

Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите

Зонова Е.В.¹, Каратеев А.Е.²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
¹630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Современные правила назначения обезболивающей терапии при остеоартрите (ОА) основываются на новейших знаниях о патогенезе этого заболевания и механизме действия анальгетических средств. Ведущий принцип выбора анальгетиков — оценка природы боли и состояния пациента, а также возможности развития нежелательных реакций. Это непосредственно касается нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые сегодня являются важнейшим классом обезболивающих средств, используемых при ОА. Среди препаратов этого класса следует выделить мелоксикам — представитель группы оксикамов, который в относительно равной степени ингибирует циклооксигеназу 1 и 2, а также влияет на активность микросомальной простагландин Е₂ синтазы 1. Этот препарат отличают доказанная эффективность и благоприятный профиль безопасности. Тем не менее необходимость многофакторной оценки осложнений терапии должна быть признана приоритетной при использовании любых НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит; лечение; нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность; мелоксикам.

Контакты: Елена Владимировна Зонова; elena_zonova@list.ru

Для ссылки: Зонова ЕВ, Каратеев АЕ. Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите. Современная ревматология. 2018;12(4):47–53.

A sound approach to choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis

Zonova E.V.¹, Karateev A.E.²

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The current guidelines for prescribing analgesic therapy for osteoarthritis (OA) are based on the latest knowledge about the pathogenesis of this disease and the mechanism of action of analgesics. The leading principle of choosing analgesics is to assess the nature of pain and the patient's condition, adverse drug reactions. This is directly related to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that are now the most important class of painkillers used in OA. Among the drugs of this class, meloxicam, a representative of the oxicam group, which relatively equally inhibits cyclooxygenase 1 and 2 and also affects the activity of microsomal prostaglandin E₂ synthase 1, should be identified. This drug is characterized by a proven efficacy and a favorable safety profile. Nevertheless, the need for multifactorial evaluation of treatment-associated complications should be recognized as a priority when using any NSAIDs.

Keywords: osteoarthritis; treatment; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; safety; meloxicam.

Contact: Elena Vladimirovna Zonova; elena_zonova@list.ru

For reference: Zonova EV, Karateev AE. A sound approach to choosing nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):47–53.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-47-53

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) традиционно занимают важнейшую позицию среди лекарственных средств, которые назначают для терапии остеоартрита (ОА) [1]. Известный эксперт по данному заболеванию J.P. Pelletier [2] в недавно опубликованном обзоре указал, что НПВП — краеугольный камень в лечении ОА. Это очень точное замечание. Ведь основное действие НПВП направлено на устранение боли — самого важного проявления ОА, которое вызывает наибольшие страдания и инвалидизацию пациентов и является главной причиной

обращения за медицинской помощью. Боль отражает прогрессирование ОА, что было показано в ряде недавно выполненных работ.

A.N. Bastick и соавт. [3] провели метаанализ 79 исследований, в которых изучались причины структурного прогрессирования ОА (отрицательная динамика рентгенологической картины). Оценивались такие факторы риска, как наличие узелков Гебердена, варусная деформация колена, высокий уровень биомаркеров, в частности фактора некроза опухоли (ФНО) α и гиалуроновой кис-

лоты. Одним из наиболее значимых факторов оказался уровень боли, отношение шансов (ОШ) – 2,38 (95% доверительный интервал, ДИ 1,74–3,27) по WOMAC.

M. de Rooij и соавт. [4] выполнили метаанализ 38 исследований, посвященных оценке причин, влияющих на клиническое обострение ОА, т. е. усиление боли и нарушение функции сустава, и установили значение таких факторов, как билатеральность поражения суставов, ухудшение показателей боли и рентгенологической картины, снижение мышечной силы, замедление темпа ходьбы, коморбидность. Однако, как и в первой работе, очень важное значение имело наличие исходно выраженной боли в коленных суставах.

В крупном международном проекте «Инициатива остеоартрит» (Osteoarthritis Initiative Study, длительное наблюдение большой группы пациентов с ОА) проанализированы различия у 54 больных, у которых за 2 года наблюдалось рентгенологическое прогрессирование, и 157 пациентов без прогрессирования болезни. Основное различие касалось уровня боли: при прогрессировании ОА она персистировала, и ее интенсивность была существенно выше [5].

Боль при ОА является также одним из главных факторов нарастания мультиморбидной патологии, закономерно сопровождающей это заболевание [6]. Ведь боль вызывает активацию симпатико-адреналовой системы, повышение артериального давления и свертываемости крови. Хорошо известно, что при ОА смертность от тромбоэмболических осложнений (связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, ССС), существенно выше, чем в популяции [7, 8]. Например, в упомянутом проекте «Инициатива остеоартрит» было проведено сравнение кардиоваскулярных осложнений у 1775 больных ОА и 2490 лиц соответствующего возраста и пола, но без поражения сустава. Эпизоды стенокардии, сердечная недостаточность, инсульт и другие цереброваскулярные нарушения, а также поражение периферических артерий достоверно чаще встречались при ОА: отношение рисков – 1,27 (95%, ДИ 1,03–1,56) [9].

Конечно, все современные препараты, используемые для лечения ОА, – медленно действующие противовоспалительные средства (МДПВС, «хондропротекторы»), препараты гиалуроновой кислоты, широко рекомендуемый западными коллегами парацетамол, немедикаментозные методы и т. д. – влияют на боль при ОА [1]. Однако их обезболивающий эффект или относительно невелик (как у парацетамола и немедикаментозных методов), или развивается не сразу (как у МДПВС и препаратов гиалуроновой кислоты). При этом многие больные ОА обращаются к врачу с уже выраженным обострением, которое проявляется интенсивной болью, синовитом и значительным нарушением функции сустава. Первостепенная задача в этой ситуации – как можно скорее помочь пациенту, чтобы уменьшить его страдания и повысить уровень доверия к врачу, что важно для дальнейшего длительного лечения. Поэтому так ценны НПВП как анальгетики, быстро в значительной степени подавляющие боль [2].

Эффективность НПВП при ОА не вызывает сомнения. Это доказывает недавно опубликованный в журнале *Lancet* метаанализ 74 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых суммарно участвовали 58 556 больных. Проведенные расчеты показали, что эффект НПВП достоверно сильнее, чем плацебо, и носит дозозависимый характер [10].

J. Bjordal и соавт. [11] провели метаанализ 63 РКИ (n=14 060), в которых больные ОА получали НПВП, опиоиды и парацетамол. Среднее уменьшение боли за 4 нед терапии составило 10,2; 10,5 и 4,7 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), т. е. по обезболивающему действию НПВП не уступали опиоидам и однозначно превосходили парацетамол. Но при этом, в отличие от опиоидов, НПВП гораздо реже вызывали нежелательные реакции (НР), потребовавшие отмены лечения.

Сами пациенты высоко оценивают результаты применения НПВП и предпочитают их другим анальгетикам. Это показала работа T. Milder и соавт. [12], которые анкетировали группу больных ОА в Австралии, принимавших НПВП, парацетамол и опиоиды. По мнению пациентов, НПВП наиболее удобны: прием 1–2 таблетки в день дает значимое облегчение боли, т. е. с НПВП связана минимальная «лекарственная нагрузка». Один из опрошенных больных так определил роль НПВП при ОА: «Они заботятся обо мне» («It looks after me»). При этом 6–8 таблеток парацетамола позволяют получить подобный, но более слабый эффект. Опиоидные анальгетики имеют мощное действие, но плохо переносятся, вызывая тошноту, головокружение, сонливость и запор.

Уменьшая боль, НПВП могут улучшать самочувствие больных и повышать функциональную активность пораженных суставов. Недавно был проведен анализ влияния эффективного снижения боли на другие проявления ОА. Исследуемую группу составили 416 больных, у которых отмечался хороший эффект НПВП (боль после лечения ≤ 3 балла по 10-балльной ВАШ). При этом была выявлена корреляция между уменьшением боли (опросник *Brief Pain Inventory* – BPI, ВАШ и WOMAC боль), улучшением функции (WOMAC функция) и качеством жизни (SF-36) [13].

Но НПВП не лишены недостатков, причем очень важных. Это высокая вероятность развития разнообразных НР – со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (НПВП-гастро-, энтеро- и колопатия, диспепсия), ССС (артериальная гипертензия – АГ, тромбоэмболические осложнения, прогрессирование сердечной недостаточности), почек (острая почечная недостаточность, прогрессирование хронической болезни почек, ХБП), печени и др. Многие НР могут представлять угрозу для жизни или даже становиться причиной летального исхода [14].

При назначении НПВП больным ОА эта проблема выходит на первый план, поскольку у них отмечается закономерная мультиморбидность. Например, одним из наиболее распространенных клинических фенотипов ОА является метаболический, ассоциированный с метаболическим синдромом и сахарным диабетом (СД). Инсулинорезистентность, хроническое системное воспаление с повышением уровня адипокинов, энергетический дефицит и сосудистая патология могут рассматриваться как ведущие элементы появления и прогрессирования ОА. Наличие метаболических нарушений при данном фенотипе приводит к более выраженному нарастанию клинических и рентгенологических проявлений. В то же время метаболические нарушения значительно повышают риск осложнений со стороны ССС [15, 16].

НПВП оказывают негативное влияние на течение АГ. Но АГ является неизбежным спутником и фактором прогрессирования ОА. Недавно Y.M. Zhang и соавт. [17] прове-

ли метаанализ 2 когортных и 6 наблюдательных исследований (n=9762), в которых изучалась связь ОА с патологией ССС. Была показана явная зависимость между АГ и ОА (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,28–3,15) при более продвинутой рентгенологической стадии и при клинически выраженном ОА (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,26–1,77). Вообще между ОА и заболеваниями ССС отмечается клинко-патогенетическое единство. Это подтверждает одна из последних работ американских авторов А. Mendy и соавт. [18]. Оценив когорту из 51 938 пациентов, 2589 из которых имели рентгенологическую стадию ОА ≥ 2 по Kellgren–Lawrence, они выявили корреляцию между этим заболеванием и смертностью от патологии ССС (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,32–1,64). Также наблюдалась связь с СД и заболеваниями почек. Понятно, что ОА становится серьезным фактором риска кардиоваскулярных осложнений НПВП.

Аналогичная картина наблюдается, когда мы обращаемся к проблеме НПВП-гастропатии. Ведь больные ОА гораздо чаще, чем в популяции, страдают от хронического гастрита, вызванного *H. pylori*, диспепсии и язвенной болезни [19]. Это показывает, например, исследование бельгийских ученых GIRANO, в котором оценивался риск ЖКТ-осложнений у больных ОА. У 855 больных ОА, нуждающихся в НПВП, уровень риска ЖКТ-осложнений распределился следующим образом: высоким он был в 77,8% случаев, умеренным – в 19,4% и низким – только в 2,8% (!) [20].

НПВП способны вызывать поражение тонкой и толстой кишки, с развитием эрозий и язв, хронической железодефицитной анемии, диафрагмоподобных стриктур, которые могут стать причиной кишечной непроходимости. Эта патология до настоящего времени редко учитывается и плохо диагностируется практикующими врачами, хотя клиническое значение ее может быть достаточно велико [21, 22]. Нужно также учитывать, что ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые широко используются для профилактики НПВП-гастропатии [14, 23], не только не снижают риск развития НПВП-энтеро- и колопатии, но и закономерно увеличивают его за счет повышения бактериальной контаминации кишки и нарушений микробиома [24].

Рассматривая поражения кишки, связанные с терапией НПВП, следует помнить и о такой коморбидности ОА, как хронический запор. Нарушение функции кишки – частая проблема у пожилых пациентов. А наличие клинически выраженного ОА усиливает выраженность этого нарушения, поскольку ограничивает подвижность больных и вызывает боль (при поражении тазобедренных суставов), что затрудняет акт дефекации. В свою очередь, хронический запор сопровождается нарушением микробного равновесия в кишке – дисбиозом, который приводит к хроническому кишечному воспалению и повышению проницаемости слизистой оболочки кишки [25, 26]. Это способствует повреждению кишки под действием НПВП.

Есть и другой аспект проблемы кишечной коморбидности, связанный с развитием такой частой патологии, как дивертикулы толстой кишки. Так, у 11 375 больных ОА дивертикулы кишки встречались достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы без ОА (ОШ 1,63; ДИ 1,20–2,23) [27]. Как известно, дивертикулы представляют собой «дремлющий» источник кишечной инфекции и опасность

в плане развития острого воспаления (дивертикулит) и перфорации кишки [28].

Многие пациенты с ОА страдают ХБП, причем даже выраженные стадии этой патологии часто выпадают из поля зрения врача [29]. Вместе с тем длительная терапия НПВП может существенно ухудшить течение этой патологии. Недавно С. Hsu и соавт. [30] оценили влияние НПВП на развитие ХБП у 31 976 жителей Тайваня. Они установили, что прием этих препаратов более 90 дней ассоциируется с увеличением риска ХБП с АГ в 1,32 раза по сравнению с лицами, не получавшими такого лечения.

Приведенные выше цифры делают коморбидность принципиальным фактором, который необходимо учитывать при выборе рациональной терапии у больных ОА, особенно это касается такой небезопасной группы анальгетиков, как НПВП. Именно поэтому ведущие российские эксперты, представляющие разные медицинские специальности, создали консенсусные рекомендации по применению НПВП в реальной клинической практике. Центральной частью этих рекомендаций является алгоритм выбора НПВП с учетом кардиоваскулярных и ЖКТ-рисков [14].

Одним из наиболее удачных препаратов из группы НПВП для использования у больных ОА представляется мелоксикам, оригинальный препарат которого хорошо известен всем российским врачам¹. Он уже более 20 лет используется в нашей стране и стал надежным инструментом лечения боли при самых разных заболеваниях [31].

Достоинства того или иного препарата определяются его биохимической природой. Мелоксикам относится к семейству оксикамов и отличается преимущественной селективностью при блокаде циклооксигеназы (ЦОГ) 2 – фермента, на который направлено действие всех НПВП. Отношение ЦОГ1/ЦОГ2-ингибирующих концентраций для мелоксикама составляет примерно 6. При этом связь с ЦОГ2 благодаря дополнительным гидрофобным связям и формированию особой пространственной конформации, очень прочная. Этим объясняется большая длительность действия мелоксикама. Важная особенность препарата – способность влиять на конечный этап образования центрального медиатора болевой и воспалительной реакции, простагландина (ПГ) E₂, которая достигается благодаря его воздействию на микросомальную ПГЕ₂ синтазу 1 [32].

Мелоксикам широко и с успехом применяется при лечении ревматических заболеваний – ревматоидного артрита (РА), спондилоартритов, неспецифической боли в спине (НБС) и ОА [31].

При ОА мелоксикам – не только хороший анальгетик, но и средство, позволяющее контролировать течение заболевания (препятствуя развитию рецидивов) и даже оказывать определенное структурно-модифицирующее действие. Длительная эффективность мелоксикама при ОА продемонстрирована в работе D. Yocum и соавт. [33], которые в течение 12 нед применяли этот препарат у 774 больных. Контролем служили плацебо и диклофенак 100 мг/сут. Через 2 нед после начала терапии мелоксикамом в дозе 15 мг/сут боль снизилась на 27%, в дозе 7,5 мг/сут – на 25%. В то же время эффект диклофенака составил 30%, плацебо – 12%. Важно, что прием мелоксикама позволил контролировать боль на протяжении 3 мес: через 12 нед снижение боли

¹Мовалис®.

О Б З О Р Ы

сохранялось на уровне 30 и 28% (в группах контроля – на уровне 30 и 13% соответственно; рис. 1).

Интересный опыт длительного применения мелоксикама при ОА представлен Е.С. Цветковой и соавт. [34]: 80 больных с ОА коленного сустава в течение 12 мес получали мелоксикам 15 мг/сут, парацетамол 3 г/сут, глюкозамин сульфат (ГС) и хондроитин сульфат (ХС). В конце наблюдения установлено, что мелоксикам лучше всего позволял контролировать симптомы болезни – число ответивших на терапию по критериям OMERACT–OARSI (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International) составило 100%, а при использовании ГС и ХС – по 90%, парацетамола – 75%. Но главное, что при оценке динамики ширины суставного хряща показано такое же замедление прогрессирования этого показателя в группе мелоксикама, как и в группах «хондропротекторов». При этом в группе парацетамола отчетливо наблюдалось нарастание проявлений ОА (рис. 2).

Обсуждая преимущества мелоксикама при ОА нельзя не коснуться его возможного благоприятного влияния на течение СД 2-го типа. В нескольких экспериментальных работах показано, что мелоксикам способен усиливать действие противодиабетических средств и снижать частоту осложнений, связанных с диабетической микроангиопатией и нефропатией [35–37]. Хотя клинических исследований в этом направлении пока недостаточно, экспериментальные данные свидетельствуют о целесообразности применения мелоксикама при метаболическом фенотипе ОА.

Активно обсуждается влияние НПВП на состояние суставного хряща. В известной работе L. Vlot и соавт. [38] изучалось действие диклофенака, мелоксикама и ацеклофенака на синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты в образцах человеческого хряща. Согласно полученным данным, диклофенак не обладал значимым влиянием на метаболизм хряща, в то время как мелоксикам значительно повышал синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, т. е. оказывал «хондропозитивное» действие. Отсутствие негативного влияния мелоксикама на хрящ особенно отчетливо проявляется при сравнении с индометацином, который характеризуется доказанным «хондронегативным» эффектом, снижая синтез протеогликанов и ускоряя разрушение суставного хряща [39].

Одним из главных преимуществ мелоксикама, определивших его популярность у российских врачей и их зарубежных коллег, без сомнения, является хорошая переносимость со стороны ЖКТ. Доказательством этого стала серия РКИ, в том числе такие масштабные международные проекты, как MELLISA и SELECT (сравнение мелоксикама с диклофенаком и пироксикамом). Их результаты были суммированы Р. Schoenfeld и соавт. [40] в метаанализе 12 РКИ длительностью от 1 до 24 нед, в которых мелоксикам сравнивался с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном у больных ОА, РА и НБС. Использование мелоксикама приводило к достоверно меньшему числу гастроинтестинальных нарушений: ОШ для всех ЖКТ-осложнений составило 0,64 (95% ДИ 0,59–0,69), развития диспепсии – 0,73 (95% ДИ 0,64–0,84), симптоматических язв, ЖКТ-кровотечений и перфораций – 0,52 (95% ДИ 0,28–0,96), а риска отмен терапии из-за ЖКТ-осложнений – 0,59 (95% ДИ 0,52–0,67). G. Singh и соавт. [41] позже выполнили метаанализ еще большего числа РКИ (суммарно 28, n=24 196), посвященных безопасности мелоксикама.

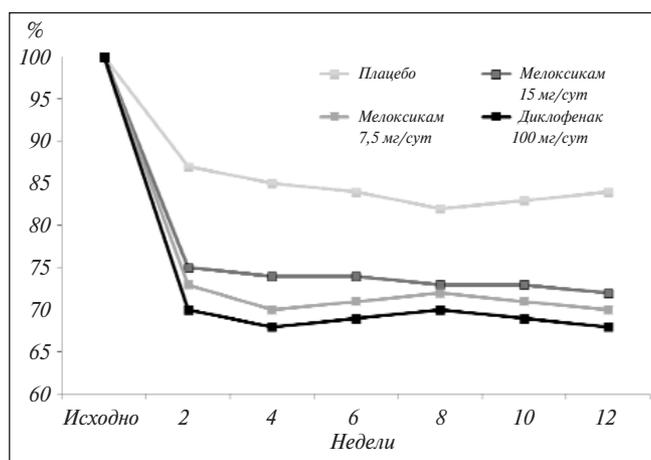


Рис. 1. Снижение интенсивности боли в суставах при длительном использовании мелоксикама, диклофенака и плацебо при ОА (n=774), адаптировано из [23]

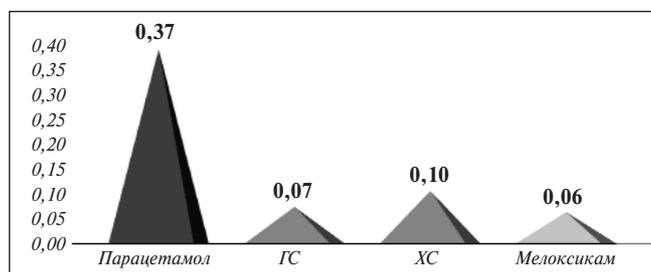


Рис. 2. Сужение суставной щели коленного сустава (в мм) на фоне 12 мес приема парацетамола, ГС, ХС и мелоксикама. Адаптировано из [24]

ма. Полученные результаты также демонстрируют более низкий риск ЖКТ-осложнений для этого препарата в дозе 7,5 мг по сравнению с традиционными НПВП. 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%.

Наиболее безопасными для ЖКТ считаются селективные ЦОГ2-ингибиторы (коксибы). Однако прямых сравнений мелоксикама и коксибов не проводилось. Тем не менее сопоставить частоту ЖКТ-осложнений при использовании коксибов и умеренно селективных НПВП можно с помощью такого типа статистического исследования, как сетевой метаанализ. Имеется множество РКИ, которые имели одинаковый дизайн и единые конечные точки, что дает богатый материал для анализа. Недавно такую работу провели М. Yang и соавт. [42], сопоставив данные 36 РКИ (n=112 351), в которых определялась частота патологии ЖКТ у больных, принимавших коксибы, а также умеренно селективные НПВП – мелоксикам, набуметон и этодолак. Всего было выявлено 145 случаев серьезных ЖКТ-осложнений. Согласно полученным данным, по всем параметрам действия на ЖКТ изучаемые препараты статистически значимо не различались. При этом ОШ развития осложненных язв для умеренно селективных НПВП составило 1,38 (95% ДИ 0,47–3,27), эндоскопических язв (включая бессимптомные) – 1,18 (95% ДИ 0,09–3,92), общее число ЖКТ-осложнений – 1,04 (95% ДИ 0,87–1,25), прерывания лечения вследствие ЖКТ-осложнений – 1,02 (95% ДИ 0,57–1,74).

О Б З О Р Ы

Ценные данные для сравнения уровня безопасности мелоксикама и коксибов предоставляет система РЕМ (prescription-event monitoring) фармакологического надзора Великобритании. Здесь хранится информация о НР, зафиксированных в первые годы использования этих препаратов (1996–2000 гг.). За это время в Великобритании было зафиксировано 1357 ЖКТ-осложнений у лиц, принимавших мелоксикам, 1127 – рофекоксиб и 1054 – целекоксиб. Общая частота НР со стороны пищеварительной системы не различалась при использовании мелоксикама и рофекоксиба – 7,2 и 7,4% и оказалась несколько ниже при приеме целекоксиба – 6,0%. Аналогичные показатели получены при оценке ЖКТ-кровотечений и перфораций: 0,4; 0,4 и 0,2% соответственно. Очевидно, что мелоксикам не уступал по ЖКТ-безопасности высокоселективному ЦОГ2 ингибитору рофекоксибу и лишь несколько отличался от целекоксиба [43, 44].

Пристальное внимание уделяется такому важному аспекту безопасности НПВП (особенно при ОА), как сердечно-сосудистые осложнения. Метаанализы популяционных исследований ставят этот препарат на весьма удачную среднюю позицию между напроксеном (препаратом с наименьшим риском) и диклофенаком и эторикоксибом, характеризующимися наиболее выраженной кардиотоксичностью. Так, в метаанализе С. Vargas-Lozano и соавт. [45] отмечено умеренное повышение риска развития инфаркта миокарда (относительный риск, ОР 1,25) при приеме мелоксикама. Согласно этим данным, мелоксикам уступал напроксену, однако находился на одном уровне с целекоксибом и ибупрофеном и был заметно безопаснее диклофенака (ОР 1,38) и эторикоксиба (ОР 1,97, т. е. повышение риска почти на 100%).

Относительно низкая частота суммарных осложнений со стороны ССС и почек для мелоксикама показана W. Asghar и F. Jamali [46]. Авторы выполнили метаанализ 19 исследований (3 РКИ, 4 когортных и 12 типа «случай-контроль»), в которых оценивалась частота инфаркта миокарда, инсульта и тромбозов легочной артерии, а также ренальных НР у больных, лечившихся мелоксикамом и 7 другими НПВП – рофекоксибом, целекоксибом, ибупрофеном, напроксеном, диклофенаком, индометацином и этодолаком (n=131 755). По данным анализа, суммарный риск сердечнососудистых и почечных НР (ОШ) составил для мелоксикама 1,14 (95% ДИ 1,04–1,25), что меньше по сравнению с целекоксибом – 1,27 (95% ДИ 1,14–1,41) и особенно диклофенаком – 1,47 (95% ДИ 1,4–1,53). Важно, что результаты исследования не выявили различий в частоте НР для мелоксикама в дозе 7,5 и 15 мг/сут. В то же время для диклофенака отчетливо продемонстрирована зависимость риска осложнений от суточной дозы.

В нашей стране накоплен огромный опыт применения оригинального мелоксикама. С 1996 г. в России выполнено 29 собственных исследований этого препарата при ОА, РА, анкилозирующем спондилите, НБС и боли в области плеча, кокцигодинии, продолжительностью от

7 дней до 12 мес. Мелоксикам применялся в практике ревматологов, хирургов, гинекологов и урологов. В эти исследования было включено 3388 больных, получавших мелоксикам, контроль составили 348 пациентов, использовавших другие НПВП и другие анальгетики. Более 75% пациентов, леченных мелоксикамом, оценили результаты его применения как «хорошие» или «отличные». При терапии мелоксикамом отмечалось достоверно меньше НР и эпизодов прерывания лечения, связанных с лекарственными осложнениями, чем при использовании других НПВП [31].

Для реальной практики большое значение имеет соответствие эффектов оригинального и генерических препаратов. Мелоксикам по характеристикам растворимости и способности всасываться при пероральном приеме относится к классу 2 BCS (Biopharmaceutical Classification System, биофармацевтическая система классификации), поэтому его биодоступность в значительной степени зависит от характеристик конкретного препарата. Соответственно, согласно рекомендациям Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, EMEA) и Всемирной организации здравоохранения, для оценки биоэквивалентности генериков требуется проведение специальных испытаний. При сравнении профиля растворения 9 коммерческих препаратов мелоксикама было показано, что они все обладали различными фармакологическими свойствами, которые могут изменять ожидаемый клинический эффект [47]. Кроме того, мелоксикам чувствителен к сопутствующим химическим соединениям, которые входят в состав готового препарата. L.F.A. Romani и соавт. [48] провели кристаллографический анализ трехмерной структуры двух различных препаратов мелоксикама. Метод рентгеновской дифракции показал их значимые различия, которые могут влиять на биологические свойства и клинический эффект. Эти работы подтверждают хорошо известный клиницистам факт: оригинальный и генерический мелоксикам – это не одинаковые лекарства, при их использовании могут наблюдаться существенные вариации и эффективности, и переносимости.

В заключение необходимо отметить, что выбор НПВП для лечения ОА основывается на тщательном анализе индивидуальных особенностей пациента, клинического фенотипа и характера течения заболевания, оценке факторов риска возможных НР, прежде всего мультиморбидной патологии. Мелоксикам – представитель группы оксикамов, который оказывает длительное действие, гармонично ингибирует ЦОГ1 и 2, а также влияет на микросомальную ПГЕ2 синтазу 1. Это формирует ряд его дополнительных благоприятных эффектов и высокий профиль безопасности, что особенно важно для пациентов с ОА, имеющих различные коморбидные заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
2. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S22-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009. Epub 2015 Dec 2.
3. Bastick AN, Belo JN, Runhaar J, Bierma-Zeinstra SM. What Are the

О Б З О Р Ы

- Prognostic Factors for Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015 Sep;473(9):2969-89. doi: 10.1007/s11999-015-4349-z. Epub 2015 May 21.
4. De Rooij M, van der Leeden M, Heymans MW, et al. Prognosis of Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Apr;68(4):481-92. doi: 10.1002/acr.22693.
5. Driban JB, Price LL, Eaton CB, et al. Individuals with incident accelerated knee osteoarthritis have greater pain than those with common knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. 2016 Jun;35(6):1565-71. doi: 10.1007/s10067-015-3128-2. Epub 2015 Nov 27.
6. Paladini A, Fusco M, Coaccioli S, et al. Chronic Pain in the Elderly: The Case for New Therapeutic Strategies. *Pain Physician*. 2015 Sep-Oct;18(5):E863-76.
7. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One*. 2014 Mar 7;9(3):e91286. doi: 10.1371/journal.pone.0091286. eCollection 2014.
8. Veronese N, Cereda E, Maggi S, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):160-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002. Epub 2016 Apr 13.
9. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Osteoarthritis Increases the Risk of Cardiovascular Disease: Data from the Osteoarthritis Initiative. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(3):371-376. doi: 10.1007/s12603-017-0941-0.
10. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. Epub 2016 Mar 18.
11. Bjordal J, Klovning A, Ljunggren A, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):125-38. Epub 2006 May 8.
12. Milder T, Lipworth W, Williams K, et al. «It looks after me»: How older patients make decisions about analgesics for osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Sep;63(9):1280-6. doi: 10.1002/acr.20514.
13. Peloso PM, Moore RA, Chen WJ, et al. Osteoarthritis patients with pain improvement are highly likely to also have improved quality of life and functioning. A post hoc analysis of a clinical trial. *Scand J Pain*. 2016 Oct;13:175-181. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.07.002. Epub 2016 Aug 10.
14. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(S1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(S1):1-29. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2018-1-29
15. Трифонова ЕП, Зонова ЕВ, Сазонова ОВ. Клинико-иммунологические особенности больных остеоартритом в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа. Сибирский медицинский журнал. 2017; (1):5-12. [Trifonova EP, Zonova EV, Sazonova OV. Clinical and immunological features of patients with osteoarthritis in combination with obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2017;(1):5-12. (In Russ.)].
16. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Review: Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):9-21. doi: 10.1002/art.39842.
17. Zhang YM, Wang J, Liu XG. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug;96(32):e7584. doi: 10.1097/MD.0000000000007584.
18. Mendy A, Park J, Vieira ER. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018 Aug 29. doi: 10.1093/ije/dy187. [Epub ahead of print]
19. Kim SH, Yun JM, Chang CB, et al. Prevalence of upper gastrointestinal bleeding risk factors among the general population and osteoarthritis patients. *World J Gastroenterol*. 2016 Dec 28;22(48):10643-10652. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10643.
20. Vanderstraeten G, Lejeune TM, Piessevaux H, et al. Gastrointestinal risk assessment in patients requiring non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: The GIRANO study. *J Rehabil Med*. 2016 Oct 5;48(8):705-710. doi: 10.2340/16501977-2119.
21. Srinivasan A, De Cruz P. Review article: a practical approach to the clinical management of NSAID enteropathy. *Scand J Gastroenterol*. 2017 Sep;52(9):941-947. doi: 10.1080/00365521.2017.1335769. Epub 2017 Jun 6.
22. Küttner Magalhaes R, Ferreira JM, Pedroto I. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced colopathy with diaphragm-like strictures. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014 Mar;23(1):9.
23. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;3(4):231-241. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2. Epub 2018 Feb 21.
24. Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011 Oct;141(4):1314-22. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.075. Epub 2011 Jul 13.
25. Emmanuel A, Mattace-Raso F, Neri MC, et al. Constipation in older people: A consensus statement. *Int J Clin Pract*. 2017 Jan;71(1). doi: 10.1111/ijcp.12920. Epub 2016 Dec 9.
26. Day HD, Eckstrom E, Sullivan GM. Update in geriatric medicine. *J Gen Intern Med*. 2009 Mar;24(3):421-6. doi: 10.1007/s11606-009-0909-9. Epub 2009 Jan 29.
27. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):408-14.
28. Lembcke B. Diagnosis, Differential Diagnoses, and Classification of Diverticular Disease. *Viszeralmedizin*. 2015 Apr;31(2):95-102. doi: 10.1159/000380833. Epub 2015 Apr 29.
29. Драгунов ДО, Соколова АВ, Латышев ТВ, Арутюнов ГП. Распространенность хронической болезни почек у коморбидных пациентов. Клиническая нефрология. 2016;(3-4):49-52. [Dragunov DO, Sokolova AV, Latyshev TV, Arutyunov GP. Prevalence of chronic kidney disease in comorbid patients. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2016;(3-4):49-52. (In Russ.)].
30. Hsu CC, Wang H, Hsu YH, et al. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension: Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):524-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA.114.05105. Epub 2015 Jul 13.
31. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Мелоксикам в России: 20 лет вместе. Терапевтический архив. 2016;(12):149-58. [Karateev AE, Nasonov EL. Meloxicam in Russia: 20 years together. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;(12):149-58. (In Russ.)].
32. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. 2014 Dec;66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
33. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 23;160(19):2947-54.
34. Цветкова ЕС, Иониченко НГ, Карусинов ПС и др. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2007; 45(1):69-74. [Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Karusinov PS, et al. Clinical and instrumental assessment of the impact of pharmacotherapy

О Б З О Р Ы

- on the course of osteoarthritis of the knee. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(1):69-74. (In Russ.)].
35. Jousen AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF- α suppression. *FASEB J*. 2002 Mar;16(3):438-40. Epub 2002 Jan 30.
36. Li H, Luo Y, Xu Y, et al. Meloxicam Improves Cognitive Impairment of Diabetic Rats through COX2-PGE2-EPs-cAMP/pPKA Pathway. *Mol Pharm*. 2018 Sep 4;15(9):4121-4131. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00532. Epub 2018 Aug 23.
37. Katary MM, Pye C, Elmarakby AA. Meloxicam fails to augment the reno-protective effects of soluble epoxide hydrolase inhibition in streptozotocin-induced diabetic rats via increased 20-HETE levels. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2017 Sep;132:3-11. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2016.08.004. Epub 2016 Sep 3.
38. Blot L, Marcellis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol*. 2000 Dec;131(7):1413-21.
39. Rainsford KD, Ying C, Smith FC. Effects of meloxicam, compared with other NSAIDs, on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandin E2, and production of interleukins 1, 6 and 8, in human and porcine explants in organ culture. *J Pharm Pharmacol*. 1997 Oct;49(10):991-8.
40. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999 Dec 13;107(6A):48S-54S.
41. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004 Jul 15;117(2):100-6.
42. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592.
43. Layton D, Heeley E, Hughes K, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 May;42(5):622-31.
44. Layton D, Hughes K, Harris S, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1332-41. Epub 2003 Jun 16.
45. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Jun;22(6):559-70.
46. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
47. Simionato LD, Petrone L, Baldut M, et al. Comparison between the dissolution profiles of nine meloxicam tablet brands commercially available in Buenos Aires, Argentina. *Saudi Pharm J*. 2018 May;26(4):578-584. doi: 10.1016/j.jsps.2018.01.015. Epub 2018 Feb 9.
48. Romani LFA, Yoshida MI, Gomes ECL, et al. Physicochemical characterization, the Hirshfeld surface, and biological evaluation of two meloxicam compounding pharmacy samples. *J Pharm Anal*. 2018 Apr;8(2):103-108. doi: 10.1016/j.jpha.2017.12.006. Epub 2017 Dec 19.

Поступила 1.11.2018

Исследование поддержано ООО «Берингер Ингельхайм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.