

Г. Цайдлер, Й. П. Кальтвассер, Й. Леонард, Т. Кольман, Р. Зигмунд, Ф. Дегнер, М. Геттих, Германия

Назначение и переносимость мелоксикама в рутинной клинической практике

Постмаркетинговое наблюдательное когортное исследование с участием 13 307 пациентов из Германии

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее широко используемыми лекарственными средствами в мире благодаря их анальгетическим, противовоспалительным и антипиретическим свойствам. Терапевтический эффект НПВП объясняется подавлением индуцибельной циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – фермента, который продуцирует простагландины и опосредует патологические изменения, вызывающие боль, воспаление и лихорадку. В то же время НПВП могут неблагоприятно влиять на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), при этом побочные эффекты могут варьировать от невыраженных побочных лекарственных реакций (ПЛР), таких как диспепсия, тошнота, диарея и боль в животе, до более тяжелых осложнений – перфорации, изъязвления и кровотечения (ПИК), которые в редких случаях могут быть фатальными. Один из вероятных механизмов, опосредующих развитие желудочных побочных эффектов, является ингибирование циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) – конститутивного фермента, обладающего гастропротекторными свойствами. Неселективные в отношении ЦОГ-2 НПВП, такие как ацетилсалициловая кислота (АСК), диклофенак, индометацин, ибупрофен, напроксен и пироксикам, ингибируют оба фермента – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Мелоксикам (Мовалис®, Boehringer Ingelheim) селективно ингибирует ЦОГ-2, что было доказано с помощью различных тест-систем *in vitro*. Кроме того, мелоксикам частично и дозозависимо ингибирует ЦОГ-1-зависимую продукцию тромбоксана в тромбоцитах человека, при этом огромное значение имеет ЦОГ-1-сберегающий эффект мелоксикама на тромбоциты, благодаря чему при назначении препарата в терапевтических (7,5 и 15 мг) и супратерапевтических (30 мг) дозах агрегация тромбоцитов не изменяется. Несмотря на то что клиническая значимость этих данных не установлена, геморрагический характер большинства случаев наиболее тяжелых гастроинтестинальных осложнений позволяет с высокой вероятностью предположить, что они преимущественно являются следствием подавления ЦОГ-1 в тромбоцитах, а не в слизистой желудка.

Результаты клинических исследований продемонстрировали, что гастроинтестинальная переносимость мелоксикама превосходит таковую других НПВП, в частности диклофенака, напроксена и пироксикама, при назначении в рекомендованных дозах. Для научно обоснованных выводов о терапевтической эффективности любого препарата необходимы рандомизированные контролируемые исследования, однако отдельные методологические особенности таких исследований не позволяют получить ответы на все вопросы, имеющие значение для врачей и их пациентов, получающих лечение в условиях рутинной клинической практики. По этой причине проводятся observational когортные исследования и мониторинг рецептурных назначений, призванные определить эффективность, переносимость, используемые дозировки и в конечном счете соотношение пользы и риска препарата в условиях рутинного назначения.

Настоящая работа является крупнейшим из когда-либо проводившихся проспективных наблюдательных когортных исследований, спланированным с целью получения информации о реальном применении мелоксикама 7,5 и 15 мг, назначаемого как обычным пациентам, так и больным высоким риском, в условиях рутинной клинической практики. Количество наблюдаемых пациентов в общей выборке (n=13 307) и выборке пациентов с высоким риском развития НПВП-индуцированной тяжелой

гастроинтестинальной токсичности (n=1501) было достаточно большим для того, чтобы с необходимой точностью оценить переносимость и эффективность и на их основе рассчитать соотношение пользы и риска в условиях рутинной клинической практики, определяющих индивидуальный профиль риска больных.

Методы

Настоящее 12-недельное наблюдательное когортное исследование было проведено в Германии в соответствии с разделом 67 параграфа 6 Германского акта по лекарственным препаратам и зарегистрировано в Федеральной ассоциации врачей фонда медицинского страхования и Федеральном институте лекарств и медицинских устройств Германии. Исследование продолжалось с июня 1997 по декабрь 1998 года (мелоксикам в таблетках по 7,5 мг появился в Германии 15 мая 1996 г., в таблетках по 15 мг – 1 сентября 1997 г.). Изначально планировалось наблюдать терапию и течение ассоциированных заболеваний 20 тыс. пациентов 4000 врачебных практик, что позволило бы оценить частоту относительно редких ПЛР (0,1-1%). Заинтересованные врачи частной практики из всех федеральных округов Германии подтвердили свое участие в письменном виде.

Для включения в исследование пациент должен был иметь диагноз острого или хронического активного ревматического заболевания, требовавшего назначения НПВП в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, копия которой предоставлялась каждому участвующему врачу. Какие-либо критерии исключения отсутствовали. Терапия подразумевала следование инструкции по медицинскому применению, согласно которой мелоксикам следовало назначать по 1 таблетке 7,5 или 15 мг 1 р/сут, в зависимости от показания (остеоартроз – ОА, ревматоидный артрит – РА, анкилозирующий спондилит – АС), возраста пациента, тяжести заболевания и повышенного риска ПЛР. Длительность терапии, как правило, составляла от 1 до 3 мес, однако лечение могло продолжаться и свыше 3 мес.

Структурированная документация по индивидуальным отчетным формам собиралась при включении в исследование и по завершении наблюдения либо терапии – в зависимости от того, что наступало раньше. Регистрировались демографические данные, диагноз (т. е. показание к назначению мелоксикама), а также информация о предыдущем применении НПВП, факторах риска, сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах. Текущие клинические данные (боль в покое и после физической нагрузки, ограничение функции, активность воспаления) использовали в качестве показателей эффективности по 4-балльной вербальной рейтинговой шкале. Учитывая, что влияние НПВП на качество жизни ранее практически не изучалось, в настоящем исследовании врачи проводили беседу с пациентами, во время которой выясняли различные аспекты качества жизни, и пациенты заполняли Ганноверский опросник функциональных способностей (HFAQ), включающий вопросы относительно повседневной активности и двигательных ограничений. HFAQ является эквивалентным Опроснику состояния здоровья (HAQ), разработанному Fries et al. (1980). Максимальная оценка (функции полностью сохранены) составляет 100%.

В конце периода наблюдения регистрировали общую оценку эффективности и переносимости мелоксикама, любые изменения

сопутствующей терапии и причины досрочного прекращения лечения. Подозреваемые ПЛР указывали в официальных отчетных формах, стандартных для органов здравоохранения Германии. Спонсор не получал информации относительно последующих эндоскопий, как и лабораторных и других диагностических анализов, не связанных с сообщенными ПЛР. Согласно немецкому законодательству по лекарственным препаратам в наблюдательных исследованиях разрешается принимать только те меры, которые необходимы для проведения соответствующей терапии, и, кроме того, врачи могут получать оплату только за действия, дополнительно связанные с наблюдательным исследованием (например, заполнение индивидуальных отчетных форм, мониторинг, административную деятельность). Таким образом, в отличие от клинических исследований денежное вознаграждение, которое получали врачи за одного пациента, было относительно

небольшим (75 немецких марок, или 535 долларов США, или 538 евро). В соответствии с рекомендациями Европейского агентства по лекарственным препаратам (ЕМА), информированное согласие пациентов для участия в данном наблюдательном исследовании не требовалось и, кроме того, пациенты не получали денежного вознаграждения.

Записи из индивидуальных отчетных форм заносятся в базу данных. Врачей просили уточнять все пропущенные или неправдоподобные данные по ПЛР. Данные анализировали с помощью методов описательной статистики (средний показатель, медиана, стандартное отклонение, абсолютная и относительная частота). Пропущенные значения в статистический анализ не включали. Взаимосвязь между факторами риска, приемом сопутствующих препаратов и ПЛР представляли в виде отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (ДИ).

Таблица 1. Демографические и исходные клинические характеристики популяции исследования*

Характеристики	Остеоартрит	Ревматоидный артрит	Анкилозирующий спондилит	Другие диагнозы	Все
n (%)	8073 (60,7)	3197 (24,0)	206 (1,5)	3759 (28,2)	13 307 (100)
Мужчины	42,5	32,9	73,8	45,6	42,6
Женщины	57,4	67,1	26,2	54,2	57,3
Средний возраст (лет)	62,4±12,4	58,9±13,7	46,8±13,1	53,8±15,3	58,8±14,0
Медиана возраста (лет)	63,0	59,0	46,0	54,0	60,0
Средний ИМТ	27,2±21,3	25,9±6,4	24,9	26,2±5,4	26,6±17,1
Медиана ИМТ	26,5	25,5	24,6	25,7	26,0
ИМТ >30	15,9	10,3	5,8	12,9	13,6
Средняя длительность заболевания (лет)	3,4±4,9	4,6±6,3	7,0±7,6	2,2±4,7	3,3±5,2
Медиана длительности заболевания (лет)	2,0	2,0	4,0	<0,1	1,0
Предшествующее лечение НПВП	58,6	71,5	84,8	50,1	57,7
с недостаточным эффектом	44,5	52,9	57,1	38,1	43,2
с развитием ПЛР	20,3	28,7	37,4	18,7	21,0
Длительность предшествующего лечения НПВП					
Средний показатель (лет)	1,2±2,1	1,7±2,8	1,7±2,3	0,6±1,3	1,3±2,3
Медиана (лет)	0,3	0,7	1,0	0,1	0,3
Факторы риска					
Пожилой возраст (≥60 лет)	59,9	49,4	14,6	35,5	49,6
Курение	27,9	26,2	34,7	31,6	29,5
Употребление алкоголя	16,4	15,5	20,2	16,3	16,5
ПИК в анамнезе	11,9	14,3	16,6	11,6	12,1
Другие факторы риска	9,2	8,3	9,0	11,3	8,5
Сопутствующий диагноз	56,1	50,2	38,8	49,5	50,5
Кардиоваскулярные заболевания, включая венозную патологию	28,3	22,4	11,7	18,6	23,7
Метаболические нарушения	4,8	8,9	7,3	8,1	8,3
Другие сопутствующие диагнозы (каждый <5%)	23,0	19,0	19,9	22,8	18,5
Пациенты, получающие какую-либо сопутствующую терапию	56,8	66,1	52,4	53,8	55,8
Рецептурные препараты**	30,8	29,4	34,0	32,2	29,0
Антигипертензивные средства	30,7	24,0	13,1	22,2	25,7
АСК (ОТС и Rx)	10,9	10,1	3,4	9,2	9,4
Глюкокортикоиды	4,2	25,6	8,7	6,8	9,0
Медленнодействующие противоревматические препараты	4,9	20,1	9,2	6,5	8,1
Препараты, назначенные самими пациентами (кроме анальгетиков)	5,7	6,3	11,7	5,9	5,5
Анальгетики (НПВП и другие)	4,0	4,2	3,4	5,1	4,0

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АСК – ацетилсалициловая кислота, ОТС – без рецепта, Rx – по рецепту. * Для некоторых характеристик, в т. ч. диагнозов, возможно отнесение пациентов в несколько категорий (если не указано другое, данные указаны в %) ** Кроме антигипертензивных препаратов, глюкокортикоидов и медленнодействующих противоревматических препаратов. ПИК – перфорация, изъязвление, кровотечение.

Результати

Демографические и исходные клинические характеристики

Из 2155 врачей, принявших участие в исследовании (69% мужчин), 71% составили врачи общей практики, 14% – специалисты по внутренним болезням, 13% – ортопеды и 2% – представители других специальностей. Большинство врачей (75%) лечили 5 пациентов, 17% – больше 5 и 8% – от 1 до 4 больных. В целом 13 307 пациентов получили лечение мелоксикамом до конца 1998 г. – после 1,5 лет набора, когда исследование было завершено (так как запланированная фаза набора – 1 год – уже была превышена). Несмотря на то что целевое количество больных – 20 тыс. – достигнуто не было, общая выборка включенных пациентов (n=13 307; 100%) позволяла рассчитать частоту относительно редких ПЛР (0,1-1%) с точностью, достаточной высокой для достижения установленных целей исследования и получения ответа на поставленные вопросы.

В целом 61% пациентов страдали ОА, 24% – РА, 1,6% – АС, и 28% имели другие заболевания мышечно-скелетной системы, сопровождавшиеся болью и воспалением. Эти заболевания включали широкий спектр ревматических болезней – другие формы артритов, острую боль в нижней части спины, пролапс межпозвоночного диска, фибрилляцию, так называемый ревматизм мягких тканей и др., а также спортивные травмы. У 44% пациентов запланированная длительность терапии составляла до 1 мес, у 30% –

до 3 мес, у 27% – больше 3 мес. Демографические и исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1. На основании этих данных можно сделать следующие наблюдения.

1. Пол, возраст и длительность заболевания различались в зависимости от показателя, по которому был назначен мелоксикам. Например, пациенты с АС в целом были моложе, среди них было больше мужчин, и длительность заболевания у них была больше по сравнению с соответствующими показателями у больных ОА и РА (95% доверительные интервалы для АС не перекрывали таковые для ОА и РА).

2. Примерно половина пациентов (57,7%) до лечения мелоксикамом уже принимала НПВП.

3. У значительного количества пациентов предшествующая терапия НПВП была недостаточно эффективной (43,2%) или ассоциировалась с ПЛР (21%).

4. Относительная частота этих неудач терапии, связанных с приемом неселективных в отношении ЦОГ-2 НПВП, была несколько выше у пациентов с РА и АС (заболеваниями с предположительно более выраженными функциональными нарушениями и сопутствующей патологией) по сравнению с пациентами с ОА и другими диагнозами.

5. Значительная часть пациентов, включенных в исследование, относилась к группе высокого риска осложнений: 12,1% больных (n=1501) имели в анамнезе ПИК, 23,7% – по крайней мере одно сопутствующее

кардиоваскулярное заболевание и 25,7% получали сопутствующую антигипертензивную терапию. АСК для профилактики кардиоваскулярных заболеваний применяли 9,4% пациентов, глюкокортикоиды получали 9% больных. Одновременное назначение НПВП и других анальгетиков встречалось редко (4%).

6. Было установлено, что 7452 пациента (56%) получали по крайней мере один вид сопутствующей терапии, при этом данный показатель варьировал от 53% при АС до 66% при РА. Сопутствующий прием антигипертензивных средств варьировал от 13% при АС до 31% при РА, что можно объяснить возрастными различиями между данными группами больных. Сопутствующий прием АСК также был ниже всего у пациентов с АС (3%). Глюкокортикоиды назначались в основном больным РА – 26% при среднем показателе 9%. Неудивительно, что пациенты с РА чаще получали медленнодействующие противоревматические препараты (20% по сравнению с 5-9% при других диагнозах). Больные АС чаще по сравнению с общей популяцией исследования (12 vs 6%) принимали безрецептурные препараты (за исключением анальгетиков и низких доз АСК), такие как средства для лечения кашля и простуды.

В целом следует отметить, что основными факторами, повлиявшими на выбор лечащих врачей в пользу назначения мелоксикама у включенных пациентов, очевидно, были недостаточная эффективность применяемых ранее неселективных в отношении ЦОГ-2 НПВП, НПВП-индуцированная токсичность и индивидуальный профиль риска больных.

(1,4%) информации о дозировке было недостаточно или она отсутствовала либо схема лечения не соответствовала рекомендациям инструкции по медицинскому применению препарата (два пациента по крайней мере периодически принимали мелоксикам в дозе 45 мг) или имела сложный характер (например, прием препарата 2 р/сут или по требованию), что не позволило отнести их к определенной дозовой группе. У 12 278 пациентов (92,3%) лечение было успешно завершено, а 900 больных (6,8%) прервали его досрочно по различным причинам (табл. 2). Примечательно, что в группе пациентов с другими дозировками, включая супратерапевтические нереккомендованные дозы (n=190; 1,4% от общей популяции), частота досрочного прекращения терапии составила 2,1% (95% ДИ 0,8-5,3%), в то время как в группах мелоксикама 7,5 и 15 мг этот показатель составлял 0,7% (95% ДИ 0,5-0,9%) и 0,6% (95% ДИ 0,4-0,8%) соответственно. В этой же группе аналогичная картина наблюдалась в отношении более высокого риска ПЛР в целом, гастроинтестинальных ПЛР и боли в животе (табл. 3). В 1% случаев информация о том, как пациент завершил участие в исследовании, отсутствовала. Различия между дозовыми группами были статистически незначимыми.

Средняя длительность терапии составила 69 дней (медиана 55 дней). Меньше месяца лечение продолжалось у 12% пациентов, до 3 мес – у 53% и свыше 3 мес – у 31%. У 4% больных данные о длительности приема препарата отсутствовали. Среди завершивших участие раньше запланированного срока было 110 пациентов (0,8%) с недостаточным эффектом и 86 больных (0,7%) с ПЛР. У 86 пациентов (0,7%) лечение было отменено досрочно вследствие неожиданного раннего успеха терапии и отсутствия необходимости в ее продолжении.

Продолжение следует.



Таблица 2. Участие пациентов в исследовании

Пациенты	Лечение мелоксикамом				
	7,5 мг n (%)	15 мг n (%)	22,5 мг n (%)	Другие дозировки* n (%)	Всего n (%)
Всего получали лечение	8652 (65,0)	4448 (33,4)	17 (0,1)	190 (1,4)	13 307 (100)
Завершили лечение	8010 (92,6)	4093 (92,0)	16 (94,1)	159 (83,7)	12 278 (92,3)
Выбыли из наблюдения	68 (0,8)	48 (1,1)	0 (0,0)	13 (6,8)	129 (1,0)
Прекратили лечение досрочно	574 (6,6)	307 (6,9)	1 (5,9)	18 (9,5)	900 (6,8)
Отсутствие эффекта	65 (0,8)	43 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	110 (0,8)
ПЛР	57 (0,7)	25 (0,6)	0 (0,0)	4 (2,1)	86 (0,7)
Быстрое достижение эффекта	49 (0,6)	34 (0,8)	0 (0,0)	3 (1,6)	86 (0,7)
Другие причины**	254 (2,9)	114 (2,6)	0 (0,0)	4 (2,1)	372 (2,8)
Причина не указана	149 (1,7)	91 (2,1)	1,59	5 (2,6)	246 (1,8)

* Титрация дозы (повышение, снижение), более сложные схемы приема (прием 2 раза в сутки, прием по требованию), дозировка не приведена или указана неправдоподобная дозировка. Два пациента, по крайней мере, периодически принимали мелоксикам в дозе 45 мг/сут.
** Немедицинские или личные причины; начало приема других препаратов, способных взаимодействовать с мелоксикамом

Таблица 3. Анализ ПЛР при лечении мелоксикамом*

Пациенты	Лечение мелоксикамом				
	7,5 мг n (%)	15 мг n (%)	22,5 мг n (%)	Другие дозировки* n (%)	Всего n (%)
Всего получали лечение	8652 (65,0)	4448 (33,4)	17 (0,1)	190 (1,4)	13 307 (100,0)
Все ПЛР	86 (1,0)	36 (0,8)	-	7 (3,7)	129 (1,0)
Гастроинтестинальные ПЛР	72 (0,8)	24 (0,5)	-	5 (2,6)	101 (0,8)
Диспепсия	28 (0,3)	9 (0,2)	-	-	37 (0,3)
Тошнота	13 (0,2)	7 (0,2)	-	-	20 (0,2)
Боль в животе	13 (0,2)	2*	-	4 (2,1)	19 (0,1)
Гастрит	10 (0,1)	6 (0,1)	-	-	16 (0,1)
Диарея	10 (0,1)	2*	-	-	12 (0,1)
Головокружение	7 (0,1)	1*	-	-	8 (0,1)
Головная боль	4*	1*	-	1 (0,5)	6*
ПИК	2*	2*	-	1*	5*
Почечные ПЛР	2*	1*	-	1*	4*
Зуд	2*	1*	-	-	3*
Эритематозная сыпь	1*	2*	-	-	3*
Периферические отеки	-	2*	-	-	2*
Лицевые отеки	2*	-	-	-	2*
Экзема	-	1*	-	-	1*
Аллергические реакции	1*	-	-	-	1*

* Указаны все частые ПЛР (отмеченные более 5 раз) и ПЛР, типичные для НПВП.
** Титрация дозы (повышение, снижение), более сложные схемы приема (прием 2 раза в сутки, прием по требованию), дозировка не приведена или указана неправдоподобная дозировка. Два пациента периодически принимали мелоксикам в дозе 45 мг/сут.
* <0,1%. ПИК – перфорация, изъязвление, кровотечение.

Назначение мелоксикама и завершение лечения

Из 13 307 включенных в исследование пациентов 8652 (65%) получали мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут, 4448 (33%) – в дозе 15 мг/сут и 17 (0,1%) – в незарегистрированной дозе 22,5 мг/сут (табл. 2). У 190 пациентов

15 років в Україні

МОВАЛІС мелоксикам

КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ

ШВИДКО
ВПЕВНЕНО
НАДІЙНО

Boehringer Ingelheim

Представництво компанії Берінгер Інґельхайм РЛВ ГнБХ енд Ко КГ: 01054, Київ, вул. Тургенівська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05
Ресурсний посвідчення: UA/2683/03/01, UA/2683/02/02, UA/2683/02/01.
Інформація для розповсюдження серед лікарів під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики