

Ефективність лікування нестероїдними протизапальними препаратами у пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба

Остеоартроз (ОА) – група ревматичних захворювань різної етіології з подібними біологічними, морфологічними та клінічними проявами й наслідками, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба. На ОА страждають більш ніж 10% населення віком від 65 років. Для лікування симптомів ОА та поліпшення функціонування пацієнтів часто потрібне застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Проте через токсичність цих засобів важливо усвідомлювати, якими є реальні переваги їхнього призначення хворим групи підвищеного ризику, наприклад з ОА колінного суглоба. До вашої уваги представлено огляд результатів дослідження G. La Montagna et al., опублікованих у виданні Clinical and Experimental Rheumatology (1998; 16: 49–54). Метою авторів було визначити вплив двох стратегій лікування – фармакотерапії піроксикам-β-циклодекстрином (PBCD) та диклофенаком (DCL) із пролонгованим вивільненням протягом шести місяців – на якість життя пацієнтів із гонартрозом.

ОА є найпоширенішим захворюванням суглобів та однією з основних причин проведення консультацій із сімейним лікарем (Cunningham, Kelsey, 1984). До того ж ОА досить часто призводить до інвалідизації; 20,4% хворих зрештою потребують проведення артропластики. Ознаки та симптоми ОА колінного суглоба можуть спостерігатися у більш ніж 12% дорослих пацієнтів (Tennant et al., 1995; Bradley et al., 1991).

Первинна мета 24-тижневого дослідження G. La Montagna et al. (1998) полягала у порівнянні ефективності двох НПЗП – PBCD та DCL, а також впливу лікування на повсякденну активність осіб з ОА колінного суглоба. Оцінку проводили за допомогою стенфордського опитувальника щодо стану здоров'я (HAQ) та індекса функціональної активності пацієнта (PAS) (Ranza et al., 1993; Salaffi et al., 1991). Прояви депресії, тривоги й болю аналізували за шкалою оцінки аномальних мимовільних рухів (AIMS), візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), індексом тяжкості болю (PPI) (Kavalier, 1991). Окрім того, дослідники мали на меті визначити частку пацієнтів, які можуть регулярно отримувати терапію НПЗП, та те, чи варто рекомендувати її особам із симптоматичним ОА.

Матеріали та методи дослідження Когорта пацієнтів

Багатоцентрове проспективне рандомізоване контрольоване випробування GOAL (Gonarthrosis and quality of life) було проведене із залученням семи італійських ревматологічних центрів відповідно до стандартів належної клінічної практики. Всі пацієнти дали усвідомлену згоду на участь у дослідженні. Загалом під спостереженням перебували 107 осіб (77 жінок та 30 чоловіків), які страждали на ОА колінного суглоба, діагностований на підставі критеріїв класифікації ОА Американської колегії ревматологів (ACR) (Altman, 1986).

Основними критеріями включення пацієнтів були:

- вік 50–75 років;
- щоденний біль протягом принаймні одного місяця;
- ранкова скутість суглоба впродовж більш ніж 30 хв;
- рентгенологічні дані щодо звуження суглобової щілини та наявності остеофітів щонайменше в одному колінному суглобі.

Оцінку за шкалою Келлгрена – Лоуренса найбільш болючого суглоба у всіх пацієнтів виконував незалежний рентгенолог, якому не було відомо про діагноз пацієнта (Kellgren, Lawrence, 1957). Особи з позитивним результатом тесту на ревматоїдний фактор, антиядерні антитіла, з високим вмістом сечової кислоти чи подагрою, або з даними щодо наявності антитіл до вірусу гепатиту С / гепатиту В в анамнезі не змогли взяти участь у дослідженні. Також були виключені пацієнти, які отримували внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів за тримісячний період, що передував випробуванню. Іншими критеріями виключення були: клінічно значуще гематологічне захворювання, ураження нирок чи печінки; цукровий діабет, застійна серцева недостатність, інфекція або серйозні операції протягом попереднього місяця; ознаки шлунково-кишкової кровотечі чи виразкової хвороби впродовж минулого року; використання антацидних препаратів при симптомах виразкової хвороби за попередні шість місяців; будь-який стан, здатний впливати на абсорбцію ліків. Застосування внутрішньосуглобових ін'єкцій під час випробування не допускалося.

Дизайн дослідження

Після двотижневого періоду «вимивання» пацієнтів рандомізували у групи лікування PBCD у дозі 20 мг (n=52) або DCL із повільним вивільненням по 100 мг (n=55). Дослідники аналізували біохімічні показники, результати аналізу крові та сечі; проводили також дослідження калу на приховану кров перед початком лікування, через 10 днів, 1, 3 та 6 місяців терапії. На додаток, при ініціюванні терапії та через 1, 3 й 6 місяців оцінювали клінічний стан пацієнтів. Також стан хворих аналізували за опитувальником HAQ, шкалами AIMS та ВАШ, визначали показники PAS та PPI.

Усі побічні явища, незалежно від того, чи вони були зафіксовані дослідником, чи про них повідомляли хворі, реєстрували у спеціальному щоденнику. Крім того, зазначали тяжкість небажаних подій та їхню можливу кореляцію з лікуванням.

Статистичний аналіз

Усіх пацієнтів, стан яких було оцінено хоча б один раз (на 10-й день), було включено до аналізу згідно з призначенням лікуванням. Останню оцінку використовували для змінних показників ефективності та побічних ефектів, що могли проявитися з часом. Зіставність груп лікування на початковому етапі оцінювали за допомогою непарного t-критерію для безперервних змінних та критерію χ-квадрат – для дихотомічних (Salaffi et al., 1991). Однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) і тест Даннета слугували для порівняння результатів лікування, виміряних через 3 та 6 місяців, з вихідними значеннями. Дані, отримані шляхом коваріаційного аналізу, вважалися залежними змінними. Парний t-критерій Ст'юдента був застосований для аналізу біохімічних параметрів та результатів аналізу крові й сечі; критерій χ-квадрат – для порівняння частоти розвитку небажаних явищ.

Результати дослідження

Характеристики пацієнтів та оцінка ефективності лікування

На початок дослідження учасники обох груп лікування були порівнянними за віком, масою тіла, тривалістю ОА та показниками за шкалою Келлгрена – Лоуренса, але відрізнялися за співвідношенням статей (p<0,05) та зростом (p<0,01). Однак вплив нерівного розподілу статей на статистичний аналіз безпеки НПЗП вважається незначним (Willett et al., 1994).

В одного пацієнта у групі PBCD та двох у групі DCL результати тесту на ревматоїдний фактор були позитивними, але жоден із них не відповідав критеріям ревматоїдного артриту, тому вони були включені у дослідження. Тривалість симптомів, ступінь ОА колінного суглоба, дані біохімічних обстежень, аналізів крові та сечі, швидкість осідання еритроцитів та показники виразності болю були подібними в обох групах.

Клінічну ефективність лікування оцінювали відповідно до змін показників за використовуваними шкалами (рисунки). Так, було виявлене прогресивне поліпшення щоденної активності за HAQ, яке було суттєвим на 3-му й 6-му місяцях серед пацієнтів, які застосовували PBCD, та на 6-му місяці – у групі DCL та. Аналіз за шкалою PAS продемонстрував статистично значуще підвищення показників на 3-му та 6-му місяцях в обох групах, що вказувало на покращення функціонального статусу хворих. При оцінці мимовільних рухів на 24-му тижні за шкалою AIMS також мало місце значне поліпшення стану хворих у двох

Довідка «ЗУ»

В Україні комплекс піроксикаму з β-циклодекстрином (PBCD) представлений препаратом **Брексін** компанії Amara Pharma. Згідно з даними досліджень та метааналізів, Брексін має зіставну або вищу ефективність, ніж інші НПЗП при різних клінічних станах та хороший профіль безпеки щодо розвитку СС-ускладнень. Окрім того, завдяки інноваційній технології молекулярної інкапсуляції «хазяїн – гість», Брексін швидко абсорбується із ШКТ у кров, що свідчить про скорочення часу контакту зі слизовою шлунка та швидший початок знеболювальної активності. Таким чином, Брексін – це НПЗП для ефективного лікування запальних і дегенеративно-дистрофічних захворювань, в якому потужна протизапальна та виразна знеболювальна дія поєднані з покращеним профілем безпеки.

групах терапії. Крім того, спостерігалось зниження показників за ВАШ та PPI порівняно з базовими на 3-му та 6-му місяцях, що підтвердило ефективність лікування PBCD і DCL.

Побічні явища та профіль безпеки препаратів

Загальна частота розвитку побічних явищ, кількість пацієнтів, які достроково завершили лікування через несприятливі події, супутніх захворювань або гострих рецидивів були зіставними в обох групах. Через 10 днів терапії в одного хворого із групи PBCD та двох із групи DCL було отримано позитивний результат аналізу на приховану кров у калі, що не підтвердився у наступні періоди спостереження.

Аналіз стану пацієнтів через певний проміжок часу показав, що обидва препарати добре переносилися. Параметри аналізу крові та сечі, показники функції печінки й нирок лишалися незмінними в різні моменти часу.

Продовження лікування

Суттєвої різниці щодо кількості хворих, які продовжували лікування, в обох групах не було. При застосуванні PBCD та DCL відмовилися продовжувати дослідження через несприятливі події 5 і 9 пацієнтів відповідно, через супутні захворювання – 2 й 1 відповідно. Вісім пацієнтів, які використовували PBCD, та сім – DCL, достроково завершили дослідження, оскільки не дотримувалися жорсткого графіку клінічних та лабораторних оцінок упродовж першого місяця. Дев'ятеро учасників порушили протокол – приймали заборонені препарати (3 – інгальційні кортикостероїди, 1 – пероральний кортикостероїд, 5 – перейшли на інші НПЗП).

Обговорення

На думку авторів, ОА лишається складним захворюванням з точки зору його фізіопатології, а також визначення можливих різновидів хвороби та оптимального клінічного підходу. Природний перебіг цього хронічного розладу з повільним прогресуванням недостатньо вивчений (Dieppe, Cushnaghan, 1992). Зважаючи на гіпотезу про те, що ОА є тривалим хронічним запальним захворюванням, будь-яке лікування має тривати вельми значущий період часу, щоб забезпечити зменшення запального процесу (Dean et al., 1989).

Первинний результат випробування полягав у тому, що найвищого ступеня полегшення болю та поліпшення функцій було досягнуто за перші три місяці в обох групах. Дослідники встановили, що тримісячного терміну лікування PBCD та DCL достатньо для отримання оптимального результату (Ward et al., 1995). Вони дійшли висновку, що курс лікування НПЗП не повинен перевищувати три місяці. Адже після цього періоду будь-яке подальше поліпшення буде малозначущим в клінічному аспекті як щодо зменшення болю, так і розширення функціональних можливостей.

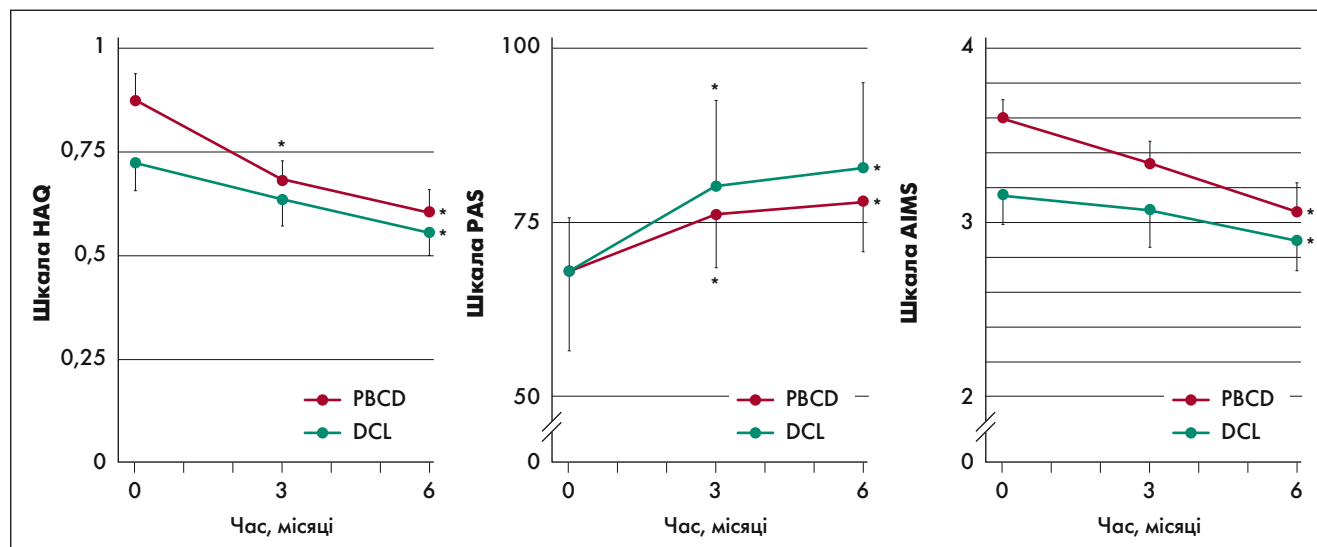
Другим важливим наслідком дослідження було те, що загалом 60% пацієнтів отримували безперервне лікування від самого початку впродовж шести місяців. Як показали P. Dieppe et al. (1993), перші шість місяців відіграють вирішальну роль для визначення показника загальної виживаності під час лікування. Щодо безпеки терапії, відсоток побічних реакцій при застосуванні обох препаратів був очікувано незначним. Загалом у досліджуваній популяції дострокове завершення терапії переважно було пов'язане із шлунково-кишковими розладами, які є частими при застосуванні НПЗП (Fries et al., 1991).

Висновки

Підсумовуючи, автори зазначають, що при лікуванні PBCD та DCL спостерігалось значуще поліпшення щоденної активності осіб з ОА колінного суглоба. Прогресивного покращання стану хворих вдалося досягти у групі PBCD (на 3-му місяці) порівняно із DCL. Сприятлива оцінка аномальних мимовільних рухів та зниження показників за ВАШ та PPI також свідчили про ефективність проведеної терапії.

Загальна частота продовження лікування у групах PBCD та DCL становила 73 та 60% на 3-му та 6-му місяцях відповідно. Тож, на думку авторів, найбільш прийнятний проміжок часу в майбутніх дослідженнях із вивчення НПЗП при ОА, коли щоденна активність є основним критерієм кінцевого результату, має становити три місяці.

Підготувала **Олена Коробка**



Рисунки. Ефективність лікування PBCD і DCL в осіб з ОА колінного суглоба: поліпшення показників за шкалами HAQ, PAS та AIMS

Примітки: Показники у вигляді середнє ± стандартне відхилення; * p<0,05 порівняно з базовими значеннями.

БРЕКСІН®

AMAXA



FORCE PHARMA
DISTRIBUTION



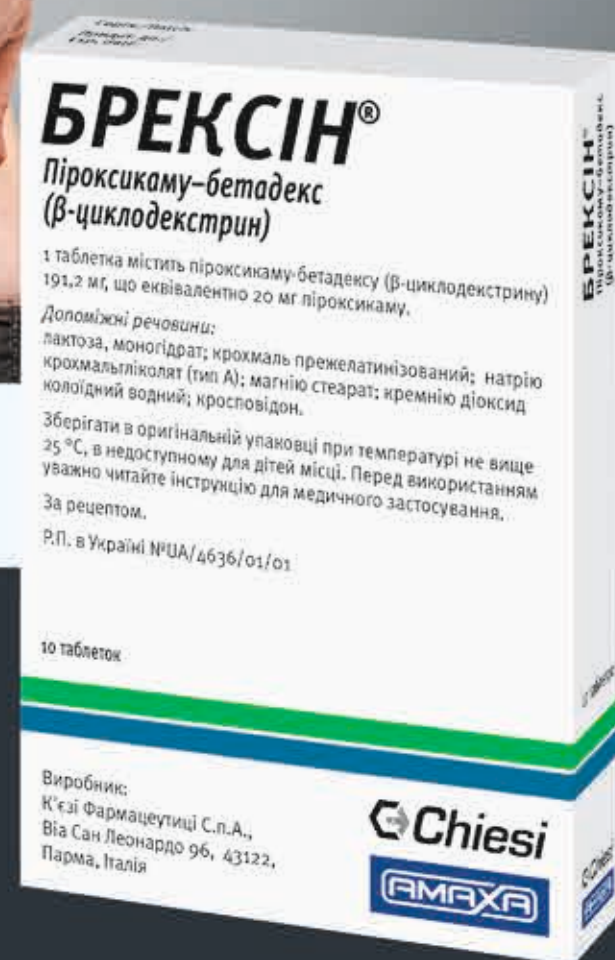
NOBEL PRIZE



Технологія «Хазяїн-Гість»
отримала Нобелівську премію¹

Потужне знеболювання²

- Потужна протизапальна дія³
- Покращений профіль безпеки^{4,5}
- Зручність у застосуванні – 1 таблетка 1 раз на добу⁶



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Брексін. Склад: діюча речовина: піроксікам; 1 таблетка містить піроксікаму-бетадексу 191,2 мг, що еквівалентно 20 мг піроксікаму; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований; натрію крохмаль-гліколят (тип А); магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний водний; кросповідон. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A C01. Клінічні характеристики. Показання. Симптоматичне лікування: - остеоартрит; - ревматоїдного артриту; - хвороби Бехтерева (анкілозуючого спондилоартриту). Протипоказання. Підвищена чутливість до ацетилсаліцилової кислоти та до інших нестероїдних та протиревматичних засобів (перехресна чутливість), у яких останнє викликало прояви астми, кропив'янки, риніту, або набряку Квінке. Підвищена чутливість до активної речовини або до допоміжних речовин, попередніх шкірних реакцій (незалежно від ступеня тяжкості) у відповідь на застосування піроксікаму та інших нестероїдних протизапальних та протиревматичних засобів (НПЗ), інших лікарських засобів. Наявність в анамнезі шлунково-кишкових виразок, кровотеч та перфорацій. Шлунково-кишкові розлади, які призводять до кровотечі такі як неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, рак шлунково-кишкового тракту або дивертикуліт в анамнезі. Виразка у стадії загострення, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту або шлунково-кишкова кровотеча. Одночасне застосування з іншими НПЗ, включаючи селективні ЦОГ-2 інгібітори і ацетилсаліцилову кислоту у безпечних дозах. Одночасне застосування з антикоагулянтами. Попередні серйозні алергічні реакції будь-якого типу на лікарські засоби, особливо шкірні реакції, такі як мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. Порушення кровотоку. Геморагічний діатез. Цереброваскулярні або інші види активної кровотечі. Тяжка ниркова та печінкова недостатність. Тяжка серцева недостатність. Спосіб застосування та дози. Таблетки необхідно ковтати не розжовуючи, під час або одразу після прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю води. Дорослим. Максимальна рекомендована добова доза становить 20 мг. Рекоменується у якості початкової дози і в якості підтримуючої дози приймати 20 мг 1 раз на добу. Рекомендована доза може бути знижена до 10 мг (половина таблетки), залежно від ефекту лікування. Таблетки підлягають розподілу для індивідуального підбору дози. Побічні реакції можна звести до мінімуму, застосовуючи мінімальну ефективну дозу впродовж найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Виробник. К'єзі Фармацеутиці С.п.А., Італія/Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italy Міцезнаходження: Віа Палермо, 26/А, 43122, Парма, Італія/Віа Палермо, 26/А, 43122, Парма, Італія. Заявник. К'єзі Фармас'ютікелз ГмбХ, Австрія/Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Austria. Р.П. в Україні № UA/4636/01/01 від 18.02.2015. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах медичної тематики.

Посилання: ¹ Banerjee R, Chakraborty H, Sarkar M. Host-guest complexation of oxicam NSAIDs with beta-cyclodextrin. Biopolymers. 2004 Nov; 75(4):355-65. ² Ricci V, Spadaro A, Zoppini A. Use of the piroxicam-cyclodextrin complex in osteoarthritic diseases: a controlled study vs diclofenac sodium. Archivio di Medicina Interna 1990; 42(3/4): 189-199. ³ Gabriele Bianchi Porro — PBC Collections published in July 1995 by Arti Grafiche M/ Bazzi S.p.A. — Milan. ⁴ Mattar J and Lemmel EM. Focus on in. Ammatory diseases and pain treatment. 1997; 1(2): 14-18. ⁵ McGettigan P, Henry D (2011) Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. PLoS Med 8(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098. ⁶ Інструкція для медичного застосування препарату Брексін. ⁷ Acerbi D, Lebacqz E, Rondelli, Stockis A, Ventura P. Rapid oral absorption pro—le of piroxicam from its beta-cyclodextrin complex. Drug Invest 1990; 2 Suppl.4: 50-55.