

Применение инъекционной формы мелоксикама (Амелотекс®) у больных гонартрозом

М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, С.А. Владимиров

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Представлены результаты исследования эффективности и безопасности применения нестероидного противовоспалительного препарата Амелотекс® (международное непатентованное название — мелоксикам) у больных остеоартрозом. Продемонстрировано, что короткий курс терапии препаратом характеризуется хорошими анальгетическим эффектом и переносимостью и приводит к улучшению качества жизни больных гонартрозом.

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, мелоксикам.

Контакты: Барскова Виктория Георгиевна barskova@irramn.ru

USE OF INJECTABLE MELOXICAM (AMELOTEX®) FORMULATION IN PATIENTS WITH GONARTHROSIS

M.S. Eliseyev, V.G. Barskova, S.A. Vladimirov

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents the results of a study of the efficiency and safety of using the nonsteroidal anti-inflammatory drug Amelotex® (international nonproprietary name meloxicam) in patients with osteoarthritis. A short course of therapy with the drug is demonstrated to have a good analgesic effect, to be well tolerated, and to result in better quality of life in patients with gonarthrosis.

Key words: osteoarthritis, gonarthrosis, meloxicam.

Contact: Barskova Viktoriya Georgiyevna barskova@irramn.ru

Остеоартроз (ОА) — заболевание, в основе которого лежит поражение всех компонентов сустава, включая хрящ, субхондральную кость, синовиальную оболочку, связки, капсулы, окружающие сустав мышцы, и которым страдает не менее 20% населения планеты. Основной клинический признак заболевания — боль, которая на фоне постепенно формирующейся деформации суставов приводит к нарушению их функции и как следствие — к инвалидизации. Особенно часто, в том числе по данным эпидемиологических исследований, проведенных в России, поражаются коленные и тазобедренные суставы, вовлечение которых является основной причиной ухудшения качества жизни и инвалидизации [1]. О социальном значении ОА свидетельствует то, что только в США ежегодно проводится около полумиллиона операций по эндопротезированию коленных суставов у больных гонартрозом, а число таких операций на коленных и тазобедренных суставах всего за несколько лет (с 2000 по 2004 г.) возросло на 53% [2].

До настоящего времени нет препаратов, способных полностью остановить прогрессирование ОА и восстановить функцию пораженного сустава, а широко применяемые лекарственные средства, замедляющие процессы деструкции хондроцитов, не всегда могут полностью купировать основные симптомы болезни (боль и воспаление). Рекомендации по лечению ОА основываются на оптимизации принципов симптоматической терапии. К препаратам первой линии относят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При ОА НПВП назначают максимально короткими курсами для купирования болевого синдрома

при недостаточной эффективности ацетаминофена, экссудативных явлениях и скованности в суставах [3, 4].

Применение НПВП позволяет воздействовать на ключевые механизмы патогенеза боли и воспаления и приводит к быстрому анальгетическому эффекту [5]. Высокая потребность в действенных средствах, способных устранять боль и воспаление, предопределяет широкое применение НПВП. Едва ли не половине больных старше 65 лет хотя бы раз в год врач назначает НПВП [6]. Причем потребность в их использовании продолжает увеличиваться, в том числе и в нашей стране [7].

И если при назначении симптоматической терапии при ОА НПВП часто нет альтернативы, то при выборе конкретного препарата могут возникать сложности. Синтезированы десятки НПВП с различной химической структурой, но схожими механизмом действия, свойствами и нежелательными эффектами. Принципиально важным является назначение препаратов, обеспечивающих достаточный анальгетический и противовоспалительный эффект при максимально хорошей переносимости.

Наше исследование посвящено применению у больных гонартрозом препарата Амелотекс® (ЗАО «Фармфирма «Сотекс»), представляющего собой инъекционную форму мелоксикама. Сравнительное изучение Амелотекса® и эталонного инъекционного препарата мелоксикама показало их абсолютную биоидентичность, отсутствие различий в динамике интегральных показателей, отражающих функциональное состояние основных систем организма [8].

Препарат — производное эноликовой кислоты — преимущественно влияет на ЦОГ 2. Доказано, что применение

у больных ОА мелоксикама не только не менее эффективно, чем неселективных ингибиторов ЦОГ, но и характеризуется значительно меньшей частотой побочных эффектов [9–11].

Использование инъекционной формы препарата при проведении короткого курса терапии также может иметь ряд преимуществ. Так, при внутримышечном введении максимальная сывороточная концентрация достигается в 3–4 раза быстрее, чем при приеме препарата *per os*, а периоды полувыведения (20–24 ч) у пероральной и инъекционной форм почти одинаковы, что обуславливает и практически одинаковую продолжительность устойчивого эффекта [12–14]. Это выгодно отличает инъекционную форму мелоксикама от таковой других НПВП, обеспечивая оптимальный по продолжительности анальгетический и противовоспалительный эффект, позволяющий применять препарат всего 1 раз в сутки.

Материал и методы. В открытое рандомизированное исследование было включено 28 больных (22 мужчины и 6 женщин), соответствующих клиническим критериям диагностики гонартроза [15] и обследованных в НИИ ревматологии РАМН с октября 2008 г. по март 2009 г. Средний возраст больных составил $58,9 \pm 15,2$ года, медиана продолжительности болезни — 6 [4; 14] лет. Рентгенологическую стадию заболевания оценивали по классификации L. Kellgren и L. Lowgren, I стадия выявлена у 3 больных, II — у 15 и III — у 10. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялись артериальная гипертензия (у 15 из 28 больных) и сахарный диабет (СД) 2-го типа — у 5. Данные анамнеза свидетельствовали о наличии язвенной болезни у 3 больных. Постоянно принимали препараты ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (50–100 мг/сут) в целях первичной профилактики инфаркта миокарда 4 пациента.

В исследование не включали больных с сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, тяжелыми инфекциями, воспалительными заболеваниями кишечника, а также больных, принимающих на момент включения другие НПВП, анальгетики или симптоматические лекарственные средства медленного действия, в том числе модифицирующие структуру хряща. Прием НПВП и/или анальгетиков (если он имел место) должен был быть прекращен не менее чем за 2 нед до включения в исследование. Лечение, проводимое до включения в исследование, в том числе гипотензивными, сахароснижающими и другими препаратами, было неизменным на протяжении не менее 3 мес.

Амелотекс® назначали в дозе 15 мг (1,5 мл внутримышечно) 1 раз в день в течение 6 дней. Для оценки эффективности препарата проводили исследование интенсивности боли в коленных суставах по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) до лечения, через 1 ч и на 2-й день после его начала и после окончания курса терапии Амелотексом®.

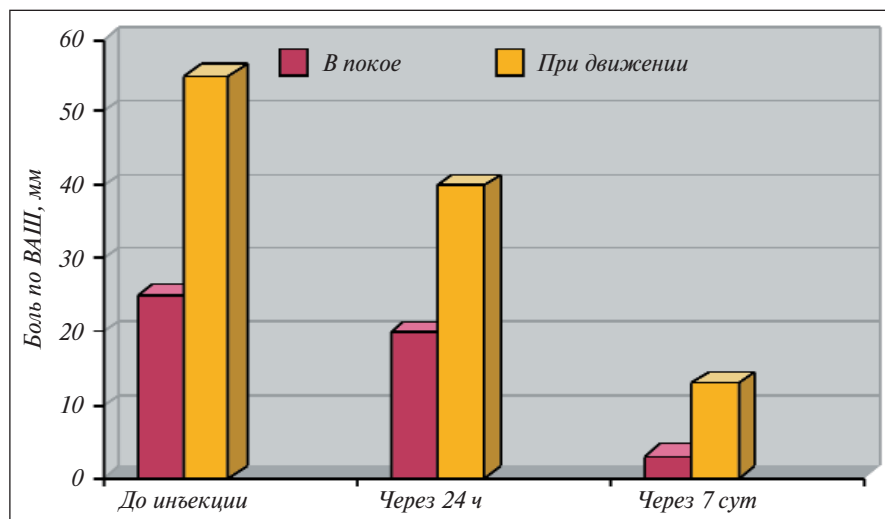
Оценивали (в баллах) индексы функциональной активности по опросникам WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) и Lequesne.

Лабораторные исследования включали в себя определение уровней Нб, лейкоцитов, эритроцитов, СОЭ, эндогенного креатинина, трансаминаз (АЛТ, АСТ) и креатинфосфокиназы (КФК) принятыми в НИИ ревматологии РАМН методами до и после окончания курса терапии Амелотексом®.

Количественные данные представлены в виде средних значений плюс-минус стандартное отклонение (SD) в случае близкого к нормальному распределения признака; остальные данные — в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Статистическую обработку данных проводили на компьютере с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA).

Результаты исследования. К концу 6-дневного применения Амелотекса® на контрольное исследование явились 25 больных (20 женщин и 5 мужчин). Двое больных самостоятельно нарушили схему приема Амелотекса® и 1 не пришел на динамическое обследование, что послужило причиной исключения их из исследования.

Уже через 1 ч после 1-й инъекции препарата 22 (88%) из 25 больных наблюдалось уменьшение боли в коленных суставах, что подтверждалось снижением ее интенсивности по ВАШ: (с 25 [15; 40] до 18 [5; 25] мм в покое ($p=0,013$) и с 58 [50; 80] до 40 [30; 60] мм при движении ($p<0,0015$). Положительный эффект сохранялся и через 24 ч после 1-й инъекции: (боль по ВАШ в покое 20 [0; 40] мм ($p=0,045$), при движении — 40 [35; 50] мм ($p=0,0014$), а к концу курса терапии показатели медианы индекса боли по ВАШ снизились соответственно до 3 [0; 20] мм в покое ($p=0,0014$) и до 13 [7; 36] мм при движении ($p=0,00051$; см. рисунок).



Динамика индекса боли по ВАШ у больных гонартрозом ($n=25$), получавших внутримышечные инъекции Амелотекса®, Ме

По окончании курса терапии Амелотексом® ее эффект оценили как отличный 7 больных, хороший — 13, удовлетворительный — 5. Больных, которые не отметили бы положительной динамики в оценке боли после проведения лечения, не оказалось. После завершения исследования на полное отсутствие боли в коленных суставах как в покое, так и при движении указали 6 больных, на отсутствие боли в покое — 10.

Не менее явная положительная динамика получена при анализе показателей индексов функциональной активности (табл. 1). После завершения исследования ни у одного боль-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ного не зарегистрировано клинически значимых изменений показателей крови (табл. 2). Переносимость препарата как хорошую оценили 16 больных, как удовлетворительную — 4 и как отличную — 5. Побочных реакций, которые бы послужили причиной отмены препарата, не зафиксировано. Существенных различий в показателях АД до и после исследования также не отмечено.

Обсуждение результатов. Назначение оптимальной схемы терапии и выбор конкретного НПВП у больных ОА — сложная и не всегда правильно решаемая задача. Несмотря на схожие механизмы действия каждый НПВП уникален. Нужно помнить, что выраженность анальгетического и противовоспалительного действия, частота развития побочных эффектов, возможности взаимодействия с другими лекарственными средствами, фармакодинамика и фармакокинетика у каждого препарата существенно отличаются. Это позволяет избирательно подходить к назначению препаратов, прогнозировать их эффективность и риск возможных неблагоприятных эффектов.

Так, уже одно наличие тех или иных факторов риска нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включающих возраст (старше 65 лет), язвенный анамнез, прием антикоагулянтов, тяжелые сопутствующие заболевания, у 26 из 28 включенных в исследование больных должно служить основанием для назначения НПВП, селективных ЦОГ 2, к которым относится и мелоксикам.

Нельзя забывать и о разном действии препаратов на суставной хрящ у больных ОА. Если применение некоторых неселективных НПВП (индометацин, напроксен) приводит к выраженному увеличению скорости рентгенологического прогрессирования ОА, то другие НПВП (диклофенак и тенакан) на хрящ не влияют. Мелоксикам же благодаря противовоспалительному действию, заключающемуся в подавлении синтеза провоспалительных цитокинов, подавляет хрящевую и костную деструкцию [16—19].

Большое значение могут иметь и форма, и метод назначения препарата. Например, если при использовании пероральной формы мелоксикама стойкая сывороточная концентрация достигается в среднем через 3—5 ч, то после 1-й внутримышечной инъекции его концентрация в плазме уже через 30—50 мин равна 90% максимальной и остается устойчивой по меньшей мере 5—6 ч [20, 21].

Клиническое значение этого подтвердили результаты сравнительных исследований инъекционной и пероральной форм мелоксикама. Более быстрое наступление анальгетического эффекта и меньшее время достижения максимального стихания боли продемонстрировано для инъекционной формы препарата при различных ревматических заболеваниях, в том числе при ОА [22, 23].

Таблица 1. *Динамика клинических показателей у больных гонартрозом (n=25), получавших внутримышечные инъекции Амелотекса® в течение 6 дней, Me [Q₁; Q₃], M±SD*

Показатель	До исследования	После исследования	p
Суммарный индекс WOMAC, см	580 [272; 1080]	320 [130; 690]	0,0033
Индекс Lequesne, баллы	12 [8; 14]	8 [6; 10]	0,0032

Таблица 2. *Динамика лабораторных показателей у больных гонартрозом (n=25), получавших внутримышечные инъекции Амелотекса® в течение 6 дней, Me [Q₁; Q₃], M±SD*

Показатель	До исследования	После исследования	p
Креатинин, мкмоль/л	76,0±13,6	76,6±13,4	0,79
АЛТ, Ед/л	24,8 [17,3; 47,3]	26,0 [20,0; 35,6]	0,50
АСТ, Ед/л	25,2 [17,7; 28,7]	22,3 [19,7; 33,0]	0,55
КФК, Ед/л	98,6 [66,8; 133,4]	70,2 [61,1; 87,0]	0,053
Нб, г/л	138,6±13,6	132,7±10,0	0,054
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,8±1,2	6,7±2,2	0,80
СОЭ, мм/ч	21,8±9,9	17,6±6,6	0,043

В нашем исследовании уже через 1 ч после инъекции Амелотекса® у подавляющего большинства больных отмечалось уменьшение боли в коленных суставах, причем достигнутое улучшение сохранялось и через 1 сут после инъекции. Высокая скорость наступления анальгезии при применении инъекционной формы мелоксикама показана и в ряде других исследований при ревматоидном артрите, ОА, боли в нижней части спины [24, 25].

Заслуживают внимание и результаты, свидетельствующие о достоверном снижении индексов функциональной активности у больных ОА после 6-дневного курса терапии Амелотексом®. Сопоставимые с нашими данные были продемонстрированы в аналогичном исследовании препарата, показавшем, что 5-дневный курс внутримышечных инъекций Амелотекса® не уступает по эффективности таковому диклофенака натрия [26]. Кроме того, частота регистрируемых нежелательных эффектов у получавших Амелотекс®, была меньшей, чем при назначении диклофенака натрия. Наши данные также свидетельствуют об отсутствии клинически значимого изменения показателей, отражающих фильтрационную способность почек, функцию печени, уровней Нб и тромбоцитов. Инъекции Амелотекса® не сопровождались развитием местных реакций, повышением сывороточного уровня креатинкиназы.

Таким образом, короткий курс внутримышечных инъекций Амелотекса® у больных ОА приводит к достоверному быстрому уменьшению выраженности боли (уже через 1 ч после 1-й инъекции), улучшению функциональной активности и характеризуется хорошей переносимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования. *Науч-практ ревматол* 2009;1:11—7.
2. Kim S. Changes in surgical loads and economic burden of hip and knee replacements in the US: 1997—2004. *Arthritis Rheum* 59: 481—8.
3. Jordan K., Arden N., Doherty M. et al. EULAR Recommendation 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145—55.
4. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66(3):377—88.
5. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;720 с.
6. Griffin M.R. Epidemiology of nonsteroidal antiinflammator drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998;104:23—9.
7. Хуцишвили М.Ш. Региональные особенности фармакоэпидемиологии нестероидных противовоспалительных препаратов и возможности оптимизации их потребления (на примере Правобережного района Республики Северная Осетия — Алания). Дис. ... канд. мед. наук, Волгоград, 2008;25.
8. Березовская И.В. Сравнительное изучение общетоксического действия мелоксикама (ЗАО «Фармфирма «COTEKC», Россия) с мовалисом (BOEHRINGER INGELHEIM ESPANA S. A., Испания). Купавна, 2006;51.
9. Chen Y.-F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008; 12(11).
10. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment *Br J Rheumatol* 1998;37:937—45.
11. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. 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.
12. Schmid J., Busch U., Heinzel G. et al. Local tissue tolerability of meloxicam, a new NSAID: indication for parenteral, dermal and mucosal administration. *Br J Rheumatol* 1996;35(Suppl. 1):44—50.
13. Tuerck D., Busch U., Heinzel G. et al. Effect of food on the pharmacokinetics of meloxicam after oral administration. *Clin Drug Invest* 1995;9:270—6.
14. Tuerck D., Busch U., Heinzel G. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995;15:22—34.
15. Altman R.D. The classification of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1995;43:42—3.
16. Haskinsson E.C., Berry H., Gishen P. et al. Effects of antiinflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. LINK Study Group. Longitudinal Investigation of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis. *J Rheum* 1995;22:1941—6.
17. Rashad S., Revell P., Hemingway A. et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet* 1989;2:519—22.
18. Engelhardt G., Homma D., Schlegel K. et al. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new nonsteroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res* 1995;44:423—33.
19. Engelhardt G., Homma D., Schnitzler C. Meloxicam: A potent inhibitor of adjuvant arthritis in the Lewis rat. *Inflamm Res* 1995;44:548—55.
20. Tuerck D., Roth W., Busch U. A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Br J Rheumatol* 1996;35 (Suppl. 1):13—6.
21. Davies N.M., Skjodt N.M. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:115—26.
22. Combe B., Velicitat P., Garzon N. et al. Comparison of intra-muscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res* 2001;50(Suppl. 1):10—6.
23. Euler-Ziegler L., Velicitat P., Bluhmki E. et al. B. Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflamm Res* 2001;50(Suppl. 1):5—9.
24. Цветкова Е.С. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мовалисом (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях. *Тер арх* 2004;76(12):78—80.
25. Bosch H.C., 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;14:29—38.
26. Хитров Н.А. Современные пути лечения остеоартроза. *РМЖ* 2008;26:1778—82.