

Мелоксикам: что мы знаем о кардиоваскулярной безопасности?

Среди побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) выделяют нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Действительно, риск перфорации или язвенного кровотечения при систематическом применении НПВП достигает 1 на 50-100 человеко-лет (в среднем 0,69%), а 1 из 1200 пациентов, принимающих НПВП не менее 2 мес, погибает от гастродуоденальных осложнений (M.R. Tramer et al., 2000). С одной стороны, столь печальная статистика, а с другой – успехи в изучении механизмов ulcerогенного действия НПВП стимулировали создание препаратов с низким потенциальным риском осложнений со стороны ЖКТ. Первым таким препаратом стал мелоксикам – один из наиболее широко применяемых НПВП.

Данные большинства рандомизированных контролируемых исследований и метаанализа свидетельствуют о том, что у больных остеоартрозом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом частота развития осложнений со стороны ЖКТ при применении мелоксикама по сравнению с другими НПВП была значительно меньшей (С. Hawkey et al., 1999; J. Dequeker et al., 1998; M. Dougados et al., 1999; F. Degner et al., 2000; Y. Chen et al., 2008). В основе низкой гастротоксичности мелоксикама и многих других НПВП лежит селективность в отношении ЦОГ-2 – изофермента ЦОГ, высокий уровень экспрессии которого определяется преимущественно в очаге воспаления и при различных повреждениях тканей. Одним из факторов, которые могут привести к нарушениям функции ЖКТ при приеме НПВП, является ингибирование агрегации тромбоцитов, которая предрасполагает к геморрагическим осложнениям. Это связано с ингибированием неселективными НПВП изофермента ЦОГ-1, которая отвечает за продукцию тромбоксана (Tx) A₂ (F. Catella-Lawson et al., 2001). Так как экспрессия ЦОГ-2 в тромбоцитах отсутствует, селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов и как следствие – вызывают меньше геморрагических осложнений, чем неселективные НПВП, особенно в ЖКТ (С.Н. Hawkey et al., 1999).

Создание препаратов с максимальной селективностью в отношении ЦОГ-2 потребовало серьезного изучения риска кардиоваскулярных осложнений при их использовании. Это особенно важно для больных с ревматическими заболеваниями, у которых хроническое воспаление ассоциируется с развитием атеросклероза и высокой смертностью от кардиоваскулярных осложнений. Основанием для такого изучения послужили данные исследования VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), которое продемонстрировало многократно большую частоту развития инфаркта миокарда у пациентов с ревматоидным артритом, получавших рофекоксиб, высокоселективный в отношении ЦОГ-2, в дозе 50 мг/сут, по сравнению с напроксеном в дозе 1000 мг/сут, относящимся к «традиционным» НПВП (С. Bombardier et al., 2000). Применение рофекоксиба даже в низкой дозе (25 мг/сут) в 2 раза увеличивало риск развития инфаркта миокарда по сравнению с таковым при использовании плацебо (R.S. Bresalier et al., 2005). Причинами этого могут служить подавление некоторыми селективными НПВП синтеза простаглицина и их недостаточное влияние на продукцию Tx, регулирующих Tx-зависимую агрегацию тромбоцитов и время кровотечения. Этот синтез происходит под влиянием ЦОГ-1, роль селективных в отношении ЦОГ-2 НПВП здесь недостаточно велика

(R. Flower et al., 2005; G.R. Vane et al., 1998; В.Ф. McAdam et al., 1999). При этом может нарушаться равновесие между синтезом Tx, оказывающем протромбогенное действие, и «антиромбогенных» эйкозаноидов (простаглицин), что ведет к увеличению риска тромбозов. Теоретически мелоксикам, как и другие селективные ингибиторы ЦОГ-2, может обладать протромботическими эффектами. По сравнению с индометацином мелоксикам демонстрировал в несколько раз меньшую активность в отношении ЦОГ-1-зависимого синтеза эйкозаноидов – Tx B₂ (TxB₂) и 6-кето-простаглицина F_{1α} (6-кето-ПГF_{1α}), являющегося стабильным метаболитом простаглицина (I.A. Tavares et al., 2000). Действительно, исследования у больных ревматоидным артритом показали, что прием мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут в течение 14 дней не оказывал существенного действия ни на агрегацию тромбоцитов, ни на время кровотечения, ни на уровень Tx. Напротив, применение 500 мг/сут напроксена приводило к более чем двукратному снижению уровня Tx – с 228 (130-310) до 117 (70-140) пг/мл по сравнению с 246 (150-350) пг/мл при применении мелоксикама, подавлению агрегации тромбоцитов, что значительно увеличивало время кровотечения (Е.А. Knijff-Dutmer et al., 2002). В исследовании А. De Meijer и соавт. уровень TxB₂ при приеме 15 мг/сут мелоксикама здоровыми добровольцами значительно снизился (с 535±233 до 183±62 нмоль/л) (А. De Meijer et al., 1999). Однако существенного влияния на индуцированную коллагеном или арахидоновой кислотой агрегацию тромбоцитов мелоксикам в отличие от неселективного НПВП (индометацин) не оказывал. В связи с этим следует отметить возможные преимущества «частичной» селективности мелоксикама в отношении ЦОГ-2 по сравнению со специфическими ингибиторами ЦОГ-2. Это подтверждают данные еще одного исследования, в котором назначение мелоксикама по сравнению с другим селективным ингибитором ЦОГ-2, целекоксибом, приводило к снижению на 30% сывороточного уровня TxB₂ в 1-й и на 50% – на 8-й день лечения (S. Freestone et al., 2005). Так, D. Layton и соавт. продемонстрировали, что уже через 3 мес терапии частота развития цереброваскулярных тромбоэмболических осложнений при приеме целекоксиба была достоверно выше, чем при лечении мелоксикамом, и тенденция к увеличению этих различий сохранялась на протяжении 9 мес наблюдения (D. Layton et al., 2003).

Однако влияние НПВП на сердечно-сосудистую систему не ограничивается воздействием на функцию тромбоцитов. Эти препараты, в том числе и селективные, благодаря активации ренин-ангиотензиновой системы, влиянию на

натрийурез, факторы вазодилатации и вазоконстрикции, включая эндотелин 1 и цитохром P450, могут способствовать подъему АД и формированию периферических отеков (W.H. Frishman et al., 2002; F. Wolfe et al., 2004). На показатели АД влияют все НПВП включая селективные. Интересны результаты недавно опубликованного исследования (С.С. Chan et al., 2009), в котором показано, что риск развития артериальной гипертензии для некоторых коксибов был выше по сравнению не только с плацебо, но и с другими НПВП (С.С. Chan et al., 2009).

Как и для многих других НПВП, результаты клинических исследований, касающихся влияния мелоксикама на сердечно-сосудистую систему, противоречивы. По данным некоторых из них, риск развития инфаркта миокарда при приеме препарата сопоставим с таковым для большинства других НПВП (А. Helin-Salmivaara et al., 2006). Тем не менее множество работ демонстрируют существенные преимущества мелоксикама. Два метаанализа, каждый из которых включал более 20 000 больных из почти 30 исследований, продемонстрировали, что риск сердечно-сосудистых осложнений при применении мелоксикама, используемого в дозе как 7,5, так и 15 мг/сут, существенно ниже такового для неселективных НПВП (G. Singh et al., 2001; G. Singh et al., 2004). G. Singh и соавт. проанализировали взаимосвязь между развитием 15 659 инсультов, 9% из которых были фатальными, и приемом НПВП больными с ревматическими заболеваниями. Оказалось, что относительный риск развития инсульта при приеме мелоксикама был самым низким – 0,88 (0,71-1,10) – по сравнению с таковым при применении других препаратов: для рофекоксиба он составил 1,26 (1,17-1,36), метиндола – 1,26 (0,97-1,63), пироксикама – 1,25 (0,97-1,62), напроксена – 1,24 (1,10-1,40), вальдекоксиба – 1,22 (1,00-1,50), ибупрофена – 1,19 (1,08-1,30), набуметона – 1,01 (0,75-1,37), диклофенака – 0,98 (0,86-1,12) и целекоксиба – 0,97 (0,91-1,02).

Более того, результаты исследования Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) позволили предположить, что применение препарата может оказывать благоприятное действие при острых коронарных синдромах (R. Altman et al., 2002). Так, при назначении мелоксикама в сочетании со стандартной антиромботической терапией (ацетилсалициловая кислота (АСК) и гепарин) у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST отмечено уменьшение кардиоваскулярных катастроф, чего не наблюдалось у больных, получавших только АСК и гепарин. В этом рандомизированном исследовании участвовало 120 больных, половина из них, помимо стандартной антиромботической

терапии, получала мелоксикам. Все больные обследованы через 30 дней после выписки из стационара. Мелоксикам назначался парентерально в дозе 15 мг/сут, затем в той же суточной дозе перорально в течение 30 дней. По сравнению с группой получавших только АСК и гепарин, в группе принимавших мелоксикам была зарегистрирована значительно более низкая частота приступов стенокардии (15 против 35%, p=0,007), потребности в реваскуляризации миокарда, инфаркта миокарда и смерти (10 против 26,7%, p=0,034). Можно предположить, что это может быть связано с уменьшением под действием препарата сосудистого воспаления, хотя следует учитывать субъективность оценки стенокардии из-за возможности аналгетического действия мелоксикама. Еще один важный результат этой работы – отсутствие, несмотря на параллельный с приемом мелоксикама прием АСК и гепарина, серьезных осложнений терапии включая кровотечения.

Наши данные, основанные на анализе короткого курса инъекционной терапии мелоксикамом, показали, что его назначение больным гонартрозом, большинство из которых имели артериальную гипертензию, а часть принимали препараты ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики инфаркта миокарда, не приводило к существенному влиянию на показатели АД. Ни у одного больного не зафиксировано побочных реакций, которые могли бы послужить причиной отмены препарата (М.С. Елисеєв et al., 2009). Учитывая, что многие больные с ревматическими заболеваниями вынуждены, помимо НПВП, принимать препараты ацетилсалициловой кислоты, это обстоятельство представляется весьма важным. Известно, что некоторые НПВП блокируют кардиопротективное действие АСК, снижая его способность к длительному ингибированию Tx-зависимой агрегации тромбоцитов. Прием мелоксикама, напротив, существенного влияния на ингибирующее действие АСК в отношении агрегации тромбоцитов и сывороточного уровня Tx не оказывает (J. Van Ryn et al., 2004). Проспективное исследование, проведенное у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом, продемонстрировало, что относительный риск развития инфаркта миокарда при совместном приеме АСК и мелоксикама составил всего 0,53 (0,26-1,10), что намного ниже, чем при одновременном приеме АСК с другими, особенно неселективными, НПВП (В.Ф. McAdam et al., 1999). Кроме того, большое значение у больных с кардиоваскулярными заболеваниями может иметь то, что прием мелоксикама не приводит к фармакокинетическим взаимодействиям при совместном назначении с фуросемидом (F.O. Mueller et al., 1997) и варфарином (D. Tuerck et al., 1997).

Таким образом, мелоксикам – один из наиболее безопасных НПВП в отношении риска развития кардиоваскулярных осложнений, в том числе при одновременном назначении с препаратами ацетилсалициловой кислоты.