

Мелоксикам: фокус на безпеку

Нестероїдні протизапальні препарати (НПВП) використовуються в ліченні широкого спектра захворювань, зв'язаних з запаленням, білью і лихоморадою. Вместе с тем прийом НПВП сопряжен с повышенным риском развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, почек, что ограничивает их использование у многих категорий пациентов.

Большинство побочных эффектов НПВП зависят от дозы и связаны преимущественно с блокадой циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), тогда как терапевтическое действие обусловлено в основном угнетением активности ЦОГ-2. На основе знаний о дифференциальной активности двух изоферментов ЦОГ и механизме воздействия на них НПВП условно выделяют селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство НПВП), преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид) и высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы). Мелоксикам является одним из наиболее хорошо изученных представителей НПВП, эффективность и безопасность которого доказана масштабными плацебо контролируемыми и сравнительными клиническими исследованиями, проведенными за последние 10 лет. В 2006 г. FDA одобрило 13 генерических препаратов мелоксикама и подтвердило их биоэквивалентность оригинальному лекарственному средству.

ЖКТ

По сравнению с классическими НПВП (такими как диклофенак, ибупрофен, пироксикам) селективные ингибиторы ЦОГ-2 характеризуются более низким риском развития побочных эффектов со стороны ЖКТ при сопоставимой эффективности. Так, в двух крупных проспективных сравнительных исследованиях MELISSA и SELECT, изучавших безопасность мелоксикама у пациентов с остеоартрозом, показано, что лечение данным препаратом ассоциировалось с меньшей токсичностью по отношению к органам ЖКТ, более низким риском развития пептической язвы и связанных с ней кровотечений, чем терапия диклофенаком и пироксикамом.

В метаанализе всех рандомизированных сравнительных клинических исследований с мелоксикамом, опубликованных в 1990-1998 гг., показано значительное преимущество лечения этим препаратом в отношении рисков, связанных с ЖКТ, при сопоставимой эффективности с другими НПВП (P Schoenfeld, 1999). В частности, у пациентов, принимавших мелоксикам, отмечено значительное снижение риска возникновения таких побочных эффектов, как диспепсия, перфорация язвы и кровотечение (ОР 0,64; 95% ДИ 0,59-0,69), по сравнению с приемом неселективных НПВП.

Данные недавно проведенного клинического исследования IMPROVE (2001) и нового метаанализа с участием значительного количества пациентов (F. Degner et al., 2001) подтвердили благоприятный профиль безопасности мелоксикама в отношении воздействия на органы ЖКТ.

Печень

При назначении препаратов группы НПВП необходимо учитывать риск гепатотоксичности. В среднем частота нарушений функции печени, связанных с приемом НПВП, составляет 5 случаев на 100 тыс. пациентов в год. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 ассоциируются с меньшим риском гепатопатологий по сравнению с классическими НПВП (S. Chitturi, 2002; W.C. Maddrey, 2000). На сегодняшний день зафиксированы данные лишь об одном случае нарушения функции печени, связанного с приемом мелоксикама (P. Staerckel, 1999).

Почки

Прием НПВП может увеличивать риск поражения почек, включая нарушения

водно-электролитного обмена, тубулоинтерстициального нефрита, папиллярного некроза, поражение клубочков и острую почечную недостаточность (M.A. Perazella, 2000). В среднем около 5% пациентов, принимающих лечение НПВП, отмечают наличие побочных эффектов со стороны почек (A. Whelton, 2001), которые в большинстве случаев вызваны угнетением синтеза простагландинов. Известно, что при застойной сердечной недостаточности, циррозе печени, гиповолемии, нефрозе, хронической почечной недостаточности обеспечение почечного кровотока и клубочковой фильтрации зависит от компенсаторной активности простагландинов (D. Schlondorff, 1993).

Экспериментальные и клинические исследования показали, что обе изоформы ЦОГ принимают участие в регуляции функции почек, однако на сегодняшний день нет достоверных данных относительно роли селективного ингибирования ЦОГ-2 в возникновении почечных нарушений. В недавно опубликованном FDA анализе побочных эффектов выявлено 122 и 142 случая нарушения функции почек, связанных с приемом целекоксиба и рофекоксиба соответственно, что может свидетельствовать о наличии потенциального нефротоксического эффекта высокоселективных ингибиторов ЦОГ (S.R. Ahmad, 2002). Однако данные анализа Degner и соавт. подтверждают, что риск развития почечных событий при приеме мелоксикама не превышает такового при применении неселективных НПВП. В частности, при лечении мелоксикамом в дозе 7,5 и 15 мг/сут он составлял 0,87 (95% ДИ 0,66-1,14) и 1,12 (95% ДИ 0,61-2,04) соответственно, при терапии диклофенаком в дозе 100 мг/сут – 0,68 (95% ДИ 0,45-1,02) и пироксикамом в дозе 20 мг/сут – 0,95 (95% ДИ 0,56-1,62).

Поскольку побочные эффекты НПВП со стороны почек, как правило, возникают у больных группы риска, Vevis и соавт. провели исследование, в котором оценивали переносимость мелоксикама в дозе 15 мг в течение 4 нед у 25 пациентов, страдающих ревматической патологией и незначительным нарушением функции почек. После лечения у больных не выявлено ухудшения функции почек (снижения клиренса креатинина по сравнению с исходным уровнем); это позволило предположить, что мелоксикам не изменяет компенсаторные механизмы активности простагландинов. По мнению исследователей, фармакокинетические свойства препарата, в частности отсутствие эффекта кумуляции, уменьшают вероятность развития побочных эффектов со стороны почек, в том числе у пациентов с незначительными формами поражения почечной системы.

Сердечно-сосудистая система

Селективное ингибирование ЦОГ-2 может усиливать торможение биосинтеза простаглицлина без активного воздействия на процессы продукции тромбосана (G.A. Fitzgerald, 2001), что, возможно, увеличивает вероятность тромботических осложнений у пациентов с высоким риском тромбообразования при приеме высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 (F. Catella-Lawson et al., 2001). Mukherjee и соавт. предложили принимать решение о назначении того или иного НПВП, учитывая индивидуальные особенности пациента: основное и сопутствующие заболевания, возраст, длительность приема препарата.

Воздействие НПВП на сердечно-сосудистую систему является комплексным и не ограничивается изменениями активности

тромбоцитов. Различные препараты данной группы могут оказывать влияние на артериальное давление (путем воздействия на ренин-ангиотензиновую систему, реабсорбцию натрия в почках и факторы вазоконстрикции/вазодилатации). Результаты двух крупных метаанализов показали, что прием НПВП ассоциировался с некоторым повышением систолического артериального давления (менее чем на 5 мм рт. ст.) и увеличением риска периферических отеков на 1-9% (эти данные распространялись также на высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2) (W.N. Frishman, 2002). Выраженным повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта) сопровождалось применение рофекоксиба (по этой причине препарат был изъят из рынка фирмой-производителем); в несколько меньшей мере он ассоциируется с приемом целекоксиба, других представителей высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2. Прием НПВП (за исключением низких доз ацетилсалициловой кислоты) в предшествующую неделю ассоциировался с повышением вероятности госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности в 2,1 раза (J. Page, 2000).

Мелоксикам занимает уникальное место среди других НПВП: оказывает минимальное токсическое действие на органы ЖКТ; характеризуется высоким уровнем безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы (влияние препарата на агрегацию тромбоцитов отличается от такового коксибов – он связывается с верхней частью канала ЦОГ-2, а коксибы – с боковым карманом канала, при этом более слабо ингибируя тромбоксан, что и обуславливает повышение сердечно-сосудистого риска, наблюдающееся в случае использования высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2).

Более оптимальный профиль безопасности мелоксикама в отношении сердечно-сосудистой системы был продемонстрирован в крупном метаанализе с участием более 27 тыс. пациентов, у которых прием указанного препарата не способствовал увеличению сердечно-сосудистого риска, а частота сердечно-сосудистых событий (включая инфаркт миокарда и инсульт) была сопоставимой с таковой у больных, принимавших неселективные НПВП (в том числе ацетилсалициловую кислоту, имеющую в низких дозах кардиопротекторное действие) (G. Singh et al., 2001). В более позднем крупном исследовании, проведенном R. Altman и соавт. (2002), показано преимущество терапии мелоксикамом в предотвращении острых коронарных событий у пациентов с заболеванием сердечно-сосудистой системы по сравнению с таковым при приеме других НПВП.

Таким образом, мелоксикам – эффективный препарат из группы селективных НПВП, который имеет выраженный протизапалительный и обезболивающий эффект и оптимальный профиль безопасности по отношению к желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой системам, почкам и печени. Лекарственное средство хорошо переносится практически всеми пациентами и рекомендуется при лечении таких заболеваний, как остеоартроз, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, а также при послеоперационной боли и других болевых синдромах.

Одним из препаратов мелоксикама, характеризующимся доказанной эффективностью, безопасностью и высоким качеством, является представленный на рынке Украины Мелоксикам-ратиофарм производства компании Teva.

Подготовила **Татьяна Спринсян**



Мелоксикам-ратиофарм

Раствор для инъекций 15 мг/1,5 мл; таблетки 7,5 мг и 15 мг

Избавит от боли и воспаления!



Р.С. МЗ України: №ЦА/6308/01/01, №ЦА/6308/01/02 от 19.04.2007, №ЦА/6308/02/01 от 27.08.2007. Производитель: таблетки – Меркле ГмБХ, Германия; раствор для инъекций – Хелл Фармасьютикал Продактс, Греция.

ООО «ТЕВА УКРАИНА»
ул. Физкультурна, 30-в, офіс 604, 03680, г. Київ.
Тел.: +38 044 594 70 80, факс: +38 044 594 70 81.