

# НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МОВАЛИСА ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Е.С.Цветкова, Е.Ю.Панасюк, О.В.Рубцов  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

## Резюме

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

**Материал и методы.** У 30 больных РА и ОА проведена количественная оценка по 10 балльной шкале клинических параметров (боль в покое и при движении, выраженность функциональных нарушений и локального воспалительного процесса) до начала лечения и на разных этапах терапии. Произведена также оценка общей и локальной переносимости препарата.

**Результаты.** При внутримышечном введении мовалиса отмечен быстрый анальгетический и противовоспалительный эффекты. Достигнутое достоверное улучшение нарастало при проведении второго этапа лечения мовалисом (per os).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности новой схемы применения мовалиса.

**Ключевые слова:** мовалис, ингибитор ЦОГ-2, «ступенчатая» терапия

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 [17], что, как было установлено [12,15,16], главным образом связано с подавлением конституциональной циклооксигеназы -1 (ЦОГ-1). Дальнейшими исследованиями [16] показано, что существует индуцибельная циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), имеющая иную структуру и кодируемая другим геном [1,2,13], причем ЦОГ-2 ответственна за синтез простагландинов, вызывающих боль, лихорадку и воспаление [16]. Эти данные легли в основу разработки новых НПВП, способных селективно ингибировать ЦОГ-2 и сохранять физиологические функции ЦОГ-1.

Мовалис (мелоксикам) является селективным ингибитором ЦОГ-2, что подтверждается исследованиями *in vitro* и *in vivo* [2]. 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 безопасности [8]. При приеме мовалиса per os его абсолютная биодоступность составляет 89%. Максимальная концентрация мовалиса в плазме (С<sub>max</sub>) достигается при приеме 15 мг через 2,5-7 часов. Препарат обладает линейной фармакокинетикой с временем полувыведения 20-24 часа [7]. Мовалис легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет от 45 до 57% от содержащейся в плазме [7] уже через час после однократного приема per os, причем относительное содержание препарата в синовиальной жидкости увеличивается в зависимости от степени выраженности локального суставного воспаления [11]. При приеме внутрь концентрация мовалиса стабилизируется только на 3-4-й день, что удлиняет сроки проявления клинического эффекта. В связи с этим была разработана парентеральная форма мовалиса специально для достижения быстрого анальгетического эффекта [7]. При внутримышечном введении мовалис быстро всасывается, С<sub>max</sub> достигается уже через 1,5 часа, и абсолютная биодоступность составляет 100%. Уже через 30-50 мин после инъекции достигается 90% С<sub>max</sub>, и в течение как минимум 5-6 часов концентрация мовалиса ос-

тается стабильной. Представленные данные свидетельствуют о целесообразности внутримышечного введения мовалиса для быстрого уменьшения боли и симптомов воспаления у больных с обострением суставного синдрома, в том числе при РА и ОА.

При внутримышечном введении любого НПВП необходимо убедиться в хорошей местной и системной переносимости, поскольку последняя не зависит от пути введения НПВП. Локальная переносимость инъекционных форм "стандартных" НПВП достаточно часто бывает неудовлетворительной, т.к. отмечается местное раздражение и очаговый тканевой некроз [5,6]. Местная реакция при внутримышечном введении мовалиса была изучена в экспериментальных условиях у кроликов [3,13] по сравнению с плацебо (физиологический раствор), пироксикамом и диклофенаком. Локальная переносимость мовалиса была сопоставима с плацебо и была лучше, чем у препаратов сравнения: после введения мовалиса при микроскопии выявлены незначительные транзиторные изменения, в то время как внутримышечное введение пироксикама и диклофенака привело к развитию обширного некроза тканей.

Уровень креатинфосфокиназы (КФК) в плазме является индикатором повреждения скелетных мышц и отражает местную переносимость препаратов, вводимых внутримышечно [5]. Повышение уровня КФК происходит вследствие прямого повреждения мышц, химической токсичности или стимуляции выброса гистамина [5]. Известно, что НПВП, в том числе кетопрофен, диклофенак и пироксикам, при внутримышечном введении вызывают некроз мышечных волокон [6], сопровождающийся повышением содержания КФК в плазме больных от 1,5 до 9 раз уже через 6-12 часов и сохраняющийся в течение 3-4 дней [5,6,10]. Мовалис при внутривенном, внутрикожном и внутриглазном введении экспериментальным животным обладал прекрасной локальной и системной переносимостью [13]. Повышения уровня КФК после внутримышечного введения мовалиса не отмечено ни в экспериментальных [13], ни в клинических исследованиях [10].

Проведенные клинические исследования, в которых сравнивались эффективность и безопасность двух лекарственных форм мовалиса у 346 пациентов РА [6], подтвердили достоверное лечебное действие инъекционной формы при анализе таких параметров, как время наступления анальгетического действия, степень уменьшения продолжительности утренней скованности и общая оценка результатов терапии.

При сопоставлении мовалиса и пироксикама, примененных в течение 7 дней внутримышечно 95 больным РА и 116 пациентам ОА [4,10], в обеих группах установлено достоверное превосходство мовалиса при анализе клинической эффективности. На фоне терапии мовалисом повышения уровня КФК не выявлено [4,10].

В общей сложности сравнение внутримышечного и перорального применения мовалиса проведено более чем у 800 больных РА, ОА, люмбаго и у 68 здоровых добровольцев [9]. Установлено, что при обострении ревматических заболеваний действие мовалиса при внутримышечном введении наступает быстрее (с учетом психологического эффекта инъекций), что особенно проявилось при анализе времени достижения максимального стихания индуцированной боли [9].

Анализ представленных данных позволил обосновать целесообразность проведения "ступенчатой" терапии мовалисом при обострении хронической боли у пациентов РА и ОА в условиях обычной клинической практики. В соответствии с разработанной программой последовательное назначение парентерально и per os 15 мг мовалиса проводится в 22 регионах России в условиях поликлиник. Первые предварительные данные получены в Институте ревматологии РАМН у 30 больных ОА и РА. В анализируемой нами группе средний возраст пациентов составил 57,8 лет; средний индекс массы тела - 27,5; средняя продолжительность обострения суставного синдрома - 10,3 дня. Среди сопутствующих болезней были выявлены артериальная гипертензия (60%), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (40%), ИБС (30%), причем у трети больных имелось сочетание указанной патологии, что, как известно, является фактором риска возникновения нежелательных явлений, даже при непродолжительном применении НПВП. Кроме того, факторами риска возникновения побочных реакций являлись длительный предшествующий прием НПВП (96,6%), постоянное применение малых (кардиопротективных) доз ацетилсалициловой кислоты (13,3%), одновременный прием кортикостероидов (10%) и курение (10%). НПВП, на фоне приема которых произошло обострение суставного синдрома, представлены в таблице 1. Назначение мовалиса проводилось "ступенчато", в два этапа: 15 мг

Таблица 1  
Предшествующая терапия больных НПВП

Препарат	Суточная доза, мг	Число пациентов, n
Диклофенак	100-150	13
Целебрекс	200	4
Ибупрофен	1200-1600	3
Мовалис	7,5	3
Ксефокам	8	2
Найз	200	2
Пироксикам	40	1
Аэртал	150	1

(1,5мл) внутримышечно в течение трех дней, затем 15 мг однократно per os в последующие 20 дней. Обязательными критериями включения являлись наличие обострения болевого синдрома и его интенсивность не менее 5 баллов (по 10-балльной шкале). Критериями исключения являлись непереносимость мелоксикама, наличие "аспириновой триады", язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в стадии обострения и клинически значимые нарушения функции печени или почек. Анализ эффективности и переносимости проводился с учетом количественной оценки боли (в покое, при движении), степени нарушения функциональной активности, выраженности воспаления (в баллах от 0 до 10). На фоне внутримышечного введения мовалиса оценка указанных параметров проводилась через час после первой и последней инъекции. По завершении всего

периода терапии эффект лечения и переносимость (с учетом системных и локальных нежелательных явлений) оценивались отдельно врачом и больным. Динамика клинических параметров представлена в таблице 2. Как следует из

Таблица 2  
Динамика клинических параметров в процессе "ступенчатой" терапии мовалисом (M±m)

Симптомы	До начала лечения	Через час после 1-ой инъекции	Через час после 3-ей инъекции	После завершения терапии
Боль в покое	6.13±0.22	2.86±0.17*	1.43±0.12*	1.36±0.15*
Боль при движении	6.66±0.26	2.23±0.21*	1.93±0.17*	1.4±0.18*
Нарушение функциональной активности	5.16±0.26	2.7±0.19*	1.83±0.14*	1.36±0.22*
Воспаление (синовит)	4.4±0.24	2.56±0.25*	2.04±0.21*	0.8±0.14*

\* статистически достоверные различия по сравнению с началом лечения

представленных данных, анальгетический и противовоспалительный эффекты проявлялись очень быстро, уже в первый день внутримышечного введения мовалиса, что приводило к улучшению функциональной активности больных. Очень важно, что достигнутое достоверное улучшение сохранялось, а противовоспалительный эффект даже нарастал при проведении второго этапа лечения мовалисом (per os). Эффективность инъекционной формы мовалиса была высокой, нежелательные местные явления были слабо выраженными и непродолжительными (таблица 3).

Таблица 3  
Эффективность и переносимость инъекционной формы мовалиса (по оценке пациентов)

	Через час после 1-ой инъекции, %	Через час после 3-ей инъекции, %
<b>Эффективность:</b>		
очень хорошая	53.4	53.4
хорошая	43.3	43.3
отсутствие эффекта	3,3	3,3
<b>Переносимость:</b>		
очень хорошая	93.3	100
хорошая *	6.7	-

\* Болезненность при пальпации в месте введения препарата.

По завершении полного курса "ступенчатой" терапии 89,9% больных оценили эффект лечения мовалисом как "очень хороший" и "хороший", 10,1% - как "удовлетворительный".

Важно отметить, что нежелательных системных явлений в процессе лечения не отмечено, несмотря на наличие у значительного числа больных различных факторов риска возможных осложнений и хронических сопутствующих сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных заболеваний. При сопоставлении эффективности и переносимости мовалиса и предшествующей терапии НПВП 57% пациентов оценили лечение мовалисом как более эффективное, а 74% больных - как более безопасное.

Полученные данные представляют несомненный интерес, поскольку свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности новой схемы применения мовалиса при интенсивном болевом синдроме у больных ОА и РА. "Ступенчатая" терапия мовалисом может быть альтернативой назначению стандартных НПВП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека. Тер. архив, 1998, 5, 8-14.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М., 2000, 143 с.
3. 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. Therapeut., 1995, 17, 6, 78-90.
4. 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.
5. Cacace L. Elevated serum CPK after drug injections. N.Engl.J.Med., 1972, 287,309-310.
6. 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.
7. 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.
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.
9. Euler-Ziegler L., Velicitat P., Bluhmki E. et al. Meloxicam: a review its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. Inflamm.Res., 2001, 50, 1, 5-9.
10. 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.
11. Lapique 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.Pharmacocinet., 2000, 39, 369-382.
12. 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.
13. Needleman P., Isakson P. The discovery and function of COX-2. J.Rheumatol. 1997, 24, 49, 6-8
14. Stei P., Kruss B., Wiegleb J. et al. Local tissue tolerability of Meloxicam, a new NSAID: indications for parenteral, dermal and mucosal administration. Brit. J. Rheumatol. 1996, 35, 1, 44-50.
15. 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.
16. Vane G.R., Bakchle Y.S., Bolting R.M. Cyclooxygenase 1 and 2. Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol., 1998,38,97-120.
17. Wallace G.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. Gastroenterology., 1997, 112, 1000-1016.

## Abstract

## New possibilities of movalis administration in rheumatic diseases.

*E.S. Tsvetkova, E.J. Panasyuk, O.V. Rubtsov*

**Objective.** To study efficacy and safety of "stepped" movalis therapy (parenteral administration of the drug during 3 days and subsequent oral therapy with 15 mg/day for 20 days).

**Material and methods.** Clinical indices (pain at rest and at movement, functional disability and local inflammation degree) were assessed with 10-point scale in 30 pts with osteoarthritis and rheumatoid arthritis before treatment and at different stages of therapy. Assessment of systemic and local drug safety was performed.

**Results.** Intramuscular movalis administration provided fast analgesic and anti-inflammatory response. Achieved significant improvement increased during the second stage of treatment with movalis (oral).

**Conclusion.** The results of the study show high efficacy and safety of new movalis administration scheme.

**Key words:** *movalis, Cox-2 inhibitor, "stepped" therapy.*

Поступила 6.10.03