

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ МЕЛОКСА (МЕЛОКСИКАМА) ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СУСТАВОВ

Ш. Эрдес, Е.А. Галушко, Т.Н. Цапина,
ГУ Институт Ревматологии РАМН, Москва

Резюме.

Цель. Изучить эффективность и переносимость двух доз мелокса (мелоксикама) у больных ревматоидным артритом (РА) и остеоартрозом (ОА).

Материал и методы. Проведено открытое неконтролируемое исследование препарата мелокс у 20 больных хроническими ревматическими заболеваниями: 10 РА и 10 ОА, 18 жен. и 2 муж., средний возраст по нозологическим группам - $57,5 \pm 11,1$ лет и $65,0 \pm 7,6$ лет, длительность заболевания - $11,1 \pm 9,9$ лет и $5,6 \pm 6,2$ лет. 90% больных РА имели 2-ю степень активности и II-IV стадии болезни. В группе больных ОА у 6 был диагностирован гонартроз и у 4 - коксартроз, у 7 больных установлена II и у 3 - III рентгенологическая стадия (по Kellgren). Препарат назначался внутрь в течение 4-х недель, начальная доза 7,5 мг/сут, при отсутствии или недостаточной эффективности через 5 дней доза повышалась до 15 мг/сут.

Результаты. Все 20 больных закончили 4-х недельное исследование. Побочных явлений, приведших к отмене мелокса, отмечено не было. В общей сложности увеличение дозы с 7,5 до 15 мг/сут имело место у 10 больных: 2 больных ОА и 8 - РА. Эффективность и переносимость терапии в конце исследования по мнению пациентов и врачей в 100% случаев была хорошей или удовлетворительной.

Заключение: Результаты исследования еще раз подтверждают, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, к которым относится и препарат мелокс, эффективны, хорошо переносятся больными и не вызывают, как правило, серьезных побочных явлений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеоартроз, мелокс (мелоксикам).

Частота поражений опорно-двигательного аппарата в популяции чрезвычайно велика. Во всем мире наблюдается устойчивая тенденция к росту числа воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов, поэтому так актуальна проблема их лечения. Терапевтическая тактика у больного с артритами, в первую очередь, направлена на купирование болевого синдрома, снижение воспаления и замедление прогрессирования деструктивных процессов в суставе. При решении первых двух задач предпочтение отдается нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) [2]. Однако их применение ограничено возможностью развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек, риск развития которых особенно высок у пожилых больных. Поэтому в последнее время при выборе препарата отдается предпочтение селективным ингибиторам ЦОГ-2 [1], одним из которых является мелокс (мелоксикам) фирмы Медокеми (Кипр). Ингибирование ЦОГ-1 для мелокса выражено в 100 раз меньше, чем для ЦОГ-2. В результате синтез простагландинов в очаге воспаления снижается в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка и почках. Другой особенностью мелоксикама является его "хондронейтральность", что подтверждено в исследованиях *in vivo*. Препарат имеет высокую биодоступность (90%), относительно длительный период полувыведения (20 час), что обеспечивает сохранение постоянной концентрации в течение 3-5 дней после отмены и удобство в применении (прием 1 раз в сутки).

Цель работы: изучение клинической эффективности и переносимости препарата мелокс у больных ревматоидным артритом (РА) и остеоартрозом (ОА).

Материал и методы

В исследование для открытого изучения эффективности и переносимости двух доз мелокса (мелоксикама) было включено 20 больных, находившихся под наблюдением в поликлинике Института ревматологии РАМН. Из них - 10 больных имели РА (по критериям ACR, 1987 [4]) и 10 - ОА (по критериям R. Altman и соавт. [3]).

Возраст больных РА, среди которых было 9 жен и 1 муж, в среднем составил $57,5 \pm 11,1$ лет. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 29 лет, средняя длительность составила $11,1 \pm 9,9$ лет. Ревматоидный фактор был обнаружен у 50% обследованных пациентов. Воспалительная активность 2-ой степени выявлена у 90% больных. При рентгенологическом исследовании определялась чаще II и III стадии по Штейнброкеру (I стадия установлена лишь у 1 больного, II - у 4-х, III - у 3-х, IV - у 2-х больных). 80% пациентов имели 2-ую степень функциональной недостаточности суставов.

Средний возраст в группе больных ОА, где также было 9 жен и один муж, составил $65,0 \pm 7,6$ лет. Длительность заболевания колебалась от года до 18 лет и в среднем составила $5,6 \pm 6,2$ лет. Большая часть больных (70%) имели II рентгенологическую стадию ОА по Kellgren (3 больных - III стадию), I и 2 степени функциональной недостаточности. Гонартроз был диагностирован у 60%, коксартроз - у 40% пациентов.

Критериями включения в исследование были: возраст пациентов старше 40 лет, наличие болевого синдрома не менее 40 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), неизменность терапии основного заболевания, назначенной не менее чем за 3 мес. до начала исследования: а) при РА - базисных препаратов и глюкокортикоидов, б) при ОА - хондропротекторов.

В исследование не включались пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, такими как неконтролируемая или злокачественная гипертензия, застойная сердеч-

ная недостаточность, сахарный диабет I типа, язвенная болезнь желудка и /или 12 перстной кишки в стадии обострения, а также имеющие нарушения функции печени и почек.

Схема исследования

Длительность терапии препаратом мелокс составяла 4 недели. Во время первичного обследования (скрининг-визит 1) проводился клинический осмотр, забор крови для анализов (биохимические показатели функции почек и печени, общий анализ), отменялись ранее используемые НПВП (в течение 3-х дней). Через 3 дня (визит 2) у больного оценивались критерии включения/исключения, выдавался препарат мелокс в дозе 7,5 мг/сут. Через 5 дней от начала приема препарата (визит 3) оценивали краткосрочную переносимость и эффективность мелокса. В случае отсутствия либо неудовлетворительного эффекта препарата в дозе 7,5 мг на визите 3 доза увеличивалась до 15 мг/сут. На 30 день (визит 4 - заключительный) проводилась окончательная оценка результатов.

Оценка эффективности мелокса осуществлялась как врачом, так и пациентом по следующим градациям: хорошая, удовлетворительная, нет эффекта.

Об эффективности препарата судили на основании динамики болевого синдрома, а также по изменению общего состояния здоровья по оценкам пациента (СЗП) и врача (СЗВ), измеренных по ВАШ в мм.

У больных РА также анализировали динамику утренней скованности в мин. и суставной синдром (число припухших - ЧПС и болезненных суставов - ЧБС). Определялись модифицированный индекс Disease Activity Score (DAS-28) [6] и показатели воспаления (СРБ и СОЭ) для оценки изменения активности РА.

В группе больных ОА применялся альгофункциональный индекс Лейкена для оценки степени функциональной способности тазобедренных и коленных суставов [5].

Оценка переносимости осуществлялась как врачом, так и пациентом по следующим критериям: хорошая (отсутствие жалоб на фоне приема препарата), удовлетворительная (наличие незначительных жалоб, не приводящих к отмене препарата) и неудовлетворительная (вынужденная отмена препарата).

Побочные действия препарата оценивались как на основании клинических данных, так по изменению лабораторных показателей.

Для статистической обработки материала использовали методы описательной статистики. Вследствие малочисленности выборки использовали точный критерий Фишера.

Результаты исследования

Все 20 больных закончили 4-х недельное исследование. Нежелательных побочных явлений, приведших к отмене мелокса, отмечено не было. Однако у 2-х больных (1 РА, 1 ОА) были зафиксированы незначительные побочные явления, расцененные врачом как имеющие сомнительную связь с приемом исследуемого препарата и не потребовавшие специальной терапии, а именно - сонливость у одной больной и незначительные боли в эпигастрии у другого. Эффективность и переносимость терапии в конце исследования (визит 4) как по мнению самих пациентов, так и врачей в большинстве случаев была хорошей (табл. 1). Это подтверждает мнение, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, к которым относится и мелокс, хорошо переносятся больными и редко вызывают серьезные побочные явления.

При исследовании показателей эффективности проводимой терапии в группе больных РА оказалось (табл. 2), что уже через 5 дней (визит 3) от начала приема препарата мелокс в дозе 7,5 мг/сут отмечалось достоверное уменьшение болевого синдрома и снижение длительности утренней скованности. В то же время СЗП и СЗВ оставались прежними. Это потребовало у 8 больных увеличение дозы до 15 мг/сут. Через месяц лечения у всех больных показатели суставного синдрома и воспалительной активности заболевания по DAS-28 достоверно улучшились.

В группе больных с ОА динамическое наблюдение по-

Таблица 1
Эффективность и переносимость мелокса у больных РА и ОА по мнению врача и пациента (%)

По мнению пациента (n=20)	Эффективность терапии, %	По мнению врача
Визит 4		Визит 4
55	Хорошая	70
45	Удовлетворительная	30
—	Неудовлетворительная	—
	Переносимость терапии, %	
80	Хорошая	85
20	Удовлетворительная	15
—	Неудовлетворительная	—

Таблица 2
Показатели эффективности терапии мелоксом у больных РА

Показатели\визиты	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Утренняя скованность, мин.	89,0 ± 48,1	52,5 ± 34,7*	33,5 ± 23,1**
Число припухших суставов	8,3 ± 2,4	—	3,4 ± 2,0**
Число болезненных суставов	13,3 ± 3,0	—	6,1 ± 2,8**
Состояние здоровья пациентом, мм ВАШ	70,1 ± 12,9	60,7 ± 20,9	36,1 ± 17,5**
Боль по ВАШ, мм	69,9 ± 15,9	50,9 ± 24,6*	33,6 ± 22,7**
Оценка состояния врачом, мм ВАШ	61,4 ± 10,0	60,7 ± 20,9	32,5 ± 14,4**
DAS-28, баллы	5,5 ± 0,9	—	4,8 ± 0,7**

* p < 0,05 между визитами 2 и 3

** p < 0,05 между визитами 2 и 4

казало, что явное улучшение состояния наблюдалось уже через 5 дней приема исследуемого препарата в дозе 7,5 мг/сут. Как по мнению самого пациента, так и врача отмечалось выраженное уменьшение болевого синдрома и улучшение самочувствия практически у всех больных. Только у двух пациентов имелась недостаточная эффективность дозы 7,5 мг/сут, что потребовало ее увеличения до 15 мг/сут. К 4 визиту наблюдалась тенденция к увеличению эффекта от проводимой терапии (табл. 3).

Таблица 3
Показатели эффективности терапии мелоксом у больных ОА

Показатели\визиты	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Индекс Лейкена, баллы	13,9 ± 4,4	—	10,1 ± 4,6
Состояние здоровья пациентом, мм ВАШ	58,6 ± 12,0	48,0 ± 12,1*	34,8 ± 15,1**
Боль по ВАШ, мм	58,3 ± 11,8	36,1 ± 19,9*	23,0 ± 10,5**
Оценка состояния врачом, мм ВАШ	53,7 ± 7,2	33,8 ± 15,0*	21,75 ± 9,7**

* p < 0,05 между визитами 2 и 3

** p < 0,05 между визитами 2 и 4

Полученные результаты показывают, что эффективность терапии мелоксом как у больных РА, так и у больных ОА хорошая, и уже через месяц приема можно было говорить о достоверном улучшении общего самочувствия пациентов. При анализе лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, креатинина, Нв) отрицательной динамики выявлено не было.

Как было отмечено выше, в общей сложности увеличение дозы с 7,5 до 15 мг/сут имело место у 10 больных: 2 пациентов ОА и 8 - РА. При этом оказалось, что у этих больных степень боли во время 2 визита была достоверно выше, чем у остальных (соответственно $73,2 \pm 14,1$ мм и $55,0 \pm 9,2$ мм; $p=0,0031$). Этот результат предполагает, что эффективную дозу мелокса можно выбрать уже при первом его назначении в зависимости от выраженности болевого синдрома, т.е. при силе боли выше 60 мм по ВАШ сразу рекомендуется доза в 15 мг/сут.

Выводы

1. Эффективность терапии препаратом мелокс в адекватной дозе как у больных РА, так и ОА в 100% случаев была хорошей или удовлетворительной, и уже через месяц лечения получено достоверное улучшение общего самочувствия пациентов.

2. Препарат мелокс хорошо переносится больными РА и ОА в дозах 7,5 и 15 мг/сут и не вызывает серьезных нежелательных явлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. РМЖ, 2001, 9, 7-8, 265-269.
2. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Под редакцией Насоновой В.А., Насонова Е.Л. М., "Литтерра", 2003, 22-34
3. Altman R., Asch E., Eastham F.J. et al. Development of criteria for classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. Arthr. Rheum., 1986, 29, 1039-1049
4. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bell A.L. et al. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1988, 31, 315-324.
5. Lequesne M. G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. J.Rheumat., 1997, 24, 779-781.
6. Prevoo M.L.L., van Hof M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Arthr. Rheum., 1995, 38, 44-48.

Abstract

Melox (meloxicam) clinical efficacy in chronic joint diseases

Sh. Erdes, E.A. Galushko, T.N. Tsapina

Objective. To study efficacy and safety of two doses of melox (meloxicam) in pts with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA).

Material and methods. An open uncontrolled study of melox was performed on 20 pts with chronic rheumatic diseases: 10 with RA and 10 with OA, 18 female and 2 male, mean age respectively $57,5 \pm 11,1$ and $65,0 \pm 7,6$ years, mean duration of the disease - $11,1 \pm 9,9$ and $5,6 \pm 6,2$ years. 90% of RA pts had 2nd activity degree and II-IV stage of the disease. 6 pts of OA group had gonarthritis and 4 - coxarthrititis, 7 pts had II and 3 - III radiological stage according to Kellgren classification. The drug was administered orally during 4 weeks. Initial dose was 7,5 mg/day. In case of insufficient efficacy it was increased till 15 mg/day in 5 days.

Results. All 20 pts completed 4-weeks study. There were no adverse events leading to withdrawal of melox. In 10 pts dose was increased from 7,5 to 15 mg/day - 2 with OA and 8 with RA. According to opinion of pts and investigators efficacy and tolerability were good or fair in 100%.

Conclusion. The results of the study confirm that selective COX-2 inhibitors such as melox are effective, have good safety and usually do not cause serious adverse effects.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoarthritis, melox (meloxicam).

Поступила 1.10.03