

# A lornoxicam és a diclofenac fájdalomcsillapító hatása arthrosisban. Multicentrikus, kettős vak összehasonlító klinikai vizsgálat

A. Lanzetta, L. Bocchi, G. Chérié-Ligniere és mtsai. *Minerva Ortop.Traumatol.* 2002.53.165-171.

Az osteoarthrosis különösen gyakori degeneratív ízületi megbetegedés: a becslések szerint az ötven év feletti populáció 50-60%-ában áll fenn. Leggyakrabban a csípő, a térd és a gerincoszlop érintett. Az ismeretlen eredetű megbetegedésre jellemző a lassú lefolyás, ízületi fájdalom, ízületi merevség, mozgáskorlátozottság és az érintett ízületek kisebb-nagyobb deformálódása.

Az osteoarthrosis kezelése alapvetően tüneti, célja a fájdalom csillapítása és a funkció javítása. A gyógyszeres kezelés nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek alkalmazásán alapszik (NSAID), amelyek a fájdalomra és a gyulladásra hatnak. A NSAID gyógyszereket széleskörűen alkalmazzák az osteoarthrosis kezelésében. A bőséges hatóanyag választékot az indokolja, hogy a terápiás válasz betegenként változik, mind a hatékonyság, mind a tolerancia tekintetében. A terápiás eszközök ezen differenciált választási lehetősége lehetővé teszi az arthrosisban szenvedő beteg kezelésének testre szabását és optimalizálását.

A NSAID gyógyszerek között az oxicamok csoportját jól fogadták az orvosok és a betegek egyaránt, annak ellenére, hogy nem kívánt mellékhatások is előfordulnak, elsősorban a gyomor-bélrendszer területén. Ebbe a csoportba tartozik a lornoxicam, amely a klinikai vizsgálatokkal igazolt, kifejezett farmakológiai hatás mellett, rövid (körülbelül 4 órás) felezési idővel rendelkezik. Ez a tulajdonság megkülönbözteti az egyéb oxicamoktól, mint például a piroxicam (felezési idő: 30-60 óra), vagy a tenoxicam (60-75 óra).

A szerzők munkahipotézise klinikai egyenértékűséget tételezett fel 4 mg lornoxicam és 50 mg diclofenac között. A vizsgálat célja napi 12 mg lornoxicam terápiás hatásának vizsgálata volt, összehasonlítva 150 mg/die diclofenac hatásával az arthroticus fájdalom kezelésében.

## Betegek és módszerek

Multicentrikus, kettős vak kontrollált vizsgálatot végeztek, párhuzamos csoportokban, centrumként randomizálva. A vizsgálatban 7 centrum vett részt egyenként maximum 40 beteg bevonásával. A vizsgálatban járóbeteg rendelésen jelentkező, mindkét nembeli, generalizált vagy lokalizált, primer vagy szekunder osteoarthrosisban szenvedő páciensek vettek részt.

A vizsgálat első fázisában a következő kezeléseket hasonlították össze: 4 mg lornoxicam naponta háromszor, illetve 50 mg diclofenac naponta háromszor, két héten keresztül. A kezelést egy 48 órás „wash-out” (kimosásos) időszak előzte meg.

Az első kontrollált szakasz után következett a további hat hétig tartó nyílt fázis. A betegeket különböző adagolásban, a huzamosabb expozícióval kapcsolatos további információgyűjtés érdekében naponta háromszor 4 mg vagy naponta kétszer 8 mg lornoxicammal kezelték. A vizsgálat folytatása illetve az adagolás a vizsgáló orvosok döntésén múlt.

A klinikai tüneteket a vizsgálat kezdetekor, az első fázis első és második hete után, majd négy illetve nyolc hét múlva értékelték. Az első fázis elején és végén, valamint a második fázis végén laboratóriumi vizsgálatokat végeztek.

A hatékonyság értékeléséhez vizsgált mutatók az alábbiak voltak: fájdalom mozgáskor (skála szerint pontszám, ahol 0 = a fájdalom hiánya, 1 = enyhe vagy nem állandó fájdalom, amely nem befolyásolja a normális tevékenységet, 2 = csak mozgáskor jelentkező, pihenéskor múló fájdalom, 3 = intenzív, de tűrhető fájdalom, a mozgás beszűkülésével, 4 = nagyon intenzív fájdalom mozgáskor, mely megakadályoz minden tevékenységet, 5 = nagyon intenzív fájdalom, mely megakadályozza az alvást). Nyugalmi fájdalmat VAS analóg skála segítségével mérték.

Minden vizitit alkalmával feljegyezték a beteg által jelzett valamennyi mellékhatást, különös tekintettel ezek megjelenésének idejére, fennállásának hosszára, súlyosságára, a kezeléssel való összefüggésre és a foganatosított intézkedésekre. A két fázis befejezésekor a vizsgáló orvos és a betegek VAS skála segítségével összefoglaló véleményt adtak a kezelés hatékonyságáról.

## Eredmények

A vizsgálatba beválasztásra és randomizálásra került 247 páciens: 124 a lornoxicam csoportba (67 férfi, 57 nő, életkor: 53,3 év SD±13,8; testsúly: 72,9 kg ±12,8 kg), és 123 a diclofenac csoportba (54 férfi, 69 nő, életkor: 55,6 év SD±13,6; testsúly: 70,1 kg ± 10,7 kg) került. A két csoportban a páciensek közül 119 illetve 117 fejezte be a vizsgálat első fázisát.

A második szakaszban, amikor minden beteg lornoxicamot kapott, 153 páciens került beválasztásra (69 férfi, 84 nő, életkor: 54,0 év SD±13,7; testsúly: 70,5 kg ±11,7 kg), akik közül 82 származott a lornoxicam csoportból és 71 a diclofenac csoportból. A betegség átlagos fennállási ideje első és második fázisú betegeknél egyaránt 5,3 év volt.

### I. fázis

A spontán jelentkező fájdalom 49,7%-kal csökkent a lornoxicam csoportban és 39,9%-ban a diclofenac csoportban a kéthetes kezelést követően. A kétfajta kezelés között a különbség már az első héten szignifikáns volt ( $p < 0,05$ ).

A mozgásra jelentkező fájdalom hasonló volt a két kezelésnél, a kiindulási értékhez képest statisztikailag szignifikáns csökkenéssel ( $p < 0,01$ ). A súlyos fájdalommal küzdő betegek aránya a lornoxicam csoportban 67%, a diclofenac csoportban 79% volt a kiinduláskor, ez a második hét végére 15%-ra illetve 24%-ra csökkent. Ezzel párhuzamosan az enyhe/nem jelentkező fájdalom a kiinduláskor 3% volt a lornoxicam csoportban és 2% a diclofenac csoportban, és a második hét végére az arány 48%-ra illetve 40%-ra módosul ( $p < 0,01$  a kiindulási értékhez képest mindkét csoportban).

A reggeli ízületi merevség, amely kezdetben a lornoxicam illetve a diclofenac csoportban 17,3 perc illetve 17,1 perc volt, 49,7%-kal illetve 33,7%-kal csökkent a második hét végére (a két csoport között a különbség szignifikáns,  $p < 0,05$ ).

A vizsgáló orvos értékelése a kezelés hatékonyságáról előnyösebb volt a lornoxicam csoportban: a VAS vizuális analóg skálán 63,6 mm SH  $\pm$  1,9 míg a diclofenac csoportban 56 mm  $\pm$  2,1 ( $p < 0,01$  a két csoport között). A páciensek értékelése a kezelés elfogadhatóságáról a lornoxicamot részesítette előnyben: 70,7 mm SH  $\pm$  2 versus 64,8 mm SH  $\pm$  2 ( $p < 0,05$  a két csoport között) a VAS skálán.

### II. fázis

A nyugalmi fájdalom 49,2%-ban tovább csökkent a hathetes lornoxicam kezelést követően az első két hét lornoxicam vagy diclofenac kezelés után regisztrált fájdalom mértékéhez képest.

A mozgásra jelentkező fájdalom intenzitása 50%-kal csökkent a hathetes nyílt lornoxicam vizsgálat során, az első fázis után észlelhető képest. Az első két hét lornoxicam vagy diclofenac kezelés után észlelt 37%-os „enyhe/nincs fájdalom” arány elérte a 81%-ot a további hathetes lornoxicam kezelés után.

A reggeli ízületi merevség az átlagos 10,5 percről a vizsgálat első két hete után 5,6  $\pm$  0,5 percre csökkent ( $p < 0,01$ ) az ezt követő hathetes lornoxicam kezelés után.

A vizsgáló orvos véleménye a kezelés hatékonyságáról és a páciensek véleménye a kezelés elfogadhatóságáról jobb értéket mutattak a lornoxicam csoportban a vizsgálat teljes 8 hete után.

#### Tolerálhatóság

Az első két hét során a lornoxicam csoportban a 121 páciens közül 10 (6,6%), a diclofenac csoportban 123 páciens közül 11 (8,9%) számolt be nem kívánt mellékha-

tásról. Leggyakrabban gyomorfájdalmat (4 eset) és gyomorégést (4 eset) panaszoltak.

A vizsgálat második fázisában a lornoxicammal végzett nyílt vizsgálat során a 153 páciens közül 8 számolt be mellékhatásról (5,2%), leggyakrabban gyomorfájdalom, hányinger és hasmenés jelentkezett. A vizsgáló orvos értékelése szerint, a mellékhatások egy esetben sem minősültek súlyosnak.

### Megbeszélés

A vizsgálatot két fázisban végezték: az első fázis a vizsgálati terv szerint kéthetes, kettős vak összehasonlító vizsgálat volt a lornoxicam és a diclofenac között, a második fázis vizsgálati terve nyílt vizsgálatot írt elő hat héten keresztül, melynek során lornoxicamot kaptak a betegek, függetlenül attól, hogy milyen gyógyszert kaptak az első fázis során.

A fájdalmat mérő paraméterek alakulása lornoxicam jó fájdalomcsökkentő hatását jelezte, klinikailag alátámasztva a korábbi állatkísérletek eredményeit. A lornoxicam hatékonysága megfelelt, sőt eseteként felülmúlta a diclofenac hatását. Ez különösen a nyugalmi fájdalomra és a reggeli ízületi merevségre vonatkozik, amelyeket nagyobb hatékonysággal tudott befolyásolni a lornoxicam, míg a kétféle kezelés egyforma mértékben csökkentette a mozgáskor jelentkező fájdalmat. A fájdalom csökkenése mindkét csoportban konstans módon mérhető volt.

A vizsgáló orvos és a betegek véleménye a kezelés hatékonyságáról mindkét kezelésnél jó eredményt adott, habár a lornoxicam értékei jobbnak bizonyultak, mint a diclofenac csoportban mért eredmények.

A kezelést lornoxicammal folytatták további hat héten keresztül, ez igazolta a gyógyszer fájdalomcsillapító hatásának fennmaradását. A nyugalmi fájdalom folyamatosan csökkent, a mozgáskor jelentkező fájdalom és a reggeli merevség szintén.

A két gyógyszer tolerálhatósági profilja a jól ismert képet mutatta: elsősorban gasztrointesztinális mellékhatások jelentkezhetnek. A mellékhatások gyakorisága a teljes 8 hetes kezelés során alacsonynak mondható: a 82 beteg közül, akik lornoxicamot kaptak a kezelés elejétől a végéig, az első fázisban csupán egy páciens, a másodikban három páciens észlelt nem kívánt mellékhatást.

### Következtetések

Az eredmények azt mutatják, hogy a lornoxicam hatékonysága és biztonságossága megegyezik, vagy felülmúlja a diclofenacét. A hatás a közép-távú kezelés során is fennmaradt. A lornoxicam tehát értékes terápiás eszköznek tekinthető az arthrosisban szenvedő heterogén populációban.

*Forgács Sándor dr.*