

© А.Е. Каратеев, 2014

## Мелоксикам: «золотая середина» нестероидных противовоспалительных препаратов

А.Е. КАРАТЕЕВ

ФГБУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

### Meloxicam: The golden mean of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

А.Е. KARATEEV

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

#### Аннотация

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — наиболее широко распространенные средства для лечения острой и хронической боли при заболеваниях опорно-двигательной системы (ОПС). Однако их применение может сопровождаться развитием опасных осложнений в виде органических и функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В настоящее время в распоряжении врачей имеется широкий спектр НПВП, но ни один из представителей этой группы лекарственных препаратов не может считаться наилучшим. Так, высокоселективные ингибиторы циклооксигеназы-2 («коксибы») существенно безопаснее для ЖКТ, однако их применение четко ассоциируется с повышением риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Неселективные НПВП, такие как напроксен или кетопрофен, более безопасны для ССС, но чаще вызывают выраженные органические и функциональные нарушения ЖКТ. Можно предположить, что наиболее приемлемым выбором для большинства больных в этой ситуации является применение умеренно селективных НПВП, таких как мелоксикам (мовалис). Этот препарат долго и широко используется в мировой клинической практике и завоевал доверие врачей и пациентов. Основные преимущества мелоксикама — доказанная эффективность, удобная схема применения, относительно низкий риск развития осложнений в виде органических и функциональных нарушений ЖКТ и ССС, а также хорошая сочетаемость с низкими дозами аспирина.

*Ключевые слова:* нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая система, осложнения.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are most commonly used to treat acute and chronic pain in locomotor system (LMS) diseases. However, their administration may be accompanied by the development of dangerous complications as organic and functional disorders of the cardiovascular system (CVS) and gastrointestinal tract (GIT). Physicians have currently a wide range of NSAIDs at their disposal; but none of the representatives of this group can be considered the best. Thus, highly selective cyclooxygenase-2 inhibitors (Coxibs) are substantially safer for GIT; however, their use is clearly associated with the increased risk of severe cardiovascular events. Nonselective NSAIDs, such as naproxen or ketoprofen, are safer for CVS, but more frequently cause significant GIT organic and functional disorders. Moderately selective NSAIDs, such as meloxicam (movalis), conceivably could be the most acceptable choice for treating the majority of patients in this situation. This drug has been long and extensively used in global clinical practice and has gained the confidence of physicians and patients. The major benefits of meloxicam are its proven efficacy, convenient treatment regimen, relatively low risk of complications as organic and functional disorders of the GIT and CVD and good compatibility with low-dose aspirin.

*Key words:* nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, gastrointestinal tract, cardiovascular system, complications.

АС — анкилозирующий спондилоартрит

БНЧС — боль в нижней части спины

ВКЭ — видеокапсульная эндоскопия

ГКС — глюкокортикостероиды

ДИ — доверительный интервал

ЖДА — хроническая железодефицитная анемия

ЖКК — желудочно-кишечные кровотечения

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

н-НПВП — неселективные НПВП

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

ОА — остеоартроз

ОПС — опорно-двигательная система

ОР — относительный риск

ОШ — отношение шансов

ПГ — простагландины

РА — ревматоидный артрит

РКИ — рандомизированные клинические исследования

СО — слизистая оболочка

ССО — сердечно-сосудистые осложнения

ТК — тонкая кишка

ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2

Быстрое и максимально полное обезболивание относится к числу первоочередных задач медицинской помощи. Боль — наиболее неприятное проявление основных патологических состояний, поэтому ее эффективное подавление позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов и завоевать их доверие, что немаловажно, если речь идет о дебюте хронического заболевания, требующего длительной патогенетической терапии.

Обезболивающая терапия имеет принципиальное значение при мышечно-скелетных заболеваниях, таких как остеоартроз

#### Контактная информация:

Каратеев Андрей Евгеньевич — врач, тел.: +7(499)614-7137; e-mail: aekarateev@rambler.ru

(ОА) и боль в нижней части спины (БНЧС), с которыми в настоящее время связано большинство случаев развития хронической неонкологической боли [1–3].

С точки зрения медицинской науки хроническая боль представляется серьезной и самостоятельной угрозой для жизни пациента. Стойкая выраженная боль определяет негативные изменения гомеостаза, опосредованные реакцией симпатико-адреналовой системы — повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также прокоагуляционными сдвигами в системе свертывания крови. Эти изменения приводят к значительному повышению риска развития опасных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1, 2].

При таких нозологических формах, как ОА и хроническая БНЧС, не сопровождающихся висцеральной патологией, но характеризующихся выраженной, сохраняющейся нередко на протяжении месяцев и лет болью, риск развития фатальных ССО значительно повышен [1, 2].

Это положение подтверждает исследование швейцарских ученых E. Nüesch и соавт. [4], которые оценили частоту летальных исходов у 1163 больных ОА при сроке наблюдения около 5 лет. Согласно полученным данным, риск смерти вследствие ССО у пациентов, страдающих этим «несмертельным» заболеванием, в 1,7 раза выше, чем в общей популяции. В ходе последующего анализа ученые выявили единственный фактор, который четко ассоциировался с развитием фатальных ССО у больных ОА — выраженное нарушение функции суставов, препятствующее нормальному движению. Среди умерших такие нарушения отмечались у 35%, в то время как среди выживших — лишь у 17% ( $p < 0,001$ ) [4].

Сходные результаты представлены японскими исследователями M. Tsuboi и соавт. [5], в течение 10 лет наблюдавших динамику состояния у 944 пациентов с различными ревматическими заболеваниями. Выявлено, что у больных гонартрозом риск смерти от ССО более чем в 2 раза выше, чем в популяции (отношение шансов — ОШ — 2,32).

Яркой иллюстрацией взаимосвязи боли и риска развития ССО стала работа австралийских ученых K. Zhu и соавт. [6], которые на протяжении 5 лет наблюдали группу из 1484 пожилых женщин (старше 70 лет), страдающих хронической БНЧС. Среди них 21,7% исходно и 26,9% в конце периода наблюдения испытывали болевые ощущения ежедневно. В этой подгруппе риск смерти от ССО оказался более чем в 2 раза (относительный риск — ОР 2,13 при 95% доверительном интервале — ДИ — от 1,35 до 3,34) выше, чем в группе пациенток, у которых боль отмечалась реже.

Нельзя не отметить еще один, сугубо практический аспект проблемы адекватного обезболивания. Больные приходят на прием к врачу в первую очередь за облегчением страданий; «разобраться» в ситуации, узнать точный диагноз — вторичная, хотя и, несомненно, важная, цель обращения за медицинской помощью. Чрезмерное увлечение диагностическими мероприятиями и «базисными» средствами в ущерб простым и эффективным методам контроля боли может вызывать негативное отношение пациента к лечащему врачу и отвлечь его от методов классической медицины. Наоборот, эффективное устранение наиболее тягостных симптомов будет наиболее действенным способом завоевать доверие больного и добиться строгого соблюдения им сложной схемы длительной патогенетической терапии [1, 2].

Однако добиться эффективного контроля хронической боли непросто. Иллюстрацией этого является работа испанских ученых L. Arboleua и соавт. [7], которые оценили мнение о результатах лечения 897 пациентов с ОА, не менее 6 мес получавших анальгетики, наиболее часто — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): диклофенак, ацеклофенак и пироксикам. Недовольными действием назначенных лекарственных препаратов оказались 46% опрошенных и лишь 1 больной из 3 считал себя полностью удовлетворенным результатом обезболивающей терапии.

В этом плане весьма интересны данные британских исследователей M. Gogе и соавт. [8], которые оценили практику назначения анальгетиков (парацетамол, НПВП, трамадол, «слабые» и «сильные» опиоиды) у пациентов с ОА и БНЧС. По разным причинам — из-за неэффективности, нежелательных яв-

ний и др., в течение 1-го месяца лечения назначенные препараты отменялись почти у 90% больных (от 30 до 60% составляли случаи замены терапии, до 15% — ее усиление — использование различных комбинаций). Можно видеть, что в большинстве случаев (не менее  $2/3$ ) изначально рекомендованный врачом анальгетический препарат не оправдал надежд и не стал решением проблемы боли [8].

Следует помнить, что развитие боли, особенно хронической, является сложным, многокомпонентным патологическим процессом. В ее развитии принимают участие локальное воспаление, мышечный спазм, повреждение элементов связочного аппарата, биомеханические нарушения, дисфункция болевой системы (периферическая и центральная сенситизация, «истощение» антиноцицептивных механизмов и др.) [1, 2, 9, 10]. Очевидно, что монотерапия, даже наиболее эффективными средствами, не всегда может обеспечить терапевтический успех. Лишь комплексный подход, основанный на комбинированном использовании лекарств, обладающих разным механизмом действия, позволяет добиться эффективного контроля хронической боли (табл. 1).

Фармакотерапию мышечно-скелетной боли первого ряда представляют, несомненно, НПВП. Они обладают уникальным сочетанием обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действия, обеспечивающим эффективное купирование основных симптомов, связанных с патологией органов ОПС [1–3].

Основной механизм фармакологического действия НПВП связан с блокадой циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которая образуется в очагах повреждения тканей и отвечает за активный синтез простагландинов (ПГ) — важнейших медиаторов боли и воспаления. Важно отметить, что анальгетическое действие НПВП реализуется не только путем снижения возбудимости периферических болевых рецепторов. Вероятно, не меньшее значение имеет влияние НПВП и на центральные механизмы формирования боли — феномен центральной сенситизации, который также опосредован гиперпродукцией ПГ (асептическое нейрональное воспаление) и активацией глиальных клеток, возникающих в ответ на стойкое и мощное болевое раздражение структур ноцицептивной системы [1–3].

Очевидно, что если в патогенезе острой или хронической боли важную роль играет воспаление (даже субклиническое, как при ОА и дорсалгии), сопровождающееся активным синтезом биологически активных субстанций таких, как интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли, применение НПВП будет целесообразным и необходимым. Более того, в этой ситуации, как показывают данные многих клинических исследований, по своей терапевтической активности НПВП имеют однозначное преимущество перед другими анальгетиками — парацетамолом и опиоидами, которые не обладают противовоспалительными свойствами [1–3].

В арсенале терапевта имеется исключительное разнообразие НПВП. Это создает для практикующих врачей трудности, ведь даже эксперты не всегда могут определить критерии достоинства препаратов, которые следует использовать для решения вопроса о выборе того или иного НПВП. Ситуация еще более усложняется из-за активной рекламной деятельности некоторых фирм-производителей, продвигающих свой продукт как «самый действенный и безопасный среди всех возможных». Однако реальная практика четко показывает, что ни один из НПВП не может считаться наилучшим, и если препарат обладает преимуществом по какому-либо параметру, скорее всего, у него обнаружатся и определенные недостатки.

Анальгетический эффект всех НПВП при их применении в терапевтических дозах практически не различается. По крайней мере нет неоспоримых данных, полученных в ходе серии методически правильно организованных клинических испытаний, что какой-либо препарат из этой группы существенно превосходит другие по анальгетическому действию. Основное различие между НПВП (иногда очень существенное) определяется их безопасностью [3].

Среди НПВП выделяют две полярные группы, различающиеся по своей селективности в отношении ЦОГ-2 (их главной фар-

макологической «мишени»): неселективные (н-НПВП) и высокоселективные — «коксибы». Селективность НПВП позволяет избежать подавления активности биохимического «собрата» ЦОГ-2 — фермента ЦОГ-1, работа которого крайне важна для поддержания многих жизненных функций, таких как защитные свойства слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Блокада ЦОГ-1 (свойственная н-НПВП) приводит к существенному повышению риска развития тяжелой, угрожающей жизни патологии ЖКТ (связанные с приемом НПВП гастропатии и энтеропатии — НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии). В этом плане «коксибы» значительно менее опасны [3].

Однако селективное подавление ЦОГ-2 (без влияния на ЦОГ-1) может приводить к дисбалансу синтеза тромбосана А2 и простаглицина, что повышает риск тромбоза сосудов. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями это чревато повышением риска развития тяжелых ССО — инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта [3]. Как видно, использование н-НПВП и «коксибов» имеет серьезные ограничения: они подходят далеко не всем пациентам (табл. 2). Соответственно, могут быть представлены два основных варианта развития событий, при которых применение представителей этих лекарственных групп наиболее целесообразно.

Так, «коксибы» в большей степени подходят для относительно молодых пациентов, нуждающихся в кратковременной обезболивающей терапии и имеющих умеренно выраженный риск развития осложнений в виде органических и функциональных нарушений ЖКТ в отсутствие выраженной сочетанной патологии ССС.

н-НПВП (кроме кеторолака, пригодного лишь для кратковременного использования) более приемлемы для больных старшей возрастной группы с умеренным риском развития ССО, но без существенных факторов риска развития НПВП-гастропатии. В большинстве случаев эти препараты могут быть использованы лишь в сочетании с гастропротектором (ингибитором протонного насоса).

Позицию между н-НПВП и «коксибами» следует отнести для препаратов с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2. Их применение должно приводить к меньшему числу выраженных осложнений в виде органических и функциональных нарушений ЖКТ, но при этом не сопровождается значительным повышением риска развития ССО. Это некая «золотая середина», которая приемлема для большинства пациентов и особенно интересна сейчас, когда медицинская общественность после недоброй памяти «кризиса коксибов» с большой остороженностью относится к высокоселективным ингибиторам ЦОГ-2. При этом проблема НПВП-гастропатии, столь характерная для н-НПВП, никогда не потеряет своей актуальности.

В середине 90-х годов прошлого века такое положение занимал диклофенак. Однако в настоящее время этот препарат уже не соответствует высоким требованиям безопасной фармакотерапии. В нашей стране, прежде всего из-за широкого применения дешевых генериков этого препарата, именно с диклофенаком связывается наибольшее число осложнений в виде органических и функциональных нарушений ЖКТ [11]. Еще хуже обстоит ситуация с ССО. Так, по данным метаанализа, проведенного Р. McGettigan и D. Henry [12], (30 исследований случай—контроль, включавших 184 946 больных с ССО и 21 когортное исследование, суммарно >2,7 млн лиц), риск развития ИМ при использовании диклофенака увеличивается примерно на 40% (ОШ 1,4). В популяционном исследовании датских ученых E. Fosbøl и соавт. [13] прием диклофенака сопровождался наибольшим среди НПВП риском развития ИМ, инсульта и смерти от ССО более высоким, чем у «коксибов».

Существенно больший интерес вызывает другой представитель «золотой середины» — умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам, который появился в 1995 г. С тех пор этот эффективный и достаточно безопасный препарат остается одним из наиболее востребованных представителей группы НПВП, который активно используется практически во всех странах мира.

Мелоксикам прошел серьезную проверку в ходе большого числа клинических испытаний; его эффективность изучалась при широком круге заболеваний и патологических состояний,

начиная от анестезиологической практики и заканчивая хроническими заболеваниями суставов. Эти работы четко подтвердили, что мелоксикам нисколько не уступает по своему терапевтическому потенциалу «традиционным» НПВП при наиболее распространенных заболеваниях, характеризующихся мышечно-скелетной болью (ОА, БНЧС, ревматоидный артрит — РА и анкилозирующий спондилоартрит — АС) [14–22].

Однако основным преимуществом мелоксикама следует считать его хорошую переносимость. В серии крупных рандомизированных клинических исследования (РКИ) однозначно подтвердилось значительно меньшее число осложнений в виде органических и функциональных нарушений ЖКТ при использовании этого препарата по сравнению с н-НПВП.

В ходе 4-недельного исследования MELISSA ( $n=9323$ ) мелоксикам в дозе 7,5 мг сравнивали с диклофенаком в дозе 100 мг/сут. Суммарное число побочных эффектов в виде органических и функциональных нарушений ЖКТ при использовании мелоксикама было достоверно меньше — 13,3% против 18,7% в группе диклофенака. При этом число эпизодов прекращения терапии из-за осложнений у больных, получавших мелоксикам, было в 2 раза меньше: 3 и 6,1% соответственно ( $p<0,001$ ). Опасные осложнения — клинически выраженные язвы, желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) и перфорации на фоне приема мелоксикама отмечались также реже (но недостоверно) — 5 и 7 случаев соответственно [23].

По аналогичному плану проведено РКИ SELECT ( $n=8656$ ), однако в качестве сравнения использовался пироксикам в дозе 20 мг. Это исследование показало достоверное преимущество мелоксикама в отношении риска развития тяжелых осложнений в виде органических и функциональных нарушений ЖКТ, возникших у 7 и 16 больных соответственно ( $p<0,05$ ). Как и в РКИ MELISSA, диспепсия и связанные с ней эпизоды отмены терапии достоверно чаще отмечались у больных, получавших препарат сравнения: 10,3 и 3,8% против 15,4 и 5,3% соответственно ( $p<0,001$ ) [24].

В работе D. Yusuf и соавт. [25] 774 больных с ОА в течение 3 мес получали мелоксикам в дозе 3,75, 7,5 и 15 мг, диклофенак 100 мг или плацебо. Результаты исследования показали, что общее число осложнений в виде органических и функциональных нарушений ЖКТ на фоне приема мелоксикама было достоверно меньше, чем при использовании диклофенака — 19 и 28% соответственно ( $p<0,05$ ).

Безопасность мелоксикама также подтверждена в ряде когортных исследований, таких как H. Zeidler и соавт. [26]. В этом исследовании приняли участие 2155 врачей Германии, наблюдавших 13 307 больных ревматологического профиля, которые в течение 1–3 мес получали мелоксикам в дозе 7,5 мг (65%) или 15 мг (33%). Эффективность и переносимость препарата оценивали путем анализа данных, предоставленных лечащими врачами в соответствующих анкетах. Хотя большинство больных были старше 60 лет, а у 12% имелся язвенный анамнез, нежелательные эффекты в виде органических и функциональных нарушений ЖКТ отмечены у 0,8%, а выраженные — лишь у 5 больных (4 неосложненные язвы желудка и 1 перфорация) [26].

Несколько ранее P. Schoenfeld и соавт. [27] провели метаанализ 12 РКИ длительностью от 1 до 24 нед, в которых мелоксикам сравнивался с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном у больных ОА, РА и дорсалгией. Показано, что прием мелоксикама ассоциировался с достоверно меньшим суммарным числом осложнений в виде органических и функциональных нарушений ЖКТ (ОР 0,64 при 95% ДИ от 0,59 до 0,69), частоты развития диспепсии (ОШ 0,73 при 95% ДИ от 0,64 до 0,84), симптоматических язв, ЖКК и перфораций (ОШ 0,52 при 95% ДИ от 0,28 до 0,96), а также риска отмены терапии из-за осложнений в виде органических и функциональных нарушений ЖКТ (ОШ 0,59 при 95% ДИ от 0,52 до 0,67).

Более поздний метаанализ G. Singh [25], включавший данные 28 РКИ (24 196 больных), также подтверждает положение о большей безопасности мелоксикама в дозе 7,5 мг по сравнению с традиционными НПВП в отношении ЖКТ. Так, частота ЖКК при использовании этой дозы мелоксикама составила лишь

0,03% (при приеме 15 мг 0,2%), в то время как у получавших диклофенак в дозе 100—150 мг/сут — 0,15% [28].

С целью изучения влияния мелоксикама на верхние отделы ЖКТ несколько лет назад мы провели ретроспективный анализ развития язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки у ревматологических пациентов, находившихся в 2002—2005 гг. на стационарном лечении в клинике ФГБУ НИИР РАМН. Исследуемые группы составили лица, которым в этот период по различным причинам была проведена эзофагогастродуоденоскопия: 425 больных, получавших мелоксикам, и 2428 — диклофенак (рис. 1). У пациентов, принимавших мелоксикам, язвы возникали почти в 2 раза реже, в том числе у больных с таким фактором риска, как язвенный анамнез [29].

В последние годы большое внимание исследователей и практикующих врачей привлекает проблема негативного воздействия НПВП на дистальные отделы ЖКТ. Речь идет, прежде всего, о НПВП-энтеропатии — патологии тонкой кишки (ТК), которая сопровождается повышением ее проницаемости и развитием хронического воспаления, связанного с проникновением в кишечную стенку бактерий или их компонентов, содержащихся в химусе. Это осложнение может проявить себя тяжелыми ЖКК, перфорацией и стриктурами ТК; однако наиболее характерным его признаком является субклиническая кровопотеря, приводящая к развитию хронической железодефицитной анемии (ЖДА) [3, 30, 31]. В последнее время интерес к данной патологии очень велик, поскольку даже в отсутствие угрожающих жизни осложнений НПВП-энтеропатия может оказывать существенное негативное влияние на состояние здоровья пациента. Ведь хроническая ЖДА определяет существенное снижение кислородной емкости крови, уменьшение устойчивости к нагрузкам и в конечном счете повышение риска развития тяжелых ССО.

Подтверждением этого служит опубликованная в 2012 г. работа G. Sands и соавт. [32]. Ученые провели метаанализ 51 РКИ, в которых сравнивалась безопасность цефекоксиба и н-НПВП ( $n=50\ 116$ ), с целью определения взаимосвязи снижения уровня гемоглобина и частоты развития угрожающих жизни системных осложнений. Оказалось, что анемия резко увеличивала риск развития тяжелых ССО. Так, у 932 больных, у которых развилось клинически выраженное снижение уровня гемоглобина (более 20 г/л), частота развития ИМ составила 0,6%, в то время как у пациентов, не имевших признаков анемии, — лишь 0,2%. Аналогично прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС) отмечено у 1,2 и 0,3% больных [32].

НПВП-энтеропатия — проблема, характерная для «традиционных» НПВП. Имеются веские доказательства, что с-НПВП («коксибы») значительно более безопасны, чем «традиционные» НПВП, в отношении риска развития данной патологии [3].

Самой современной методикой, позволяющей точно диагностировать патологию СО тощей и подвздошной кишки, возникающую на фоне приема НПВП, является видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ). Именно она использовалась в ходе ряда исследований, в которых проводилось сравнение влияния «коксибов» и н-НПВП на состояние ТК [3, 33].

В последние годы появились первые сообщения о сравнительно низкой частоте развития НПВП-энтеропатии при использовании мелоксикама, подтвержденные данными ВКЭ. Так, недавно мы провели работу по изучению влияния мелоксикама (мовалис) и диклофенака на состояние ТК у 15 больных АС. Выбор этой нозологической формы для изучения развития НПВП-энтеропатии был не случаен. У пациентов с АС повышен риск развития патологии ТК — известна ассоциация между хроническими воспалительными заболеваниями кишки и серонегативными спондилитами. Кроме того, больные АС часто принимают НПВП, нередко длительно и в высоких дозах [34].

Согласно полученным результатам, те или иные изменения СО ТК — наличие воспаления, геморрагий, эрозий или язв выявлялись одинаково часто на фоне приема мелоксикама 15 мг/сут или диклофенака 100—200 мг/сут: 71,4 и 75% соответственно. Однако среднее число эрозий было достоверно меньше у получавших мовалис:  $6,2 \pm 4,7$  и  $9,4 \pm 7,3$  соответственно [34].

Полученные нами данные согласуются с данными Y. Maehata и соавт. [35]. Они выполнили ВКЭ 29 добровольцам с

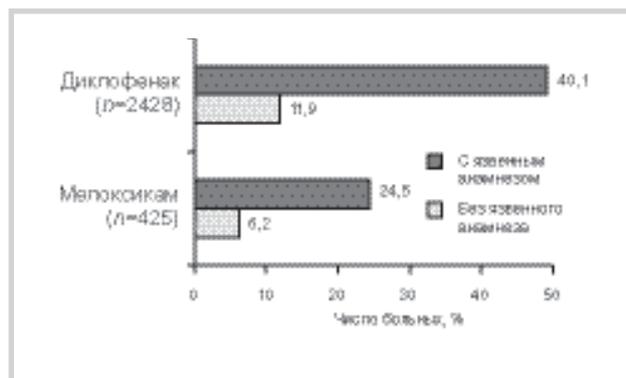


Рис. 1. Выявление язв и множественных (>10) эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки у больных, регулярно получавших мелоксикам или диклофенак [29].

исходно нормальным состоянием СО ТК, которые в течение 2 нед получали мелоксикам 10 мг/сут или цефекоксиб 200 мг/сут. Число лиц, у которых после курса НПВП выявлена патология ТК, при использовании мелоксикама оказалось меньше, чем на фоне приема «коксиба» — 26,7 и 42,9% соответственно.

Можно констатировать, что в отношении ССО мелоксикам как минимум не хуже, чем «традиционные» НПВП. Так, в серии РКИ, проводившихся в конце 90-х годов XX века, показано, что риск развития тяжелых ССО при использовании мелоксикама не превышает таковой на фоне плацебо.

По результатам упомянутого в метаанализе 28 РКИ, проведенного G. Singh [28], частота развития ИМ при использовании мелоксикама оказалась ниже, чем на фоне 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 по результатам представленной выше работы P. McGettigan и D. Henry [12], у мелоксикама отмечена слабовыраженная (не превышающее средний уровень для всех НПВП), присущая всему классу НПВП, способность повышать риск развития ИМ — примерно на 20% (ОШ 1,2). Согласно этим данным мелоксикам уступает напроксену, однако находится на уровне цефекоксиба и ибупрофена и превосходит диклофенак (ОШ 1,4, т.е. повышение риска на 40%).

Сопоставимые результаты представлены финскими учеными A. Helin-Salmivaara и соавт. [36]. Они провели крупное популяционное исследование, в ходе которого ОР развития ССО, связанный с НПВП, оценивался у 33 309 больных с ИМ (138 949 — соответствующий контроль; рис. 2). Уровень риска для принимающих мелоксикам оказался на среднем уровне — ОШ 1,25. Это несколько больше, чем у принимавших напроксен (ОШ 1,19), но явно меньше по сравнению с диклофенаком (ОШ 1,35) и особенно нимесулидом (ОШ 1,69).

Имеется весьма любопытный факт: мелоксикам в свое время изучался как компонент терапии ИБС (!). В ходе исследования NUT-2 60 больным с острым коронарным синдромом, которые в качестве антитромботической терапии в течение 1 мес получали аспирин и гепарин, был дополнительно назначен мелоксикам 15 мг/сут. Еще 60 больных, проходивших аналогичную антитромботическую терапию, составили контроль — им было назначено плацебо. Результаты лечения в группе мелоксикама были отчетливо лучше. Так, среди больных, получавших этот препарат, ни у кого не развился ИМ и не умер ни один больной; в то же время в контрольной группе было 2 случая ИМ и одна коронарная смерть. В 1-й группе реваскуляризация потребовалась 6 (10%) больным, а во 2-й — 15 (25%;  $p < 0,05$ ) [37].

В наши дни подобное исследование, скорее, представляется медицинской казуистикой; тем не менее оно может служить хорошей иллюстрацией благоприятной переносимости мелоксикама у пациентов с факторами риска развития ССО.

Мелоксикам имеет еще одно важное преимущество: в отличие от «традиционных» НПВП он не вступает в неблагоприятное

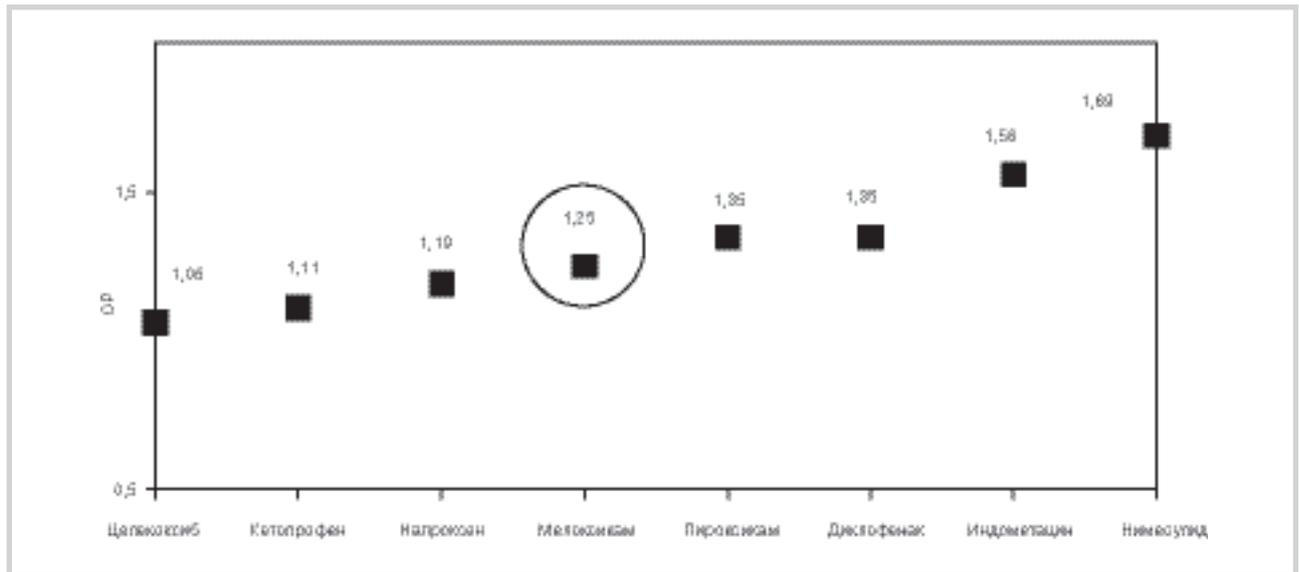


Рис. 2. Риск развития ИМ на фоне приема различных НПВП (данные популяционного исследования, проведенного в Финляндии: 33 309 больных с ИМ, 138 949 — контроль) [36].

Таблица 1. Лечение боли при заболеваниях ОПС: комплексный подход

Основные элементы патогенеза	Методика воздействия
Локальное воспаление (в том числе воспаление низкой интенсивности)	НПВП, локальное введение глюкокортикостероидов (ГКС), медленно действующие симптоматические средства* (при ОА)
Мышечный спазм	Миорелаксанты (толперизон, тизанидин, баклофен)
Энтезопатия	Локальная противовоспалительная терапия (НПВП, ГКС)
Нарушения биомеханики	Ортезирование, хирургическая коррекция
Дисфункция ноцицептивной системы	Опиоидные анальгетики (трамадол), противосудорожные препараты (прегабалин, габапентин), антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин)

Примечание. \* — по современным представлениям действие препаратов этой группы (глюкозамин, хондроитин, диациреин и неомыляемые соединения авокадо/сои) оказывают «медленное» противовоспалительное действие.

Таблица 2. Преимущества и недостатки неселективных НПВП и «коксибов» [3]

Группа НПВП	Преимущества	Недостатки
Неселективные ингибиторы ЦОГ-2 (ибупрофен, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, напроксен)	Быстрый анальгетический эффект. Относительно низкий риск развития ССО (особенно у напроксена). Относительно низкая, умеренная номинальная стоимость	Высокая частота развития осложнений в виде органических и функциональных нарушений ЖКТ (особенно у кеторолака). Существенное увеличение риска развития таких осложнений при увеличении дозы и длительности приема*. Умеренный противовоспалительный потенциал (ибупрофен)**. Снижение антитромботического эффекта низких доз аспирина (ибупрофен)
«Коксибы» (целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб)	Низкая частота осложнений в виде органических и функциональных нарушений ЖКТ (доказано в отношении верхних отделов ЖКТ для всех «коксибов», ТК — для целекоксиба). Хороший противовоспалительный потенциал. Не снижают антитромботический эффект низких доз аспирина	Устойчивая ассоциация с риском развития тяжелых ССО. Более высокий риск дестабилизации артериальной гипертонии (особенно характерно для эторикоксиба). Более высокая номинальная стоимость

Примечание. \* — применение кеторолака более 5 дней не рекомендуется фирмами-производителями; ибупрофен при назначении в дозе более 1600 мг/сут также часто вызывает осложнения в виде органических и функциональных нарушений ЖКТ, как и другие н-НПВП.

взаимодействие с низкими дозами аспирина и не уменьшает антитромбоцитарный потенциал последних. Подтверждением этого стало эпидемиологическое исследование G. Singh и соавт. [38],

основанное на анализе Калифорнийской базы данных о больных, перенесших ИМ (n=15 343). У пациентов, получавших мелоксикам в комбинации с аспирином, риск развития ИМ был

значительно ниже, чем у получавших этот препарат без аспирина: ОШ 0,53 и 1,56 соответственно. В то же время популярный анальгетик ибупрофен явно ухудшал эффект аспирина. У пациентов, получавших эти препараты вместе, риск развития ИМ оказался даже несколько выше, чем у принимавших только ибупрофен: ОШ 1,2 и 1,08 соответственно [38].

Обсуждая преимущества мелоксикама, следует обратить внимание на низкий риск кожных аллергических реакций. Хотя эти осложнения при использовании НПВП возникают редко, тем не менее в ряде случаев они могут оказаться серьезной проблемой. Мелоксикам в этом плане достаточно безопасен. Так, по данным американских авторов, за первые 2 года использования этого препарата в США не зафиксировано ни одного эпизода синдрома Стивенса—Джонсона или токсического эпидермального некролиза (например, на фоне приема цефекоксиба 47 эпизодов) [39]. Низкая частота кожных реакций при использовании мелоксикама также отмечена К. Ward и соавт. [40], опубликовавших в 2010 г. методический обзор.

Более того, имеется ряд работ, показавших возможность применения мелоксикама у пациентов, у которых ранее возникали кожные аллергические или бронхоспастические реакции при использовании аспирина или других «традиционных» НПВП [41, 42].

Тяжелые гепатотоксические реакции также относятся к числу редких побочных эффектов НПВП. Тем не менее оценка риска развития осложнений в виде нарушения функции печени актуальна для ряда представителей этой лекарственной группы — таких, как диклофенак и нимесулид [3]. Например, среди 17 289 участников 18-месячного РКИ MEDAL (сравнение эторикоксиба и диклофенака), получавших диклофенак, трехкратное повышение активности аланинаминотрансферазы отмечено у 3,1%, а десятикратное — у 0,5% [43]. Хотя при этом не зафиксировано ни одного эпизода развития печеночной недостаточности или желтухи, столь явная отрицательная динамика биохимических показателей вызывает беспокойство и является причиной прерывания терапии.

Эти проблемы, к счастью, для мелоксикама нехарактерны. В доступной литературе на фоне лечения этим препаратом описаны лишь единичные случаи бессимптомного, но значительного повышения уровня трансаминаз или клинически выраженных нарушений функции печени не отмечено [44, 45].

Сравнительная гепатотоксичность различных НПВП изучалась в работе итальянских авторов G. Traversa и соавт. [46]. Они сравнили частоту нарушений функции печени у 397 537 больных, получавших НПВП в 1997—2001 гг. Согласно полученным данным мелоксикам демонстрировал наилучшую переносимость. Частота гепатотоксических реакций при его использовании составила 23,6 эпизода на 100 000 человеко-лет. Аналогичный показатель для нимесулида, диклофенака и ибупрофена оказался значительно выше — 35,2, 39,2 и 44 эпизода на 100 000 человеко-лет [46].

Завершая обзор, следует отметить, что преимущества любого лекарственного средства определяются не только удачными фармакологическими свойствами и благоприятными результатами клинических испытаний. Для практикующих врачей огромное значение имеет «репутация» препарата, которая приобретает с годами его успешного использования в реальной клинической практике.

Мелоксикам — представитель НПВП, хорошая «репутация» которого не вызывает сомнений. Этот лекарственный препарат хорошо знаком врачам всего мира, они доверяют его эффективности и хорошей переносимости и активно используют его в своей работе. Необходимо заметить, что хорошая «репутация» мелоксикама обусловлена конкретным оригинальным препаратом, известным за рубежом как мобик (mobic), а в России как мовалис. Именно он проходил проверку в ходе многочисленных клинических испытаний, доказав в конечном счете свой терапевтический потенциал и благоприятный профиль переносимости. Наличие аналогичных преимуществ у многочисленных генериков мелоксикама все еще требует серьезных доказательств.

Позиция мелоксикама (мовалис) среди других НПВП представляется наиболее удачной. Конечно, этот препарат не может считаться совершенно безопасным, как и любой другой представитель этой лекарственной группы. Однако он обладает хорошей переносимостью и относительно низким риском развития серьезных осложнений, в виде нарушения функции ЖКТ, так и ССС; он достаточно эффективен и удобен в применении. В целом мелоксикам сегодня — препарат первого ряда для многих пациентов, страдающих острыми и хроническими заболеваниями суставов и позвоночника.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М: РАМН 2012; 512.
2. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Симптоматическая терапия при ревматических заболеваниях. М 2012; 53.
3. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М: ИМА-пресс 2009; 167.
4. Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S. et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ* 2011, 342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
5. Tsuboi M., Hasegawa Y., Matsuyama Y. et al. Do musculoskeletal degenerative diseases affect mortality and cause of death after 10 years in Japan? *J Bone Miner Metab* 2011; 29 (2): 217—223.
6. Zhu K., Devine A., Dick I., Prince R. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine* 2007; 32 (18): 2012—2018.
7. Arboleya L., de la Figuera E., Soledad García M., Aragón B. Management pattern for patients with osteoarthritis treated with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs in Spain prior to introduction of Coxibs. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (4): 278—287.
8. Gore M., Sadosky A., Leslie D. et al. Therapy Switching, Augmentation, and Discontinuation in Patients with Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain. *Pain Pract* 2012; 12 (6): 457—468.
9. McDougall J., Linton P. Neurophysiology of Arthritis Pain. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16 (6): 485—491.
10. Schaible H. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14 (6): 549—556.
11. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. *Тер арх* 2008; 5: 62—66.
12. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011; DOI:10.1371/journal.pmed.1001098.
13. Fosbol E., Folke F., Jacobsen S. et al. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Among Healthy Individuals *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 395—405.
14. Цветкова Е.С. Мовалис при остеоартрозе. *Тер арх* 1999; 11: 48—50.

15. Коган К.М., Золотарева Г.Д., Шмидт Е.И. Опыт применения мовалиса у больных остеоартритом в клиниках Москвы. Тер арх 1999; 11: 52—54.
16. Шостак Н.А., Аксенова А.В., Шеметов Д.А., Арипина Е.Е. Опыт применения мовалиса при синдроме болей в нижней части спины (LBP). Тер арх 1999; 11: 50—52.
17. Thompson J., Sharpe P., Kiani S., Owen-Smith O. Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy. Br J Anaesth 2000; 84 (2): 151—154.
18. Akarsu T., Karaman S., Akercan F. et al. Preemptive meloxicam for postoperative pain relief after abdominal hysterectomy. Clin Exp Obstet Gynecol 2004; 31 (2): 133—136.
19. Bosch H., Sigmund R., Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. Curr Med Res Opin 1997; 14 (1): 29—38.
20. Furst D., Kolba K., Fleischmann R. et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. J Rheumatol 2002; 29 (3): 436—446.
21. Dougados M., Gueguen A., Nakache J. et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. Rheumatology (Oxford) 1999; 38 (3): 235—244.
22. Dreiser R., Le Parc J., Vélicitat P., Lléu P. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm Res 2001; 50 (Suppl 1): 17—23.
23. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumat 1998; 37: 1142—1147.
24. Dequerker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large Scale Evaluation of COX inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. Br J Rheumatol 1998; 37: 946—951.
25. Yocum D., Fleischmann R., Dalgin P. et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis. Arch Intern Med 2000; 160: 2947—2954.
26. Zeidler H., Kaltwasser J., Leonard J. et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice. Postmarketing observational cohort study of 13.307 patients in Germany. J Clin Rheumatol 2002; 8: 305—315.
27. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. Am J Med 1999; 107: 48—54.
28. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. Am J Med 2004; 117: 100—106.
29. Каратеев А.Е. Гастродуоденальные осложнения на фоне приема мелоксикама в реальной клинической практике. Науч-практ ревматол 2006; 16: 28—33.
30. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами. Тер арх 2003; 5: 74—78.
31. Davies N., Saleh J., Skjoldt N. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. J Pharm Pharm Sci 2000; 3: 137—155.
32. Sands G., Shell B., Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database. Open Rheumatol J 2012; 6: 44—49.
33. Maiden L., Thjodleifsson B., Seigal A. et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5 (9): 1040—1045.
34. Каратеев А.Е., Бочкова А.Г., Румянцова О.А. и др. Применение капсульной эндоскопии для оценки влияния мелоксикама и диклофенака на слизистую оболочку тонкой кишки у больных с анкилозирующим спондилитом: первый опыт. Науч-практ ревматол 2011; 4: 31—35.
35. Maehata Y., Esaki M., Morishita T. et al. Small bowel injury induced by selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a prospective, double-blind, randomized clinical trial comparing celecoxib and meloxicam. J Gastroenterol 2012; 47 (4): 387—393.
36. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. Eur Heart J 2006; 27 (14): 1657—1663.
37. Altman R., Luciarci H., Muntaner J. et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study. Circulation 2002; 106 (2): 191—195.
38. Singh G., Graham D., Wang H. et al. 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 2006; 65 (Suppl. II): 61 (OP0024 abst).
39. La Grenade L., Lee L., Weaver J. et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. Drug Saf 2005; 28 (10): 917—924.
40. Ward K., Archambault R., Mersfelder T. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature. Am J Health Syst Pharm 2010; 67 (3): 206—213.
41. Senna G., Bilò M., Antonicelli L. et al. Tolerability of three selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, meloxicam, celecoxib and rofecoxib in NSAID-sensitive patients. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2004; 36 (6): 215—218.
42. Göksel O., Aydin O., Misirligil Z. et al. Safety of meloxicam in patients with aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. J Dermatol 2010; 37 (11): 973—979.
43. Laine L., Goldkind L., Curtis S. et al. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. Am J Gastroenterol 2009; 104 (2): 356—362.
44. Raber A., Heras J., Costa J. et al. Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam, and rofecoxib during the first year after marketing in the United Kingdom. Ther Clin Risk Manag 2007; 3 (2): 225—230.
45. Rostom A., Goldkind L., Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3(5): 489—498.
46. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 2003; 327: 18—22.

Поступила 06.02.2014