

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ГЕЛЮ ПІРОКСИКАМУ: ВІДКРИТЕ ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ З ГЕЛЕМ ДИКЛОФЕНАКУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ М'ЯЗОВО-СКЕЛЕТНИХ УРАЖЕНЬ Скорочений виклад

M. P. Kroll, R. L. Wiseman, M. Guttadauria
Clinical Therapeutics 1989; Vol. 11(3): 382-391

Численні дослідження засвідчують, що піроксикам є високоефективним нестероїдним протизапальним препаратом (НСПЗП) для лікування гострих станів, при яких уражуються м'які тканини, такі як сухожилля, синовіальні сумки і м'язи. Раніше його випускали для орального, ректального і парентерального застосування. Нині став доступним 0,5% гель піроксикаму для місцевого застосування, як один зі зручних варіантів альтернативної терапії. Він особливо доцільний для лікування м'язово-скелетного болю і запалення, що локалізуються в чітко визначених ділянках поблизу поверхні тіла. Імовірність виникнення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового каналу та інших побічних ефектів, що, як звичайно, асоціюються із системною терапією НСПЗП, при місцевому застосуванні цих препаратів незначна, оскільки в кровообіг потрапляє тільки незначна їх кількість.

Проведені раніше доклінічні і клінічні дослідження засвідчили ефективність і добру переносимість 0,5% гелю піроксикаму. Протизапальну активність препарату було чітко продемонстровано на стандартних тваринних моделях болю і запалення. Піроксикам рівномірно всмоктується через шкіру і діє переважно в місці нанесення. Фармакокінетичні дані свідчать, що концентрація піроксикаму в плазмі при місцевому застосуванні становить приблизно 5% від концентрації, що досягається при оральному застосуванні препарату, і вивчення розподілу гелю після однієї дози засвідчило, що концентрації піроксикаму в тканинах, розміщених під місцем нанесення, були вищими, ніж у плазмі. У подвійно-сліпих дослідженнях при гострих станах піроксикам був ефективнішим, ніж плацебо, ліпше переносився і виявив, як мінімум, таку ж ефективність, як і 1% гель індометацину.

У відкритому паралельному багатоцентровому дослідженні ми порівнювали ефективність і переносимість гелю піроксикаму (0,5% за вагою) з іншим місцевим препаратом із групи НСПЗП Voltaren Emulgel® (1,16% диклофенаку за вагою) при лікуванні чітко визначених розтягнень і тендинітів у ділянці гомілковостопного суглоба, плеча і ліктя. У дослідженні брали участь 173 пацієнти з 9 центрів у Німеччині і Швейцарії.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ

У дослідження включали амбулаторних пацієнтів обох статей з гострими симптомами локалізованого болю, чутливості й обмеження рухів унаслідок роз-

тягнення зв'язок гомілково-стопного суглоба, верхнього ключичного суглоба, надостного тендиніту, запалення ахіллового сухожилля чи епикондиліту. З метою стандартизації діагнозів лікарі забезпечувалися докладними критеріями кожного виду уражень. Усі досліджувані м'язово-скелетні розлади повинні були бути односторонніми і час між виникненням ураження і початком терапії не повинен був перевищувати 5 днів для розтягнень і 12 днів для тендинітів.

У дослідження не включали пацієнтів з важкою супутньою патологією, хворобами суглобів чи з ураженнями м'язових тканин, у зоні яких мав би наноситися гель, у т. ч. шкірними захворюваннями. Виключали також хворих з розладами, що вимагали госпіталізації, хірургічного втручання чи іммобілізації, пацієнтів з рецидивуючими ураженнями, з приводу яких призначали лікування протягом 6 місяців перед зазначеним дослідженням, вагітних і жінок, які годували грудьми, а також осіб з гіперчутливістю до піроксикаму, диклофенаку чи інших НСПЗП. Пацієнтам забороняли приймати антикоагулянти чи препарати літію.

З метою визначення придатності для участі в дослідженнях виконували повне фізикальне обстеження пацієнтів. Хворим рандомізовано призначали терапію гелями піроксикаму (84 пацієнти) чи диклофенаку (89 пацієнтів). Під час дослідження забороняли приймати інші анальгетики чи протизапальні препарати, інтервал між припиненням прийому інших НСПЗП і початком застосування досліджуваних препаратів повинен був становити не менше 3-х днів.

Лікування полягало в нанесенні гелю на уражену поверхню (вичавленого з тюбика у вигляді смужки) 4 рази на добу з втиранням у шкіру всього препарату. Доза піроксикаму становила 1 г (чи 3 см) гелю (що відповідає 5 мг піроксикаму) 4 рази на день; доза диклофенаку — 2–4 г (чи 5–10 см) гелю (20–40 мг диклофенаку) 4 рази на день.

Лікування починали після закінчення вихідної оцінки. Тривалість терапії повинна була становити 14 днів; однак лікування могло припинитися раніше, якщо симптоми оцінювалися як незначні чи взагалі не спостерігалось полегшення болю. Воно могло також перериватися внаслідок побічних реакцій чи на вимогу пацієнта. У той же час тривалість терапії могла перевищувати 14 днів, якщо цього вимагала клінічна ситуація. Дозу піроксикаму не дозволяли коректувати. Допускалося застосування засобів допоміжної терапії, таких як корсети, бандажі чи милиці, що було спеціально обумовлено для кожного виду ураження.

Симптоми оцінювали на початковому етапі (1 візит) і під час наступних досліджень через 3 (2-й візит), 7 (3-й візит) і 14 днів (4-й візит) терапії. Ґрунтуючись на своїх відчуттях протягом попередніх 24-х годин, пацієнти оцінювали рівень болю при русі ураженого суглоба за допомогою візуальної аналогової шкали, починаючи з 1 бала (відсутність болю) до 21 бала (нестерпний біль). Своєю чергою, лікарі визначали чутливість шляхом пальпації ураженої ділянки (0 — відсутність болючості, 1 — дуже незначна, 2 — виражена, 3 — болючість із здриганням, 4 — здригання з відсмикуванням) і обмеження активного руху суглоба (порівнюючи з неушкодженим боком) у відсотках (0% — нормальні рухи в суглобі, 100% — повна нерухомість). Лікарі відзначали також кількість днів, необхідних пацієнту для відновлення специфічної фізичної активності, тобто рутинного завдання, яке щодня виконував пацієнт і яке він був більше не в змозі виконувати внаслідок ураження. При кожному візиті пацієнтів відзначалися також усі побічні ефекти з урахуванням важкості, тривалості і зв'язку з досліджуваними препаратами. Після закінчення 14-ти днів чи після припинення терапії пацієнти і лікарі окремо оцінювали загальну ефективність і переносимість препаратів як відмінну, добру, задовільну чи погану.

РЕЗУЛЬТАТИ

Частота розтягнень і тендинітів була майже однаковою, найрозповсюдженішим ураженням було розтягнення зв'язок гомілково-стопного суглоба. При розгляді всіх уражень середній час існування ураження до початку терапії становив 4 доби для групи піроксикаму і 3 доби для групи диклофенаку.

Таблиця 1.
Характеристика пацієнтів

Характеристика пацієнтів	Піроксикам (n=84)	Диклофенак (n=89)
Чоловіки/жінки	52/32	59/30
Вік (років), M ± m (діапазон)	37 ± 1,6 (17–80)	34 ± 1,5 (14–68)
Діагноз (кількість пацієнтів)		
Розтягнення	43 (51%)	50 (56%)
Тендиніти	41 (49%)	39 (44%)
Тривалість існування ураження, діб (M ± m)		
Розтягнення	2,5 ± 0,23	2,5 ± 0,13
Тендиніти	5,2 ± 0,57	4,4 ± 0,46

Ефективність

Із 173 пацієнтів, що приймали досліджувані препарати, 14 (по 7 з кожної групи) було виключено з аналізу ефективності з таких причин:

- ◆ невідповідність вимогам мінімального віку для участі в дослідженні (15 років);
- ◆ занадто тривалий період існування ураження до початку терапії;
- ◆ одночасний прийом інших анальгетиків, що впливає на оцінку ефективності;
- ◆ передчасне припинення терапії, унаслідок чого не було отримано даних у динаміці.

В остаточному підсумку ефективність оцінювали в 159 пацієнтів (77 із групи піроксикаму, 82 — диклофенаку), що приймали піроксикам у середньому 13 днів і диклофенак — 14. Розходження в середній тривалості терапії між групами зумовлювалося більшою кількістю пацієнтів із групи піроксикаму (20% проти 11% із групи диклофенаку), що передчасно припинили лікування у зв'язку зі зникненням симптомів, однак це розходження на користь піроксикаму не було статистично значущим. На початку терапії близько 53% пацієнтів у кожній групі застосовували деякі засоби допоміжної чи реабілітаційної терапії, однак між групами не спостерігалось ніяких розходжень, що стосувалися характеру і частоти їхнього застосування.

У таблиці 2 представлено середній відсоток обмеження рухів суглобів і зміни від вихідного рівня протягом 14-ти днів лікування. У досліджуваних пацієнтів відзначали значне зниження обмеження через 3, 7 і 14 днів терапії. Не було виявлено статистично значущої різниці між пацієнтами обох груп.

Таблиця 2.
Обмеження активних рухів суглобів

Візит	Піроксикам			Диклофенак		
	Пацієнтів	% (M ± m)	Зменшення порівняно з початковою оцінкою (M ± m)	Пацієнтів	% (M ± m)	Зменшення порівняно з початковою оцінкою (M ± m)
Початкова оцінка	77	50,0 ± 2,77	—	82	50,9 ± 2,92	—
2	73	34,2 ± 2,26	15,4 ± 2,27	80	37,8 ± 2,63	13,1 ± 1,72
3	74	18,9 ± 2,44	30,7 ± 2,87	78	24,0 ± 2,43	26,6 ± 2,43
4	55	15,0 ± 2,39	35,9 ± 3,48	64	9,8 ± 1,81	39,1 ± 3,14

Таблиця 3.
Здатність пацієнтів до поновлення порушеної активності

	Пацієнтів (%)	
	Піроксикам	Диклофенак
Пацієнти, здатні відновити активну діяльність під час лікування		
Через 3–5 днів	8 (10,4)	10 (12,2)
Через 6–10 днів	24 (31,2)	23 (28,0)
Через 11–16 днів	11 (14,3)	15 (18,3)
Пацієнти, не здатні до поновлення активної діяльності протягом 16 днів терапії	34 (44,1)	34 (41,5)
Усього	77	82

В обох групах середня оцінка інтенсивності болю при русі суглобів (за візуальною шкалою) знизилася на 34% під час 2-го візиту ($p < 0,001$), на 57% під час 3-го ($p < 0,001$) і приблизно на 69% при 4-му візиті ($p < 0,001$); не було відзначено статистично значущої різниці між групами піроксикаму і диклофенаку щодо зниження інтенсивності болю. Схожі результати отримані і при оцінці чутливості; у кожній групі було наявне значне поліпшення, однак також не відзначали розходжень між групами. Не спостерігали їх і щодо здатності до поновлення нормальної фізичної активності (табл. 3). Серед пацієнтів, що змогли відновити свою активність протягом періоду терапії, середній час повернення до нормальної активності становив 9 днів для пацієнтів обох груп.

Наприкінці лікування лікарі оцінили загальну відповідь на терапію як добру чи відмінну в 77% пацієнтів, що одержували піроксикам, і в 72%, що отримували диклофенак. Відповідні показники при оцінці пацієнтами склали 82% і 76%. Грун-

туючись на всіх категоріях глобальної оцінки, не було відзначено статистично значущої різниці між пацієнтами обох груп.

Не виявлено помітних розходжень щодо ефективності терапії між гелями піроксикаму і диклофенаку, коли об'єднували дані про розтягнення і тендиніти, а також коли проводили окремий аналіз цих діагностичних категорій. Те ж саме можна сказати і для кожної з двох країн, що брали участь у дослідженні.

Ефективність гелів піроксикаму і диклофенаку стосовно зменшення болю, чутливості й обмеження рухів була підтверджена шляхом порівняння оцінок симптомів під час останнього візиту наприкінці терапії (коли б це не мало місце) з їхніми оцінками на початку терапії. Цей аналіз дозволив обійти той факт, що деякі пацієнти вибували з дослідження в різний час і з різних причин і, отже, не при всіх запланованих візитах було отримано дані. Наприкінці терапії не було встановлено розходжень ефективності обох препаратів стосовно будь-якого симптому.

Переносимість

Шість пацієнтів (7%), що отримували піроксикам, і 3 (3%), що отримували диклофенак, мали пов'язані з препаратами побічні ефекти легкої чи середньої важкості. Найчастіше відзначалися шкірні реакції на місці нанесення гелю (таблиця 4). Не спостерігалось жодних реакцій з боку шлунково-кишкового каналу. Не відзначалось також статистично значущих відмінностей між піроксикамом і диклофенаком у профілі побічних ефектів. Частота припинення пацієнтами участі в дослідженні через побічні ефекти була схожою; симптомами, що призводили до відмови, були нервозність і зміна забарвлення шкіри при застосуванні піроксикаму і сверблячка при застосуванні диклофенаку.

Таблиця 4.
Частота виникнення побічних ефектів

	Кількість пацієнтів (%)	
	Піроксикам	Диклофенак
Система тіла		
Шкіра (локальна)	4 (4,8)	3 (3,4)
Центральна нервова система	2 (2,4)	0
Пацієнти як мінімум з одним побічним ефектом	6 (7,1)	3 (3,4)
Пацієнти, що припинили лікування унаслідок виникнення побічних ефектів	2 (2,4)	1 (1,1)

ВИСНОВКИ

Описане дослідження підтверджує результати попередніх досліджень, у яких було продемонстровано ефективність і добру переносимість гелю піроксикаму при лікуванні гострих м'язово-скелетних розладів. Отримані результати дають підставу зробити висновок, що 0,5% гель піроксикаму і 1,16% гель диклофенаку мають однакову ефективність і однакову переносимість при лікуванні гострих розтягнень і тендинітів.