

# Риск развития тяжелых осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сердечнососудистых тромбоэмболических осложнений при использовании мелоксикама.

Гуркирпал Сингх, доктор медицины, Стефан Лэйнс, доктор наук, Джордж Триадафилопулос, доктор медицины

**ЦЕЛЬ:** Оценка риска возникновения тяжелых желудочно-кишечных и тромбоэмболических осложнений при использовании разрешенных к применению доз мелоксикама.

**МЕТОДКА:** Мы объединили данные клинических исследований по применению мелоксикама в дозе 7,5 или 15 мг/сутки. Проводившая слепую оценку желудочно-кишечных симптомов экспертная комиссия использовала предварительно установленные критерии для идентификации прободения желудка или двенадцатиперстной кишки, обструкции пилорического отдела желудка или гемодинамически значимых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Для анализа тромбоэмболических осложнений полученные от исследователей сообщения о нежелательных событиях исследовались без проведения экспертизы.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Мы проанализировали данные 24196 пациентов, участвовавших в 28 исследованиях, длительность наблюдения для большинства из них не превышала 60 дней. Из этих пациентов 13,118 получали мелоксикам (10158 получали суточную дозу 7,5 мг и 2960 получали 15 мг/сутки), 5283 получали диклофенак в дозе 100 мг, 181 – диклофенак в дозе 150 мг, 5371 получали пироксикам в дозе 20 мг и 243 получали напроксен в дозе 500 мг два раза в сутки. Риск возникновения тяжелых явлений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов, принимавших мелоксикам в дозе 7,5 мг/сутки, был равен 0,03%, то есть, был значимо ниже, чем при использовании диклофенака, пироксикама и напроксена ( $P < 0,02$ ). При использовании мелоксикама в дневной дозе 15 мг риск тяжелых желудочно-кишечных осложнений был значимо ниже только при сравнении с пироксикамом ( $P = 0,03$ ). Риск тромбоэмболических явлений у пациентов, принимавших мелоксикам в обеих дозировках, был ниже, чем при использовании диклофенака, и сходен с таковым при использовании пироксикама и напроксена.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** В данном объединенном анализе 24196 пациентов было продемонстрировано, что мелоксикам характеризуется благоприятным профилем безопасности в отношении желудочно-кишечных и тромбоэмболических нарушений. Однако лишь у небольшого числа пациентов длительность наблюдения превышала 60 дней, и проведение полноценного сравнения в данной подгруппе было невозможно. *Американский медицинский журнал, 2004;117:100-106. ©2004 Elsevier Inc.*

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, связанные с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), представляют собой важную проблему общественного здравоохранения (1–4). По нашей оценке, тяжелые желудочно-кишечные осложнения в США приводят примерно к 103,000 госпитализациям и 16,500 случаям наступления смерти за год (1,2). Считается, что эти тяжелые осложнения связаны с вызываемым НПВП угнетением циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) в слизистой оболочке желудка. Предполагалось, что данная проблема, будет менее характерна для новых НПВП, ингибирующих преимущественно циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) в суставах (5). Однако недавние исследования поставили вопрос о связи между одним из селективных ингибиторов ЦОГ-2 – рофекоксибом – и случаями развития тяжелых тромбоэмболических осложнений (6).

Мелоксикам представляет собой НПВП, демонстрирующий в рекомендованных дозах умеренную активность в отношении ЦОГ-1 (7). В клинических исследованиях была продемонстрирована его клиническая эффективность, и на фоне его применения наблюдалась более низкая частота возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с диклофенаком и пироксикамом (8–11). Кроме того, мелоксикам не оказывал влияния на функцию тромбоцитов (12). Хотя препарат уже был исследован в более чем 150 клинических исследованиях в более чем 100 странах, масштаб отдельных исследований был небольшим, и не позволял оценить риск возникновения клинически значимых желудочно-кишечных осложнений с достаточной степенью надежности, также не проводилось крупных проспективных рандомизированных клинических исследований для оценки этих явлений. В данном исследовании мы представляем результаты объединенного слепого анализа 28

От отделов иммунологии и ревматологии (GS) и отделов гастроэнтерологии и гепатологии (GT), факультета медицины Стенфордского университета, Стэнфорд, Калифорния; Берингер-Ингельхайм Фармасьютикалс Инкорпорейтед (SL), Риджфилд, Коннектикут; Отдел гастроэнтерологии (GT), Система здравоохранения Паоло-Альто, отдел по делам ветеранов, Пало-Альто, Калифорния.

Поддержано грантом компании Берингер-Ингельхайм Фармасьютикалс Инкорпорейтед, Риджфилд, Коннектикут.

Запрос на переиздание направлять по адресу: Гуркирпал Сингх, д.м.н., 175 Элеанор Драйв, Вудсайд, Калифорния, 94062, или на электронный адрес [gsingh@stanford.edu](mailto:gsingh@stanford.edu).

Рукопись представлена 12 ноября 2002, одобрена в исправленном виде 3 марта 2004.

© 2004 Elsevier Inc

Все права защищены.

0002-9343/04/\$–see front matter  
doi:10.1016/j.amjmed.2004.03.012

клинических исследований (опубликованных и не опубликованных) и оценки риска возникновения тяжелых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. В отличие от ранее проведенного мета-анализа (10), мы исследовали “первичную информацию”, полученную непосредственно из индивидуальных регистрационных карт, и оценивали *при отсутствии доказательств в пользу противоположного* все доступные данные, стараясь сфокусироваться на тяжелых, важных с клинической точки зрения явлениях, включая желудочно-кишечные и тромбоэмболические явления (10).

## МЕТОДЫ

### *Исследуемая выборка*

Мы проанализировали клинические исследования мелоксикама (Мобик; Берингер-Ингельхайм Фармасьютикалс Инкорпорейтед, Риджфилд, Коннектикут), соответствовавшие следующим критериям: использование мелоксикама внутрь в дозе, разрешенной к применению Управлением США по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (7,5 и 15 мг); запланированная продолжительность лечения как минимум 21 день; запланированный размер групп не менее 20 пациентов, проводившиеся в Северной Америке или Западной Европе, окончание исследования и доступность данных к 1 апреля 1999 года. Исследования включали пациентов, которые могли иметь повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений, связанный с бессимптомными язвами или язвенной болезнью в анамнезе. При проведении первичного анализа сравнивали мелоксикам в дозе 7,5 и 15 мг и такие традиционные НПВП, как диклофенак, напроксен и пироксикам.

Каждое исследование было проведено в соответствии с принципами, сформулированными в Хельсинкской декларации, в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики и локальными рекомендациями по защите человека. Протоколы всех исследований были одобрены соответствующими местными экспертными советами организаций или этическими комитетами. Информированное согласие было получено от каждого участника исследований.

### *Идентификация случаев*

Исследователи были обязаны сообщать обо всех нежелательных явлениях, в том числе о случаях возникновения симптомов и осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, закодированных в соответствии с системой кодирования нежелательных явлений Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Первичная клиническая документация по всем подозреваемым тяжелым желудочно-кишечным явлениям была рассмотрена слепым способом внешним оценочным комитетом. С целью выявления возможных случаев для их рассмотрения комитетом, мы сформировали первичный список 105 кодов ВОЗ, содержащий термины, указывавшие на желудочно-кишечные кровотечения, перфорацию или обструкцию. Первичный список включал диагнозы, представлявшие прямой интерес, такие как язва желудка, желудочно-кишечное кровотечение, рвота с кровью, мелена, а также родственные диагнозы, такие как гастрит, ректальное кровотечение, колит, дивертикулит. Для того чтобы гарантировать, идентификацию всех возможных случаев язвенной болезни, был сформирован вторичный список, содержащий 155 терминов, которые могли указывать на признаки и симптомы желудочно-кишечного кровотечения, таких как боли в животе, диспепсия, тошнота, анемия. Как и следовало ожидать, для любого исследования НПВП количество явлений, которым были присвоены коды из вторичного списка (например, "диспепсия"), было больше, чем количество явлений, которым был присвоен код из первичного списка. Таким образом, для последующего рассмотрения были идентифицированы пациенты с нежелательными явлениями и диагнозами из вторичного списка, если они классифицировались как тяжелые или указывали на кровотечение. Документы, содержащие медицинские записи по возможным случаям были собраны Берингер-

Ингельхайм и представлены для рассмотрения двум авторам (GS и GT). Документы содержали все доступные клинические записи, полученные в ходе клинического исследования, и вспомогательную информацию, относящуюся к клинической оценке нежелательных явлений, включая радиологические, эндоскопические, патологоанатомические заключения и выписные эпикризы. Эксперты не обладали никакой информацией относительно номера исследования, использовавшегося препарата и его дозы.

#### *Определение тяжелых желудочно-кишечных осложнений*

Определение тяжелых желудочно-кишечных осложнений было дано оценочным комитетом проспективно и основывалось преимущественно на соответствующем определении, использованном в других аналогичных исследованиях (13,14), с некоторыми изменениями. Осложнения включали прободение желудка или двенадцатиперстной кишки (сообщение подтверждалось данными эндоскопии, оперативного вмешательства, недвусмысленными радиологическими данными, либо результатами аутопсии), сужение пилорического отдела желудка (диагностированное клиническим исследователем, подтвержденное эндоскопически, хирургически, радиологически, либо при аутопсии), и значимое с гемодинамической точки зрения кровотечение (снижение уровня гемоглобина как минимум на 2 г/дл, снижение гематокрита как минимум на 6% или назначение трансфузионной терапии при отсутствии доказательств того, что она потребовалась по иной причине). Любой из этих признаков указывал на тяжелое с клинической точки зрения кровотечение, независимо от наличия иных клинических признаков или симптомов или данных эндоскопии.

#### *Идентификация тромбоэмболических явлений*

Следующие нежелательные явления были классифицированы как тромбоэмболические: инфаркт миокарда, тромбоз коронарных сосудов, окклюзия коронарной артерии, инфаркт мозжечка, инсульт (геморрагический или ишемический), нарушения со стороны мозговых сосудов, эмболия мозговых сосудов, тромбоз сонной артерии, транзиторная ишемическая атака, тромбоз мозговых сосудов, тромбоз мозговой артерии, тромбоз мозжечковой артерии. Эти нежелательные явления были идентифицированы исключительно на основании сообщений исследователей.

#### *Статистический анализ*

Анализ времени до возникновения тяжелых желудочно-кишечных и тромбоэмболических осложнений был проведен на основании оценки кумулятивной частоты явлений по Каплану-Мейеру (15). Парное сравнение между группами лечения было проведено с использованием логарифмического рангового критерия. Анализ проводили с помощью программного обеспечения SAS (SAS Inc., Кэри, Северная Каролина).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Для включения в исследование мы идентифицировали 24 196 пациентов, участвовавших в 28 исследованиях. Из них 13 118 пациентов получали мелоксикам (10 158 в дозе 7,5 мг и 2960 в дозе 15 мг), 5464 пациентов получали диклофенак (5283 в дозе 100 мг в сутки и 181 в дозе 150 мг/сутки), 5371 получали пироксикам в дозе 20 мг/сутки и 243 получали напроксен в дозе 500 мг два раза в сутки (для анализа все пациенты, получавшие диклофенак, были объединены в одну группу, так как дозу 150 мг в сутки принимало менее 3,5% пациентов). Возраст 39% пациентов составлял 65 лет и более, у 5% пациентов в анамнезе наблюдались случаи перфорации, язвы или кровотечения (таблица 1).

Медицинская документация для 448 возможных случаев была рассмотрена независимой внешней экспертной комиссией. У 394 пациентов экспертная комиссия исключила диагноз тяжелого нежелательного явления со стороны верхних отделов желудочно-

кишечного тракта. Из оставшихся 54 пациентов, у 37 наблюдались явные признаки тяжелых желудочно-кишечных явлений. У 10 пациентов определялись признаки гемодинамически значимого кровотечения, однако его локализацию установить не удалось, у 7 пациентов данных для постановки окончательного диагноза было недостаточно. У всех пациентов с кровотечением была исключена возможность кровотечения из нижних отделов ЖКИ или толстой кишки (например, геморроидального, кровотечения из дивертикула). У всех 54 пациентов явления были расценены как случаи тяжелых нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, из них 38 пациентов участвовали в клинических исследованиях, соответствовавших критериям включения и критериям исключения.

**Таблица 1 Исходные характеристики пациентов в различных терапевтических группах.**

Характеристики	Мелоксикам 7,5 мг/д (n = 10 158)	Мелоксикам 15 мг/д (n = 2960)	Диклофенак* 100–150 мг/д (n = 5464)	Пироксикам 20 мг/д (n = 5371)	Напроксен 1000 мг/д (n = 243)
Количество (%) либо среднее значение					
Длительность приема (дни)	33	179	35	41	117
Возраст (годы)					
18–54	2822 (28)	1008 (34)	1503 (28)	1558 (29)	105 (43)
55–64	3186 (31)	853 (29)	1531 (28)	1706 (32)	73 (30)
>65	4136 (41)	1099 (37)	2404 (44)	2095 (39)	65 (27)
Неизвестно	14 (<1)	0	12 (0)	12 (0)	0
Пол					
Мужской	3279 (32)	967 (33)	1779 (33)	1813 (34)	71 (29)
Женский	6870 (68)	1993 (67)	3679 (67)	3548 (66)	172 (71)
Неизвестно	9 (<1)	0	6 (<1)	10 (<1)	0
Наличие прободения, язвы или кровотечения в анамнезе					
Да	406 (4)	63 (2)	157 (3)	236 (4)	12 (5)
Нет	7672 (76)	1938 (65)	4289 (78)	3832 (71)	156 (64)
Неизвестно	2080 (20)	959 (32)	1018 (19)	1303 (24)	75 (31)
Предшествовавшее применение нестероидных противовоспалительных средств					
Да	6625 (65)	2010 (64)	3727 (68)	3325 (62)	225 (93)
Нет	1913 (19)	414 (14)	986 (18)	1113 (21)	17 (7)
Неизвестно	1620 (16)	536 (18)	751 (14)	933 (17)	1 (<1)
Место жительства пациента					
Франция	1171 (12)	92 (3)	1194 (22)	54 (1)	32 (13)
Германия	3094 (30)	884 (30)	1116 (20)	2244 (42)	56 (23)
Великобритания/Ирландия	2310 (23)	446 (15)	1263 (23)	1059 (20)	0
Соединенные Штаты Америки	329 (3)	340 (11)	334 (6)	0	0
Другие страны	981 (10)	9 (<1)	446 (8)	524 (10)	155 (63)
Показания к проведению лечения					
Остеоартрит	9411 (93)	1404 (47)	5283 (97)	4667 (87)	0
Ревматоидный артрит	747 (7)	1433 (48)	181 (3)	554 (10)	243 (100)
Анкилозирующий спондилит	0	121 (4)	0	108 (2)	0
Прочее	0	2 (<1)	0	42 (1)	0

\* Включает 5283 пациентов, получавших диклофенак в дозе 100 мг/сутки и 181 пациента, получавшего 150 мг/сутки.

#### *Риск нежелательных явлений*

Риск возникновения тяжелых явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в течение 60 дней наблюдения при использовании мелоксикама в дозе 7,5 мг/сутки был равен 0,03% (Таблица 2, Рисунок 1), то есть, был значимо ниже, чем при использовании диклофенака, пироксикама и напроксена (Таблица 3). Лишь небольшое число пациентов находились под наблюдением в течение более 60 дней, поэтому проведение полноценного сравнения в данной подгруппе было невозможно. При использовании мелоксикама в дневной дозе 15 мг риск тяжелых желудочно-кишечных осложнений был значимо ниже только при сравнении с пироксикамом. Риск тромбоэмболических явлений для обеих доз мелоксикама был значимо ниже, чем при использовании диклофенака, однако отличие от пироксикама и напроксена было незначимым (Рисунок 2, Таблица 3).

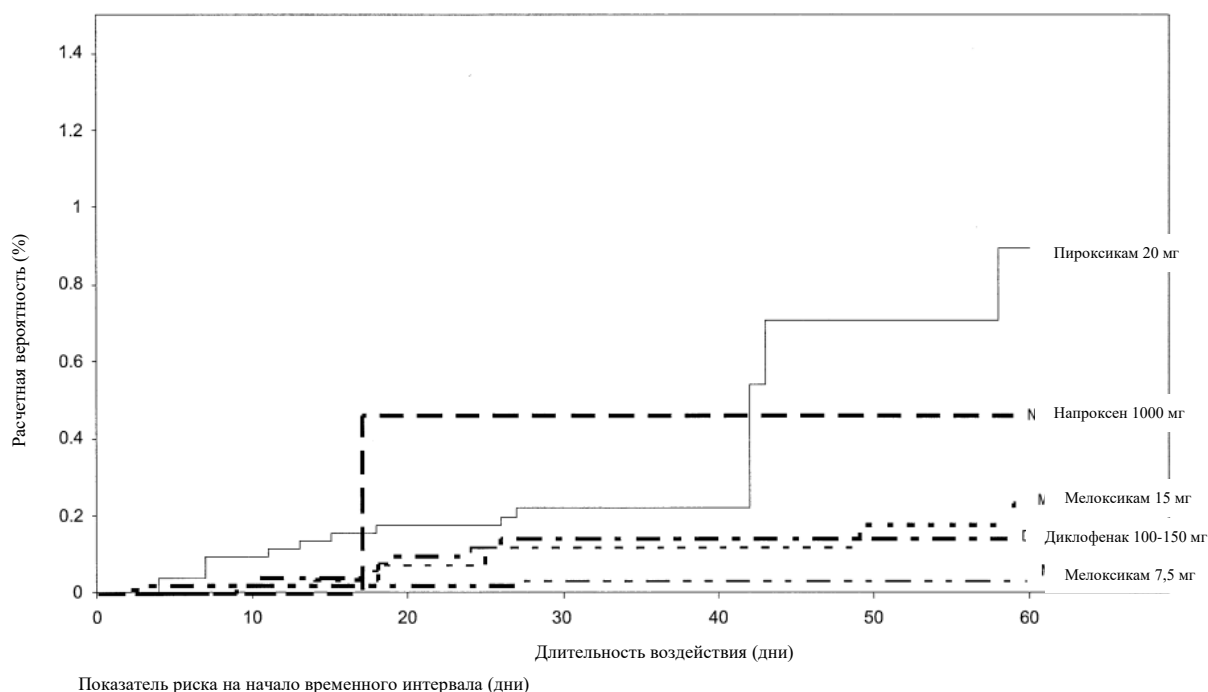
## ОБСУЖДЕНИЕ

Связанные с использованием НПВП осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта являются наиболее часто встречающимися тяжелыми нежелательными явлениями при лечении пациентов с артритами. В течение нескольких последних лет на рынок Соединенных Штатов Америки были выведены четыре новых препарата — целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб и мелоксикам, для которых была обещана улучшенная желудочно-кишечная переносимость за счет ограничения либо полного отсутствия воздействия на изофермент ЦОГ-1 в терапевтических дозах. Некоторые исследования целекоксиба и рофекоксиба продемонстрировали, что эти препараты снижают риск возникновения тяжелых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с традиционными НПВП (14,16–18), в то время как другие исследования этого не подтвердили (13,19). Проведенный нами суммарный анализ результатов 28 клинических исследований позволил получить данные о риске возникновения подтвержденных тяжелых желудочно-кишечных осложнений у пациентов, получавших мелоксикам. Наши результаты позволяют предполагать, что риск возникновения тяжелых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов, получавших 7,5 мг мелоксикама в течение периода до 2 месяцев, значительно ниже, чем у пациентов, получавших диклофенак в дозе 100 мг, напроксен в дозе 1000 мг или пироксикам в дозе 20 мг. У пациентов, получавших 15 мг мелоксикама, риск возникновения тяжелых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта был существенно ниже, чем у пациентов, получавших пироксикам, однако значимо не отличался при сравнении с пациентами, получавшими диклофенак или напроксен. Результаты рандомизированного клинического исследования, включавшего 9323 пациентов с остеоартритом, продемонстрировали схожую клиническую эффективность мелоксикама в дозе 7,5 мг и диклофенака в дозе 100 мг (18). Другое большое рандомизированное исследование пациентов с остеоартритом показало, что 7,5 мг мелоксикама характеризуется сходной клинической эффективностью с пироксикамом в дозе 20 мг (9). Однако, Yocum et al. обнаружили отсутствие отличий по клинической эффективности между пациентами, принимавшими мелоксикам в дозе 7,5 мг, мелоксикам в дозе 15 мг и диклофенак в дозе 100 мг (20).

**Таблица 2 Оценка риска возникновения тяжелых осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта и тромбоэмболических осложнений в зависимости от продолжительности приема препарата и терапевтической группы.**

Препарат (доза)	Длительность приема (дней)	Число пациентов, начавших лечение	Тяжелые нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта	Сердечнососудистые тромбоэмболические явления
Количество(кумулятивный риск в %)				
Мелоксикам (7,5 мг/д)	0–60	10 158	3 (0,03)	8 (0,2)
	>60	551	0 (0,03)	2 (0,8)
Мелоксикам (15 мг/д)	0–60	2960	5 (0,2)	5 (0,2)
	>60	1684	4 (0,6)	7 (0,9)
Диклофенак * (100–150 мг/д)	0–60	5464	7 (0,1)	13 (0,8)
	>60	493	2 (1,3)	0 (0,8)
Пироксикам (20 мг/д)	0–60	5371	15 (0,9)	5 (0,1)
	>60	532	1 (1,1)	0 (0,1)
Напроксен (1000 мг/д)	0–60	243	1 (0,5)	0
	>60	166	0 (0,5)	0

\* Включает 5283 пациентов, получавших диклофенак в дозе 100 мг/сутки и 181 пациента, получавшего 150 мг/сутки.



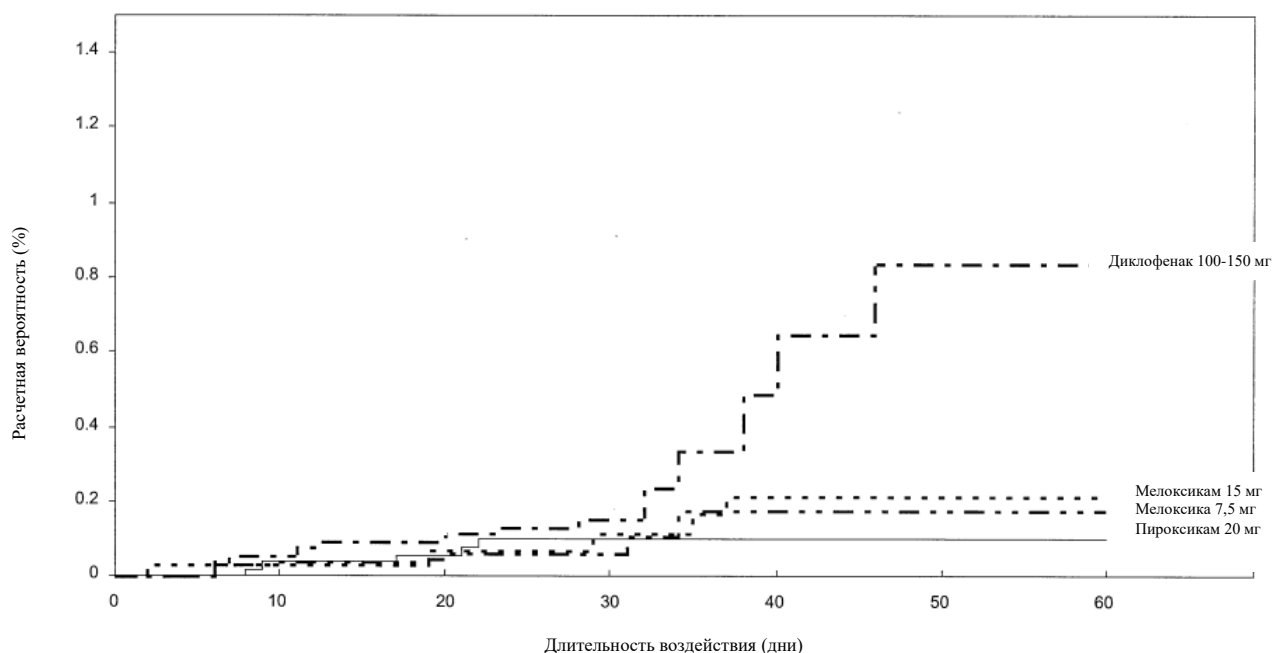
**Рисунок 1. Кумулятивная вероятность развития тяжелых желудочно-кишечных осложнений в зависимости от группы лечения и длительности воздействия.**

Мы обнаружили, что риск возникновения сердечнососудистых тромбоэмболических явлений сходен для всех НПВП, хотя для диклофенака он был несколько выше. Однако, результаты других исследований возможного повышения риска возникновения тромбоэмболических явлений у пациентов, принимавших некоторые селективные ингибиторы ЦОГ-2, были противоречивыми. В одном большом исследовании сообщалось о возникновении инфаркта миокарда, частота которого в группе пациентов, принимавших рофекоксиб была в пять раз выше, чем в группе, принимавшей напроксен (21), в то время как другие исследования позволяют предполагать, что мелоксикам может быть полезен для предупреждения острого инфаркта миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией благодаря своей противовоспалительной активности (22). Кроме того, не изучена роль конкретных дозировок каждого из этих препаратов.

**Таблица 3. Парное сравнение использовавшихся препаратов в отношении риска возникновения тяжелых осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сердечнососудистых тромбоэмболических осложнений в течение первых 60 дней лечения.**

Сравниваемые препараты	Желудочно-кишечные осложнения	Сердечнососудистые тромбоэмболические осложнения
	P-значение*	
Мелоксикам 7,5 мг vs Мелоксикам 15 мг	0,06	0,8
Мелоксикам 7,5 мг vs диклофенак	0,02	0,02
Мелоксикам 7,5 мг vs пироксикам	<0,001	0,8
Мелоксикам 7,5 мг vs напроксен	0,003	0,5
Мелоксикам 15 мг vs диклофенак	0,9	0,05
Мелоксикам 15 мг vs пироксикам	0,03	0,6
Мелоксикам 15 мг vs напроксен	0,5	0,5
Диклофенак vs пироксикам	0,09	0,06
Диклофенак vs напроксен	0,2	0,2
Пироксикам vs напроксен	0,7	0,6

\* расчет с помощью логарифмического рангового критерия.



Показатель риска на начало временного интервала (дни)

Мелоксикам 7,5 мг	10 158	9827	9447	2875	616	580	552
Мелоксикам 15 мг	2960	2860	2705	2064	1998	1750	1685
Диклофенак	5464	5230	5015	1777	634	519	493
Пироксикам	5371	5184	4964	1805	703	561	534

**Рисунок 2. Кумулятивная вероятность развития сердечнососудистых тромбоэмболических осложнений в зависимости от группы лечения и длительности воздействия.**

Наш анализ объединяет преимущества эпидемиологических и клинических исследований, позволяя обойти некоторые из их типичных ограничений. База данных по мелоксикаму была обширной и включала более чем 20 000 пациентов, которых сравнивали преимущественно в больших эпидемиологических исследованиях, что позволяет нам оценивать интересующий клинический результат, а не "суррогатный" результат. Исследование включало пациентов, подвергавшихся риску возникновения желудочно-кишечного кровотечения, в том числе с язвенной болезнью или бессимптомной язвой анамнезе, пожилых пациентов; таким образом, выборка была более репрезентативна для популяции в целом. В отличие от нескольких исследований целекоксиба и рофекоксиба (16, 17), в которые не включали пациентов с повышенной вероятностью возникновения тяжелых явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде язвы при эндоскопическом исследовании или осложнений в анамнезе (перфорация, язва, кровотечение). В то же время наши данные содержат детализированную информацию относительно использовавшихся препаратов (например, точную дозу) и результатах (данные лабораторных исследований для оценки клинического значения), что позволяло оценочному комитету провести слепую оценку всех тяжелых последствий со стороны желудочно-кишечного тракта.

Однако в нашем исследовании существовал ряд ограничений. Большинство пациентов получали лечение в течение менее чем 2 месяцев, за счет чего снижалась надежность оценки риска для более длительных периодов лечения. Некоторые исследования не включали контрольные группы. Объединение групп лечения из различных исследований не позволяло сохранить преимущества рандомизации для проведения сравнения между группами, даже несмотря на то, что группы были подобны по главным факторам риска возникновения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. В исследованиях не существовало никаких определяемых протоколом указаний, касающихся обследования при подозрении на желудочно-кишечные осложнения, за исключением обследований, проведение которых считал необходимым лечащий врач. Также возможно, что значимые

клинические данные были получены не во всех случаях. В связи с этим мы использовали широкий набор оценочных критериев, разработанных для того, чтобы включить всех пациентов, у которых нельзя было исключить тяжелые осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Чтобы избежать недооценки риска итоговый анализ включал все неопределенные случаи. Из-за тяжелого характера осложнений представляется маловероятным, чтобы случай желудочно-кишечного кровотечения остался незамеченным и незафиксированным. Более вероятно, что наша стратегия включения вероятных случаев, классифицированных как "неизвестные" могла привести к переоценке риска возникновения тяжелых кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, сложность представляет проведение сравнения без прямого сравнительного рандомизированного исследования. В опубликованных в настоящее время исследованиях новых НПВП используют различные выборки пациентов с варьирующими факторами риска. Важное различие, касающееся метода анализа нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении исследований конечных результатов, состоит в определении конечных точек исследования и метода, используемого для того, чтобы прийти к заключению. До недавнего времени в большинстве опубликованных исследований связанных с НПВП желудочно-кишечных токсических реакций не использовали предварительно заданные конечные точки или оценки экспертных комиссий. Наблюдательные исследования основывались на апостериорной идентификации кодов по *Международной классификации болезней, Девятого издания* или случаях госпитализации в связи с желудочно-кишечными осложнениями. В недавно проведенных исследованиях исходов использовали предварительно определенные критерии конечных точек и включали важные руководства по мониторингу и проведению обследования (13,14,18,19). Критерии, использованные для идентификации нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в некоторых исследованиях, (13) включали прямую визуализацию патологического очага (с помощью эндоскопического или рентгенологического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта).

Таким образом, мы обнаружили, что риск возникновения тяжелых желудочно-кишечных осложнений на фоне применения мелоксикама был, в целом, ниже, чем на фоне применения диклофенака, напроксена и пироксикама, и что этот риск носил дозозависимый характер. Напротив, риск развития тромбоэмболических явлений был в целом сходным для всех исследованных НПВП, хотя применение диклофенака сопровождалось более высоким риском. С учетом того, что продолжительность лечения большинства пациентов составляла менее двух месяцев, долгосрочная оценка риска возникновения желудочно-кишечных и тромбоэмболических осложнений не является достоверной.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med.* 1998;105(suppl):31S—38S.
2. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999;26(suppl):18—24.
3. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 1991;115:787-796.
4. Graham DY, Smith JL. Gastroduodenal complications of chronic NSAID therapy. *Am J Gastroenterol.* 1988;83:1081-1084.
5. Wolfe MM, Lichtenstein D, Singh G. Gastrointestinal complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1999;340:1888-1899.
6. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk: we defend our data and suggest caution. *Cleve Clin J Med.* 2001;68:963-964.
7. Pairet M, van Ryn J, Schierok H, et al. Differential inhibition of cyclooxygenase-1 and -2 by meloxicam and its 4'-isomer. *Inflamm Res.* 1998;47:270-276.
8. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to диклофенак in osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol.* 1998;37:937-945.
9. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase COX-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam of the Safety and Efficacy Large Scale Evaluation of COX inhibition Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:946-951.
10. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a metaanalysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med.* 1999;107(suppl 6A):48S—54S.
11. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al, and the International Melissa Study Group. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol.* 1998;37:937-945.
12. Rinder HM, Tracey JB, Souhrada M, Wang C, Gagnier RP, Wood CC. Effects of meloxicam on platelet function in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol.* 2002;42:881-886.
13. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al, for the Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284:1247—1255.
14. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1520—1528.
15. O'Neill RT. Statistical analyses of adverse event data from clinical trials. *Drug Inform J.* 1987;21:9—20.
16. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA.* 1999; 282:1929—1933.
17. Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1681—1690.
18. Singh G, Fort JG, Triadafilopoulos G, et al. Success-1: a global osteoarthritis (OA) trial in 13,274 randomized patients. Celecoxib provides similar efficacy to diclofenac and naproxen while providing significantly improved upper gastrointestinal safety. *Arthritis Rheum.* 2001;44(suppl 9):S135.
19. FDA CLASS Advisory Committee. *CLASS Advisory Committee Briefing Document.* Rockville, Maryland: Food and Drug Administration; 2001. Available at: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1\\_01\\_searle.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_01_searle.pdf). Accessed February 2, 2004.
20. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis, a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 2000;160:2947—2954.
21. FDA Advisory Committee. *Cardiovascular Safety Review of Rofe-coxib.* Rockville, Maryland: Food and Drug Administration; 2001. Available at: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2\\_06\\_cardio.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_06_cardio.pdf). Accessed February 2, 2004.
22. Altman R, Luciarci HL, Muntaner J, et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the nonsteroidal anti-inflammatory drugs in unstable angina treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation.* 2002;106:191—195.