

Что безопаснее для желудочно-кишечного тракта – коксибы или мелоксикам?

Сатыбалдыев А.М., Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Является ли высокая селективность в отношении циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и отсутствие влияния на ЦОГ1 важнейшим преимуществом коксибов? Исходя из классических представлений о патогенезе наиболее известного осложнения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – НПВП-гастропатии, – это должно быть так. Ведь развитие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ассоциированной с приемом НПВП, в основном связывают с блокадой ЦОГ1 и снижением синтеза «цитопротективных» простагландинов. Однако клинический опыт применения эторикоксиба, наиболее селективного из коксибов, заставляет сомневаться в этом положении. Хорошо известны данные исследования MEDAL, в котором показана равная частота ЖКТ-кровотечений у больных, получавших эторикоксиб и диклофенак. В то же время умеренно селективные НПВП, к которым относится весьма популярный мелоксикам, демонстрируют хорошую переносимость и низкий риск ЖКТ-осложнений. Данные сетевого метаанализа 36 исследований, суммарно включавших 112 351 больного, указывают на отсутствие достоверных различий в частоте осложненных и неосложненных язв у больных, получавших коксибы (групповой анализ) и умеренно селективные НПВП (мелоксикам, набуметон и этодолак). Важно, что мелоксикам демонстрирует не только низкую суммарную частоту ЖКТ-осложнений, но и достаточно умеренный (в сравнении с диклофенаком и эторикоксибом) риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений, что определяет его преимущество при использовании в реальной клинической практике.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; осложнения; НПВП-гастропатия; НПВП-энтеропатия; сердечно-сосудистый риск; коксибы; мелоксикам.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Сатыбалдыев АМ, Каратеев АЕ. Что безопаснее для желудочно-кишечного-тракта – коксибы или мелоксикам? Современная ревматология. 2017;11(1):72–78.

What is safer for the gastrointestinal-tract: Coxibs or meloxicam?

Satybaldyev A.M., Karateev A.E.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Are high cyclooxygenase-2 (COX-2) selectivity and the absence of its impact on COX-1 the most important benefit of coxibs? Based on the classical concepts that nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are implicated in the pathogenesis of the most well-known complication – NSAID gastropathy, this must be so. Indeed, the development of gastrointestinal tract (GIT) diseases associated with NSAID use is mainly related to the blockade of COX-1 and to the decreased synthesis of cytoprotective prostaglandins. However, the clinical experience with etoricoxib, one of the most selective coxibs, casts doubt on this fact. There are well-known data of the MEDAL study, which show the equal rate of gastrointestinal bleeding in patients receiving etoricoxib and diclofenac. At the same time, moderately selective NSAIDs that include very popular meloxicam demonstrate a good tolerability and a low risk for GIT complications. A network meta-analysis of 36 studies covering a total of 112,351 patients indicates that there are no significant differences in the incidence of complicated and uncomplicated ulcers in patients receiving coxibs (a group analysis) and moderately selective NSAIDs (meloxicam, nabumetone, and etodolac). It is important that meloxicam demonstrates not only the low total frequency of GIT complications, but a quite moderate (as compared with diclofenac and etoricoxib) risk for cardiovascular and renal complications, which determines its benefit when used in real clinical practice.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; complications; NSAID gastropathy; NSAID enteropathy; cardiovascular risk; coxibs; meloxicam.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarateev@rambler.ru

For reference: Karateev AE. What is safer for the gastrointestinal-tract: Coxibs or meloxicam? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):72–78.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-72-78>

Постоянное развитие – неотъемлемое качество медицинской науки. В первую очередь, это касается внедрения в клиническую практику новых и переоценки значения уже существующих лекарственных препаратов и терапевтиче-

ских подходов. Под влиянием свежих данных, полученных в ходе клинических испытаний, популяционных работ или повторного, углубленного анализа результатов проведенных ранее исследований, изменяются (порой кардинально)

представления о способах применения, эффективности и безопасности тех или иных фармакологических средств и нефармакологических методов лечения.

Такую ситуацию приходится наблюдать в отношении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — основного инструмента патогенетической терапии скелетно-мышечной боли, повсеместно используемого для лечения наиболее распространенных ревматических заболеваний. Это эффективные и удобные в использовании, относительно недорогие лекарства. Однако у НПВП есть существенный недостаток, значительно снижающий их терапевтический потенциал, — возможность развития «класс-специфических» нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Выбор конкретного препарата из широкого спектра различных представителей данной лекарственной группы, имеющихся на фармакологическом рынке, в существенной степени (а во многих случаях — в основном) определяется критериями безопасности и переносимости [1–3].

Существует устойчивое представление о наличии практически линейной зависимости между фармакологическими свойствами НПВП и опасностью развития лекарственных осложнений. Как известно, все НПВП, независимо от химической структуры, представляют собой обратимые (за исключением аспирина) ингибиторы фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 2. Подавляя активность этого фермента, который синтезируется клетками «воспалительного ответа» в области локального тканевого повреждения, НПВП опосредованно снижают образование простагландинов (ПГ), прежде всего ПГЕ₂, — важнейших медиаторов боли и воспаления. С этим свойством НПВП связано их анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Но, кроме ЦОГ2, НПВП способны также блокировать и близкий по структуре конституциональный (т. е. постоянно «работающий») фермент ЦОГ1. Этот фермент отвечает за постоянный синтез ПГ, играющих важную биологическую роль во многих органах и тканях. В частности, ПГ оказывают цитопротективное действие и поддерживают устойчивость слизистой оболочки желудка и кишечника к разрушающему действию соляной кислоты желудочного сока, протеолитических ферментов и бактериального сообщества кишечного содержимого. Блокада ЦОГ1, таким образом, снижает защитный потенциал слизистой оболочки и делает возможным ее повреждение под влиянием экзогенных агрессивных факторов, что приводит к развитию «класс-специфических» осложнений со стороны ЖКТ, таких как НПВП-гастропатия и НПВП-энтеропатия [1–4].

Способность блокировать ЦОГ1 присуща всем НПВП и зависит от их дозы. Если этот негативный эффект отмечается при использовании терапевтических доз (т. е. когда препарат в равной степени влияет на ЦОГ2 и ЦОГ1), то такие НПВП относят к «неселективным» (н-НПВП). Типичными н-НПВП являются, например, ибупрофен, кетопрофен и напроксен. Напротив, те представители НПВП, доза которых для блокады ЦОГ1 превышает терапевтическую (подавляющую ЦОГ2) в несколько раз, называются «селективными», или «коксибами» (от английской аббревиатуры COX-2 inhibitor — ингибиторы ЦОГ2). Так, для самого селективного ЦОГ2-ингибитора эторикоксиба соотношение подавляющих концентраций ЦОГ2/ЦОГ1 составляет более 100. Те

представители группы НПВП, которые занимают промежуточную позицию по селективности в отношении ЦОГ2, иногда называют «умеренно селективными» НПВП [5].

Соответственно, исходя из патогенеза НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии, который связан с блокадой ЦОГ1, чем выше селективность препарата, тем ниже (теоретически) должен быть риск данных осложнений.

Но высокая селективность НПВП в отношении ЦОГ2 имеет и оборотную сторону, связанную с негативным воздействием на ССС. Прежде всего, это определяется способностью НПВП существенно влиять на свертывающую систему крови, нарушая естественный баланс про- и антитромботических факторов. Так, одним из главных стимуляторов агрегации тромбоцитов является тромбоксан А₂ (ТхА₂), синтезируемый в кровяных пластинках благодаря «работе» ЦОГ1. Его антагонистом, оказывающим вазодилатирующее и антиагрегантное действие, выступает простагландин (ПГ)₂, который образуется клетками сосудистого эндотелия. ЦОГ2-зависимый синтез ПГ₂ — важный компенсаторный механизм, препятствующий развитию тромбоза при наличии атеросклеротического поражения сосудов. Селективные ЦОГ2-ингибиторы подавляют синтез ПГ₂, не оказывая практически никакого влияния на синтез ТхА₂ и, по сути, вызывая эффект, противоположный действию низких доз аспирина. Таким образом, при использовании коксибов может возрастать риск развития сосудистых тромбозов, а значит, опасность кардиоваскулярных катастроф — инфаркта миокарда, ишемического инсульта и гибели от сосудистых осложнений [1–3].

Следует также иметь в виду, что экспрессия ЦОГ2 в ткани почек и усиление синтеза ПГЕ₂ и ПГ₂, вызывающих расширение артериол, — один из центральных элементов адаптивной системы, компенсирующей артериальную гипертензию (АГ). Соответственно, блокада ЦОГ2 может приводить к декомпенсации АГ и существенному повышению артериального давления, что в свою очередь в значительной степени увеличивает опасность развития кардиоваскулярных осложнений [1–3].

По мнению большинства экспертов, именно эти механизмы лежат в основе негативных кардиоваскулярных эффектов рофеноксима, селективного ЦОГ2-ингибитора, изъятие которого с фармакологического рынка (вследствие очевидного повышения риска развития инфаркта миокарда) породило печальной памяти «кризис коксибов». После этого все коксибы рассматривались как препараты, имеющие более высокую «кардиотоксичность», чем н-НПВП.

Таким образом, десятилетие назад была сформулирована закономерность, казалось бы, вполне обоснованная и четкая: чем выше селективность в отношении ЦОГ2, тем ниже риск развития осложнений со стороны ЖКТ и тем выше риск осложнений со стороны ССС (рис. 1) [6, 7].

Однако реальная жизнь внесла весьма существенные коррективы в теоретические представления, что в первую очередь связано с неоднозначными данными о безопасности эторикоксиба. Этот препарат, как было отмечено выше, является наиболее селективным ЦОГ2-ингибитором из всех ныне существующих; значит, его негативное действие на ЖКТ должно быть минимальным [8–10]. По крайней мере риск развития серьезной патологии пищеварительной системы при использовании эторикоксиба должен быть ниже, чем при назначении любых других НПВП.

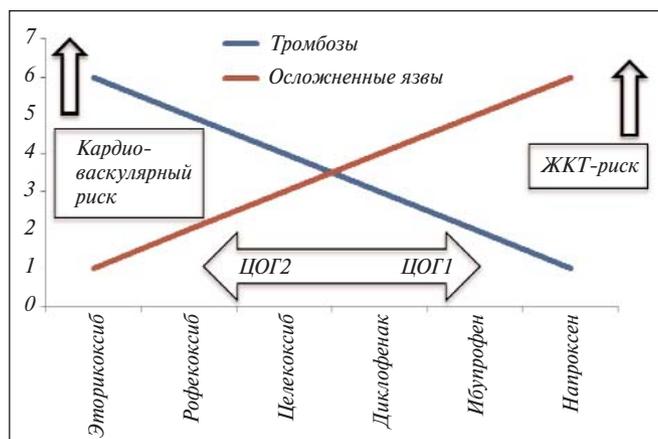


Рис. 1. Представления из недавнего прошлого: линейная зависимость между селективностью НПВП в отношении ЦОГ2 и риском осложнений со стороны ЖКТ и ССС (адаптировано из [7])

И, как представлялось, первые исследования этого препарата подтверждали теоретические положения. Так, метаанализ данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), выполненных до 2003 г. и суммарно включавших 5441 больного, в ходе которых эторикоксиб сравнивали с рядом н-НПВП, показал существенно меньшую частоту опасных ЖКТ-осложнений при его использовании. Суммарное число ЖКТ-кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв на фоне приема эторикоксиба в дозе от 60 до 120 мг составило 1,24%, в то время как при использовании препаратов сравнения (диклофенак, напроксен и ибупрофен) — 2,48% ($p < 0,001$) [11].

В пользу эторикоксиба говорили также данные двух масштабных 3-месячных РКИ ($n=742$ и $n=680$), в которых оценивали частоту развития эндоскопических язв у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и остеоартритом (ОА), принимавших эторикоксиб 120 мг, ибупрофен 2400 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. Суммарная частота язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) на фоне приема эторикоксиба составила 8,1 и 7,4% соответственно, что более чем в 2 раза меньше, чем при использовании контрольных н-НПВП — 17 и 25,3% ($p < 0,001$). Правда, в группах плацебо частота возникновения язв оказалась все же меньше (1,9 и 1,4%), чем в группе эторикоксиба. Но при этом эторикоксиб не вызывал выделения крови с калом, в то время как при терапии ибупрофеном кишечная кровопотеря увеличивалась более чем в 3 раза (3,26; $p < 0,001$) [12].

Однако ясная картина преимуществ эторикоксиба была полностью разрушена после публикации данных исследовательской программы MEDAL — самого большого на сегодняшний день международного исследования безопасности НПВП. Перед этим исследованием не стояла цель еще раз подтвердить хорошую переносимость эторикоксиба в отношении ЖКТ. Его задачей было показать, что высокоселективный ЦОГ2-ингибитор эторикоксиб не опаснее н-НПВП в отношении развития патологии ССС.

В РКИ MEDAL были включены пациенты ($n=34\ 701$) с ОА и РА, которые не менее 1,5 года непрерывно принимали эторикоксиб 60 или 90 мг, или диклофенак 150 мг/сут. Стремясь моделировать реальную клиническую практику, организаторы исследования разрешили назначение гастропро-

текторов (ингибиторов протонной помпы — ИПП) у больных с повышенным риском НПВП-гастропатии, а также низких доз аспирина (НДА) при наличии факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [13].

Главный результат исследования был достигнут: число тромботических осложнений (включая число летальных исходов, связанных с кардио- и цереброваскулярными катастрофами), при использовании эторикоксиба и диклофенака оказалось практически одинаковым [13]. Однако оценка частоты серьезных ЖКТ-осложнений дала парадоксальный результат, ставший неприятным сюрпризом для организаторов исследования. Конечно, общее число ЖКТ-осложнений при использовании эторикоксиба было существенно ниже в сравнении с диклофенаком — 1,0 и 1,4% соответственно ($p < 0,001$), как и число отмен терапии из-за этих НР — 8,6 и 11,2% ($p < 0,001$). Но число эпизодов ЖКТ-кровотечений на фоне приема эторикоксиба и диклофенака оказалось фактически равным: 0,3 и 0,32 на 100 пациенто-лет. Этот факт вызывает серьезное недоумение, ведь именно снижение риска опасных гастродуоденальных осложнений считается основным достоинством коксибов, отличающих эти препараты от «традиционных» НПВП. При этом сходная частота ЖКТ-кровотечений отмечалась независимо от сопутствующего приема НДА и ИПП [14].

Оказалось также, что частота НР со стороны дистальных отделов ЖКТ на фоне приема эторикоксиба и диклофенака почти не различалась, составив 0,32 и 0,38 на 100 пациенто-лет. Чаще всего среди этих осложнений были отмечены кишечные кровотечения: 0,19 и 0,23 на 100 пациенто-лет соответственно [15].

Результаты MEDAL со всей очевидностью показывают, что высокая селективность в отношении ЦОГ2 не решает (по крайней мере, полностью) проблему ЖКТ-осложнений, ассоциированных с НПВП.

Вообще групповое сравнение коксибов и диклофенака, как наиболее популярного н-НПВП, не подтверждает тезис о значительно большей безопасности первых. В этом плане весьма показательны данные N. Bhala и соавт. [16], которые провели метаанализ всех доступных исследований, оценивающих частоту осложнений на фоне применения различных НПВП. Вероятно, это наиболее масштабная работа в этом направлении: материалом для нее стали результаты 280 РКИ, в которых НПВП сравнивали с плацебо ($n=124\ 513$), и 474 РКИ, в которых одни НПВП сравнивали с другими ($n=229\ 296$). Было показано, что риск серьезных ЖКТ-осложнений при использовании коксибов и диклофенака почти идентичен: относительный риск (ОР) в сравнении с плацебо составил 1,81 (95% доверительный интервал — ДИ 1,17–2,81) и 1,89 (95% ДИ 1,16–3,09). Правда, для напроксена и ибупрофена (высокие дозы) этот риск оказался существенно выше — 4,22 (95% ДИ 2,71–6,56) и 3,97 (95% ДИ 2,27–7,1).

Как видно, коксибы не демонстрируют идеальной гастродуоденальной переносимости и к тому же имеют собственные серьезные недостатки. Например, эторикоксиб оказывает существенное негативное действие на артериальное давление и, по данным популяционных исследований, существенно повышает риск кардиоваскулярных осложнений.

Ассоциация между приемом эторикоксиба и развитием артериальной гипертензии была показана в упомянутой выше программе MEDAL. При использовании этого препарата в дозе 60 и 90 мг/сут эпизоды появления или де-

стабилизации АГ были отмечены у 2,2 и 2,5% больных, на фоне приема диклофенака – у 1,6 и 1,1%. При этом повышение систолического артериального давления у использовавших эторикоксиб составило 3,4–3,6 мм рт. ст., а диклофенак – 0,9–1,9 мм рт. ст. (во всех случаях различия достоверны) [13, 17].

P. McGettigan и D. Henry [18] провели систематический обзор (включавший метаанализ) серии популяционных исследований, в которых изучалась частота сердечно-сосудистых катастроф при использовании различных НПВП. Авторы оценили данные 30 исследований случай-контроль (184 946 больных с сердечно-сосудистыми осложнениями) и 21 когортное исследование (суммарно более 27 млн лиц), выполненных к 2011 г. Суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании эторикоксиба составил: ОР – 2,05 (95% ДИ 1,45–2,88), что превышало аналогичный показатель для целекоксиба – 1,17 (95% ДИ 1,08–1,27), напроксена – 1,09 (95% ДИ 1,02–1,16), ибупрофена – 1,18 (95% ДИ 1,11–1,25), индометацина – 1,30 (95% ДИ 1,19–1,41) и диклофенака – 1,40 (95% ДИ 1,27–1,55); мелоксикам занимал среднюю позицию – 1,20 (95% ДИ 1,07–1,33).

Аналогичные данные были получены С. Varas-Lorenzo и соавт. [19], которые проанализировали данные 25 популяционных исследований, охватывающих 18 независимых популяций. Риск инфаркта миокарда был максимален для эторикоксиба: ОР – 1,97 (95% ДИ 1,35–2,89) и минимален для напроксена – 1,06 (95% ДИ 0,94–1,20) и целекоксиба – 1,12 (95% ДИ 1,00–1,24). Как и в предыдущей работе, «среднее» место достало мелоксикаму – 1,25 (95% ДИ 1,04–1,49).

По всей вероятности, ключ к решению проблемы безопасности НПВП – не в достижении максимальной селективности в отношении ЦОГ2, а в сбалансированном влиянии на синтез медиаторов воспаления, особенностях фармакологического действия и фармакокинетики препаратов, которые позволят достигнуть значимого противовоспалительного эффекта без существенного нарушения свертывания крови и синтеза цитопротективных ПГ в слизистой оболочке ЖКТ и ткани почек. Можно думать, что не высокая, а как раз умеренная селективность в отношении ЦОГ2 – более «выигрышная» стратегия снижения риска опасных «класс-специфических» осложнений НПВП. Достаточно вспомнить, что среди коксибов наилучший профиль безопасности в отношении как ЖКТ, так и ССС демонстрирует целекоксиб, препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ2 [5].

Именно поэтому внимание многих экспертов возвращается к «умеренно селективным» ЦОГ2-ингибиторам, таким как мелоксикам, ацеклофенак, набуметон, нимесулид и этодолак. Все представители этой группы НПВП обладают хорошим профилем безопасности и благоприятной переносимостью, однако наибольшая доказательная база в том плане существует, конечно, для весьма популярного в России и многих странах мира оригинального мелоксикама.

Мелоксикам – наиболее яркий представитель семейства оксикамов, который отличает преимущественная селективность в отношении ЦОГ2 (соотношение ЦОГ1/ЦОГ2-ингибирующих концентраций – примерно 6:1), устойчивая связь с ЦОГ2 и определенное влияние на конечный этап синтеза важнейшего медиатора боли и воспаления ПГЕ₂, которая реализуется благодаря способности частично блокировать матричную ПГЕ₂-синтазу [20, 21].

Мелоксикам давно и успешно используется в клинической практике: его эффективность доказана в многочисленных хорошо организованных РКИ при самых разных клинических ситуациях – в анестезиологической практике, при купировании острой и хронической боли в спине, при наиболее распространенных ревматических заболеваниях – РА, ОА, анкилозирующем спондилите (АС). Но основным достоинством препарата, несомненно, является относительно низкая частота осложнений со стороны ЖКТ [20].

Доказательством хорошей переносимости мелоксикама является серия РКИ, в том числе такие масштабные международные проекты, как MELLISA и SELECT (сравнение мелоксикама с диклофенаком и пироксикамом). Данные этих работ были суммированы P. Schoenfeld [22] в метаанализе 12 РКИ длительностью от 1 до 24 нед, в которых мелоксикам сравнивали с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном у больных ОА, РА и дорсалгией. Было показано, что прием мелоксикама сопровождался значительно меньшей частотой гастроинтестинальных проблем: ОР для всех ЖКТ-осложнений составил 0,64 (95% ДИ 0,59–0,69), развития диспепсии – 0,73 (95% ДИ 0,64–0,84), симптоматических язв, ЖКТ-кровотечений и перфораций – 0,52 (95% ДИ 0,28–0,96), а риска отмены терапии из-за ЖКТ-осложнений – 0,59 (95% ДИ 0,52–0,67).

Линию доказательств хорошей переносимости мелоксикама продолжили G. Singh и соавт. [23], которые выполнили метаанализ 28 РКИ (n=24 196). Полученные результаты также подтверждают меньший риск ЖКТ-осложнений при использовании мелоксикама в дозе 7,5 мг по сравнению с традиционными НПВП. Так, частота ЖКТ-кровотечений при использовании этой дозы мелоксикама составила лишь 0,03% (при приеме 15 мг – 0,2%), в то время как у получавших диклофенак 100–150 мг/сут – 0,15%.

Прямых сравнений безопасности умеренно селективных НПВП и коксибов, выполненных в ходе хорошо организованных РКИ, очень немного. Так, в начале 2000-х годов были проведены 2 масштабных 6-недельных исследования (в настоящее время представляющих уже больше исторический интерес), в которых сравнивали рофекоксиб 12,5 мг/сут, набуметон 1000 мг/сут и плацебо у 1042 и 978 больных ОА. В первой из этих работ достоверной разницы по числу НР не получено; второе исследование показало преимущество набуметона – отмен из-за осложнений было достоверно больше в группе рофекоксиба. В частности, при использовании последнего отмечалось 5 случаев серьезных сердечно-сосудистых осложнений, в группе набуметона – лишь один такой случай [24, 25].

Оценить сравнительный риск развития ЖКТ-осложнений при использовании коксибов и умеренно селективных НПВП позволяет сетевой метаанализ. Большое число РКИ, которые проводились по близкому плану и ориентировались на общие «конечные точки», дает обширный и доступный материал для изучения. Так, недавно M. Yang и соавт. [26] провели такую работу, сопоставив данные 36 РКИ (n=112 351), в которых определялась частота ЖКТ-осложнений при использовании коксибов, а также умеренно селективных НПВП мелоксикама, набуметона и этодолака. Используемый материал был достаточно велик: так, частота осложненных язв оценивалась по результатам 20 РКИ (n=59 717), в ходе которых отмечено 145 эпизодов этого осложнения. Согласно проведенному анализу, по всем параметрам оценки негативного влияния на ЖКТ эти препараты достоверно не раз-

О Б З О Р Ы

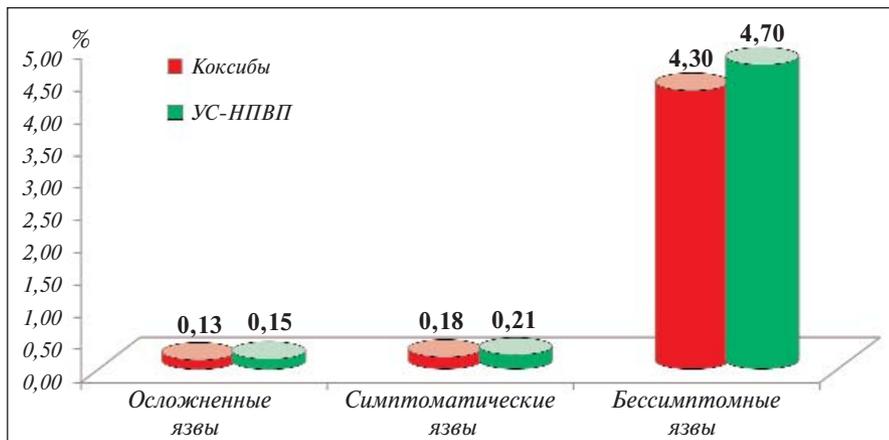


Рис. 2. Сравнение частоты ЖКТ-осложнений при использовании коксибов и умеренно селективных НПВП (мелоксикам, набуметон и этодолак): данные метаанализа 36 РКИ (n=112 351) [26]. УС-НПВП – умеренно селективные НПВП

личались. Так, ОР развития осложненных язв для умеренно селективных НПВП составил 1,38 (95% ДИ 0,47–3,27), эндоскопических язв (включая бессимптомные) – 1,18 (95% ДИ 0,09–3,92), общее число ЖКТ-осложнений – 1,04 (95% ДИ 0,87–1,25), отмены терапии из-за ЖКТ-осложнений – 1,02 (95% ДИ 0,57–1,74; рис. 2).

Важный материал для сравнения безопасности мелоксикама и коксибов предоставляют данные фармакологического надзора Великобритании (система РЕМ, prescription-event monitoring), представляющие анализ НР, зафиксированных в первые годы использования этих препаратов (1996–2000). Так, в этот период в Великобритании суммарно отмечено 1357 ЖКТ-осложнений у принимавших мелоксикам, 1127 – рофекоксиб и 1054 – целекоксиб. Общая частота НР со стороны пищеварительной системы не различалась при использовании мелоксикама и рофекоксиба –

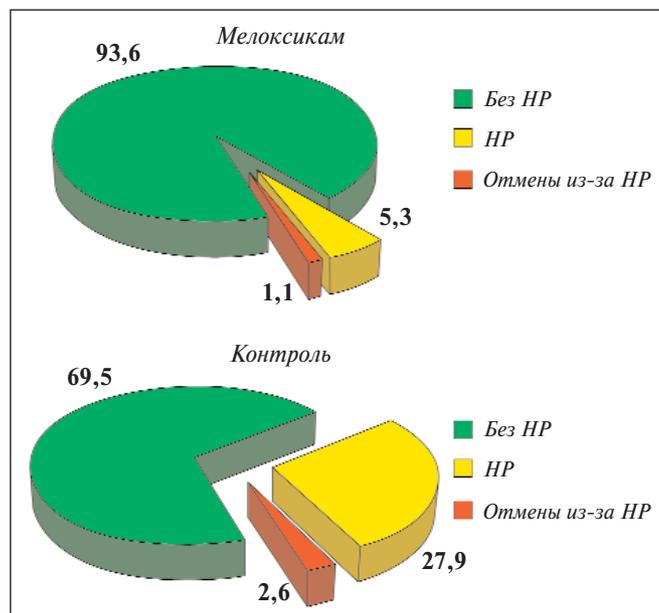


Рис. 3. Частота НР и эпизодов прерывания лечения из-за НР (в %) при использовании оригинального мелоксикама и препаратов контроля (анализ данных 29 российских исследований, n=3736) [30]

7,2 и 7,4% и оказалась несколько ниже на фоне приема целекоксиба – 6,0%. Аналогичные данные были получены в отношении ЖКТ-кровотечений и перфораций: 0,4; 0,4 и 0,2% соответственно. Как видно, мелоксикам не отличался по риску развития ЖКТ-осложнений от высокоселективного ЦОГ2-ингибитора рофекоксиба и несколько уступал целекоксибу [27, 28].

Хотя настоящий обзор касается проблем ЖКТ-осложнений, тем не менее нельзя не сказать несколько слов о сердечно-сосудистой безопасности мелоксикама. Как было отмечено выше, по данным метаанализов популяционных исследований, этот препарат занимает среднюю позицию – между напроксеном (препаратом с наименьшим риском) и диклофенаком и эторикоксибом (НПВП с более выраженной «кардиотоксичностью»). Так, результаты представленного выше метаанализа С. Vargas-Lozenzo и соавт. [19] показывают умеренное повышение риска развития инфаркта миокарда при использовании мелоксикама – примерно на 25% (ОР 1,25). Согласно этим данным, мелоксикам уступает напроксену, однако находится на одном уровне с целекоксибом и ибупрофеном и выглядит заметно лучше в сравнении с диклофенаком (ОР 1,38 – повышение риска почти на 40%) и эторикоксибом (ОР 1,97 – повышение риска почти вдвое).

Недавно опубликованы результаты масштабного исследования, специально посвященного оценке сравнительного риска осложнений со стороны ССС и почек при использовании мелоксикама. W. Asghar и F. Jamali [29] провели метаанализ 19 исследований (3 РКИ, 4 когортных и 12 случай-контроль), в которых сравнивалась частота инфаркта миокарда, иных тромбоэмболических (инсульт и тромбоэмболия легочной артерии) и ренальных осложнений у больных, получавших мелоксикам и 7 других НПВП (рофекоксиб, целекоксиб, ибупрофен, напроксен, диклофенак, индометацин и этодолак). В анализируемых работах суммарно использовали мелоксикам 131 755 больных. Согласно полученным результатам, общий риск осложнений со стороны ССС и почек для этого препарата составил: ОР – 1,14 (95% ДИ 1,04–1,25), т. е. был меньше, чем для целекоксиба – 1,27 (95% ДИ 1,14–1,41) и особенно диклофенака – 1,47 (95% ДИ 1,4–1,53). Интересно, что в этой работе не выявлено различий в частоте осложнений при использовании мелоксикама в дозе 7,5 и 15 мг по сравнению с диклофенаком, для которого четко продемонстрирована зависимость риска осложнений от используемой дозы.

Нельзя не отметить большой и несомненно позитивный опыт применения оригинального мелоксикама в России. С 1996 г. в нашей стране было проведено 29 собственных исследований этого препарата при таких заболеваниях, как ОА, РА, АС, боль в спине и области плеча, кокцигодия; препарат использовался в практике ревматологов, хирургов, гинекологов и урологов. Общее число больных, вовлеченных в эти работы и получавших мелоксикам, составило 3388, контролем служили 348 больных, получавших другие НПВП или иные анальгетические сред-

ства. Продолжительность исследований — от 7 дней до 12 мес. Хотя различие в планировании этих работ не позволяет провести полноценный метаанализ, тем не менее, мы определили общую закономерность: более 75% пациентов, получавших мелоксикам, оценили результаты его применения как «хорошие» или «отличные». При использовании мелоксикама отмечалось достоверно меньше НР и эпизодов прерывания лечения, связанных с лекарственными осложнениями, в сравнении с препаратами контроля (рис. 3) [30].

Лекарственные осложнения при использовании оригинального мелоксикама в России отмечаются редко. Так, с 2008 по 2015 г. Росздравнадзор получил лишь 120 спонтанных сообщений о НР, связанных с этим препаратом (по расчетным данным — менее 1 сообщения на 83 тыс. лечебных курсов) [30].

Можно заключить, что высокая избирательность коксибов в отношении ЦОГ2 не может рассматриваться как однозначная гарантия их безопасности для ЖКТ. Линейная зависимость между ЦОГ2-селективностью и снижением риска гастроинтестинальных осложнений отсутствует — на это

убедительно указывает опыт клинических испытаний эторикоксиба, наиболее селективного НПВП из всех, представленных на современном фармакологическом рынке. При этом остается открытым вопрос о кардиоваскулярных осложнениях: для эторикоксиба это, несомненно, серьезная проблема, о чем свидетельствуют популяционные исследования и доказанное в ходе программы MEDAL негативное действие этого препарата на АГ.

Умеренно селективные НПВП, типичным представителем которых является мелоксикам, могут иметь определенные преимущества в плане более низкого риска осложнений со стороны ЖКТ и ССС. Хотя прямых сравнений частоты ЖКТ-осложнений между мелоксикамом, эторикоксибом и цецекоксибом нет, данные сетевого метаанализа свидетельствуют об отсутствии достоверных различий по этому показателю между умеренно селективными НПВП и коксибами. Поэтому мелоксикам представляется весьма удачным средством для длительного контроля скелетно-мышечной боли при ревматических заболеваниях; препарат отличается благоприятной переносимостью и получил признание у российских врачей и пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47.
2. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
3. Danelich IM, Wright SS, Lose JM, et al. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with cardiovascular disease. *Pharmacotherapy*. 2015 May;35(5):520-35. doi: 10.1002/phar.1584. Epub 2015 May 4.
4. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
5. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
6. Rainsford K. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem*. 2007;42:3-27.
7. Gargiulo G, Capodanno D, Longo G, et al. Updates on NSAIDs in patients with and without coronary artery disease: pitfalls, interactions and cardiovascular outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014 Oct;12(10):1185-203. doi: 10.1586/14779072. 2014.964687. Epub 2014 Sep 15.
8. Martina S, Vesta K, Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother*. 2005 May;39(5):854-62. Epub 2005 Apr 12.
9. Schwartz J, Dallob A, Larson P, et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2008 Jun;48(6):745-54. doi: 10.1177/0091270008317590. Epub 2008 Apr 23.
10. Brooks P, Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Mar;2(1):45-57.
11. Ramey D, Watson D, Yu C, et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005 May;21(5):715-22.
12. Hunt R, Harper S, Watson D, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective in-hibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*. 2003 Aug;98(8):1725-33.
13. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771-81.
14. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007 Feb 10;369(9560):465-73.
15. Laine L, Curtis S, Langman M, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1517-25. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067. Epub 2008 Aug 3.
16. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79.
17. Krum H, Swergold G, Curtis SP, et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J Hypertens*. 2009 Apr;27(4):886-93. doi: 10.1097/HJH.0b013e328325d831.
18. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098. Epub 2011 Sep 27.
19. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Jun;22(6):559-70.
20. Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, Davies NM. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Oct;6(12):2117-40.

О Б З О Р Ы

21. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. 2014 Dec;66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
22. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999 Dec 13;107(6A):48S-54S.
23. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004 Jul 15;117(2):100-6.
24. Kivitz AJ, Greenwald MW, Cohen SB, et al. Efficacy and safety of rofecoxib 12.5 mg versus nabumetone 1,000 mg in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2004 May;52(5):666-74.
25. Weaver AL, Messner RP, Storms WW, et al. Treatment of patients with osteoarthritis with rofecoxib compared with nabumetone. *J Clin Rheumatol*. 2006 Feb;12(1):17-25.
26. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592.
27. Layton D, Heeley E, Hughes K, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 May;42(5):622-31.
28. Layton D, Hughes K, Harris S, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1332-41. Epub 2003 Jun 16.
29. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
30. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Мелоксикам в России: 20 лет вместе. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):149-58. [Karateev AE, Nasonov EL. Meloxicam in Russia: 20 years together. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(12):149-58. (In Russ.)].

Поступила 15.01.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.