

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, H₂-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 В₂ (ТхВ₂) [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 ТхВ₂ (примерно на 50%) и ТхА₂, 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]. Лучшее 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 критериям 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., Eddlestone 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.