

УДК 616.711:616.728.3-007.248-085.276-036.8:615.456.032.73:615.453.6

Н. М. ШУБА, Т. Д. ВОРОНОВА, А. С. КРИЛОВА

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна/

Застосування різних форм мелоксикаму при лікуванні остеоартрозу колінних суглобів та хребта

Резюме

У статті наведена порівняльна характеристика найпоширеніших лікарських форм мелоксикаму. Результати досліджень показали переваги ородиспергуемого мелоксикаму (ОДТ), які полягають у швидшому клінічному протизапальному ефекті, порівняно з таблетованими формами. Достатній профіль безпеки, зменшення запального процесу і деградації хрящової тканини дозволяє рекомендувати мелоксикам як препарат вибору при лікуванні остеоартрозу колінних суглобів та хребта.

Ключові слова: мелоксикам, мовіксикам ородиспергуемі таблетки, протизапальні препарати, НПЗП, безпека та ефективність, остеоартроз, біль у спині

Мелоксикам – це нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) класу енолієвої кислоти. Механізм дії всіх НПЗП пов'язаний із гальмуванням ферментативної активності циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), яка бере участь у біосинтезі простагландинів та формуванні стійкого больового синдрому. Мелоксикам належить до препаратів, які мають помірну селективність до ЦОГ-2, оскільки він меншою мірою, ніж гальмування ЦОГ-2, інгібує і ЦОГ-1, що бере участь у синтезі простагландину [27].

Поряд з інгібуванням активності та експресії ЦОГ-2, мелоксикам має й ЦОГ-незалежні ефекти, що в ряді випадків є додатковим аргументом на користь його застосування. Мелоксикам у терапевтичній концентрації не збільшує синтез прозапальних цитокінів інтерлейкіну (ІЛ-1) в культурі хондроцитів [1, 18–20], інгібує активність колагенази, індукованої ІЛ-1, знижує рівень експресії ММП-1, інгібує процеси розщеплення протеогліканів суглобового хряща, але не впливає на активність ТІМП і їх біосинтез [22], підвищує синтез матриксних компонентів хряща, протеогліканів в експлантаті остеоартрозного хряща, отриманого від хворих з різним ступенем тяжкості дегенеративного захворювання, і гальмує апоптоз хондроцитів [6]. В іншому дослідженні на культурах тканини суглобового хряща, мениска і синовіальної оболонки, взятих при артроскопії, був продемонстрований позитивний ефект мелоксикаму щодо зниження рівня експресії ферментів, які призводять до деградації міжклітинного матриксу хряща – ММП-2 і -9 – на ранніх стадіях остеоартрозу колінного суглоба [7]. Крім того, виявилось що мелоксикам, як і метилпреднізолон, здатний не тільки пригнічувати продукцію ММП-2 і -9, а й знижувати секрецію урокіназного типу. Тому мелоксикам позитивно впливає на суглобовий хрящ і, отже, є хондронейтральним препаратом.

Крім того, до ЦОГ-незалежних ефектів мелоксикаму можна віднести його вплив на ретинопатію при цукровому діабеті. При діабетичній ретинопатії на початку захворювання збільшується проникність судин, з'являється лейкостаз, у результаті чого формується судинна дисфункція й гине ендотелій капілярів. У дослідженні 2013 року було показано, що деякі протизапальні препа-

рати, такі як етанерцепт, аспірин та мелоксикам, знижують рівень лейкостазу і зменшують можливість загибелі ендотелію ретикулярних капілярів [15].

При застосуванні НПЗП актуальним питанням залишається їх побічна дія. Побічні ефекти цих препаратів можна поділити на декілька груп: шлунково-кишкові (диспепсія, виразки, кровотечі/перфорація), кардіоренальні (артеріальна гіпертензія, периферійні набряки), тромбоцитарні (порушення агрегації, підвищення ризику кровотечі), печінкові (пошкодження печінкових клітин), ниркові (зниження клубочкової фільтрації, інтерстиційний нефрит).

Розглядаючи кардіологічний профіль безпеки слід зазначити, що мелоксикам пригнічує продукцію тромбоксану (рис. 1), що зменшує ризик тромбоемболійних ускладнень, виникнення нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда на 38,8 %, що, відповідно, приводить до зменшення кількості процедур реваскуляризації на 26,7 % [2].

В іншому дослідженні було показано, що частота серцево-судинних та ниркових ускладнень у 27 039 пацієнтів, включених в 35 клінічних досліджень мелоксикаму, була найнижчою, порівняно з пацієнтами, які приймали інші НПЗП (табл. 1).

Результати мета-аналізу С. Varas Lorenzo і співавторів показують, що застосування мелоксикаму забезпечує результати, зіставні з такими при використанні целекоксибу та ібупрофену, і помітно

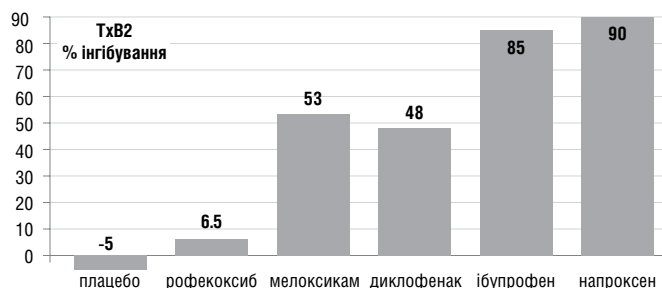


Рис. 1. Вплив мелоксикаму на тромбоксан [25]

Таблиця 1. Частота серцево-судинних та ниркових ускладнень у пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях мелоксикаму (G. Singh, 2001)

Побічні ефекти (на 100 пацієнто-років)	Плацебо (n=736)	Загально-прийняті НПЗП (n=11078)	Мелоксикам (n=15071)
Інфаркт міокарда	1,8	0,67	0,58
Серцева недостатність	0	0,58	0,48
Периферійні набряки	0,88	6,67	3,13
Артеріальна гіпертензія	4,42	2,66	2,62
Посилення артеріальної гіпертензії	1,77	1,25	0,8

кращі, ніж при застосуванні диклофенаку (BP 1,38 – підвищення ризику майже на 40 %) і еторикоксибу (BP 1,97 – підвищення ризику майже вдвічі) [25].

В іншому огляді в результаті аналізу 19 клінічних досліджень було показано, що при застосуванні мелоксикаму майже не відзначається загального ризику розвитку небажаних реакцій (BP 1,14; довірчий інтервал (ДІ) 1,04–1,25), які в основному мають судинну природу (BP 1,35; ДІ 1,18–1,55), оскільки ризик розвитку міокардіальних (BP 1,13; ДІ 0,98–1,32) побічних ефектів і порушення функції нирок (BP 0,99; ДІ 0,72–1,35) нижчий, ніж загальний ризик розвитку побічних ефектів. Важливо зазначити, що загальний ризик розвитку побічних ефектів при застосуванні мелоксикаму був нижчим, ніж при застосуванні інших нестероїдних протизапальних засобів (рофекоксиб, індометацин, диклофенак, целекоксиб, напроксен, ібупрофен) [3].

Проводилися дослідження з вивчення впливу мелоксикаму на ренальні ускладнення. У таблиці 2 наведені дані про відносний ризик і 95 % довірчий інтервал розвитку гострої ниркової недостатності при прийомі різних НПЗП у порівнянні з целекоксибом. Достовірне збільшення ризику розвитку гострої ниркової недостатності (ГНН) на 50 % і 100 % отримано для ібупрофену та індометацину відповідно. З таблиці видно, що мелоксикам має найменший ризик розвитку гострої ниркової недостатності серед проаналізованих селективних і неселективних НПЗП, має кращий профіль переносимості, порівняно з неселективними НПЗП (наприклад, диклофенаком) завдяки селективному інгібуванню ЦОГ-2 [29].

В огляді звітів FDA і ВООЗ про побічні ефекти з боку печінки при застосуванні НПЗП, який був представлений у роботі D. Sanchez-Matienzo і співавторів (2006), препаратами, щодо яких було отримано найменше повідомлень про розвиток патології печінки, виявилися мелоксикам, індометацин, напроксен, піроксикам (рис. 2). Однак у формі звітності ВООЗ і FDA, відображений в огляді, ніяк не врахована кількість призначень НПЗП. Тому ця інформація дозволяє лише отримати уявлення про частку повідомлень з приводу розвитку гепатопатій у структурі загальної звітності ВООЗ і FDA, але ніяк не про частоту розвитку гепатопатій у популяції при застосуванні НПЗП [23].

В іншому огляді, проведеному A. Rostom і співавторами (2005), який охопив 67 статей і 65 досліджень різного рівня доказовості з бази даних FDA, показано, що підвищення показників амінотрансфераз більше ніж утричі від вихідних спостерігали при застосуван-

ні диклофенаку і рофекоксибу, порівняно з плацебо та іншими НПЗП (мелоксикам, напроксен, ібупрофен, целекоксиб, вальдекоксиб), при лікуванні пацієнтів з остеоартритом або ревматоїдним артритом. Виявилось, що застосування диклофенаку (3,55 %) і рофекоксибу (1,8 %) асоційоване з вищим ризиком підвищення рівня амінотрансфераз, порівняно з плацебо (0,29 %) та іншими НПЗП (для всіх у середньому частота цієї побічної реакції склала <0,43 %), серйозна патологія печінки, асоційована із застосуванням НПЗП, розвивалася дуже рідко і була порівнянна з плацебо для всіх препаратів (не перевищувала 0,04–0,06 %); з 37 671 випадку госпіталізації пацієнтів, включених у дослідження, тільки 1 летальний випадок був пов'язаний із гепатотоксичною дією НПЗП (напроксен) [21].

Два великих клінічних дослідження – MELISSA і SELECT – тривалистю 4 тижні за участі 17 979 пацієнтів з ОА продемонстрували статистично достовірну меншу кількість гастроінтестинальних побічних ефектів при прийомі мелоксикаму, порівняно з диклофенаком і піроксикамом, та меншу кількість гастроінтестинальних побічних ефектів навіть у пацієнтів, які додатково отримували ацетилсаліцилову кислоту для профілактики серцево-судинних ускладнень [11, 13].

Далі продовжили порівняльне дослідження мелоксикаму з коксикабами. Добровольці з початково нормальним станом слизової оболонки тонкої кишки протягом 2 тижнів отримували мелоксикам у дозі 10 мг/добу або целекоксиб у дозі 200 мг/добу.

Таблиця 2. Асоціація між гострою нирковою недостатністю та прийомом нестероїдних протизапальних препаратів

Препарат	Кінцева точка – ГНН, що призвела до госпіталізації (n=870)	Кінцева точка – всі випадки ГНН (n=962)
Целекоксиб	1,0	1,0
Рофекоксиб	1,5 (1,25–1,81)	1,45 (1,21–1,73)
Вальдекоксиб	1,02 (0,74–1,40)	1,01 (0,74–1,38)
Диклофенак	0,88 (0,57–1,39)	0,98 (0,6–1,41)
Ібупрофен	1,42 (1,12–1,89)	1,57 (1,25–1,96)
Індометацин	3,12 (2,4–4,04)	2,84 (2,21–3,65)
Мелоксикам	0,83 (0,6–1,14)	0,93 (0,56–1,55)
Напроксен	1,07 (0,82–1,41)	1,13 (0,87–1,48)

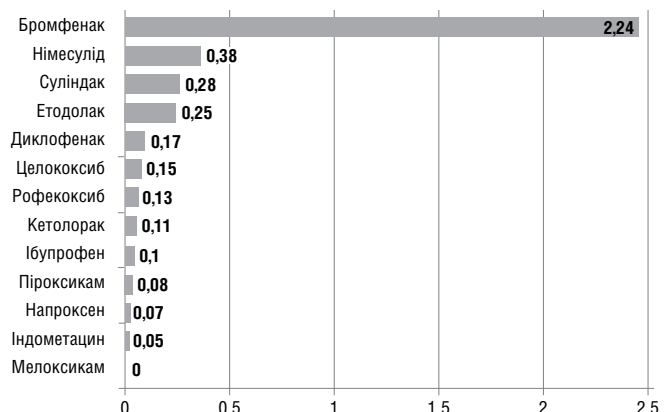


Рис. 2. Частка розвитку побічних ефектів з боку печінки при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів у звітах ВООЗ і FDA

Згідно з отриманими результатами, осіб, у яких після курсу НПЗП виявлена патологія тонкої кишки, при застосуванні мелоксикаму виявилось менше, ніж на фоні прийому целекоксибу – 26,7 і 42,9 % відповідно [16].

М. Yang та співавт. провели аналіз, зіставивши дані 36 досліджень ($n=112\,351$), в яких визначалася частота гастроінтестинальних ускладнень при використанні коксибів, а також помірно селективних НПЗП мелоксикаму, набуметону і етодолаку. Результати проведеного аналізу достовірно не відрізнялися, тобто частота ендоскопічних виразок (включаючи безсимптомні) при застосуванні мелоксикаму не перевищувала аналогічний показник при застосуванні селективних ЦОГ-2 коксибів [30].

Синдром Стівенса–Джонсона і токсичний епідермальний некроліз є тісно пов'язаними тяжкими, гострими й небезпечними для життя медикаментозно спровокованими ураженнями шкіри. Система звітів про несприятливі події FDA США отримала повідомлення про ці захворювання, пов'язані з використанням селективних інгібіторів циклооксигенази-2 та сульфонамідами. Ризик розвитку токсичного епідермального некролізу і синдрому Стівенса–Джонсона виявився найнижчим при застосуванні мелоксикаму [14].

Отже, прийом НПЗП потенційно може спровокувати появу диспепсії, ерозивно-виразкового ураження слизової оболонки і шлунково-кишкової кровотечі, підвищити рівень артеріального тиску, посилити периферійні набряки, збільшити ймовірність кровотечі, знизити швидкість клубочкової фільтрації і викликати інтерстиційний нефрит. Однак, на відміну від інших нестероїдних протизапальних засобів, ризик виникнення перерахованих побічних дій при використанні мелоксикаму достовірно нижчий, або займає місце золоті середини серед селективних і неселективних НПЗП.

Особливістю сучасних НПЗП є існування різноманітних лікарських форм (таблеток, суспензій), у тому числі для місцевого застосування у вигляді мазей, гелів, спреїв, а також свічок і препаратів для парентерального введення. На сьогодні представлені кілька форм випуску мелоксикаму: звичайні таблетки, інноваційні ородиспергуємі таблетки (ОДТ) – 7,5 і 15 мг, ампули для внутрішньом'язових ін'єкцій.

На жаль, для перорального таблетованого мелоксикаму характерний тривалий період напіввведення, при багаторазовому дозуванні стабільні концентрації досягаються на 3–4 добу лікування. Внутрішньом'язове застосування мелоксикаму призводить до більш швидкої абсорбції препарату, ніж при його пероральному застосуванні, максимальна плазматична концентрація досягається вже через 1,5 години після внутрішньом'язового введення (для порівняння – після перорального застосування через 5–7 годин). 90 % Стах досягається вже через 30–50 хв після ін'єкції [10]. Це важливо для пацієнтів з болем у нижній частині спини, оскільки внутрішньом'язове введення мелоксикаму перевершувало пероральне застосування препарату за таким показником, як максимальне зменшення індукованого болю, яке оцінювали при підйомі випрямленої ноги ($p=0,002$) [4].

Багато НПЗП погано переносяться при внутрішньом'язовому введенні, викликаючи локальне подразнення тканин і некроз, часто в поєднанні з системними несприятливими явищами. У

дослідженнях на тваринних моделях (на кроликах) при використанні піроксикаму або диклофенаку розвивалася велика зона некрозу. Водночас локальна переносимість мелоксикаму краща, ніж інших нестероїдних протизапальних засобів. Після його внутрішньом'язового введення локальних гістопатологічних змін виявлено не було [9].

Після вдалого застосування мелоксикаму у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій були проведені дослідження його внутрішньовенного введення. Хоча ми не використовуємо внутрішньовенного введення, проте є дослідження, в яких такий спосіб введення мелоксикаму продемонстрував менший середній час настання анагетичного ефекту (30 хв), порівняно з диклофенаком (60 хв). Зменшення болю протягом 30 хв після ін'єкції було також статистично достовірно вищим у групі мелоксикаму ($p=0,048$). Загальна ефективність у групі мелоксикаму виявилася значно кращою, ніж у групі диклофенаку, і за оцінкою дослідників ($p=0,02$), і за оцінкою пацієнтів ($p=0,01$), як і загальна та локальна переносимість ($p<0,05$) [8].

В інших країнах мелоксикам використовують також у формі суспензії для прийому всередину. Суспензія – рідка лікарська форма, що є дисперсійною системою, в якій відносно великі тверді частинки мелоксикаму знаходяться в підвищеному стані в дисперсійному середовищі. Застосування препарату в суспензії дає можливість отримати більшу сумарну поверхню твердої фази і забезпечити тим самим кращий терапевтичний ефект. У суспензії для прийому всередину препарат добре проникає в синовіальну рідину, що особливо важливо при лікуванні запальних артропатій та остеоартрозу [12]. Але вказана форма препарату в Україні на зареєстрована. На міжнародних фармацевтичних ринках представлена лікарська форма мелоксикаму, призначена для інтраартикулярного введення. В експерименті на тваринах вивчено вплив внутрішньосуглобового введення мелоксикаму на перебіг остеоартрозу, а також його вплив на вираження болю і експресію матричної металопротеїнази (ММП) у хондроцитах суглобового хряща [28]. Згідно з результатами експерименту, у тварин відзначено статистично достовірно нижчий рівень дегенерації хряща і менше вираження синовіїту. Рівень ноцицепції також кращий у групі, що отримувала мелоксикам, порівняно з групою контролю. Крім того, мелоксикам знижував рівень експресії p38 і JNK, але при цьому стимулював експресію ERK в ураженому остеоартрозом хрящі. В Україні інтраартикулярне введення мелоксикаму не дозволено.

Прогресивним кроком у клінічному використанні мелоксикаму стала поява нової ородиспергуємої форми (Мовіксикам® ОДТ). Незважаючи на високу абсорбцію мелоксикаму із шлунково-кишкового тракту (абсолютна біодоступність препарату становить 89 %), його максимальна концентрація досягається протягом перших 5–6 годин, а період напіввведення ($T_{1/2}$) становить 15–20 год. Оскільки всмоктування ородиспергуємої форми починається вже в ротовій порожнині, вплив на больовий синдром розвивається значно швидше.

За результатами європейського дослідження біоеквівалентності, при застосуванні ородиспергуємої форми (ОДТ) мелоксикаму, вже через 2 хвилини було досягнуто розчинення більше 60 %, тоді як традиційних таблеток – 20 % (рис. 3) [5].

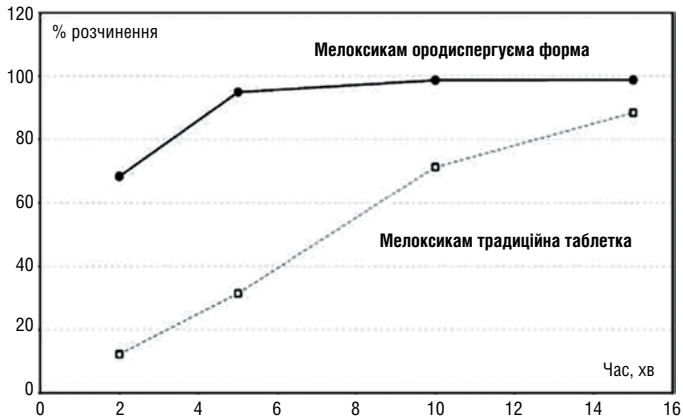


Рис. 3. Тест швидкості розчинення мелоксикаму

Пікова концентрація ородиспергуємої форми в плазмі крові досягається на 20% швидше, порівняно з традиційною таблеткою (табл. 3).

Таблиця 3. Порівняння ородиспергуємої форми мелоксикаму з традиційною таблеткою

Склад	С _{max} (нг/мл)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
Мелоксикам, ородиспергуєма форма	1,637,3±232,8	3,8±2,0	22,9±8,8
Мелоксикам, традиційна таблетка	1,443,5±258,7	4,8±1,6	23,7±0,3

Примітка. С_{max} (нг/мл) – максимальна пікова концентрація в плазмі крові; t_{max} (h) – час досягнення максимальної пікової концентрації в плазмі крові; t_{1/2} (h) – період напіввиведення.

Крім того, відомо, що мелоксикам зазнає екстенсивної біотрансформації у печінці, де за його метаболізм відповідають ізоензими CYP3A4 і CYP2C9 (які в основному знаходяться в стінці кишечника та печінки відповідно). Варіабельність (поліморфізм) генів ізоферментів цитохрому P 450, що беруть участь в I фазі біотрансформації ксенобіотиків, а також поліморфізм генів мікросомальних і немікросомальних ферментів печінки, розглядають на сьогодні як основну причину індивідуальних відмінностей в ефективності і переносимості лікарських засобів. Ізофермент цитохрому P 450 CYP2C9 бере участь у метаболізмі більшості НПЗП, у тому числі оксикамів і коксибів. Індивідууми з алелями і низькою активністю метаболізувальних ферментів CYP2C9*2 та CYP2C9*3 мають більш високий ризик розвитку побічних реакцій у відповідь на застосування НПЗП [17]. При застосуванні ородиспергуємої форми мелоксикаму (ОДТ) вплив цих ферментів значно нижчий, ніж при використанні традиційних таблеток, а, отже, менше побічних ефектів, пов'язаних із дією цих ферментів.

З огляду на вищевикладене було проведено дослідження оцінки ефективності застосування ородиспергуємої форми мелоксикаму (Мовіксикам® ОДТ) у хворих із синдромом болю в нижній частині спини та остеоартрозом колінних суглобів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведено на базі терапевтичного відділення № 1 Київської міської клінічної лікарні № 7. У ньому брали участь 60 хворих із болем у нижній частині спини та остеоартро-

зом колінних суглобів. Для лікування використовували ородиспергуємий мелоксикам (Мовіксикам® ОДТ, «Мови Хелс» Швейцарія) у дозі 15 мг сублінгвально 1 раз на добу після їди протягом 10 днів у 20 пацієнтів, таблетований пероральний мелоксикам (Моваліс, Берінгер Інгельхайм Еспана) в дозі 15 мг 1 раз на добу після їди протягом 10 днів у 20 пацієнтів, та ін'єкційний мелоксикам (Ревмоксикам, ПАО «Фармак») 15 мг 1,5 мл внутрішньом'язово протягом 10 днів у 20 пацієнтів.

Використовували такі методи досліджень:

- Загальноклінічні: збір скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження, анкетні (заповнення пацієнтами адаптованих опитувальників ВАШ, Освестрі, Мак-Гілла, Роланда-Морріса);
- Лабораторні: визначення показників ліпідного обміну (холестерин), вуглеводного обміну (глюкоза крові), печінкових маркерів (білірубін, АЛТ, АСТ), креатиніну, сечової кислоти в крові, СРБ;
- Інструментальні (рентгенологічне дослідження поперекового відділу хребта та колінних суглобів);
- Методи біомедичної статистики. Для статистичної обробки даних застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2007» (Microsoft) та комп'ютерні програми для статистичного аналізу та обробки даних «Біостатистика», «STATISTICA® 6.0» (StatSoft Inc., США), «SPSS Statistics 20» (IBM, США).

Результати та їх обговорення

На початку дослідження було проведено порівняння двох пероральних форм мелоксикаму: 20 пацієнтів (основна група) приймали ородиспергуєму форму мелоксикаму, та 20 пацієнтів (контрольна група) – таблетований мелоксикам. Детальніша характеристика хворих основної групи наведена в таблиці 4.

У результаті дослідження пацієнти відмічали зменшення болю в нижній частині спини, покращення загального самопочуття та якості життя.

При аналізі інтенсивності болю за шкалою ВАШ встановлено статистично достовірне (p<0,0001) зниження показників в обох групах (табл. 5). Проте слід зазначити, що анагетичний ефект настав швидше (в перші 2 години) у групі, в якій застосовували мелоксикам сублінгвально (Мовіксикам® ОДТ), що, можливо, пов'язано із швидшим всмоктуванням цієї форми в порожнині рота.

Оцінюючи вплив болю в нижній частині спини на якість життя

Таблиця 4. Характеристика обстежених хворих основної групи

Показник	I група (n=20)	
	Me	IQR
Кількість хворих із них:	20	
чоловіки	1	
жінки	19	
Середній вік, роки	64	54–77
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	33,87	30,93–38,73
Тривалість захворювання, роки:	10,0	
<5 років	5	5–20
5–10 років	9	
>10 років	7	

Таблиця 5. Динаміка показників за ВАШ на фоні лікування мелоксикамом

Групи пацієнтів	Показник за ВАШ, мм (0–100)									
	до лікування		через 2 год		через 6 год		через 24 год		через 10 днів	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
I група (ОДТ форма)	76	66–84	66*	61–82	58	54–82	54	52–63	48	46–54
II група (традиційна таблетка)	74	54–82	72	52–80	56	54–82	54	52–62	46	44–54

Примітка. * – $p < 0,0001$, різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

пацієнтів за допомогою опитувальника Освестрі ми встановили, що при використанні ородиспергуємого мелоксикаму вже через 10 днів лікування показники статистично достовірно знизилися на 38,8 % (табл. 6).

Таблиця 6. Динаміка показників за опитувальником Освестрі у пацієнтів на фоні лікування ородиспергуємим мелоксикамом (Мовіксикам® ОДТ)

Показник	До лікування		Через 10 днів	
	Me	IQR	Me	IQR
За опитувальником Освестрі в балах (0–50)	18	8–22	11*	11–22

Примітка. * – $p < 0,05$, різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

У результаті аналізу якісної характеристики болю за допомогою опитувальника Мак-Гілла, а також при визначенні порушення життєдіяльності пацієнтів за допомогою опитувальника Роланда–Морріса було відмічено, що показники статистично достовірно знизилися в групі пацієнтів, що приймали мелоксикам ОДТ (табл. 7, 8).

Відмічено статистично достовірне зниження рівнів СРБ у групі пацієнтів, що приймали мелоксикам ОДТ, що може вказувати на зниження запальної відповіді (табл. 9).

У жодній з груп не було виявлено динаміки лабораторних показників ліпідного обміну, білірубін, печінкових маркерів, креатиніну, які в більшості пацієнтів до включення в дослідження були в межах норми (табл. 10).

Таблиця 7. Динаміка показників за опитувальником Мак–Гілла у пацієнтів на фоні лікування ородиспергуємим мелоксикамом (Мовіксикам® ОДТ)

Показник	До лікування		Через 10 днів	
	Me	IQR	Me	IQR
За опитувальником Мак–Гілла (0–20), кількість слів	6,0	5,0–13,5	5,0*	3,0–12,5
Ранговий індекс болю (РІБ), виражений у балах	57,0	47,0–112,0	43,0*	28,0–100,0

Примітка. * – $p < 0,05$, різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Таблиця 8. Динаміка показників за опитувальником Роланда–Морріса у пацієнтів на фоні лікування ородиспергуємим мелоксикамом (Мовіксикам® ОДТ)

Показник	До лікування		Через 10 днів	
	Me	IQR	Me	IQR
За опитувальником Роланда–Морріса (0–18)	6,0	4,5–10,0	4,0	2,0–6,5

Примітка. * – $p < 0,05$, різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Таблиця 9. Динаміка СРБ на фоні лікування ородиспергуємим мелоксикамом (Мовіксикам® ОДТ)

Показник	До лікування	Через 10 днів
СРБ, мг/л	7,39±0,55	5,15±1,10*

Примітка. * – різниця вважається достовірною при $p < 0,05$ за критерієм Стьюдента.

Отже, ородиспергуємий мелоксикам (Мовіксикам® ОДТ) показав швидкий анагетичний ефект (в перші 2 години), а також аналогічний позитивний ефект при первинному синдромі болю в нижній частині спини, порівняно з пероральним таблетованим мелоксикамом.

Враховуючи отриманий швидкий анагетичний ефект, наступним кроком було порівняння таблетованих та ін'єкційної для внутрішньом'язових (в/м) введень форм препарату. Для цього в дослідження було включено ще 20 пацієнтів, які приймали ін'єкційний мелоксикам 15 мг 1,5 мл внутрішньом'язово.

При аналізі інтенсивності болю за ВАШ встановлено статистично достовірне зниження показників у всіх групах (рис. 4). Проте слід зазначити, що анагетичний ефект у групі, в якій застосовували пероральний таблетований мелоксикам, наставав пізніше, тоді як у групах, в яких застосовували ородиспергуємий та ін'єкційний мелоксикам, цей ефект спостерігали уже через 1,5–2 години після застосування.

Відмічено статистично достовірне зниження рівнів СРБ в усіх групах, що може вказувати на зниження запальної відповіді та свідчити, що групи за ефективністю зіставні (табл. 11).

Таблиця 10. Динаміка загальноклінічних показників до та після лікування ородиспергуємим мелоксикамом (Мовіксикам® ОДТ)

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значимості, p^*
	Me	IQR	Me	IQR	
Білірубін, мкмоль/л	14,2	12,4–16,8	14,2	11,9–15,4	0,105
АлАТ, Од/л	18,0	14,5–23,0	18,0	15,5–26,0	0,132
АсАТ, Од/л	21	21–28	22	20–29	0,186
Холестерин, ммоль/л	5,2	4,6–6,2	5,6	4,7–6,05	0,794
Глюкоза, ммоль/л	5,1	4,6–5,95	5,0	4,75–5,35	0,471
Креатинін, мкмоль/л	96	88–111	94	88–111	0,091
Сечова кислота, мкмоль/л	339	290–394	362	327–401	0,945
Сечовина, ммоль/л	7,7	6,35–9,1	7,6	6,2–8,4	0,053

Примітка. * – різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Таблиця 11. Динаміка СРБ на фоні лікування різними формами мелоксикаму

Показник	Ородиспергуємий мелоксикам		Таблетований мелоксикам		Внутрішньом'язовий мелоксикам	
	до лікування	через 10 днів	до лікування	через 10 днів	до лікування	через 10 днів
СРБ, мг/л	7,39±0,55	5,15±1,10*	7,88±1,29	4,9±0,49*	7,81±3,85	3,8±3,75*

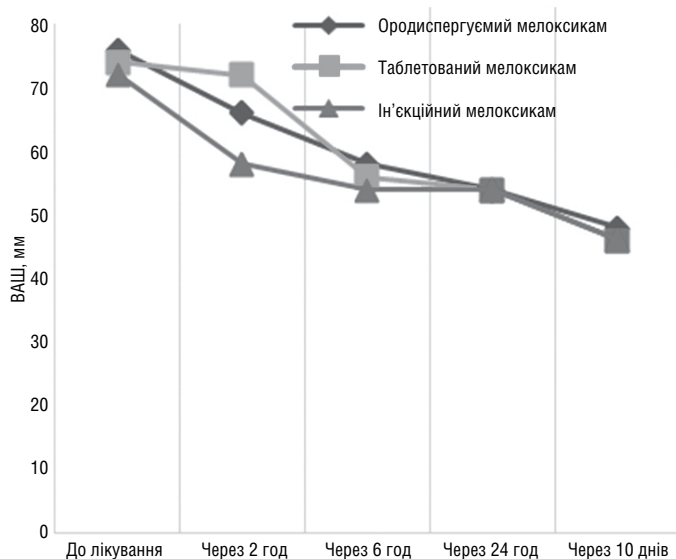
Примітка. * – різниця вважається достовірною при $p < 0,05$ за критерієм Стьюдента.

Цікавим було дослідження впливу ін'єкційної форми мелоксикаму на цитокіни (IL-1 β , IGF-1) та NO (індуктор запалення та деградації хрящової тканини при остеоартрозі). Як бачимо (табл. 12), мелоксикам не збільшує синтез прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкіну (IL-1) та NO, не змінює їх концентрацію в крові, а отже є хондронейтральним препаратом.

Таблиця 12. Динаміка імунологічних показників у хворих на остеоартроз у результаті лікування внутрішньом'язовим мелоксикамом

Показник	До лікування		Через 2 тижні	
	Me	IQR	Me	IQR
NO, мкмоль/л	3,1	0,43–6,97	2,98	0,40–6,60
IL-1 β , пг/мл	23,95	17,43–32,43	23,54	17,32–32,58
IGF-1, нг/мл	18,77	1,69–85,69	21	2,07–91,00

Примітка. * – різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

**Рис. 4.** Динаміка показників за ВАШ на фоні лікування різними формами мелоксикаму

Висновки

Особливістю сучасних НПЗП є існування різноманітних лікарських форм, зокрема на сьогодні на фармацевтичному ринку представлено кілька форм випуску мелоксикаму. Прогресивним кроком у клінічному його використанні стала поява нової форми випуску препарату – ородиспергуємого мелоксикаму, що і стало приводом для порівняння ефективності застосування різних форм мелоксикаму при лікуванні остеоартрозу колінних суглобів та хребта.

Ородиспергуємий мелоксикам добре переноситься хворими, зручний у застосуванні (1 раз на добу).

До переваг ородиспергуємої форми мелоксикаму (Мовіксикам® ОДТ) належить більш швидкий ефект, а саме, зменшення больового синдрому в перші 2 години застосування, тоді як при використанні перорального таблетованого мелоксикаму – через 6 годин, що дуже важливо при синдромі болю в нижній частині спини. А отже, ця форма мелоксикаму може забезпечити швидке та безпечне зменшення болю у пацієнтів з ревматичною патологією.

У ході дослідження як ородиспергуємої, так і пероральної таблетованої форм мелоксикаму було виявлено статистично достовірне зниження показників за опитувальниками Освестрі, Роланда–Морріса, Мак–Гілла через 10 днів.

Через 10 днів застосування всіх форм препарату відмічено статистично достовірне зниження рівнів СРБ у плазмі крові, показника запальної відповіді.

Вивчення динаміки лабораторних показників, а саме ліпідного обміну, білірубіну, печінкових маркерів і креатиніну, показало відсутність негативних змін, що свідчить про безпечність застосування препарату в пацієнтів із супутньою патологією.

Мелоксикам не збільшує синтез прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкіну (IL-1) та NO, не змінює їх концентрації в крові, не має негативного впливу на суглобовий хрящ.

Список використаної літератури

1. Балабанова Р. М. Мелоксикам – препарат вибору при ліченні остеоартроза / Р. М. Балабанова, О. Н. Егорова // Здоров'я України. – 2011. – № 1. – С. 4.
2. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: The Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study / R. Altman, H. L. Luciarci, J. Muntaner [et al.] // Circulation. – 2002. – No. 106 (2). – P. 191–195.
3. Asghar W. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review / W. Asghar, F. Jamali // Inflammopharmacology. – 2015. – No. 23 (1). – P. 1–16.
4. Comparison of the onset and intensity of action of intramuscular meloxicam and oral meloxicam in patients with acute sciatica / B. Auvinet, R. Ziller, T. Appelboom, P. Velicitat // Clin. Ther. – 1995. – No. 17 (6). – P. 1078–1098.
5. Bioequivalence study of a novel orodispersible tablet of meloxicam in a porous matrix after single-dose administration in healthy volunteers. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2013. – No. 51 (3). – P. 234–243.
6. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? / L. Blot, A. Marcelis, J. P. Devogelaer [et al.] // Inflammation. – 2002. – No. 26 (3). – P. 139–142.
7. Naproxen, meloxicam and methylprednisolone inhibit urokinase plasminogen activator and inhibitor and gelatinases expression during the early stage of osteoarthritis / S. C. Chu, S. F. Yang, K. H. Lue [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2008. – No. 387 (1–2). – P. 90–96.
8. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. German Meloxicam Ampoule Study Group / K. Collberg, M. Hettich, R. Sigmund, F. L. Degner // Curr. Med. Res. Opin. – 1996. – No. 13 (7). – P. 363–377.
9. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients / B. Compe, P. Velicitat, N. Garson, E. Bluhmki. – 2001. – No. 50 (1). – P. 10–16.
10. Davies N. M. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory / N. M. Davies, N. M. Skjold // Clin. Pharmacokinet. – 1999. – No. 36. – P. 115–126.
11. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2

- inhibitor meloxicam compared with piroxicam: results of the Safety Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis / J. Dekueker, C. Hawkey, A. Kahan [et al.] // *J. Rheum.* – 1998. – No. 37. – P. 946–951.
12. Meloxicam oral suspension: a treatment alternative to solid meloxicam formulations / G. Hanft, D. Türck, S. Scheuerer, R. Sigmund // *Inflamm. Res.* – 2001. – No. 50 (1). – P. 35–37.
 13. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study / C. Hawkey, A. Kahan, K. Steinbrück [et al.] // *J. Rheum.* – 1998. – No. 37. – P. 937–945.
 14. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors / L. La Grenade [et al.] // *Drug. Saf.* – 2005. – No. 28 (10). – P. 917–924.
 15. Luty G. A. Effects of diabetes on the eye / G. A. Luty // *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* – 2013. – No. 54 (14). – P. ORSF81-7.
 16. Small bowel injury induced by selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a prospective, double-blind, randomized clinical trial comparing celecoxib and meloxicam / Y. Maehata, M. Esaki, T. Morishita [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2012. – No. 47 (4). – P. 387–393.
 17. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use / C. Martinez, G. Blanco, J. Ladero [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – No. 141. – P. 205–208.
 18. Rainsford K. D. Effects of meloxicam, compared with other NSAIDs, on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandin E₂, and production of interleukin 1,6,8 in human and porcine explants in organ culture / K. D. Rainsford, C. Jing, F. C. Smith // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1997. – No. 49. – P. 991–998.
 19. Effects of the NSAIDs meloxicam and indometacin on cartilage proteoglycan synthesis and joint responses to calcium pyrophosphate crystals in dogs / K. D. Rainsford, T. M. Skerry, P. Chindemi [et al.] // *Veterin. Research Comm.* – 1999. – No. 23. – P. 101–113.
 20. Rainsford K. D. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) / K. D. Rainsford, C. Ying, F. C. Smith // *Am. J. Med.* – 1999. – No. 107 (6A). – P. 27–35.
 21. Rostom A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients / A. Rostom, L. Goldkind, L. Laine // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – No. 3. – P. 489–549.
 22. Sadowski T. Effects of non-steroidal antiinflammatory drugs and dexamethasone on the activity and expression of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 by bovine articular chondrocytes / T. Sadowski // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2001. – No. 9 (5). – P. 407–415.
 23. Sanchez-Matienzo D. [et al.] Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports / D. Sanchez-Matienzo [et al.] // *Clin. Ther.* – 2006. – No. 28. – P. 1123–1132.
 24. Singh G. Abstract THU 0258 and poster presented at the Annual European Congress of Rheumatology, Prague, Czech Republic, June 13–16, 2001.
 25. Efficacy and tolerability of Meloxicam, a COX-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug / Del M. Tacca, R. Colucci, M. Fornai, C. Blandizzi // *Clin. Drug. Inest.* – 2002. – No. 22 (12). – P. 799–818.
 26. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies / C. Varas-Lorenzo, N. Riera-Guardia, B. Calingaert [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug. Saf.* – 2013. – No. 22 (6). – P. 559–570.
 27. Visha M. G. Selective Cox-2 inhibitor / M. G. Visha // *Int. J. Pharm. Sci. Interv.* – 2013. – No. 3 (2). – P. 28–33.
 28. Intra-articular injection of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam (Mobic) reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats / Z. H. Wen, C. C. Tang, Y. C. Chang [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2013. – No. 21 (12). – P. 1976–1986.
 29. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury / W. C. Winkelmayr, S. S. Waikar, H. Mogun, D. H. Solomon // *Am. J. Med.* – 2008. – No. 121 (12). – P. 1092–1098.
 30. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury / M. Yang, H. T. Wang, M. Zhao [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – No. 94 (40). – P. e1592.

Резюме

Применение разных форм мелоксикама при лечении остеоартроза коленных суставов и позвоночника

Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, А. С. Крылова

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

В статье приведена сравнительная характеристика распространенных лекарственных форм мелоксикама. Результаты исследований показали преимущества ородиспергируемого мелоксикама (ОДТ), которые заключаются в более быстром клиническом противовоспалительном эффекте, по сравнению с таблетированными формами. Достаточный профиль безопасности, уменьшение воспалительного процесса и дегенерации хрящевой ткани позволяют рекомендовать мелоксикам как препарат выбора при лечении остеоартроза коленных суставов и позвоночника.

Ключевые слова: мелоксикам, мелоксикам ородиспергируемые таблетки, противовоспалительные препараты, НПВП, безопасность и эффективность, остеоартроз, боль в спине

Summary

Application of various forms of meloxicam in the treatment of osteoarthritis of the knee joints and the spine

N. M. Shuba, T. D. Voronova, A. S. Krylova

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

In the article the comparative characteristic of the most common drug forms of meloxicam is given. The results of the studies showed the benefit of Orodispersible meloxicam (ODT), which manifested itself in a rapid clinical, anti-inflammatory effect compared to tablet forms. A sufficient safety profile, a decrease in the inflammatory process and degradation of the cartilage, tissue allows meloxicam to be recommended as a medicine of choice for the treatment of knee osteoarthritis and spinal cord.

Key words: meloxicam orodispersible forms, anti-inflammatory drugs, safety and efficacy, osteoarthritis, back pain