

РАНДОМІЗОВАНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ І ПЕРЕНΟΣИМОСТІ МЕЛОКСИКАМУ І ДИКЛОФЕНАКУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРИТОМ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА Скорочений виклад

J. P. Valat, S. Accardo, J-Y Reginster, M. Wouters, M. Hettich, P-L Llleu і Міжнародна група з вивчення мелоксикаму при остеоартриті поперекового відділу хребта

Нестероїдні протизапальні препарати (НСПЗП) займають важливе місце в терапії запальних і болючих уражень суглобів, вони є засобом вибору при лікуванні багатьох ревматичних станів завдяки своєму знеболюючому і протизапальному ефекту. Терапевтична дія НСПЗП зумовлена інгібуванням циклооксигенази (ЦОГ) — ферменту, який каталізує синтез простагландинів. Нині відомо дві ізоформи ЦОГ: ЦОГ-1 постійно активована в більшості тканин, вона забезпечує синтез тих простагландинів, які регулюють функції клітин у нормі: стимулюють слизоутворення у шлунково-кишковому каналі, пригнічують кислотопродукцію шлунком, впливають на перфузію нирок і агрегацію тромбоцитів. Натомість ЦОГ-2 активується лише у відповідь на прозапальні стимули. Тому вважають, що небажані ефекти НСПЗП, зокрема на шлунково-кишковий канал і нирки, зумовлені інгібуванням ЦОГ-1, а терапевтична протизапальна дія — інгібуванням ЦОГ-2.

Більшість НСПЗП невибірково у своїй інгібуючій дії на ЦОГ. Проте мелоксикам¹ є новим засобом, який селективно інгібує ЦОГ-2, що забезпечує його ліпшу переносимість з боку травного каналу, ніж традиційних диклофенаку, піроксикаму чи напроксену. Ефективність і ліпшу переносимість мелоксикаму, порівняно з традиційними НСПЗП, при лікуванні остеоартриту засвідчили два широкомасштабні клінічні дослідження, в які загалом включили 17 979 пацієнтів, а також дослідження з лікування окремих типів остеоартриту, насамперед кульшового і колінного суглобів. У нашому дослідженні оцінювали ефективність короткого курсу лікування мелоксикамом у дозі 7,5 мг при загостреннях остеоартриту поперекового відділу хребта, які супроводжуються болем. Досі не було досліджень ефективності мелоксикаму при цій специфічній формі остеоартриту. Ефективність порівнювали із застосуванням диклофенаку в дозі 100 мг у формі зі сповільненим вивільненням засобу. Попередні дослідження засвідчили, що ця доза диклофенаку за ефективністю еквівалентна 7,5 мг мелоксикаму.

Добір пацієнтів і методи. У подвійно-сліпому рандомізованому дослідженні брали участь 10 центрів Бельгії, Франції й Італії. Вилучали пацієнтів (середній вік 58 років), які мали рентгенологічно підтверджений діагноз остеоартриту поперекового відділу хребта. Критеріями для включення в дослідження були

¹ Мелоксикам зареєстровано в Україні під торговою назвою Моваліс®

принаймні середньої інтенсивності біль при рухах (оцінений як > 40 мм на візуальній аналоговій шкалі (ВАШ), де 0 мм — біль відсутній, а 100 мм — нестерпний біль), наявність болю упродовж більшості днів за останні 7 тижнів, а також потреба (на думку дослідника) в призначенні знеболюючих і/або протизапальних засобів. При аналізі рентгенограми дегенерацію міжхребцевих дисків оцінювали окремо для кожного рівня (від L1-L2 до L5-S1) за шкалою від 0 до 4 (де 0 — нормальна товщина диска і відсутність остеофітів, а 4 — великі остеофіти, суттєве звуження міжхребцевого простору і склероз хребця і зв'язок). У дослідження включали пацієнтів, які мали принаймні дегенерацію 1 ступеня на двох рівнях або 2–4 ступенів на одному рівні.

Критеріями для виключення були симптоми грижі міжхребцевого диска з компресією нерва, травми поперекового відділу хребта в минулому й операції на цій ділянці, важкі захворювання серцево-судинної, кровотворної та ендокринної систем, печінки, нирок, злоскісні пухлини і психічні розлади, а також виразкова хвороба упродовж останніх 6 міс., НСПЗП-індукована астма і гіперчутливість до НСПЗП. У дослідження не включали пацієнтів, які з приводу цього загострення остеоартриту приймали міорелаксанти або фізіотерапію, тих, хто в минулому або тепер отримував кортикостероїди або парацетамол у дозі понад 4 г/день, вагітних жінок або тих, які годують грудьми, а також жінок дітородного віку, які під час лікування не запобігали вагітності. Хворих, які вже приймали НСПЗП з приводу цього загострення остеоартриту, включали в дослідження лише після достатнього вичікування (7 днів після останнього прийому піроксикаму, теноксикаму і суліндаку, 3 дні — для інших НСПЗП).

Осіб, які відповідали усім критеріям, рандомізували для прийому 7,5 мг мелоксикаму 1 раз у день або 100 мг диклофенаку у формі зі сповільненим вивільненням засобу. Оцінку стану пацієнта здійснювали на 3-й, 7-й і 14-й дні лікування. Первинним критерієм оцінки ефективності була зміна в інтенсивності болю при рухах у поперековому відділі хребта на 3-й день. Пацієнт повинен був оцінити свій біль при рухах за останні 24 години, його відповідь оцінювали за шкалою ВАШ.

Загалом оцінювали 11 вторинних критеріїв ефективності лікування. Динаміку болю у спокої та при рухах пацієнт оцінював за шкалою ВАШ на 3, 7 і 14 дні лікування. Згинання в поперековому відділі хребта оцінювали за відстанню від кінчиків пальців пацієнта до підлоги тоді, коли він максимально нахилився вперед. Для оцінки бокового згинання пацієнта просили стати струнко і випростати руки вздовж ніг, при цьому фіксували положення середнього пальця. Після цього пацієнта просили нахилитися почергово в обидва боки і фіксували зміну положення пальців. Для оцінки сагітальної рухомості застосовували тест Schober-MacRae. Глобальну оцінку стану остеоартриту пацієнт робив за чотирибальною шкалою (1 — добре, 2 — задовільно, 3 — незадовільно, 4 — погано).

Пацієнт повинен був відповісти на питальник Roland-Morris для оцінки порушення працездатності, який складався з 24 пунктів, на початку лікування і на 14-й день. Тих пацієнтів, які наприкінці лікування набрали ≤ 14 балів, вважали такими, що піддалися лікуванню. Глобальну ефективність пацієнт і дослідник оцінювали за вищенаведеною чотирибальною шкалою. Розраховували також частоту передчасного припинення лікування через його недостатню ефективність. Критерії, які застосовували для оцінки ефективності лікування, широко розповсюджені в дослідженнях уражень суглобів. Рідше застосовують тест Schober-MacRae і питальник Roland-Morris, але попередні дослідження засвідчили їх цінність.

Під час кожного візиту фіксували появу побічних ефектів і припинення лікування через їх виникнення. Ці ефекти оцінювали як помірні, середньої важкості чи важкі. Загрозливими наслідками вважали смерть, вроджені вади, рак і передозування. Як і при оцінці ефективності, загальну переносимість і пацієнт, і дослідник

оцінювали за чотирибальною шкалою. Лабораторні дослідження (загальний і біохімічний аналіз крові, аналіз сечі) робили на початку і в кінці лікування.

Результати

Пацієнти. Загалом у процес рандомізації було включено 229 пацієнтів, 117 із яких отримували мелоксикам, а 112 — диклофенак. Обидві групи були подібні за демографічними характеристиками (табл. 1). Загалом популяція пацієнтів була типовою для остеоартриту поперекового відділу хребта, який трапляється переважно в людей похилого віку, частіше в жінок.

Таблиця 1.
Демографічна характеристика хворих

	Лікування	
	Мелоксикам 7,5 мг (n = 117)	Диклофенак 100 мг із сповільненим вивільненням (n = 112)
Жінок	101 (86,3%)	88 (78,6%)
Чоловіків	16 (13,7%)	24 (21,4%)
Вік хворих, років (m ± s)		
Жінок	58,2 ± 10,8	60,7 ± 9,1
Чоловіків	58,7 ± 12,6	55,1 ± 12,4
Тривалість захворювання	9,2 ± 8,2	10,1 ± 10,2

Сім хворих (6%) з групи, яка отримувала мелоксикам, і 12 (10,7%) із групи, яка отримувала диклофенак, передчасно припинили лікування, головним чином через побічні ефекти (5 хворих з групи мелоксикаму і 10 — із групи диклофенаку), у жодному випадку недостатня ефективність не була причиною припинення лікування.

Ефективність. В обох групах на 3-й день лікування відзначали суттєве ($p < 0,05$) зменшення болю при рухах² у поперековому відділі хребта (табл. 2). Пізніше (на 7 і 14 дні) інтенсивність болю прогресивно зменшувалась, порівняно з 3-м днем лікування; суттєвих відмінностей між обома групами відзначено не було.

Таблиця 2.
Біль при рухах у поперековому відділі хребта
(оцінювали за 100 мм шкалою ВАШ)

	Лікування	
	Мелоксикам 7,5 мг (n = 117)	Диклофенак 100 мг із сповільненим вивільненням (n = 112)
Вихідний рівень	65 ± 16	63 ± 16
Третій день	50 ± 22	46 ± 23
Зміна відносно вихідного рівня	-15 ± 18*	-17 ± 21*

* Зміна порівняно з вихідним рівнем достовірна ($p < 0,05$).

² Параметри подано як $m \pm \sigma$ (середнє арифметичне ± середнє квадратичне відхилення)

Аналіз вторинних критеріїв ефективності теж засвідчив суттєве ($p < 0,05$) поліпшення у пацієнтів обох груп: зменшення болю у стані спокою, збільшення обсягу рухів у поперековому відділі хребта на 3, 7 і 14 дні. Суттєвих відмінностей щодо цього поліпшення між обома групами виявлено не було (табл. 3). Загальна оцінка пацієнтом свого стану (остеоартриту) виявила суттєве поліпшення порівняно з вихідним рівнем в обох групах без суттєвих відмінностей між ними: $- 1,28 \pm 0,95$ балів у групі мелоксикаму і $- 1,21 \pm 0,93$ у групі диклофенаку.

Таблиця 3.
Вторинні критерії ефективності:
середні зміни від вихідного рівня до останнього візиту

	Лікування	
	Мелоксикам 7,5 мг (n = 117)	Диклофенак 100 мг із сповільненим вивільненням (n = 112)
Біль при рухах (мм)	- 35 ± 25*	- 33 ± 24*
Біль у стані спокою (мм)	- 28 ± 24*	- 28 ± 23*
Згинання поперекового відділу хребта (см)	- 2,5* ± 6,3*	- 3,1 ± 8,3*
Бокова рухомість поперекового відділу (см) вправо	1,6 ± 3,7*	1,7 ± 3,9*
Бокова рухомість поперекового відділу (см) вліво	1,5 ± 2,6*	1,9 ± 3,5*
Сагітальна рухомість поперекового відділу (см) (тест Schober)	0,9 ± 1,8*	0,7 ± 1,9*

* Зміна порівняно з вихідним рівнем достовірна ($p < 0,05$).

Середній бал за питальником Roland-Morris на початку дослідження був $12,7 \pm 5,1$ у групі мелоксикаму і $12,8 \pm 4,7$ у групі диклофенаку, після 14 днів лікування він зменшився відповідно до $7,6 \pm 6,3$ та $7,3 \pm 6,0$. Докладніший аналіз з'ясував, що 82% пацієнтів, які отримували мелоксикам, і 80% хворих, які приймали диклофенак, можна зарахувати до тих, хто піддався лікуванню. На час останнього візиту суттєве поліпшення загалом відзначили як пацієнти (на $1,9 \pm 0,92$ бали у групі мелоксикаму і на $1,86 \pm 0,99$ у групі диклофенаку), так і дослідники (відповідно на $1,85 \pm 0,92$ і $1,83 \pm 0,97$ бали). Знову ж таки, ці показники в обох групах не мали суттєвих відмінностей. Жоден пацієнт у групі мелоксикаму і диклофенаку не припинив лікування внаслідок неефективності препарату.

Переносимість. Двадцять сім (23%) пацієнтів, які приймали мелоксикам, і 33 (29%), лікованих диклофенаком, мали принаймні один несприятливий ефект протягом періоду лікування. В обох групах найчастіше траплялися побічні явища з боку шлунково-кишкового каналу. З цього погляду мелоксикам виявив перевагу над диклофенаком: лише 12,8% пацієнтів, лікованих ним, мали такі явища, тоді як у групі диклофенаку цей показник сягав 17,8%, хоча ця відмінність не була статистично значущою. Здебільшого шлунково-кишкові побічні ефекти були помірно вираженими, важкі явища були лише в одного пацієнта, який отримував

мелоксикам, і в трьох, які отримували диклофенак. Побічні явища спричинили відмову від лікування у 4% хворих, лікованих мелоксикамом, і 9% — лікованих диклофенаком. У двох пацієнтів виникли загрозливі явища під час лікування: в одного хворого, який приймав мелоксикам, були нудота і блювання, і в одного хворого, лікованого диклофенаком, — біль у животі й аденокарцинома.

Загальна переносимість мелоксикаму була суттєво ліпшою, ніж диклофенаку як за оцінкою дослідників (середній рейтинг $1,16 \pm 0,43$ проти $1,41 \pm 0,88$, $p = 0,0072$), так і пацієнтів ($1,2 \pm 0,53$ проти $1,39 \pm 0,88$, $p = 0,049$). У групі мелоксикаму більше дослідників і пацієнтів оцінили переносимість як добру, порівняно з групою диклофенаку. Лабораторні дослідження не виявили клінічно значущих порушень в обох групах хворих.

Обговорення. Таким чином, мелоксикам у дозі 7,5 мг і диклофенак у дозі 100 мг із сповільненим вивільненням засобу один раз у день були однаково ефективні за всіма критеріями при лікуванні остеоартриту поперекового відділу хребта. Швидке і стійке полегшення болю забезпечувало добрий комплаєнс і запобігало відмовам пацієнтів від цього лікування у пошуках іншого, ефективнішого методу.

Проте це дослідження засвідчило, що мелоксикам переносили суттєво ліпше, ніж диклофенак, за оцінкою як дослідників, так і самих пацієнтів. При його застосуванні спостерігали менше побічних явищ у цілому і з боку шлунково-кишкового каналу зокрема. Менше було також випадків передчасного припинення лікування. Саме такі випадки відмов від лікування обтяжливі для системи охорони здоров'я і супроводжуються значними витратами (повторні візити, підбір інших засобів тощо).

Хоча двотижнева тривалість дослідження недостатня для виявлення відмінностей у частоті побічних ефектів, однак його результати подібні до даних широкомасштабного чотиритижневого дослідження (MELISSA), яке засвідчило суттєво ($p < 0,001$) меншу частоту побічних ефектів загалом і з боку травного каналу зокрема при прийомі мелоксикаму порівняно з диклофенаком (відповідно 27% і 13% проти 32% і 19%). Загальний аналіз клінічних трайлів при різній патології засвідчив ліпшу переносимість мелоксикаму з боку шлунково-кишкового каналу, ніж стандартних препаратів порівняння (диклофенаку, піроксикаму і напроксену).

У багатьох випадках при остеоартриті призначення НСПЗП не має альтернативи, проте через побічні ефекти їх треба обережно призначати людям похилого віку з підвищеним ризиком. Лікування повинно здійснюватися короткими курсами із застосуванням мінімальних ефективних доз засобів, для яких доведено мінімальну токсичність. Хоча мелоксикам засвідчив свою ліпшу переносимість з боку шлунково-кишкового каналу при однаковій з іншими НСПЗП ефективності, проте і при його застосуванні треба дотримуватися усіх запобіжних рекомендацій.

Мелоксикам у дозі 7,5 мг 1 раз у день засвідчив таку ж ефективність при лікуванні остеоартриту поперекового відділу хребта, як і 100 мг диклофенаку у формі із сповільненим вивільненням засобу. Проте упродовж двотижневого курсу лікування його переносили суттєво ліпше, що мало наслідком меншу частоту відмов від лікування – курс закінчили 94,1% хворих проти 89,3% хворих з групи диклофенаку.

Підготував Ігор Тумак