



НИИ
ревматологии
РАМН, Москва

Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: достоинства и недостатки

Д. м. н. А.Е. КАРАТЕЕВ

На российском фармацевтическом рынке представлено 15 нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для лечения ревматических заболеваний.

В эквивалентных дозах и при достаточном времени наблюдения все они демонстрируют аналогичную эффективность. Фактором, ограничивающим их применение, является частота класс-специфических осложнений. В обзоре сравниваются четыре селективных ЦОГ-2 ингибитора – мелоксикам, нимесулид, целекоксиб и эторикоксиб – по частоте развития таких побочных явлений, как осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Автор анализирует данные наиболее репрезентативных зарубежных многоцентровых рандомизированных клинических исследований, а также популяционных и ретроспективных наблюдательных исследований. Анализ показал: наиболее безопасным препаратом в своем классе является целекоксиб.

Лечение 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 когда активное лечение назначается в период дебюта болезни. К сожалению, в реальной клинической практике большинство пациентов с хроническими РЗ бо-

леют в течение длительного времени, зачастую инвалидизованы, у многих из них имеется стойкая деформация суставов и выраженные функциональные нарушения. В этих случаях ревматолог вынужден прибегать к симптоматической терапии – использовать лекарства, хотя 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 германских ученых, результаты которого были опубликованы в октябре 2010 г. Susanne Ziegler и соавт. провели анализ динамики тяжести и исходов ревматоидного артрита (РА) за 10 лет (1997–2007), используя национальную базу данных, содержащую информацию о 38 723 больных с этим заболеванием. Внедрение новых методов лечения, прежде всего генно-инженерных биологических препаратов, и комбинированное использование базисных противовоспалительных препаратов позволило достичь впечатляющих успехов. Так, число больных с высоким уровнем активности РА по шкале Disease Activity Score (DAS28 > 5,1) снизилось с 35,9% в 1997 г. до 10% в 2007; гораздо больше стало лиц с низкой активностью процесса (DAS28 < 3,2) – 22,5 и 49,1%, а также закономерно больше лиц 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 – 4,5 балла; выра-

женная 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 чуть 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, теносикам, фенилбутазон, флупирофен, цецекоксиб и эторикоксиб. В данной связи вполне закономерен вопрос о рациональном выборе препарата для конкретной клинической ситуации. Причем этот выбор, несомненно, должен основываться на объективном сравнении достоинств и недостатков различных представителей этой лекарственной группы.

Отметим: 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 здесь, безусловно, являются хорошо организованные многоцентровые рандомизированные клинические исследования (РКИ). Кроме того, важнейшие данные по безопасности лекарства в реальной клинической практике дают 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 мы предлагаем анализ достоинств и недо-

статков четырех препаратов, которые российским научным сообществом принято относить к селективным ЦОГ-2 ингибиторам (с-НПВП): мелоксикама, нимесулида, цецекоксиба и эторикоксиба.

Крупных и хорошо организованных исследований, в которых проводилось прямое («head to head») сравнение эффективности интересующих нас препаратов, немного. Так, имеются два РКИ, в которых сравнивалось лечебное действие цецекоксиба 200 мг/сутки, эторикоксиба 30 мг/сутки и плацебо у 1200 больных остеоартрозом (ОА). По всем параметрам оценки – выраженности боли, оценке самочувствия и др. – достоверной разницы между двумя коксибами выявлено не было.

Одним из наиболее показательных критериев эффективности лекарства является число больных, которые прерывают лечение из-за его неэффективности. Оценке этого показателя был посвящен специальный анализ, проведенный R. Andrew Moore и соавт. В частности, число отмен при таком заболевании, как остеоартроз, было оценено для цецекоксиба в дозе 200/400 мг, эторикоксиба 30/60 мг, ибупрофена 2400 мг, напроксена 1000 мг и плацебо. Напроксен демонстрировал наибольшую эффективность – терапию этим препаратом прервали лишь 4% больных, цецекоксиб фактически не отличался от эторикоксиба – 8% против 8–6%, лишь ибупрофен оказался явно хуже – 13% отмен. Однако все НПВП превосходили плацебо, на фоне приема которого прервали лечение 19% больных [6].

Имеется метаанализ, проведенный китайскими учеными и представляющий сравнение эффективности и безопасности 7 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 демонстрировал несколько лучшее лечебное действие, чем мелоксикам, – он был оценен как «эффективный» у

79,8% больных (75,7–84,0%). Мелоксикам давал значимое улучшение у 68,4% (59,2–79,6%) больных. Для примера, среди пациентов, получавших диклофенак, терапия оказалась эффективной у 77,1% (69,2–85,0%) [7].

Следует считать аксиомой: 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 могли фиксироваться определенные различия. Так, в знаменитом исследовании CLASS (Celecoxib long-term arthritis safety study), в ходе которого ~8000 больных РА и ОА в течение 6 месяцев принимали цецекоксиб 800 мг, диклофенак 150 мг или ибупрофен 2400 мг, было показано достоверное (хотя и небольшое) преимущество с-НПВП. На фоне приема цецекоксиба терапия была прервана из-за неэффективности у 12,8%, а на фоне препаратов сравнения – у 14,8% больных ($p < 0,05$) [8]. В то же время в не менее крупном, но кратковременном исследовании MELISSA (Meloxicam large-scale international study safety assessment) (4 недели, $n = 9323$), в котором сравнивались мелоксикам в дозе 7,5 мг и диклофенак 100 мг/сутки, первый препарат оказался менее действенным – терапия была прервана из-за неудовлетворенности больных у 1,7 и 1,0% участников соответственно [9].

Тем не менее эти примеры не изменяют общую тенденцию. И хотя прямых сравнений мелоксикама, нимесулида и коксибов не проводилось (за исключением ряда небольших локальных работ), у нас нет оснований считать, что эти лекарства существенно различаются по своему лечебному действию.

Основным различием между этими препаратами является, безусловно, частота классических осложнений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, поскольку именно риск развития



этих побочных эффектов является основным фактором, ограничивающим применение НПВП. По этой причине частота осложнений – важнейший критерий, отражающий достоинство тех или иных представителей селективных ЦОГ-2 ингибиторов, ведь, собственно говоря, вся эта лекарственная группа создавалась как более безопасная альтернатива традиционным НПВП.

ЖКТ-безопасность целекоксиба, по данным РКИ

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 желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), сердечно-сосудистую систему, почки, печень, кожу, органы дыхания и др., поэтому так называемая 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 – CLASS и SUCCESS-1 [8, 10]. Об этом свидетельствуют результаты метаанализа R. Andrew Moore, основанного на данных 31 РКИ целекоксиба против неселективных НПВП (н-НПВП), проведенных к 2005 г. и включивших 39 605 больных РА и ОА. В этих работах было зафиксировано суммарно 184 эпизода клинически выраженных язв и кровотечений. Было показано, что опасные осложнения со стороны ЖКТ на фоне приема целекоксиба возникали более чем в 2 раза реже, чем в контроле, – 0,4 и 0,9% 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 целекоксиба 400 мг/сутки, напроксена 1000 мг/сутки и ди-

клофенака 150 мг/сутки, по данным эндоскопического исследования, которое проводилось всем включенным в исследование пациентам с РА (n = 659 и n = 400). За период наблюдения, составивший 3 и 6 месяцев, язвы были выявлены у 4 и 25% (p = 0,001) и 4 и 15% (p = 0,001) 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 двенадцатиперстной кишки, 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 Gurkirpal Singh и соавт. Она представляет собой метаанализ 52 РКИ (n = 51 048), в которых целекоксиб сравнивался с плацебо и н-НПВП – преимущественно с диклофенаком, ибупрофеном и напроксеном. Согласно полученным результатам, частота осложнений со стороны ЖКТ, включающая ЖКТ-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 на плацебо – 1,2%, но намного ниже, чем при использовании «традиционных» препаратов – 5,3% (p < 0,0001) [14].

В 2010 г. были опубликованы результаты РКИ CONDOR (Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis) – исследования, 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 ответ на этот вопрос был получен именно с точки зрения современного комплексного подхода к оценке состояния пищеварительного тракта.

В ходе этого исследования 4481 больной с РА или ОА, имеющие факторы риска НПВП-гастропатии (язвенный анамнез или возраст старше 60 лет), но при этом не инфицированные H. pylori, в течение 6 месяцев принимали целекоксиб 400 мг/сутки или диклофенак 150 мг/сутки + омепразол 20 мг. Согласно полученным данным, комбинация «традиционного» НПВП и ИПП отчетливо уступала 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, железодефицитная анемия – у 77 и 15, а отмена лечения из-за осложнений со стороны ЖКТ потребовалась 8 и 6% больных соответственно (p < 0,001) [15].

Серьезным, хотя и не столь важным в сравнении с CONDOR доказательством относительной безопасности целекоксиба в отношении патологии тонкой кишки стало исследование Jay L. Goldstein и соавт. 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 цефекоксид 400 мг, напроксен 1000 мг + омепразол 20 мг или плацебо. Согласно полученным результатам, изменения со стороны верхних отделов ЖКТ отмечались с одинаковой частотой. Однако в отношении патологии тонкой кишки ситуация была другой. На фоне приема цефекоксида число больных с выявленным повреждением слизистой тонкой кишки было достоверно меньше в сравнении с больными, получавшими напроксен, – 16 и 55% ($p < 0,001$), хотя и больше в сравнении с плацебо (7%) [16].

ЖКТ-безопасность эторикоксида, по данным РКИ

Эторикоксид, так же как и цефекоксид, был создан для решения проблемы негативного влияния НПВП на ЖКТ. На сегодняшний день эторикоксид – самый селективный ЦОГ-2 ингибитор. Безопасность в отношении ЖКТ (вернее, достоверно меньшая опасность развития осложнений в сравнении с н-НПВП) – его основное достоинство, подтвержденное серией масштабных, организованных с соблюдением всех требований доказательной медицины исследований. Однако здесь имеются некоторые спорные вопросы, на которых необходимо остановить наше внимание.

Метаанализ данных РКИ, законченных к 2003 г. (всего 5441 больной), в ходе которых сравнивалась безопасность эторикоксида и ряда н-НПВП у больных РЗ, продемонстрировал существенно меньшую частоту опасных осложнений со стороны ЖКТ при использовании этого препарата. Общая частота ЖКТ-кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв на фоне приема эторикоксида 60–120 мг составила 1,24%, в то время как при использовании препаратов сравнения (диклофенак, напроксен, ибупрофен) – 2,48% ($p < 0,001$) [17].

Четким подтверждением большей безопасности эторикоксида в отношении развития НПВП-

гастропатии стали 2 крупных двенадцатинедельных РКИ ($n = 742$ и $n = 680$), в которых оценивалась частота развития эндоскопических язв у пациентов РА и ОА, принимавших эторикоксид в дозе 120 мг, ибупрофен 2400 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. Суммарная частота язв желудка и ДПК на фоне приема эторикоксида составила 8,1 и 7,4%, что оказалось более чем в 2 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 эторикоксида не увеличивал выделение крови с калом, в то время как на фоне ибупрофена кровопотеря возрастала более чем в 3 раза (3,26, $p < 0,001$) [18].

Самой главной проверкой достоинств эторикоксида стала исследовательская программа MEDAL (Multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term programme). Это наиболее крупное и длительное исследование НПВП в мировой практике – в него был включен 34 701 пациент с ОА и РА, которые в среднем в течение 1,5 лет непрерывно принимали эторикоксид в дозе 60 или 90 мг, или диклофенак 150 мг/сутки. Дизайн MEDAL моделировал реальную клиническую практику и допускал использование гастропротекторов у больных с серьезными факторами риска НПВП-гастропатии, а также аспирина в низкой дозе при наличии сердечно-сосудистых факторов риска [19].

Полученные результаты подтвердили лучшую переносимость эторикоксида. 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 ниже при использовании эторикоксида и достигало (в зависимости от дозы и диагноза) 8,6%, в то время как в контрольной группе составляло до 11,2% ($p < 0,001$) [20].

В то же время число эпизодов ЖКТ-кровотечений и перфо-

раций на фоне приема эторикоксида и диклофенака было практически одинаковым – 0,3 и 0,32 на 100 пациентов/лет. Этот факт вызывает некоторое недоумение, ведь именно снижение риска опасных осложнений со стороны ЖКТ считается основным достоинством эторикоксида по сравнению с «традиционными» НПВП. Конечно, имеется вполне рациональное объяснение данного результата: существенная доля больных получала низкие дозы аспирина (а он, как известно, значительно повышает опасность развития осложнений со стороны ЖКТ при использовании с-НПВП). К тому же не менее значимая доля больных получали ИПП, которые «за-

В сравнении с «традиционными» НПВП, для цефекоксида доказан достоверно более низкий риск развития осложнений со стороны ЖКТ, причем как верхних отделов, так и нижних.

щищали» пациентов с факторами риска НПВП-гастропатии и принимавших диклофенак [20].

Сложнее объяснить другой факт – оказалось, что частота осложнений со стороны нижних отделов ЖКТ также фактически не различалась при приеме эторикоксида и диклофенака. Их общее количество составило 0,32 и 0,38 на 100 пациентов/лет, причем наиболее часто из этих осложнений были отмечены кишечные кровотечения – 0,19 и 0,23 эпизода соответственно. И здесь уже невозможно говорить о роли ИПП, ведь гастропротекторы защищают только верхние отделы ЖКТ [21].

ЖКТ-безопасность мелоксикама и нимесулида, по данным РКИ

В нашей стране мелоксикам и нимесулид принято причислять к селективным НПВП. Хотя с этим согласны далеко не все эксперты,



однако 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 это верно только в случае, если его использовать в дозе 7,5 мг/сутки. Такое заключение можно сделать на основании данных двух масштабных четырехнедельных РКИ (суммарно почти 18 тыс. больных) – MELISSA и SELECT (Safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies trial in osteoarthritis) [9,

и связанные с ней эпизоды отмены терапии достоверно чаще отмечалась у больных, получавших препарат сравнения, – 10,3 и 3,8% против 15,4 и 5,3% соответственно ($p < 0,001$).

Однако длительные исследования, в которых изучалась безопасность более высоких доз мелоксикама – 15 мг и 22,5 мг/сутки, – не позволили выявить существенных различий в частоте опасных осложнений со стороны ЖКТ между этим препаратом и диклофенаком [23, 24]. Это четко показывают результаты метаанализа 28 РКИ ($n = 24\ 196$), в которых мелоксикам сравнивался с н-НПВП: частота ЖКТ-кровотечений при использовании дозы 7,5 мг/сутки составила 0,03%, а 15 мг – уже 0,2%, в то время как на фоне приема диклофенака в дозе 100–150 мг/сутки – 0,15% [25].

Сравнительная безопасность нимесулида не проходила проверки 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 лечебного действия и переносимости нимесулида при самых различных заболеваниях. Среди них есть и длительные, 6–12-месячные исследования нимесулида у больных ОА. Их результаты демонстрируют, 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 число 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, в этих работах получить не удалось [26–32].

Мы не располагаем информацией о крупных и хорошо организованных испытаниях мелоксикама и нимесулида, основанных на проведении плановой эндоскопии верхних отделов ЖКТ всем включенным в них больным (так назы-

ваемые эндоскопические исследования). 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, по данным РКИ

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

По данным метаанализа РКИ ($n = 33\ 763$), в которых целекоксиб в дозе от 200 до 800 мг/сутки применялся для лечения боли, связанной с ревматологической патологией, риск кардиоваскулярных катастроф при использовании этого представителя коксибов 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% [33].

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

В данной связи большой интерес представляет работа William B. White и соавт., которые оценивали влияние целекоксиба в дозе 400 мг/сутки и плацебо на уровень артериального давления (по данным суточного мониторинга ар-

В реальной клинической практике целекоксиб демонстрирует более низкий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, чем мелоксикам и нимесулид.

22]. Так, в исследовании MELISSA ($n = 9323$) прием мелоксикама в дозе 7,5 мг достоверно реже по сравнению с диклофенаком 100 мг вызывал нежелательные эффекты со стороны ЖКТ – 13,3 и 18,7%, в том числе потребовавшие прекращения терапии – 3,0 и 6,1% ($p < 0,001$). При этом серьезные осложнения со стороны ЖКТ на фоне приема мелоксикама отмечались недостоверно реже – 5 и 7 случаев соответственно. РКИ 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, диспеп-



териального давления). Исследуемую группу составили 178 больных, получавших эффективную антигипертензивную терапию (лизиноприл 10–40 мг/сутки). Через 4 недели наблюдения не было отмечено достоверной отрицательной динамики артериального давления как в основной, так и в контрольных группах – изменение систолического артериального давления (САД) в среднем составило $2,6 \pm 0,9$ и $1,0 \pm 1,0$, 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 мониторинговании артериального давления отмечалось его повышение в среднем более 5 мм рт. ст., оказалось одинаковым [34].

Важные результаты были получены в РКИ CRESCENT (Celecoxib rofecoxib efficacy and safety in comorbidities evaluation trial), в котором оценивалось влияние целекоксиба на артериальное давление у больных с высоким сердечно-сосудистым риском. В работу были включены 411 пациентов с остеоартрозом и сахарным диабетом второго типа, имевших контролируемую артериальную гипертензию. Согласно плану исследования, они в течение 6 недель принимали целекоксиб в дозе 200 мг, рофекоксиб 25 мг или напроксен 1000 мг/сутки. Дестабилизация артериальной гипертензии (среднее повышение САД выше 135 мм рт. ст.) на фоне приема целекоксиба была отмечена у 16% больных, в то время как на фоне приема напроксена – у 19%, а рофекоксиба – у 30%. Таким образом, целекоксиб влиял на артериальное давление даже в меньшей степени, чем общепризнанный стандарт кардиоваскулярной безопасности – напроксен [35].

Эторикоксиб также активно изучался в плане риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Анализ предрегистрационных исследований (фаза IIb/III), в которых проводилось сравнение эффективности и безопасности эторикоксиба с плацебо и н-НПВП у пациентов, страдающих остео-

артрозом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом и болью в нижней части спины, не показал существенно-го риска. Среди ~6500 больных, включенных в эти исследования, кардиоваскулярные катастрофы были отмечены у 64 человек. Оказалось, что существенной 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 меньшей частотой кардиоваскулярных осложнений (ОР 0,83; 0,26–2,64), хотя и уступал напроксену (ОР 1,70; 0,91–3,18) [36].

Главной проверкой кардиоваскулярной переносимости эторикоксиба стало упомянутое выше исследование 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 2 и более стандартных фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. В обеих группах примерно 47% больных страдали диагностированной артериальной гипертензией. Тем не менее частота кардиоваскулярных осложнений на фоне приема эторикоксиба и диклофенака была одинаковой – всего 320 и 323 эпизодов (1,24 и 1,3 случаев на 100 пациентов/лет). Одинаковым оказалось и число летальных исходов, связанных с кардиоваскулярными осложнениями, – по 43 (0,26%) [37].

Однако эторикоксиб при этом отчетливо негативно влиял на артериальное давление. Так, для эторикоксиба и диклофенака среднее повышение систолического/диастолического давления составило $3,4\text{--}3,6 / 1,0\text{--}1,5$ и $0,9\text{--}1,9 / 0,0\text{--}0,5$ мм рт. ст. соответственно. Терапия была прервана из-за развития или дестабилизации артериальной гипертензии у 2,2–2,5% больных, получавших эторикоксиб, и у 0,7–1,6%, получавших 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 по частоте подобных осложнений между мелоксикамом и препаратами сравнения.

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

Согласно данным метаанализа 28 РКИ (10 709 пациентов, принимавших мелоксикам в дозе 7,5 мг, 4644 – мелоксикам в дозе 15 мг и 5957 – диклофенак 100–150 мг), частота сердечно-сосудистых осложнений при использовании мелоксикама 7,5 мг составляла 0,09%, 15 мг – 0,19%, а для диклофенака – 0,22% [25].

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

Сравнение безопасности различных с-НПВП, по данным РКИ

Как было отмечено выше, клинические исследования, в которых проводилось прямое сопоставление эффективности и безопасности с-НПВП, весьма немногочисленны. Одной из таких работ является сравнение эторикоксиба в дозе 30 мг/сутки и целекоксиба 200 мг/сутки в ходе двух хорошо организованных многоцентровых шестимесячных РКИ. Препараты назначались больным ОА, при этом 477 пациентов получали эторикоксиб, 488 – целекоксиб, а 244 – плацебо. Число осложнений достоверно не различалось – суммарно терапия из-за побочных эффектов была прервана у 3,9, 4,1 и



7,4% больных соответственно, при этом проблемы со стороны ЖКТ потребовали прекращения лечения у 1,3, 0,82 и 2,0% больных. 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 было отмечено лишь 3 таких эпизода (2 на целекоксибе и 1 на эторикоксибе). При этом развитие или дестабилизация артериальной гипертензии потребовала прервать лечение у 4% больных, получавших эторикоксиб, у 2,5% пациентов, получавших целекоксиб, и у 0,8% больных на целекоксибе [5].

Нам не удалось найти информацию 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 как на нимесулиде в 2 раза больше – 20,2% (16,0–24,3%). Для сравнения, использование диклофенака сопровождалось осложнениями у 19,3% (11,9–26,7%) больных. К сожалению, оценить уровень значимости этого интереснейшего исследования затруднительно из-за сложности доступа к первоисточникам (статья на китайском языке) [7].

Сравнение безопасности различных с-НПВП, по данным популяционных и ретроспективных наблюдательных исследований

Крупные эпидемиологические и ретроспективные наблюдательные исследования – важнейший источник объективной информации об уровне безопасности препаратов в реальной клинической

практике. Работы этого 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 использовании целекоксиба, мелоксикама и нимесулида можно оценить по результатам исследования Joan-Ramon Laporte и соавт. (случай – контроль). Для своих расчетов авторы использовали информацию о 2813 эпизодах этого тяжелого осложнения, 7193 пациента составили соответствующий контроль. Относительный риск кровотечения был наименьшим для целекоксиба – 0,3, 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 г. Elvira L. Massó González и соавт. продемонстрировали: мелоксикам отчетливо уступает целекоксибу: риск кровотечения для него составил 4,2 (несколько выше, чем для диклофенака – 4,0), а для целекоксиба – 1,4. 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 (19 111 больных (1996–1997)) и целекоксиба (17 567 больных (2000)) в реальной клинической практике. Согласно полученным данным, какое-либо осложнение со стороны ЖКТ было отмечено у 7,2% больных, получавших ме-

локсикам, и у 6,0% больных, принимавших целекоксиб. Кровотечения и перфорации язв на фоне приема мелоксикама в сравнении с целекоксибом возникли в 2 раза чаще – у 0,4 и 0,2% больных 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 у больных с высоким риском) снижение аналогичного риска при использовании мелоксикама составило 14%, а для целекоксиба – 62% [41].

К сожалению, эторикоксиб очень редко фигурирует в популяционных работах, вероятно, потому что этот препарат используется сравнительно недавно. Тем не менее можно привести ретроспективное исследование тайландских ученых, в котором сравнивается безопасность этого препарата и целекоксиба. Авторы наблюдали когорту из 1030 больных, которые за период с 2004 по 2007 г. регулярно получали НПВП – 31,6% н-НПВП (к которым, кстати, 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, они рассчитали, 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 кардиоваскулярных осложнений при использовании различных с-НПВП. Правда, большая часть информации по этому вопросу получена для целекоксиба и мелоксикама, а эторикоксиб и нимесулид фигурируют лишь в единичных работах.

Последним крупным популяционным исследованием сравнительной сердечно-сосудистой безопасности НПВП стала работа датских ученых, опубликованная в 2010 г. Emil Loldrup Fosbøl и соавт. проанализировали частоту кардиоваскулярных катастроф у 1 028 427



Таблица 1. Риск осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы при использовании селективных и неселективных 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 верхних 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 нижних 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

* 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 исполнения этих исследований не слишком высокий.

** Оказывает четко негативное влияние на дестабилизацию артериальной гипертензии.

условно здоровых жителей Дании, которые за 5 лет до исследования не госпитализировались по поводу какого-либо заболевания. Почти половине из них за период с 1997 по 2005 г. 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 кардиоваскулярных осложнений между людьми, получавшими и не получавшими НПВП, авторы определили относительный риск развития данной патологии для различных препаратов этой лекарственной группы. Так, риск гибели от кардиоваскулярных причин не был повышен для напроксена, ибупрофена и целекоксиба – ОР 0,84 (0,50–1,42), ОР 1,08 (0,90–1,29) и ОР 0,92 (0,56–1,51) соответственно, но был значимо выше для рофекоксиба – ОР 1,66 (1,06–2,59) и особенно диклофенака – ОР 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 – 1,52, 1,82, 1,72, 1,93 соответственно. Лишь напроксен не ассоциировался с повышением этого риска – 0,98. Зато прием напроксена отчетливо повышал риск развития фатального и нефатального инсульта – 1,91, даже больше, чем диклофенак – 1,71; ибупрофен, рофекоксиб и целекоксиб выглядели существенно более безопасными – ОР составил 1,29, 1,14 и 1,2 соответственно. Как видно, по всем параметрам целекоксиб оказался более безопасным в отношении сердечно-сосудистой системы, чем диклофенак [43].

Уровень кардиоваскулярного риска при использовании различных с-НПВП можно сопоставить, ориентируясь на данные эпидемиологических исследований, проведенных в США (Gurkirpal Singh и соавт.: 15 343 больных с инфарктом миокарда, 61 372 – контроль) и Финляндии (Arja Helin-

Salmivaara и соавт.: 33 309 больных с инфарктом миокарда, 138 949 – контроль). В обеих работах мелоксикам демонстрировал несколько более высокий риск развития инфаркта миокарда (1,32, 1,25) в сравнении с целекоксибом (1,09, 1,06) и диклофенаком (1,05, 1,35) [44, 45].

Аналогичные результаты показала работа Patricia McGettigan и David Henry, которые провели метаанализ данных 17 исследований «случай – контроль»: 86 193 больных с ИМ и 527 236 – контроль; 6 когортных исследований: 75 520 на с-НПВП, 375 619 на н-НПВП и 594 720 лиц в качестве контроля. Относительный риск инфаркта миокарда для целекоксиба составил 1,06, для мелоксикама – 1,25 [46].

Оценка кардиоваскулярного риска, связанного с приемом нимесулида, по всей видимости, может быть ограничена лишь работой Arja Helin-Salmivaara и соавт. Нимесулид демонстрировал частоту инфаркта миокарда, близкую другим НПВП (ОР 1,69); при приеме целекоксиба этот показатель был ниже (ОР 1,09) [45].



Таблица 2. Риск осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы при использовании селективных и неселективных 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

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

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день, по данным клинических, ретроспективных наблюдательных и популяционных исследований, наиболее безопасным среди с-НПВП является целекоксиб. В сравнении с «традиционными» НПВП, для него доказан достоверно более низкий риск развития осложнений со стороны ЖКТ, причем как верхних отделов (кровотечения, эндоскопические язвы, диспепсия), так и нижних отделов (энтеропатия, кишечные кровотечения, железодефицитная анемия, связанная с повышением кишечной проницаемости). По данным наблюдательных ретроспективных и эпидемиологических исследований, 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 на фоне приема любых других НПВП, включая напроксен), отмечается более высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, чем у людей, не получавших каких-либо препаратов из этой группы. Однако этот риск 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 положение подтверждается серией хорошо организованных клинических исследований. Однако речь идет лишь о патологии верхних отделов (кровотечения, эндоскопические язвы, диспепсия). В отношении нижних отделов ЖКТ ситуация с эторикоксибом остается неясной, поскольку результаты наиболее крупного РКИ этого препарата (MEDAL) не показали достоверной разницы по частоте кишечных осложнений, в сравнении с диклофенаком.

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, четко негативно влияет на артериальное давление, способствуя дестабилизации артериальной гипертензии.

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.

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 мелоксикама в дозе 7,5 мг, но не больших доз. Ситуация с нимесулидом остается не совсем ясной, так как четких подтверждений его большей безопасности в отношении серьезных осложнений со стороны ЖКТ до настоящего времени не получено. 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.

Популяционные исследования не подтверждают существенного различия по риску развития ЖКТ- и кардиоваскулярных осложнений при использовании мелоксикама и нимесулида в сравнении с «традиционными» НПВП. ☺