

## РАНДОМІЗОВАНИ ДОСЛІДЖЕННЯ

# МЕЛОКСИКАМ: НОВІ ПРЕПАРАТИ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В РЕВМАТОЛОГІЇ

J. Dequeker, F. Degner

Meloxicam: new formulations and their use in rheumatology

Нестероїдні протизапальні препарати (НСПЗП) широко застосовують при лікуванні запалення суглобів і уражень скелетно-м'язової системи, проте прийом багатьох з них супроводжується високою частотою побічних явищ з боку органів травлення. На початку 70-х років Vane зі співавт. виявили, що аспірин, саліцилати та індометацин спричинюють дозозалежне пригнічення синтезу простагландинів [1]. Відповідно, було висунуто гіпотезу, що як терапевтична дія, так і побічні ефекти НСПЗП зумовлені пригніченням біосинтезу простагландинів, який відбувається за участю циклооксигенази (ЦОГ).

Однак пізніше, з накопиченням даних було з'ясовано, що при прийомі терапевтичних доз токсичний вплив деяких НСПЗП на шлунково-кишковий канал виражений сильніше, ніж в інших препаратів. У 1991 р. при вивченні неопластичної трансформації клітин ембріонів курчат було відкрито форму циклооксигенази, синтез якої індукується, - ЦОГ-2. Вона подібна до консультативної форми — ЦОГ-1, проте має структурні відмінності і її синтез кодується іншими генами [2]. Існування двох окремих форм ферменту (ЦОГ-2 відповідає за синтез простагландинів, які спричинюють біль, гарячку і запалення, а ЦОГ-1 — за синтез простагландинів, які відіграють протективну, фізіологічну функцію) пояснює більшу вираженість токсичного впливу на травний канал певних НСПЗП при прийомі їх у терапевтичних дозах, тому що бажана, терапевтична дія зумовлена пригніченням ЦОГ-2, а небажані побічні ефекти пов'язані з інгібуванням ЦОГ-1 [3]<sup>1</sup>.

Пізніше доступними для клінічного застосування стали новітні НСПЗП, такі як мелоксикам, а ще пізніше — рофекоксиб і целекоксиб. Попередні дані засвідчують, що, як і мелоксикам, ці засоби з меншою частотою спричинюють ускладнення з боку травного каналу, ніж засоби, які стандартно застосовують для порівняння. Експериментальні і клінічні дані нині свідчать на користь гіпотези, що сприятливі ефекти НСПЗП зумовлені інгібуванням ізоензиму ЦОГ-2, тоді як токсичний вплив на шлунково-кишковий канал зумовлений інгібуванням ЦОГ-1 [4].

У доклінічних дослідженнях виявлено потужну протизапальну, анальгетичну і антипіретичну активність мелоксикаму. Зокрема у щурів у моделі прогресуючого дест-

<sup>1</sup> ЦОГ-1 синтезується постійно і відповідає за синтез простагландинів і інших простагландинів, які мають захисний вплив на слизову шлунка, — зменшують кислотопродукцію, стимулюють секрецію муцину і бікарбонатів, посилюють кровоплин у слизовій і реституцію клітин епітелію. Цей фермент також бере участь у підтриманні антикоагуляційного балансу крові (тромбоцитарний синтез простагландинів). Натомість рівень ЦОГ-2 в нормі низький, вона активізується цитокінами та іншими запальними стимулами; простагландини, які синтезуються за її допомогою, беруть участь у реакції запалення. Проте неправильно було б вважати, що наслідки її функціонування завжди шкідливі, у більшості ситуацій це теж є нормальна захисна реакція на пошкодження, і функції ЦОГ-2 у такому випадку дуже важливі. Лише при певних патологічних ситуаціях виникає необхідність пригнічувати синтез цього ферменту (прим. ред.).

руктивного ураження суглобів потужна лікувальна активність мелоксикаму поєднувалася зі зниженням ульцерогенного потенціалу порівняно з іншими НСПЗП [5].

Клінічно мелоксикам вивчали у понад 230-ти дослідженнях, які охопили понад 30 тисяч пацієнтів. При остеоартриті ефективність мелоксикаму щодо зменшення болю була такою ж, як і двох провідних класичних НСПЗП — піроксикаму і диклофенаку [6, 7, 8, 9, 10]. Протизапальну активність, у т. ч. поліпшення функціональних результатів (їх оцінювали на підставі денної активності) було засвідчено як при лікуванні хворих з ревматоїдним артритом [11, 12], так і у випадку анкілозуючого спондиліту. При останній патології дослідження тривало до року і виконувалося з подвійним сліпим контролем [13]. Глобальний аналіз клінічних досліджень, в який включили 5000 пацієнтів з ревматоїдним артритом або остеоартритом, засвідчив, що мелоксикам спричиняв менше побічних ефектів з боку шлунково-кишкового каналу, ніж стандартні НСПЗП, застосовувані для порівняння [14, 15, 16]. У дозах 7,5 і 15 мг мелоксикам переносили суттєво ліпше, ніж стандартні дози піроксикаму, диклофенаку і напроксену, що оцінювали за частотою шлунково-кишкових побічних ефектів, важких шлунково-кишкових побічних ефектів і болю в животі. У цих дозах прийом мелоксикаму супроводжувався суттєво меншою частотою шлунково-кишкових виразкувань, перфорацій і кровотеч, ніж прийом піроксикаму чи напроксену.

Подальше вивчення профілю переносимості мелоксикаму здійснювалося у 17 тис. пацієнтів у двох великомасштабних 28-денних дослідженнях: Meloxicam Large-scale International Study Safety Assesment (MELISSA) та Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) [17, 18]. Хворих у ці дослідження набирали лікарі загальної практики, це робили для того, щоб результати досліджень максимально точно віддзеркалювали ситуацію в клінічній практиці. Хоча в обох дослідженнях мелоксикам у дозі 7,5 мг, диклофенак у дозі 100 мг і піроксикам у дозі 20 мг забезпечували еквівалентне полегшення болю, проте мелоксикам спричиняв суттєво менше шлунково-кишкових побічних ефектів. Результати підтвердили ліпший профіль переносимості мелоксикаму з боку шлунково-кишкового каналу порівняно зі стандартними НСПЗП. Тривалість госпіталізації внаслідок шлунково-кишкових побічних ефектів у групі, яка приймала мелоксикам, була суттєво коротшою, ніж при прийомі засобів порівняння.

На підставі аналізу результатів рандомізованих клінічних досліджень мелоксикаму за даними MEDLINE можна твердити, що цей засіб спричинює суттєво менше побічних явищ з боку шлунково-кишкового каналу: диспепсії, перфорацій, виразкувань, кровотеч (частота цих ускладнень порівняно з ЦОГ-2-неселективними НСПЗП становила відповідно 0,64, 0,73, 0,52 і 0,59), а також суттєво рідше доводиться припиняти лікування через появу побічних ефектів [19].

Аналіз застосування усього діапазону доз від 7,5 до 15 мг виявив, що профіль шлунково-кишкових побічних ефектів не залежить від дози, про що свідчать результати чотирьох клінічних досліджень із застосуванням плацебо [10, 11, 13, 20].

Ліпший профіль переносимості мелоксикаму з боку шлунково-кишкового каналу, ніж стандартних НСПЗП порівняння, засвідчило також велике контрольоване фармакоепідеміологічне дослідження, яке охоплювало 4526 пацієнтів з ревматичними станами [21]. Це дослідження виявило суттєву перевагу мелоксикаму над звичайними НСПЗП щодо таких шлунково-кишкових побічних ефектів, як диспепсія, біль у животі, гастрит і шлунково-кишкові кровотечі. Отримано також дані, що мелоксикам переважно призначали пацієнтам, які раніше “не піддавалися” лікуванню НСПЗП або в яких НСПЗП спричинювали в минулому побічні ефекти, тобто особам з високим ризиком НСПЗП-індукованих ускладнень. Серед жінок похилого віку, яких зарахували до групи високого ризику, у дослідженні MELISSA при

прийомі мелоксикаму побічні явища з боку шлунково-кишкового каналу виникли у 12%, порівняно з 20% хворих, які отримували диклофенак. Подібно у дослідженні SELECT у групах жінок похилого віку, які приймали мелоксикам і піроксикам, частота побічних шлунково-кишкових явищ становила відповідно 9% і 16%. Ці дані свідчать, що обережне застосування новітніх НСПЗП буде важливим і в майбутньому, а сучасні рекомендації щодо лікування артриту залишаються без змін, особливо коли вони стосуються лікування НСПЗП пацієнтів групи високого ризику.

Мелоксикам зареєстровано в усіх країнах Європи і в Північній та Південній Америці переважно для лікування ревматоїдного артриту, остеоартриту й анкілозуючого спондиліту. Відбувається також його реєстрація в Японії. Нині мелоксикам застосовують у капсулах і таблетках по 7,5 і 15 мг, свічках по 15 мг і в ампулах по 15 мг у 1,5 мл ізотонічного розчину. За даними продажу на кінець жовтня 1999 р., застосування мелоксикаму сумарно становило 2 599 631 пацієнто-рік. Загалом за рік приймали 316 228 838 пацієнтів, було продано 948 865 154 добових доз.

### Література:

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (New Biol)* 1971;231:232-35.
2. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2692-96.
3. Vane J. Towards a better aspirin. *Nature* 1994;367:215-16.
4. Vane JR, Botting RM. The future of NSAID therapy: selective COX-2 inhibitors. *Int J Clin Pract* 2000;54:7-9.
5. Engelhardt G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Br J Rheumatol* 1996;35(Suppl 1):4-12.
6. Hosie J, Distel M, Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Rheumatol* 1996;35(Suppl 1):39-43.
7. Lindén B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind study to compare the efficacy and safety of meloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg in patients with osteoarthritis of the hip. *Br J Rheumatol* 1996;35(Suppl 1):35-38.
8. Hosie J, Distel M, Bluhmki E. Efficacy and tolerability of meloxicam versus piroxicam in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a six-month double blind study. *Clin Drug Invest* 1997;13:175-84.
9. Goei H, Lund B, Distel, Bluhmki E. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:283-88.
10. Yocum D, Hall D, Roszko P, and the Meloxicam Osteoarthritis Team. Efficacy and safety of meloxicam in the treatment of osteoarthritis. *Arthr Rheum* 1999;42 (Suppl):S147.
11. Lemmel EM, Bolten W, Burgos-Vargas R, Platt P, Nissila M, Sahlberg D, et al. Efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:282-90.
12. Wojtulewski JA, Schattenkirchner M, Barcelo P, Le Loet X, Bevis RJ, Bluhmki E, et al. A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg daily and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35(Suppl 1):22-28.
13. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Veys EM, Zeidler H, et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology*

- 1999;38:235-44.
14. Distel M, Mueller C, Bluhmki E. Global analysis of gastrointestinal safety of a new NSAID, meloxicam. *Inflammopharmacology* 1996;4:71-81.
  15. Barner A. Review of clinical trials and benefit risk ratio of meloxicam. *Scand J Rheumatol* 1996;25:29-37.
  16. Distel M, Mueller C, Bluhmki E, Fries J. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br J Rheumatol* 1996;35:68-77.
  17. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:946-51.
  18. Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol* 1998;37:937-45.
  19. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999;107:48S-54S.
  20. Lund B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and tolerance of meloxicam treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 1998;27:32-7.
  21. Degner F, Sigmund R, Zeidler H. Tolerability and Efficacy of Meloxicam in a controlled Observational Cohort Study of Patients with Rheumatic Diseases. *Clin Ther* 2000;22:400-10.