

# Как минимизировать риск гастроинтестинальных осложнений при назначении НПВП?

**21-22 октября** в г. Киеве проходила **Всеукраинская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ревматологии»**. Одна из широко обсуждаемых на конференции тем касалась **лечения ревматических заболеваний суставов, в частности применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)**.

Благодаря уникальной противовоспалительной, анальгетической и жаропонижающей активности нестероидные противовоспалительные препараты широко используются как в ревматологии, так и в лечении заболеваний неревматического генеза. Основной проблемой безопасности при назначении НПВП является их негативное влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), напрямую связанное с механизмом действия этой группы лекарственных средств. Так, ингибирование нестероидными противовоспалительными препаратами изоформы 1 циклооксигеназы (ЦОГ-1) приводит к снижению уровня цитопротекторных простагландинов слизистой оболочки ЖКТ. Пути преодоления данной проблемы — повышение специфичности воздействия препаратов на ЦОГ и оптимизация схем лечения.

**Заведующий кафедрой внутренних болезней и общей практики — семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Александр Иванович Дядык** представил доклад, посвященный достижениям и проблемам, связанным с применением НПВП.



— Открытие двух изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), играющих разную роль в физиологических и патологических процессах (Meade et al., 1993), создало

предпосылки для разработки нового класса НПВП, сохраняющих терапевтические свойства традиционных ЦОГ-неспецифических препаратов, но с менее выраженным негативным воздействием на ЖКТ. В результате были разработаны и в дальнейшем получили широкое клиническое применение специфические ингибиторы ЦОГ-2 — коксибы. Препараты данной группы, первым представителем которых стал целекоксиб (Целебрекс), при применении в терапевтических дозах не оказывают существенного влияния на экспрессию ЦОГ-1, снижая таким образом нагрузку на ЖКТ. Актуальность их появления подчеркивается тем, что в Украине 46,5% всех побочных эффектов фармакотерапии обусловлены применением НПВП. В среднем у 30%

больных, принимающих препараты этой группы, возникают гастроинтестинальные симптомы, и около 15% пациентов вынуждены отказаться от приема НПВП в связи с побочными эффектами терапии.

Вопрос гастроинтестинальной безопасности целекоксиба был изучен в исследовании CLASS с участием 8059 больных, страдающих ревматоидным артритом (РА) или остеоартрозом (ОА). Пациенты были рандомизированы на 3 группы, принимавшие целекоксиб (400 мг 2 р/сут; n=3987), ибупрофен (800 мг 3 р/сут; n=1985) либо диклофенак (75 мг 2 р/сут; n=1996) (F. Silverstein et al., 2000). Продолжительность наблюдения составила 6 мес. Результаты исследования CLASS показали, что применение целекоксиба ассоциируется с существенно меньшей (почти в 2 раза) частотой развития гастродуоденальных язв и их осложнений по сравнению с неселективными НПВП. Применение целекоксиба сопровождается существенно меньшей частотой развития анемии и появления крови в кале по сравнению с неселективными НПВП. Результаты метаанализа 9 рандомизированных контролируемых исследований с участием более 15 тыс. пациентов с РА и ОА, проведенного J. Deeks и соавт. (2002), показали, что эффективность целекоксиба не уступает таковой традиционных НПВП, при этом частота побочных эффектов со стороны ЖКТ при его использовании существенно снижается.

Необходимость обоснованного выбора терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента подтверждена рядом исследований. На сегодняшний день существует несколько подходов, способствующих снижению частоты и тяжести НПВП-гастропатий. В первую очередь, необходимо определить факторы риска для устранения или уменьшения их неблагоприятного влияния. Снижение риска может быть достигнуто за счет применения специфических ингибиторов ЦОГ-2 и протекции слизистой ЖКТ с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП). При выявлении НПВП-индуцированных гастродуоденальных язв необходима отмена причинного препарата. При необходимости продолжения терапии НПВП целесообразно назначение коксибов в сочетании с ИПП. В случае выявления

инфекции *H. pylori* следует провести эрадикацию возбудителя.

Исследования, проводимые под контролем капсульной эндоскопии, демонстрируют, что в отношении повреждений тонкой кишки Целебрекс более безопасен, чем неселективные НПВП в сочетании с ИПП (Goldstein et al., 2005, 2007) (рис. 1).

Влияние НПВП на сердечно-сосудистую систему изучено недостаточно. В последние годы большое внимание уделяется оценке риска развития кардиоваскулярных осложнений (включая инфаркт миокарда и инсульт) при применении НПВП, в том числе коксибов (M. Hermann et al., 2006; H. Vonkeman et al., 2006). В рамках исследования CLASS оценивалось влияние супратерапевтических доз целекоксиба (800 мг/сут) по сравнению со стандартными дозами диклофенака (150 мг/сут) и ибупрофена (2400 мг/сут) на частоту кардиоваскулярных событий у больных с РА и ОА. Показано, что применение супратерапевтических доз целекоксиба ассоциировалось с меньшей частотой нарушений кардиоренальных функций (развитием артериальной гипертензии, повышением уровня креатинина крови) по сравнению со стандартными дозами диклофенака и ибупрофена. Частота возникновения инфаркта миокарда не отличалась между группами и составляла 0,3%. Цереброваскулярные события в группе целекоксиба развились у 0,1% пациентов, в группе неселективных НПВП — у 0,3%; в силу низкой их частоты различия между группами не достигало статистической значимости.

При анализе результатов лечения более 76 тыс. пациентов, впервые принимавших коксибы, а также более 53 тыс. больных, впервые получавших неселективные НПВП, установлено, что рофекоксиб и ибупрофен являются единственными препаратами, прием которых тесно ассоциирован с повышением риска кардиоваскулярных осложнений (D. Solomon, 2008). Вердикт FDA: кардиоваскулярный риск повышают все НПВП, за исключением аспирина. При этом (в случае применения как неселективных НПВП, так и коксибов) риск повышается с увеличением дозы и продолжительности лечения.

Интересные данные получены в исследовании COREA-TAXUS в отношении

применения целекоксиба у больных, которым была проведена имплантация покрытых стентов. В исследовании установлено, что уровни сужения просвета стентов в связи с гиперплазией неинтимы, а также необходимость в проведении повторных реваскуляризаций через 6 мес оказались значительно ниже в группе Целебрекса по сравнению с группой контроля. Кроме того, при дополнительном анализе после 2 лет наблюдения установлено, что в группе Целебрекса частота кардиоваскулярных осложнений оказалась существенно ниже (6,9% в группе Целебрекса vs 19,7% в контрольной группе; p=0,002); также снижалась и необходимость в проведении повторных реваскуляризаций (6,2 vs 18,2% соответственно; p=0,003) (J.-W. Chung et al., 2010). Полученные данные внушают определенный оптимизм, хотя и требуют дополнительного обсуждения и анализа.

Таким образом, выбор терапии НПВП должен осуществляться с учетом индивидуальных факторов риска. Предпочтение следует отдавать препаратам с большей гастроинтестинальной безопасностью, доказанной в рандомизированных исследованиях, в частности Целебрексу. При этом необходимо использовать минимальные эффективные дозы НПВП с наиболее коротким периодом экспозиции.

Новый подход к оценке гастроинтестинальной безопасности и результаты исследования CONDOR представляла в выступлении **доцент кафедры внутренних болезней и общей практики — семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, кандидат медицинских наук Наталья Ивановна Шпилева**.



— Анализ статистических данных за период с 1996 по 2005 год свидетельствует об увеличении частоты осложнений со стороны нижнего отдела ЖКТ у пациентов, длительно принимающих НПВП. Так, по данным исследования A. Lanos и соавт. (2009), количество осложнений со стороны верхнего отдела ЖКТ снизилось примерно на 46%, в то время как частота осложнений со стороны нижнего отдела ЖКТ увеличилась примерно на 65%. Однако, поскольку метод капсульной эндоскопии доступен только в крупных медицинских центрах, возникает закономерный вопрос: как поступать практическому врачу, назначающему НПВП и опасаящемуся осложнений? При этом необходимо учитывать, что клинически значимые НПВП-индуцированные гастроинтестинальные события могут происходить во всех отделах ЖКТ и трудно поддаются оценке.

Ограниченный доступ к методу капсульной эндоскопии был учтен при планировании международного рандомизированного исследования CONDOR,

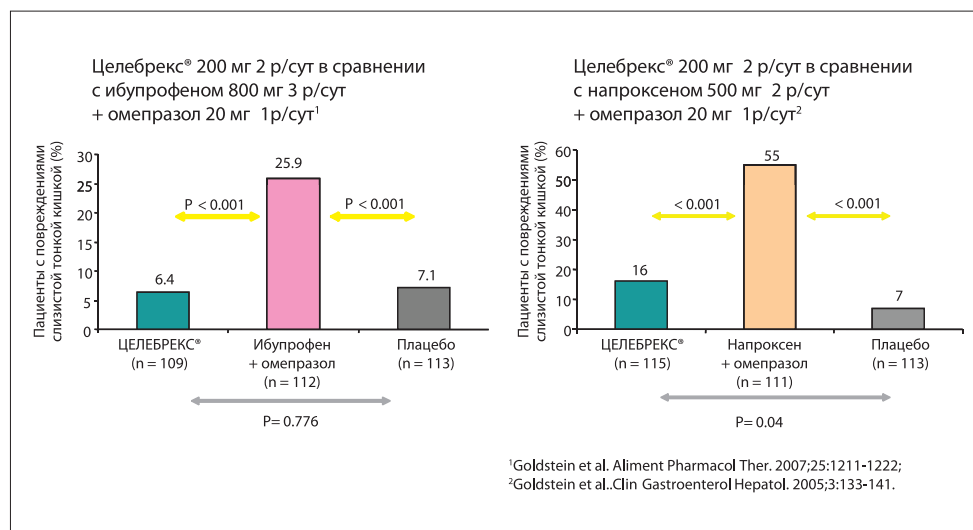


Рис. 1. Безопасность Целебрекса® по сравнению с комбинацией неселективных НПВП+ИПП

Продолжение на стр. 14.



# Как минимизировать риск гастроинтестинальных осложнений при назначении НПВП?

Продолжение. Начало на стр. 13.

проводившегося в 196 исследовательских центрах 32 стран. В исследование включались больные ОА и РА с высоким гастроинтестинальным и одновременно низким кардиоваскулярным риском. Включенные в исследование пациенты (n=4484) были рандомизированы на прием Целебрекса (200 мг 2 р/сут) в монотерапии или диклофенака SR (75 мг 2 р/сут) в комбинации с омепразолом (20 мг 1 р/сут) в течение 6 мес. К факторам высокого гастроинтестинального риска относили возраст участников старше 60 лет, а также документированный анамнез гастродуоденальных язв или гастроинтестинальных кровотечений более чем за 90 дней до скрининга. У всех пациентов подтверждено отсутствие инфекции *H. pylori*. Из исследования исключали больных, принимавших антиагреганты или антикоагулянты; пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, заболеваниями периферических сосудов, цереброваскулярными патологиями.

Целью исследования CONDOR было сравнение риска возникновения клинически значимых событий со стороны верхнего и нижнего отделов ЖКТ у пациентов высокого гастроинтестинального риска с ОА

и/или РА при лечении Целебрексом или комбинацией диклофенака + омепразол. Первичная конечная точка исследования (клинически значимые события со стороны верхнего и нижнего отделов ЖКТ) шире понятия «язвенные осложнения», включающего кровотечение, перфорации и пилорический стеноз, благодаря чему позволяет провести более глубокую оценку гастроинтестинальной безопасности и обеспечивает стандартизованную оценку риска. Она включает, в дополнение к язвенным осложнениям, снижение уровня гемоглобина (на 20 г/л и более) и/или гематокрита (на 10% и более) вследствие установленного либо предполагаемого гастроинтестинального повреждения, в том числе на уровне тонкой кишки. Таким образом, первичная конечная точка исследования CONDOR позволила обеспечить оценку безопасности для верхних и нижних отделов ЖКТ и не требовала обязательного применения капсульной эндоскопии.

Результаты исследования CONDOR продемонстрировали значительное превосходство Целебрекса перед традиционным НПВП в комбинации с ингибитором протонной помпы в отношении гастроинтестинальной безопасности у лиц высокого гастроинтестинального риска. Частота случаев клинически значимых событий верхнего и нижнего отделов ЖКТ

в группе Целебрекса составила 0,9% при 3,6% – в группе терапии диклофенаком с омепразолом. Относительный риск клинически значимых событий со стороны верхнего и нижнего отделов ЖКТ в группе диклофенака составил 4,32 (p<0,0001) (рис. 2).

В одном из предшествующих исследований было продемонстрировано, что комбинация целекоксиб + эзомепразол оказывает такой же эффект на активность артрита и выраженность боли, как и целекоксиб в виде монотерапии (F.L.Chan et al., 2007). При этом комбинированное лечение целекоксибом и ИПП имело значимые преимущества по сравнению с монотерапией в отношении профилактики рецидивов язвенных кровотечений у пациентов с ОА высокого риска. Использование коксибов

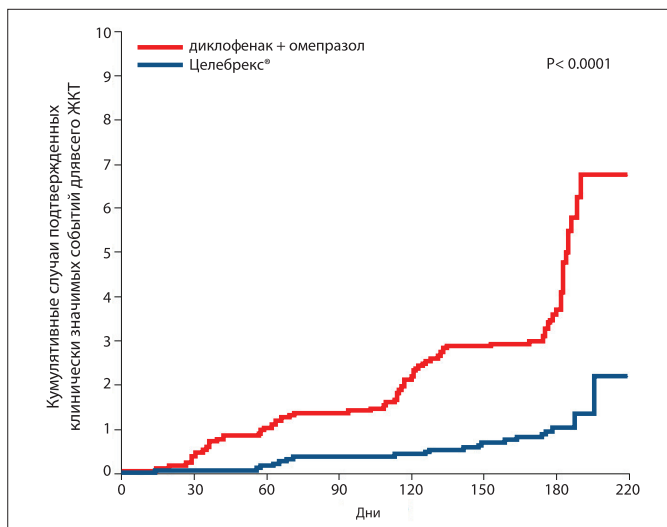


Рис. 2. Гастроинтестинальная безопасность Целебрекса и комбинации диклофенак + омепразол в исследовании CONDOR

и ИПП для гастропротекции может рекомендоваться больным с ОА при наличии высокого риска рецидивов язвенных кровотечений.

В рекомендациях по ведению больных с ОА коленных и тазобедренных суставов (OARSI, 2008) указано, что применение коксибов ассоциируется со значительно меньшим количеством гастроинтестинальных осложнений по сравнению с неселективными НПВП. При необходимости совместного применения НПВП или целекоксиба с аспирином пациентам с факторами риска язвенных поражений ЖКТ целесообразно одновременно назначать ИПП. При этом комбинация Целебрекса с ИПП и аспирином обеспечивает более выраженное протекторное воздействие по сравнению с комбинацией неселективного НПВП с данными препаратами.

В рекомендациях EULAR 2009 года указано, что как коксибы, так и традиционные НПВП следует назначать короткими курсами в минимально эффективных дозах (достаточных для купирования симптомов). Решение о выборе НПВП и продолжительности терапии необходимо принимать на основании оценки эффективности/безопасности препарата и с учетом индивидуальных факторов риска для пациента.

Подготовила Катерина Котенко



С.М. Гордиенко, к.м.н., г. Киев

## Когда лекарству выпишут рецепт?

**Во** второй половине ноября практически все СМИ опубликовали противоречивые сообщения о том, что с 1 декабря от 50 до 70% лекарственных средств в аптеках будет отпускаться только по рецептам врача.

В начале года в Министерстве здравоохранения (МЗ) Украины после 4-летней паузы снова вернулись к обсуждению некоторых проблем, связанных с рецептурным отпуском лекарственных средств (ЛС). Высокий уровень самолечения в Украине, отсутствие рецептурных бланков единого образца в большинстве лечебных учреждений, а также вопрос о том, какие названия лекарств должен указывать врач в рецепте – торговые или международные непатентованные, были основными моментами разгоревшейся дискуссии. В МЗ считают, что либерализация продажи лекарственных средств способствовала популяризации самолечения, в результате чего здоровье нации ухудшилось. Сегодня в Украине никто не несет ответственность за бесконтрольное употребление ЛС; статистика пострадавших в результате неправильно или не по назначению принятого лекарства отсутствует. Хотя приказ МЗ Украины от 19 июля 2005 г. № 360 «Об утверждении Правил выписывания рецептов и требований-заказов на лекарственные средства и изделия медицинского назначения, Порядка отпуска лекарственных средств и изделий медицинского назначения из аптек и их структурных подразделений, Инструкции о порядке хранения, учета и уничтожения рецептурных бланков и требований-заказов» является действующим, в отсутствие должного контроля никто не спешит его выполнять.

1 декабря не стало днем начала рецептурного отпуска ЛС в Украине, его внедрение перенесли на середину 2011 года. Этому будет предшествовать разьяснительная работа среди врачей и фармацевтов на местах, которым предстоит вспомнить подзабытую латынь; кроме того, следует отладить процедуру получения врачами рецептурных бланков. А пока Украина решает, в каком виде ввести рецептурный контроль, в ряде европейских стран уже отказались от бумажных рецептов в пользу электронных.

### Преимущества и недостатки безрецептурного отпуска лекарств

Среди преимуществ прежде всего выделяют доступность лечения независимо от времени суток и места нахождения пациента, что позволяет избежать задержки с началом терапии и может быть критично, например, при сердечно-сосудистых заболеваниях или травмах, гриппе, аллергии. Благодаря снижению обращаемости пациентов в лечебные учреждения по поводу незначительных недомоганий врачи получают возможность уделить больше внимания пациентам с тяжелыми заболеваниями.

Неравномерное распределение медицинских ресурсов, когда жителям сельской местности сложно получить консультацию врача, приводит к необходимости введения особого режима доступа хотя бы к элементарным рецептурным средствам. Принцип безрецептурного отпуска лекарств подходит для лечения хронических заболеваний, когда в большинстве случаев не требуются повторные частые обследования.

**Имеются и отрицательные стороны свободного отпуска ЛС:** отмечаются случаи недопустимого и неоправданного самолечения; у многих больных отсутствуют правильные представления о тяжести своего состояния; диагноз нередко ставится на основании телерекламы, советов знакомых, страдающих «аналогичными» болезнями и, соответственно, имеющих «опыт»

их лечения. Длительный бесконтрольный прием ЛС приводит к нарушению функции печени, почек, кроветворения, иммунной, нервной и эндокринной систем, появлению аллергии.

### Немного о рецептах

Обращаясь в лечебное учреждение за рецептом, пациент получает возможность врачебного осмотра, что может способствовать раннему выявлению патологии и успешной ее терапии. Решению проблемы рецептурного отпуска ЛС может способствовать внедрение обязательного государственного страхования, предполагающего компенсацию затрат пациента на лечение, отслеживаемых отделениями страховых фондов.

Помимо основного – медицинского – рецепт имеет также важное юридическое и хозяйственно-учетное значение. Первое заключается в том, что врач, выписывающий рецепт, несет юридическую ответственность за здоровье больного. Хозяйственно-учетное значение рецепта состоит в том, что он является отчетным документом по расходу в аптеках лекарственных препаратов. Рецепты имеют и важное статистическое значение: по количеству отпускаемых лекарственных средств судят о здоровье нации, показателях заболеваемости.

Существуют определенные правила выписывания рецептов. Рецепты выписываются разборчиво и четко, не допускается заполнение их чернилами красного цвета или карандашом, исправления запрещаются. Разрешаются только принятые правилами сокращения обозначений. На рецептах должен стоять штамп лечебного учреждения с указанием его названия и адреса. Врачи, занимающиеся частной медицинской практикой, отмечают свой адрес, номер лицензии. На рецептурных бланках обязательна личная печать врача и подпись. Запрещается нанесение на рецептурный бланк любой рекламной информации.

Пациент должен получать от врача 2 экземпляра рецепта. Первый – для предъявления в аптеке, второй, с отметкой «для больного», остается у пациента. Врачи будут обязаны сохранять верхнюю часть выписанного рецепта до линии отрыва и вносить соответствующие записи о назначении лекарств в медицинскую документацию (историю болезни, медицинскую карту амбулаторного или стационарного больного).

В настоящее время подготовлен проект приказа МЗ Украины с обновленным перечнем безрецептурных ЛС (размещен для обсуждения на сайте Государственного экспертного центра МЗ Украины) из 3725 наименований (32,14% общего числа зарегистрированных на данный момент в нашей стране препаратов).

Для сокращения количества случаев неадекватного использования безрецептурных ЛС имеет смысл обратиться к опыту развитых стран, где проводятся мероприятия по повышению осведомленности населения и совершенствованию профессионального уровня врачей и фармацевтов. Что касается рецептурной группы ЛС, то пропагандируется необходимость обязательного их назначения врачами, постоянного контроля состояния пациента в период их применения и сообщается о возможности возникновения побочных эффектов терапии.

