

# Перспективы применения инъекционной формы мелоксикама (Амелотекс®) у больных остеоартрозом

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

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

*Представлены данные о перспективах применения в клинической практике у больных остеоартрозом нестероидного противовоспалительного препарата Амелотекс® (мелоксикам). Приводятся предварительные результаты исследования, демонстрирующего хорошую эффективность и переносимость Амелотекса® у больных гонартрозом.*

*Prospects for using injectable meloxicam (Amelotex®) in patients with osteoarthritis*

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

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

*The paper presents data on the prospects for clinical use of the nonsteroidal anti-inflammatory drug Amelotex® (meloxicam) in patients with osteoarthritis. It also gives the results of a study showing a good efficacy and tolerability of Amelotex® in patients with gonarthrosis.*

Для купирования клинических проявлений остеоартроза (ОА), боли и восстановления сниженной функции суставов наиболее широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые характеризуются выраженным анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Больным ОА НПВП назначают короткими курсами в период усиления болей (при недостаточной эффективности ацетоминифена) и при наличии экссудативных явлений и скованности в суставах [1–3]. При этом у больных ОА НПВП используют во много раз чаще, чем ацетоминифен [1–3], что нередко является следствием его низкой эффективности и большой частоты нежелательных явлений при назначении в высоких дозах, а также при сопутствующих заболеваниях печени и совместном приеме с алкоголем [4–7].

Важнейшим механизмом действия НПВП является подавление активности циклооксигеназы (ЦОГ), участвующей в биосинтезе множества производных арахидоновой кислоты (простагландинов – ПГ, тромбоксанов, простаглицлина). Подавление активности одного изофермента ЦОГ – ЦОГ 1 – приводит к блокированию продукции ПГ, обладающих секретогенной цитопротективной активностью, и тромбоксанов, регулирующих тромбоксанзависимую агрегацию тромбоцитов, а угнетение выработки другого изофермента – ЦОГ 2 – способствует подавлению синтеза эйкозаноидов, продуцируемых в большом количестве при воспалении и повреждении тканей различного генеза. Высокая токсичность НПВП обусловлена в основном угнетением ЦОГ 1-ассоциированной продукции эйкозаноидов.

Ни один из существующих НПВП не имеет глобального суммарного преимущества перед остальными. Однако при выборе препарата в каждом конкретном случае нужно учитывать различия в выраженности действия, времени наступления и продолжительности клинического эффекта, частоте и тяжести возможных нежелательных явлений. Естественным представляется выбор в пользу препаратов, обеспечивающих достаточный анальгетический и противовоспалительный эффект при максимально хорошей переносимости. В последние десятилетия появились новые НПВП, которые характеризуются слабым, зависимым от времени, быстрым и

обратимым угнетением ЦОГ 1 и стойким, нарастающим и необратимым ингибированием ЦОГ 2. Именно избирательность действия в отношении ЦОГ 2 позволяет минимизировать вероятность развития побочных эффектов при приеме НПВП. Эти свойства нашли отражение в попытке сформулировать некоторые принципы выбора НПВП, в том числе у больных ОА. Так, в практических рекомендациях по лечению ОА у больных с факторами риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приоритет отдается использованию НПВП, обладающих селективностью в отношении ЦОГ 2. К указанным факторам относится пожилой возраст (старше 65 лет), заболевания ЖКТ в анамнезе, сопутствующий прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов или аспирина, сочетание нескольких хронических заболеваний внутренних органов [1–3].

В последние годы наблюдается существенный рост потребности в НПВП, что наглядно демонстрирует анализ уровня продаж различных препаратов этой группы. Например, в США, по данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration), рост продаж мелоксикама за 2005 г. увеличился в 2,18 раза [8].

Мелоксикам, активность которого в отношении ЦОГ 2 во много раз выше, чем в отношении ЦОГ 1 [9], внедрен в клиническую практику около 20 лет назад, зарегистрирован более чем в 100 странах и является одним из наиболее востребованных НПВП. Препарат характеризуется высокой белковосвязывающей способностью (99,5%), его биодоступность при внутримышечном введении достигает 100%, при приеме внутрь – 89–93% [10, 11]. При относительно низком объеме распределения (10–15 л) для мелоксикама характерна высокая (58%), коррелирующая с выраженностью воспалительного процесса концентрация именно в очаге воспаления, составляющая в синовиальной жидкости не менее 40–50% его сывороточной концентрации [11, 12]. Применение инъекционной формы позволяет достичь действенной концентрации препарата в плазме уже в течение первого часа после внутримышечного введения, а период полужизни (20–24 ч) у пероральной и инъекционной форм почти идентичен, с чем свя-

зана практически одинаковая продолжительность устойчивого эффекта [13]. Это выгодно отличает инъекционную форму мелоксикама от инъекционных форм других НПВП, обеспечивая оптимальный по продолжительности анальгетический и противовоспалительный эффект, позволяющий применять препарат 1 раз в сутки. Четыре основных метаболита мелоксикама выделяются в неизменном виде с мочой и калом.

При совместном приеме мелоксикама с такими часто используемыми лекарственными средствами, как антациды, H<sub>2</sub>-блокаторы, препараты наперстянки, метотрексат в низких дозах, фуросемид, варфарин, не происходит фармакокинетического взаимодействия. Отдельного упоминания заслуживает анализ возможности совместного приема мелоксикама и препаратов ацетилсалициловой кислоты. Известно, что некоторые НПВП блокируют кардиопротективное действие аспирина, снижая его способность к длительному ингибированию тромбоксанзависимой агрегации тромбоцитов. Прием мелоксикама, напротив, не оказывает существенного влияния на эффект аспирина в отношении ингибирующего действия на агрегацию тромбоцитов и сывороточный уровень тромбоксана В<sub>2</sub> (ТхВ<sub>2</sub>) [14]. Так, данные проспективного исследования больных ОА и ревматоидным артритом (РА) продемонстрировали, что относительный риск (ОР) развития инфаркта миокарда при совместном приеме аспирина и мелоксикама составил 0,53 (0,26–1,10), что оказалось намного ниже, чем при параллельном приеме аспирина с другими, особенно неселективными, НПВП [15]. Интересно, что, несмотря на селективность в отношении ЦОГ 2, мелоксикам существенно снижает уровень ТхВ<sub>2</sub> (примерно на 50%) и ТхА<sub>2</sub>, причем это снижение намного значительнее, чем при использовании коксибов, и ниже, но сопоставимо с ингибированием синтеза тромбоксанов у неселективных НПВП [16–18]. Так, риск развития цереброваскулярных тромбозов при приеме целекоксиба выше, чем при использовании мелоксикама: ОР 1,66 (1,10; 2,51). И хотя достоверного различия в частоте сердечно-сосудистых осложнений не выявлено, ОР их развития при приеме целекоксиба по сравнению с мелоксикамом составил 1,72 (0,87; 3,40) [19].

Неоспоримые достоинства мелоксикама продемонстрированы при лечении боли различного генеза, в том числе при таких ревматических заболеваниях, как ОА, РА, анкилозирующий спондилоартрит, а также при болях в нижней части спины [20–22]. Лучше всего эффективность и переносимость мелоксикама изучены у больных ОА. Ряд крупных слепых рандомизированных исследований и метаанализ продемонстрировали адекватную эффективность, существенно лучшую переносимость мелоксикама, особенно при осложнениях со стороны ЖКК, по сравнению с другими НПВП, в частности диклофенаком, пироксикамом, напроксеном, набуметоном [20, 23, 24]. Учитывая, что прием многих НПВП способствует прогрессированию ОА, особый интерес представляют исследования, посвященные данной проблеме. Известно, что в отличие от ацетилсалициловой кислоты мелоксикам не вызывает изменения синтеза ДНК, протеогликанов и коллагена II типа в культуре хондроцитов человека и не оказывает негативного влияния на репаративные процессы в хрящевой ткани [25]. При использовании мелоксикама у крыс в течение 2 лет не выявлено неблагоприятного влияния на хрящ независимо от дозы, о чем свидетельствовали результаты рентгенологического исследования суставов стопы у крыс. Это подтверждает нейтральность препарата по отношению к хрящевой ткани [26]. Более того, у мелоксикама, как и у небольшого числа других

НПВП, предполагается хондропротективный эффект [27]. В 1995 г. G. Engelhardt и соавт. в опытах на животных продемонстрировали, что в отличие от диклофенака и тенидапа мелоксикам даже в низких дозах предотвращал разрушение хряща и субхондральной кости, а у пироксикама подобный эффект наблюдался лишь при использовании высоких доз [28].

По данным S.K. Lin и соавт., применение мелоксикама на 43% замедляло индуцированную костную резорбцию и число синтезирующих металлопротеиназу 1 и ИЛ 6 макрофагов [29].

Недавно в ГУ Институт ревматологии РАМН было проведено исследование сравнительной клинической эффективности длительной (до 18 мес) терапии мелоксикамом, ацетоминофеном, глюкозамин сульфатом и хондроитин сульфатом у больным гонартрозом. Сравнительная эффективность терапии, оцененная по индексу WOMAC и критерию OMERACT-OARSI, показала, что среди больных, принимавших мелоксикам, не было неотвечивших на лечение, в то время как среди получавших ацетоминофен их оказалось 25 и 20% при оценке по критериям OMERACT-OARSI и индексу WOMAC соответственно. Кроме того, частота развития нежелательных явлений у больных, принимавших мелоксикам, была в 1,5 раза меньше, чем у леченных ацетоминофеном и сопоставимой с таковой при приеме глюкозамин сульфата и хондроитин сульфата. Прием ацетоминофена даже в небольшой дозе (не более 2,0 г/сут) в 20% случаев ассоциировался с повышением уровня трансаминаз, в то время как применение мелоксикама существенно не влияло на эти показатели. После завершения исследования установлено, что единственным препаратом, при использовании которого по результатам рентгенологического исследования и магнитно-резонансной томографии наблюдалось прогрессирование ОА, был ацетоминофен [30].

Учитывая, что при ОА предпочтительны максимально короткие курсы терапии НПВП, парентеральный путь их введения может иметь преимущество благодаря быстрому наступлению анальгезии. Высокая скорость наступления эффекта (по сравнению с пероральным приемом), отражающая регрессию боли и воспалительных явлений в суставах, характерна и для мелоксикама, что показано при болях в нижней части спины различного генеза, а также при ОА и РА. Отличительные черты мелоксикама при применении в виде внутримышечных инъекций — хорошая местная переносимость, отсутствие влияния на уровень креатинфосфокиназы [31–33].

Перспективность применения коротких курсов терапии мелоксикамом демонстрируют предварительные результаты изучения эффективности и безопасности внутримышечных инъекций препарата Амелотекс® (мелоксикам) при ОА коленных суставов. Амелотекс® назначали 15 больным гонартрозом. I рентгенологическая стадия по Kellgren определялась у 2 пациентов, II — у 8 и III — у 5. Амелотекс® использовали в дозе 15 мг (1,5 мл внутримышечно) 1 раз в день в течение 6 дней. Уже через 1 ч после первой инъекции препарата 13 из 15 больных указали на уменьшение боли в коленных суставах, что подтверждалось снижением интенсивности боли, оцененной по ВАШ, с 25 [12; 30] до 17 [5; 25] мм в покое ( $p < 0,05$ ) и с 52 [45; 60] до 40 [25; 50] мм при движении ( $p < 0,05$ ). Положительный эффект сохранялся и через 24 ч после первой инъекции. Помимо оценки боли по ВАШ, в начале и в конце лечения у больных определяли функциональную недостаточность и боль по опроснику WOMAC (Western Ontario and McMaster University

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

*Динамика клинических показателей у больных гонартрозом (n=15), получавших внутримышечные инъекции Амелотекса® в течение 6 дней, Me [Q1; Q3]*

Показатель	До исследования	После исследования	p
Боль по ВАШ в покое, мм	25 [12; 30]	5 [0; 20]	0,0034
Боль по ВАШ при движении, мм	52 [45; 60]	10 [5; 36]	0,00045
Суммарный индекс WOMAC, см	488 [273; 850]	320 [154; 412]	0,0026
Индекс Lequesne, баллы	12 [7; 14]	7 [3; 10]	0,0014

Osteoarthritis Index) и индексу Lequesne в баллах. В результате лечения отмечалось достоверное снижение указанных параметров (см. таблицу). Трое больных после завершения исследования отметили полное отсутствие боли в коленных суставах, 6 больных — отсутствие боли в покое. Ни у одного больного не зарегистрировано клинически значимых изменений уровня

у больных ОА [34]. При сопоставимой эффективности побочные эффекты реже регистрировались при лечении Амелотексом®.

Итак, своевременная и адекватная симптом-модифицирующая терапия ОА должна основываться, прежде всего, на современных достижениях фармакологии.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1145–55.
- 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66(3):377–88.
- Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64(5):669–81.
- Altman R.D., Hohberg M.C., Moskowitz R.W. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905–15.
- Zhang W., Jones A., Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63(8):901–7.
- Buckley N., Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Clin Evid* 2005;14:1738–44.
- Towheed T.E., Maxwell L., Judd M.G. et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004257.
- Curtiss F.R. Relative value of the NSAIDs, including COX-2 inhibitors and meloxicam. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2006;12(3):265–8.
- Churchill L., Graham A.G., Shin C.K. et al. Selective inhibition of human cyclo-oxygenase-2 by meloxicam. *Immunopharmacol* 1996;4:125–35.
- Turck D., Busch U., Heinzel G. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995;15:22–34.
- Tuerck D., Busch U., Heinzel G. et al. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Drug Res* 1997;47:253–8.
- Lapicque F., Vergne P., Jouzeau J.-I. et al. Articular diffusion of meloxicam after a single oral dose: relationship to cyclo-oxygenase inhibition in synovial cells. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:369–82.
- 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.
- Van Ryn J., Kink-Eiband M., Kuritsch I. et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44(7):777–84.
- McAdam B.F., Catella-Lawson F., Mardini I.A. et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:272–7.
- Singh G., Graham D., Wang H. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclo-oxygenase-2 selective and some non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2006;65(suppl. II):61.
- Schwartz J.L., Van Hecken A., De Lepeleire I. et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib (MK-0966), meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 vs COX-1 in healthy female volunteers. *Poster EULAR 1999. Ann Rheum Dis Abstr* 1999;857:206.
- Del Tacca M., Colucci R., Fornai M. et al. Efficacy and Tolerability of Meloxicam, a COX-2 Preferential Nonsteroidal Anti-Inflammatory. *Drug Clin Drug Invest* 2002;22(12):799–818.
- Layton D., Hughes K., Harris S. et al. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Event Monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1354–64.
- 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).
- Valat J.P., Accardo S., Reginster J.Y. et al. A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. *Inflamm Res* 2001;50(1):30–4.
- Dougados M. et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? One year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatol (Oxford)* 1999;38:235–44.
- 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.
- 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.
- Bassleer C., Magotteaux J., Geenen V. et al. Effects of meloxicam compared to acetylsalicylic acid in human articular chondrocytes. *Pharmacology* 1997;54(1):49–56.
- Mohr W., Lehmann H., Engelhardt G. Chondroneutrality of meloxicam in rats with spontaneous osteoarthritis of the ankle joint. *J Rheumatol* 1997;56:21–30.
- Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation* 2002;26(3):139–42.
- Engelhardt G., Homma D., Schnitzler C. Meloxicam: a potent inhibitor of adjuvant arthritis in the Lewis rat. *Inflamm Res* 1995;44(12):548–55.
- Lin S.K., Kok S.H., Kuo M.Y. et al. Sequential expressions of MMP-1, TIMP-1, IL-6, and COX-2 genes in induced periapical lesions in rats. *Eur J Oral Sci* 2002;110(3):246–53.
- Иониченко Н.Г. Клиническая и инструментальная оценка эффективности и переносимости фармакотерапии остеоартроза коленных суставов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005;23.
- Combe B., Velicitat P., Garzon N. et al. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res* 2001; 50(suppl. 1):10–6.
- Euller-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.
- Цветкова Е.С. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мовалисом (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях. *Тер арх* 2004;76(12):78–80.
- Хитров Н.А. Современные пути лечения остеоартроза. *РМЖ* 2008;26:1778–82.