ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦЕЛЕКОКСИБУ в порівнянні з ібупрофеном у лікуванні пацієнтів з остеоартритом

Остеоартрит є найбільш розповсюдженою формою артриту та частою причиною інвалідності та хронічного болю у дорослих. Вибір ефективних засобів лікування є актуальною проблемою для клініцистів.
Вашій увазі представлено огляд статті A.C. Gordo et al. «Efficacy of celecoxib versus ibuprofen for the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized double-blind, non-inferiority trial», що була опублікована в *Journal of International Medical Research* (2017;45(1);59-74), в якій автори представили результати дослідження, де порівнювались ефективність і переносимість целекоксибу та ібупрофену в лікуванні пацієнтів з остеартритом колінних суглобів.

Остеоартрит (ОА) це захворювання, яке вражає поодинокі та/або множинні периферичні суглоби, однак найчастіше деформується колінний суглоб. Відповідно до статистичних даних, діагноз ОА колінних суглобів встановлено більш ніж 250 мільйонам людей по всьому світу. Вказаний стан негативно впливає на соціальне функціонування людини, асоційований із втратою працездатності та раннім виходом на пенсію. У деяких випадках суглоби пацієнтів настільки змінюються, що доводиться застосовувати оперативне втручання з приводу їх заміни. Результатом остеоартритичного ураження є дегенерація хряща та перебудова кістки, що призводить до розвитку больового синдрому, появи відчуття скованості та функціональних обмежень. Внаслідок цього з'являється біль, дискомфорт, обмеження рухів, що змушує пацієнтів звертатись до лікаря по допомогу.

На сьогодні лікування ОА є симптоматичним, спрямованим на контроль больового синдрому, який складається з фармакологічних та нефармакологічних втручань. Відповідно до клінічних протоколів, пацієнтам з персистуючою симптоматикою, що не дають клінічної відповіді на терапію парацетамолом та місцевими нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), рекомендовано застосування пероральних НПЗП, які найчастіше призначаються для терапії ОА. Під час лікування варто враховувати можливі побічні ефекти, пов'язані з верхніми та нижніми відділами шлунково-кишкового тракту (ШКТ), також слід пам'ятати про можливу гостру ниркову недостатність та підвищений серцево-судинний ризик.

Целекоксиб – це селективний нестероїдний протизапальний препарат, що застосовується для лікування симптомів, асоційованих з ОА. Вказаний засіб має доведену ефективність щодо полегшення больового синдрому та чинить протизапальну дію, а також має кращу переносимість у порівнянні з неселективними НПЗП.

Матеріали та методи дослідження

З лютого 2003 по січень 2004 р. було проведено 6-тижневе подвійне сліпе контрольоване плацебо мультицентрове рандомізоване активне паралельне дослідження. В ньому взяли участь пацієнти 34 центрів з Іспанії, Німеччини та Великобританії, які мали ОА колінних суглобів у стадії активного запалення та функціональним класом від I до III. Процес дослідження включав 4 візити: 1) скринінг; 2) дослідження вихідного рівня; 3) відвідування на другому та шостому тижні; 4) раннє припинення терапії. Первинне обстеження відбувалось у період 1-14 день до прийому першої дози досліджуваного препарату. Від етапу скринінгу до встановлення вихідного рівня пацієнти припиняли прийом будь-якої терапії НПЗП та аналгетиками. Застосування ацетамінофену або парацетамолу в дозах до 2 г/добу було дозволено у екстрених випадках у якості «швидкої допомоги» для знеболення у доклінічному періоді. Пацієнти повинні були припинити прийом ацетамінофену/парацетамолу за 24 години до періоду оцінки вихідного рівня. За допомогою комп'ютера учасники були розподілені на три групи: перша отримувала целекоксиб у дозі 200 мг/добу, друга – ібупрофен в дозі 800 мг тричі на день, а третя – плацебо; співвідношення між групами складало 2:2:1 відповідно.

Критерієм розподілу обрали початковий рівень болю. Було встановлено два розклади приймання ліків для пацієнтів з рівнем болю ≤ 69 та ≥ 70 по 100 мм за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Заборонялось застосування додаткових знеболюючих препаратів, але дозволялось приймати аспірин у дозі ≤ 325 мг для профілактики кардіоваскулярних ускладнень.

Оцінка якості і достовірності дослідження базувалась на аналізі згідно з протоколом популяції (PPA) та аналізі рандомізованих для лікування осіб (MITT). Достовірне визначення якості відбувалось у довірчий вибірці, яка разом з MITT включала всіх пацієнтів, які були розподілені та отримали хоча б одну дозу досліджуваного препарату. Вибірка PPA була під масивом MITT та включала

всі випадки без грубих порушень протоколу дослідження, які пройшли всі 4 візити, включаючи початковий етап.

Пацієнти

Учасниками дослідження були особи у віці ≥ 40 років з підтвердженим діагнозом ОА колінного суглоба згідно з протоколом Американської колегії ревматологів (ACR) у активній фазі процесу та функціональним класом від I до III. Пацієнти, що раніше отримували терапію НПЗП та аналгетиками, припинили їх прийом за 48 годин до оцінки початкового рівня процесу. Рівень запалення було визначено між початковим візитом і скринінгом за ВАШ в значеннях від 40 до 90 (максимально – 100), а також за сумісною шкалою загальної оцінки змін пацієнтом і лікарем (від 1 до 5, де 1 – «дуже добре», а 5 – «дуже погано», згідно з усім симптомокомплексом). Пацієнти, які не проходили раніше курс терапії ОА, отримали бали від 40 до 90 та оцінки «погано» і «дуже погано».

До вибірки не включались особи з артритом у стадії запалення, які перенесли подагру/псевдоподагру або мали гострий запальний процес протягом останніх двох років (пацієнти з фіброміалгією не виключалися), ті, хто перенесли або очікували операції на колінному суглобі, а також ті, що приймали пероральні кортикостероїди за чотири тижні до дослідження або парацетамол за 24 години. Крім того, критеріями виключення з вибірки були: злоякісні новоутворення в наявності або в анамнезі; захворювання ШКТ (непрохідність кишечника, шлункова кровотеча); серцева, ниркова або печінкова недостатність, коагулопатії, гіперчутливість до інгібіторів ЦОГ-2, НПЗП або сульфаніламідів.

Режими лікування

У дослідженні було застосовано три режими терапії: 1) целекоксиб у дозі 200 мг/на добу; 2) ібупрофен у дозі 800 мг 3 рази на добу; 3) плацебо. Целекоксиб був представлений у формі пероральних капсул (200 мг), ібупрофен – у таблетованій формі (800 мг). Сутність подвійного сліпого методу полягала в тому, що плацебо був поданий у вигляді капсул та таблеток, які зовні і на смак не відрізнялись від досліджуваних засобів, а ні лікарі, ні пацієнти не були проінформовані про те, що саме вони застосовують. Досліджуваний період лікування тривав 6 тижнів.

Оцінка ефективності

Первинна оцінка результатів полягала в порівнянні змін між вихідним рівнем і досягнутим після прийому целекоксибу в дозі 200 мг/добу, ібупрофену в дозі 800 мг тричі на добу та плацебо за ВАШ від 0 до 100 серед PPA популяції. Крім цього, за вказаною шкалою була проаналізована MITT популяція. Також була проаналізована MITT вибірка за шкалою загальної оцінки змін, відмічених пацієнтом і лікарем, щодо визначення різниці між початковим і кінцевим рівнем під час дослідження. Додатково були визначені зміни за індексом вираженості остеоартрозу (WOMAC) за 6 тижнів та за шкалою задоволеності пацієнта результатом лікування болю (PTSS) від 1 до 6 тижня. Переносимість препарату верхніми відділами ШКТ була другорядним критерієм і також ввійшла до загальної оцінки безпеки препарату.

Статистичний аналіз

Стандартизована вибірка в 100 пацієнтів була оцінена у 80% представленого 95% довірчого інтервалу (ДІ) в прийнятних межах, приймаючи значення лікувальної похибки нульовим і приймаючи стандартне відхилення в 25 мм та значення меж I-похибки за 0,05.

Первинним критерієм оцінки ефективності була зміна стану пацієнта на 6 тижні відповідно до показників ВАШ у порівнянні із вихідним рівнем, що було оцінено із застосуванням лінійної моделі з лікуванням і центром в якості фіксованих ефектів та оцінкою вихідного рівня як коваріантом у PPA популяції. Всі попарні порівняння були зафіксовані. Відповідно до отриманих результатів, ефективність целекоксибу була такою ж, як і ібупрофену, при нижній межі двостороннього 95 % ДІ в терапевтичній різниці (целекоксиб–ібупрофен) вище -10 мм в PPA популяції. Усі вторинні ефекти були оцінені в MITT популяції. Зміни за шкалою та підшкалами WOMAC були оцінені із використанням лінійної моделі з лікуванням і центром в якості фіксованих ефектів та оцінкою вихідного рівня як коваріантом. Значення P-похибки < 0,05 було визнано статистично достовірним.

Результати дослідження

З 388 пацієнтів 153 отримували целекоксиб у дозі 200 мг/добу, 156 отримували ібупрофен – 800 мг тричі на добу, 79 приймали плацебо. Демографічні та вихідні характеристики всіх груп були подібні. Середній вік пацієнтів складав 62,2-64,5 років, більшість з яких були жінки (70%-74%).

В основному тривалість захворювання на ОА становила від 5,1 до 6,4 років. 381 пацієнт отримав, як мінімум, одну дозу досліджуваного препарату і пройшов хоча б однократно оцінку остеоартритичного болю та був включений до MITT вибірки. З MITT вибірки 80 пацієнтів (29 з групи прийому целекоксибу, 29 – ібупрофену, 22 – плацебо) були виключені через грубі відхилення від протоколу досліджень, а 301 особа була включена до PPA вибірки.

З 381 пацієнта MITT вибірки 312 пройшли дослідження повністю (тобто брали участь всі 6 тижнів): 127 (83%) – в групі прийому целекоксибу, 129 (82,7%) – ібупрофену і 56 (70,9%) – плацебо. Із 76 пацієнтів, що передчасно припинили дослідження (5 осіб із групи прийому целекоксибу, 11 – ібупрофену, 5 – плацебо), 21 учасник залишив дослідження у зв'язку з проявом побічних ефектів. Інші пацієнти були виключені з додаткових причин (порушення протоколу, пропуски візитів тощо) або ж покинули дослідження за власним бажанням. Жодного летального випадку зафіксовано не було.

Ефективність лікування

Оцінка пацієнтами болю за ВАШ була подібна серед трьох груп на вихідному рівні. На 6-му тижні було відмічено зниження вказаних показників в усіх групах у PPA. У групі прийому целекоксибу відмічалося найбільше зменшення даних (-34,5) порівняно з групою прийому ібупрофену (-32,8) та плацебо (28,4). Середньоквадратичне значення (95% ДІ) між целекоксибом та ібупрофеном не було статистично значимим (2,76 [-3,38; 8,90]). Первинна кінцева точка була

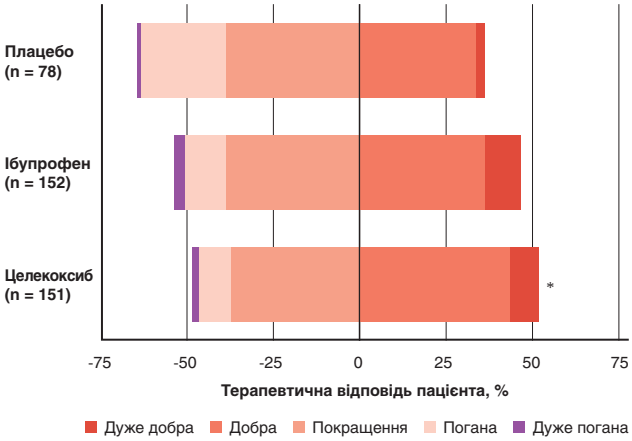

Рис. 1. Сумісна шкала загальної оцінки змін, відмічених пацієнтом і лікарем на 6-му тижні у популяції MITT

Примітка. *P = 0,0027 у порівнянні з групою плацебо.

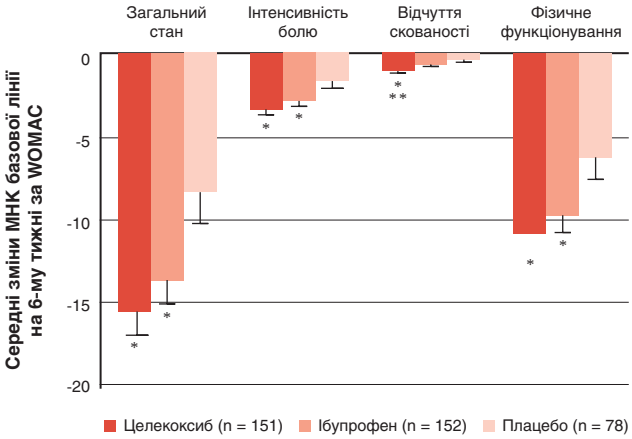

Рис. 2. Динаміка зміни за МНК базової лінії на 6-му тижні за WOMAC у популяції MITT

Примітки: МНК – метод найменших квадратів.*P ≤ 0,03, порівняння з групою плацебо. **P = 0,0220, порівняння ібупрофену з плацебо.

досягнута при прийомі целекоксибу у дозі 200 мг/добу одноразово, що відповідало прийому 800 мг ібупрофену тричі на добу для редукції артритичного болю.

У MITT популяції на 6 тижні відмічалося зниження рівня болю порівняно з вихідним рівнем, при цьому найбільші показники були зафіксовані в групі прийому целекоксибу (-31,6), порівняно з ібупрофеном (-29,1) та плацебо (-21,3).

Таким чином, попарне порівняння з використанням методу середньоквадратичних значень показало значні зміни порівняно з початковим рівнем в групі прийому целекоксибу проти плацебо (p = 0,0076). Зміна середньоквадратичного значення в групі прийому ібупрофену не була такою значущою, як в групі прийому целекоксибу та плацебо.

Оцінка стану пацієнтами

В кінці 6 тижня більша частина пацієнтів у групі прийому целекоксибу (45,7%, 69 з 151 пацієнта) оцінили свій стан як «добрий» та «дуже добрий», порівняно з групою плацебо (30,8%, 24 із 78) та групою ібупрофену (43,7%, 66 з 51). Відмінність між групами прийому целекоксибу і плацебо була визнана значущою, чого не спостерігалося між іншими групами. Пацієнти, що отримували целекоксиб, значно впевненіше визначали свій стан як «покращення» на 6 тижні прийому терапії (49%, 74 із 151), порівняно з тими, хто отримував плацебо (35,9%, 29 із 79), які описали свій стан як «погіршення» або «без змін» (p = 0,0182). Частина пацієнтів, стан яких був відмічений як «покращення», в групі прийому ібупрофену (45%, 65 із 151) незначно відрізнялась від груп прийому целекоксибу та плацебо.

Лікарська оцінка артриту

На 6 тижні стан більшості пацієнтів в групі прийому целекоксибу (51,7%, 78 з 151 пацієнта) та ібупрофену (46,4%, 70 із 151) був оцінений як «добрий» та «дуже добрий» у порівнянні з групою плацебо (35,9%, 28 із 78). Ця відмінність була значимою між групою прийому целекоксибу та плацебо (p = 0,0027), але не для порівняльних пар ібупрофен–плацебо, целекоксиб–ібупрофен. Кількість пацієнтів, які оцінили свій стан як «покращення», була найбільша в групі прийому целекосибу (49%, 74 із 151), на відміну від групи прийому ібупрофену (41,1%, 62 із 151) та плацебо (37,2%, 29 із 78). Але ці відмінності не були статистично значимі (рис. 1).

Індекс вираженості остеоартрозу

Були відмічені значні покращення за WOMAC та за індивідуальними шкалами у групі прийому целекоксибу й ібупрофену порівняно з групою плацебо. Наприклад, в обох активних групах порівняно з групою плацебо було продемонстровано значне покращення за такими пунктами: загальний стан (целекоксиб проти плацебо (p = 0,0014); ібупрофен проти плацебо [p = 0,0202]); інтенсивність болю (целекоксиб проти плацебо [p = 0,0012]; ібупрофен проти плацебо [p = 0,0225]); фізичне функціонування (целекоксиб проти плацебо [p = 0,0040]; ібупрофен проти плацебо [p = 0,0266]). Пацієнти, які отримували терапію целекоксибом, мали значне зниження відчуття скованості суглобів порівняно з обома іншими групами, водночас як різниця між групами прийому ібупрофену та плацебо була статистично недостовірною (рис. 2).

Шкала задоволеності пацієнтом результатами лікування болю

Більша частина пацієнтів в групах прийому целекоксибу та ібупрофену погоджувалась з пунктами опитування за PTSS. Пацієнти, що отримували целекоксиб, були задоволені за 10 пунктами із 11, включаючи тривалість та початок полегшення; вплив на фізичне здоров'я; перспективи життя; легкість у повсякденній активності та дозвіллі; відносини з іншими людьми та настрій; легкість пересування. Також більшість учасників у групі прийому целекоксибу порівняно з групою плацебо погодилась із твердженням «мої знеболюючи ліки дозволяють мені краще концентруватись», але це не було статистично значимим. В групі прийому целекоксибу порівняно з групою прийому ібупрофену більшість осіб погодилась із твердженнями «мої знеболюючи ліки дозволяють мені легше справлятись з повсякденною активністю» (72,9% проти 62% [p = 0,033]), «мої знеболюючи ліки дозволяють мені частіше брати участь у моєму дозвіллі» (72,9% проти 60,0% [p = 0,020]). У групі прийому ібупрофену значно більша частка пацієнтів, порівняно з групою плацебо,

погодилась з трьома із 11 тверджень: «я задоволений тривалістю ефекту знеболення моїх ліків» (p = 0,03), «мої медикаменти знімають біль достатньо швидко» (p = 0,015), «мої препарати покращують настрій» (p = 0,036).

Безпека

Загалом 100 пацієнтів повідомили про 136 небажаних ефектів, пов'язаних з терапією. Кількість ускладнень становила 20,3% (31 із 153 випадків) у групі прийому целекоксибу; 30,8% (48 із 156) у групі прийому ібупрофену та 26,6% (21 із 79) у групі плацебо. Через ускладнення 20 пацієнтів припинили участь у дослідженні. З них 16 пов'язували виникнення ускладнень з терапією (з целекоксибом (n = 3 [2,0%]), ібупрофеном (n = 9 [5,8%]), плацебо (n = 4 [5,1%]). Дев'ять пацієнтів мали серйозні ускладнення (спричинені застосуванням целекоксибу (n = 1 [0,7%]), ібупрофену (n = 3 [1,9%]), плацебо (n = 1 [1,3%])), які були визнані такими, що пов'язані з терапією. Летальних випадків відмічено не було, але один 79-річний пацієнт, що отримував аспірин через аритмію в анамнезі, переніс два серйозних ускладнення: злоякісну гіпертензію та застійну серцеву недостатність, що не була спричинена призначеною терапією. Серйозних ускладнень в групах прийому целекоксибу та плацебо відмічено не було.

Ускладнення з боку верхніх відділів ШКТ, такі як біль в епігастрії, диспепсія та/або нудота рідше зустрічались в групі прийому целекоксибу (1,3%, 2 із 153), ніж в групі прийому ібупрофену (5,1%, 8 із 156) чи плацебо (2,5% 2 із 79).

Обговорення

У 6-тижневому незалежному дослідженні целекоксиб в дозі 200 мг виявився таким же ефективним для лікування больового синдрому при ОА, як і ібупрофен у дозі 2400 мг/добу. Крім цього, автори зазначили, що ефективність целекоксибу може бути порівняна з напроксеном та диклофенаком, що було встановлено у більш ранніх дослідженнях, в яких були відсутні дані про порівняння целекоксибу з ібупрофеном, незважаючи на те, що ібупрофен є одним із найпопулярніших НПЗП.

Відповідно до результатів представленого дослідження, обидва препарати виявили значну ефективність порівняно з плацебо за критеріями зниження інтенсивності болю та відновлення фізичної активності за шкалою WOMAC. Однак варто підкреслити, що у вказаному дослідженні лише целекоксиб виявив значну ефективність щодо покращення відчуття скованості суглобів порівняно з ібупрофеном та плацебо.

Слід пам'ятати, що при такому хронічному захворюванні як ОА, важливою є оцінка ступеню задоволення пацієнтами призначеним лікуванням. Зменшення симптоматики на фоні вимушених через ускладнення чи погіршення переносимості замін препарату робить оцінку лікарського засобу пацієнтом чи не найголовнішим критерієм оцінки якості призначеної терапії. У представленому дослідженні пацієнти відмічали значно більше задоволення терапією целекоксибом за шкалою полегшення болю, крім одного пункту: «дозволяє мені краще концентруватись», який превалював у групі прийому ібупрофену (54,1% – целекоксиб, 56% – ібупрофен, 45,5% – плацебо). Пацієнти, що отримували ібупрофен, були задоволені лише за трьома пунктам, порівняно з групою плацебо. Пацієнти, що приймали целекоксиб, оцінили свій стан наприкінці дослідження як «добрий» та «дуже добрий». Проте кількість осіб, що оцінила так само свій стан в групі прийому ібупрофену, значимо не відрізнялась від групи плацебо. Ці результати дають можливість стверджувати, що целекоксиб краще задовольняє інтереси хворих ніж ібупрофен. На думку A.C. Gordo et al., суб'єктивна оцінка і сприйняття пацієнтом препарату впливають на переносимість та сприйнятливість препарату, і, зважаючи на це, міру задоволеності пацієнтом лікуванням було внесено в критерії оцінки результатів усіх видів лікувань.

Через те, що тривалість даного дослідження була 6 тижнів, що є коротшим періодом, ніж деякі попередні дослідження, було висловлено думку, що його результати не можуть бути екстрапольовані на більший період часу. Однак в попередніх дослідженнях щодо ефективності целекоксибу було виявлено, що рівень оцінки лікарями та пацієнтами свого стану на 6 тижні зберігається і на 12 тиждень терапії.

Целекоксиб мав хорошу переносимість, порівняно з ібупрофеном та плацебо. Кількість пацієнтів з небажаними ефектами з боку верхніх відділів ШКТ була вища в групі прийому ібупрофену, ніж в групі целекоксибу. Це можна пояснити тим, що невелика кількість ускладнень в дослідженні асоційована з малою кількістю пацієнтів. Проте простежувалась тенденція, визначена шляхом метааналізу, що целекоксиб має менший ризик ускладнень з боку ШКТ. Крім цього, було відмічено два серйозних ускладнення у однієї 79-річної жінки, яка отримувала ібупрофен та аспірин через аритмію в анамнезі. Дане ускладнення не було пов'язане з отримуваною терапією чи взаємодією ліків. Є припущення, що ібупрофен, будучи типовим представником НПЗП та інгібітором ЦОГ-1, може нівелювати збалансовані кардіопротекторні ефекти аспірину, чого не очікується від целекоксибу, який є селективним інгібітором ЦОГ-2 (Schmidt et al., 2014).

Варто відмітити, що в дослідженні ібупрофен застосовувався в максимально допустимій дозі, рекомендованій в Європі та Америці для лікування ОА. В багатьох клінічних ситуаціях віддається перевага меншим дозам. У Європейських протоколах, погоджених Комітетом оцінки фармакологічних ризиків, стверджується, що дози нижче ніж 1200 мг/добу не збільшують кардіоваскулярний ризик, а вищі дози протипоказані пацієнтам із захворюваннями серцево-судинної системи. На час планування описаного дослідження не було відмічено відмінностей в кардіотоксичності целекоксибу та ібупрофену.

Висновки

Підсумовуючи дані поточного дослідження, автори прийшли до висновку, що целекоксиб має аналогічний рівень ефективності, а в деякий випадах навіть більший, ніж високі дози ібупрофену в лікуванні симптомів ОА колінних суглобів. Целекоксиб мав більш виражені показники зниження больового синдрому, добре переносився пацієнтами та мав кращу суб'єктивну оцінку у пацієнтів та лікарів, ніж ібупрофен та плацебо.

Підготувала ***Катерина Гавриш***