

STUDII CLINICE

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ СУППОЗИТОРИЙ МЕЛОКСИКАМ (FARMAPRIM) В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА****EFFECTIVENESS AND TOLERANCE OF SUPPOSITORIES MELOXICAM (FARMAPRIM) IN THE OSTEOARTHRITIS TREATMENT****Иванова В.М**

д.м.н., старший научный сотрудник Института Кардиологии

Остеоартроз (ОА) является наиболее частым хроническим заболеванием суставов. Термин «остеоартроз» объединяет гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, при которых происходит прогрессирующее дегенеративное поражение суставов, характеризующееся дегенерацией суставного хряща с последующими изменениями в субхондральной кости и развитием краевых остеофитов, приводящее к потере хряща и сопутствующему поражению других компонентов сустава (синовиальная оболочка, связки).

ОА является одной из основных причин функциональной недостаточности пораженного сустава, а при прогрессировании значительно ухудшает качество жизни и приводит к потере трудоспособности и инвалидности.

ОА существенно затрудняет движение в суставах и является частой причиной болей в суставах, усиливающихся при движении. Чаще всего при ОА поражаются суставы кисти, первый плюснефаланговый сустав стопы, суставы шейного и поясничного отделов позвоночника, коленных и тазобедренных суставов. Однако по тяжести нарушения функции опорно-двигательного аппарата первое место занимают тазобедренный, коленный и голеностопный суставы, а также плечевой сустав.

ОА развивается преимущественно в среднем и пожилом возрасте, однако частота ОА увеличивается с возрастом, поэтому, учитывая с существенное постарение населения, вопросы профилактики и лечения этого заболевания приобретают особую актуальность.

В комплексном лечении ОА используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые позволяют купировать боль и скованность в суставе, увеличивая объем движений в нем. В настоящее время хорошо известно, что данные препараты обеспечивают купирование болевого синдрома при ОА путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), играющего ключевую роль в синтезе простагландинов (ПГ), основным из которых, вызывающим боль и воспаление при ОА, является ПГЕ₂.

Фармацевтическое предприятие FARMAPRIM SRL (Республика Молдова) производит лекарственное средство МЕЛОКСИКАМ, суппозитории, зарегистрированное в Республике Молдова, Республике Беларусь и подано на

регистрацию в Республики Азербайджан, Узбекистан и Кыргызстан.

**КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

МЕЛОКСИКАМ, суппозитории

1 суппозиторий содержит:

активное вещество: мелоксикам – 7,5 мг или 15,0 мг;*вспомогательные вещества:* полусинтетические глицириды.**ОПИСАНИЕ ПРЕПАРАТА**

Суппозитории цилиндрической формы, белого или белого с желтоватым оттенком цвета. На срезе допускается наличие воздушного и пористого стержня, или воронкообразного углубления.

Лекарственная форма

Суппозитории ректальные.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА и код АТХ

Нестероидные противовоспалительные препараты. Оксикамы.

Код АТХ: M01 AC06.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**Фармакодинамика**

Мелоксикам является нестероидным противовоспалительным средством. Селективный ингибитор ЦОГ-2. Относится к классу оксикамов, производное еноловой кислоты.

Препарат оказывает противовоспалительное, жаропонижающее и анальгезирующее действие. Механизм действия обусловлен торможением ферментативной активности ЦОГ-2, участвующей в биосинтезе простагландинов в области воспаления. В меньшей степени мелоксикам действует на ЦОГ-1, участвующую в синтезе простагландинов, защищающих слизистую оболочку ЖКТ и принимающих участие в регуляции кровотока в почках.

Фармакокинетика

Всасывание. Мелоксикам хорошо абсорбируется из ЖКТ. После однократного приема препарата в дозе 7,5 мг, С_{max} достигается через 4-6 ч и составляет около 0,4-1,0 мкг/мл, для дозы 15 мг составляет около 0,8-2,0 мкг/мл. Биодоступность – около 90%.

Распределение. Устойчивая концентрация достигается через 3-5 дней приема. Связывание с белками плазмы крови (главным образом, с альбуминами) составляет 99%. Концентрация мелоксикама в синовиальной жидкости составляет 40-50% от концентрации в плазме крови.

Метаболизм. Мелоксикам подвергается биотрансформации в печени, в основном за счет окисления под воздействием цитохрома P₄₅₀ с образованием 5-карбоксипроизводного (60% принятой дозы) и 5-гидроксиметильного производного. Окисление бензотиазолового кольца приводит к появлению метаболита оксамовой кислоты.

Выведение. Плазменный клиренс составляет 8 мл/мин. Около 50% выводится с мочой, преимущественно в виде неактивных метаболитов и около 0,2% - в неизменном виде; остальная часть - с калом, при этом около 1,6% - в неизменном виде. T_{1/2} составляет 15-20 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У лиц пожилого возраста клиренс препарата снижается.

У пациентов с печеночной или почечной недостаточностью средней степени тяжести фармакокинетика мелоксикама существенно не меняется.

ПОКАЗАНИЯ

Симптоматическое лечение:

- ревматоидного артрита;
- остеоартритов;
- артрозов;
- дегенеративных заболеваниях суставов, сопровождающиеся болевым синдромом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Суппозитории: взрослым, ректально, по 1 супп. (15 мг) 1 раз в сутки или по 1 супп. (7,5 мг) 1-2 раза в сутки. При комбинированном назначении (таблетки и суппозитории) максимальная суточная доза не должна превышать 15 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм (у больных с "аспириновой триадой").

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, диарея или запор, боль в животе.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: периферические отеки, повышение АД, сердцебиение, приливы крови к лицу.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, шум в ушах, сонливость.

Со стороны мочевыделительной системы: изменение показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины крови).

Со стороны органа зрения: конъюнктивит, нарушение остроты зрения.

Дерматологические реакции: зуд, кожная сыпь, крапивница, фотосенсибилизация.

Аллергические реакции: ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности немедленного типа, включая анафилактические и анафилактоидные.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность (в т.ч. к НПВС др. групп);
- повышенная кровоточивость (в т.ч. кровотечения из ЖКТ);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность;
- детский и подростковый возраст до 15 лет;
- беременность;
- лактация (грудное вскармливание).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: возможно усиление описанных побочных эффектов.

Лечение: симптоматическая терапия.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

При назначении мелоксикама следует учитывать, что применение НПВС у пациентов со сниженным почечным кровотоком и объемом циркулирующей крови может привести к ухудшению выделительной функции почек, особенно у пациентов с дегидратацией, с застойной сердечной недостаточностью, циррозом печени, нефротическим синдромом и тяжелыми заболеваниями почек, у больных, получающих диуретики, а также перенесших обширные оперативные вмешательства, приведшие к гиповолемии. У таких пациентов с самого начала лечения необходимо осуществлять тщательный контроль диуреза и функции почек.

В редких случаях мелоксикам может вызвать интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, почечный медулярный некроз или развитие нефротического синдрома.

Если на фоне применения мелоксикама возникает выраженное повышение активности сывороточных трансаминаз или изменения других параметров, характеризующих функцию печени, или эти нарушения носят постоянный характер, следует прекратить применение мелоксикама и провести контрольные лабораторные исследования.

При возникновении пептических язв или желудочно-кишечном кровотечении, а также развитии побочных реакций со стороны кожи и слизистых, мелоксикам следует отменить.

С осторожностью следует назначать мелоксикам пожилым пациентам.

Пациенты, принимающие мелоксикам в сочетании с диуретиками, должны получать достаточное количество жидкости. Перед началом комбинированной терапии следует исследовать функцию почек.

При необходимости применения мелоксикама на фоне применения пероральных антикоагулянтов, тиклопидина, гепарина, тромболитиков следует тщательно контролировать показатели свертываемости крови.

При одновременном применении Мелоксикама с циклоспорином следует тщательно контролировать функцию почек.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения препарата возникают нарушения остроты зрения, появляется сонливость, головокружение, головная боль, шум в ушах, не следует заниматься потенциально опасными видами

деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВАМИ

При одновременном применении мелоксикама с другими НПВС (в т.ч. салицилатами) в высоких дозах, вследствие синергического взаимодействия, увеличивается риск развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ.

При одновременном применении мелоксикама с непрямыми антикоагулянтами, тиклопидином, гепарином, тромболитиками повышается риск развития кровотечения.

При одновременном применении мелоксикама может усиливать миелодепрессивное действие метотрексата (необходим мониторинг количества клеток крови).

На фоне применения мелоксикама возможно снижение эффективности внутриматочных контрацептивов.

У пациентов с дегидратацией при одновременном применении мелоксикама с диуретиками имеется потенциальная опасность развития острой почечной недостаточности.

При одновременном применении мелоксикама с антигипертензивными препаратами (бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, вазодилататорами) возможно снижение их эффективности; с циклоспорином – возможно усиление нефротоксического действия циклоспорина; с литием – повышается концентрация лития в плазме крови; с колестирамином – возможно ускорение выведения мелоксикама.

ФОРМА ВЫПУСКА, УПАКОВКА

По 5 суппозитория в контурной ячейковой упаковке из ПВХ/ПЭ пленки. По 2 контурные ячейковые упаковки помещают в картонную коробку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре 15-25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

Клиническое исследование

препарата группы нестероидных противовоспалительных средств Мелоксикам 15 мг, производства фармацевтического предприятия FARMAPRIM SRL, Республика Молдова, было проведено в Институте Кардиологии Республики Молдова в период с 12 февраля 2008 года по 1 июля 2008 года.

Целью исследования

было определение клинической эффективности препарата группы нестероидных противовоспалительных средств Мелоксикам, суппозитории 15 мг (FARMAPRIM SRL) и Мовалис, суппозитории 15 мг (Boehringer Ingelheim) при лечении пациентов с остеоартрозом с изучением противовоспалительного и анальгезирующего эффектов и возможных побочных реакций в сравнении с лекарственным средством Мовалис, суппозитории 15 мг (Boehringer Ingelheim).

Основные задачи исследования

1. Оценить противовоспалительный и анальгезирующий эффект суппозитория ректальных Мелоксикам 15 мг (FARMAPRIM SRL) в сравнении с Мовалис 15 мг (Boehringer Ingelheim) у пациентов с остеоартрозом.

2. Оценить переносимость суппозитория ректальных Мелоксикам 15 мг (FARMAPRIM SRL) и Мовалис 15 мг (Boehringer Ingelheim) у больных с остеоартрозом.

Материалы и методы исследования

В исследование рандомизированно были включены 38 женщин и 17 мужчин в возрасте от 43 до 75 лет.

Критериями для включения в исследование были отсутствие характерных клинических признаков остеоартроза:

- поражение коленных и/или тазобедренных суставов, возникающих после физической нагрузки, с/или без признаками реактивного синовита,
- присутствие скованности 5-20 минут,
- уменьшение объема движений и боли в пораженных суставах, в сочетании с/или без миалгии и др.).

Критериями исключения из группы исследования были:

- известная гиперчувствительность к препарату, в том числе аллергические реакции после приема аспирина или других нестероидных противовоспалительных средств,
- бронхиальная астма,
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,
- кровотечения из желудочно-кишечного тракта в особенности у больных с язвенной болезнью в анамнезе,
- деструктивно-воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения,
- хронические заболевания печени.

Пациенты были разделены на 2 группы. *Первая группа* в количестве 35 больных получала лекарственное средство Мелоксикам, суппозитории ректальные 15 мг (FARMAPRIM SRL), *вторая группа*, в количестве 20 больных – Мовалис, суппозитории ректальные 15 мг (Boehringer Ingelheim).

Одним из характерных признаков эффективности нестероидных противовоспалительных средств при остеоартрозе является уменьшение болевого (степень ослабления боли в суставах в покое и при движениях) и воспалительного (припухлость, скованность и увеличение объема движений в суставах) синдромов после 24-48 часового лечения. Поэтому до начала комплексного лечения остеоартроза (препаратами из других групп) указанные лекарственные средства назначали 1 раз в сутки, в режиме монотерапии, ректально, в течение 5 дней.

Независимо от выраженности противовоспалительного и анальгетического эффектов, на 6 день начинали комплексное лечение. При отсутствии какой-либо положительной динамики в течение 3 дней назначение комплексного лечения начиналось раньше – на 4 день.

Для оценки результатов использовали методы медицинской статистики с применением специализированных компьютерных программ Microsoft Excel.

Клинические исследования были проведены в соответствии с нормами медицинской этики и Хельсинской Декларации 1975 года, пересмотренной в 1983 году.

Результаты исследования

После 48 часов от начала лечения, в группе больных, принимавших Мелоксикам, суппозитории ректальные 15 мг (FARMAPRIM SRL), было отмечено выраженное уменьшение болей и признаков воспаления у 23 пациентов (65,7%). К 5-му дню лечения выраженное улучшение симптоматики (с уменьшением болей и признаков воспаления) наблюдалось у 32 пациентов (91,4%). Критерием эффективности препарата Мелоксикам, суппозитории ректальные 15 мг у больных с остеоартрозом было явное уменьшение признаков воспаления (припухлости, скованности и увеличение объема движений в суставах) и ослабления боли в суставах в покое и при движениях. В результате проведенного исследования терапевтический эффект был достигнут у 91,4% больных.

У 3 пациентов (8,6%) с выраженными болями в области пораженных суставов в течение 3-х дней не наблюдалась положительная динамика, что являлось критерием для начала комплексной терапии на 4 день лечения.

Это позволило нам сделать следующий вывод что лекарственное средство Мелоксикам, суппозитории ректальные 15 мг проявляют достоверный противовоспалительный и анальгетический эффект у больных с остеоартрозом.

В группе пациентов, принимающих Мовалис, суппозитории ректальные 15 мг (Boehringer Ingelheim), также наблюдали положительную динамику процесса. После 48 часов от начала лечения, в группе больных, принимавших Мовалис, суппозитории ректальные 15 мг, было отмечено уменьшение болей и признаков воспаления у 14 пациентов (70%). К 5-му дню лечения выраженное улучшение симптоматики (с уменьшением болей и признаков воспаления) наблюдалось у 19 пациентов (95%).

У 2 пациентов (10%) с выраженными болями в области пораженных суставов в течение 3-х дней не наблюдалась положительная динамика, что являлось критерием для начала комплексной терапии на 4 день лечения.

На протяжении лечения в исследуемых группах пациентов не было отмечено побочных реакций на препарат.

Выводы

Мелоксикам является нестероидным противовоспалительным средством. В клинических исследованиях мелоксикам, суппозитории ректальные 15 мг продемонстрировал противовоспалительную и анальгетическую активность. При достижении максимальной концентрации в плазме крови происходит диффузия препарата

в синовиальную жидкость суставов, что возможно и определяет эффективность препарата при суставном синдроме. Необходимо отметить что мелоксикам, наряду с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном, относится к нестероидным противовоспалительным средствам с повышенной биодоступностью на уровне суставов, где тканевые структуры менее васкуляризованы. Лекарственное средство применяют при заболеваниях суставов (остеоартроз, ревматоидный артрит, реактивный артрит, анкилозирующий спондилоартроз, подагра), при невралгиях, миалгиях, неосложненных травмах, растяжениях или разрывах связок и сухожилий мышц, тендинитах, ушибах, посттравматических болях. В большинстве случаев предпочитают прерывистое лечение, короткими курсами по 5 – 10 дней в периоды обострения воспалительной и болевой симптоматики.

Целью нашего исследования являлось определение клинической эффективности препарата группы нестероидных противовоспалительных средств Мелоксикам, суппозитории ректальные 15 мг, производства фармацевтического предприятия FARMAPRIM SRL, Республика Молдова при лечении пациентов с остеоартрозом и изучением противовоспалительного и анальгезирующего эффектов и возможных побочных реакций, сравнение его эффективности с оригинальным препаратом Мовалис, суппозитории ректальные 15 мг (производство кампании Boehringer Ingelheim).

Исходя из полученных результатов, можно заключить:

1. Лекарственное средство Мелоксикам, суппозитории ректальные 15 мг, производства фармацевтического предприятия FARMAPRIM SRL демонстрирует достоверную и выраженную противовоспалительную и анальгетическую активность.

2. Лекарственное средство Мелоксикам, суппозитории ректальные 15 мг, производства фармацевтического предприятия FARMAPRIM SRL, Республика Молдова, характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием побочных реакций.

3. Лекарственное средство Мелоксикам, суппозитории ректальные 15 мг, (FARMAPRIM SRL) проявляет выраженный противовоспалительный и анальгетический эффект у больных с остеоартрозом, сопоставимый с эффектом применения лекарственного средства Мовалис, суппозитории ректальные 15 мг (Boehringer Ingelheim).

5. Лекарственное средство Мелоксикам, суппозитории ректальные 15 мг, производства фармацевтического предприятия FARMAPRIM SRL, Республика Молдова, может быть предложен для серийного производства и может быть использован в ревматологической и терапевтической практике.

Список литературы:

1. JOHN H. KLIPPEL. Primer on the Rheumatic diseases. Edition 12; MD, editor, 2005.
2. MF KAHN, D KUNTZ et al. La actualite Rhumatologique, Elsevier, 2005, p.512.
3. RUXANDA IONESCU. Esențialul în reumatologie, Ed. Med. Amaltea, 2006, p.677.
4. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Под редакцией В.Насоновой, Е.Насонов, Москва, Издательство Литера, 2003.