

Применение мелоксикама (Амелотекс®) у больных пирофосфатной артропатией

М.С. Елисеев, С.А. Владимиров

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

Представлены результаты исследования эффективности и безопасности применения нестероидного противовоспалительного препарата Амелотекс® (международное непатентованное название – мелоксикам) у больных пирофосфатной артропатией (ПФА). Показано, что терапия Амелотексом® в течение 1 мес дает выраженный клинический эффект у больных с разными формами ПФА, улучшает показатели качества жизни и характеризуется хорошей переносимостью.

Ключевые слова: пирофосфатная артропатия, нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев elicmax@rambler.ru

USE OF MELOXICAM (AMELOTEX®) IN PATIENTS WITH PYROPHOSPHATE ARTHROPATHY

M.S. Eliseyev, S.A. Vladimirov

Research 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® (international non-proprietary name meloxicam) in patients with pyrophosphate arthropathy (PA). One-month Amelotex® therapy is shown to have a good clinical effect in patients with different forms of PA, to improve quality-of-life indices, and to show good tolerability.

Key words: pyrophosphate arthropathy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseyev elicmax@rambler.ru

Пирофосфатная артропатия (ПФА) – заболевание из группы микрокристаллических артропатий, в основе которого лежат образование и депонирование кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в суставах и развитие в связи с этим иммунного воспаления.

ПФА относится к наиболее часто встречающимся ревматическим заболеваниям, особенно у пациентов старше 50 лет [1, 2]. В отличие от подагры для ПФА нехарактерны половые различия, в подавляющем большинстве случаев заболевание развивается в пожилом или старческом возрасте. В соответствии с современной классификацией течение ПФА, включает в себя четыре основных клинических варианта: бессимптомное течение; острый артрит, хронический артрит и остеоартроз (ОА) с кристаллами ПФК [3]. Другим принципиальным отличием от подагры, для которой доказана эффективность множества лекарственных средств в отношении формирования кристаллов моноурата натрия, является то, что терапия, сдерживающая формирование или растворяющая кристаллы ПФК, не разработана. Поэтому основная задача лечения больных ПФА – коррекция симптомов заболевания. При этом выбор оптимальной схемы лечения должен быть строго индивидуальным, учитывать, помимо характера течения заболевания, наличие сопутствующей патологии, возраст больного.

Для лечения боли и воспаления у больных ПФА широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые могут быть эффективны при основных клинических формах болезни [3].

Цель нашего исследования – оценка клинической эффективности у больных ПФА независимо от формы артрита 4-недельного курса терапии Амелотексом® (действующее вещество – мелоксикам) – производным эноликовой кис-

лоты. Препарат обладает преимущественной избирательностью действия на циклооксигеназу 2 (ЦОГ 2). Его анальгетический и противовоспалительный эффекты сопоставимы с таковыми других неселективных в отношении ЦОГ 2 НПВП при ОА, ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилоартрите, боли в нижней части спины, при этом отмечена меньшая частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [4–7].

Материал и методы. В открытое рандомизированное исследование было включено 20 больных (10 мужчин и 10 женщин) с определенным диагнозом ПФА, соответствующих клиническим критериям D.J. McCarty [8]. Все больные обследованы в НИИР РАМН с мая 2010 г. по апрель 2011 г. Во всех наблюдениях в соответствии с критериями диагностики ПФА при поляризационной световой микроскопии обнаружены моноклональные или трициклические кристаллы ПФК, а при рентгенологическом исследовании – типичные признаки хондрокальциноза.

Средний возраст больных составил $60,9 \pm 10,8$ года (36–78 лет). У 11 пациентов выявлялся ОА с кристаллами ПФК, у 5 – острый артрит и у 4 – хронический. Рентгенологическую стадию ОА коленных суставов оценивали по классификации L. Kellgren и L. Lowrens. II рентгенологическая стадия отмечена у 5 (50%) больных, III – у 8 (40%) и IV – у 7 (10%). Больных с бессимптомной формой заболевания в исследование не включали. В исследование также не включали пациентов с сердечной, почечной и печеночной недостаточностью, тяжелыми инфекциями, воспалительными заболеваниями кишечника; принимающих на момент начала исследования другие НПВП, анальгетики или модифицирующие структуру хряща препараты. Прием этих препаратов должен 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, оставалось неизменным на протяжении всего курса приема Амелотекса®.

С целью первичной профилактики инфаркта миокарда 5 больных постоянно принимали препараты ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (50–100 мг/сут). У 10 (50%) больных отмечена артериальная гипертензия, у 3 – сахарный диабет 2-го типа (15%), у 4 (20%) – язвенная болезнь в анамнезе.

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 терапии Амелотексом® и после завершения исследования. С этой целью определяли уровень боли в коленных суставах по 100-миллиметровой ВАШ. У пациентов с артритом подсчитывали число припухших суставов, фиксировали сроки купирования артрита. У больных с ОА с кристаллами ПФК использовали функциональный индекс WOMAC.

Лабораторные исследования включали в себя определение уровней гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, СОЭ, эндогенного креатинина, трансаминаз (аланин-трансаминазы, аспартат-трансаминазы) 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 8.0 (StatSoft, USA). Количественные показатели 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).

Результаты исследования. К концу курса терапии Амелотексом® контрольное исследование проведено у всех 20 больных. Самостоятельной отмены препарата или нежелательных реакций, послуживших причиной его отмены, не зафиксировано.

На момент завершения исследования эффективность препарата оценили как хорошую 12 больных, как удовлетворительную – 6 и как неудовлетворительную – 2. За время применения препарата ни у одного больного усиления боли в суставах не отмечено. Эффективность препарата рассмотрена отдельно у каждого больного.

Из 4 пациентов с хроническим артритом 2 отметили существенное уменьшение боли (1 из них оценил эффективность терапии как хорошую и 1 – как удовлетворительную), 2 пациентов посчитали результат лечения неудовлетворительным. У всех этих больных число припухших суставов уменьшилось, у 1 пациентки к концу исследования артрит был купирован. Данные об эффективности препарата у больных хроническим артритом представлены в табл. 1.

У всех 5 мужчин с ПФА (54; 62; 49; 73 и 68 лет) острый приступ артрита был купирован в течение 10 дней, причем у 4 из них – уже в первые 5 дней терапии (внутримышечные инъекции Амелотекса®). У 1 больного в первый месяц терапии развился острый приступ артрита, также

Таблица 1. Динамика клинических показателей у больных ПФА с хроническим артритом под влиянием терапии Амелотексом®

Показатель	Больные			
	57 (м.)	36 (м.)	72 (м.)	58 (ж.)
Количество воспаленных суставов на момент осмотра:				
до исследования	4	6	5	3
через 5 дней терапии (внутримышечные инъекции 15 мг/сут)	3	4	1	1
после окончания исследования	2	4	1	0
Боль по ВАШ при движении, мм:				
до исследования	65	55	70	65
через 5 дней (внутримышечные инъекции 15 мг/сут)	60	40	25	40
после окончания исследования	50	40	20	20
Боль по ВАШ в покое, мм:				
до исследования	50	30	40	35
через 5 дней (внутримышечные инъекции 15 мг/сут)	40	20	10	10
после окончания исследования	40	20	–	–

Таблица 2. Динамика клинических показателей у больных ПФА с ОА с кристаллами ПФК (n=11), получавших Амелотекс®, Me [25-й; 75-й процентиля]

Показатель	До начала исследования	Через 5 дней терапии (внутримышечные инъекции 15 мг/сут)	После окончания исследования	p*	p**
Боль по ВАШ, мм:					
в покое	35 [20; 45]	15 [10; 25]	10 [5; 15]	<0,001	<0,001
при движении	55 [35; 65]	25 [10; 35]	15 [10; 25]	<0,001	<0,001
Суммарный индекс WOMAC, см	705 [591; 743]	545 [380; 613]	395 [275; 450]	0,002	<0,001

Примечание. * – при сравнении показателей до начала исследования и после завершения внутримышечных инъекций Амелотекса®; ** – при сравнении показателей до начала исследования и после завершения курса терапии Амелотексом®.

купированный внутримышечными инъекциями Амелотекса® в течение 2 дней.

У всех 11 больных ПФА с ОА с ПФК уменьшилась выраженность боли по ВАШ при движении и в покое, снизился индекс WOMAC (табл. 2). Положительная динамика переносимости показателей отмечалась после 5 дней внутримышечного введения Амелотекса® и сохранялась в дальнейшем при переходе на прием низкой дозы препарата внутрь.

Переносимость Амелотекса® охарактеризовали как хорошую 15 больных, как удовлетворительную – 5. Динамика уровней гемоглобина, трансаминаз, креатинина, мочевины, КФК, показателей функции почек ни у одного больного существенно не менялась.

Обсуждение. Несмотря на высокую частоту ПФА, полиморфизм симптомов, диктующий необходимость дифференцированного подхода к выбору оптимальной схемы терапии, исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности лекарственных препаратов при различных формах ПФА, крайне малочисленны, а рандомизированные контролируемые исследования и вовсе отсутствуют. Остаются открытыми вопросы выбора оптимальной дозы и длительности терапии в зависимости от клинической формы болезни. Так, при создании рекомендаций по лечению ПФА экспертному комитету EULAR приходилось учитывать результаты исследований, проводимых при других заболеваниях, в частности при подагре и ОА [3]. В то же время список лекарственных средств, используемых при ПФА, достаточно широк – НПВП, колхицин, низкие дозы глюкокортикоидов и аденокортикотропного гормона, гидроксихлорохин, метотрексат, биологические агенты (ингибиторы интерлейкина 1) [3]. Естественно, рекомендации по терапии для каждого варианта течения ПФА существенно различаются: одни препараты предпочтительнее использовать для купирования и профилактики острых приступов болезни, другие – для терапии хронического артрита. В какой-то степени исключение составляют НПВП, использование которых может быть целесообразным при всех трех клинических формах ПФА [3].

Прежде всего, НПВП следует считать препаратами выбора при ОА с кристаллами ПФК. Лечение этой формы

заболевания осуществляется по тем же принципам, что и ОА [3]. Действительно, полученные нами данные, свидетельствующие о хорошей эффективности Амелотекса® у больных ОА с кристаллами ПФК, полностью совпадают с результатами ранее проведенного исследования эффективности препарата при ОА [9].

Оптимистичны и результаты, полученные у больных ПФА с острым и хроническим артритом. Хотя рекомендации по применению НПВП у больных ПФА для профилактики и купирования приступов артрита совпадают с таковыми для подагры [10], наши результаты подтверждают возможность эффективного применения НПВП у больных с этой формой заболевания: у большинства пациентов приступ артрита был купирован уже в течение первых дней терапии Амелотексом®. Полученные нами данные показывают, что назначение низких доз мелоксикама может быть целесообразным и для профилактики приступов артрита у больных ПФА. Так, в течение 4 нед применения низкой дозы Амелотекса® (7,5 мг/сут) только у 1 больного зарегистрирован острый приступ артрита.

Наиболее сложным представляется подбор адекватной анальгетической и противовоспалительной терапии при хроническом артрите. Так, противоречивыми остаются данные о возможности применения у этих больных метотрексата [11, 12], не во всех случаях удается достичь хорошего эффекта и при назначении гидроксихлорохина [12]. Наши результаты продемонстрировали хорошую эффективность Амелотекса® по крайней мере у 2 из 4 включенных в исследование больных с этой формой заболевания.

Еще одним положительным результатом можно считать хорошую переносимость препарата. Ни у одного из включенных в исследование больных применение Амелотекса® не сопровождалось развитием местных реакций, повышением сывороточного уровня КФК, нарушением показателей, отражающих функцию печени, фильтрационную способность почек, несмотря на относительно длительный курс терапии.

Таким образом, можно констатировать хороший эффект Амелотекса® при ПФА. Лучшие результаты получены у больных ОА с кристаллами ПФК и у больных острым артритом, а в ряде случаев и у больных хроническим артритом.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Doherty M. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal-associated arthropathy. In: Hochberg M. ed. Rheumatology. Edinburgh: Mosby, 2003;1937–50.
- Richette P., Bardin T., Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. Rheumatology 2009;48(7):711–5.
- Zhang W., Doherty M., Pascual E. EULAR recommendation for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management. Ann Rheum Dis 2011;70:571–5.
- 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 Ass 2008;12(11):1–278.
- 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., Gueguen A., Nakache J.P. 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. Rheumatology (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.
- McCarty D.J. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. Arthr Rheum 1976;19(Suppl. 3):275–85.
- Елисеев М.С., Владимиров С.А. Применение мелоксикама (амелотекс) у больных гонартрозом. Совр ревматол 2011;2:31–4.
- Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendation for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). Ann Rheum Dis 2006;65(10):1312–24.
- Finckh A., McCarty G.M., Madigan A. et al. Efficacy of methotrexate in the management of chronic calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) arthropathy: an interim analysis of a randomized controlled trial. Swiss Med Wkly 2010;140(Suppl. 182):S2.
- Chollet-Janin A., Finckh A., Dudler J. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: An exploratory analysis. Arthr Reum 2007;2(54):688–92.

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

 **cotex**