

Е.В. Лукьянчук

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении при остеоартрозе: оптимизация применения с учетом факторов риска сердечно-сосудистых и гастроинтестинальных осложнений

Введение

Остеоартроз является одним из наиболее частых заболеваний опорно-двигательного аппарата. При этом распространенность данной патологии значительно варьирует в географическом разрезе. Данный показатель в Украине составляет 2,2% (2200 на 100 тыс. населения), заболеваемость — 497 человек на 100 тыс. населения, что значительно меньше, чем в США, что, возможно, обусловлено гиподиагностикой остеоартроза в нашей стране (Поворознюк В.В., Быстрицкая М.А., 2011). При этом поражение компонентов опорно-двигательного аппарата чаще отмечают у женщин, чем у мужчин, и у лиц старшего возраста (Чичасова Н.В., 2011).

Как известно, остеоартроз относится к дегенеративным поражениям суставов, тем не менее для его течения также характерно развитие синовита, что является показанием для назначения препаратов, купирующих воспалительный процесс. Кроме того, воспалительным процессам, протекающим в суставе, часто сопутствует болевой синдром, который, однако, не всегда коррелирует по своей интенсивности с выраженностью воспаления (Чичасова Н.В., 2011).

В патогенезе остеоартроза важную роль играет воспаление и дисрегуляция цитокинового каскада, которая способствует нарушению баланса между анаболическими и катаболическими процессами. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показана роль провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли- α в развитии патологических изменений хряща, а также оксида азота и различных металлопротеиназ, которые деградируют межклеточный матрикс (Goldring M.B., Berenbaum F., 2004; Kobayashi M. et al., 2005; Bondeson J. et al., 2006; Goldring M.B. et al., 2008). Не менее важное значение в развитии остеоартроза имеют возрастные изменения и биомеханическое воздействие.

В терапии при остеоартрозе широко применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые, согласно рекомендациям OARSI (2008) по лечению остеоартроза коленного и тазобедренного суставов, характеризуются

наибольшей доказательностью (степень доказательности 93% из 100% возможных) (Zhang W. et al., 2008; Поворознюк В.В., Быстрицкая М.А., 2011).

Таким образом, НПВП являются препаратами первого ряда симптоматического лечения при остеоартрозе. Анальгезирующий и противовоспалительный эффект НПВП обусловлен неселективным ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, катализирующего синтез простаноидов, в том числе простагландинов, простацклинов и тромбоксанов. Простаноиды — медиаторы воспаления, боли, терморегуляции; они имеют большое значение для регулирования функций сосудов, почек, костной ткани, желудочно-кишечного тракта и других органов и тканей. Известны три изоформы ЦОГ, наибольшее значение имеют ЦОГ-1 и -2. ЦОГ-1 выявляют во всех тканях, и ее продукция не зависит от воспаления. Экспрессия ЦОГ-2 связана с воспалением и индуцируется медиаторами воспаления — липополисахаридами, интерлейкином-1, фактором некроза опухоли- α в клетках и тканях (Rainsford K.D., 2007; Лапина Т.Л., 2013).

Необходимо учитывать, что терапия пациентов с остеоартрозом осложняется тем, что большинство из них — люди пожилого возраста, для которых характерно наличие широкого спектра сопутствующих заболеваний и, соответственно, применение препаратов для их лечения. Указанные аспекты являются факторами риска развития побочных эффектов при применении НПВП. Сегодня проблема коморбидности в различных терапевтических направлениях чрезвычайно актуальна, что во многом обусловлено постарением населения во всем мире.

В последнее время проблема коморбидности в контексте терапии при остеоартрозе нашла широкое развитие. В частности проведено несколько исследований, позволяющих всесторонне оценить распространенность сопутствующих заболеваний и их структуру в группе пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе больных остеоартрозом.

Результаты анализа данных о более 9 тыс. пациентов, у 60% из которых была

сопутствующая патология, выявили среди наиболее частых сопутствующих заболеваний артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, заболевания почек, инсульт, инфаркт миокарда (ИМ) и заболевания печени (Чичасова Н.В., 2011).

В другом исследовании при сравнении частоты развития сопутствующих заболеваний у 11 375 пациентов с остеоартрозом по сравнению с 11 780 пациентами без данной патологии показано повышение частоты развития на фоне остеоартроза ожирения (в 2,25 раза), гастрита (в 1,98 раза), флебита (в 1,8 раза), грыжи диафрагмы (в 1,8 раза), ишемической болезни сердца (в 1,73 раза), дивертикулеза кишечника (в 1,63 раза) (Kadam U.T. et al., 2004).

Известно, что применение некоторых НПВП связано с развитием побочных эффектов, которые могут усугублять течение артериальной гипертензии, снижать эффективность антигипертензивной терапии, негативно влиять на состояние пациентов с застойной сердечной недостаточностью (Heerdink E.R. et al., 1998; Page J., Henry D., 2000; Warksman J.C., 2007; Чичасова Н.В., 2011).

Таким образом, необходимо принимать во внимание как достаточно частое развитие побочных эффектов при применении НПВП при остеоартрозе, так и их возможное влияние на характер течения сопутствующей патологии, особенно у пациентов пожилого возраста. Особенного внимания заслуживает этот вопрос в свете того, что такие пациенты принимают НПВП в 4 раза чаще, чем лица молодого возраста (Балабанова Р.М., Егорова О.Н., 2011).

В этом контексте для лечения при хроническом болевом синдроме, в том числе при остеоартрозе, особенно у пациентов пожилого возраста, препаратами выбора являются частично селективные ингибиторы ЦОГ-2, поскольку они обладают более низким риском развития гастроинтестинальных осложнений по сравнению с неселективными НПВП (например диклофенак) и более низким риском кардиоваскулярных осложнений по сравнению с селективными НПВП (различные коксибы).

Одним из наиболее изученных препаратов этой группы является мелоксикам, применяемый с 1995 г. (Поворознюк В.В., Быстрицкая М.А., 2011). Мелоксикам обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим свойствами, связанными с селективным ингибированием ЦОГ-2. При этом он структурно отличается от других ингибиторов ЦОГ-2, например коксибов, в связи с чем связывается с верхней частью канала ЦОГ-2, а не с боковой, как целекоксиб (Чичасова Н.В., 2011). Мелоксикам легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация составляет 45–57% таковой в плазме крови (Warkentin J.C., 2007).

Эффективность мелоксикама

Эффективность мелоксикама при лечении пациентов с остеоартрозом доказана в ходе многих клинических исследований. Так, согласно результатам 11 рандомизированных двойных слепых клинических исследований, проанализированных в рамках систематического обзора, в котором оценивали эффективность частично селективных НПВП по сравнению с неселективными НПВП, достоверных различий в эффективности мелоксикама (7,5; 15 или 22,5 мг) у пациентов с остеоартритом коленных суставов в сравнении с другими НПВП (диклофенак 100–150 мг/сут, пироксикам 20 мг/сут, напроксен 750 мг/сут) не отмечено (Chou R. et al., 2011). Аналогичные результаты получены в 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании эффективности и безопасности применения мелоксикама при остеоартрозе. Показано, что мелоксикам также эффективен в лечении при остеоартрозе, как и неселективные НПВП (диклофенак, пироксикам) (Dekueker J. et al., 1998; Yocum D. et al., 2000).

Что касается сравнения эффективности мелоксикама и селективных НПВП, то имеется достаточно ограниченное количество крупных клинических исследований, проведенных с целью прямого сравнения терапевтического потенциала этих препаратов. Тем не менее, например в исследовании с участием пациентов с ревматоидным артритом, эффективность мелоксикама (15 мг) и целекоксиба (200 мг) была сопоставима (Shi W. et al., 2004).

Таким образом, мелоксикам не уступает в эффективности как неселективному, так и селективному НПВП. В этих условиях на первый план выходит профиль безопасности — вероятность развития побочных эффектов, переносимость и взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Особенности профиля безопасности мелоксикама в сравнении с неселективными и селективными НПВП

При длительном применении мелоксикама, особенно у пациентов старшего воз-

раста, особое внимание необходимо уделить профилю его безопасности. Среди наиболее распространенных побочных эффектов, характерных для НПВП, выделяют гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые осложнения.

Риск развития гастроинтестинальных побочных эффектов (как основных для группы НПВП) зависит от влияния препарата на ЦОГ-1, то есть его ЦОГ-2-селективности. Мелоксикам обладает высокой ЦОГ-2-селективностью (индекс ЦОГ-2-селективности составляет 0,09), которая обуславливает более низкий риск развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта) (Поворознюк В.В., Быстрицкая М.А., 2011).

Так, наряду с сопоставимой эффективностью, по сравнению с диклофенаком и пироксикамом, мелоксикам характеризуется лучшей переносимостью, что доказано в ряде клинических исследований, в том числе с наивысшим уровнем доказательности (Dekueker J. et al., 1998; Yocum D. et al., 2000). Согласно результатам двух крупных 4-недельных рандомизированных клинических исследований MELISSA и SELECT, в которых суммарно приняли участие почти 18 тыс. пациентов, мелоксикам (7,5 мг/сут) обладал более благоприятным профилем безопасности в отношении развития гастроинтестинальных побочных эффектов по сравнению с неселективными НПВП (Dekueker J. et al., 1998; Hawkey C. et al., 1998). Результаты исследования MELISSA продемонстрировали, что применение мелоксикама достоверно реже, чем диклофенака, приводило к развитию побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта — 13,3 и 18,7% соответственно. В клиническом исследовании SELECT мелоксикам показал достоверное преимущество, по сравнению с пироксикамом, относительно риска развития серьезных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Также при применении мелоксикама реже по сравнению с пироксикамом отмечены такие побочные эффекты, как диспепсия: 10,3 и 15,4 соответственно.

Таким образом, в отношении частоты гастроинтестинальных побочных эффектов мелоксикам обладает выраженным преимуществом по сравнению с неселективными НПВП, в том числе диклофенаком, обладая при этом сопоставимой эффективностью.

Оценка кардиоваскулярных рисков при выборе НПВП приобретает чрезвычайно важное значение в терапии пациентов старшего возраста, у которых часто ревматическая патология сопровождается развитием атеросклероза и высоким риском смертности от кардиоваскулярных осложнений (Елисеев М.С., Барскова В.Г., 2010). Особый интерес к этой группе побочных реакций НПВП возник после исследований VIGOR, CLASS (Bombardier C. et al., 2000; Silverstein F.E. et al., 2000), в которых высокий относительный риск кардиоваскулярных осложнений получен у препаратов с низким гастроинтестинальным риском, к которым, как известно, относятся селективные НПВП. Так, резуль-

таты исследования VIGOR продемонстрировали значительно большую частоту развития ИМ у пациентов с ревматоидным артритом, применявших селективный НПВП рофекоксиб, по сравнению с неселективным НПВП напроксеном. Такой высокий уровень кардиоваскулярных осложнений при применении селективных НПВП может быть связан с тем, что некоторые из них подавляют синтез простаглицлина и недостаточно влияют на продукцию тромбоксанов, регулирующих агрегацию тромбоцитов и время кровотечения. При этом может нарушаться равновесие между синтезом тромбоксанов, оказывающего протромбогенное действие, и «антитромбогенных» эйкозаноидов (простаглицлин), что ведет к повышению риска развития тромбоза (Елисеев М.С., Барскова В.Г., 2010).

Отметим, что в этом аспекте свойства мелоксикама в значительной степени отличаются от селективных НПВП. В частности, согласно результатам клинического исследования, у пациентов с ревматоидным артритом применение мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут в течение 14 дней не оказывало существенного влияния на агрегацию тромбоцитов, длительность кровотечения и уровень тромбоксанов. При этом применение напроксена в дозе 500 мг/сут приводило к более чем 2-кратному снижению уровня тромбоксанов — с 228 до 117 пг/мл по сравнению с 246 пг/мл при применении мелоксикама (Knijff-Dutmer E.A. et al., 2002). Также прием напроксена способствовал подавлению агрегации тромбоцитов, что значительно увеличивало время кровотечения.

В другом исследовании показано, что мелоксикам, в отличие от неселективного НПВП индометацина, не оказывает влияния на индуцированную коллагеном или арахидоновой кислотой агрегацию тромбоцитов (De Meijer A. et al., 1999). Приведенные данные свидетельствуют в пользу частичной селективности мелоксикама в отношении ЦОГ-2 по сравнению с селективными НПВП.

Согласно результатам метаанализа, включившего данные о более чем 20 тыс. пациентов из почти 30 исследований, риск сердечно-сосудистых осложнений при применении мелоксикама (в дозе 7,5 и 15 мг/сут) значительно ниже такового для неселективных НПВП (Singh G. et al., 2004).

Это подтверждают данные еще одного исследования, в котором сравнивали профиль цереброваскулярной безопасности мелоксикама и селективного НПВП целекоксиба. Согласно полученным результатам, уже спустя 3 мес лечения частота развития цереброваскулярных тромбоэмболических побочных эффектов при применении целекоксиба была достоверно выше, чем при лечении мелоксикамом, и тенденция к увеличению этих различий сохранялась на протяжении 9 мес наблюдения (Layton D. et al., 2003). Согласно данным другого исследования, риск развития ИМ при применении мелоксикама сопоставим с таковым для целекоксиба и ибупрофена (Каратеев А.Е., 2013).

Еще в одном исследовании изучена вероятность развития инсульта у пациентов с артритом при применении различных НПВП. Согласно полученным данным, относительный риск развития инсульта при применении мелоксикама был наиболее низким — 0,88 — по сравнению с таковым при применении других препаратов: для рофекоксиба он составил 1,26, метиндола — 1,26, пироксикама — 1,25, напроксена — 1,24, вальдекоксиба — 1,22, ибупрофена — 1,19, набуметона — 1,01, диклофенака — 0,98 и целекоксиба — 0,97 (Елисеев М.С., Барскова В.Г., 2010).

Еще более интересными представляются результаты рандомизированного проспективного клинического исследования, проведенного R. Altman и соавторами (2002), которые позволяют предположить, что применение мелоксикама может оказывать благоприятное действие при остром коронарном синдроме. Так, при применении мелоксикама в сочетании со стандартной антитромботической терапией (ацетилсалициловая кислота и гепарин) у пациентов с острым коронарным синдромом (без подъема сегмента ST) отмечено снижение частоты кардиоваскулярных катастроф по сравнению с пациентами, не получавшими мелоксикама. Кроме того, по сравнению с группой получавших только ацетилсалициловую кислоту и гепарин, в группе дополнительно принимавших мелоксикам зарегистрирована более низкая частота приступов стенокардии (15% против 35%), потребности в реваскуляризации миокарда, ИМ и смерти (10% против 26,7%).

Другим важным вопросом, которому часто не уделяют достаточно внимания, являются побочные эффекты НПВП, приводящие к нарушениям функции почек. Профиль безопасности мелоксикама изучен в 4-недельном клиническом исследовании с участием пациентов старшего возраста с ревматическими заболеваниями и сопутствующим поражением почек. Показано, что применение мелоксикама в дозе 15 мг/сут не сопровождается значительными изменениями клиренса креатинина и повышением уровня креатинина, мочевины и калия в плазме крови. При этом гастроинтестинальные побочные эффекты отмечены лишь у 5% пациентов (Bevis P.J. et al., 1996).

Взаимодействие мелоксикама с другими лекарственными средствами

Как правило, пациенты старшего возраста наряду с НПВП нередко применяют и другие лекарственные средства для коррекции в том числе сопутствующей патологии. Важно учитывать совместимость применения данных препаратов с НПВП.

Отметим, что мелоксикам в организме человека не вступает во взаимодействие с другими лекарственными средствами, включая цитостатики, сердечные гликозиды, диуретики и др. Такие свойства препарата имеют решающее значение наряду

с профилем безопасности при выборе рациональной терапии пациентов с сопутствующими заболеваниями, особенно если это лица пожилого возраста (Балабанова Р.М., Егорова О.Н., 2011).

Выводы

1. Представленные результаты многочисленных клинических исследований, в том числе с наивысшим уровнем доказательности, свидетельствуют о том, что мелоксикам является препаратом выбора у пациентов с остеоартрозом, особенно лиц пожилого возраста, благодаря особенностям его фармакокинетики, приемлемому профилю безопасности и совместимости с другими лекарственными средствами.

2. Применение мелоксикама целесообразно у пациентов, особенно старшего возраста, с высоким риском развития нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы в связи с наличием коморбидной патологии.

Список использованной литературы

- Балабанова Р.М., Егорова О.Н. (2011) Мелоксикам — препарат выбора при лечении остеоартроза. *Здоров'я України*, 1: 4.
- Елисеев М.С., Барскова В.Г. (2010) Мелоксикам: что мы знаем о кардиоваскулярной безопасности? *Соврем. ревматология*, 1: 79–83.
- Каратеев А.Е. (2013) Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении мышечно-скелетной боли: время «золотой середины». *Совр. тер. психиатр. неврол.*, 1: 37–45.
- Лапина Т.Л. (2013) Пути снижения гастроинтестинального риска при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов. *Ревматология*, 4: 14.
- Поворознюк В.В., Быстрицкая М.А. (2011) Селективный ингибитор ЦОГ-2 (Мелоксикам) в терапии остеоартроза коленных суставов. *Боль. Суставы. Позвоночник*, 4: 38–43.
- Чичасова Н.В. (2011) Мелоксикам в лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Ревматология*, 4: 11.
- Altman R., Lucardi H.L., Muntaner J. et al. (2002) Efficacy of assessment of meloxicam, a preferential COX-2 inhibitor in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the NUT-2 pilot study. *Circulation*, 106: 191–195.
- Bevis P.J., Bird H.A., Lapham G. (1996) An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatic disease and mild renal impairment. *Br. J. Rheumatol.*, 35(1): 56–60.
- Bombardier C., Lane L., Reicin A. et al. (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *VIGOR Study Group. New Engl. J. Med.*, 343: 1520–1528.
- Bondeson J., Wainwright S.D., Lauder S. et al. (2006) The role of synovial macrophages and macrophage produced cytokines in driving aggrecanases matrix metalloproteinase's and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis. Res. Ther.*, 8(6): 187.
- Chou R., McDonagh M.S., Nakamoto E. et al. (2011) Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006. *Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, 38: 1–148.
- De Meijer A., Vollaard H., De Metz M. et al. (1999) Meloxicam, 15 mg/day, spares platelet function in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.*, 66: 425–430.

Dekueker J., Hawkey C., Kahan A. et al. (1998) Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor meloxicam compared with piroxicam: results of the Safety Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *J. Rheum.*, 37: 946–951.

Goldring M.B., Berenbaum F. (2004) The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide. *Clin. Orthop.*, 427: 37–46.

Goldring M.B., Otero M., Tsuchimochi K. et al. (2008) Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism. *Ann. Rheum. Dis.*, 67: 75–82.

Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K. et al. (1998) Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study. J. Rheum.*, 37: 937–945.

Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M.C. et al. (1998) NSAIDs associated with increase risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch. Int. Med.*, 158: 1108–1112.

Kadam U.T., Jordan K., Craft P.R. (2004) Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 408–414.

Knijff-Dutmer E.A., Kalsbeek-Batenburg E.M., Koerts J. et al. (2002) Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs but not by cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 41(4): 458–461.

Kobayashi M., Sjurer G.R., Mousa A. et al. (2005) Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritis cartilage. *Arth. Rheum.*, 52: 128–135.

Layton D., Hughes K., Harris S. et al. (2003) Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Event Monitoring (PEM) data. *Rheumatology*, 42: 1354–1364.

Page J., Henry D. (2000) Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Arch. Int. Med.*, 160: 777–784.

Rainsford K.D. (2007) Anti-inflammatory drugs in the 21 st century. *Subcell. Biochem.*, 42: 3–27.

Shi W., Wang Y.M., Li L.S. et al. (2004) Safety and efficacy of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a six-month randomised study. *Clin Drug Investig.*, 24(2): 89–101.

Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA.*, 284(10): 1247–1255.

Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. (2004) Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am. J. Med.*, 117(2): 100–106.

Warkman J.C. (2007) Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? *Ann. Pharmacother.*, 41: 1163–1173.

Yocum D., Fleishmann R., Daigun P. et al. (2000) Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple doses, placebo-controlled trial. *The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. Arch. Int. Med.*, 160: 2947–2954.

Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. (2008) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*, 16(2): 137–162.