

ВЫБОР НЕСТЕРОИДНЫХ ПОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ: В ФОКУСЕ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕЛОКСИКАМА

Остеоартроз — самое распространенное хроническое заболевание суставов, для которого характерны болевой синдром, значительные структурные изменения суставов и функциональные нарушения [1]. Старение населения во всем мире в течение последних десятилетий привело к повышению заболеваемости остеоартрозом [2]. Болевой синдром при остеоартрозе является основной причиной обращения за медицинской помощью и приводит к временной, а в дальнейшем — и к стойкой потере трудоспособности. Это в значительной степени снижает качество жизни больных [3]. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) позволяет достичь значительного уменьшения выраженности боли, улучшения функционального статуса и показателей качества жизни у пациентов с остеоартрозом [4].

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 20% населения нашей планеты регулярно применяют НПВП. При этом в большинстве случаев (до 60%) эти средства используют лица пожилого возраста [5, 6].

В основу терапевтического действия НПВП положены их противовоспалительные, анальгезирующие и жаропонижающие свойства. Ключевым механизмом влияния этих лекарственных средств является ингибирование фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Угнетение ЦОГ приводит к торможению образования простагландинов E_2 , в результате чего расширяются артериолы в очаге воспаления и гиперемии, блокируется синтез простагландина E_{2a} и тромбоксана A_2 , что, в конечном счете, приводит к снижению проницаемости сосудистой стенки форменных элементов крови и белков в плазме крови. Благодаря открытию J.R. Vane изоформ ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) стало детальнее известно о механизме терапевтического действия и развития побочных реакций при применении НПВП. ЦОГ-1 (конститутивная форма) образуется в обычных условиях и регулирует синтез в организме тканевых гормонов простагландинов. ЦОГ-2 (индуцибельная форма) в нормальных условиях отсутствует, но образуется в тканях при воспалении, то есть индуцируется эндотоксинами, цитокинами, факторами роста в макрофагах, фибробластах, хондроцитах, эндотелиальных клетках очага воспаления. Побочные реакции при введении классических НПВП (ацетилсалициловая кислота, индометацин, диклофенак) связаны преимущественно с угнетением этими лекарственными

средствами ЦОГ-1. Вторая группа НПВП, появившаяся не так давно — селективные ингибиторы ЦОГ-2, противовоспалительные свойства которых не сопровождаются достаточно серьезными проявлениями побочных реакций, связанных с торможением биосинтеза простагландинов [7–10].

С этой точки зрения выделяют четыре класса ингибиторов ЦОГ:

- 1-й класс — специфические в отношении ЦОГ-1 (ацетилсалициловая кислота в дозе <375 мг);
- 2-й класс — неспецифические ингибиторы ЦОГ, подавляющие ЦОГ-2 и ЦОГ-1 *in vivo*, а *in vitro* ЦОГ-2 подавляют сильнее в 2–10 раз, чем ЦОГ-1 (индометацин, диклофенак натрия, ибупрофен, напроксен);
- 3-й класс — предпочтительно ингибиторы ЦОГ-2, подавляющие ЦОГ-2 сильнее, чем ЦОГ-1, в 10–100 раз *in vitro* и в 3–10 раз — *in vivo* (мелоксикам);
- 4-й класс — специфические ингибиторы ЦОГ-2, ингибируют ЦОГ-2 больше, чем ЦОГ-1, в 100–1000 раз *in vitro* и в 10–100 раз — *in vivo* (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб) [11].

Кроме терапевтического действия, НПВП обуславливают такие побочные реакции при применении этих лекарственных средств, как гастродуодено-, гепато-, кардио-, нефро- и гематотоксичность, а также аллергенность, нейротоксичность [12–14].

В настоящее время в распоряжении врачей — широкий спектр различных НПВП, что делает особенно актуальным вопрос выбора оптимального препарата с учетом эффективности и профиля безопасности для различных возрастных групп. Так, высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, так называемые коксибы, характеризуются более благоприятным профилем безопасности относительно желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако их применение четко ассоциируется с повышением риска развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. И, наоборот, неселективные НПВП, такие как напроксен или кетопрофен, характеризуются более благоприятным профилем безопасности для сердечно-сосудистой системы, но чаще вызывают выраженные органические и функциональные нарушения ЖКТ. В этом контексте особый интерес вызывает применение умеренно селективных НПВП, таких как мелоксикам, которые могут стать оптимальным выбором для широкого круга пациентов, обеспечивая

приемлемый профиль безопасности как в отношении сердечно-сосудистой системы, так и ЖКТ [15].

ПРОФИЛЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БЕЗОПАСНОСТИ МЕЛОКСИКАМА

Важно подчеркнуть, что в отношении кардиоваскулярной безопасности мелоксикам как минимум не уступает традиционным НПВП, а в ряде случаев даже превосходит их.

Риск развития тяжелых сердечно-сосудистых побочных реакций при применении мелоксикама не превышает таковой на фоне плацебо. Так, согласно результатам метаанализа 28 рандомизированных клинических исследований [16], частота развития инфаркта миокарда при применении мелоксикама была ниже, чем на фоне применения диклофенака: 0,09% — для дозы 7,5 мг/сут, 0,19% — для 15 мг/сут и 0,22% — для диклофенака 100–150 мг/сут. Необходимо отметить, что, согласно результатам другого метаанализа [17], риск развития инфаркта миокарда при применении мелоксикама соответствует таковому целекоксиба и ибупрофена и превосходит диклофенака (относительный риск (ОР) 1,4).

С указанными результатами согласовываются и данные, полученными в ходе крупного популяционного исследования [18], цель которого — изучение относительного риска развития нежелательных реакций вследствие применения НПВП со стороны кардиоваскулярной системы. В исследовании участвовали 33 309 пациентов с инфарктом миокарда и 138 949 лиц контрольной группы. Результаты исследования показали преимущество мелоксикама по сравнению с диклофенаком и нимесулидом.

Еще одно важное преимущество мелоксикама: в отличие от традиционных НПВП, он не вступает в межлекарственные взаимодействия при сочетанном применении ацетилсалициловой кислоты в низких дозах и, соответственно, не уменьшает ее антитромбоцитарный потенциал. Данный эффект выявлен в ходе исследования с участием более чем 15 тыс. пациентов с инфарктом миокарда [19]. Так, у лиц, применявших мелоксикам в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, риск развития инфаркта миокарда был значительно ниже по сравнению с теми, кто получал монотерапию мелоксикамом (ОР 0,53 и 1,56 соответственно). В то же время ибупрофен явно уменьшал эффективность применения ацетилсалициловой кислоты. У пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту и ибупрофен, риск развития инфаркта миокарда был выше, чем у лиц, применявших только ибупрофен (ОР 1,2 и 1,08 соответственно).

Согласно результатам другого исследования профиля безопасности различных НПВП, в котором проанализировано 19 клинических исследований, показано, что при применении мелоксикама отмечается незначительное повышение общего риска развития нежелательных реакций (ОР 1,14; доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,25), который в основном имеет сосудистую природу (ОР 1,35; ДИ 1,18–1,55), поскольку риск развития миокардиальных (ОР 1,13; ДИ 0,98–1,32)

побочных эффектов и нарушения работы почек (ОР 0,99; ДИ 0,72–1,35) ниже общего риска развития побочных эффектов для мелоксикама [20]. Важно отметить, что общий риск развития побочных эффектов при применении мелоксикама был ниже, чем у других НПВП (рофекоксиб, индометацин, диклофенак, целекоксиб, напроксен, ибупрофен).

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ МЕЛОКСИКАМА ОТНОСИТЕЛЬНО ЖКТ

В ряде крупных рандомизированных клинических исследований показано статистически достоверно меньшее количество побочных реакций со стороны ЖКТ при применении мелоксикама по сравнению с неселективными НПВП.

Так, в ходе 4-недельного исследования MELISSA (n=9323) влияние мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут сравнивали с диклофенаком в дозе 100 мг/сут, согласно результатам которого частота побочных эффектов со стороны ЖКТ при применении мелоксикама была статистически достоверно ниже — 13,3% против 18,7% в группе диклофенака. При этом количество случаев отмены лечения в связи с развитием побочных реакций у пациентов, применявших мелоксикам, было в 2 раза меньше: 3 и 6,1% соответственно (p<0,001). Тяжелые побочные реакции (клинически выраженные язвы, желудочно-кишечные кровотечения и перфорации) на фоне приема мелоксикама отмечались реже по сравнению с диклофенаком — 5 и 7 случаев соответственно [21].

По аналогичному плану проведено рандомизированное клиническое исследование SELECT (n=8656), однако в качестве препарата сравнения был выбран пироксикам в дозе 20 мг/сут. Это исследование статистически достоверно продемонстрировало преимущество мелоксикама в отношении риска развития тяжелых побочных реакций со стороны ЖКТ, возникших у 7 и 16 пациентов соответственно (p<0,05). Как и в исследовании MELISSA, диспепсия и связанные с ней эпизоды отмены применения НПВП статистически достоверно чаще отмечали у пациентов, применявших пироксикам: 10,3 и 3,8% против 15,4 и 5,3% соответственно (p<0,001) [22].

Эти данные подтверждают и результаты метаанализа 12 рандомизированных клинических исследований, продолжительность которых составила от 1 до 24 нед [23]. В указанных исследованиях проводили сравнение профиля безопасности мелоксикама с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном у пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом и дорсалгией. Согласно полученным результатам, применение мелоксикама ассоциировано со статистически достоверно меньшим количеством побочных реакций со стороны ЖКТ (ОР 0,64; 95% ДИ 0,59–0,69), в том числе частоты развития диспепсии (ОР 0,73; 95% ДИ 0,64–0,84), симптоматических язв, желудочно-кишечных кровотечений и перфораций (ОР 0,52; 95% ДИ 0,28–0,96), а также риска отмены препарата в связи с развитием побочных реакций со стороны ЖКТ (ОР 0,59; 95% ДИ 0,52–0,67).

Следующим этапом исследования профиля безопасности мелоксикама стало изучение его применения в рутинной медицинской практике. Так, профиль безопасности мелоксикама подтвержден в ряде когортных исследований. Одно из этих исследований проведено в Германии при участии 2155 врачей, наблюдавших 13 307 пациентов с ревматологической патологией, которые в течение 1–3 мес получали мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут (65%) или 15 мг/сут (33%) [24]. Эффективность и переносимость препарата оценивали путем анализа данных, заполненных врачами специальных анкет. Несмотря на пожилой возраст большинства пациентов (старше 60 лет) и наличие у 12% такой сопутствующей патологии, как язва пищеварительного тракта, побочные эффекты со стороны ЖКТ отмечали у 0,8%, а выраженные — лишь у 5 пациентов (4 неосложненные язвы желудка и 1 перфорация).

Более поздний метаанализ, позволивший включить данные 28 рандомизированных клинических исследований (24 196 пациентов), также подтвердил лучший гастроинтестинальный профиль безопасности мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут по сравнению с традиционными НПВП в отношении ЖКТ [16]. Так, частота желудочно-кишечных кровотечений при применении мелоксикама в указанной дозе составила лишь 0,03%, в то время как у получавших диклофенак в дозе 100–150 мг/сут — 0,15%.

Большой интерес представляют результаты исследования, проведенного сравнительно недавно. Добровольцы с исходно нормальным состоянием слизистой оболочки тонкой кишки в течение 2 нед получали мелоксикам 10 мг/сут или целекоксиб 200 мг/сут [25].

Согласно полученным результатам, лиц, у которых после курса НПВП выявлена патология тонкой кишки, при применении мелоксикама оказалось меньше, чем на фоне приема целекоксиба — 26,7 и 42,9% соответственно.

Таким образом, мелоксикам благодаря особенностям своего профиля безопасности заслуженно занимает место золотой середины среди селективных и неселективных НПВП, предоставляя возможность проведения у пациентов с остеоартрозом терапии, характеризующейся приемлемым профилем безопасности как в отношении ЖКТ, так и кардиоваскулярной системы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hunter D.J., Guermazi A., Roemer F. et al. (2013) Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(9): 1170–1178.
2. Wenham C.Y., Conaghan P.G. (2013) New horizons in osteoarthritis. *Age Ageing*, 42(3): 272–278.
3. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. et al. (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. *Arthritis Rheum.*, 58(1): 26–35.
4. Шуба Н.М., Пилипенко А.В. (2015) Вивчення впливу протизапальних препаратів на основні клініко-патогенетичні аспекти у хворих на остеоартрит: Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика, 24(2): 214–222.
5. Викторов А.П. (2009) Нестероидные противовоспалительные препараты: от коры и листьев ивы и мирта к коксибам. *Therapia. Укр. мед. вісн.*, 1: 55–60.
6. Чекман І.С., Вікторов О.П., Горчакова Н.О. та ін. (2011) Нестероїдні протизапальні препарати: їх ефективність і доступність, прийнятність для пацієнта. Поліграф Плюс, Київ, 118 с.
7. Свінцицький А.С. (2012) Механізми терапевтичної ефективності та побічної дії нестероїдних протизапальних препаратів. *Практ. лікар*, 4: 5–12.
8. Ждан В.М., Катеренчук І.П., Ярмола Т.І. (2005) Діагностика, профілактика і лікування НПЗП-гастропатій, Полтава, 135 с.
9. Подплетня О.А. (2011) Еволюція уявлень про вплив НПЗП на метаболізм арахідонової кислоти. *Фармакол. лікар. токсикол.*, 1: 3–12.
10. Складар О.Я., Фоменко І.С. (2007) Нестероїдні протизапальні засоби, механізми їх дії, особливості застосування. *Практ. мед.*, 3: 123–132.
11. Лук'янчук В.Д., Рисухіна Н.В., П'ятницька М.В. (2008) Сучасний погляд на фармакологію нестероїдних протизапальних препаратів (огляд літератури). *Укр. мед. альманах*, 3: 208–211.
12. Катеренчук І.П. (2010) Побічні ефекти нестероїдних протизапальних засобів та їх оптимальний вибір у практиці сімейного лікаря. *Сім. медицина*, 1: 19–28.
13. Вікторов О.П., Дмитрієва Т.Ю., Базика О.Є. та ін. (2005) Нестероїдні протизапальні препарати у XXI сторіччі: користь/ризик. *Укр. ревматол. журн.*, 2: 3–7.
14. Шварц Г. (2004) Переносимість сучасних нестероїдних протизапальних препаратів. *Врач*, 7: 49–52.
15. Каратеев А.Е. (2014) Мелоксикам: «золота середина» нестероїдних протизапальних препаратів. *Терапевт. арх.*, 5: 99–105.
16. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. (2004) Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am. J. Med.*, 117(2): 100–106.
17. McGettigan P., Henry D. (2011) Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS medicine*, 8(9): 1211.
18. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Grönroos J.M. et al. (2007) Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: a case-control study in a general population. *Scand. J. Gastroenterol.*, 42(8): 923–932.
19. Singh G., Graham D., Wang H. et al. (2006) Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 65 (Suppl. II): 61 (OP0024 abstr).
20. Asghar W., Jamali F. (2014) The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*, p. 1–16.
21. Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K. et al. (1998) Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study. *J. Rheum.*, 37: 937–945.
22. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. (1998) Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor meloxicam compared with piroxicam: results of the Safety Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *J. Rheum.*, 37: 946–951.
23. Schoenfeld P. (1999) Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *A. J. Med.*, 107(6): 48–54.
24. Zeidler H., Kaltwasser J., Leonard J. et al. (2002) Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice. Postmarketing observational cohort study of 13.307 patients in Germany. *J. Clin. Rheumatol.*, 8: 305–315.
25. Maehata Y., Esaki M., Morishita T. et al. (2012) Small bowel injury induced by selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a prospective, double-blind, randomized clinical trial comparing celecoxib and meloxicam. *J. Gastroenterol.*, 47(4): 387–393.

Евгения Лукьянчук