

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА МЕЛОКСИКАМА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.Е. Каратеев

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Оценить частоту развития эрозий и язв верхних отделов ЖКТ у больных ревматическими заболеваниями (РЗ), принимавших мелоксикам и диклофенак, в реальной клинической практике.

Материал и методы. Ретроспективный анализ данных ЭГДС, проведенных в клинике ГУ ИР РАМН с декабря 2002 по май 2005 гг. Проанализированы заключения всех ЭГДС, проведенных больным с РЗ, принимавшим мелоксикам ($n=425$). Соответствующий контроль подобран путем тотальной выборки заключений ЭГДС у больных, принимавших диклофенак, за тот же период ($n=2428$). Больные не являлись участниками клинических исследований безопасности НПВП. Группы не различались по возрасту, полу больных и сопутствующей терапии. Частота язвенного анамнеза была достоверно выше у принимавших мелоксикам, чем диклофенак (23,3% и 16,5% соответственно, $p<0,001$).

Результаты. Частота множественных эрозий (МЭ, $n > 10$) и язв у больных, принимающих мелоксикам, была достоверно ниже, чем на фоне приема диклофенака - 9,6% и 14,6% соответственно ($p=0,038$). У больных с язвенным анамнезом, получавших мелоксикам, частота МЭ и язв была существенно выше, чем у больных, не имевших язв в анамнезе, - 24,5% и 6,5% соответственно, ($p<0,001$), однако примерно в 2 раза ниже, чем у принимавших диклофенак, - 40,1% и 11,9% ($p<0,001$) (у имевших и не имевших язвенный анамнез соответственно).

Вывод. У больных, принимающих мелоксикам, МЭ и язвы желудка и/или ДПК выявляются в 2 раза реже, чем на фоне приема диклофенака.

Ключевые слова: ревматические заболевания, мелоксикам, диклофенак, гастродуоденальные осложнения

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - наиболее широко используемый в клинической практике и одновременно самый большой класс лекарственных средств. В него входит огромное число препаратов, существенно отличающихся по своим химическим свойствам, но объединенных общим механизмом фармакологического действия - способностью блокировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ) и подавлять синтез провоспалительных простагландинов. Важнейшими параметрами, определяющими различие отдельных НПВП, являются способность в терапевтических дозах оказывать преимущественно анальгетическое или противовоспалительное действие, ско-

рость наступления и длительность эффекта, а также их переносимость. Ориентируясь на соотношение этих параметров, лечащий доктор делает выбор в пользу определенного препарата из того широкого спектра, который представлен на современном фармакологическом рынке, применительно к конкретной клинической ситуации и конкретному больному. Несомненно, что этот выбор во многих случаях также определяется стоимостью препарата и рядом субъективных факторов - традициями лечебного учреждения, опытом врача, зачастую собственными пристрастиями пациента (особенно это касается пожилых людей, в течение длительного времени получавших НПВП) и др.

Не будет преувеличением сказать, что при выборе лекарственного препарата именно фактору безопасности придается в последнее время наибольшее значение. Прежде всего это связано с повсеместным распространением информации о возможнос-

ти развития на фоне НПВП опасной гастроинтестинальной патологии.

Стремление уменьшить риск этих осложнений явилось причиной создания новой группы НПВП – селективных ингибиторов ЦОГ-2 (С-НПВП). Ряд масштабных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных в течение последнего десятилетия, подтвердил, что на фоне приема С-НПВП серьезные гастроинтестинальные осложнения, такие как желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) и перфорация язвы, возникают существенно и достоверно реже, чем при использовании "традиционных" НПВП (неселективных ингибиторов ЦОГ, Н-НПВП). При этом новые препараты показали хороший анальгетический и противовоспалительный эффект, сопоставимый с действием "традиционных", что стало обоснованием для широкого применения С-НПВП в клинической практике.

Среди С-НПВП, имеющих на российском фармакологическом рынке, особое внимание привлекает мелоксикам. Это эффективный и удобный в применении препарат, который может использоваться как для купирования острой боли, так и для лечения хронической патологии, связанной с наличием болевого синдрома и воспаления. Масштабные международные РКИ – MELISSA [1] и SELECT [2] продемонстрировали, что лечебное действие мелоксикама вполне сопоставимо с "традиционными" НПВП. Серия российских работ показала его высокую эффективность при многих ревматических заболеваниях (РЗ), включая остеоартроз (ОА) и боль внизу спины [3,4,5]. Эти исследования также подтвердили, что мелоксикам существенно реже, чем Н-НПВП, вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Благоприятное соотношение эффективности и хорошей переносимости неизбежно должно было сделать мелоксикам одним из наиболее популярных препаратов.

К сожалению, успешный опыт использования мелоксикама в клинической практике позволил ряду ученых высказывать чрезмерно оптимистичные суждения о его практически полной безопасности. Наиболее часто подобные выводы делаются на основании данных, полученных в открытых, неконтролируемых исследованиях, проводимых по достаточно вольному сценарию. Примером такой работы является исследование, проведенное в 1997-1998 гг в Германии (Н. Zeidler и сотр.) [6]. В работе приняли участие 2155 врачей, исследуемую группу составили 13307 пациентов (большинство с ОА), принимавших мелоксикам в суточной дозе 7,5 мг (65%) или 15 мг (35%), в течение от 1 до 3-х мес. Эффективность и переносимость препарата оценивалась за трехмесячный период наблюдения путем анализа данных, предоставленных лечащими врачами в соответствующих анкетах. Результаты ис-

следования вызывают некоторое удивление – несмотря на то, что большинство больных были старше 60 лет, а 12% имели язвенный анамнез, нежелательные эффекты со стороны ЖКТ отмечались чрезвычайно редко – лишь у 0,8%, а серьезные ЖКТ-осложнения возникли всего у 5 больных (4 неосложненные язвы желудка и 1 перфорация).

Однако, как показывает практика, использование новых лекарственных препаратов в реальной клинической работе иногда дает результаты, серьезно отличающиеся от данных научных исследований, и в первую очередь это касается проблемы нежелательных эффектов.

Анализ, проведенный в масштабном эпидемиологическом исследовании итальянских и испанских ученых, показал, что использование всех С-НПВП, в т.ч. и мелоксикама, связано со значительным повышением риска развития ЖКК [7].

Российские исследователи также подтверждают возможность развития серьезных гастроинтестинальных осложнений на фоне приема мелоксикама. В частности, имеются наблюдения клинически выраженных язв у больных с РЗ, получавших этот препарат [8].

В большом российском исследовании, проведенном Н.А. Шостак и сотр. (исследуемую группу составили 342 больных с острым ЖКК, вызванным приемом НПВП), были выявлены случаи, связанные с приемом мелоксикама [9].

Учитывая приведенные выше материалы, возникает вопрос о том, насколько мелоксикам реально безопаснее Н-НПВП (например, наиболее широко используемого в нашей стране диклофенака)? Несомненно, что для ответа на этот вопрос следует опираться на данные, полученные в ходе повседневной практической работы.

Целью настоящего исследования являлась оценка эндоскопической патологии верхних отделов ЖКТ у больных с РЗ, принимавших мелоксикам.

Материал и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ данных архива кабинета эндоскопических исследований ГУ Института ревматологии РАМН за период с декабря 2002 по май 2005 гг. Для определения частоты патологии ЖКТ у больных с РЗ, принимавших мелоксикам, были проанализированы заключения всех ЭГДС, проведенных пациентам, получавшим этот препарат (n=425). Соответствующий контроль был подобран путем тотальной выборки заключений ЭГДС, проведенных больным, принимавшим диклофенак, за тот же период времени (n=2428).

Следует отметить, что пациенты, проходившие эту процедуру, не являлись участниками специальных клинических исследований, имеющих целью изучение переносимости НПВП, а направление на

ЭГДС осуществлялось лечащими врачами по общим показаниям для проведения эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ (наличие симптомов со стороны ЖКТ или факторов риска НПВП-гастропатии, онкопоиск, анемия, необходимость взятия биопсии слизистой двенадцатиперстной кишки (ДПК) на амилоид и др.).

Таблица
**ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
И СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ**

Препарат	Мелоксикам (n=425)	Диклофенак (n=2428)
Возраст, годы	53,2±15,1	56,4±13,7
Пол (Ж:М, %)	84 : 16	89 : 11
Язвенный анамнез, %	23,3	16,5
Прием ГК, %	31,0	28,4
Средняя доза ГК, мг/сут.*	9,2 ± 4,9	8,7 ± 3,7
Прием цитотоксических препаратов, %	27,5	30,2

* В эквиваленте преднизолона

Факт использования лекарственного препарата учитывался, если он был назначен не менее чем за 1 мес. до проведения эндоскопического исследования. Среди эндоскопических изменений мы оценивали наличие единичных эрозий (ЕЭ), множественных эрозий (МЭ, $n > 10$) и язв желудка и/или ДПК.

Клиническая характеристика исследуемых групп представлена на табл.1. Среди больных преобладали женщины, среднего и пожилого возраста, преимущественно с ревматоидным артритом (РА). Не было выявлено статистического различия между группами в отношении сопутствующей терапии глюкокортикоидами (ГК) и цитотоксическими препаратами (большая часть больных принимали метотрексат в дозе от 5 до 15 мг/нед.). Следует отметить, что язвенный анамнез значительно чаще выявлялся у больных, принимавших мелоксикам (23,3%), по сравнению с пациентами, получавшими диклофенак (16,5%, $p < 0,001$). Поскольку имелось значительное отличие исследуемых групп по наличию язвенного анамнеза, дополнительно проведена оценка частоты выявления "серьезной" патологии (МЭ и язв) в зависимости от этого фактора.

Количественные значения приведены в виде $M \pm \delta$. Статистическая оценка результатов проводилась при помощи t-теста Стьюдента и точного теста Фишера.

Результаты

Данные о частоте выявления эрозивно-язвенных изменений верхних отделов ЖКТ у больных,

принимавших мелоксикам и диклофенак, представлены на рис.1, демонстрирующем, что ЕЭ на фоне приема обоих препаратов возникали практически с одинаковой частотой. Однако "серьезная" эндоскопическая патология - язвы и МЭ - в 1,5 раза чаще выявлялись у больных, получавших диклофенак ($p = 0,038$).

Рис. 2 представляет сравнение частоты выявления язв и МЭ у больных, принимавших селективные ЦОГ-2 ингибиторы и диклофенак, в зависимости от наличия язвенного анамнеза. Этот фактор оказал весьма существенное влияние на развитие патологии ЖКТ. У больных, имевших язвенный анамнез, язвы и МЭ возникали очень часто: например, на фоне приема мелоксикама практически у каждого четвертого больного - 24,5%. При отсутствии язвенного анамнеза серьезная патология ЖКТ выявлялась при эндоскопическом исследовании почти в 4 раза реже - у 6,2% больных ($p < 0,001$).

Тем не менее между исследуемыми группами наблюдалось существенное, статистически значимое различие. У больных, имевших язвенный анамнез, на фоне приема мелоксикама число язв и МЭ было почти в 2 раза меньше, чем у больных, принимавших диклофенак ($p < 0,001$). Такое же значимое различие в частоте патологии ЖКТ было отмечено и у пациентов, не имевших язвенного анамнеза ($p < 0,001$).

Обсуждение

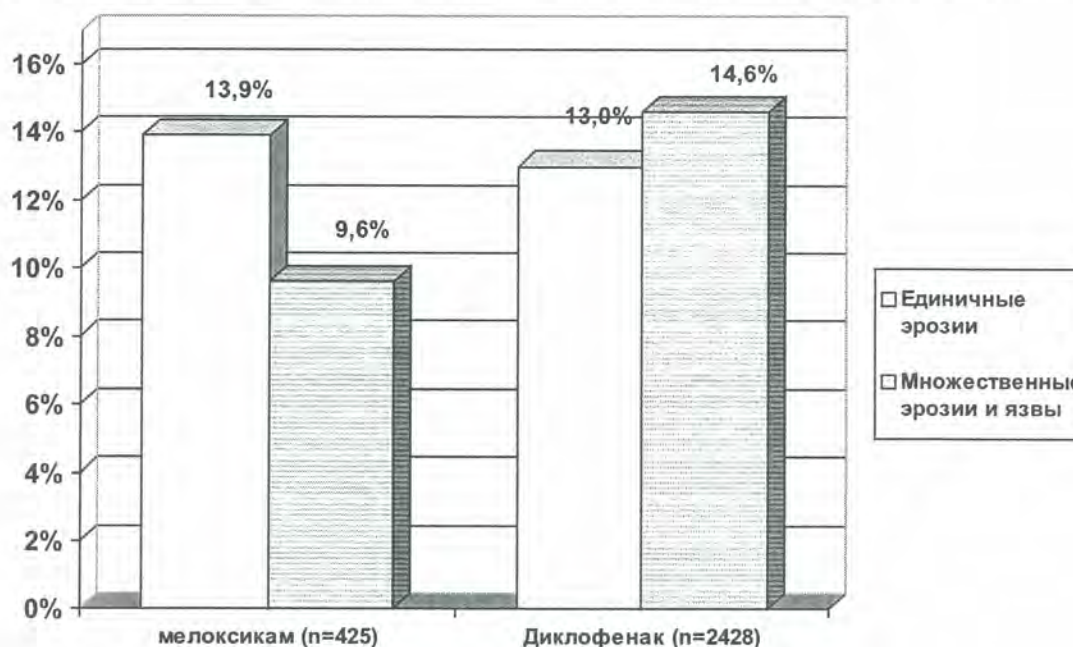
Проведенный анализ показал, что частота эрозивно-язвенных изменений у пациентов, принимавших мелоксикам, была достаточно высока (язвы и МЭ выявлялись у каждого десятого), но все же достоверно ниже, чем на фоне приема диклофенака.

Следует отметить, что больные, принимавшие мелоксикам, значительно чаще имели язвенный анамнез. Очевидно, у многих пациентов именно наличие гастродуоденальной патологии в анамнезе являлось показанием для назначения С-НПВП. Не вызывает сомнения, что язвенный анамнез оказывается важнейшим фактором риска развития НПВП-гастропатии. Большое число больных с язвенным анамнезом среди принимавших мелоксикам, таким образом, определило столь высокую суммарную частоту выявления эрозивно-язвенных изменений. При этом у больных с язвенным анамнезом на фоне приема мелоксикама патология ЖКТ выявлялась существенно реже, чем у пациентов, принимающих диклофенак.

К сожалению, мы не можем сопоставить полученные нами данные с литературными, поскольку больших исследований нежелательных эффектов мелоксикама, основанных на эндоскопическом контроле, не проводилось [10]. Однако косвенно они подтверждаются результатами 2-х наиболее известных и крупных 4-х недельных РКИ, в которых изучалась эффективность и безопасность этого

Рисунок 1

СТРУКТУРА ПАТОЛОГИИ ЖКТ У БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАВШИХ МЕЛОКСИКАМ И ДИКЛОФЕНАК



препарата. Так, в MELISSA (n=9323) было показано, что общая частота нежелательных эффектов со стороны ЖКТ (включая диспепсию) была достоверно меньше при приеме мелоксикама, чем диклофенака - 13,3% и 18,7%, причем число отмен терапии из-за этих осложнений при приеме препарата сравнения было в 2 раза больше - 3,0% и 6,1% соответственно ($p<0,001$). Сходные данные были получены в SELECT (n=8656): общее число нежелательных эффектов со стороны ЖКТ составило 10,3% на фоне приема мелоксикама и 15,4% на фоне ироксикама ($p<0,001$), а число отмен 3,8% и 5,3% соответственно ($p<0,05$). В обеих работах была показана меньшая частота опасных ЖКТ-осложнений - ЖКК и перфорации язв - на фоне приема мелоксикама. Так, в MELISSA эти осложнения возникли у 5 и 7 больных соответственно (различие недостоверно), а в SELECT у 7 и 16 ($p<0,05$).

Интересно, что практически параллельно с цитированным выше германским исследованием Н. Zeidler и соавт., в Великобритании было проведено аналогичное по масштабу исследование, также посвященное изучению безопасности мелоксикама [11]. Авторы оценили переносимость мелоксикама, назначенного в 1996-1997гг 19087 больным, причем первичным материалом для оценки нежелательных эффектов лекарственного препарата были сообщения лечащих врачей. Частота диспепсии и серьезных ЖКТ-осложнений была оценена авторами как низкая, однако нельзя не отметить, что эти данные существенно отличаются от полученных Н. Zeidler

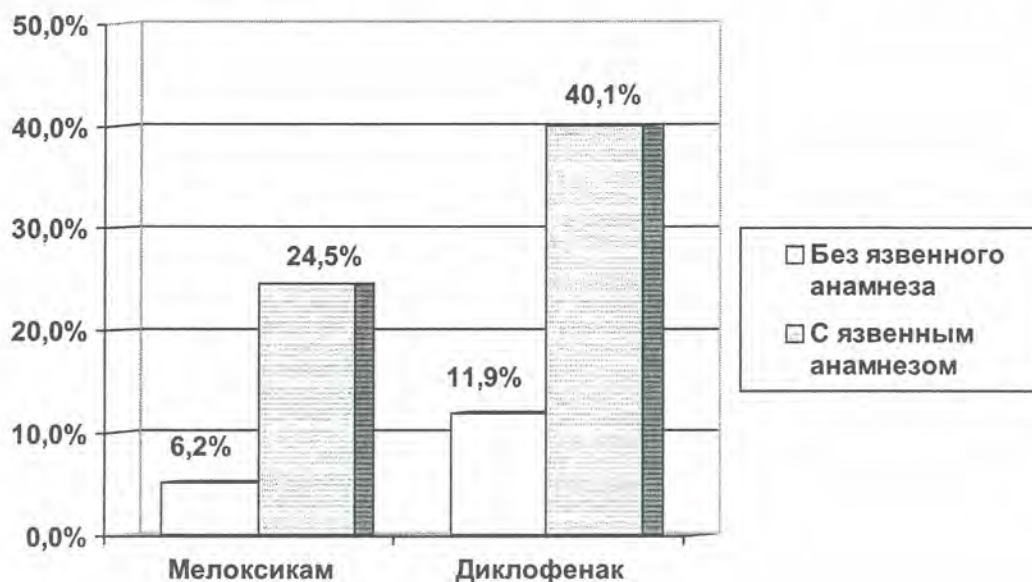
и сотр. Так, частота диспепсии составила 28,3 на 1000 пациентов-месяц, а ЖКК (всего 32 случая) - 0,4 на 1000 пациентов-месяц. При этом было показано, что наличие язвенного анамнеза ассоциировалось с 4-х кратным повышением риска серьезных ЖКТ-осложнений.

G. Singh и сотр., проведя метаанализ 28 РКИ, в которых изучался мелоксикам (суммарно исследуемую группу составили 24196 больных), показали, что данный препарат в суточной дозе 7,5 мг достоверно безопаснее в плане развития ЖКТ-осложнений, чем диклофенак, напроксен и пироксикам [12].

Принципиально важно (в свете недавнего "кризиса коксибов"), что до настоящего времени не было получено данных, свидетельствующих об увеличении частоты сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема мелоксикама. Так, согласно метаанализу G. Singh, тромбоэмболические осложнения при приеме мелоксикама возникают реже, чем при приеме диклофенака, и одинаково часто по сравнению с напроксеном и пироксикамом [12]. Более того, имеются данные о том, что мелоксикам не только не увеличивает риск развития сосудистых катастроф у больных с высоким риском подобных осложнений, но и может повышать эффективность антитромботической терапии при остром коронарном синдроме. Так, в исследовании R. Altman и сотр., было показано, что у 60 больных с острым коронарным синдромом без подъема ST-сегмента, получавших аспирин, гепарин и мелоксикам 15

Рисунок 2

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭРОЗИИ И ЯЗВЫ У БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАВШИХ НПВП И ИМЕВШИХ ЯЗВЕННЫЙ АНАМНЕЗ



мг/сут. в/в, затем перорально в течение 30 дней, частота рецидивов ишемии миокарда, инфарктов миокарда и гибели больных была в 2 раза ниже, чем в контроле (60 больных, получавших только аспирин и гепарин) - 15,0% и 38,3% ($p=0,007$) [13].

Проведенное нами исследование позволяет говорить, что применение мелоксикама в реальной клинической практике ассоциируется с существенным (по сравнению с Н-НПВП) снижением частоты развития язв и МЭ верхних отделов ЖКТ. Учитывая более высокий уровень гастроинтестинальной безопасности, мелоксикам может считаться препаратом выбора для длительной анальгетической и противовоспалительной терапии у больных с РЗ, имеющих факторы риска НПВП-гастропатии.

Следует отметить, что подавляющее большинство больных в настоящем исследовании принимали препарат Мовалис® (Boehringer Ingelheim), поэтому полученные нами данные по гастроинтестинальной безопасности мелоксикама следует относить именно к этому препарату. В настоящее время мы не имеем достаточного материала, позволяющего судить о частоте развития гастроинтестинальных осложнений, возникающих на фоне приема ге-

нериков мелоксикама. Этот вопрос требует дальнейшего исследования, поскольку имеются единичные работы, показывающие, что генерики мелоксикама могут быть более опасны в плане развития эрозивно-язвенных изменений ЖКТ, чем мовалис [14].

В заключение следует сказать, что использование мелоксикама, как и других С-НПВП, не устраняет полностью возможности развития опасных гастроинтестинальных осложнений, особенно среди пациентов с достаточно высоким риском развития данной патологии (в частности, имеющих язвенный анамнез). Имеются больные, у которых применение С-НПВП не может расцениваться как достаточный метод профилактики НПВП-гастропатии (в частности, у перенесших ЖКК или перфорацию язвы, при неоднократных рецидивах НПВП-индуцированных язв, при сочетании нескольких факторов риска). Наиболее эффективной тактикой предупреждения опасных гастроинтестинальных осложнений для данной группы пациентов может стать применение С-НПВП, таких как мелоксикам, в сочетании с назначением гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы).

ЛИТЕРАТУРА

1. 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
2. Hawkey C., Kahan A., Stenbruck 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
3. Цветкова Е.С. Мовалис при остеоартрозе. Тер. архив, 1999, 11, 48-50
4. Коган К.М., Золотарева Г.Д., Шмидт Е.И. Опыт

- применения мовалиса у больных остеоартритом в клиниках Москвы. Тер. архив 1999, 11, 52-54
5. Шостак Н.А., Аксенова А.В., Шеметов Д.А., Аринина Е.Е. Опыт применения мовалиса при синдроме болей в нижней части спины (LBP). Тер. архив, 1999, 11, 50-52
 6. 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
 7. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Saf., 2004, 27, 411-420.
 8. Каратеев А.Е., Муравьев Ю.В., Асеева Э.М. Возникновение язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимавших мелоксикам (описание случаев). Врач, 2002, 1, 34-36
 9. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Мальярова Л.Н. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Тер. архив., 2003, 5, 70-74
 10. Hawkey C. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and deep blue sea. GUT, 2002, 50, 1125-1130
 11. Martin R., Biswas P., Mann R. The incidence of adverse events and risk factors for upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19,087 patients in general practice in England: cohort study. Br. J. Clin. Pharmacol., 2000, 50, 35-42.
 12. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos S. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. Am. J. Med., 2004, 117, 100-106
 13. 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. Circulation, 2002, 106, 191-195.
 14. Алферова Е.В. НПВП-гастропатия, развившаяся у больного с ревматоидным артритом, вследствие замены мовалиса на мелокс. Матер. 4 конференции по ревматол. СЗФ округа, 2004, 14-16

Поступила 20.11.05.

Abstract

A.E. Karateev

Gastroduodenal complications during meloxicam treatment in real clinical practice

Objective. To assess frequency of upper gastrointestinal erosions and ulcers development in pts with rheumatic diseases (RD) receiving meloxicam and diclofenac in real clinical practice.

Materials and methods. Retrospective analysis of data of esophagogastroduodenoscopy (EGDS) performed in Institute of Rheumatology of RAMS from December 2002 to May 2005. Conclusions of all EGDS procedures performed in pts with RD receiving meloxicam (n=425) were analyzed. All EGDS conclusions of pts receiving diclofenac for the same period (n=2428) were used as control. Pts did not take part in clinical studies of NSAID safety. Groups did not differ on age, sex and concomitant therapy. Ulcer history was significantly more frequent in pts receiving meloxicam than in those treated with diclofenac (23,3% and 16,5% respectively, p<0,001).

Results. Frequency of multiple erosions (ME, n>10) and ulcers in pts receiving meloxicam was significantly lower than in those treated with diclofenac (9,6% and 14,6% respectively, p=0,038). Pts with ulcer history receiving meloxicam had significantly higher ME and ulcer frequency than those without ulcer history - 24,5% and 6,5% respectively (p<0,001) but approximately 2 times lower than in those receiving diclofenac - 40,1% and 11,9% (with and without ulcer history respectively), p<0,001.

Conclusion. Pts receiving meloxicam have 2 times lower ME and gastric and duodenal ulcer frequency than those treated with diclofenac.

Key words: *rheumatic diseases, meloxicam, diclofenac, gastroduodenal complications.*