

# ЦЕЛЕКОКСИБ, ЭТОРИКОКСИБ, МЕЛОКСИКАМ И НИМЕСУЛИД: ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ

А.Е. Каратеев,

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой РАМН, г. Москва

**Л**ечение ревматических заболеваний (РЗ) основывается на патогенетическом подходе [1]. Однако патогенетическая терапия не всегда приводит к полному, а главное, быстрому облегчению страданий всех больных. Кроме того, добиться терапевтического успеха можно только тогда, когда активное лечение назначается в период дебюта болезни. К сожалению, в реальной клинической практике большинство пациентов с хроническими РЗ болеют в течение длительного времени, зачастую инвалидизированы, у многих из них имеются стойкая деформация суставов и выраженные функциональные нарушения. В этих случаях ревматолог вынужден прибегать к симптоматической терапии – использовать лекарственные средства, хоть и не влияющие на развитие болезни, но способные устранять ее наиболее неприятные клинические проявления.

С этой целью в ревматологической практике наиболее широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), позволяющие эффективно купировать боль – самое тяжелое проявление патологии опорно-двигательной системы [2, 3].

Значение НПВП для современной ревматологии убедительно показывает исследование немецких ученых, результаты которого были опубликованы в октябре 2010 г. Так, Ziegler et al. провели анализ динамики тяжести и исходов ревматоидного артрита (РА) на протяжении 10 лет (1997-2007), используя национальную базу данных, которая содержит информацию о 38 723 больных данным заболеванием. Внедрение новых методов лечения, прежде всего генно-инженерных биологических препаратов, и комбинированное использование базисных противовоспалительных средств позволило достичь впечатляющих успехов. Было выявлено, что число больных с высоким уровнем активности РА по шкале активности заболевания (DAS28 > 5,1) снизилось с 35,9% в 1997 г. до 10% в 2007; гораздо больше стало пациентов с низкой активностью процесса (DAS28 < 3,2) – 22,5 и 49,1%, а также с ремиссией (DAS28 < 2,6) – 13,7 и 27,3% соответственно. В то же время уровень боли, оцениваемой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), фактически не изменился. Так, если в 1997 г. средняя оценка боли составляла 4,7 балла, то в 2007 г. – 4,5 балла; выраженная боль (7-10 баллов) отмечалась у 27,6 и 23,2% пациентов соответственно. Совершенно очевидно, что не изменилась и потребность в симптоматических средствах – если в 1997 г. НПВП получали 47,3% больных, то в 2007 г. лишь немногим меньше – 44,7%, однако при этом возросло число потребителей анальгетиков иных классов – с 7,5 до 11,4% [4].

Спектр НПВП, представленных на российском рынке, весьма широк. Насчитывается 15 различных наименований: ацеклофенак, диклофенак, ибупрофен, кеторолак, лорноксикам, мелоксикам, метамизол, напроксен, нимесулид, пироксикам, теноксикам, фенилбутазон, флупирофен, целекоксиб и эторикоксиб. В данной связи вполне закономерен вопрос о рациональном выборе препарата для конкретной клинической ситуации, который, несомненно, должен основываться на объективном сравнении достоинств и недостатков различных представителей этой лекарственной группы.

Следует отметить, что заключение о преимуществах того или иного препарата не следует обосновывать мнением экспертов или локальным клиническим опытом. Оно должно базироваться на четко доказанных положениях по сравнительной эффективности и безопасности, и основным источником достоверной информации, безусловно, являются хорошо организованные многоцентровые рандомизированные клинические испытания (РКИ). Кроме того, важнейшие данные по безопасности лекарственного средства в реальной клинической практике предоставляют исследования эпидемиологов. Популяционные исследования имеют особую ценность, поскольку РКИ в силу своей «искусственности» (в частности, исключения больных с серьезными факторами риска) не всегда позволяют оценить вероятность развития ряда опасных, но относительно редких осложнений [3].

В настоящей работе приводится анализ достоинств и недостатков четырех препаратов, которые российским научным сообществом принято относить к селективным ингибиторам ЦОГ-2 (с-НПВП): мелоксикама, нимесулида, целекоксиба и эторикоксиба.

Важно подчеркнуть, что крупных и хорошо организованных исследований, в которых проводилось прямое («head-to-head») сравнение эффективности вышеперечисленных препаратов, немного. Так, имеются два РКИ, в которых сравнивалось терапевтическое действие 200 мг/сут целекоксиба, 30 мг/сут эторикоксиба и плацебо у 1200 больных остеоартрозом (ОА). По всем параметрам оценки, а именно выраженности боли, оценке самочувствия и др., достоверной разницы между двумя коксибами выявлено не было.

Одним из наиболее показательных критериев эффективности препарата является количество больных, которые прерывают лечение из-за его неэффективности. Оценке этого показателя был посвящен специальный анализ, проведенный Moore et al. В частности, число отмен при таком заболевании, как ОА, было оценено для

200/400 мг целекоксиба, 30/60 мг эторикоксиба, 2400 мг ибупрофена, 1000 мг напроксена и плацебо. Напроксен продемонстрировал наибольшую эффективность – терапию препаратом прервали лишь 4% больных, целекоксиб фактически не отличался от эторикоксиба – 8 по сравнению с 8-6%, лишь ибупрофен оказался явно хуже – 13% отмен. Однако все НПВП превосходили плацебо, на фоне приема которого прервали лечение 19% больных [6].

В ходе метаанализа было проведено сравнение эффективности и безопасности семи различных НПВП по данным 19 РКИ продолжительностью от 2 до 8 недель, выполненных в Китае (суммарно 4657 больных ОА и РА). Согласно полученным результатам, нимесулид показал несколько лучший терапевтический эффект, чем мелоксикам, – он был оценен как «эффективный» у 79,8% пациентов (75,7-84%). Мелоксикам ассоциировался со значительным улучшением в 68,4% (59,2-79,6%) случаев. Для примера, среди пациентов, получавших диклофенак, терапия оказалась эффективной у 77,1% (69,2-85%) [7].

В качестве аксиомы следует считать тот факт, что в эквивалентных дозах и при достаточном времени наблюдения (хотя бы несколько дней) все НПВП, как селективные, так и неселективные, демонстрируют одинаковую эффективность. Конечно, в ряде работ между препаратами фиксировались определенные различия. Так, в знаменитом исследовании CLASS, в ходе которого около 8 тыс. больных РА и ОА в течение шести месяцев принимали 800 мг целекоксиба, 150 мг диклофенака или 2400 мг ибупрофена, было показано достоверное (хотя и небольшое) преимущество с-НПВП. На фоне приема целекоксиба терапию отменили из-за неэффективности у 12,8%, препаратов сравнения – у 14,8% больных ( $p < 0,05$ ) [8]. В то же время в не менее крупном, но кратковременном исследовании MELISSA (4 недели,  $n = 9323$ ), в котором сравнивали мелоксикам в дозе 7,5 мг и диклофенак по 100 мг/сут, первый препарат оказался менее действенным – лечение прервали в связи с неудовлетворенностью 1,7 и 1% участников соответственно [9].

Тем не менее, эти примеры не изменяют общую тенденцию. Несмотря на то что прямых сравнений мелоксикама, нимесулида и коксибов не проводилось (за исключением ряда небольших локальных работ), нет оснований считать, что данные лекарственные средства существенно отличаются по своему терапевтическому действию. Так, основным различием между этими препаратами является, безусловно, частота класс-специфических осложнений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы, поскольку именно риск развития данных побочных эффектов является основным фактором, ограничивающим применение НПВП. По этой причине частота осложнений – важнейший критерий, отражающий достоинство тех или иных представителей селективных ингибиторов ЦОГ-2, ведь вся эта лекарственная группа создавалась как более безопасная альтернатива традиционным НПВП.

### ЖКТ-безопасность целекоксиба

Целекоксиб – единственный препарат из группы НПВП, прошедший многоплановую проверку по всем возможным параметрам безопасности. Исследователи из различных

стран придирчиво и скрупулезно оценивают влияние целекоксиба на ЖКТ, сердечно-сосудистую систему, почки, печень, кожу, органы дыхания и др., поэтому доказательная база для определения степени риска при использовании целекоксиба является наиболее репрезентативной.

Достоверное снижение риска развития опасных осложнений со стороны ЖКТ подтверждено данными масштабных РКИ, таких как CLASS и SUCCESS-1 [8, 10]. Об этом свидетельствуют результаты метаанализа Мооге, основанного на данных 31 РКИ целекоксиба и РКИ неселективных НПВП (н-НПВП), которые были проведены до 2005 г. и включали 39 605 больных РА и ОА. В этих исследованиях в целом отмечалось 184 эпизода клинически выраженных язв и кровотечений. Было показано, что опасные осложнения со стороны ЖКТ на фоне приема целекоксиба возникали более чем в два раза реже, чем в контрольной группе – в 0,4 и 0,9% случаев соответственно [11].

В 1999 г. были опубликованы данные двух масштабных РКИ, в которых оценивалось появление язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) на фоне приема 400 мг/сут целекоксиба, 1000 мг/сут напроксена и 150 мг/сут диклофенака. Результаты оценивались в ходе эндоскопического обследования, которое проходили все включенные в исследование пациенты с РА ( $n = 659$  и  $n = 400$ ). За период наблюдения, составивший 3 и 6 месяцев, язвы были выявлены в 4 и 25% ( $p = 0,001$ ) и в 4 и 15% ( $p = 0,001$ ) случаев соответственно [12,13].

Следует отметить, что в последние годы подход к оценке патологии ЖКТ, возникающей на фоне приема НПВП, коренным образом изменился. Если раньше областью основного внимания было развитие так называемой НПВП-гастропатии, характеризующейся повреждением верхних отделов ЖКТ, то сейчас исследователи в качестве параметра безопасности рассматривают состояние всей пищеварительной трубки. Этот подход вполне логичен, ведь НПВП могут вызывать осложнения не только со стороны желудка и начальных отделов ДПК, но также тонкой и толстой кишки. Причем нередко данная патология проявляется малозаметной кровопотерей, источником которой могут быть трудно диагностируемые изменения слизистой тощей кишки, приводящие к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА).

Примером современного комплексного подхода к оценке осложнений со стороны ЖКТ, вызываемых НПВП, является работа Singh et al. Она представляет собой метаанализ 52 РКИ ( $n = 51\,048$ ), в которых целекоксиб сравнивался с плацебо и н-НПВП – преимущественно диклофенаком, ибупрофеном и напроксеном. Согласно полученным результатам, частота осложнений со стороны ЖКТ, включающая кровотечения и перфорации верхних и нижних отделов ЖКТ, язвы желудка и ДПК, а также ЖДА, на фоне приема целекоксиба составила 1,8%. Это было несколько (недостоверно) выше, чем в группе плацебо – 1,2%, но намного ниже, чем при использовании «традиционных» препаратов – 5,3% ( $p < 0,0001$ ) [14].

В 2010 г. были опубликованы данные РКИ CONDOR, которое, несомненно, является одним из наиболее ярких и ожидаемых научных событий последних лет. Эта масштабная работа объективно доказала преимущество целекоксиба над н-НПВП и позволила дать

четкий ответ на вопрос, давно волновавший практикующих врачей и организаторов медицины: что безопаснее в плане развития осложнений со стороны ЖКТ – с-НПВП или «традиционные» препараты в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Причем данные сведения были получены именно с точки зрения современного комплексного подхода к оценке состояния пищеварительного тракта. В ходе этого исследования 4481 больной РА или ОА, обладающий факторами риска НПВП-гастропатии (язвенный анамнез или возраст старше 60 лет), но при этом не инфицированный *H. pylori*, в течение шести месяцев принимал 400 мг/сут цефексоксиба или 150 мг/сут диклофенака + 20 мг омепразола. Согласно полученным данным, сочетание «традиционного» НПВП и ИПП отчетливо уступало по своей безопасности с-НПВП. Так, число серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании комбинации оказалось достоверно выше: язвы желудка/ДПК возникли у 20 и 5 больных, ЖДА – у 77 и 15, а отмена лечения из-за осложнений со стороны ЖКТ потребовалась в 8 и 6% случаев соответственно ( $p < 0,001$ ) [15].

Серьезным, хотя и не столь важным в сравнении с CONDOR доказательством относительной безопасности цефексоксиба в отношении патологии тонкой кишки стало исследование Goldstein et al. Эта работа основана на применении методики капсульной эндоскопии. В ходе исследования 356 добровольцев, прошедших капсульную эндоскопию и у которых не было выявлено какой-либо патологии тонкой кишки, в течение двух недель получали 400 мг цефексоксиба, 1000 мг напроксена + 20 мг омепразола или плацебо. Было обнаружено, что изменения со стороны верхних отделов ЖКТ отмечались с одинаковой частотой. Однако в отношении патологии тонкой кишки ситуация была другой. На фоне приема цефексоксиба число больных с выявленным повреждением слизистой тонкой кишки было достоверно меньше в сравнении с получавшими напроксен – 16 и 55% ( $p < 0,001$ ) соответственно, хотя и больше в сравнении с плацебо (7%) [16].

### ЖКТ-безопасность эторикоксиба

Эторикоксиб, так же как и цефексоксиб, был создан для решения проблемы негативного влияния НПВП на ЖКТ. На сегодняшний день эторикоксиб – самый селективный ингибитор ЦОГ-2. Безопасность в отношении ЖКТ (вернее, достоверно меньшая опасность развития осложнений в сравнении с н-НПВП) является его основным достоинством, подтвержденным серией масштабных, организованных с соблюдением всех требований доказательной медицины исследований. Однако здесь имеются некоторые спорные вопросы, на которых необходимо остановиться более подробно.

Метаанализ данных РКИ, завершенных к 2003 г. ( $n = 5441$ ), в ходе которых сравнивалась безопасность эторикоксиба и ряда н-НПВП у больных РЗ, продемонстрировал существенно меньшую частоту опасных осложнений со стороны ЖКТ при использовании этого препарата. Общая частота кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв на фоне приема эторикоксиба в дозе 60-120 мг составила 1,24%, тогда как при

применении препаратов сравнения (диклофенак, напроксен, ибупрофен) – 2,48% ( $p < 0,001$ ) [17].

Четким подтверждением большей безопасности эторикоксиба в отношении развития НПВП-гастропатии стали два крупных 12-недельных РКИ ( $n = 742$  и  $n = 680$ ), в которых оценивалась частота развития эндоскопических язв у пациентов с РА и ОА, принимавших 120 мг эторикоксиба, 2400 мг ибупрофена, 1000 мг напроксена или плацебо. Суммарная частота язв желудка и ДПК на фоне приема эторикоксиба составила 8,1 и 7,4%, что оказалось более чем в два раза меньше по сравнению с н-НПВП – 17 и 25,3% ( $p < 0,001$ ), хотя и выше в сравнении с плацебо (1,9 и 1,4%). Следует отметить, что прием эторикоксиба не увеличивал выделение крови с калом, в то время как на фоне ибупрофена кровопотеря возрастала более чем в три раза (3,26,  $p < 0,001$ ) [18].

Достоинства эторикоксиба были также проверены в ходе исследовательской программы MEDAL – наиболее крупного и длительного испытания НПВП в мировой практике. Так, в него был включен 34 701 пациент с ОА и РА, в среднем в течение 1,5 лет непрерывно принимавший эторикоксиб в дозе 60 или 90 мг либо диклофенак по 150 мг/сут. Дизайн MEDAL моделировал реальную клиническую практику и допускал использование гастропротекторов у лиц с серьезными факторами риска НПВП-гастропатии, а также аспирина в низкой дозе при наличии кардиоваскулярных факторов риска [19].

Полученные результаты подтвердили лучшую переносимость эторикоксиба. Общая частота осложнений со стороны ЖКТ при использовании этого препарата оказалась существенно ниже в сравнении с диклофенаком – 1,0 и 1,4% соответственно ( $p < 0,001$ ). Число отмен терапии из-за осложнений со стороны ЖКТ также было значительно меньше при приеме эторикоксиба и достигало (в зависимости от дозы и диагноза) 8,6%, тогда как в контрольной группе – до 11,2% ( $p < 0,001$ ) [20].

В то же время число эпизодов ЖКТ-кровотечений и перфораций на фоне приема эторикоксиба и диклофенака было практически одинаковым – 0,3 и 0,32 на 100 пациенто-лет соответственно. Этот факт вызывает некоторое недоумение, ведь именно снижение риска опасных осложнений со стороны ЖКТ считается основным достоинством эторикоксиба по сравнению с «традиционными» НПВП. Однако этому имеется вполне рациональное объяснение: существенная доля больных принимала низкие дозы аспирина, который, как известно, значительно повышает опасность развития осложнений со стороны ЖКТ при использовании с-НПВП. К тому же немалое количество больных получало ИПП, которые «защищали» пациентов с факторами риска НПВП-гастропатии и принимавших диклофенак [20].

Сложнее объяснить то, что частота осложнений со стороны нижних отделов ЖКТ также фактически не различалась при приеме эторикоксиба и диклофенака. Их общее количество составило 0,32 и 0,38 на 100 пациенто-лет, причем наиболее частыми были кишечные кровотечения – 0,19 и 0,23 эпизода соответственно. В данном случае уже невозможно говорить о роли ИПП, ведь гастропротекторы защищают только верхние отделы ЖКТ [21].

## ЖКТ-безопасность мелоксикама и нимесулида

В РФ мелоксикам и нимесулид принято причислять к селективным НПВП. Несмотря на то что с этим согласны далеко не все эксперты, едва ли имеет смысл вступать в терминологическую дискуссию, тем более что для клинической практики важно не наименование препарата в соответствии с той или иной классификацией, а реальный уровень его безопасности.

ЖКТ-безопасность мелоксикама прошла серьезную проверку. Не вызывает сомнения, что этот препарат лучше переносится, чем н-НПВП, однако при применении именно в дозе 7,5 мг/сут. Такое заключение можно сделать на основании данных двух масштабных четырехнедельных РКИ MELISSA и SELECT (суммарно почти 18 тыс. больных) [9, 22]. Так, в исследовании MELISSA (n = 9323) прием мелоксикама в дозе 7,5 мг достоверно реже по сравнению с диклофенаком по 100 мг вызывал нежелательные эффекты со стороны ЖКТ – 13,3 и 18,7%, в том числе требовавшие прекращения терапии – 3,0 и 6,1% (p < 0,001) соответственно. При этом серьезные осложнения со стороны ЖКТ на фоне приема мелоксикама отмечались достоверно реже – в 5 и 7 случаях соответственно. SELECT (n = 8656) имело аналогичный дизайн, однако в качестве сравнения использовался пироксикам в дозе 20 мг. Это исследование показало достоверное преимущество мелоксикама в отношении риска развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ, 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 имели место у пациентов, получавших препарат сравнения, – 10,3 и 3,8% по сравнению с 15,4 и 5,3% соответственно (p < 0,001).

Однако в ходе длительных исследований, посвященных изучению безопасности более высоких доз мелоксикама (15 и 22,5 мг/сут), не было выявлено существенных различий в частоте опасных осложнений со стороны ЖКТ между данным препаратом и диклофенаком [23, 24]. Это четко показывают результаты метаанализа 28 РКИ (n = 24 196), в которых мелоксикам сравнивался с н-НПВП. Так, частота ЖКТ-кровотечений при применении дозы 7,5 мг/сут составила 0,03%, а 15 мг/сут – 0,2%, тогда как на фоне приема диклофенака по 100-150 мг/сут – 0,15% [25].

Сравнительная безопасность нимесулида не изучалась в РКИ, сопоставимых по своим размерам с исследованиями целекоксиба, эторикоксиба и мелоксикама. В то же время в Европе и России было проведено немало работ по оценке терапевтического действия и переносимости нимесулида при самых различных заболеваниях. Среди них есть и длительные – 6-12-месячные исследования нимесулида у больных ОА, в ходе которых было выявлено, что суммарное число осложнений со стороны ЖКТ при использовании нимесулида достоверно ниже, чем на фоне приема н-НПВП. Однако речь идет лишь о диспепсии или неосложненных язвах. Поскольку количество пациентов в этих исследованиях было относительно невелико (от нескольких десятков до 300), четких данных о снижении риска опасных осложнений со стороны ЖКТ, таких как кровотечения, получить не удалось [26-32].

Не удалось найти информации о крупных и хорошо организованных испытаниях мелоксикама и нимесулида,

основанных на проведении плановой эндоскопии верхних отделов ЖКТ всем включенным в них больным (так называемых эндоскопических обследований). Для этих препаратов также нет четких данных о риске развития осложнений со стороны нижних отделов ЖКТ.

## Кардиоваскулярные осложнения при использовании целекоксиба, эторикоксиба, мелоксикама и нимесулида

После печально знаменитого «кризиса коксибов» риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании целекоксиба и эторикоксиба оказался областью пристального внимания исследователей и организаторов здравоохранения.

По данным метаанализа РКИ (n = 33 763), в которых целекоксиб применялся для лечения боли, связанной с ревматологической патологией, риск кардиоваскулярных катастроф не превышал аналогичный для н-НПВП. Суммарно сердечно-сосудистые осложнения возникли на фоне приема целекоксиба и н-НПВП у 0,96 и 1,12% больных, из них острая коронарная смерть – у 0,21 и 0,41%, инфаркт миокарда – у 0,57 и 0,34%, а ишемический инсульт – у 0,18 и 0,34% соответственно [33].

Большое значение для оценки кардиоваскулярной безопасности НПВП имеет риск дестабилизации артериальной гипертензии (АГ). С одной стороны, артериальное давление (АД) легко поддается инструментальному контролю и поэтому может считаться весьма удобным показателем негативного влияния НПВП на сердечно-сосудистую систему, с другой же, АГ – один из наиболее важных факторов риска кардиоваскулярных катастроф.

В данной связи значительный интерес представляет работа White et al., которые оценивали влияние целекоксиба в дозе 400 мг/сут и плацебо на уровень АД по данным суточного мониторинга. Исследуемую группу составили 178 пациентов, получавших эффективную антигипертензивную терапию (10-40 мг/сут лизиноприла). Через четыре недели наблюдения не было отмечено достоверной отрицательной динамики АД как в основной, так и в контрольных группах. Изменение систолического артериального давления (САД) в среднем составило  $2,6 \pm 0,9$  и  $1,0 \pm 1,0$  мм рт. ст., а диастолического (ДАД) –  $1,5 \pm 0,6$  и  $0,3 \pm 0,6$  мм рт. ст. соответственно. При этом соотношение больных, у которых при контрольном суточном мониторинге АД отмечалось его повышение в среднем более 5 мм рт. ст., оказалось одинаковым [34].

Важные результаты были получены в РКИ CRESCENT, в котором оценивалось влияние целекоксиба на АД у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. В исследование вошли 411 пациентов с ОА и сахарным диабетом 2-го типа, имевших контролируемую АГ. Больные в течение шести недель принимали 200 мг целекоксиба, 25 мг рофекоксиба или 1000 мг/сут напроксена. Дестабилизация АГ (среднее повышение САД > 135 мм рт. ст.) на фоне приема целекоксиба была отмечена в 16% случаев, тогда как напроксена – в 19%, а рофекоксиба – в 30%. Таким образом, целекоксиб влиял на АД в меньшей степени, чем напроксен – общепризнанный стандарт кардиоваскулярной безопасности [35].

Эторикоксиб также активно изучался в плане риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Анализ предрегистрационных испытаний (фаза IIb/III), в которых проводилось сравнение эффективности и безопасности эторикоксиба с плацебо и н-НПВП у пациентов, страдающих ОА, РА, анкилозирующим спондилоартритом и болью в нижней части спины, не показал существенного риска. Среди примерно 6500 больных, включенных в исследования, кардиоваскулярные катастрофы были отмечены у 64 человек. Оказалось, что значительной разницы между эторикоксибом и плацебо в отношении риска развития этой патологии не было (относительный риск [ОР] 1,11; 0,32-3,81). В сравнении с ибупрофеном и диклофенаком прием эторикоксиба ассоциировался с более низкой частотой кардиоваскулярных осложнений (ОР 0,83; 0,26-2,64), хотя и уступал напроксену (ОР 1,70; 0,91-3,18) [36].

Как уже упоминалось выше, наибольшее значение в плане оценки кардиоваскулярной переносимости эторикоксиба имело испытание MEDAL. Следует отметить, что исследуемая группа была серьезно отягощена кардиоваскулярными факторами риска. При среднем возрасте 63,2 года около 41% в каждой группе составляли лица старше 65 лет, по 38% имели два и более стандартных фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. В обеих группах примерно 47% больных страдали диагностированной АГ. Тем не менее, частота кардиоваскулярных осложнений на фоне приема эторикоксиба и диклофенака была схожей – 320 и 323 эпизода (1,24 и 1,3 случая на 100 пациенто-лет) соответственно. Одинаковым оказалось также число летальных исходов, связанных с кардиоваскулярными осложнениями, – по 43 (0,26%) [37]. Однако необходимо подчеркнуть, что эторикоксиб при этом отчетливо негативно влиял на АД. Так, для эторикоксиба и диклофенака среднее повышение САД/ДАД составило 3,4-3,6/1,0-1,5 и 0,9-1,9/0,0-0,5 мм рт. ст. соответственно. Терапия была прервана из-за развития или дестабилизации АГ у 2,2-2,5% больных, получавших эторикоксиб, и у 0,7-1,6% – диклофенак [37].

Кардиоваскулярная безопасность мелоксикама изучена недостаточно. Практически все исследования этого препарата проводились в 1990-х гг., когда активного внимания проблеме сердечно-сосудистых осложнений НПВП еще не уделялось. С другой стороны, наиболее крупные РКИ – MELISSA и SELECT – слишком кратковременны, чтобы выявить существенную разницу в частоте подобных осложнений между мелоксикамом и препаратами сравнения.

Данные контролируемых плацебо РКИ показывают отсутствие разницы между мелоксикамом и плацебо в отношении влияния на развитие тромбозов и тромбоэмболических осложнений, однако эти работы кратковременны и невелики [38].

Согласно результатам метаанализа 28 РКИ, в которые были включены 10 709 пациентов, принимавших 7,5 мг мелоксикама, 4644 – 15 мг мелоксикама и 5957 – 100-150 мг диклофенака, частота сердечно-сосудистых осложнений при использовании мелоксикама по 7,5 мг составила 0,09%, 15 мг – 0,19%, а диклофенака – 0,22% [25].

Четкие данные о кардиоваскулярной безопасности нимесулида, основанные на результатах контролируемых клинических исследований, отсутствуют.

## Сравнение безопасности различных с-НПВП Данные РКИ

Как было отмечено выше, клинические исследования, в которых проводилось прямое сопоставление эффективности и безопасности с-НПВП, весьма немногочисленны. Так, сравнение эторикоксиба в дозе 30 мг/сут и целекоксиба по 200 мг/сут было выполнено в ходе двух хорошо организованных многоцентровых шестимесячных РКИ. Препараты назначались больным ОА, при этом 477 получали эторикоксиб, 488 – целекоксиб, а 244 – плацебо. Число осложнений достоверно не различалось – в общей сложности терапия из-за побочных эффектов была прервана у 3,9, 4,1 и 7,4% пациентов, при этом проблемы со стороны ЖКТ потребовали прекращения лечения в 1,3, 0,82 и 2% случаев соответственно. Серьезных осложнений со стороны ЖКТ было лишь два – по одному на фоне приема эторикоксиба и целекоксиба (клинически выраженные язвы). Число кардиоваскулярных осложнений не различалось – за все время наблюдалось лишь три таких эпизода (два на целекоксибе и один на эторикоксибе). При этом развитие или дестабилизация АГ привели к отмене лечения у 4% больных, получавших эторикоксиб, у 2,5% – целекоксиб и у 0,8% – плацебо [5].

Не удалось найти информации о хорошо организованных исследованиях, посвященных сравнению безопасности нимесулида, целекоксиба и эторикоксиба. Сопоставить частоту осложнений, возникающих на фоне мелоксикама и нимесулида, можно по данным приведенного выше метаанализа 19 РКИ, выполненных в Китае (n = 4657). Согласно его результатам, мелоксикам оказался безопаснее: суммарное число осложнений при его использовании составило 10,2% (4,2-16,2%), тогда в случае приема нимесулида в два раза больше – 20,2% (16,0-24,3%). Для сравнения, применение диклофенака сопровождалось осложнениями у 19,3% (11,9-26,7%) больных. К сожалению, оценить уровень значимости этого исследования затруднительно из-за сложности доступа к первоисточникам (статья на китайском языке) [7].

## Сравнение безопасности различных с-НПВП Данные популяционных и ретроспективных наблюдательных исследований

Крупные эпидемиологические и ретроспективные наблюдательные исследования – важнейший источник объективной информации об уровне безопасности препаратов в реальной клинической практике. Работы подобного рода позволяют сопоставить риск развития ЖКТ- и сердечно-сосудистых осложнений при использовании различных с-НПВП, компенсируя тем самым недостаточное количество сравнительных РКИ.

Так, сравнительный риск ЖКТ-кровотечений при применении целекоксиба, мелоксикама и нимесулида можно оценить по результатам исследования по типу случай – контроль Laporte et al. Для своих расчетов авторы использовали информацию о 2813 эпизодах этого тяжелого осложнения, 7193 пациента составили группу контроля. ОР кровотечения был наименьшим для целекоксиба – 0,3 и существенно выше для мелоксикама – 5,7 и нимесулида – 3,2. Для примера, диклофенак ассоциировался с аналогичным риском – ОР 3,7 [39].

Весьма показательны результаты метаанализа, в котором изучался сравнительный риск ЖКТ-кровотечений для наиболее популярных в Европе НПВП в соответствии с данными всех крупных популяционных работ, опубликованных с 2000 по 2008 гг. Так, Masso Gonzalez et al. продемонстрировали, что риск кровотечения при приеме мелоксикама и целекоксиба составил 4,2 и 1,4 соответственно (для диклофенака – 4,0). Любопытно отметить, что в этом исследовании один из представителей н-НПВП ацеклофенак показал низкий уровень риска ЖКТ-кровотечений, аналогичный целекоксибу, – 1,42 [40].

Ретроспективный анализ сравнительной безопасности мелоксикама и целекоксиба был проведен британскими учеными. Они изучили частоту клинически значимых осложнений со стороны ЖКТ на фоне мелоксикама ( $n = 19\ 111$ ; 1996-1997 гг.) и целекоксиба ( $n = 17\ 567$ ; 2000 гг.) в реальной клинической практике. Согласно полученным данным, какое-либо осложнение со стороны ЖКТ было отмечено у 7,2% больных, получавших мелоксикам, и у 6% – целекоксиб. Кровотечения и перфорации язв на фоне приема мелоксикама в сравнении с целекоксибом возникли в два раза чаще – в 0,4 и 0,2% случаев соответственно. Приняв за 1,0 риск развития ЖКТ-кровотечения на фоне приема н-НПВП, после пересчета данных с учетом наличия факторов риска (с-НПВП чаще назначались пациентам высокого риска) снижение аналогичного риска при использовании мелоксикама составило 14%, а целекоксиба – 62% [41].

К сожалению, эторикоксиб очень редко фигурирует в популяционных работах, вероятно, в связи с тем, что используется сравнительно недавно. Тем не менее, есть данные ретроспективного исследования тайландских ученых, в котором сравнивалась безопасность эторикоксиба и целекоксиба. Авторы наблюдали когорту из 1030 больных, которые за период с 2004 по 2007 гг. регулярно получали НПВП: 31,6% – н-НПВП (к которым были отнесены нимесулид и мелоксикам), 35,2% – целекоксиб, а 33,2% – эторикоксиб. Взяв риск осложнений со стороны ЖКТ при использовании н-НПВП за 1,0, было рассчитано, что риск развития данной патологии для целекоксиба составляет 0,36, а для эторикоксиба – 0,52 [42].

Серия эпидемиологических исследований, выполненных в последние годы в разных частях света, позволяет оценить сравнительный уровень риска сердечно-сосудистых осложнений при применении различных с-НПВП. Правда, большая часть информации по этому вопросу получена для целекоксиба и мелоксикама, а эторикоксиб и нимесулид фигурируют лишь в единичных работах.

Данные последнего крупного популяционного исследования сравнительной сердечно-сосудистой безопасности НПВП были опубликованы в 2010 г. Так, датские ученые Loldrup Fosbol et al. проанализировали частоту сердечно-сосудистых катастроф у 1 028 427 условно здоровых жителей Дании, которые за пять лет до исследования не госпитализировались по поводу какого-либо заболевания. Почти половине из них за период с 1997 по 2005 гг. хотя бы один раз назначались НПВП: 301 001 человек получал ибупрофен, 172 362 – диклофенак, 40 904 – напроксен, 16 079 – рофекоксиб и 15 599 – целекоксиб. Из 545 945 пациентов от патологии сердечно-сосудистой системы скончались 2204 человека. Сопоставив частоту сердечно-сосудистых

осложнений между людьми, получавшими и не получавшими НПВП, авторы определили ОР развития данного заболевания для различных препаратов этой лекарственной группы. Так, риск смерти вследствие сердечно-сосудистых причин не был повышен для напроксена, ибупрофена и целекоксиба – ОР 0,84 (0,50-1,42), 1,08 (0,90-1,29) и 0,92 (0,56-1,51) соответственно, но был значимо выше для рофекоксиба – 1,66 (1,06-2,59) и диклофенака – 1,91 (1,62-2,42). Весьма интересными оказались результаты анализа риска развития отдельных осложнений – кардио- и цереброваскулярных. Риск коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда был повышен для ибупрофена, диклофенака и обоих коксибов – ОР 1,52, 1,82, 1,72 и 1,93 соответственно, и лишь напроксен не ассоциировался с повышением данного показателя – 0,98. Однако прием напроксена отчетливо повышал риск развития фатального и нефатального инсульта – ОР 1,91, даже больше, чем диклофенак – 1,71. Ибупрофен, рофекоксиб и целекоксиб являлись более безопасными – ОР составил 1,29, 1,14 и 1,2 соответственно. Таким образом, по всем параметрам целекоксиб оказался более безопасным в отношении сердечно-сосудистой системы, чем диклофенак [43].

Уровень сердечно-сосудистого риска при использовании различных с-НПВП можно сопоставить, ориентируясь на данные эпидемиологических наблюдений, выполненных в США (Singh et al.: 15 343 лиц с инфарктом миокарда, 61 372 – группа контроля) и Финляндии (Helin-Salmivaara et al.: 33 309 лиц с инфарктом миокарда, 138 949 – группа контроля). В обоих исследованиях мелоксикам демонстрировал несколько более высокий риск развития инфаркта миокарда (1,32 и 1,25) в сравнении с целекоксибом (1,09 и 1,06) и диклофенаком (1,05 и 1,35) [44, 45].

Аналогичные результаты получили McGettigan и Henry в ходе метаанализа данных 17 исследований по типу случай – контроль (86 193 пациента с инфарктом миокарда и 527 236 – плацебо) и шести когортных исследований (75 520 человек при приеме с-НПВП, 375 619 – н-НПВП и 594 720 – плацебо). ОР инфаркта миокарда при использовании целекоксиба составил 1,06, мелоксикама – 1,25 [46].

Оценка сердечно-сосудистого риска, связанного с приемом нимесулида, по всей видимости, может быть ограничена лишь работой Helin-Salmivaara et al. Нимесулид демонстрировал частоту инфаркта миокарда, сопоставимую с таковой других НПВП (ОР 1,69); при приеме целекоксиба этот показатель был ниже (ОР 1,09) [45].

По данным цитированного ретроспективного анализа, проведенного в Великобритании, общее число сердечно-сосудистых осложнений при использовании целекоксиба было несколько (но недостоверно) выше в сравнении с мелоксикамом. Так, частота сердечно-сосудистых проблем составила 0,16 и 0,1%, а цереброваскулярных – 0,39 и 0,27% соответственно. При этом тромбозы периферических сосудов возникали с одинаковой частотой – 0,1% [47].

## Выводы

Таким образом, по данным клинических, ретроспективных наблюдательных и популяционных исследований, наиболее безопасным среди с-НПВП на сегодняшний день является целекоксиб. В сравнении с «традиционными» НПВП для него доказан достоверно более низкий риск

**Таблица 1. Риск осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы при использовании с-НПВП и н-НПВП по данным клинических исследований**

Препарат	Параметры оценки безопасности			
	целекоксиб	эторикоксиб	мелоксикам	нимесулид
Общая частота осложнений со стороны ЖКТ (включая диспепсию)	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП
Серьезные осложнения со стороны нижних отделов ЖКТ	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Ниже по сравнению с н-НПВП в дозе 7,5 мг; в более высоких дозах не отличается от н-НПВП	Неизвестно
Эндоскопические язвы	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Неизвестно *	Неизвестно *
Серьезные осложнения со стороны верхних отделов ЖКТ	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Не отличается от н-НПВП (диклофенак)	Неизвестно	Неизвестно
Кардиоваскулярные осложнения	Не отличается от н-НПВП	Не отличается от н-НПВП **	Не отличается от н-НПВП	Не отличается от н-НПВП

Примечания: \* – Имеются отдельные открытые кратковременные или ретроспективные исследования, показывающие меньший риск развития эндоскопических язв при использовании нимесулида и мелоксикама в сравнении с н-НПВП, однако уровень выполнения этих исследований не слишком высокий; \*\* – Оказывает четкое негативное влияние на дестабилизацию АД.

**Таблица 2. Риск осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы при использовании с-НПВП и н-НПВП по данным популяционных и ретроспективных наблюдательных исследований**

Препарат	Параметры оценки безопасности			
	целекоксиб	эторикоксиб	мелоксикам	нимесулид
Серьезные осложнения со стороны ЖКТ	Существенно ниже в сравнении с н-НПВП, мелоксикамом и нимесулидом	Нет данных	Не отличается от н-НПВП (диклофенак, ибупрофен, напроксен)	Не отличается от н-НПВП (диклофенак, ибупрофен, напроксен)
Кардиоваскулярные катастрофы	Ниже в сравнении с диклофенаком, но выше напроксена	Нет данных	Примерно равен другим НПВП, включая целекоксиб	Примерно равен другим НПВП, включая целекоксиб

развития осложнений со стороны ЖКТ, причем как верхних (кровотечения, эндоскопические язвы и диспепсия), так и нижних отделов (энтеропатия, кишечные кровотечения и ЖДА, связанная с повышением кишечной проницаемости). Кроме того, в реальной клинической практике целекоксиб реже вызывает серьезные осложнения со стороны ЖКТ, чем мелоксикам и нимесулид (табл. 1).

На популяционном уровне у лиц, принимающих целекоксиб (так же, как и на фоне приема любых других НПВП, включая напроксен), отмечается более высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, чем у не получавших каких-либо препаратов из этой группы. Однако данный показатель несколько ниже в сравнении с мелоксикамом и нимесулидом (табл. 2).

Эторикоксиб, так же как целекоксиб, демонстрирует более низкую частоту осложнений со стороны ЖКТ в сравнении с н-НПВП. Это подтверждается серией хорошо организованных клинических исследований. Однако речь идет лишь о патологии верхних отделов (кровотечения, эндоскопические язвы и диспепсия). В отношении нижних отделов ситуация с эторикоксибом остается неясной, поскольку результаты наиболее крупного РКИ MEDAL не показали достоверной разницы по частоте кишечных осложнений в сравнении с диклофенаком.

Помимо прочего, согласно данным клинических исследований, риск развития кардиоваскулярных катастроф на фоне приема эторикоксиба не отличается от н-НПВП. Однако при этом эторикоксиб, в отличие от других с-НПВП, негативно влияет на АД, способствуя дестабилизации АД.

Результаты двух РКИ показали, что эторикоксиб не отличается по частоте осложнений со стороны ЖКТ от

целекоксиба. Поскольку эторикоксиб не фигурирует в крупных популяционных или ретроспективных исследованиях, нет возможности сопоставить реальный уровень развития риска осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы при терапии эторикоксибом и другими представителями группы с-НПВП.

Также не вызывает сомнений, что мелоксикам и нимесулид в целом лучше переносятся, чем н-НПВП. Однако снижение частоты серьезных осложнений со стороны ЖКТ доказано лишь при использовании 7,5 мг мелоксикама, но не более высоких доз. Ситуация с нимесулидом остается не совсем ясной, поскольку четких подтверждений его большей безопасности в отношении серьезных осложнений со стороны ЖКТ до настоящего времени не получено. Более того, нет неоспоримых доказательств, что мелоксикам и нимесулид реже вызывают язвы верхних отделов ЖКТ, а также патологию тонкого и толстого кишечника в сравнении с н-НПВП.

В заключение, популяционные исследования не подтверждают существенных различий в отношении риска развития ЖКТ- и кардиоваскулярных осложнений при использовании мелоксикама и нимесулида в сравнении с «традиционными» НПВП.

*Список литературы находится в редакции.*

*Ревматология. Травматология. Ортопедия. – 2011. – 1. – С. 28-36.*

*Статья публикуется при поддержке «Файзер Эйч. Си. Ли. Корпорэйшн»*

①