

Применение мелоксикама (Амелотекс®) у больных хронической подагрой с целью профилактики артрита

М.С. Елисеев, С.А. Владимиров

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

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности применения нестероидного противовоспалительного препарата Амелотекс® (мелоксикам), назначаемого с целью профилактики приступов артрита у больных подагрой при инициации терапии аллопуринолом. Результаты исследования продемонстрировали, что проведение месячного курса терапии Амелотексом® позволяет минимизировать риск развития обострений артрита при назначении аллопуринола. Прием Амелотекса® характеризуется хорошей переносимостью, низкой частотой побочных эффектов.

Ключевые слова: подагра, мелоксикам, аллопуринол.

Контакты: Максим Сергеевич Елисеев elicmax@rambler.ru

Use of meloxicam (Amelotex®) in patients with chronic gout to prevent arthritis

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® (meloxicam) used to prevent episodes of arthritis in patients with gout during initiation of allopurinol therapy. The study has demonstrated that one-month therapy with Amelotex® can minimize the risk of arthritis exacerbations when allopurinol is used. Amelotex® shows a good tolerability and causes the low rates of side effects.

Key words: gout, meloxicam, allopurinol.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseyev elicmax@rambler.ru

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим микрокристаллическим воспалением, у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Основным клиническим признаком подагры считается острое поражение суставов в виде рецидивирующих приступов артрита. Артрит проявляется резкой внезапной стремительно нарастающей в течение нескольких часов болью, припухлостью, гиперемией. Как правило, поражаются один или несколько суставов. Для лечения острого подагрического артрита наиболее широкое применение нашли нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), использование которых в подавляющем большинстве случаев приводит к быстрому купированию приступа. Однако основой лечения заболевания является своевременное назначение антигиперурикемических препаратов с целью снижения сывороточного уровня мочевой кислоты (МК), профилактики дальнейшего кристаллообразования, растворения имеющихся кристаллов, и как следствие, предотвращения рецидивов артрита. Абсолютными показаниями к такой терапии являются учащение приступов артрита (≥ 4 приступов в год), его хроническое течение, формирование подкожных или внутрикостных тофусов [2]. В настоящее время единственным зарегистрированным в России препаратом, обладающим антигиперурикемическим эффектом, является аллопуринол, однако начало такой терапии сопряжено с риском

развития обострений артрита, даже при назначении низких доз препарата. Важным компонентом терапии в этом случае может быть превентивное назначение НПВП или колхицина в первые недели приема аллопуринола [2]. Более того, отказ от использования с целью профилактики приступов артрита НПВП некоторые авторы рассматривают как одну из основных ошибок при лечении подагры и едва ли не главную причину нежелания больных принимать аллопуринол [3]. В то же время данные о профилактическом влиянии различных НПВП на частоту приступов артрита и приверженность больных терапии аллопуринолом отсутствуют. **Цель** исследования – оценка эффективности у больных подагрой препарата Амелотекс® (мелоксикам), полностью биоэквивалентного эталонному препарату [4], в комбинации с аллопуринолом.

Материал и методы. В открытое рандомизированное исследование было включено 20 мужчин, больных подагрой, которых обследовали в НИИР РАМН с мая 2010 г. по апрель 2011 г. Средний возраст больных составил $55,9 \pm 12,5$ года (37 лет – 72 года), длительность заболевания – $10,4 \pm 6,9$ года. В каждом случае диагноз подагры в соответствии с критериями S. Wallace [5] подтверждали выявлением кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или содержанием подкожных тофусов при поляризационной микроскопии. В исследование вошли только больные хронической подагрой. У 13 (65%) из 20 больных имелись подкожные тофусы.

В исследование не включали больных: с сывороточным уровнем креатинина > 160 мкмоль/л, более чем двукратным

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

повышением сывороточных уровней трансаминаз, тяжелыми инфекциями, воспалительными заболеваниями кишечника, декомпенсированным сахарным диабетом (СД); принимающих на момент начала испытания другие НПВП (за исключением низких доз препаратов ацетилсалициловой кислоты) или анальгетики.

Четверо больных постоянно принимали препараты ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (50–100 мг/сут) для первичной профилактики инфаркта миокарда. У 15 (75%) больных выявлена артериальная гипертензия, 7 больных регулярно принимали гипотензивные препараты. У 5 (25%) больных имелся СД 2-го типа, 4 принимали препараты сульфонилмочевины и/или бигуаниды. Наличие язвенной болезни в анамнезе отмечено у 4 (20%) пациентов.

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 в течение 4 нед. Все больные параллельно с Амелотексом® принимали аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут внутрь 1 раз в день.

Больным, принимавшим препараты ацетилсалициловой кислоты, и пациентам с язвенным анамнезом (всего 6 больных) дополнительно назначали омепразол в дозе 20 мг/сут.

Осмотр проводили до начала исследования, после окончания инъекционного курса терапии Амелотексом® и после завершения исследования.

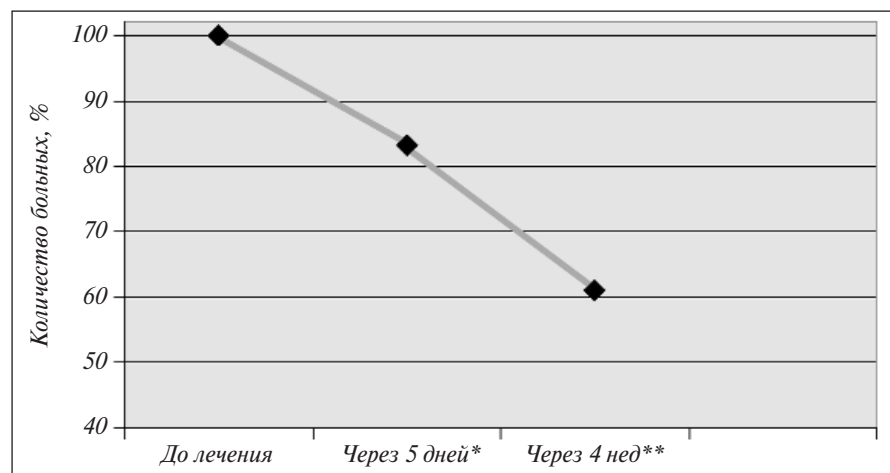
Оценивали интенсивность боли в суставах по 100-миллиметровой ВАШ, функциональный индекс HAQ (Health Assessment Questionnaire).

У больных с артритом определяли число припухших суставов, фиксировали все случаи обострения артрита. После окончания исследования вычисляли процент больных, продолжавших принимать аллопуринол.

Лабораторные исследования включали в себя определенные уровни гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, СОЭ в клиническом анализе крови; сывороточного уровня эндогенного креатинина, МК, трансаминаз (аланин-трансаминазы, аспартат-трансаминазы, креатинфосфокиназы (КФК) по принятым в НИИР РАМН методам до и после окончания курса терапии Амелотексом®.

Статистическую обработку данных проводили на компьютере с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Количественные данные представлены в виде средних значений плюс–минус стандартное отклонение (SD) в случае близкого к нормальному распределению признака. Остальные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля).

Результаты исследования. Из 20 больных 2 были исключены из исследования: один не явился на плановый осмотр, отказался от приема как Амелотекса®, так и аллопуринола; другой самостоятельно прекратил прием Амелотекса® и аллопуринола через 2 нед терапии из-за нежелания принимать препараты без крайней необходимости, учитывая уменьшение боли в суставах. 18 (90%) пациентов не нарушали лечебный режим (Амелотекс®+аллопуринол) в течение всего исследования. Нежелательных реакций, послуживших причиной отмены препарата, не зафиксировано.



Уменьшение на фоне терапии Амелотексом® и аллопуринолом количества пациентов с артритом среди больных с хроническим течением подагры (n=18)

Динамика клинических показателей у больных подагрой (n=18), получавших Амелотекс® и аллопуринол, Me [Q1; Q3]

Показатель	До начала исследования	Через 5 дней терапии (Амелотекс® в/м 15 мг/сут + аллопуринол 100 мг/сут)	После окончания исследования (Амелотекс® 7,5 мг/сут + аллопуринол 100 мг/сут)	p*	p**
Число припухших суставов	4 [2; 5]	2 [1; 4]	1 [0; 3]	0,025	<0,001
Число болезненных суставов	6 [3; 8]	5 [3; 6]	4 [1; 5]	0,045	0,020
Боль по ВАШ, мм:					
в покое	30 [25; 44]	23 [15; 30]	15 [10; 25]	0,014	<0,001
при движении	60 [50; 70]	40 [30; 50]	30 [25; 45]	0,012	<0,001
Индекс HAQ, баллы	1,20±0,59	—	0,82±0,47	—	0,017

Примечание. *— между показателями до начала исследования и после завершения курса внутримышечных инъекций Амелотексом®; **— между показателями до начала исследования и после завершения курса терапии Амелотексом® (здесь и на рисунке); в/м — внутримышечно.

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

 **cotek**

Как хорошую расценили эффективность препарата 10 больных, как удовлетворительную — 6 и как неудовлетворительную — 2.

Обострение подагрического артрита развилось лишь у 3 (17%) из 18 больных, получавших терапию аллопуринолом и Амелотексом®. У 1 пациента обострение артрита отмечено на 1-й неделе лечения, оно характеризовалось увеличением числа припухших (с 1 до 4) и болезненных (с 6 до 9) суставов, интенсивности боли по ВАШ (с 40 до 65 мм). Обострение артрита купировано в течение 2 дней после внутримышечного введения 7 мг бетаметазона. Еще у 2 больных обострение артрита произошло на 2-й неделе терапии, в одном случае число воспаленных суставов увеличилось на 1, в другом — на 2, но дополнительного назначения противовоспалительных препаратов не потребовалось.

В целом терапия Амелотексом®, несмотря на параллельное назначение аллопуринола, сопровождалась существенным уменьшением выраженности боли в суставах, числа болезненных и припухших суставов, функционального индекса HAQ. У 3 из 18 больных артрит был купирован внутримышечными инъекциями Амелотекса® в течение 5 дней. У 7 (39%) из 18 больных на момент завершения исследования артрит отсутствовал (см. рисунок).

Динамика показателей, отражающих течение подагры, при приеме Амелотекса® и аллопуринола представлена в таблице.

Переносимость Амелотекса® оценили как хорошую 14 больных, как удовлетворительную — 4. Средние уровни трансаминаз, креатинина, мочевины, КФК, гемоглобина, определяемые в динамике, достоверно не отличались от исходных. Ни в одном случае изменение показателей фильтрационной функции почек, уровней КФК, трансаминаз не послужило основанием для отмены или изменения дозы

Амелотекса® и/или аллопуринола. К концу исследования сывороточный уровень МК снизился с $502,1 \pm 119,3$ до $469,3 \pm 119,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Обсуждение. Современные методы лечения подагры предполагают достижение определенной цели — отсутствие артрита и нормоурикемия, причем в большинстве случаев это реально [2, 6]. Действительно, доказано, что при стойкой нормоурикемии (сывороточный уровень МК < 360 мкмоль/л) вероятность развития приступа подагрического артрита практически исключена [7]. Однако, к сожалению, частота хронического артрита при подагре остается высокой. По нашим данным, основанным на обследовании более 300 больных подагрой, хроническое течение артрита и подкожные тофусы выявлялись у каждого 3-го больного, тогда как регулярно принимал антигиперурикемические препараты только каждый 6-й пациент [8]. Не было сложностей в подборе больных для данного исследования и в нашем случае, хотя многолетние анамнез болезни и тяжелое течение артрита предполагали назначение адекватной медикаментозной терапии намного раньше, чем это произошло в рамках данной работы. Одной из основных проблем является низкая приверженность терапии аллопуринолом, что в свою очередь часто обусловлено развитием обострений артрита в первые недели приема препарата [9, 10].

Полагаем, что решение этой проблемы возможно при совместном назначении аллопуринола и НПВП [2]. Результаты нашего исследования показали, что регулярный прием Амелотекса® (мелоксикам) даже при начале терапии аллопуринолом может способствовать снижению частоты обострений артрита и уменьшению его выраженности, улучшению функционального состояния больных. Это позволяет констатировать возможность эффективного применения препарата у больных с тяжелым течением подагры.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Науч-практик ревматол 2004;1:5–7.
2. 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.
3. Mandell B.F., Edwards N.L., Sundy J.S. et al. Preventing and treating acute gout attacks across the clinical spectrum: A roundtable discussion. Cleveland clin j med 2010;77(Suppl. 2):S2–S25.
4. Березовская И.В. Сравнительное изучение общетоксического действия мелоксикама (ЗАО «Фармфирма «СОТЕКС», Россия) с мовалисом (BOEHRINGER INGELHEIM ESPANA S.A., Испания). Купавна, 2006;51.
5. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. Arthr Rheum 1977;20:895–900.
6. Sundy J.S. Progress in the pharmacotherapy of gout. Current Opinion in Rheumatology 2010;22:188–93.
7. Perez-Ruiz F. Treating to target: a strategy to cure gout. Rheumatology 2009;48:ii9–ii14.
8. Барскова В.Г. Метаболический синдром и кардиоваскулярные нарушения при подагре. Дисс. ... докт. мед. наук, М., 2006.
9. Riedel A.A., Nelson M., Joseph-Ridge N. et al. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. J Rheumatol 2004;31:1575–81.
10. Becker M.A., Schumacher H.R. Jr., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 2005;353:2450–61.