

outcomes of juvenile chronic arthritis in young adulthood. Br J Rheumatol 1994;33:876—81.
 24. Salliere D. Evolution a long terme des arthritides chroniques juveniles. Sem. Hop. Paris 1981;57:1155—60. Abstr.0696.
 25. Consolaro A., Vitale R., Pistorio A. et al.

Physician's and Parents Ratings of Inactive Disease are. Discordant in Juvenile Idiopathic Arthritis. J Rheumatol 2007;34(4):1773—7.
 26. Nikishina I., Ruperto N., Kuzmina N. et al. The Russian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

and the Child Health Questionnaire (CHQ). Clin Exp Rheumatol 2001;19(Suppl.):S131—5.
 27. Noll R.B., Kozlowski K., Gerhardt C. Social, emotional and behavioral functioning of children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2000;43(6):1387—96.

Применение мелоксикама (амелотекс®) у больных гонартрозом

М.С. Елисеев, С.А. Владимиров

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

В статье изложены результаты исследования эффективности и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амелотекс® (мелоксикам) у больных гонартрозом. Показано, что лечение мелоксикамом в течение 1 мес характеризуется хорошим анальгетическим эффектом, переносимостью и приводит к улучшению качества жизни больных.

Ключевые слова: остеоартроз, нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев elicmax@rambler.ru

USE OF MELOXICAM (AMELOTEX®) IN PATIENTS WITH GONARTHROSIS

M.S. Eliseyev, S.A. Vladimirov

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents the results of a trial of the efficacy and safety of the nonsteroidal anti-inflammatory drug amelotex® (meloxicam) in patients with gonarthrosis. One-month meloxicam therapy is shown to have a good analgesic effect and tolerability and to improve quality of life in the patients.

Key words: osteoarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam.

Contact: Maksim Sergeyevich Eliseyev elicmax@rambler.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются препаратами выбора при терапии многих ревматических заболеваний, основным клиническим симптомом которых является боль. Это относится и к остеоартрозу (ОА) — наиболее часто встречающейся патологии опорно-двигательного аппарата, особенно в пожилом и старческом возрасте. В США у 45% населения в течение жизни развиваются симптомы гонартроза [1]. В исследовании, проведенном в Голландии, установлено, что в возрастной группе 70—80 лет у 10—20% больных выявляются рентгенологические признаки коксартроза, у 20—40% — гонартроза и у 60—80% — артроза суставов кистей [2]. Несмотря на множество различных причин, приводящих к патологическим изменениям в суставе, характерным для ОА, основными целями лечения этих больных остаются уменьшение боли и улучшение качества жизни. При этом выбор оптимальной схемы лечения должен быть строго индивидуальным, учитывать тяжесть, распространенность поражения суставов, наличие сопутствующих заболеваний, возраст больного. Например, прием ацетаминофена считается относительно безопасным, однако до 40% случаев острой печеночной недостаточности в США связаны с приемом именно этого препарата, приобретенного по рецепту врача [3].

Ряд принципиальных условий должен быть соблюден и при выборе конкретного НПВП при лечении ОА. Таким больным НПВП следует назначать максимально короткими

курсами при боли, не купирующейся приемом ацетаминофена, экссудативных явлениях и скованности в суставах [4—7].

Тем не менее у пациентов с ОА с хроническим болевым синдромом оценить эффекты анальгетиков и НПВП можно только при более длительном курсе терапии (не менее 2—4 нед). Цель нашего исследования — оценка эффективности у больных гонартрозом 4-недельного курса терапии амелотексом® (мелоксикам). Мелоксикам оказывает влияние преимущественно на циклооксигеназу 2 (ЦОГ 2) и характеризуется сопоставимым с другими (неселективными) НПВП анальгетическим действием, при этом отмечается существенно меньший риск побочных эффектов [8, 9].

Материал и методы. В открытое рандомизированное исследование включено 48 больных (22 мужчины и 26 женщин), соответствующих клиническим критериям диагностики гонартроза [10], обследованных в НИИР РАМН с мая 2010 г. по март 2011 г. В исследование включали только больных с хроническим болевым синдромом (>3 мес). Средний возраст пациентов составил 58,5±10,4 года, медиана продолжительности заболевания — 10,3±7,8 года. Рентгенологическую стадию оценивали по классификации L. Kellgren и L. Lowrens: II рентгенологическая стадия отмечалась у 13 (27%) больных, III — у 28 (58%) и IV — у 7 (15%). Больных с I рентгенологической стадией в исследование не включали.

14 больных постоянно принимали препараты ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (50—250 мг/сут) для пер-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Динамика клинических показателей у больных гонартрозом, получавших амелотекс® ($n=48$; $M \pm SD$)

Показатель	До лечения	Через 5 дней внутри- мышечной терапии 15 мг/сут	После лечения	p*	p**
Боль по ВАШ, мм: в покое при движении	33,4±17,9 60,8±18,0	18,3±6,9 36,2±18,9	13,6±6,8 29,2±14,6	<0,0001 <0,0001	<0,0001 <0,0001
Суммарный индекс WOMAC, см	714±343	536±371	408±211	0,0014	<0,0001
Индекс Lequesne, баллы	14,4±4,9	12,3±4,0	9,2±4,6	0,0037	<0,0001
Индекс НАQ, баллы	1,21±0,56	0,97±0,56	0,76±0,44	0,023	<0,0001

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — достоверность различий между показателями до исследования и после назначения внутримышечных инъекций амелотекса®; ** — между показателями до и после курса терапии амелотексом®.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей у больных гонартрозом, получавших амелотекс® ($n=48$; $M \pm SD$)

Показатель	До лечения	Через 5 дней внутри- мышечной терапии 15 мг/сут	После лечения	p*	p**
Креатинин, ммоль/л	78,4±28,5	80,5±25,1	83,5±30,4	Н. д.	Н. д.
Мочевина, мкмоль/л	6,5±2,0	6,1±1,9	6,8±1,8	Н. д.	Н. д.
КФК, Ед/л	121,5±73,7	114,5±44,6	78,5±39,5	Н. д.	Н. д.
АЛТ, Ед/л	16,8±4,7	17,7±5,5	17,2±5,3	Н. д.	Н. д.
АСТ, Ед/л	21,1±7,6	20,4±7,3	22,6±5,4	Н. д.	Н. д.
Нб, г/л	134±15	137±9	136±9	Н. д.	Н. д.
СОЭ, мм/ч	17±15	12±10	14±9	0,02	0,04

Примечание. Н. д. — различия недостоверны.

вичной профилактики инфаркта миокарда. В исследование не вошли больные с сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, тяжелыми инфекциями, воспалительными заболеваниями кишечника, а также принимающие на момент включения в исследование другие НПВП, анальгетики или симптоматические средства медленного действия, в том числе препараты, модифицирующие структуру хряща. В случае установления факта предшествующего приема НПВП и/или анальгетиков их прием должен был быть прекращен не менее чем за 2 нед до включения в исследование. Лечение, проводимое до включения в исследование (гипотензивные, сахароснижающие препараты и др.), должно было быть неизменным на протяжении 1 мес.

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялась артериальная гипертензия (АГ) — у 30 из 48 (63%) больных, сахарный диабет 2-го типа — у 12 (25%). Данные анамнеза свидетельствовали о наличии язвенной болезни у 13 (27%) больных.

Амелотекс® назначали в дозе 15 мг (1,5 мл внутримышечно) 1 раз в день в течение 5 дней, затем — внутрь в дозе

7,5 мг 1 раз в день. Эффективность препарата оценивали до начала исследования, после окончания инъекционного курса и после завершения исследования. Использовали оценку боли в коленных суставах по 100-миллиметровой ВАШ, индексы функциональной активности (опросники WOMAC и Lequesne в баллах), функциональный индекс НАQ.

Лабораторные исследования включали: определение уровня гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, СОЭ, эндогенного креатинина, трансаминаз, в том числе аланин-трансаминазы (АЛТ), аспартат-трансаминазы (АСТ) и креатинфосфокиназы (КФК), принятыми в НИИР РАМН методами до и после окончания курса терапии амелотексом®.

Статистическую обработку данных осуществляли на компьютере с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Количественные данные представлены в виде средних значений плюс-минус стандартное отклонение (SD).

Результаты исследования. Всем больным ежедневно однократно проводили внутримышечные инъекции амелотекса® в дозе 15 мг. Спустя 5 дней после первой инъекции препарата все больные были осмотрены. Нежелательных реакций, которые могли бы послужить причиной отмены препарата, на этом этапе не зарегистрировано.

В дальнейшем из исследования были исключены 4 больных: 1 больная после появления боли в эпигастрии (при фиброгастроскопии у нее выявлены единичные эрозии слизистой оболочки желудка), 2 больных, самостоя-

тельно нарушивших схему приема препарата, и 1 больной, не явившийся на обследование «из-за отсутствия времени». Еще 3 больных отказались от приема препарата внутрь, учитывая хороший анальгетический эффект внутримышечных инъекций. По мнению больных, переносимость препарата была хорошей, достигнутый в результате применения внутримышечной формы препарата эффект сохранился. Таким образом, к концу курса терапии амелотексом® контрольному исследованию был доступен 41 больной.

Переносимость амелотекса® после завершения исследования охарактеризовали как хорошую 32 больных, как удовлетворительную — 8 и как неудовлетворительную — 1. За время применения препарата ни у одного больного гонартрозом, принимавшего амелотекс®, усиления боли в суставах не отмечено. Данные об эффективности препарата у больных представлены в табл. 1. Во всех случаях отмечалось уменьшение выраженности боли по ВАШ при движении и в покое, снижение индексов WOMAC и индекса Lequesne в баллах (см. табл. 1). Кроме того, уменьшилось среднее значение функционального

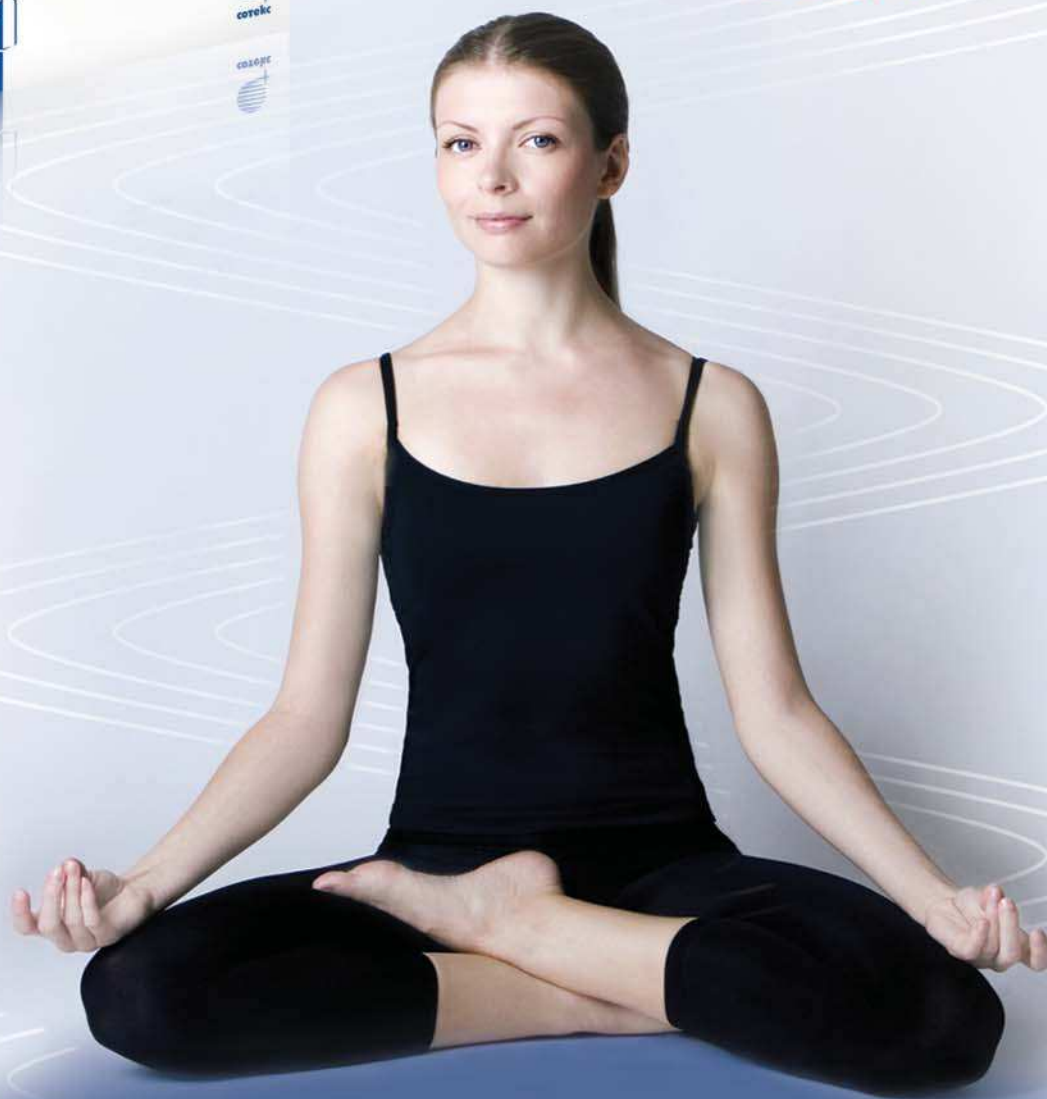
АМЕЛОТЕКС® 15

МЕЛОКСИКАМ



Раствор для в/м введения
15 мг/1,5 мл № 3
15 мг/1,5 мл № 5

Таблетки
7,5 мг №20
15 мг №10
15 мг №20



**Амелотекс® —
и боль уходит**

Отпускается по рецепту врача.
Имеются противопоказания, перед применением ознакомьтесь с инструкцией.
Регистрационный номер: ЛСР-004199/08



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

индекса НАQ. Положительная динамика снижения перечисленных показателей наблюдалась после курса внутримышечного введения амелотекса® и сохранялась в дальнейшем при переходе на прием низкой дозы препарата внутрь.

Показатели функции печени, почек, гемодинамики, КФК, гемоглобина существенно не менялись ни в одном случае (табл. 2). Кроме того, отмечалось стойкое снижение СОЭ после внутримышечного курса терапии амелотексом®, сохраняющееся и после завершения исследования (см. табл. 2). Существенных различий в показателях АД до и после исследования также не наблюдалось.

Обсуждение. Применение НПВП — одно из наиболее важных направлений в «симптоматическом» лечении ревматических болезней [11]. Однако бессистемное назначение НПВП сопряжено с риском развития серьезных нежелательных эффектов. Так, при назначении НПВП у каждого больного следует оценивать риск развития НПВП-гастропатии, нефро- и гепатотоксичности, влияния на сердечно-сосудистую систему, возможность лекарственных взаимодействий [12]. Поэтому при выборе конкретного НПВП важно минимизировать эти риски, причем не в ущерб основной задаче терапии — уменьшению боли и купированию воспалительных явлений в суставах.

Ранее мы провели исследование короткого курса терапии инъекционной формы препарата амелотекс® у больных гонартрозом, которое продемонстрировало хорошую эффективность терапии, высокую скорость анальгетического эффекта, редкое развитие побочных эффектов [13]. В настоящем исследовании при применении внутримышечной формы амелотекса® также отмечен хороший анальгетический эффект, не сопровождавшийся ни в одном случае развитием местных реакций, повышением сывороточного уровня КФК. Важно указать, что исходная выраженность болевого синдрома, тяжесть ОА, оцененная

с помощью индексов функциональной активности, у пациентов в данном исследовании была намного большей, чем в предыдущем.

Оценить терапевтический потенциал препарата при назначении короткого курса сложно, тем более что многие больные с тяжелой формой гонартроза из-за хронического болевого синдрома вынуждены длительно принимать НПВП. Поэтому вполне обоснованным представляется применение нами для дальнейшего лечения минимальной дозы мелоксикама, при использовании которой частота развития побочных эффектов очень мала по сравнению с таковой при применении многих других НПВП, а противовоспалительный и анальгетический эффект не отличается [8, 9, 14].

Действительно, результаты нашего исследования показывают, что наряду с хорошим анальгетическим эффектом, улучшением качества жизни при лечении амелотексом® у больных гонартрозом отсутствовали изменения показателей, отражающих фильтрационную способность почек, функцию печени, а также уровня гемоглобина и тромбоцитов.

Несколько лет назад эффективность назначения при ОА схемы, включающей последовательное назначение инъекционной и пероральной форм мелоксикама, была показана в работе Е.С. Цветковой и соавт. [15]. Действительно, начало терапии с применения именно инъекционной формы препарата имеет ряд преимуществ: если при назначении пероральной формы мелоксикама его стойкая сывороточная концентрация достигается только через несколько дней, то при внутримышечном лечении — уже после первой инъекции [16, 17].

Таким образом, следует констатировать, что применение внутримышечных инъекций амелотекса® с последующим назначением пероральной его формы в низкой дозе у больных ОА приводит к достоверному стойкому уменьшению выраженности болевого синдрома, улучшению функциональной активности при хорошей переносимости препарата.

ЛИТЕРАТУРА

- Murphy L., Schwartz T.A., Helmick C.G. et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthr Rheum* 2008;59:1207—13.
- Van Saase J.L., van Romunde L.K., Cats A. et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989;48:271—80.
- The Acetaminophen Hepatotoxicity Working Group FDA. Recommendations for FDA Interventions to Decrease the Occurrence of Acetaminophen Hepatotoxicity. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4429b1-02-FDA.pdf (2.9.2010).
- 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.
- 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.
- Wegman A., van der Windt D., van Tulder M. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines. *J Rheumatol* 2004;31:344—54.
- 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 Technol Assess* 2008;12(11):1—278.
- 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.
- Altman R.D. The classification of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;(Suppl.)43:42—3.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000;142 с.
- Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;168 с.
- Елисеев М.С., Барскова В.Г., Владимиров С.А. Применение инъекционной формы мелоксикама (Амелотекс) у больных гонартрозом. *Совр ревматол* 2009;3:53—6.
- Peura D.A. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal symptoms and ulcer complications. *Am J Med* 2004;117(Suppl. 5A):S63—S71.
- Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Рубцов О.В. Новые возможности применения модалиса при ревматических заболеваниях. *Науч-практич ревматол* 2003;4:45—67.
- Tuerck D., Roth W., Busch U. A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Br J Rheumatol* 1996;35(Suppl. 1):13—6.
- Davies N.M., Skjold N.M. Clinical pharmacokinetics of meloxicam: a cyclooxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36:115—26.