

# ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОЙ СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОВАЛИСА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ И РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (данные многоцентрового российского исследования)

Е.С.Цветкова

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

### Резюме

**Цель.** Изучить эффективность и переносимость "ступенчатой" терапии мовалисом (последовательное назначение препарата парентерально в течение 3 дней и per os в течение 20 дней в дозе 15 мг/сут) при обострении хронической боли при ревматических заболеваниях.

**Материал и методы.** У 262 больных РА и 384 - ОА в 22 городах России проведена количественная оценка (по 10 балльной шкале) клинических параметров (боль в покое и при движении, выраженность функциональных нарушений и локального воспалительного процесса) на разных этапах терапии мовалисом. Проанализированы частота и спектр нежелательных явлений (НЯ) у больных с факторами риска возникновения побочных реакций.

**Результаты.** При в/м введении мовалиса больным ОА и РА отмечены быстрые анальгетический и противовоспалительный эффекты, нарастающие при проведении второго этапа лечения (per os). Установлена очень низкая частота и слабая выраженность НЯ у больных с осложненным анамнезом.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности мовалиса при ОА и РА.

**Ключевые слова:** мовалис, ингибитор ЦОГ-2, "ступенчатая" терапия, остеоартроз, ревматоидный артрит

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой особый класс терапевтических средств различной химической структуры со сходным противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием. Известно, что НПВП различаются между собой по частоте и спектру нежелательных явлений [1], что, как было установлено [2, 3, 4], главным образом связано с подавлением конституциональной циклооксигеназы -1 (ЦОГ-1). Дальнейшими исследованиями [4] показано, что существует индуцибельная циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), имеющая иную структуру и кодируемая другим геном [5, 6, 7], причем ЦОГ-2 ответственна за синтез простагландинов, вызывающих боль, лихорадку и воспаление [4]. Эти данные легли в основу разработки новых НПВП, способных селективно ингибировать ЦОГ-2 при сохранении физиологических функций ЦОГ-1. Было показано, что боль, связанная с воспалением (так называемая воспалительная гипералгезия), зависит от периферической и центральной экспрессии именно ЦОГ-2.

Мовалис (мелоксикам) является селективным ингибитором ЦОГ-2, что подтверждается исследованиями *in vitro* и *in vivo*. По химической структуре мовалис относится к оксикамам, что принципиально отличает его от группы "коксибов", он обладает иными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами (степень аккумуляции в тканях, проникновение в ткани, гидрофильность и др.) [6]. В более чем 230 клинических исследованиях у больных остеоартрозом (ОА), ревматоидным артритом (РА) и анкилозирующим спондилоартритом доказано, что по эффективности мовалис не уступает традиционным НПВП, однако обладает лучшим профилем гастроинтестинальной и кардиоваскулярной безопасности [8]. Мовалис легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет от 45 до 57% от уровня препарата в плазме уже через час после однократного приема per os, причем его относительное содержание в синовиальной жидкости увеличивается в зависимости от степени выраженности локального суставного воспаления [10].

При приеме внутрь концентрация мовалиса стабилизируется только на третий-четвертый день, что удлиняет сроки проявления клинического эффекта. В связи с этим была разработана парентеральная форма мовалиса специально для достижения быстрого анальгетического эффекта [9]. При внутримышечном (в/м) введении мовалис быстро всасывается, максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) достигается уже через 1,5 часа, и абсолютная биодоступность составляет 100%. Уже через 30-50 мин после инъекции достигается 90% C<sub>max</sub>, и в течение как минимум 5-6 часов концентрация мовалиса остается стабильной.

При в/м введении любого НПВП необходимо убедиться в хорошей местной и системной переносимости, поскольку последняя не зависит от пути введения препарата. Локальная переносимость инъекционных форм "стандартных" НПВП нередко оказывается неудовлетворительной, т.к. отмечается местное раздражение и очаговый тканевой некроз, сопровождающийся повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) в плазме [11,12]. Мовалис при внутривенном, в/м и внутрисуставном введении экспериментальным животным обладал прекрасной локальной и системной переносимостью. Повышение уровня КФК после в/м введения мовалиса не отмечено ни в экспериментальных [7], ни в клинических исследованиях [14].

В многочисленных публикациях, посвященных анализу результатов контролируемых клинических исследований, доказана высокая эффективность и безопасность монотерапии мовалисом в таблетированной форме и в виде в/м инъекций.

Тщательный анализ базы данных клинических постмаркетинговых исследований не выявил доказательств нарастания риска кардио-васкулярных (КВ) и тромбоземболических событий, инфаркта миокарда по сравнению с традиционными НПВП и "коксибами".

Установлено, что при обострении ревматических заболеваний действие мовалиса наступает значительно раньше при в/м введении, чем при приеме внутрь. Представленные данные свидетельствуют о целесообразности в/м введения мовалиса для быстрого уменьшения боли и симптомов воспаления у больных с обострением суставного синдрома при РА и ОА, что послужит

ло основанием для проведения "ступенчатой" терапии при обострении хронической боли у таких пациентов в условиях обычной клинической практики в 22 регионах России.

### Материал и методы

Лечение мовалисом проводилось "ступенчато", в два этапа: 15 мг (1,5 мл) в/м, в течение 3 дней, затем 15 мг однократно per os в последующие 20 дней - у 384 больных ОА и 262 - РА. Показанием к назначению мовалиса являлось обострение болевого суставного синдрома при его интенсивности не менее 5 баллов (по 10 балльной шкале). Препарат не назначался пациентам с известной непереносимостью препарата, при наличии "аспиринной триады", обострении язвенной болезни желудка и/или 12-перстной кишки и клинически значимых нарушениях функции почек или печени.

Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности предложенной схемы лечения, а также локальной и системной переносимости в зависимости от характера заболевания.

Анализ эффективности "ступенчатой" терапии проводился с учетом количественной оценки боли (в покое, при движении), нарушения функциональной активности и выраженности воспаления (в баллах от 0 до 10). В период в/м введения мовалиса оценка указанных параметров проводилась через час после первой и последней инъекции. По завершении всего курса лечения эффект оценивался отдельно пациентом и врачом.

Безопасность применения мовалиса оценивалась на основании данных о нежелательных явлениях (НЯ). НЯ считалось любое неблагоприятное событие медицинского характера, зафиксированное в течение курса лечения вне зависимости от наличия или отсутствия связи с приемом мовалиса. При расчете числа пациентов, имеющих НЯ, больные, которые имели одно и то же НЯ несколько раз в течение лечения, учитывались только один раз. При повторном развитии однотипных НЯ, различающихся по степени тяжести, учитывалось только одно, наиболее тяжелое НЯ.

Для описания количественных переменных использованы среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), а для описания качественных переменных - частоты и проценты. Динамика переменных эффективности и безопасности оценивалась относительно исходного уровня. Статистическая достоверность количественных параметров оценивалась с использованием парного t-теста Стьюдента или знакового критерия Вилкоксона (в случае ненормального распределения). Статистическая достоверность качественных переменных определялась по критерию Кохрана-Мантеля-Хенцеля. Все статистические тесты были проведены для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости выбран равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Среди пациентов РА и ОА преобладали женщины (88,9% и 77,6%), средний возраст больных составил 51,4 года и 58,4 г; продолжительность заболеваний - 6,0 и 5,6 г, длительность обострения суставного синдрома (преимущественно в коленных суставах) - 1,8 и 1,5 мес соответственно.

При анализе сопутствующих заболеваний (табл.1) установлены определенные различия: у больных РА чаще выявлялись язвенная болезнь, хронический пиелонефрит и тромбоз глубоких вен голени, при ОА - артериальная гипертензия и ИБС.

Факторы риска возникновения НЯ значительно чаще имелись в группе больных РА (табл. 2). Кроме того, у 54,6% пациентов с РА отмечено сочетание (от двух до четырех) различных факторов риска НЯ.

Динамика клинических параметров в анализируемых группах представлена в табл. 3 и 4, из которых следует, что анальгетический и противовоспалительный эффекты проявлялись очень быстро, уже после первой инъекции мовалиса, что приводило к улучшению функциональной активности пациентов в обеих нозологических группах. Очень важно, что динамика оцениваемых симптомов в течение всех этапов лечения была положительной и статистически значимой.

Таблица 1  
ХАРАКТЕР И ЧАСТОТА СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АНАЛИЗИРУЕМЫХ ГРУППАХ, %

Сопутствующие болезни	ОА П=384	РА П=262
Артериальная гипертензия	42,2	24,4
ИБС	14,1	7,3
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	16,4	12,7
Язвенная болезнь желудка и/или 12п.кишки (вне обострения)	6,0	13,0
Сахарный диабет	3,6	2,3
Гипотиреоз	3,4	2,4
Хронический пиелонефрит	3,4	7,3
Тромбозы глубоких вен (в анамнезе)	1,0	2,3
Варикозная болезнь	1,6	1,1
Бронхиальная астма	1,0	0,8

Таблица 2  
ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ, %

Факторы риска	ОА П=384	РА П=268
Длительный прием НПВП	43,5	90,8
Одновременное назначение кортикостероидов	-	41,6
Регулярное применение малых доз ацетилсалициловой кислоты	7,6	3,4
Непереносимость НПВП (в анамнезе)	17,0	16,5
Язвенная болезнь (в анамнезе)	6,0	13,0
Курение	14,1	6,1
"Базисная терапия"	-	59,9
Наличие от 2 до 4 факторов риска	17,0	54,6

Таблица 3  
ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ПРОЦЕССЕ "СТУПЕНЧАТОЙ" ТЕРАПИИ МОВАЛИСОМ У БОЛЬНЫХ ОА (M±SD)

Симптомы	1	2	3	4
Боль в покое, баллы	5,1±2,3	3,3±2,1*	2,0±1,7*	0,8±1,2*
Боль при движении, баллы	6,9±1,8	4,6±2,1*	2,9±1,8*	1,7±1,5*
Воспаление, баллы	2,7±2,4	2,4±2,2*	1,4±1,5*	0,3±0,7*
Нарушение функциональной активности, баллы	4,7±2,3	3,6±2,0*	2,3±1,7*	1,1±1,3*

1 - до лечения

2 - через час после первой инъекции

3 - через час после третьей инъекции

4 - после завершения всего курса лечения

\*p < 0,001

**Таблица 4**  
**ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ**  
**В ПРОЦЕССЕ "СТУПЕНЧАТОЙ" ТЕРАПИИ МОВАЛИСОМ**  
**У БОЛЬНЫХ РА (M±SD)**

Симптомы	1	2	3	4
Боль в покое, баллы	5,5±2,1	3,9±2,0*	2,6±1,8*	1,5±1,7*
Боль при движении, баллы	7,1±1,9	5,2±2,0*	3,7±1,8*	2,4±1,7*
Воспаление, баллы	4,9±2,2	4,5±2,2*	3,1±2,0*	1,3±1,4*
Нарушение функциональной активности, баллы	5,8±2,2	4,8±2,1*	3,3±2,0*	2,1±1,8*

1 - до лечения  
2 - через час после первой инъекции  
3 - через час после третьей инъекции  
4 - после завершения всего курса лечения  
\*p < 0,001

**Таблица 6**  
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ**  
**И ПЕРЕНОСИМОСТЬ МОВАЛИСА**  
**И ДРУГИХ НПВП/ЦОГ-2 ИНГИБИТОРОВ, %**  
**(по оценке больного)**

Диагноз	Эффективность		Переносимость	
	лучшая	равная	лучшая	равная
РА n=189	69,6	30,4	75,4	24,6
ОА n=200	75,0	25,0	72,5	27,5

Сами пациенты оценили эффективность лечения даже выше, чем врачи (табл.5).

Нежелательные явления были зарегистрированы при ОА и РА в 7,3% и 8,4% случаев соответственно, причем связь с проводимым лечением была подтверждена у 4,9% больных ОА и у 3,4% пациентов РА. Среди зарегистрированных преобладали НЯ легкой (4,3%) и умеренной (3,0%) степени тяжести; спектр НЯ при ОА и РА существенно не отличался (головокружение, головные боли, абдоминальные боли, кожная аллергическая сыпь).

Прием мовалиса per os был прекращен у 5 больных ОА (головная боль, головокружение, аллергическая сыпь, обострение язвенной болезни желудка) и у 4 пациентов РА (головная боль, кожная аллергическая сыпь, отек Квинке, боли в эпигастрии).

В целом переносимость "ступенчатой" терапии мовалисом оценена врачами как "очень хорошая" и "хорошая" у 97,7% больных.

При назначении мовалиса в/м только у 3 больных ОА и 2 пациентов РА после первой инъекции отмечалась болезненность при пальпации в месте введения препарата, что не требовало прекращения лечения.

При сопоставлении эффективности и переносимости мовалиса с предшествующей терапией НПВП, включая ЦОГ-2 ингибиторы, пациенты оценили лечение мовалисом как более эффективное и безопасное (табл.6)

Полученные данные свидетельствуют о том, что мовалис одинаково эффективен при ОА и РА. Несмотря на то, что пациенты в анализируемых группах имели значительный риск возникновения НЯ (особенно при РА), частота НЯ была низкой, что свидетельствует о безопасности новой схемы лечения мовалисом.

**Таблица 5**  
**РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ МОВАЛИСОМ (по дневникам больных)**

Оценка больного, %	ОА П=384	РА П=262
Отличный результат	3,05	12,0
Очень хороший результат	22,11	37,2
Хороший результат	63,7	39,3
Нет данных	11,07	11,5

По завершении полного курса "ступенчатой" терапии в группе больных ОА врачи оценили эффект лечения как "очень хороший" и "хороший" у 93,7% пациентов; у 4,7% - как "удовлетворительный" и только у 1,3% больных лечение не привело к улучшению.

Эффект "ступенчатой" терапии у пациентов РА по мнению исследователей был также очень убедительным: у 84,4% - "очень хороший" и "хороший", у 12,2% - "удовлетворительный" и у 3,1% больных улучшения не выявлено.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Wallace G.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterol.*, 1997, 112, 1000-1016.
- Malmberg A.B., Yaksh T.L. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 1992, 263, 136-146.
- Tilley S.L., Coffman T.M., Koller B.M. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J.Clin.Invest.*, 2001, 108, 15-23.
- Vane G.R., Bakchle Y.S., Bolting R.M. Cyclooxygenase 1 and 2. *Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol.*, 1998, 38, 97-120.
- Насонов Е.Л., Цветкова Е.С. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека. *Тер.архив.*, 1998, 5, 8-14.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М., 2000, 143с.
- Needleman P., Isakson P. The discovery and function of COX-2. *J.Rheumatol.*, 1997, 24(49), 6-8.
- DelTacca M., Colucci R., Fornati M., Blandizzi C. Efficacy and tolerability of Meloxicam: nonsteroidal anti-inflammatory drug - selective inhibitor of a cyclo-oxygenase-2. *Clin.Drug Invest.*, 2002, 22(12), 799-818.
- Davies N.M., Skjodt N.M. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin.Pharmacokinet.*, 1999, 36, 115-126.

- Lapicque F., Vergne P., Gouzcau J.-I. et al. Articular diffusion of Meloxicam after a single oral dose: relationship to cyclo-oxygenase inhibition in synovial cells. *Clin.Pharmacokinet.*, 2000, 39, 369-382.
- Cacace L. Elevated serum CPK after drug injections. *N.Engl.J.Med.*, 1972, 287, 309-310.
- Combe B., Velicitat P., Garson N. et al. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm.Res.*, 2001, 50(1), S10-S16.
- Auvinet B., Ziller R., Appelboom T. et al. Comparison of the Onset and intensity of action of intramuscular Meloxicam and oral Meloxicam in patients with acute sciatica. *Clin. Therap.*, 1995, 17(6), 78-90.
- Ghozlan P., Benhardt M., Velicitat P. et al. Tolerability of multiple administration of intramuscular Meloxicam: a comparison with of intramuscular Piroxicam in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Brit.J.Rheum.*, 1996, 35(1), 51-55.
- 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.
- Euller-Ziegler L., Velicitat P., Bluhmki E. et al. Meloxicam: a review its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflamm.Res.*, 2001, 50(1), S5-S9.

Поступила 15.02.04

*Abstract**E.S. Tsvetkova***Assessment of efficacy of a new scheme of movalis administration in osteoarthritis and rheumatoid arthritis ) data of a Russian multicentr study)****Objective.** To assess efficacy and safety of "stepped" therapy with movalis (consecutive parenteral administration during 3 days and oral during 20 days 15 mg/day) for exacerbation of chronic pain in rheumatic diseases.**Methods** 262 pts with raheumatoid arthritis (RA) and 384 pts with osteoarthritis (OA) in 22 cities of Russia were included. Quantitative assessment (using 10-point scale) of clinical parameters (pain at rest and at movement, severity of functional disturbances and local inflammation) at different phases of therapy was performed. Frequency and character of adverse events in pts having risk factors of adverse events were analyzed.**Results.** Intramuscular movalis administration provided fast analgesic and anti-inflammatory effects which increased during the second phase (oral) of treatment. Despite of presence risk factors adverse events were rare and mild.**Conclusion.** These data show high efficacy and safety of movalis in RA and OA.**Key words:** *movalis, Cox-2 inhibitor, «stepped» therapy, osteoarthritis, rheumatoid arthritis*