕ2 и приводит к выделению ИЛ1, который и блокирует синтез белков хрящевого матрикса (протеогликанов, гликозаминогликанов и коллагена II типа, нарушает скорость инкорпорирования сульфатов, ингибирует активность гликозилтрансферазы |
| Тиапрофеновая кислота | Ингибирует деградацию агрекана в хрящевой ткани, а также деградацию хряща за счет торможения активности ММП |
| Нимесулид | Оказывает протективное действие за счет ингибирования апоптоза хондроцитов, ингибирует активность ММП |
| Напроксен | Воздействует на активность ММП в суставном хряще |
| Ибупрофен | Угнетает синтез основных компонентов матрикса хряща, в том числе протеогликанов и гиалуроновой кислоты, а также увеличивает их высвобождение из артрозного хряща |

Представленные результаты дали основание экспертам European Group for the Respect and of Ethics and Excellence in Science (GREES) сделать заключение о том, что пока нет убедительных данных о благоприятном действии на хрящевую ткань широко применяемых НПВП (диклофенак, напроксен) и селективных ингибиторов ЦОГ2 [16]. По мнению экспертов этой группы, «идеальный» НПВП не должен негативно влиять на здоровый контралатеральный хрящ и в то же время способствовать

¹ Оригинальный препарат — Мовалис®, ООО «Берингер Ингельхайм», Германия.

стимулированию синтеза протеогликанов, замедлять резорбцию хряща и ингибировать синтез катаболических цитокинов.

Представленные выше данные о влиянии НПВП на метаболизм суставного хряща были получены в основном в эксперименте на модели культуры ткани суставного хряща, поэтому к этим результатам следует относиться с некоторой оговоркой. Но не вызывает сомнений то, что действие НПВП на метаболические процессы в хондроцитах тесно связано с их метаболической активностью, протестированной дозой исследуемого препарата, возрастом донора, стадией ОА и степенью повреждения хряща. Что касается мелоксикама, то, в отличие от некоторых традиционных НПВП, он не оказывает значительного повреждающего действия на суставной хрящ.

Хондротропное влияние мелоксикама активно изучалось как в эксперименте, так и в клинике [17, 18]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что он повышает синтез протеогликанов в эксплантате остеоартрозного хряща, полученного у больных с различной степенью тяжести ОА, подавляет продукцию NO, воздействует на свободные радикалы, тормозит апоптоз хондроцитов, может нейтрализовать действие ММП, ингибирует деградацию агрекана. Кроме того, он ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ1. Эти данные позволяют рассматривать мелоксикам в качестве препарата, обладающего определенными хондротропными свойствами.

Такую точку зрения подтверждают данные, полученные Е.С. Цветковой и соавт. [19]. Авторы провели сравнительное 18-месячное лечение больных ОА парацетамолом, хондроитином сульфатом, глюкозамин сульфатом и мелоксикамом. Существенное прогрессирование заболевания по данным рентгенологического исследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) наблюдалось при приеме парацетамола. Дальнейшее сужение суставной щели выявлено и у больных, получавших структурные аналоги хряща, хотя достоверно в меньшей степени, чем при лечении парацетамолом. Эффективность мелоксикама, определяемая по индексам WOMAC и Лекена, а также результатам динамического изучения рентгенологических и МРТ-данных, оказалась почти такой же, как

при назначении симптоматических противовоспалительных препаратов медленного действия.

Основные биологические эффекты мелоксикама в эксперименте [13–16]:

- подавляет экспрессию ЦОГ1 и, в большей степени, ЦОГ2;
- угнетает синтез ПГ;
- угнетает синтез лейкотриенов;
- ингибирует синтез ИЛ1β, ИЛ6, ФНО;
- подавляет ИЛ1-опосредованную продукцию ММП;

- влияет на факторы транскрипции, главным образом NF kappa B;
- тормозит высвобождение лизосомальных ферментов;
- ингибирует продукцию NO в хондроцитах у здоровых и больных ОА;
- воздействует на свободные радикалы;
- тормозит пролиферацию синовиоцитов;
- дозозависимо стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты;
- стимулирует синтез гликозамингликанов в хряще, полученном у больных ОА;
- ингибирует деградацию агрекана;
- нейтрализует действие ММП;
- тормозит апоптоз хондроцитов.

При изучении НПВП большое внимание уделяется их переносимости и безопасности. Во многих исследованиях при ОА продемонстрирована более высокая безопасность мелоксикама по сравнению с другими НПВП [8, 11–13]. Так, при сравнительной оценке мелоксикама 7,5 мг/сут и диклофенака 100 мг/сут, проводившейся в РКИ с участием около 10 тыс. больных, оказалось, что по воздействию на интенсивность боли, объективные признаки воспаления и общее состояние больных мелоксикам не уступал диклофенаку [11], но его переносимость была лучше. НР отмечены у 13% больных в группе мелоксикама и у 19% в группе диклофенака. Тяжелые осложнения со стороны ЖКТ реже наблюдались в группе мелоксикама, как и прекращение лечения из-за НР (в 5,4 и 7,9% случаев соответственно), хотя в группе мелоксикама было больше больных, имевших язвенный анамнез.

Переносимость мелоксикама и других НПВП при ревматических заболеваниях оценивалась в Европейском фармакоэпидемиологическом мультицентровом проспективном исследовании [20]. Длительность терапии составляла 6 мес. На фоне приема мелоксикама достоверно реже встречались такие НР, как абдоминальная боль, гастрит, диспепсия, а ЖКТ-кровотечения зарегистрированы только у 2 из 2530 больных, в то время как другие НПВП привели к такому осложнению у 10 из 1996 больных.

В многоцентровом (31 центр) исследовании, в котором изучали переносимость 7,5–15 мг/сут мелоксикама, участвовало 357 больных РА в возрасте от 19 до 84 лет. Длительность терапии составила 18 мес [21]. В целом переносимость препарата оказалась хорошей: ЖКТ-переносимость мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут превосходила этот же показатель для naproxena в дозе 750 мг/сут при однократном приеме, а ЖКТ-переносимость в дозе 15 мг/сут превосходила таковую пироксикама в дозе 20 мг/сут. Частота тяжелых НР со стороны ЖКТ (язвы, кровотечения, перфорация) при лечении ЦОГ2-селективным препаратом была меньше, чем при лечении другими НПВП. Развитие тяжелых НР ассоциировалось с продолжительностью лечения. Только 13,7% больных прекратили прием препарата из-за развившихся НР, из них 3,9% — из-за ЖКТ-токсичности.

Известно, что применение НПВП сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений, особенно при длительном приеме больших доз. W. Asghar и F. Jamal [22] представили детальный систематический обзор сердечно-сосудистых и почечных НР, ассоциированных с применением мелоксикама. В работе проведена стратификация по категориям кардиальных, сосудистых и почечных рисков. Были обработаны данные РКИ, опубликованные до апреля 2014 г., о кардиальных НР при длительности приема препарата более 90 дней и сосудистых/почечных осложнениях при любой длительности приема мелоксикама. Применение мелоксикама и naproxena в течение 90 дней и более не ассоциировалось со

значительным повышением риска кардиальных осложнений, в то время как прием рофекоксиба и диклофенака сопровождался достоверным его увеличением. Недавно было показано, что мелоксикам способствует восстановлению активности миокардиальных ферментов после воздействия доксорубина у мышей [23], что является еще одним доказательством его потенциальных кардиопротективных свойств. Отмечено, что применение мелоксикама ассоциировано с более редким возникновением аритмий и уменьшением продолжительности ишемии миокарда по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, которым проводится лечение неселективными ингибиторами ЦОГ [24].

Следует иметь в виду, что мелоксикам незначительно увеличивает сосудистый риск, хотя и в меньшей степени, чем другие ЦОГ2-селективные ингибиторы. Различное влияние этих препаратов на агрегацию тромбоцитов можно объяснить тем, что мелоксикам структурно отличается от специфических коксибов. По данным D. Layton и соавт. [25], кардиоваскулярные тромботические осложнения при длительном лечении мелоксикамом имели место у 0,1% больных, целекоксибом — у 0,16% и рофекоксибом — у 0,14%, а цереброваскулярные осложнения — у 0,27; 0,39 и 0,48% соответственно. Незначительный риск, наблюдаемый у пациентов, принимающих мелоксикам, может быть обусловлен в большей степени наличием воспалительного процесса, чем собственно приемом препарата [22].

Важно отметить, что сосудистые риски некоторых НПВП можно контролировать с помощью приема низких доз АСК, назначаемых для профилактики тромбогенных побочных эффектов [23]. В низких дозах АСК способствует снижению приблизительно на четверть частоты инфаркта миокарда и инсульта у пациентов, принимающих НПВП [23, 24, 26]. Однако это свойство АСК распространяется не на все препараты класса НПВП, в частности ибупрофен. Появились исследования, согласно которым таким же действием (уменьшение кардиопротективных свойств АСК) обладают индометацин и тиапрофеновая кислота. Однако подобное взаимодействие нехарактерно для мелоксикама — препарат не снижает антитромбоцитарный эффект АСК [27]. Несомненно, эти данные требуют дальнейшего изучения.

Риск нефротоксичности для мелоксикама ниже, чем для многих неселективных НПВП, что может быть обусловлено его ограниченным распределением в почках, продемонстрированным в экспериментах на животных. Лишь в редких случаях возможно развитие нефротоксического эффекта на фоне лечения этим препаратом с развитием острой почечной недостаточности [28]. Вероятно, для ингибирования синтеза ПГ и развития почечных осложнений необходима достаточная концентрация этого препарата в тканях органов-мишеней [22].

Интересны данные сравнительного фармакоэкономического анализа «минимизации затрат» (cost minimization analysis, СМА) мелоксикама в сравнении с другими НПВП, такими как диклофенак, нимесулид, целекоксиб и эторикоксиб [29]. Был проведен поиск публикаций за период с 1990 по 2014 г., посвященных РКИ, сетевым метаанализам и систематическим обзорам (с уровнем доказательности А1) по применению НПВП у больных ОА и РА. Результаты СМА применения НПВП и лечения осложнений у пациентов с ОА и РА показали, что общая стоимость лечения мелоксикамом ниже, чем диклофенаком, нимесулидом, целекоксибом и эторикоксибом. Экономия затрат на 1 больного в течение 1 мес терапии в пользу мелоксикама по сравнению с вольгареном составила 465 руб. (8,55%), целекоксиба — 1 255 руб. (23,09%), эторикоксиба — 1 274 руб. (23,43%). Субанализ применения

О Б З О Р Ы

мелоксикама по сравнению с нимесулидом в течение 15 дней показал, что экономия затрат на 1 больного составила 1 504 руб. (117,74%).

Таким образом, мелоксикам оказывает отчетливое противовоспалительное и анальгетическое действие и отличается

хорошей переносимостью, что делает возможным его широкое использование в терапии ОА. Особенно интересным представляется влияние мелоксикама на гиалиновый хрящ, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального хондропротективного препарата.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бадокин ВВ. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. *Consilium medicum* 2009;11(9):91-5. [Badokin VV. The importance of inflammation in the development and course of osteoarthritis. *Consilium medicum* 2009;11(9):91-5. (In Russ.)].
2. Brandt KD. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. *Professional communications*; 2000. 304 p.
3. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1145-55.
4. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Feb;20(1):3-25.
5. Reid JL, Morton DJ, Wingard DL, et al. Obesity and other cardiovascular disease risk factors and their association with osteoarthritis in Southern California American Indians, 2002–2006. *Ethn Dis*. 2010 Autumn;20(4):416-22.
6. van den Berg WB. Pathophysiology of osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2000;67(6):555-6.
7. Кашеварова НГ. Остеоартроз коленных суставов: факторы риска прогрессирования заболевания при пятилетнем проспективном наблюдении. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2014. 22 с. [Kashevarova NG. Knee osteoarthritis: risk factors for progression of the disease with five-year prospective observation. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow, 2014. 22 p.]
8. Цветкова ЕС. Оценка эффективности применения мовалис при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные многоцентрового российского исследования). Научно-практическая ревматология. 2005;43(2):29-32. [Tsvetkova ES. Assessment of efficacy of a new scheme of movalis administration in osteoarthritis and rheumatoid arthritis (data of a Russian multicenter study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(2):29-32. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2005-1521>
9. Sokolove J, Lepus CM. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. Latest Findings and Interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Apr;5(2):77-94. doi: 10.1177/1759720X12467868.
10. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, Inflammatory Disease. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1237-47.
11. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck 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 Sep;37(9):937-45.
12. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability on the 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 Sep;37(9):946-51.
13. Gagnier P, Singh G, Reed JI, et al. The effect of meloxicam versus usual care NSAIDs for the treatment of osteoarthritis in usual care setting. The results of the IMPROVE trial. *Ann Rheum Dis* 2001;60(suppl 1):235.
14. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation*. 2002 Jun;26(3):139-42.
15. Mastbergen SC, Bijlsma JW, Lefeber FP. Selective COX-2 inhibition is favorable to human early and late stage osteoarthritis cartilage: a human in vitro study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Jun;13(6):519-26.
16. Recommendations for the registration of drug used in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996 Aug;55(8):552-7.
17. Zeidler H, Kaltwasser JP, Leonard JP, 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 Dec;8(6):305-15.
18. Blot L, Marcellis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413-21.
19. Цветкова ЕС, Иониченко НГ, Денисов ЛН. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнью-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):63–68. [Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Denisov LN. Current pharmacotherapy for knee osteoarthritis: Specific features of symptomatic and disease modifying effects. Communication 1. Specific features of the symptomatic effects of current drugs to treat knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):63–68. (in Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-63-68>
20. Degner F, Lanes S, van Ryn J, et al. Pharmacological and clinical profile meloxicam. In: Vane JR, Botting RM, editors. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. London: William Harvey Press; 2001. 423-33.
21. Huskisson EC, Ghazlan R, Kurthen R, et al. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996 Apr;35 Suppl 1:29-34.
22. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
23. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, et al. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Sep;4(5):605-21. doi: 10.1586/ecp.11.36.
24. Мазуров ВИ. Применение мелоксикама (Мовалис) у больных с ревматическими заболеваниями с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина. 2004;(12):54-9. [Mazurov VI. The use of meloxicam (Movalis) in patients with rheumatic disease with concomitant coronary artery disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2004;(12):54-9. (In Russ.)].
25. Layton D, Hughes K, Harris S, et al. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Events Monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1354-64. Epub 2003 Jul 16.
26. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther*. 2010 Apr;32(4):667-77. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.04.009.
27. Van Ryn J, Kink-Eiband M, Kuritsch I, et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004 Jul;44(7):777-84.
28. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*. 2015 May;26(4):285-91. doi: 10.1016/j.ejim.2015.03.008. Epub 2015 Apr 8.
29. Афанасьева ЕВ, Белоусов ДЮ, Цветкова ЕС. Фармакоэкономический анализ применения препарата Мовалис у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом. Качественная клиническая практика 2015;(1):66-76. [Afanas'eva EV, Belousov DYU, Tsvetkova ES. Pharmacoeconomic analysis of Movalis in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2015;(1):66-76. (In Russ.)].

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