

Мовалис в клинической практике: оптимальное соотношение эффективности и безопасности

15 лет назад на отечественном фармацевтическом рынке появился один из первых селективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), оригинальный мелоксикам – Мовалис. За эти годы Мовалис стал популярным НПВП в практике украинских врачей, поскольку по мнению многих авторов он характеризуется оптимальным соотношением эффективности и безопасности. Кроме того, Мовалис компании «Берингер Ингельхайм» доступен широким слоям населения, а также представлен в инъекционной и таблетированной лекарственных формах, что позволяет проводить ступенчатую терапию.

Механизм действия мелоксикама

НПВП являются одними из наиболее часто используемых в клинической практике лекарственных средств. Они широко применяются при многих заболеваниях для купирования воспаления и болевого синдрома. Однако традиционные представители этого класса обладают не только выраженным противовоспалительным и обезболивающим эффектом, но и клинически значимой гастроинтестинальной токсичностью, в частности нередко вызывают развитие эрозий и язв в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и кровотечений. И терапевтические, и побочные эффекты НПВП являются результатом подавления циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, который обеспечивает метаболизм арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов (ПГ) – важнейших медиаторов воспаления.

ЦОГ и механизм действия НПВП были открыты в 1971 г. J. Vane, а спустя некоторое время было установлено, что существует по крайней мере две изоформы этого фермента – конституциональная (ЦОГ-1) и индуцируемая (ЦОГ-2). Они отличаются по структуре, кодируются разными генами и выполняют разные функции: ЦОГ-1 отвечает за синтез тромбоксана и ПГ, регулирующих физиологические функции, такие как защита слизистых оболочек, агрегация тромбоцитов, клубочковая фильтрация, секреция ренина, почечный кровоток, водно-электролитный баланс и др. ЦОГ-2 отвечает преимущественно за синтез ПГ, принимающих участие в развитии воспалительного процесса, боли и лихорадки. Открытие изоформ ЦОГ позволило ученым предположить, что терапевтический эффект НПВП связан с подавлением ЦОГ-2, а нежелательные явления – с ингибированием ЦОГ-1.

В зависимости от влияния на изоформы ЦОГ НПВП разделяют на селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство НПВП), селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид), высокоселективные, или специфические, ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы).

Селективные и специфические ингибиторы ЦОГ-2 практически не влияют на образование ПГ в слизистой оболочке ЖКТ, поэтому их применение сопровождается значительно меньшей, чем при использовании традиционных НПВП, частотой гастроинтестинальных осложнений. Так, высокий профиль гастроинтестинальной безопасности селективного ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама (Мовалис) была подтверждена в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях.

Казалось бы, специфические ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) должны быть еще более безопасными, чем селективные ингибиторы ЦОГ-2. Однако оказалось, что при применении коксибов существенно выше, чем при лечении мелоксикамом, риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности тромбоэмболических явлений (D. Lauton et al., 2003). Объясняют это тем, что коксибы, подавляя только ЦОГ-2 (соотношение ингибирования ЦОГ-2/ЦОГ-1 приблизительно 200/1), угнетают синтез простаглицлина (анти-тромбогенного ПГ), но при этом не влияют на синтез тромбоксана А₂ (тромбогенного ПГ), образование которого регулируется ЦОГ-1. В результате соотношение анти-

протромбогенных факторов существенно смещается в сторону последних.

Таким образом, сегодня Мовалис может быть оптимальным выбором среди НПВП с учетом эффективности, гастроинтестинальной и кардиоваскулярной безопасности.

Эффективность и безопасность мелоксикама: результаты основных исследований

Несмотря на относительно непродолжительную историю изучения, Мовалис имеет солидную доказательную базу – десятки клинических исследований с участием более 30 тыс. пациентов. В большинстве из них было показано, что мелоксикам обладает более высоким профилем безопасности, прежде всего в отношении ЖКТ.

Одним из первых клинических испытаний по оценке эффективности и безопасности мелоксикама стало масштабное международное проспективное двойное слепое рандомизированное исследование MELISSA (Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment). В нем приняли участие более 9 тыс. пациентов с остеоартрозом (ОА), которым назначали мелоксикам 7,5 мг или диклофенак замедленного высвобождения в дозе 100 мг. Курс лечения составил 28 дней. Результаты исследования показали, что при почти сопоставимой анальгетической эффективности (разница между группами по выраженности боли на фоне лечения не была клинически значимой) мелоксикам достоверно реже вызывает нежелательные явления (НЯ) со стороны ЖКТ (диспепсию, боль в животе, тошноту, рвоту, диарею) по сравнению с диклофенаком (13 vs 19%; $p < 0,001$). Частота выбывания пациентов из исследования в связи с развитием НЯ составила 5,48 и 7,96% соответственно ($p < 0,001$), в том числе в связи с гастроинтестинальными побочными эффектами – 3,02 и 6,14% ($p < 0,001$).

Еще одно крупное исследование, SELECT (Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies), было посвящено сравнению гастроинтестинальной безопасности мелоксикама и пироксикама. В этом международном многоцентровом проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании с параллельными группами и двойной маскировкой принимали участие пациенты с обострением ОА, которым назначали мелоксикам 7,5 мг ($n=4320$) или пироксикам ($n=4336$) раз в сутки в течение 28 дней. Эффективность обоих препаратов была сопоставима, однако частота НЯ оказалась достоверно ниже в группе мелоксикама – 22,5% по сравнению с 27,9% в группе пироксикама ($p < 0,001$), в том числе и гастроинтестинальных побочных эффектов (10,3 vs 15,4%, $p < 0,001$). Желудочно-кишечные язвы, перфорации и/или кровотечения были отмечены у 16 пациентов в группе пироксикама и только у 7 в группе мелоксикама (относительный риск при применении пироксикама по сравнению с мелоксикамом составил 1,4). При этом осложненное течение поражения ЖКТ (перфорация или кровотечение) наблюдалось у 4 пациентов в группе пироксикама, в то время как в группе мелоксикама не зафиксировали ни одного случая (ОР 1,9).

Предыдущие два исследования были посвящены оценке эффективности и безопасности мелоксикама при относительно непродолжительном применении

(4 нед). D. Yocum et al. (2000) провели многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с двойной маскировкой и параллельными группами, в котором сравнили эффективность и безопасность длительного (12-недельного) применения мелоксикама (таблетки 3,75; 7,5 или 15 мг 1 раз в сутки) и диклофенака (таблетки 50 мг 2 раза в сутки). В исследовании приняли участие 774 пациента с обострением ОА коленных или тазобедренных суставов. Частота НЯ в группах мелоксикама оказалась достоверно ниже по сравнению с диклофенаком, хотя и несколько выше, чем в группе плацебо. Что касается частоты гастроинтестинальных побочных реакций и выбывания пациентов из исследования в связи с их развитием, то в группе мелоксикама она была не только ниже, чем при приеме диклофенака, но и даже сопоставима с плацебо. Эффективность мелоксикама в дозе 7,5 и 15 мг и диклофенака достоверно превосходила плацебо по влиянию на все конечные точки.

Объединенный анализ результатов нескольких исследований с участием свыше 5600 пациентов (170 и 1100 пациенто-лет приема мелоксикама в дозе 7,5 и 15 мг соответственно) подтвердил, что этот НПВП характеризуется значительно менее выраженной гастроинтестинальной токсичностью по сравнению с naproxеном, диклофенаком и пироксикамом. Он реже вызывает образование пептических язв и желудочно-кишечные кровотечения. По частоте НЯ со стороны почек и печени мелоксикам сопоставим с другими НПВП (M. Distel et al., 1996).

Гастроинтестинальная безопасность мелоксикама была подтверждена и в условиях реальной клинической практики (когорты из 19 087 пациентов). Частота диспепсии в первый месяц приема препарата составила 28,3 случая на 1000 пациенто-месяцев. Выявлено всего 33 случая желудочно-кишечного кровотечения во время лечения (0,4 случая на 1000 пациенто-месяцев). Гастроинтестинальные нежелательные явления чаще развивались при наличии поражений ЖКТ в анамнезе, что нужно обязательно уточнять при назначении любого НПВП (R.M. Martin et al., 2000).

Плацебо-контролируемое исследование M.V. Domingo et al. (2006) показало, что мелоксикам может быть оптимальным выбором у пациентов с гиперчувствительностью к НПВП и ацетилсалициловой кислоте. Авторы провели провокационные тесты с мелоксикамом у 114 пациентов с непереносимостью НПВП в анамнезе, при этом хорошая переносимость препарата установлена у 109 из них (95,62%). Только у 5 пациентов были отмечены признаки гиперчувствительности (крапивница).

Так как ОА является одним из основных показаний к применению НПВП, важно знать, как эти препараты влияют на состояние хряща. Изучению данного вопроса посвящалась экспериментальное исследование L. Blot et al. (2000). Они показали, что в отличие от диклофенака мелоксикам обладает хондропротекторным эффектом, в частности повышает синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, а также уменьшает ее потерю.

Доказательная база по применению мелоксикама в лечении суставной боли суммирована в систематическом обзоре Y.F. Chen et al. (2008), который включил 16 исследований с участием 22 886 пациентов с ОА (12) или ревматоидным артритом (4).

В этих исследованиях женщины составляли от 54% до 90%, средний возраст пациентов – от 54 до 72 лет. Во всех исследованиях изучали эффективность и безопасность мелоксикама в дозах 7,5 и 15 мг/сут, а в трех – еще и дозы >15 мг/сут. В четырех исследованиях мелоксикам сравнивали с плацебо (в двух – только с плацебо), в 14 – с другими НПВП (диклофенаком – в шести, пироксикамом – в пяти, naproxеном – в одном, набуметеном – в двух). Анализ результатов этих исследований позволил сделать вывод о том, что по эффективности мелоксикам не уступает неселективным НПВП, но в то же время характеризуется лучшей переносимостью и безопасностью. Частота НЯ в целом и гастроинтестинальных побочных эффектов в частности, как и частоты выбывания пациентов из исследований в связи с их развитием, были достоверно ниже в группе мелоксикама по сравнению с традиционными НПВП. Риск развития НПВП-гастроэнтеропатии (желудочно-кишечные язвы, перфорации и/или кровотечения) при применении мелоксикама оказался почти в 2 раза ниже, чем при лечении неселективными НПВП (ОР 0,53; 95% ДИ 0,29-0,97).

Мовалис в неврологической практике

Мовалис является эффективным анальгетиком, поэтому он широко применяется при синдроме боли в нижней части спины (СБНС). Возможность его использования в данной клинической ситуации изучена в нескольких зарубежных исследованиях.

Эффективность и безопасность препарата Мовалис в лечении пациентов с СБНС оценивали в многоцентровом исследовании, проведенном в 50 клиниках 15 регионов РФ (В.В. Алексеев и соавт., 2008). В исследовании принял участие 761 больной (средний возраст – 49±13,5 года). Все пациенты впервые или повторно обратились к неврологу с жалобами на боль в пояснице. При первичном осмотре радикулопатия была выявлена в 25,6% случаев, люмбоишиалгия – в 74,4%. Средняя длительность обострения на момент включения в исследование составила 1 мес. Мовалис назначали сначала в виде инъекций (в течение 3 дней по 15 мг/сут), после чего рекомендовали прием этого препарата в таблетированной форме (15 мг/сут) до достижения стойкого клинического эффекта (купирования боли). Курс лечения составил от 2 до 4 недель.

Уже после первой инъекции Мовалиса у пациентов было отмечено существенное уменьшение выраженности боли (спонтанной и во время движения) и улучшение функции поясничного отдела позвоночника. После перехода к пероральному приему этого препарата положительная тенденция полностью сохранялась, и по окончании 2-4-недельного курса повторное обследование пациентов в подавляющем большинстве случаев показало достоверное клиническое улучшение. Побочные эффекты терапии отмечены у 4,7% пациентов, однако ни один из них (головокружение, головная и абдоминальная боль, сухость во рту, диспепсия, диарея, повышение артериального давления) врачи не смогли достоверно связать с приемом мелоксикама.

Исследователи оценили результат терапии Мовалисом как «очень хороший» в 41% случаев, «хороший» – в 50%, «удовлетворительный» – в 7%, «неудовлетворительный» – у 2% пациентов. Пациенты оценили эффект от лечения Мовалисом следующим образом: «хороший» – 78%, «удовлетворительный» – 21%, «неудовлетворительный» – 1%.

Для участия во втором этапе исследования (оценка отдаленных эффектов терапии через два года) из предыдущей выборки отобрали 362 пациента (средний возраст

51,5±14,3 года). Радикулопатія була діагностована у 11,6% больних, люмбаго-шіалгія – у 88,4%. При сборі 2-літнього катамнеза у всіх пацієнтів оцінювали частоту обострень, їх тривалість, а також інтенсивність болю по візуальній аналоговій шкалі (ВАШ). Отримані дані порівнювали з результатами вихідного опитування, проведеного перед включенням пацієнтів в перший етап дослідження.

Через два роки відмічено достовірне і сопоставиме зниження частоти, тривалості обострень і інтенсивності болю по ВАШ у больних як з радикулопатією, так і з люмбаго-шіалгією по порівнянню з вихідними даними (до лікування препаратом Моваліс). Важливо відзначити, що повторний курс медикаментозної терапії по приводу обострень дорсалгії в течение двох років після проведеного курсу лікування мелоксикамом проходив всього 31 пацієнт.

Подобні результати дали авторам основу утверждати, що ефективність проведеної протизапальної терапії не являється специфічною для якого-лібо одного компонента дорсалгії і впливає як на первинну, так і на вторинну гіпералгію, розриваючи порочний круг периферическої сенситизації. При цьому обострення, розвинені в течение періоду спостереження у деяких пацієнтів, можна пояснити переобладанням і закріпленням у них механізмів центральної болювої сенситизації. Очевидно, щоб впливати на психогенний компонент формування болю, схему лікування цих пацієнтів цілесобразно доповнити нейрорелегійними засобами.

Оцінці ефективності і переносимості ступенчатого лікування СБНС з використанням препарату Моваліс в формі ін'єкційної і таблетованої лікарської форми було присвячено також дослідження Е.Г. Філатової і соавт. (2008). В них взяли участь 30 пацієнтів в віці від 27 до 64 років (середній вік – 43,2 роки) з первинним острым или подострым СБНС. Моваліс призначали в дозі 15 мг/сут внутрим'язово в течение 5 днів, потім в дозі 15 мг однократно перорально. Тривалість лікування складала 2 тижні. Наряду з прийомом Моваліса пацієнти отримували стандартну комплексну терапію (сосудисті препарати, вітаміни, фізіотерапію, масаж).

Клініко-неврологічне дослідження пацієнтів показало, що рефлекторний м'язово-тонічний синдром (МТС) в формі напруження і болезненності при пальпації паравертебральних м'язів, а в деяких випадках і грушеподібної м'язи, спостерігався в 100% випадків. У 5 (17%) больних наряду з МТС виявлені клінічні ознаки радикулопатії корешків L5 і S1 в формі впадіння колінного или ахіллового сухожильних рефлексів, зниження болювої і тактильної чутливості в зоні іннервації відповідного корешка, парестезії, слабкості в м'язах стопи (два випадки). При рентгенологічному дослідженні ознаки дегенеративно-дистрофічних змін різної ступені вираженості визначалися у всіх пацієнтів (ознаки остеохондрозу виявлені в 100% випадків).

Нейровізуалізаційні дослідження (комп'ютерна или магнітно-резонансна томографія) поперекового відділу хребта проведені 10 пацієнтам (п'ять – з радикулопатією і п'ять – з МТС). На всіх знімках виявлені протрузії дисків и/или грыжі різної ступені вираженості, однак при радикулопатії грыжі мали більшу величину (7-10 мм), спавляли корешок или жирову клітчатку, а у одного пацієнта були ознаки стенозу поперекового каналу.

Дослідження показало, що використання препарату Моваліс високоєфективно при острым и подострым СБНС. Результат лікування оцінен пацієнтами як «хороший», «очень хороший» или «отличный» в 93% випадків, як «удовлетворительный» – в 7%, отрицательну оцінку не поставив ні один пацієнт. Ін'єкції Моваліса в дозі 15 мг/сут оказували виражене обезболиваюче

действие у пацієнтів з СБНС уже на 5-й день терапії, що приводило не тільки к уменьшению болювого синдрому, но и к увеличению подвижности в поперековому відділі хребта, підвищенню трудоспособності и улучшенню якості життя пацієнтів. Підвищення порога болювої чутливості у больних корелювало з терапевтичним ефектом препарату, що свідчить про вплив Моваліса на активність ноци- и антиноцицептивних систем. Препарат добре переносився, побічні ефекти спостерігалися тільки у двох больних (абдомінальний біль, купірований прийомом ранітидіну, и обострення холецистита). Також автори установили, що суттєвий вплив на ефективність лікування СБНС оказує емоційний стан пацієнта, що необхідно врахувати в комплексному лікуванні даної патології и наряду з НПВП призначати психотропні засоби.

Изучению роли мелоксикама в комплексной терапії СБНС было посвящено и недавно опублікованное проспективное исследование С. Gonzalez Maza et al. (2010). В нем приняли участие 240 пацієнтів с хронической болью в нижней части спины, которым назначали комплексную схему лікування, состоящую из миорелаксанта (тетразепам), кортикостероида (бета-метазон) и одного из НПВП (тиапрофеновая кислота, пироксикам или мелоксикам). Курс лікування в среднем составил 3 месяца. В группах тиапрофеновой кислоты и мелоксикама уменьшение выраженности болювого синдрому по ВАШ составило 6 баллов (с 8 до 2), в группе пироксикама – 5 баллов (с 7 до 2). В то же время частота нежелательных гастроинтестинальных явлений была наименьшей в группе мелоксикама – 1,25 vs 2,91% и 3,75% в группах тиапрофеновой кислоты и пироксикама соответственно.

Таким образом, изложенная выше информация подтверждает, что Моваліс может быть оптимальным выбором среди НПВП, в том числе в неврологической практике (при боли в спине), так как этот препарат характеризуется высокой противовоспалительной и аналгетической эффективностью, хорошей переносимостью, низкой частотой гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых нежелательных явлений. Наличие инъекционных и пероральных лекарственных форм препарата Моваліс позволяет проводить ступенчатую терапію – быстро и эффективно купировать боль с помощью инъекций и затем продолжать терапію в течение необходимого времени в удобной для пациента пероральной форме.

Підготувала **Наталья Мищенко**

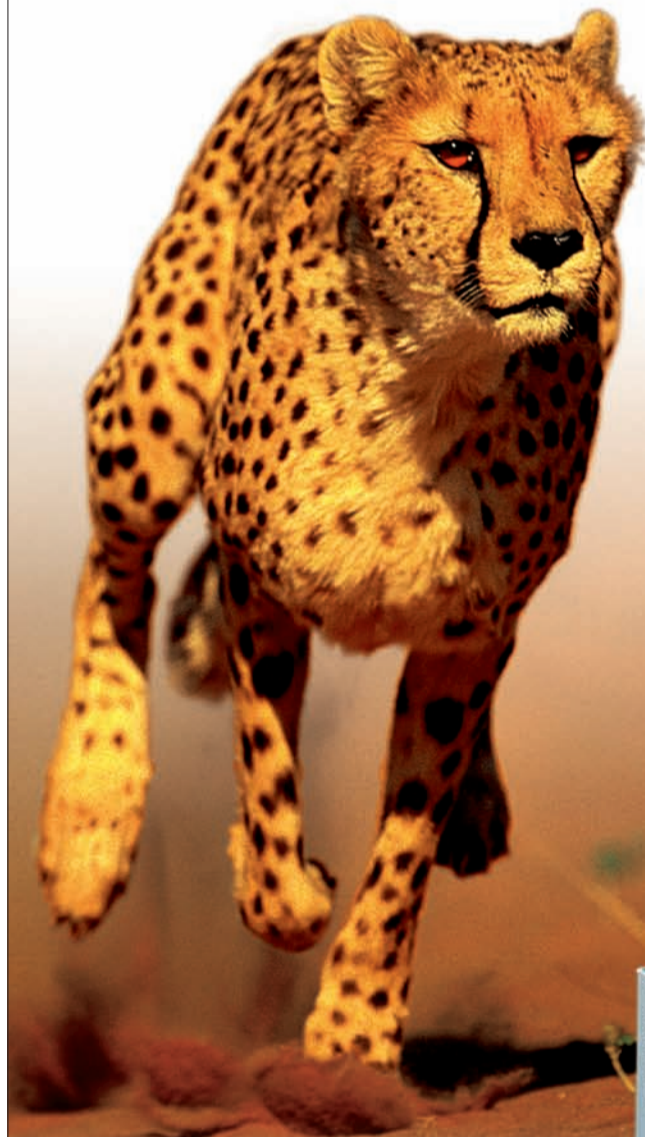
3



МОВАЛІС
мелоксикам



КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ



**ШВИДКО
ВПЕВНЕНО
НАДІЙНО**



**Boehringer
Ingelheim**

Представництво компанії Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмБХ енд Ко КГ: 01054, Київ, вул. Тургенєвська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Реєстраційні посвідчення: UA/2683/03/01, UA/2683/02/02, UA/2683/02/01.