ЕФИКАСНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ НА КРАТКОСРОЧНО ИНТРАМУСКУЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА DEXKETOPROFEN СРЕЩУ MELOXICAM ЗА ПОВЛИЯВАНЕ НА ОБОСТРЕНА ГОНАРТРОЗНА БОЛКА В СТАЦИОНАРНИ УСЛОВИЯ

Д. Тонев[1], А. Тончева[2] и И. Груев[3]

[1]ОАИЛ, [2]Клиника по вътрешни болести, [3]Клиника по кардиология
Национална многопрофилна транспортна болница „Цар Борис III" – София

EFFICACY AND SAFETY OF INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION OF DEXKETOPROFEN VERSUS MELOXICAM FOR SHORT-TERM INHOSPITAL TREATMENT OF EXACERBATED GONARTHROSIS

D. Tonev[1], A. Toncheva[2] and I. Gruev[3]

[1]Department of Anesthesiology and Intensive Care, [2]Clinic of Internal Diseases, [3]Clinic of Cardiology
National Multiprofile Transport Hospital "Tsar Boris III" – Sofia

Резюме:

НСПВС са най-често употребяваните средства за лечение на артрозните болки. Тяхната продължителна употреба обаче крие висок риск от сериозни сърдечно-съдови и гастроинтестинални странични ефекти. Целта на настоящото проучване е да се оценят ефикасността и безопасността на 7-дневно интрамускулно приложение на Dexketoprofen срещу Meloxicam за повлияване на обострена гонартрозна болка при 30 болни в стационарни условия. Установихме, че и двата медикамента сигнификантно редуцират симптоматиката при пациентите, ефектът им не се различава статистически значимо. Не се наблюдаваха сериозни нежелани събития, а по отношение на леките странични ефекти отново двата терапевтични режима не се различаваха сигнификантно помежду си.

Ключови думи: НСПВС, артрозна болка, безопасност, Dexketoprofen, Meloxicam

Адрес за кореспонденция: *Доц. д-р Димитър Тонев, дм, НМТБ "Цар Борис III", бул. „Мария Луиза" № 104, 1233 София, e-mail: dgtsofia@abv.bg*

Summary:

NSAIDS are the most frequently used drugs for treatment of pain, caused by arthrosis. They are effective, but also hide a significant risk of gastrointestinal and cardiovascular adverse events, especially after long-term intake. The aim of our study was to assess the efficacy and safety of intramuscular administration of dexketoprofen vs meloxicam for short-term inhospital treatment of exacerbated gonarthrosis. Both drugs showed to be equally effective during the 7 days long treatment of 30 patients. No serious adverse events were detected and no significant difference between the two medications was found, concerning minor side effects.

Key words: NSAIDS, arthrosis, pain, safety, dexketoprofen, meloxicam

Address for correspondence: *Assoc. Prof. Dimitar Tonev, M. D., Ph. D., National Multiprofile Transport Hospital "Tsar Boris III", 104, "Maria Luiza" Blvd., Bg – 1233 Sofia, e-mail: dgtsofia@abv.bg*

Прогресивното застаряване на популацията в икономически развитите страни превърна ставните заболявания и хроничната болка в едно от основните предизвикателства пред медицинската практика. Най-широко използваните медикаменти за борба с тези проблеми са нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС). Употребата им е толкова масова поради техния отчетлив ефект върху симптоматиката, както и поради това, че в редица страни те се продават без рецепта.

През последното десетилетие обаче се натрупаха редица доказателства, че НСПВС и особено тяхната продължителна употреба водят до

повишаване на сърдечно-съдовата болестност и смъртност [1, 2].

Традиционните НСПВС инхибират и двете изоформи на ензима циклооксигеназа (COX), отговорен за първата стъпка от конверсията на арахидоновата киселина в различни простагландини, тромбоксани и левкотриени [3]. Противовъзпалителният и болкоуспокояващият им ефект се дължат на потискането на простагландиновия синтез, медииран от циклооксигеназа-2 (COX-2) в местата на тъканна увреда. Добре известните гастроинтестинални странични ефекти на НСПВС пък се дължат на потискането на простагландиновия синтез, медииран от циклооксигеназа-1 (COX-1) в стомашно-чревната лигавица. Ето защо създаването на селективните COX-2 инхибитори беше посрещнато с огромен ентусиазъм и техните първи представители Celecoxib и Rofecoxib се превърнаха в най-предписваните НСПВС. Ентусиазмът беше бързо охладен поради негативните сърдечно-съдови ефекти на тези медикаменти и дори през 2004 г. Rofecoxib беше изтеглен от световните пазари [1, 2].

Тези тревожни факти бяха обяснени с хипотезата, че селективната COX-2 инхибиция води до потискане на синтеза на простациклини от ендотелните клетки. Това повишава нивата на тромбоксан A2, чийто синтез се медиира от COX-1. На фона на загубените антиагрегантни и съдоразширяващи ефекти на простациклините, относителният излишък на тромбоксан A2 води до повишаване на вазоконстрикцията, тромбоцитната агрегация и в крайна сметка на риска от тромбози, както и до повишена задръжка на натрий и вода, която от своя страна влошава симптомите на сърдечна и бъбречна недостатъчност и повишава артериалното налягане. Загубата на COX-2 ъпрегулацията води и до увеличаване размера на некротичната и ремоделираната зона при миокарден инфаркт и исхемия [4, 5, 6, 7].

Препоръките на AHA (American Heart Association) [7] предлагат стъпаловиден подход при облекчаване на мускулно-скелетните симптоми при пациенти с известни сърдечно-съдови заболявания или рискови фактори за ИБС:

1. На първо стъпало трябва да се опитат нефармакологични средства (покой, физикална терапия, терапия със затопляне или охлаждане).

2. Ако симптомите не се облекчат, като първа линия на медикаментозната терапия се предлагат Acethaminophen (Paracethamol), Aspirin (във възможно най-малки дози) и дори кратки курсове с наркотични аналгетици, като Tramadol. Важно е да се отбележи, че и Acethaminophen, прилаган в големи дози, крие риск от хепатотоксичност.

3. При неповлияване от тези „по-ниско рискови" медикаменти се препоръчва приложение на НСПВС, като на предна линия са COX-2 неселективните агенти, следвани от тези с частична COX-2 селективност и последна стъпка са селективните COX-2 инхибитори. Изрично е посочено, че НСПВС трябва да се прилагат при пациентите с най-малък сърдечно-съдов риск и във възможно най-малки дози. Когато е неизбежно приложението им при високорискови пациенти, те трябва да се прилагат заедно с малки дози аспирин (80 mg) и блокер на протонната помпа. Важно е да се отбележи, че Ibuprofen намалява ефекта на малките дози аспирин и комбинацията им трябва да се избягва или двата медикамента да се приемат през големи интервали [7].

4. При всички пациенти, приемащи НСПВС, трябва да се мониторира артериалното налягане, наличието на отоци и показателите на бъбречната функция, както и признаците за гастроинтестинално кървене. При влошаване на някой от тези показатели, трябва да се намали дозата на НСПВС или медикаментът от тази група да се спре и да се замени с лекарство от друг клас или немедикаментозен прийом.

Всички автори посочват употребата на възможно най-малки дози НСПВС за възможно най-кратък срок като основен принцип на приложението им, за да се избегнат и минимализират нежеланите сърдечно-съдови странични ефекти [1, 2, 7, 8].

При все по-масовото прилагане на Dexketoprofen и Meloxicam при остеоартроза е актуално сравняването на тези "щадящи" НСПВС не само със "златния стандарт" Diclofenac (който обаче има и висок процент на нежелани сърдечно-съдови странични ефекти), но и помежду им. До момента няма проведено такова сравнение, което е и ***целта*** на нашето прагматично проучване.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проспективно са проучени 30 болни на възраст ≥ 50 год. с хронична екзацербирала остеоартроза на коляното (степен по Kellgren-Lawrence ≤ 2), нелекувани досега с Dexketoprofen и Meloxicam. След 3-дневно спиране на предшестващото лечение само болните с обостряне на остеоартрозата са приети за провеждане на 7-дневно болнично лечение с Dexketoprofen и Meloxicam.

Изключващи критерии бяха:

• Възпалителни ставни заболявания (ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, псориатичен артрит), както и невропатични, вродени или метаболитни ставни заболявания.

• Невъзможност за ходене без помощни средства или нужда от операция за артрозата.

• Вътреставно прилагане на кортикостероиди или хиалуронова киселина.

• Тежки придружаващи заболявания (пресен миокарден инфаркт или мозъчен инсулт, неконтролирани застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, бронхиална астма).

Всички пациенти са подписали информирано съгласие.

В продължение на 1 седмица на 15 болни (група A) е приложен двукратно през 12 часа Dexketoprofen 50 mg i.m., а на други 15 болни (група B) е приложен алтернативно еднократно на 24 часа Meloxicam 15 mg i.m., обичайните дневни дози за двата медикамента. И при двете групи като rescue analgesia е прилаган Paracetamol до 2 g per os на 24 часа.

С помощта на външен оценител са установени:

• Изходните и след края на лечението стойности на интензитета на болката (VAS 0-100 mm).

• Функционалната способност/тежестта на остеоартрозата (Lequesne index 0-24 точки).

• Приемът на Paracetamol.

• Честотата на нежеланите лекарствени ефекти.

Категорийните данни бяха сравнени с χ^2 тест (с точна корекция на Fisher, когато е необходимо), респективно Mann-Whitney U-тест или Wilcoxon Signed Ranks Z-тест, а количествените непрекъснати променливи – с t-тест на Student при $\alpha = 0.05$. Данните бяха представени като числа (n), средни аритметични стойности ± стандартни отклонения (SD) или медианни стойности (с обхвати между 25 и 75 персентил).

Резултати

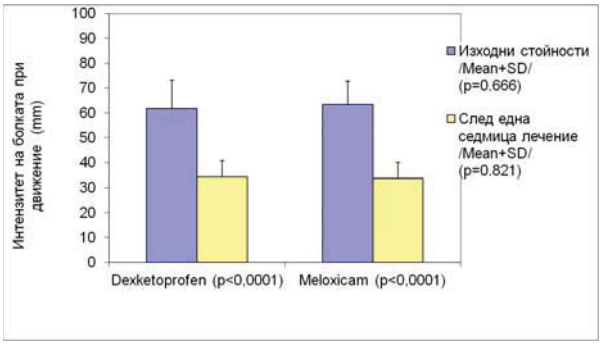
Няма сигнификантни разлики между двете групи по отношение на демографските данни и клиничните характеристики на остеоартрозата (табл. 1).

Таблица 1. Изходни демографски данни и клинични характеристики

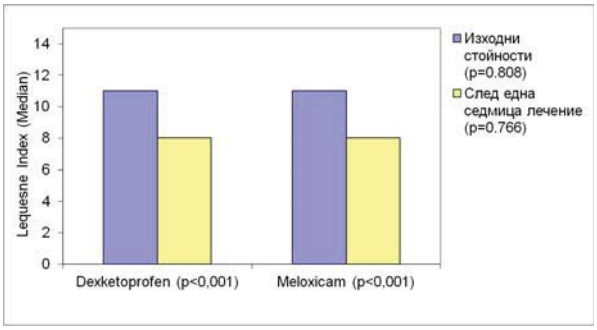
	Групи		
	Dexketoprofen (n = 15)	*Meloxicam (n = 15)*	*p*
Пол (мъже/жени)	2/13	3/12	0,989
Възраст (години)	63,7 ± 7,5	62,7 ± 7,8	0,739
Rö степен на остеоартрозата по Kellgren-Lawrence [n (%)]			
Степен 2	2 (13,3%)	3 (20,0%)	0,989
Степен 3	12 (80,0%)	11 (73,3%)	0,998
Степен 4	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1,000
Интензитет на болката (VAS 0-100 mm, средна ± SD)	61,7 ± 11,4	63,3 ± 9,4	0,666
Функционална способност [Lequesne Index 0-24 точки, медиана (обхват)]	11 (8-12)	11 (9-12)	0,808

При вътрегрупово сравнение е налице сигнификантна и клинично значима разлика в облекчаването на болката (VAS ≤ 20 mm) както след прилагането на Dexketoprofen, така и след Meloxicam спрямо изходните им VAS стойности (фиг. 1). При междугрупово сравнение няма такава разлика. И двата режима на обезболяване показват съпоставима клинична ефективност (фиг. 1).

При вътрегрупово сравнение е налице сигнификантна и клинично значима разлика в намаляване тежестта на остеортрозата (Lequesne Index ≤ 2 точки) както след прилагането на Dexketoprofen, така и след Meloxicam спрямо изходните Lequesne Index стойности (фиг. 2). При междугрупово сравнение няма такава разлика. И двата режима на обезболяване показват съпоставимо клинично подобрение (фиг. 2).



Фиг. 1. Промени в нивата на болката след края на вътреболничното лечение (VAS 0-100 mm, средни стойности ± SD)



Фиг. 2. Промени в тежестта на остеоартрозата след края на вътреболничното лечение (Lequesne Index 0-24 точки, медианни стойности)

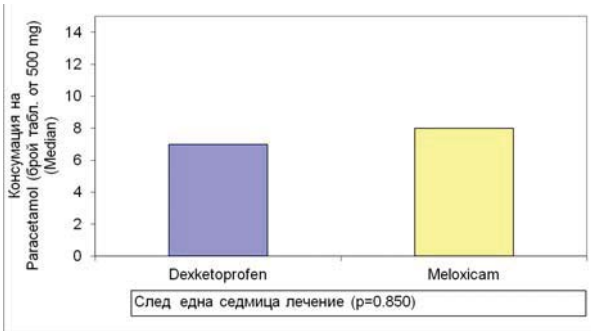
Няма сигнификантна разлика между двете групи (гр. А vs гр. В) при изчислените ***средни аритметични снижения*** в интензитета на болката, ***Δ VAS*** (изходни – крайни стойности), (27,5 ± 6,3 mm vs 28,9 ± 5,0 mm; p = 0,486). Няма сигнификантна разлика между двете групи (гр. А vs гр. В) при изчислените ***средни аритметични снижения*** в тежестта на остеоартрозата, ***Δ Lequesne Index*** (изходни – крайни стойности) – 2,5 ± 0,5 точки vs 2,7 ± 0,7 точки; p = 0,549.

Няма сигнификантна разлика между двете групи по отношение на ***отчетените индивидуални нива на % намаление*** (крайни спрямо изходни стойности) в интензитета на болката, респективно в тежестта на остеоартрозата след края на вътреболничното лечение (табл. 2).

Таблица 2. Наблюдавано процентно намаление на болката, респ. тежестта на остеоартрозата след края на вътреболничното лечение

	Групи			*Групи*		
	Dexketoprofen (n = 15)	*Meloxicam (n = 15)*	*p*	*Dexketoprofen (n = 15)*	*Meloxicam (n = 15)*	*p*
% намаление на болката/тежестта на остеоартрозата	Болни с намаление на болката според VAS [да/не (%)]	Болни с намаление на болката според VAS [да/не (%)]		Болни с намаление тежестта на остеоартрозата според Lequesne Index [да/не (%)]	Болни с намаление тежестта на остеоартрозата според Lequesne Index [да/не (%)]	
> 0	15/0 (100)	15/0 (100)	1,000	15/0 (100)	15/0 (100)	1,000
≥ 10	15/0 (100)	15/0 (100)	1,000	15/0 (100)	15/0 (100)	1,000
≥ 20	15/0 (100)	15/0 (100)	1,000	12/3 (80)	12/3 (80)	1,000
≥ 30	15/0 (100)	15/0 (100)	1,000	3/12 (20)	5/10 (33)	0,682
≥ 40	13/2 (87)	12/3 (80)	1,000	0/15 (0)	1/14 (7)	1,000
≥ 50	1/14 (7)	5/10 (33)	0,169	0/15 (0)	0/15 (0)	1,000
≥ 60	0/15 (0)	0/15 (0)	1,000	0/15 (0)	0/15 (0)	1,000

Не се намира сигнификантна разлика между двете групи по отношение на консумацията на използвания за rescue analgesia Paracetamol (средния брой таблетки от 500 mg/болен за всяка от групите, приети по време на болничното лечение) (фиг. 3).



Фиг. 3. Консумация на Paracetamol, приет като rescue analgesia по време на вътреболничното лечение (среден брой таблетки от 500 mg/болен)

Не се установява сигнификантна разлика между двете групи по отношение на наблюдаваните по време на болничното лечение общи и локални нежелани лекарствени ефекти, които са минимални по тежест усложнения (табл. 3).

Таблица 3. Неблагоприятни лекарствени ефекти по време на вътреболничното лечение

	Групи		
	Dexketoprofen (n = 15)	*Meloxicam (n = 15)*	*P*
Стомашна болка [n (%)]	1 (6,6)	0 (0,0)	1,000
Диспепсия [n (%)]	0 (0,0)	1 (6,6)	1,000
Главоболие [n (%)]	1 (6,6)	1 (6,6)	1,000
Болка в инжекционното място [n (%)]	2 (13,3)	3 (20,0)	0,989
Общо неблагоприятни ефекти [n (%)]	4 (26,7)	5 (33,3)	0,999

Не са наблюдавани сериозни нежелани лекарствени ефекти (напр. гастроинтестинално кървене, перфорация, тромботични сърдечносъдови или вазоренални усложнения и пр.), които да наложат прекъсване на лечението.

ОБСЪЖДАНЕ

Лечението на обострената артрозна болка изисква приложението на НСПВС с оптимално съотношение полза/риск за възможно най-кратки срокове. Наблюдаваните от нас промени в средните стойности на намаляване на болката (VAS стойности) и на намаляване на тежестта на остеоартрозата (Lequesne Index точки) са съпоставими с публикуваните данни на Beltran et al. [9] и на Marenco et al. [10].

Според отчетените индивидуални нива на % намаление (табл. 2) и съгласно ***критериите на OMERACT – OARS I*** [11] за идентифициране на болните, отговорили на лечението, е установено ***умерено подобрение,*** т.е. налице е ≥ 20% относително подобрение от изходните стойности (за болка и фунционална способност), съчетано с абсолютна промяна с ≥ 10 mm в отчетените стойности върху 100 mm VAS.

Консумацията на Paracetamol (среден брой таблетки от 500 mg/болен) като rescue analgesia за едноседмичния болничен престой е относително съпоставима с тази на Beltran et al. [9] (7,6 табл. vs 11,5 табл.) и се различава от тази на Marenco et al. [10] (7,6 табл. vs 18 табл.). Посоченото различие се дължи на отчетената при Marenco et al. [10] консумация след 2-седмичен курс на лечение.

Наблюдаваните неблагоприятни ефекти по време на вътреболничното лечение са почти съвпадащи с тези на Beltran et al. [9] (4 vs 5) и се различават от тази на Marenco et al. [10] (4 vs 13). Във втория случай освен с по-дългата експозиция на лекарствата, 3-кратното увеличение се обяснява и с по-подробното описване на неблагоприятните ефекти по органи и системи (СЗО класификация).

Като недостатъци на проучването можем да посочим: малкия обем на извадката, както и факта, че понеже не е рандомизирано двойносляпо проучване, а прагматично, не може да бъдат изключени пристрастия, свързани с положителните очаквания от i.m. лечение на болните, както и повлияването им от ефекта на "бялата престилка".

В заключение можем да кажем, че краткосрочното парентерално прилагане на Dexketoprofen или Meloxicam при болни с екзацербирала остеоартроза на коляното подобрява ефективноста на лечението и минимизира неблагоприятните ефекти от него.

Библиография

1. Graham, D. COX-2 Inhibitors, Other NSAIDs, and Cardiovascular Risk. – JAMA, 296, 2006.
2. McGettigan, P. et D. Henry. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. – JAMA, 296, 2006, № 13, 1633-1644.
3. FitzGerald, G. A. et C. Patrono. The coxibs, selective inhibitors of cyclo-oxygenase-2. – N. Engl. J. Med., 345, 2001, 433-442.
4. McAdam, B. F. et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 1999, 272-277.
5. Hawkey, C. J. COX-2 inhibitors. – Lancet, 353, 1999, 307-314.
6. Food and Drug Administration. Medical officer review: Vioxx (rofecoxib) NDA 21-042 (capsules) and 21-052 (oral solution) [May 20, 1999]
7. Antman, E. et a. AHA Scientific Statements Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. – Circulation, 115, 2007, 1634-1642.
8. Trelle, S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. – BMJ, 2011.
9. Beltran, J. et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. – J. Clin. Pharmacol., 38, 1998, Suppl. 12, 74S-80S.
10. Marenco, J. L. et al. A multicenter, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of Dexketoprofen Trometamol versus Diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. – Clin. Drug Invest., 19, 2000, № 4, 247-256.
11. Pham, T. et al. OMERACT-OARSI initiative: Ostheoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. – Osteoarthritis Cartilage, 12, 2004, 389-399.

Постъпила за печат на 15 март 2013 г.