

# Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении мышечно-скелетной боли: время «золотой середины»

А.Е. Каратеев,

старший научный сотрудник ФГБУ «НИИ ревматологии» РАМН, Москва

*Рассмотрены вопросы применения различных НПВП в целях рациональной анальгезии при длительной терапии у пациентов с хронической болью. Выделены преимущества и недостатки двух полярных групп НПВП, различающихся по своей селективности в отношении ЦОГ-2: неселективных (н-НПВП) и высокоселективных – коксибов.*

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, боль, коксибы, мелоксикам.

Главным направлением лечения заболеваний человека является патогенетическая терапия. Врач XXI века определяет ключевые звенья механизма патологического процесса (а если возможно – его этиологию) и, ориентируясь на последние достижения медицинской науки, целенаправленно воздействует на них, стремясь добиться максимального замедления темпов развития или ремиссии болезни.

Однако даже наиболее эффективные и современные патогенетические средства не дают полного терапевтического успеха у всех пациентов, при этом во многих случаях достижение ремиссии хронического заболевания требует весьма длительного времени. Поэтому практикующему врачу приходится прибегать к симптоматическим средствам, использование которых не оказывает существенного влияния на прогрессирование болезни, но зато эффективно облегчает страдания больного [1–3]. Прежде всего речь идет о рациональной анальгезии, ведь боль – основное и наиболее тягостное проявление болезни, определяющее тяжесть страданий, функциональные нарушения и ухудшение социального положения пациента. Особое значение анальгетическая терапия имеет при мышечно-скелетных заболеваниях, таких как остеоартроз (ОА) и дорсалгия, являющихся наиболее частыми причинами развития хронической боли в современной популяции [1–3].

По современным представлениям, хроническая боль – не просто неприятный симптом, а самостоятельная угроза жизни больного. Стойкие болевые ощущения сопровождаются серьезными изменениями гомеостаза, опосредованными реакцией симпатоадреналовой системы: повышением артериального давления, частоты сердечных сокращений и активацией тромбоцитов. В целом это приводит к существенному нарастанию частоты осложнений

со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), способных привести к гибели пациента [1, 2]. Так, при остеоартрозе (ОА) и хронической боли в нижней части спины (БНЧС) – нозологических формах, не сопровождающихся висцеральной патологией, но характеризующихся выраженной, хронической болью, значительно повышается риск развития кардиоваскулярных катастроф [1, 2].

В качестве примера можно привести работу швейцарских исследователей Nüesch E. и сотр. Они оценили частоту летальных исходов в когорте 1163 больных ОА при сроке наблюдения около 5 лет. Оказалось, что риск гибели вследствие осложнений со стороны ССС у пациентов, страдающих этим «несмертельным» заболеванием, в 1,7 раза выше, чем в популяции. В ходе последующего анализа ученые выявили единственный фактор, который четко ассоциировался с развитием кардиоваскулярных катастроф у больных ОА, – серьезное нарушение функции суставов, препятствующее нормальному движению. Среди умерших такие нарушения отмечались в 35 % случаев, в то время как среди выживших – лишь у 17 % ( $p < 0,001$ ) [4].

Аналогичные данные были получены японскими учеными Tsuboi M. и сотр., которые в течение 10 лет изучали динамику состояния 944 пациентов с различными ревматическими заболеваниями. Они также выявили существенное – более чем двукратное – повышение риска гибели из-за кардиоваскулярных катастроф у больных гонартрозом (OR 2,32) [5].

Австралийские исследователи Zhu K. и сотр. в течение 5 лет наблюдали группу, состоящую 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 гибели от кардиоваскулярных осложнений оказался выше более чем в 2 раза – OR 2,13 (1,35–3,34) в сравнении с теми пациентками, у которых боль отмечалась более редко [6].

Значение анальгетической терапии определяет также и другой, сугубо практический аспект. Пациенты обращаются к врачу, собственно, не за тем, чтобы узнать точный диагноз (хотя и это очень важно), а в первую очередь за облегчением страданий. Поэтому быстрое и максимально полное

купирование основных симптомов является наиболее действенным способом завоевать доверие пациента и добиться его приверженности длительной и сложной патогенетической терапии. И напротив, чрезмерное увлечение диагностическими мероприятиями и «базисными» средствами в ущерб простым и эффективным методам контроля боли может вызвать негативное отношение пациента к лечащему врачу и отвлечь его от методов классической медицины [1, 2].

К сожалению, добиться «удовлетворения» пациента при лечении хронической боли достаточно сложно. Так, в 2003 г. испанские ученые Arbolea L. и сотр. оценили мнение о результатах лечения 897 пациентов с ОА, не менее 6 месяцев получавших анальгетики, наиболее часто – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): диклофенак, ацеклофенак и пироксикам. Оказалось, что почти половина опрошенных (46 %) были недовольны эффективностью назначенных лекарств, а полностью удовлетворенными результатом обезболивающей терапии считал себя лишь один больной из шести (!) [7].

Весьма поучительны данные, представленные в 2012 г. британскими исследователями Gore M. и сотр. Они оценили практику назначения анальгетиков (парацетамол, НПВП, трамадол, слабые и сильные опиоиды) у пациентов с ОА и БНЧС. Оказалось, что в течение первого месяца лечения назначенные лекарства по разным причинам (неэффективность, нежелательные явления и др.) отменялись у примерно 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].

Сложность подбора анальгетической терапии определяется еще и тем, что развитие боли, особенно хронической, является сложным, многокомпонентным патологическим процессом. Так, при мышечно-скелетных заболеваниях в ее патогенезе принимает 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]. Поэтому монотерапия – даже наиболее мощными средствами – далеко не всегда приводит к терапевтическому успеху. Решение проблемы, вероятно, лежит в комплексном подходе, предусматривающем комбинированное применение лекарств, обладающих различным механизмом действия (рис. 1).

Препаратами первой линии для лечения боли при мышечно-скелетных заболеваниях следует считать НПВП. Эти лекарства обладают уникальным сочетанием обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действия, обеспечивающим эффективное купирование основных симптомов, связанных с патологией органов опорно-двигательного аппарата [1–3].

Основной механизм фармакологического действия НПВП связан с блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ) – 2, который образуется в очагах тканевого повреждения 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 процесс воспаления (даже субклинического, как при ОА и дорсалгии), сопровождающийся активным синтезом биологически активных субстанций, таких как интерлейкин 1 и 6, фактор некроза опухоли (ФНО), применение НПВП будет целесообразным и необходимым. Более того, в этой ситуации, как показывают данные большого числа клинических исследований, НПВП однозначно выигрывают по своей терапевтической активности в сравнении с другими анальгетиками – парацетамолом и опиоидами, ведь последние не обладают противовоспалительными свойствами [1–3].

Сегодня на фармакологическом рынке России имеется исключительное разнообразие НПВП – их 19, причем речь идет, разумеется, не о дженериках (которых суммарно на порядок больше), а о так называемых непатентованных наименованиях. Такое обилие препаратов создает для практикующих врачей известные трудности: даже опытные специалисты не всегда могут определить критерии достоинства препаратов, которые следует использовать для решения вопроса о выборе того или иного НПВП. Еще более усложняет ситуацию активная (а порой агрессивная) реклама 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 идеальным: если препарат имеет преимущество по какому-либо параметру, скорее всего, у него обнаружатся и определенные недостатки.

Противоболевая эффективность всех НПВП – при условии их использования в терапевтических дозах, практически одинакова. По крайней мере нет неоспоримых данных, полученных в ходе серии правильно организованных клинических испытаний, что какой-либо препарат из этой группы существенно превосходит другие по анальгетическому действию. Различие между НПВП связано с их безопасностью, и это различие весьма существенно [3].

Среди НПВП выделяются две полярные группы, различающиеся по своей селективности в отношении ЦОГ-2 (их главной фармакологической мишени): неселективные (н-НПВП) и высокоселективные – так называемые 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 ЖКТ. Блокада ЦОГ-1 (свойственная н-НПВП) приводит к существенному повышению риска развития серьезной, угрожающей жизни патологии ЖКТ: так называемой 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 тромбксана А2 и простаглицлина, что повышает риск сосудистого тромбоза. У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями это чревато повышением риска развития «кардиоваскулярных катастроф» – инфаркта миокарда и ишемического инсульта [3]. Как видно, использование н-НПВП и коксибов имеет серьезные ограничения: они подходят далеко не всем пациентам. Соответственно, могут быть представлены два основных сценария, при которых применение представителей этих лекарственных групп наиболее целесообразно:

- коксибы: относительно молодые пациенты без клинически выраженной патологии ССС, имеющие факторы риска НПВП-гастропатии и/или диспепсию, нуждающиеся в относительно кратковременном лечении боли;
- н-НПВП (кроме кеторолака, пригодного лишь для очень кратковременного приема): пациенты старшей возрастной группы с умеренным кардиоваскулярным риском, но без существенных факторов риска НПВП – гастропатии. В большинстве случаев эти препараты могут быть использованы лишь в комбинации с мощными гастропротекторами (ингибиторами протонной помпы – ИПП).

Промежуточную позицию между н-НПВП и коксибами занимают препараты с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2. Их применение должно приводить к меньшему числу серьезных осложнений со стороны ЖКТ, но при этом не сопровождаться значительным повышением кардиоваскулярного риска. Это не идеал, но «золотая середина», которая приемлема для большинства пациентов. Такие препараты особенно ценны сейчас, когда международная медицинская общественность (после недоброй памяти «кризиса коксибов») с большой настороженностью относится к высокоселективным ЦОГ-2 ингибиторам, а проблема НПВП – гастропатия, столь характерная для н-НПВП, никогда не потеряет своей актуальности.

Ранее такую позицию занимал диклофенак. Однако сегодня этот «золотой стандарт анальгетической терапии» (как его называли в 1980-х – начале 1990-х гг.), к сожалению, уже не соответствует высоким требованиям, которые предъявляются к безопасному использованию НПВП. В России – прежде всего из-за широкого применения дешевых дженериков этого препарата – именно с диклофенаком связывается наибольшее число осложнений со стороны ЖКТ [11]. Еще хуже обстоит ситуация с кардиоваскулярными проблемами. Так, по данным мета-анализа 2011 г., проведенного McGettigan P. и Henry D. (30 исследований случай-контроль, включавших 184 946 больных с кардиоваскулярными осложнениями, и 21 когортное исследование, суммарно более 2,7 млн лиц), риск инфаркта миокарда при использовании диклофенака увеличивается примерно на 40 % (OR 1,4) [12]. В популяционном исследовании датских ученых Fosbøl E. и сотр.

диклофенак демонстрировал наибольший среди НПВП риск инфаркта, инсульта и кардиоваскулярной смертности – более высокий, чем у коксибов [13]!

Гораздо более привлекательно выглядит другой представитель «золотой середины» НПВП – умеренно селективный ЦОГ-2 ингибитор мелоксикам. Его дебют состоялся в далеком 1995 г., с тех пор этот действенный и удобный препарат остается одним из наиболее востребованных представителей группы НПВП, который активно используется практически во всех странах мира.

Мелоксикам прошел широкую клиническую проверку – его эффективность изучалась при обширном круге заболеваний и патологических состояний, начиная от анестезиологической практики и заканчивая хроническими заболеваниями суставов. Большое число исследований, проведенных за рубежом и в России, однозначно подтвердили, что этот препарат при наиболее распространенных заболеваниях, характеризующихся мышечно-скелетной болью (ОА, БНЧС, ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилоартрите), не уступает по своему терапевтическому потенциалу традиционным НПВП [14–22].

Однако главным достоинством мелоксикама является его хорошая переносимость. Серия масштабных РКИ однозначно подтвердила значительно меньшее число осложнений со стороны ЖКТ при использовании этого препарата в сравнении с н-НПВП.

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

РКИ SELECT ( $n = 8656$ ) было проведено по аналогичному дизайну, однако в качестве сравнения использовался пироксикам 20 мг. Это исследование показало достоверное преимущество мелоксикама в отношении риска развития серьезных ЖКТ-осложнений, возникших у 7 и 16 больных соответственно ( $p < 0,05$ ). Так же как и в 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 Yocum D. и соавт. 774 больных с ОА в течение 3 месяцев получали мелоксикам в дозе 3,75, 7,5 и 15 мг, диклофенак 100 мг или плацебо. Результаты исследования показали, что суммарно число осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема мелоксикама было достоверно меньше, чем при

использовании диклофенака – 19 и 28% соответственно ( $p < 0,05$ ) [25].

Безопасность мелоксикама была также подтверждена рядом когортных исследований, таких как работа Zeidler H. и сотр. (2002). В исследовании приняли участие 2155 врачей Германии, наблюдавших 13 307 больных ревматологического профиля, в течение от 1 до 3 месяцев получавших 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 12% имели язвенный анамнез, нежелательные эффекты со стороны ЖКТ были отмечены у 0,8%, а серьезные ЖКТ-осложнения возникли лишь у 5 больных (4 неосложненных язвы желудка и 1 перфорация) [26].

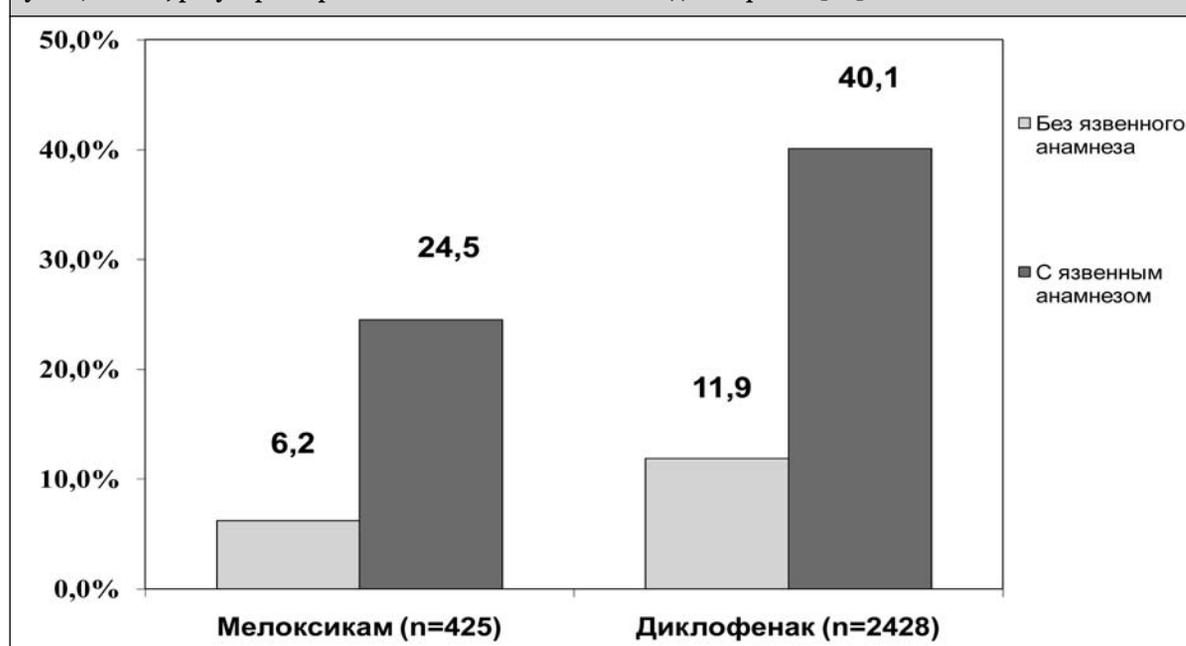
В 1999 г. Schoenfeld P. и сотр. провели мета-анализ 12 РКИ длительностью от 1 до 24 недель, в которых мелоксикам сравнивался с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном у больных ОА, РА и дорсалгией. Было показано, что прием мелоксикама ассоциировался с достоверно меньшим суммарным числом ЖКТ-осложнений: OR 0,64 (0,59–0,69), развитием диспепсии – 0,73 (0,64–0,84), симптоматических язв, ЖКК и перфораций – 0,52 (0,28–0,96), а также риска отмены терапии из-за ЖКТ-осложнений – 0,59 (0,52–0,67) [27].

Более поздний мета-анализ Singh G., включавший данные 28 РКИ (суммарно 24 196 больных), также подтверждает положение о большей гастроинтестинальной безопасности мелоксикама в дозе 7,5 мг по сравнению с традиционными НПВП [25]. 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% [28].

Для оценки влияния мелоксикама на верхние отделы ЖКТ несколько лет назад мы провели ретроспективный анализ развития язв желудка и/или ДПК 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 больных, получавших диклофенак (рис. 2). Как видно, у пациентов, принимавших мелоксикам, язвы возникли почти в 2 раза реже, в том числе у лиц, которые имели такой серьезный фактор риска, как язвенный анамнез [29].

Повреждающее воздействие НПВП на пищеварительную систему не ограничивается только верхними отделами ЖКТ. Весьма существенное значение имеет НПВП-энтеропатия – патология тонкой кишки, 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 кишечными кровотечениями, перфорацией

Рис. 2. Частота язв и множественных (> 10) эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки у пациентов, регулярно принимавших мелоксикам или диклофенак [29]



и стриктурами тонкой кишки; 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 при отсутствии 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 сердечно-сосудистых катастроф.

Подтверждением этого служит опубликованная в 2012 г. работа Sands G. и сотр. Ученые провели мета-анализ 51 РКИ, в которых сравнивалась безопасность целекоксиба и н-НПВП (n = 50 116), с целью определения взаимосвязи между снижением уровня гемоглобина и угрожающими системными осложнениями. Оказалось, что наличие анемии резко увеличивало риск развития сердечно-сосудистых катастроф. Так, у 932 лиц, у которых развилось клинически выраженное снижение гемоглобина (более 20 г/л), частота инфаркта миокарда составила 0,6 %, в то время как у пациентов, не имевших признаков анемии, – лишь 0,2 %. Аналогично про-

Таблица. Достоинства и недостатки полярных групп НПВП: неселективных ЦОГ-2 ингибиторов и коксибов [3]

Группы НПВП	Достоинства	Недостатки
Неселективные НПВП (кеторолак, ибупрофен, кетопрофен, напроксен)	Быстрый анальгетический эффект, позволяющий использовать их в качестве «ургентного» анальгетика; низкий риск сердечно-сосудистых осложнений (минимальный для напроксена); невысокая стоимость	Высокий риск развития ЖКТ-осложнений (максимальный для кеторолака); существенное повышение риска ЖКТ-осложнений при увеличении дозы и длительности приема*; относительно низкий противовоспалительный потенциал (ибупрофен)**; снижение антитромботического эффекта низких доз аспирина (ибупрофен)
Коксибы	Низкий риск ЖКТ-осложнений (доказано в отношении верхних отделов ЖКТ для целекоксиба и эторикоксиба, тонкой кишки – для целекоксиба); хороший противовоспалительный эффект (в частности, эторикоксиб эффективно купирует приступы подагры); отсутствует негативное влияние на эффект низких доз аспирина	Более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений; более высокий риск дестабилизации артериальной гипертензии (для эторикоксиба); относительно высокая стоимость

\*Использование кеторолака более 5 дней не рекомендуется фирмой-производителем; ибупрофен при использовании в дозе более 1600 мг/сут также часто вызывает ЖКТ-осложнения, как и другие н-НПВП.

\*\*Максимальная доза ибупрофена (2400 мг/сут) при ОА равна по эффективности минимальной дозе эторикоксиба (30 мг/сут).

грессирование ИБС было 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 в отношении риска развития данной патологии в сравнении с традиционными НПВП [3].

Наиболее современным методом, позволяющим точно диагностировать патологию слизистой тощей и подвздошной кишок, 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 тонкой кишки [3, 33].

В последние годы появились первые сообщения о сравнительно низкой частоте развития НПВП-энтеропатии при использовании мелоксикама, подтвержденные данными ВКЭ.

Так, в ФГБУ НИИР РАМН была проведена небольшая работа, в которой изучалось влияние мелоксикама (Мовалис®) и диклофенака на состояние тонкой кишки у 15 больных анкилозирующим спондилитом (АС). Выбор этой нозологической формы для изучения развития НПВП-энтеропатии был не случаен. Пациенты, страдающие АС, имеют повышенный риск развития патологии тонкой кишки (ТК) – известна ассоциация между хроническими воспалительными заболеваниями кишки и серонегативными спондилитами. Кроме этого, больные АС весьма привержены терапии НПВП, которые нередко используют длительно и в высоких дозах [34].

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

Наши результаты согласуются с данными, опубликованными японскими учеными Maehata Y. и сотр. в 2012 г. Они провели ВКЭ 29 добровольцам с исходно нормальным состоянием слизистой ТК, которые в течение 2 недель получали мелоксикам 10 мг/сут или целекоксиб 200 мг/сут. Число лиц, у которых после курса НПВП была выявлена какая-либо патология ТК, при использовании мелоксикама оказалось ниже, чем на фоне приема коксиба, – 26,7 и 42,9 % соответственно [35].

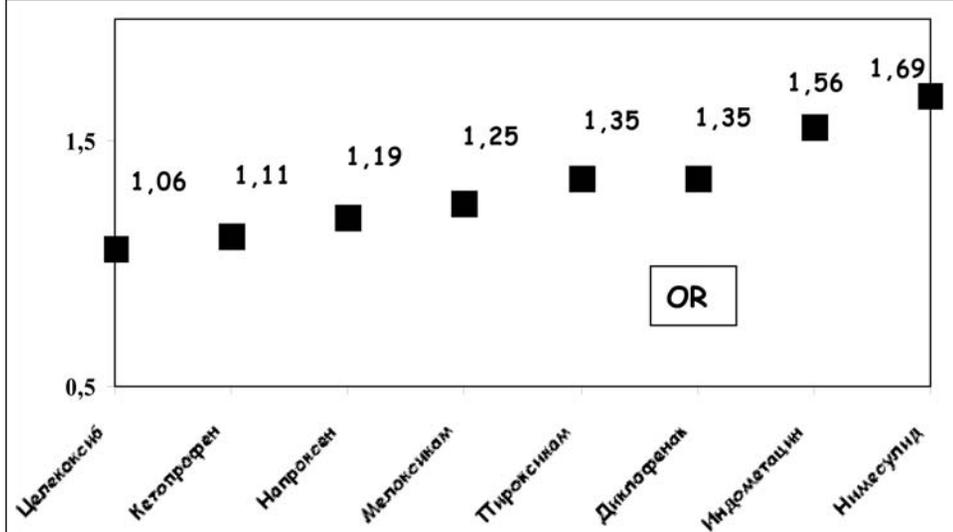
В отношении кардиоваскулярной переносимости мелоксикама можно сказать, что этот препарат как минимум не хуже, чем традиционные НПВП. Так, серия РКИ, проводившихся в конце 1990-х гг., показала, что риск кардиоваскулярных катастроф при использовании мелоксикама не превышает плацебо.

По результатам уже упомянутого мета-анализа 28 РКИ, проведенного Singh G., частота инфаркта миокарда при использовании мелоксикама оказалась ниже, чем у диклофенака: 0,09 % для дозы 7,5 мг/сут, 0,19 % для 15 мг/сут и 0,22 % для диклофенака 100–150 мг/сут [28].

Необходимо отметить, что результаты представленной выше масштабной работы McGettigan P. и Henry D. все же показывают для мелоксикама небольшое (не превышающее средний уровень для всех НПВП) повышение класс-специфического риска инфаркта миокарда – примерно на 20 % (OR 1,2). Согласно этим данным мелоксикам уступает напроксену, однако находится на уровне целекоксиба и ибупрофена и выглядит заметно лучше в сравнении с диклофенаком (OR 1,4, т. е. повышение риска на 40 %) [12].

Аналогичные данные были получены финскими эпидемиологами исследования Helin-Salmivaara A. и сотр. В этом масштабном исследовании (суммарно 33 309 больных с инфарктом миокарда, 138 949 – контроль) соответствующий уровень риска для принимавших мелоксикам находился на среднем уровне – OR 1,25 (рис. 3). Это было несколько больше,

Рис. 3. Риск развития инфаркта миокарда при использовании различных НПВП (эпидемиологическое исследование, проведенное в Финляндии: 33 309 больных с инфарктом миокарда, 138 949 – контроль)[36]



чем у принимавших напроксен (OR 1,19), но явно меньше в сравнении с диклофенаком (OR 1,35) и особенно – нимесулидом (OR 1,69) [36].

Любопытно, но мелоксикам в свое время изучался как компонент терапии, применяемой для лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) (!). В ходе исследования NUT-2 60 больным с острым коронарным синдромом, которые в качестве антитромботической терапии в течение месяца 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, никто не развил инфаркт миокарда и не погиб; в то же время в контрольной группе было два инфаркта и одна коронарная смерть. В первой группе реваскуляризация потребовалась 6 больным (10 %), а во второй – 15 (25 %),  $p < 0,05$  [37].

Конечно, в настоящее время подобное исследование скорее представляется медицинской казуистикой; тем не менее оно может служить хорошей иллюстрацией благоприятной переносимости мелоксикама у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска.

Необходимо отметить еще одно важное достоинство мелоксикама. Этот препарат в отличие от традиционных НПВП не обладает неблагоприятным взаимодействием с низкими дозами аспирина и не уменьшает антитромбоцитарный потенциал последних. Подтверждением этого факта стало эпидемиологическое исследование Singh G. и соотр., основанное на анализе Калифорнийской базы данных по больным, перенесшим инфаркт миокарда ( $n = 15\,343$ ). У пациентов, получавших мелоксикам в комбинации с аспирином, риск инфаркта миокарда был значительно ниже в сравнении с лицами, получавшими этот препарат без аспирина: OR 0,53 и 1,56 соответственно. В то же время популярный анальгетик ибупрофен явно ухудшал эффект аспирина. У пациентов, получавших эти препараты вместе, риск инфаркта оказался даже несколько выше в сравнении с принимавшими только ибупрофен: OR 1,2 и 1,08 соответственно [38].

Говоря о достоинствах мелоксикама, нельзя не отметить низкий риск кожных аллергических реакций. Хотя эти осложнения при использовании НПВП возникают достаточно редко (в сравнении с ЖКТ и ССС), тем не менее в ряде случаев они могут стать серьезной проблемой. Мелоксикам в этом плане достаточно безопасен. Так, по данным американских авторов, за первые два года использования этого препарата в США не было зафиксировано ни одного эпизода синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза (к примеру, на фоне приема цефекоксиба – 47 эпизодов) [39]. Низкая частота кожных реакций при использовании мелоксикама была также отмечена Ward K. и соотр., опубликовавшими в 2010 г. методический обзор по данной проблеме [40].

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

Серьезные гепатотоксические реакции также относятся к числу редких побочных эффектов НПВП. Тем не менее оценка риска осложнений со стороны 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 АЛТ было отмечено у 3,1 %, а десятикратное – у 0,5 % пациентов [43]. Хотя при этом не было зафиксировано ни одного эпизода развития печеночной недостаточности или желтухи, столь явная отрицательная динамика биохимических показателей вызывает беспокойство и является причиной прерывания терапии.

Для мелоксикама подобные проблемы совершенно не свойственны. В медицинской литературе отмечены лишь единичные случаи клинически выраженных осложнений со стороны печени или существенного бессимптомного повышения трансаминаз на фоне лечения этим препаратом [44, 45].

Имеется единственное масштабное популяционное исследование, в котором изучалась сравнительная гепатотоксичность различных НПВП. Это работа итальянских авторов Traversa G. и соотр., оценивших частоту осложнений со стороны 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 тыс. пациентов/лет. Аналогичный показатель для нимесулида, диклофенака и ибупрофена составил 35,2, 39,2 и 44,6, т. е. оказался существенно выше [46].

В заключение необходимо отметить, что достоинства того или иного лекарства определяются не только четкими критериями его эффективности и переносимости. Не меньшее значение имеет репутация препарата, которая приобретает с годами его широкого и успешного использования в реальной клинической практике. Такая репутация у мелоксикама, несомненно, есть. Этот представитель группы НПВП хорошо знаком врачам всего мира, они часто назначают его, доверяют ему и в целом довольны результатами его применения. Правда, нужно отметить, что эта репутация была заслужена не абстрактным «мелоксикамом», а конкретным оригинальным препаратом, известным за рубежом как Мобик (Mobic®), а в России – Мовалис®. Именно оригинальный препарат изучался в ходе клинических испытаний, доказав в конечном счете свой терапевтический потенциал и благоприятный профиль переносимости. Достоинства же многочисленных дженериков мелоксикама еще требуют, как представляется, серьезного подтверждения.

Итак, по своим клиническим свойствам мелоксикам (Мовалис®) – «золотая середина» в широком спектре НПВП, используемых в современной клинической практике. Эта позиция, как было отмечено выше, сегодня крайне востребована. Нельзя сказать, что мелоксикам является полностью безопасным, как нельзя это сказать о любом другом НПВП. Однако удобная схема применения (один раз в день), хорошая переносимость и относительно низкий риск серьезных осложнений как со стороны ЖКТ, так и со стороны сердечно-сосудистой системы делают этот препарат весьма удачным средством для лечения большинства пациентов, страдающих мышечно-скелетными болями.

Преимущества мелоксикама при лечении мышечно-скелетной боли:

- удобная схема применения и длительное действие (24 часа после однократного приема);
- хорошая переносимость (низкая частота диспепсии);
- относительно низкий риск серьезных осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы: препарат может использоваться у больных с умеренным риском развития НПВП-гастропатии и кардиоваскулярных осложнений;
- хорошо сочетается с низкими дозами аспирина (не уменьшает антитромботический эффект).

#### Литература

1. Боль (практическое руководство для врачей) /под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. – М.: изд-во РАМН, 2012. – 512 с.
2. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Симптоматическая терапия при ревматических заболеваниях. – М., 2012. – 53 с.
3. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и сопр. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. – М.: «ИМА-ПРЕСС», 2009. – 167 с.
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. Arbolea 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 Sep 29. [Epub ahead of print].
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 // *Терапевтический архив*. – 2008. – № 5. – С. 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. Fosbøl 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 // *Терапевтический архив*. – 1999. – № 11. – С. 48–50.
15. Коган К.М., Золотарева Г.Д., Шмидт Е.И. Опыт применения мовалиса у больных остеоартритом в клиниках Москвы // *Терапевтический архив*. – 1999. – № 11. – С. 52–54.
16. Шостак Н.А., Аксенова А.В., Шеметов Д.А., Аринина Е.Е. Опыт применения мовалиса при синдроме болей в нижней части спины (LBP) // *Терапевтический архив*. – 1999. – № 11. – С. 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., Llleu 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 // *Научно-практическая ревматология*. – 2006. – № 16. – С. 28–33.
  30. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами // *Терапевтический архив*. – 2003. – № 5. – С. 74–78.
  31. Davies N., Saleh J., Skjodt 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., Румянцев О.А., Тухова Е.Ю., Насонов Е.Л. Применение капсульной эндоскопии для оценки влияния мелоксикама и диклофенака на слизистую оболочку тонкой кишки у больных с анкилозирующим спондилитом: первый опыт // *Научно-практическая ревматология*. – 2011. – № 4. – С. 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 Nonsteroidal 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):917–24.
  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.

#### NSAIDs in musculoskeletal pain: "golden mean" time

A.E. Karateev

Rheumatology SRC of PAMS, Moscow

The paper discusses NSAIDs usage as painkillers in chronic pain, including benefits and limitations of two contrasting over COX-selectivity NSAIDs groups – non-selective and high-selective drugs (coxibs).

**Keywords:** NSAIDs, pain, coxibs, meloxicam.