

Применение Мовалиса в ревматологии: данные доказательной медицины

Остеоартроз (ОА), люмбагия и ревматоидный артрит (РА) относятся к числу заболеваний, с которыми ревматологу приходится сталкиваться чаще всего. Эти патологии, помимо прочего, проявляются выраженным болевым синдромом, значительно снижающим качество жизни и ограничивающим трудоспособность пациентов. Следовательно, противовоспалительную и анальгетическую терапию нельзя рассматривать только как симптоматическое лечение. Не умаляя значения болезньюмодифицирующих средств, все же отметим, что доверие больного к врачу и его назначениям формируется на самых ранних этапах лечения, когда базисные препараты еще не реализуют своего терапевтического потенциала.

Между тем неселективные противовоспалительные средства (НПВС) вызывают множество побочных эффектов, главным образом, обусловленных подавлением синтеза защитных простагландинов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Это вынуждает врача отменять данные препараты, подрывая тем самым собственный авторитет и побуждая пациента сомневаться в целесообразности лечения. Селективный препарат Мовалис, избирательно воздействующий на провоспалительный фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), безусловно, обладает лучшей переносимостью и более благоприятным профилем безопасности. Тем не менее иногда возникают сомнения, обладает ли указанный препарат эффективностью, сопоставимой с таковой традиционных противовоспалительных средств. В предлагаемом обзоре мы освещаем результаты исследований, которые обосновали преимущества использования Мовалиса при ОА, люмбагии и РА.

Остеоартроз и остеохондроз позвоночника

В исследовании MELISSA (Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment) – международном крупномасштабном двойном слепом рандомизированном проспективном испытании – у больных ОА эффективность и безопасность мелоксикама (Мовалис) сравнивались с таковыми диклофенака.

Критериями включения в исследование были: возраст ≥ 18 лет; поражение тазобедренных и/или коленных суставов, мелких суставов кистей, позвоночного столба; боль при движении в пораженных суставах, оцениваемая по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) > 35 мм; потребность в приеме НПВС.

Основными критериями исключения считали: пептическую язву желудка и/или двенадцатиперстной кишки; непереносимость НПВС, аспириновую астму, назальные полипы; прием метотрексата, солей лития, антикоагулянтов, глюкокортикоидов, других НПВС; тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе тромбоцитопению и нейтропению; беременность или лактацию.

Больных рандомизировали на 2 группы: приема диклофенака замедленного высвобождения в дозе 100 мг/сут ($n=4688$); приема Мовалиса в дозе 7,5 мг/сут ($n=4635$). Длительность исследования составляла 28 дней. Пациентов обследовали до начала терапии и в конце наблюдения.

Эффективность лечения изучали с помощью: оценки боли по ВАШ; общей оценки исследователем и самооценки пациентом результатов лечения и его переносимости по соответствующим 4-балльным шкалам (1 балл – «хорошее», 4 балла – «крайне плохое»); самооценок течения ОА по 3-балльной шкале (1 балл – «улучшение», 2 балла – «без изменений», 3 балла – «ухудшение») и состояния по 4-балльной шкале; количества

случаев отказа от терапии вследствие ее недостаточной эффективности.

По данным исследования, оба препарата улучшали клиническое состояние больных, в частности уменьшали боль в пораженных суставах при движении (с 67,9 до 37,6 мм в группе мелоксикама и с 67,5 до 34,9 мм в группе диклофенака), а также в покое (с 49,8 до 25,0 мм в группе мелоксикама и с 49,4 до 23,1 мм в группе диклофенака). В результате в обеих группах была зарегистрирована достоверная ($p < 0,05$) позитивная динамика общей оценки (на 1,96 и 1,84 балла соответственно) и самооценки (на 1,98 и 1,85 балла соответственно) результатов лечения, самооценки течения ОА (на -1,11 и -1,21 балла соответственно), самооценки состояния (на 1,39 и 1,33 балла соответственно).

В то же время в группе больных, принимавших Мовалис, частота развития побочных эффектов была ниже. В частности, поражение желудочно-кишечного тракта в группе терапии Мовалисом отмечалось у 13% пациентов, тогда как в группе диклофенака – у 19% ($p < 0,001$). При этом уменьшался риск развития диспепсии ($p < 0,001$), тошноты и рвоты ($p < 0,05$), боли в животе ($p < 0,001$) и диареи ($p < 0,001$). Появление пептической язвы, перфорации или язвенного кровотечения имело место у 5 пациентов, принимавших Мовалис, и у 7 больных, получавших диклофенак. Побочные эффекты, требовавшие прекращения исследования, были выявлены у 254 (5,48%) больных группы Мовалиса и у 373 (7,96%) пациентов группы диклофенака ($p < 0,001$). В целом исследование завершили достоверно больше пациентов из группы Мовалиса по сравнению с больными группы диклофенака (4186 (90%) и 4138 (88%) соответственно; $p = 0,0014$).

Исследование MELISSA показало, что, обладая хорошим клиническим эффектом, Мовалис в дозе 7,5 мг/сут имеет лучший профиль переносимости, что делает его назначение при ОА более предпочтительным, чем назначение диклофенака пролонгированного действия в дозе 100 мг/сут.

В другом международном рандомизированном двойном слепом исследовании (SELECT – Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of Cox-inhibiting Therapies) изучались эффективность и безопасность Мовалиса в сравнении с пироксикамом.

Дизайн и длительность данного исследования были аналогичны таковым исследования MELISSA. Пациентов рандомизировали на 2 группы: принимавших пироксикам в дозе 20 мг/сут ($n=4336$); принимавших Мовалис в дозе 7,5 мг/сут ($n=4320$).

Оцененная с помощью ВАШ выраженность боли в обеих группах как в покое, так и при движении под влиянием терапии уменьшалась в равной степени. В частности, в группе лечения пироксикамом это снижение составило 33 мм (47%) и 27 мм (51%) соответственно,

а в группе терапии Мовалисом – 31 мм (45%) и 25 мм (48%) соответственно. В обеих группах отмечалась достоверная ($p < 0,05$) позитивная динамика общей оценки (на 1,83 и 1,90 балла соответственно) и самооценки (на 1,86 и 1,93 балла соответственно) результатов лечения, а также самооценки течения ОА (на -1,25 и -1,18 балла соответственно) и самооценки состояния (на 1,32 и 1,37 балла соответственно). Из-за отсутствия эффекта препарат отменили у 68 пациентов группы пироксикама (1,6%) и у 75 больных группы Мовалиса (1,7%).

Частота побочных эффектов в группе Мовалиса была ниже, чем в группе пироксикама (22,5 и 27,9% соответственно; $p < 0,001$). Эта разница обуславливалась, главным образом, меньшей частотой симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (10,3 и 15,4% соответственно, $p < 0,001$), в частности диспепсии (3,4 и 5,8% соответственно, $p < 0,001$), тошноты и/или рвоты (2,5 и 3,4% соответственно; $p < 0,05$), боли в животе (2,1 и 3,6% соответственно, $p < 0,001$). Пептическая язва желудка или двенадцатиперстной кишки манифестировала у 16 больных группы пироксикама и только у 7 пациентов группы мелоксикама. При этом осложненная перфорацией или кровотечением пептическая язва имела место у 4 пациентов, получавших пироксикам; среди обследованных, принимавших мелоксикам, случаев указанных осложнений не зарегистрировано.

Результаты исследования SELECT подтвердили данные, полученные в исследовании MELISSA, о сопоставимости с другими НПВС клинической эффективности, а также о лучшем профиле безопасности и переносимости Мовалиса.

Двойное слепое исследование, проведенное J. Valat и соавт. (2001), включало 229 пациентов с рентгенологически подтвержденным диагнозом остеохондроза поясничного отдела позвоночника.

Критериями включения служили: дегенерация межпозвоночных дисков на уровнях L₁-L₂ и/или L₅-S₁ (I степени на двух уровнях или II-IV степени на одном уровне); связанная с движением боль в пояснице, соответствующая таким характеристикам, как наличие в течение большинства дней за последние 7 нед, интенсивность > 40 мм (по ВАШ), необходимость (по мнению исследователя) купирования анальгетиками и/или противовоспалительными средствами. Если больной уже принимал НПВС, изучаемый препарат отменяли и через 3-7 сут пациента включали в исследование.

Критериями исключения являлись: симптомная грижа межпозвонокового диска; травма (в том числе операционная) поясничного отдела позвоночника в анамнезе; тяжелые соматические и/или психические заболевания; пептическая язва желудка или двенадцатиперстной кишки (в последние 6 мес); аспириновая астма, гиперчувствительность к НПВС;

беременность или лактация. В исследование также не включали больных, получавших для лечения данного обострения физиотерапию, миорелаксанты, глюкокортикоиды, парацетамол в дозе $> 4,0$ г/сут.

Пациенты были рандомизированы на две сопоставимые по клинико-демографическим характеристикам группы: больные, принимавшие диклофенак пролонгированного действия в дозе 100 мг/сут ($n=112$); больные, принимавшие мелоксикам (Мовалис) в дозе 7,5 мг/сут ($n=117$).

Состояние обследованных оценивали на 3, 7-й и 14-й день лечения. Первичным критерием эффективности терапии была сила самооценки интенсивности боли в поясничном отделе позвоночника на 3-й день лечения с помощью ВАШ. В качестве вторичных критериев изучали: динамику подвижности в поясничном отделе позвоночника (максимальное нагибание вперед, боковые сгибания, сагитальная подвижность в тесте Шобера); нарушение трудоспособности (способном вопросе Роланда-Морриса); общую оценку исследователем и самооценку больным результатов лечения и его переносимости по соответствующим 4-балльным шкалам (1 балл – «хорошие», 4 балла – «крайне плохие»).

В обеих группах на 3-й день лечения отмечалось сопоставимое ($p > 0,05$) уменьшение боли при движениях в поясничном отделе позвоночника ($p < 0,05$ для обоих сравнений). На 7-й и 14-й день интенсивность боли продолжала снижаться как у принимавших диклофенак, так и у получавших мелоксикам. Анализ вторичных критериев подтверждал сопоставимую эффективность обоих препаратов. Так, средний балл, набранный по вопросу Роланда-Морриса, снизился на 40,2% в группе диклофенака и на 43,0% в группе Мовалиса. В свою очередь, улучшались как общая самооценка (на $1,86 \pm 0,99$ и $1,90 \pm 0,92$ балла соответственно), так и оценка результатов лечения (на $1,83 \pm 0,97$ и $1,85 \pm 0,92$ балла соответственно) ($p < 0,05$ для всех приведенных сопоставлений). При этом доля пациентов, ответивших на лечение, составляла 80% в группе диклофенака и 82% в группе Мовалиса. Случаев отказа от дальнейшего приема препарата из-за его недостаточной эффективности среди больных, получавших Мовалис, зарегистрировано не было.

Переносимость Мовалиса оказалась лучше таковой диклофенака. В частности, побочные эффекты терапии выявлялись у 33 пациентов, получавших диклофенак (29%), и лишь у 27 больных, принимавших Мовалис (23%). В большинстве случаев побочные эффекты имели умеренную выраженность. Лишь у 1 больного из группы Мовалиса и у 3 пациентов из группы диклофенака их оценивали как тяжелые. Из-за развития неблагоприятных реакций в группе диклофенака препарат отменили в 12 случаях (11%), в группе Мовалиса – в 7 случаях (6%). В основном побочные эффекты были обусловлены поражением желудочно-кишечного тракта и сводились к появлению тошноты, рвоты и абдоминальной боли.

Согласно данным исследования J. Valat и соавт., эффективность применения мелоксикама в дозе 7,5 мг и диклофенака в дозе 100 мг для лечения пациентов с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника была сопоставима.

Преждевременное прекращение терапии по причине развития побочных эффектов в группе применения мелоксикама зарегистрировалось реже, что позволяет сделать вывод о лучшем профиле безопасности указанного НПВС.

Ревматоидный артрит

Сравнение эффективности мелоксикама и напроксена у 379 пациентов с РА провели J. Wojtulewski и соавт. (1995) в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании.

В исследование включали больных, соответствующих следующим критериям: возраст 18-75 лет; РА, установленный с помощью критериев Американской ревматологической ассоциации (ARA); активное воспаление, которое констатировали при наличии 3 следующих признаков – ≥ 6 суставов, в которых при движении ощущается болезненность; ≥ 3 отекающих суставов, утренняя скованность ≥ 45 мин, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ≥ 28 мм/ч.

Критериями исключения были: участие в клинических испытаниях, посвященных изучению эффективности мелоксикама, в прошлом; манифестная пептическая язва желудка или двенадцатиперстной кишки; заболевания (кроме РА), сопровождающиеся суставным синдромом.

Посредством рандомизации пациентов распределяли на 2 группы: принимавших напроксен в дозе 750 мг/сут ($n=180$); получавших мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут ($n=199$). Исследование продолжалось 6 мес.

Первичными критериями эффективности служили: оценка и самооценка общей эффективности лечения (по ВАШ); количество суставов, в которых наблюдается боль; число отекающих суставов. В качестве вторичных критериев использовали: индексы тяжести суставного отека и болезненности для 68 суставов (по 4-балльной шкале); утреннюю и ночную боль в суставах (по ВАШ); длительность утренней скованности; трудность выполнения повседневных бытовых нагрузок (по вопроснику, оценивающему 8 действий); количество таблеток парацетамола, принятых в промежутке между визитами. В общей сложности пациенты осуществляли 7 визитов.

Клинически значимых отличий эффективности напроксена и мелоксикама при РА зарегистрировано не было. Так, в конце исследования значения первичных критериев эффективности в соответствующих группах были следующими: оценка общей эффективности лечения – 2,8 и 3,2 см (аналогичные результаты были получены и для самооценки данного параметра); уменьшение количества болезненных суставов – 10,95 и 8,01; уменьшение количества отекающих суставов – 7,20 и 6,13.

Динамика вторичных критериев эффективности обоих препаратов соответствовала таковой первичных критериев. Из-за недостаточного эффекта терапии исследование досрочно прекратили 26 больных в группе напроксена (14,4%) и 47 пациентов в группе мелоксикама (23,6%).

Переносимость последнего была лучшей, чем таковая напроксена, в частности, вследствие меньшего количества побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (44,7% в группе напроксена и 30,3% в группе мелоксикама; $p<0,05$). При этом у 2 больных, принимавших напроксен, возникла пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки (в группе мелоксикама таких случаев не было). Пациенты, которые принимали напроксен, достоверно чаще выбывали из исследования по причине возникновения нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (22 (12,2%) против 12 больных (6,0%); $p<0,05$). Кроме того, к концу исследования у них отмечены снижение уровня гемоглобина

($p=0,025$) и повышение плазменных концентраций креатинина ($p=0,03$) и мочевины ($p=0,01$).

Исследование J. Wojtulewski и соавт. показало, что используемый для лечения РА мелоксикам существенно не отличается по своей клинической эффективности от напроксена, однако обладает более приемлемым профилем безопасности и лучшей переносимостью.

В многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании E. Huskisson и соавт. (1997) оценивали эффективность и профиль безопасности мелоксикама у 357 больных РА.

Критериями включения служили возраст ≥ 19 лет и РА, диагностированный по критериям АРА и требующий проведения противовоспалительной терапии.

Критерии исключения: участие в других клинических испытаниях в течение последнего месяца; заболевания, сопровождающиеся суставным синдромом (кроме РА); тяжелые соматические заболевания с дисфункцией внутренних органов; бронхиальная астма, непереносимость НПВС; прием антикоагулянтов или солей лития; беременность или грудное вскармливание.

Всем пациентам назначали мелоксикам (Мовалис) в дозе 15 мг/сут однократно в течение 18 мес. Оценка эффективности и безопасности терапии осуществлялась во время 10 визитов пациентов в исследовательский центр.

Первичными критериями эффективности были: общая оценка эффективности (по ВАШ); количество случаев отмены препарата по причине его недостаточной эффективности. Вторичные критерии эффективности: способность к самообслуживанию (оценка состояния здоровья по Стэнфордской шкале); динамика общего состояния (по ВАШ); выраженность ночной и дневной боли в суставах (по ВАШ); суставной индекс Ричи; сила сжатия кисти.

Динамика как первичных, так и вторичных критериев свидетельствовала об эффективности приема Мовалиса в дозе 15 мг/сут. По сравнению с исходным состоянием к концу исследования изучаемые показатели изменялись следующим образом: общая оценка эффективности – 4,16 и 3,31 см ($p<0,001$); способность к самообслуживанию – 1,76 и 1,69 балла ($p<0,05$); выраженность ночной и дневной боли – 3,71 и 2,93 балла и 4,78 и 3,29 балла соответственно ($p<0,001$ для обоих сопоставлений); утренняя скованность – 18 и 13 баллов ($p<0,001$); индекс Ричи – 70 и 55 баллов ($p<0,01$); сила сжатия кисти – 31 и 34 кПа ($p<0,05$). К концу исследования терапию продолжали принимать 66% больных; из-за недостаточной эффективности прием препарата прекратили лишь 11,4% пациентов. Побочные эффекты (в том числе желудочно-кишечные), потребовавшие отмены мелоксикама, отмечались только у 13,7%, остальные больные выбыли из исследования из-за низкой приверженности к проводимой терапии.

Согласно данным E. Huskisson и соавт., у больных РА Мовалис в дозе 15 мг/сут обладает достаточной эффективностью и хорошей переносимостью, что позволяет рекомендовать его к применению в широкой практике.

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование J. Reginster и соавт. (1996) было посвящено сравнительной оценке эффективности и безопасности приема мелоксикама в дозах 7,5 и 15 мг/сут у 423 больных РА.

В качестве критериев включения служили: верифицированный диагноз РА (≥ 5 критериев АРА); активный воспалительный процесс, который констатировали

при наличии ≥ 2 следующих признаков – утренней скованности в суставах длительностью ≥ 45 мин, СОЭ ≥ 30 мм/ч, боли в ≥ 6 суставах, объективных признаках воспаления ≥ 3 суставов.

Критерии исключения: возраст >75 лет; начало РА в возрасте <16 лет; тяжелые сопутствующие заболевания, которые могут затруднить оценку результатов терапии; пептическая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, развившиеся в течение последних 6 мес; непереносимость НПВС; беременность или лактация; прием антикоагулянтов или глюкокортикоидов (в последние 6 нед).

Больных рандомизировали на 2 группы: принимавших Мовалис в дозе 7,5 мг/сут ($n=216$); принимавших Мовалис в дозе 15 мг/сут ($n=207$). Длительность наблюдения составляла 3 нед.

Критериями первичной эффективности лечения служили: суставной индекс Ричи; самооценка утренней боли в суставах (по ВАШ); общая самооценка эффективности лечения (по ВАШ). К критериям вторичной эффективности относили: силу сжатия кисти; длительность утренней скованности; самооценку ночной боли в суставах (по ВАШ); величину СОЭ. Самооценку общей эффективности лечения производили на 21-й день исследования, все остальные показатели изучали на 7-й и 21-й день.

В обеих группах прием мелоксикама привел к существенному клиническому улучшению. В частности, в группах лечения Мовалисом в дозе 7,5 и 15 мг/сут были получены следующие результаты: суставной индекс Ричи – 6 и 4 балла соответственно; самооценка утренней боли в суставах – снижение к 21-му дню лечения с 6,0 до 4,0 см и с 5,8 до 4,1 см соответственно; самооценка эффективности лечения – по 4,3 см в обеих группах. Показатели вторичной эффективности под влиянием терапии изменялись

следующим образом: сила сжатия кисти – увеличение на 21-й день лечения на 13 и 23% соответственно (разница между группами достоверна, $p<0,05$); длительность утренней скованности – снижение к 21-му дню лечения с 98 до 71 мин и со 108 до 64 мин соответственно (разница между группами достоверна, $p<0,05$); самооценка ночной боли в суставах – снижение к 21-му дню лечения с 5,1 до 3,3 см и с 4,7 до 3,4 см соответственно; СОЭ – снижение к 21-му дню лечения на 3 и 2 см соответственно.

Побочные эффекты наблюдались у 27% больных, принимавших Мовалис в дозе 7,5 мг/сут, и у 31% пациентов, получавший указанный препарат в дозе 15 мг/сут. При этом симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта регистрировались несколько чаще в группе лиц, которые получали Мовалис в более высокой дозе (13 и 8% соответственно; $p=0,11$). В группе пациентов, принимавших мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут, лечение вследствие развития побочных эффектов отменили в 4 случаях; в группе больных, принимавших препарат в дозе 15 мг/сут, – в 2 случаях.

По результатам исследования J. Reginster и соавт., у больных РА применение препарата Мовалис в дозах 7,5 и 15 мг/сут вызывает достоверное и в целом сопоставимое улучшение состояния, уменьшая выраженность как субъективных, так и объективных признаков воспаления. При этом прием данного препарата в дозе 15 мг/сут ассоциировался с более отчетливым повышением силы сжатия кисти и снижением утренней скованности по сравнению с терапией указанным препаратом в дозе 7,5 мг/сут. Профиль безопасности Мовалиса при повышении его дозы ухудшался незначительно.

Подготовил Глеб Данин





МОВАЛІС
мелоксикам

КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ



**ШВИДКО
ВПЕВНЕНО
НАДІЙНО**



Boehringer Ingelheim

Представництво компанії Берінгер Інґельгайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ: 01054, Київ, вул. Тургенівська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05
Регстраційні посвідчення: UA/2683/03/01, UA/2683/02/02, UA/2683/02/01.