

# Принципы НПВП-терапии: эффективность, безопасность и индивидуальный подход



Гуркипал Сингх

**Мы завершаем ознакомление читателей с наиболее интересными событиями VII Международного симпозиума по лечению боли (27-28 ноября 2009 года, г. Прага, Чехия) двумя докладами ученого с мировым именем – профессора медицинского факультета Стенфордского университета (г. Пало-Альто, США), доктора Гуркипала Сингха.**

Первый доклад профессора Сингха был посвящен современному состоянию проблемы сравнительной безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

— В 1980-е годы, когда я только начинал свою работу в Стенфордском университете, среди практикующих врачей было распространено убеждение, что кровотечения из желудочно-кишечного тракта — явление довольно редкое при лечении НПВП. Однако по прошествии нескольких лет в ходе собственных исследований мы установили, что в действительности это осложнение НПВП-терапии встречается очень часто. В 1997 г. в журнале New England Journal of Medicine были опубликованы результаты этих исследований; в них указывалось, что от осложнений НПВП-терапии умирает больше людей, чем от множественной миеломы, неходжкинских лимфом и рака шейки матки, а смертность от желудочно-кишечных кровотечений примерно такая же, как и от ВИЧ-инфекции.

За последний год в США частота развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) снизилась на 75%. Этого удалось достичь благодаря повышению уровня образования врачей и информированности пациентов, разработке и внедрению стратегий гастропротекции, подразумевающих назначение селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ-2) и ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Тем не менее, пока нерешенной проблемой не только в США, но и в других странах остается устоявшееся мнение врачей о том, что гастроинтестинальные побочные эффекты НПВП могут развиваться только при длительном лечении этими препаратами. При симптоматическом лечении, например, острых респираторных вирусных инфекций, никто и не думает о развитии такого грозного и зачастую фатального осложнения НПВП-терапии, как кровотечение из ЖКТ. Иное дело — боль, которая даже при острых состояниях, таких как травма, проходит только после устранения причинного фактора.

Мы провели небольшое исследование, в котором проанализировали данные пациентов, получавших НПВП по поводу различных острых заболеваний. Оказалось, что после разрешения острого заболевания 88% пациентов продолжали принимать НПВП в качестве постоянной терапии по собственной инициативе либо следуя предписаниям врача. В большей степени эта проблема относится к больным среднего и пожилого возраста, но не обходит и более молодых пациентов.

Не менее важным является объективный фактор гастроинтестинальной токсичности НПВП, а именно быстрота развития эффекта. В многочисленных экспериментальных исследованиях на животных и в наблюдениях с участием здоровых добровольцев было показано, что поражения ЖКТ начинают появляться в среднем уже на 16-й минуте после введения НПВП. Безусловно, в большинстве случаев эти поражения не проявляются клинически, однако никогда нельзя спрогнозировать, на какой таблетке произойдет не совместимое с жизнью

кровотечение — после приема первой дозы или по прошествии нескольких лет терапии. Не углубляясь особо в патофизиологические аспекты, хочу напомнить, что не существует такой длительности лечения НПВП, которая могла бы считаться абсолютно безопасной. Наблюдения других авторов и собственный опыт позволяют говорить об отсутствии какой-либо закономерности в развитии фатальных кровотечений на фоне НПВП-терапии: пациент с хроническим заболеванием, принимающий НПВП ежедневно на протяжении 1 года, имеет такой же риск, как и больной, которому препарат этой группы был назначен краткосрочно для купирования боли в послеоперационном периоде.

Опасность НПВП-индуцированного кровотечения состоит в том, что оно может не сопровождаться клиническими симптомами — у 81% пациентов это осложнение возникает при отсутствии каких-либо диспепсических симптомов. По настоянию FDA США эта информация была внесена в инструкции к медицинскому применению всех имеющихся на рынке НПВП.

По современным представлениям, селективные ингибиторы ЦОГ-2 не вызывают желудочно-кишечных кровотечений и в целом считаются безопасными для ЖКТ. Соответствует ли это действительности? После появления рофекоксиба и его аналогов ожидалось значительное снижение частоты развития осложнений НПВП-терапии со стороны ЖКТ. Здесь уместно привести результаты исследования CLASS, опубликованные в 2000 г. В нем участвовали пациенты с остеоартрозом (ОА), получавшие целекоксиб, ибупрофен или диклофенак. Через 6 мес лечения были получены обнадеживающие данные: при условии отсутствия одновременного лечения ацетилсалициловой кислотой (АСК) у пациентов в группе целекоксиба наблюдалось значительное снижение суммарной частоты симптоматических язв и их осложнений по сравнению с группами диклофенака и ибупрофена. Однако через 1 год терапии (запланированная полная продолжительность исследования) это различие утратило статистическую достоверность.

Следует отметить, что в настоящее время FDA выделяет три ключевых тяжелых побочных эффекта НПВП-терапии: перфорацию, обструкцию и кровотечение. Частоту таких побочных эффектов, а также эффективность лечения изучали в похожем по дизайну исследовании SUCCESS-1, проведенном группой ученых Стенфордского университета. Его результаты показали, что у пациентов с ОА целекоксиб по эффективности не уступал напроксену, однако значительно реже вызывал тяжелые желудочно-кишечные побочные эффекты (у пациентов, не получавших АСК, различие было статистически достоверным).

Но затем были получены результаты исследования MEDAL, в котором диклофенак сравнивали с эторикоксибом — наиболее ЦОГ-2-селективным представителем группы. Почти 35 тыс. пациентов с ОА рандомизировали для получения эторикоксиба в низкой или средней дозе (60 и 90 мг/сут) или диклофенака

в высокой дозе (150 мг/сут) на протяжении в среднем 18 мес. Частота тромботических сердечно-сосудистых событий (главная конечная точка) в обеих группах была сопоставимой. Неблагоприятные события со стороны верхних отделов ЖКТ достоверно чаще наблюдались в группе диклофенака, однако по частоте тяжелых эффектов (перфорации, обструкции, кровотечения), которые становились причиной госпитализации и смерти, группы эторикоксиба и диклофенака не различались. В окончательных результатах исследования, опубликованных в 2007 г. и удививших многих специалистов, был сделан вывод, что с точки зрения тяжелых желудочно-кишечных побочных эффектов высокоселективный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб в средних дозах оказался не лучше, чем неселективный НПВП диклофенак, назначаемый в высоких дозах. И даже проведенные дополнительные анализы различных подгрупп пациентов (в зависимости от пола, возраста, гастроэнтерологического

анамнеза, сопутствующего приема АСК или ИПП и т. д.) не смогли выявить каких-либо различий. С какой бы стороны мы не посмотрели на данную ситуацию — разница между препаратами равна нулю. В настоящее время это стало серьезной проблемой для компании, выводящей на рынок эторикоксиб. В инструкции к препарату было включено предостережение, что эторикоксиб лишь незначительно снижает риск побочных эффектов со стороны ЖКТ по сравнению с диклофенаком и ибупрофеном. Более того, при использовании дозы эторикоксиба 120 мг/сут частота желудочно-кишечных осложнений составляет 2,8%, что в 3 раза больше, чем 0,9% при лечении диклофенаком 150 мг/сут. По сути, следует говорить не о преимуществах, а о недостатках эторикоксиба по сравнению с неселективными НПВП. Это послужило одной из причин того, что FDA запретило эторикоксиб в США (другими причинами были повышение риска артериальной гипертензии и инфаркта миокарда).

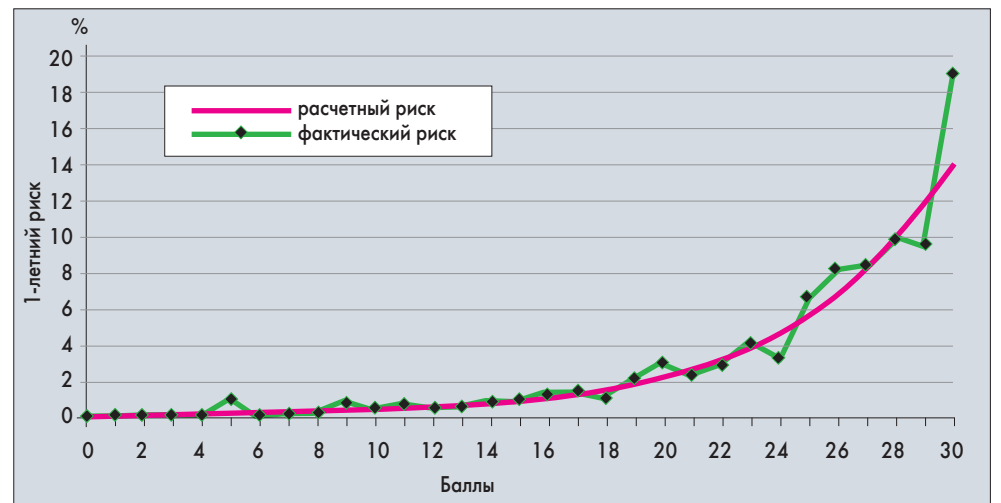


Рис. 1-летний риск желудочно-кишечных событий по системе SCORE (G. Singh et al., 2009)

Таблица. Вопросы для оценки риска желудочно-кишечных событий по системе SCORE (G. Singh et al., 2009)

Сколько вам лет?				Как вы оцениваете свое здоровье?	
Возраст	Баллы	Возраст	Баллы	Ответ	Баллы
<20	0	51-55	9	Очень плохое	4
21-25	1	56-60	10	Плохое	3
26-30	3	61-65	12	Среднее	2
31-35	4	66-70	13	Очень хорошее	1
36-40	5	71-75	14	Великолепное	0
41-45	6	76-80	16	Если вы получаете лечение преднизолоном, сколько месяцев за последний год вы принимали этот препарат?	
46-50	8	81-85	17	Месяцы	Баллы
		>85	18	0	0
Вас когда-либо госпитализировали по поводу серьезных проблем с желудочно-кишечным трактом, таких как кровотечение или язва?				(если ответ о госпитализации отрицательный) Вас когда-либо беспокоили желудочно-кишечные побочные эффекты НПВП?	
Ответ	Баллы	Ответ	Баллы	1-3	1
Нет	0	Нет	0	4-6	3
Да	8	Да	2	7-10	4
				11-12	5



Каким же образом ведут себя другие селективные ингибиторы ЦОГ-2? Выпущенный нами метаанализ исследований, в которых приняла участие в общей сложности более 24 тыс. пациентов, показал, что мелоксикам в одобренных дозах (7,5 или 15 мг/сут) обладает клинически значимыми и статистически достоверными преимуществами над традиционными НПВП в отношении гастроинтестинальной безопасности независимо от пола и возраста пациентов, приема АСК и других сопутствующих факторов. Таким образом, одна лишь принадлежность препарата к группе селективных ингибиторов ЦОГ-2 не делает автоматически его полностью безопасным для ЖКТ. В частности, полученные оптимистические данные для мелоксикама нельзя экстраполировать на другие препараты, обладающие избирательным действием на ЦОГ-2. Практическим свидетельством этому является факт запрета эторикоксиба и уже многие годы успешного применения мелоксикама в США. Действительно, в нашей стране мелоксикам является одним из самых продаваемых препаратов своей группы.

**В своем втором докладе профессор Сингх представил разработанный его исследовательской командой новый клинический инструмент для оценки гастроинтестинального риска НПВП-терапии — систему SCORE, а также напомнил основные принципы индивидуализированного подхода к купированию боли у пациентов ревматоидического профиля.**

— Индивидуализированный подход к лечению пациентов с болевым синдромом должен учитывать три основных фактора: заболевание, вызывающее боль (т. е. тип боли), возраст пациента и наличие сопутствующей патологии.

По этиологии боль разделяют на соматогенную, возникающую вследствие болезни тела, и психогенную, которая появляется вследствие вовлечения эмоциональной сферы. Психогенную боль диагностируют в том случае, когда всестороннее физикальное обследование, визуализирующие и лабораторные исследования не смогли выявить причину боли. В свою очередь, соматогенная боль может быть ноцицептивной (вызванной активацией ноцицепторов) и нейропатической (вызванной повреждением или дисфункцией нервной системы).

При ноцицептивной боли патологический очаг, находящийся за пределами нервной системы, стимулирует нервные окончания; импульс проходит через задние рога спинного мозга и по восходящему пути достигает головного мозга. При этом типе боли эффективны простые анальгетики, НПВП.

В случае нейропатической боли очаг патологической импульсации располагается в самом нерве, и болевые ощущения возникают в отсутствие значимых внешних воздействий. НПВП, так же как и опиоидные анальгетики, не эффективны в купировании нейропатической боли. Вместо них используются антиконвульсанты, антидепрессанты и лекарственные средства других групп.

Важным моментом при выборе препарата для лечения боли является возраст пациента. Большинство пожилых больных страдают от сопутствующих заболеваний, по поводу которых принимают несколько лекарственных средств. Как правило, это АСК, антикоагулянты, ИПП, а также препараты, обладающие гепатотоксическими свойствами.

Среди сопутствующих заболеваний наибольшее внимание следует уделить патологии пищеварительного тракта и оценить индивидуальный гастроинтестинальный риск. Значимые кардиоваскулярные заболевания включают ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность и артериальную

гипертензию (АГ). Не следует забывать также о цереброваскулярных расстройствах и поражениях печени.

Гастроинтестинальная токсичность НПВП в настоящее время является хорошо изученным и широко известным фактом. Особенность НПВП-индуцированных гастро- и энтеропатий состоит в быстром развитии (могут развиваться уже в первые дни лечения) и скрытом течении (у 4 из 5 пациентов клинические симптомы отсутствуют). Учитывая эти факторы, мы разработали специальную систему оценки риска гастроинтестинальных событий — SCORE (Stanford Calculator Of Risk for Events). Получив ответы всего на 4 простых вопроса и подсчитав сумму баллов (табл.), можно довольно точно оценить риск неблагоприятных гастроинтестинальных событий в течение ближайшего года (рис.). Оценка >15 баллов соответствует очень высокому, >20 баллов — чрезвычайно высокому риску. У таких пациентов необходимо применение одной из стратегий гастропротекции — назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2 в монотерапии или в комбинации с ИПП.

Гепатотоксичность при лечении НПВП — явление относительно редкое: 1-24 на 100 тыс. пролеченных пациентов. Тем не менее значительная часть случаев НПВП-индуцированной гепатотоксичности относится к тяжелым, требующим пересадки печени. По данным различных исследований и собственных наблюдений, побочные эффекты со стороны печени чаще всего развиваются при лечении диклофенаком, нимесулидом и рофекоксибом, в то время как мелоксикам и целекоксиб показали себя как наиболее безопасные в этом отношении препараты.

Клинически поражение печени вследствие лечения НПВП может проявляться «трансаминитом» (транзиторным повышением печеночных трансаминаз), острым гепатитом, хроническим активным гепатитом и острой фульминантной печеночной недостаточностью. Прогностически неблагоприятным признаком является желтуха: летальность таких больных составляет 26%. Следует помнить о том, что гепатотоксичность может проявиться в любой период на фоне НПВП-терапии, однако чаще она развивается в первые 6-24 нед лечения.

Показательной является «гепатотоксическая история» нимесулида. Два года назад Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМЕА), завершив расследование случаев тяжелых поражений печени при лечении нимесулидом, рекомендовало ограничить длительность применения этого препарата 15 днями. Как следствие, из европейского рынка были изъяты все упаковки нимесулида, содержащие более 30 доз (таблеток или саше), а также доза 200 мг. С тех пор в большинстве стран Европейского Союза использование нимесулида сократилось практически до нуля. В рекомендации ЕМЕА также подчеркивалось, что нимесулид нельзя назначать пациентам с уже имеющимся заболеванием печени, а также получающим лечение другими препаратами, обладающими гепатотоксическим потенциалом, в частности парацетамолом, АСК и статинами. Сюда же относятся и больные, употребляющие алкоголь. В США нимесулид так и не был разрешен к применению, и, соответственно, у нас этой проблемы не существовало.

Широко известным побочным эффектом НПВП является повышение артериального давления (АД). Клиницисты часто недооценивают его последствия, считая 3 мм рт. ст. (среднее повышение АД на фоне НПВП-терапии) незначительным. Несколько лет назад в ходе собственного исследования мы установили, что 34% пациентов с ревматоидным артритом (РА) и 41% больных ОА имеют сопутствующую АГ. У таких пациентов (высокого

кардиоваскулярного риска) повышение АД на 3 мм рт. ст. эквивалентно повышению АД на 20 мм рт. ст. в общей популяции. В настоящее время доказано, что первоочередное значение по влиянию на смертность имеет не систолическое (САД) или диастолическое (ДАД) артериальное давление, а разница между ними, т. е. пульсовое АД. Например, в исследовании Neaton и соавт. (1992) было установлено, что у больного с АД 170/70 мм рт. ст. риск смерти почти в 5 раз выше, чем у пациента с АД 170/110 мм рт. ст.

Характерной особенностью токсического действия НПВП является повышение САД без влияния на ДАД. В самой группе НПВП наибольшее неблагоприятное влияние на АД оказывают рофекоксиб, эторикоксиб, диклофенак и ибупрофен в высоких дозах. Целекоксиб и мелоксикам повышают АД незначительно. Следует также помнить о гипертензивном эффекте парацетамола, который становится очевидным при приеме этого препарата в дозе >500 мг/сут (риск развития АГ увеличивается в 2 раза).

Большинство пациентов с РА и ОА получают длительное лечение низкими дозами АСК. Это препарат является высокоэффективным средством профилактики кардиоваскулярных событий, и прекращение его приема (или действия) может быть чревато серьезными последствиями. С этой точки зрения необходимо помнить о существовании межлекарственного взаимодействия между АСК и ибупрофеном. Последний, связываясь с ЦОГ-1, не дает проявиться АСК свой антитромбоцитарный эффект. В исследовании Catella-Lawson и соавт. (2001) было показано, что если АСК принять после ибупрофена, то через 6 ч теряется 75% антитромбоцитарного эффекта АСК, а через 24 ч — почти 100%. Чтобы избежать этой ситуации у пациента, получающего АСК,

который нуждается в назначении ибупрофена, эти препараты следует принимать в разное время суток с интервалом не менее 6 ч (сначала АСК, затем ибупрофен). Однако это возможно только при острых состояниях, тогда как в случае хронической боли, в частности при РА и ОА, пациенты нуждаются в длительном лечении НПВП, и если таким НПВП будет ибупрофен, он практически не будет выводиться из организма.

В 2003 г. американские исследователи Kurth и соавт. продемонстрировали, что потенциалом неблагоприятного межлекарственного взаимодействия с АСК обладает не только ибупрофен, но и другие неселективные НПВП: у пациентов, получавших АСК + неселективный НПВП >60 дней в году, риск инфаркта миокарда увеличивался примерно в 3 раза по сравнению с больными, получавшими только АСК.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на антиагрегантное действие АСК, так как не связываются с ЦОГ-1 тромбоцитов. В исследовании van Ryn и соавт. (2004) было показано, что мелоксикам не вступает в конфликт с АСК и не снижает ее эффективности.

Таким образом, индивидуализированный подход к ведению боли подразумевает лечение пациента, а не его симптомов. При этом следует учитывать сопутствующие заболевания, прежде всего гастроинтестинальные и кардиоваскулярные, а также нарушения функции печени и почек. Большое значение имеют другие препараты, назначенные пациенту ранее, такие как АСК, статины, антикоагулянты, клопидогрель и др. Наконец, значительно усиливать гепатотоксичность парацетамола и НПВП может алкоголь, принимаемый даже в небольших количествах.

Подготовил Алексей Терещенко





**МОВАЛІС**  
мелоксикам

**КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ**



**ШВИДКО  
ВПЕВНЕНО  
НАДІЙНО**



Boehringer Ingelheim

Представництво Берінгер Інґельхайм Фарма ГмбХ в Україні: 01054, Київ, вул. Тургенівська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05  
Регістраційні посвідчення: UA/2683/01/01, UA/2683/02/01, UA/2683/03/01, UA/2683/04/01