

Назначение и переносимость мелоксикама в рутинной клинической практике

Продолжение. Начало в № 5/2012.

В таблице 4 представлены данные по назначению мелоксикама, классифицированные по различным дозировкам и показаниям. Большинство пациентов (66%) получали препарат в дозе 7,5 мг/сут, однако эта более низкая доза чаще использовалась у пациентов с ОА (70%; 95% ДИ 69-71%), чем у больных РА и АС (59%; 95% ДИ 58-61% и 50%; 95% ДИ 44-57% соответственно). Более высокая доза мелоксикама (15 мг/сут), напротив, чаще назначалась пациентам с АС (49%; 95% ДИ 42-56%) и РА (40%; 95% ДИ 39-42%) по сравнению с больными ОА (30%; 95% ДИ 29-31%) и участниками с другими диагнозами (36%; 95% ДИ 35-38%). Дополнительная информация по стартовой дозе мелоксикама была доступна для 8893 пациентов, из которых 21% начинали лечение с дозы 15 мг (с дальнейшим снижением до 7,5 мг), 5% получали стартовую дозу 7,5 мг (в последующем повышенную до 15 мг), 34% на протяжении всего исследования принимали препарат в дозе 15 мг и 40% – в дозе 7,5 мг.

Переносимость/ПАР

Врачи расценили общую переносимость мелоксикама как очень хорошую или хорошую у 94% пациентов, как удовлетворительную – у 3% и как плохую – у 1%. Одна или несколько ПЛР были зафиксированы у 129 больных (1%). На протяжении исследования зарегистрировано два серьезных неблагоприятных события, которые по мнению лечащих врачей не имели причинной связи с терапией мелоксикамом; тем не менее после ретроспективного анализа индивидуальных отчетных форм авторы пришли к заключению, что такая связь возможна: 1) хирургическое вмешательство по поводу кровотечения и перфорации язвы желудка после сочетанного приема мелоксикама 15 мг, АСК 100 мг и диклофенака 150 мг не уточненной продолжительности и 2) хирургическое вмешательство по поводу симптомов кишечной непроходимости после нескольких месяцев приема мелоксикама в дозе до 45 мг вместе с преднизолоном 4 мг, АСК 100 мг и метротрексатом 10 мг.

Большинство ПЛР относились к гастроинтестинальному тракту (n=101; 0,8%). Наиболее частыми гастроинтестинальными ПЛР (>5; на каждого пациента могло быть сообщено ≥1 ПЛР) были диспепсия (n=37; 0,3%), тошнота (n=20; 0,2%), боль в животе (n=19; 0,1%), гастрит (n=16; 0,1%) и диарея (n=12; 0,1%). Зависимость частоты гастроинтестинальных ПЛР от принимаемой дозы мелоксикама (7,5 или 15 мг) отсутствовала. Тем не менее в отношении частоты ПИК прослеживалось ее дозозависимое повышение: от 0,02% для 7,5 мг до 0,04 и 0,05% для 15 мг и нереккомендованных дозировок соответственно. Также были диагностированы 4 случая неосложненных язв двенадцатиперстной кишки, подтвержденные с помощью эндоскопии. Все четыре пациента были старше 60 лет и в качестве сопутствующей терапии принимали диклофенак; один больной имел в анамнезе язвенную болезнь. Два пациента принимали мелоксикам в дозе 7,5 мг, третий пациент в дозе 15 мг и четвертый – попеременно 7,5 и 15 мг. Во всех случаях после отмены лечения язвы зажили. С учетом общего количества пациентов и реального периода наблюдения частота ПИК составила 0,2 на 100 пациентов в год для 5 случаев ПИК верхних отделов гастроинтестинального тракта. Из таких случаев один произошел в подгруппе из 1501 пациента с ПИК в анамнезе (0,34 ПИК на 100 пациентов в год; верхняя граница 95% ДИ 2,3 ПИК на 100 пациентов в год).

Кроме того, более чем у 5 пациентов отмечалось головокружение (n=8; 0,1%) и головная боль (n=6; <0,1%). Следует также упомянуть

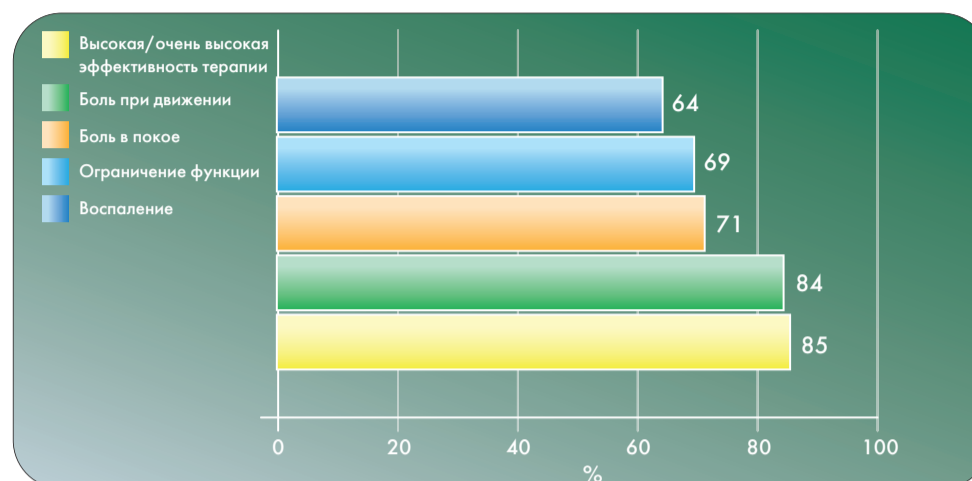


Рис. 1. Процент пациентов с улучшением клинических симптомов (боли во время движения, боли в покое, ограничения функции, активация воспаления) после лечения мелоксикамом. Процент пациентов, у которых эффективность терапии была расценена в целом как высокая или очень высокая

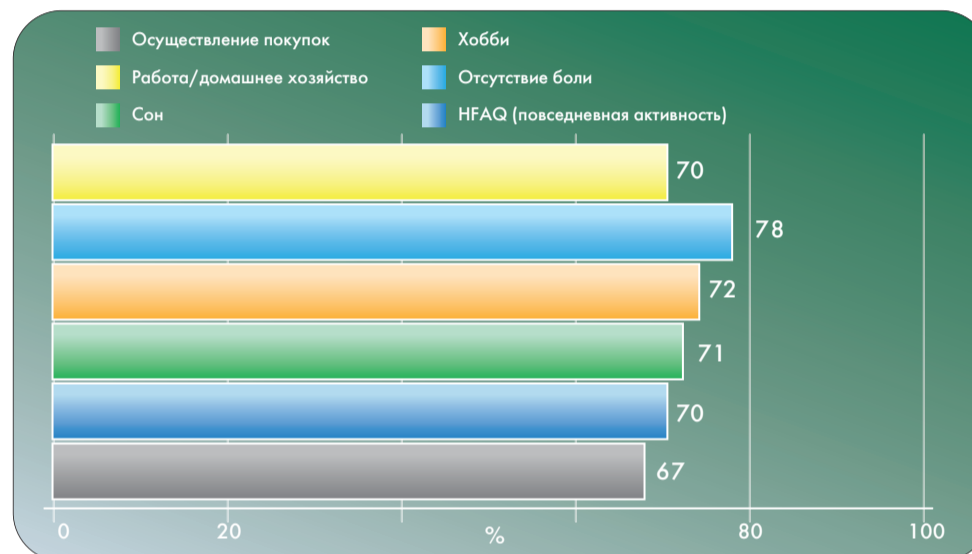


Рис. 2. Процент пациентов с улучшением параметров качества жизни, связанных со здоровьем (отсутствие боли, хобби, сон, работа/ведение домашнего хозяйства, осуществление покупок, способность справиться с заболеванием) и повседневная активность (NFAQ) после лечения мелоксикамом

типичные для НПВП редкие ПЛР, наблюдавшиеся у ≤5 пациентов. Такие ПЛР включали нарушения почечной функции (n=4), лицевые и периферические отеки (n=2), экзему и аллергические реакции (n=1). Примечательно, что ни одного случая кардиологии или цереброваскулярных ПЛР зарегистрировано не было. Показатели артериального давления и данные лабораторных тестов в настоящем исследовании не регистрировались рутинно, вследствие чего клинически бессимптомные побочные эффекты могли остаться не выявленными. Каких-либо необычных ПЛР не отмечалось. В отношении переносимости статистически значимые различия между дозировками мелоксикама отсутствовали. Об отклонениях лабораторных показателей и случаях смерти не сообщалось.

Эффективность

Врачи, принявшие участие в данном открытом неконтролируемом исследовании, оценили эффективность мелоксикама в конце периода наблюдения как высокую или очень высокую у 85% пациентов, как удовлетворительную – у 12% и как низкую – у 2%. Боль, индуцированная физической нагрузкой, уменьшилась у 84% пациентов, боль в покое – у 71%, ограничение функции – у 69% и активность воспаления – у 64% (рис. 1).

Улучшение различных аспектов качества жизни зафиксировано у 64-78% пациентов. Общая оценка повседневной активности по NFAQ улучшилась у 70% больных (рис. 2). В начале лечения повседневная функциональная способность составляла 61±21% (медиана 62%), что соответствует диапазону значительного нарушения функций (<70%). В конце лечения общая оценка по NFAQ улучшилась до 79±19% (медиана 76%) и,

таким образом, вошла в диапазон нормы (70-100%). Более подробному анализу положительного влияния мелоксикама на качество жизни будет посвящена отдельная публикация.

Обсуждение

Уникальность данного проспективного наблюдательного исследования состоит в том, что в нем впервые были получены данные о реальном лечении крупной когорты пациентов, получавших недавно вышедший на рынок селективный в отношении ЦОГ-2 НПВП в условиях рутинной клинической практики, с особым акцентом на отбор пациентов и индивидуальный профиль риска больных.

Большой размер выборки (n=13 307) позволил получить ответы на поставленные вопросы и уточнить частоту редких ПЛР (<1%). Из наблюдения выбыли всего 7% пациентов, что делает вероятность искажения полученных результатов вследствие пропущенных данных или случаев досрочного прекращения терапии очень низкой. Диагнозы, служившие показанием к назначению мелоксикама, охватывают широкий спектр заболеваний, включая основные зарегистрированные показания – ОА, РА и АС (70% случаев), а также другие заболевания мышечно-скелетной системы (28% случаев). Такой широкий спектр диагнозов является репрезентативным в отношении реальной клинической практики в отличие от тщательно отобранных популяций пациентов, включавшихся в РКИ по ОА, РА или АС.

Наиболее примечательным критерием отбора пациентов для назначения нового селективного ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама было предшествующее неудачное лечение другими НПВП – у более половины больных (58%). У 43% участников ранее назначенные

неселективные в отношении ЦОГ-2 НПВП проявляли недостаточную эффективность или ассоциировались с ПЛР (21%). Относительная частота терапевтических неудач, обусловленных недостаточной эффективностью или плохой переносимостью неселективных НПВП, была выше у пациентов с РА (53%; 95% ДИ 51-55% и 29%; 95% ДИ 27-30%) и АС (57%; 95% ДИ 50-64% и 37%; 95% ДИ 31-44%) (по-видимому, вследствие более выраженных функциональных нарушений и сопутствующих заболеваний) по сравнению с таковой у больных ОА (45%; 95% ДИ 43-46% и 20%; 95% ДИ 19-21%) и другими диагнозами (38%; 95% ДИ 37-40% и 19%; 95% ДИ 17-20%) соответственно.

Значительная часть пациентов, включенных в настоящее исследование, относилась к группе высокого риска, в частности 12,1% больных (n=1501) имели в анамнезе ПИК. Анализ полученных данных показал, что врачи чаще отдавали предпочтение мелоксикаму в случаях, когда пациент ранее предъявлял жалобы на расстройства со стороны ЖКТ или имел повышенный риск гастроинтестинальных осложнений при лечении другими НПВП. В настоящем наблюдательном исследовании, как и в исследовании Degner и соавт. (2000), для терапии мелоксикамом было набрано больше пациентов с ПИК в анамнезе (12% в обоих испытаниях) по сравнению с рандомизированными контролируемыми исследованиями MELISSA (5%) и SELECT (6%) и исследованиями с традиционными НПВП (7%). Фармакомониторинговое исследование в Англии, включившее 19 087 пациентов, получавших мелоксикам, также показало, что значительная часть больных (25%) имела в анамнезе гастроинтестинальные расстройства. В контролируемом фармакоэпидемиологическом исследовании, проведенном Lanes и соавт. (2000), 12% пациентов, получавших мелоксикам, имели в анамнезе ПИК, однако только 7% больных принимали другие НПВП. В настоящем исследовании, проведенном в условиях реальной клинической практики, получены доказательства предпочтительного назначения мелоксикама пациентам высокого риска, что не удивительно, учитывая клинический профиль препарата (селективное ингибирование ЦОГ-2) и результаты предыдущего мониторинга лекарственных назначений (Mertin et al., 2000). Такое предпочтительное назначение можно наблюдать и систематически изучать только в условиях повседневной клинической практики и в крупных наблюдательных исследованиях (в отличие от рандомизированных контролируемых испытаний), что позволяет охарактеризовать препарат в ситуациях, в которых он действительно применяется.

Оценивая соотношение пользы и риска мелоксикама в условиях рутинного назначения, следует принимать во внимание, что этот препарат избирательно назначался пациентам с высоким риском развития гастроинтестинальных осложнений или неэффективностью предшествующей терапии другими НПВП. В этом контексте особенно примечательной является очень низкая частота досрочной отмены мелоксикама (0,8% вследствие недостаточного эффекта и 0,7% по причине ПЛР), что свидетельствует о высокой удовлетворенности лечением и хорошей переносимости, несмотря на отбор «трудных» пациентов перед назначением. Эти цифры, полученные в условиях реальной клинической практики, ниже соответствующих показателей, зафиксированных в рандомизированных контролируемых исследованиях. Например, в исследовании MELISSA, к которому мелоксикам назначался на 4 нед, частота досрочного прекращения терапии вследствие недостаточного эффекта составила 1,7%, вследствие неблагоприятных событий – 5,5%.

Таблиця 4. Назначаемые дозы мелоксикама в зависимости от показаний*

Диагноз	Лечение мелоксикамом				
	n (%)	7,5 мг n (%)	15 мг n (%)	22,5 мг n (%)	45 мг** n (%)
Остеоартроз	7969 (61)	5551 (70)	2411 (30)	7 (0,1)	0
Ревматоидный артрит	3151 (24)	1868 (59)	1276 (40)	5 (0,2)	2 (0,1)
Анкилозирующий спондилит	202 (2)	102 (50)	99 (49)	1 (0,5)	0
Другие диагнозы	3698 (28)	2348 (63)	1345 (36)	5 (0,1)	0
Всего	13 119 (100)	8652 (66)	4448 (34)	17 (0,1)	2 (<0,1)

* Один пациент мог иметь несколько диагнозов; 188 случаев не учитывались из-за невозможности отнесения к определенной дозе; референтная выборка n=13 119.

** По крайней мере, периодически.

В настоящем исследовании в большинстве случаев (>98%) использовались зарегистрированные дозы мелоксикама (7,5 и 15 мг). Более чем двум третям пациентов с ОА и примерно половине больных РА и АС для достижения терапевтического эффекта было достаточно дозы 7,5 мг. Дозы, превышающие рекомендованные, назначались в 19 случаях. Сопутствующий прием АСК или анальгетиков (включая НПВП) имел место у 9,4 и 4% больных соответственно. Очевидно, что последняя комбинация является примером нерекондованного применения НПВП.

По данным предыдущих исследований наличие ПИК в анамнезе является фактором риска развития тяжелой гастроинтестинальной токсичности. Несмотря на то что таких больных в настоящем исследовании было 12%, частота ПИК была очень низкой – из 13 307 пациентов, получавших мелоксикам, ПИК наблюдались только у 5, что соответствует 0,2 ПИК на 100 пациентов в год. Один из этих пациентов имел в анамнезе ПИК.

Частота всех ПЛР и ПЛР со стороны ЖКТ также была очень низкой – 1 и 0,8% соответственно. Основными ПЛР были диспепсия, боль в животе, гастрит и диарея, однако и они отмечались с частотой от 0,1 до 0,3%. Эти цифры поразительно отличаются от намного более высокой частоты гастроинтестинальных неблагоприятных событий, отмечавшейся в двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях. В то же время частота гастроинтестинальных ПЛР при лечении мелоксикамом сопоставима с таковой при использовании плацебо в двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях. В исследовании, проведенном Degner и соавт. (2000), в котором на протяжении 6 мес мелоксикам (n=2530) сравнивали с другими НПВП (n=1996), наиболее частыми ПЛР также были расстройства со стороны ЖКТ (1,8 vs 3,2%). В Англии у пациентов, получавших мелоксикам, ПЛР регистрировались только в 1,1% случаев, причем наиболее частыми также были гастроинтестинальные ПЛР (Martin et al., 2000). Результаты настоящего исследования согласуются с таковыми испытания Degner и соавт. (2000) и свидетельствуют о благоприятной гастроинтестинальной переносимости мелоксикама по сравнению с традиционными НПВП. Кроме того, наши наблюдения также соответствуют результатам метаанализа 10 рандомизированных клинических исследований, включивших более 10 тыс. пациентов, в котором был установлен значительно более благоприятный профиль гастроинтестинальных ПЛР мелоксикама по сравнению с таковым неселективных в отношении ЦОГ-2 НПВП (Schoenfeld et al., 1999). Результаты настоящего исследования показали более низкую частоту гастроинтестинальных ПЛР в целом, ПИК, диспепсии и прерывания лечения вследствие ПЛР.

В свете растущей в медицинском сообществе обеспокоенности относительно кардиоваскулярных побочных эффектов НПВП, особенно селективных ингибиторов ЦОГ-2, примечательным является факт того, что в настоящем наблюдательном исследовании, охватившем 2443 пациенто-лет терапии, не было зарегистрировано ни одного случая инфаркта миокарда и артериальной гипертензии. Наши наблюдения согласуются с результатами клинических исследований, продемонстрировавших, что частота кардиоваскулярных и тромботических

событий была одинаково низкой для мелоксикама и двух широко назначаемых неселективных в отношении ЦОГ-2 НПВП. В эпидемиологическом исследовании (Jick, 2000) также не удалось обнаружить сколько-нибудь значимых различий в отношении эффективности и гастроинтестинальной переносимости между низкой и высокой дозами мелоксикама. Эти результаты свидетельствуют о том, что врачи выбирали дозировку мелоксикама в зависимости от тяжести и природы заболевания. Настоящее исследование впервые предоставило проспективные данные о реальном применении мелоксикама 7,5 и 15 мг. Несмотря на то что врачей не ограничивали в отборе пациентов и выборе дозировки, полученные нами данные указывают на то, что все больные переносили назначенное им лечение одинаково хорошо, а эффективность доз мелоксикама 7,5 и 15 мг была эквивалентно высокой. Эти наблюдения согласуются с результатами клинических исследований, показавших, что мелоксикам в дозах 7,5 и 15 мг по эффективности как минимум не уступал другим НПВП в стандартных дозах, но при этом обладал лучшей гастроинтестинальной переносимостью по сравнению с другими НПВП. Независимый анализ доступных доказательств, полученных в рандомизированных клинических исследованиях, показал, что мелоксикам по эффективности не отличается от неселективных в отношении ЦОГ-2 НПВП. Частота гастроинтестинальных ПЛР по сравнению с плацебо повышалась, однако в меньшей степени, чем при использовании традиционных НПВП. Несмотря на то что точно рассчитать частоту более тяжелой гастроинтестинальной токсичности (ПИК) было непросто в связи с исключительной редкостью таких случаев, данные настоящего исследования указывают на дозозависимую вероятность ПИК при лечении мелоксикамом (табл. 5), особенно при несоблюдении режима приема (т. е. при назначении препарата в дозах, превышающих рекомендуемые). Это наблюдение подчеркивает значимость следования принципам терапии НПВП, включающим рекомендацию использовать НПВП в минимально возможной дозе на протяжении как можно более короткого периода.

Отсутствие рандомизации и открытый дизайн постмаркетинговых наблюдательных исследований позволяют получать информацию, которую не могут предоставить клинические исследования и спонтанные сообщения ПЛР. Преимущество наблюдательных исследований состоит в том, что они позволяют проанализировать лекарственную терапию в условиях реальной клинической практики (в отношении показаний, тяжести заболевания, отбора пациентов, индивидуального профиля риска больных и др.). Другими словами, такие исследования дают возможность выделять и идентифицировать важные детерминанты клинической практики, в то время как рандомизированные клинические испытания проводятся для установления эффективности и безопасности

Таблиця 5. Обзор доказательств гастроинтестинальной безопасности мелоксикама: крупные и долгосрочные (≥1 года) постмаркетинговые клинические исследования

Тип исследования	Количество пациентов	Длительность исследования	Доза мелоксикама	Количество ПИК	Частота ПИК (%)	Год	Авторы
РКИ	4635	4 нед	7,5 мг	5	0,11	1998	Hawkey et al.
РКИ	4320	4 нед	7,5 мг	7	0,16	1998	Dequeker et al.
НКИ	798	4 нед	Все Rx	0	-	1997	Dantes et al.
НКИ	18 356	6 нед	Все Rx	8	0,04	2001	Degner et al.
ИБДВОП	4359	3 мес	Все Rx	1	0,02	2000	Jick
Настоящее исследование	13 307	3 мес	Все Rx	5	0,04	2002	Zeidler et al.
НКИ	2530	6 мес	Все Rx	2	0,08	2000	Degner et al.
МРН	19 087	6 мес	Все Rx	52	0,27	2000	Martin et al.
РКИ	120	12 мес	15 мг	1	0,83	1999	Dougados et al.
РКИ	124	12 мес	22,5 мг*	1	0,81	1999	Dougados et al.
ОИ	357	18 мес	15 мг	3	0,84	1996	Huskisson et al.
ОИ	134	24 мес	15 мг	1	0,75	1998	Gromnica-Ihle et al.
ОИ	490	24 мес	15 мг	5	1,0	1998	Hosie

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; НКИ – наблюдательное когортное исследование; ИБДВОП – исследовательская база данных врачей общей практики; МРН – мониторинг рецептурных назначений; ОИ – открытое исследование; Rx – по рецепту.

* Доза не зарегистрирована для терапевтического применения.

препарата в контролируемых, стандартизированных и поэтому в некоторой степени искусственных условиях, которые не могут воссоздать повседневную практику. С учетом вышесказанного результаты, полученные в наблюдательных испытаниях, могут отличаться от таковых премаркетинговых исследований. В этом отношении наблюдательные исследования предоставляют медицинские доказательства, дополняющие данные рандомизированных контролируемых исследований, которые в свою очередь являются фундаментальными для доказательной медицины.

Выводы

Лечение селективным ингибитором ЦОГ-2 мелоксикамом в дозах 7,5 и 15 мг характеризовалось высокой эффективностью в условиях рутинной клинической практики,

несмотря на включение значительного количества пациентов, у которых предшествующее лечение неселективными в отношении ЦОГ-2 НПВП было недостаточно эффективным. Все отмеченные случаи тяжелой гастроинтестинальной токсичности (ПИК) были следствием несоблюдения рекомендуемого режима приема мелоксикама. Несмотря на то что пациенты, принявшие участие в исследовании, в целом относились к категории высокого риска, гастроинтестинальная, кардиоваскулярная и почечная переносимость мелоксикама была благоприятной.

Список литературы находится в редакции.

Journal of Clinical Rheumatology 2002; 8 (6): 305-315

Перевел с англ. Алексей Терещенко



15 років в Україні

МОВАЛІС
мелоксикам

КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ

**ШВИДКО
ВПЕВНЕНО
НАДІЙНО**

Boehringer Ingelheim

Представництво компанії Берінгер Інґельхайм РЛВ ГмБХ енд Ко КГ:
01054, Київ, вул. Тургенівська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05
Регістраційні 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