

**Неспецифическая боль вследствие поражения опорно-двигательного аппарата – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью и назначения медикаментозной терапии в современном мире.**

Р.В. Сулик, к.м.н., А.В. Яворская, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

# Выбор НПВП для купирования болевого синдрома у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата

20-45% населения земного шара (чаще женщины) в разные периоды жизни (преимущественно в старших возрастных группах) страдают вследствие данной патологии. Хронический характер боли в случае большинства дегенеративно-воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата (осложнений остеохондроза позвоночника, остеоартроза, ревматоидного артрита, полиартрита на фоне обменных нарушений и др.) требует постоянного адекватного купирования болевого синдрома.

Хронический болевой синдром является важной причиной потери трудоспособности и социальной активности в современной популяции, а необходимость его лечения в течение длительного времени – тяжелым социально-экономическим бременем для государства. С хронической алгией связаны такие патологические состояния, как депрессия, нарушение сна, развитие и декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Хроническая боль, даже если она не связана с прогрессированием соматического заболевания, может быть дополнительным фактором, который создает косвенную угрозу для жизни пациента старшей возрастной группы с коморбидным ССЗ. Так, K. Zhu и соавт. в течение 5 лет наблюдали женщин старше 70 лет (n=1484), предъявлявших жалобы на боль в нижней части спины, из них 21,7% участниц первично и 26,9% к концу периода наблюдения отмечали ее ежедневно. В подгруппе женщин, которые испытывали боль не менее 1 раза в день, относительный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений составил 2,13 (1,35-3,34).

Полученные данные очень важны, ведь многие больные старшей возрастной группы, испытывающие хроническую боль, имеют сопутствующие ССЗ. Так, анализ частоты коморбидных заболеваний у 150 тыс. жителей США в возрасте 65 лет и старше, страдающих остеоартрозом, показал, что у 80% из них имеет место артериальная гипертензия, у 31,3% – сахарный диабет, у 16,9% – ишемическая болезнь сердца; у 38,0% наблюдаемых выявлялись признаки сердечной недостаточности, а у 17,3% – цереброваскулярные нарушения.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) во врачебной практике ограничивается рядом факторов, к которым относятся возраст старше 65 лет; наличие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, другой сопутствующей патологии; прием высоких доз НПВП или нескольких препаратов одновременно; необходимость сопутствующей терапии; длительное лечение.

В случае острых вертеброгенных синдромов или реактивных артритов у молодых лиц без сопутствующей патологии выбор НПВП не представляет особых трудностей и может варьировать от препаратов с умеренной селективностью до высокоселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2. В то же время у лиц старших возрастных групп с хроническим дегенеративно-дистрофическим поражением опорно-двигательного аппарата, учитывая сопутствующую патологию, а также необходимость длительного и эффективного купирования болевого синдрома, вопрос выбора препарата является неоднозначным.

### Классификация НПВП по степени селективности

НПВП – группа лекарственных средств, которые широко применяются в клинической практике, причем большинство из них можно приобрести без рецепта. Более 30 млн

людей в мире ежедневно принимают НПВП, из них 40% – лица в возрасте старше 60 лет. Большая популярность НПВП объясняется тем, что эти препараты обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием, приносят облегчение больным с соответствующими симптомами (воспалением, болью, лихорадкой), которые отмечаются при многих заболеваниях.

За последние 30 лет количество НПВП значительно возросло: в настоящее время этот класс насчитывает более 100 препаратов, различающихся по особенностям действия и применения (табл. 1).

### Желудочно-кишечные осложнения на фоне терапии НПВП

В США случаи смерти в результате ассоциированных с приемом НПВП желудочно-кишечных осложнений по частоте занимают 15-ю позицию в структуре летальных исходов. Поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВО ЖКТ), симптоматические или осложненные язвы, возникают в среднем у 1 из 20 человек, принимающих НПВП, и у 1 из 7 лиц пожилого возраста, принимающих указанные лекарственные средства.

Данные Department of Veterans Affairs (США) показали, что 43,0% ветеранов, которым назначали НПВП, имели высокий риск поражения ВО ЖКТ, и среди них пациенты в возрасте 65 лет и старше составляли подгруппу с наибольшим риском (87,1%).

Во многих наблюдениях отмечено 2-4-кратное увеличение риска поражения ВО ЖКТ, связанное с одновременным назначением НПВП и низкой дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК). Так, ежегодный уровень госпитализации вследствие осложнений со стороны ВО ЖКТ, связанных с использованием НПВП у лиц, постоянно принимающих низкую дозу АСК, в Скандинавии составляет 1,4%, в то время как при изолированном приеме низкой дозы АСК – 0,6%. Оценка относительного риска осложнений ВО ЖКТ для НПВП + АСК по сравнению с монотерапией АСК колеблется от 3,8 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,8-7,8) до 5,6 (95% ДИ 4,4-7,0).

В меньшей степени влияют на ЖКТ препараты для парентерального и ректального введения, средства для местного применения. Для предотвращения возникновения серьезных осложнений, в том числе желудочно-кишечных кровотечений, при приеме НПВП врачу рекомендуют обращать внимание на основные факторы риска (табл. 2).

Поскольку НПВП назначаются прежде всего для достижения противовоспалительного эффекта (путем селективной блокады ЦОГ-2 на фоне минимального влияния на ЦОГ-1), результат должен обеспечить эффективное купирование боли при минимальной желудочно-кишечной токсичности. Это понятие – так называемая ЦОГ-2-гипотеза – противоречит данным исследований на животных. Так, селективное ингибирование или ЦОГ-1, или ЦОГ-2 не вызывало желудочно-кишечного повреждения, тогда как ингибирование обеих изоформ ЦОГ одновременно приводило к желудочно-кишечному язвеннообразованию. Таким образом, уменьшение риска желудочно-кишечных осложнений для специфических ингибиторов ЦОГ-2 может быть связано с недостатком двойного ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а не только ЦОГ-1.

В данной ситуации прием кардиопротекторной дозы АСК (ингибитор ЦОГ-1 в низкой дозе, т. е.  $\leq 325$  мг) и высокоселективного ингибитора ЦОГ-2 ассоциируется с риском язвы. Достаточно большая доля пациентов,

Таблица 1. Классификация НПВП по селективности относительно различных форм ЦОГ (Drugs Therapy Perspectives, 2000; с дополнениями)

Степень селективности	Препараты
Выраженная относительно ЦОГ-1	Аспирин, индометацин, кетопрофен, пироксикам, сулиндак
Умеренная относительно ЦОГ-1	Диклофенак, ибупрофен, напроксен и др.
Одинаковое ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная относительно ЦОГ-2	Этодолак, мелоксикам, нимесулид, набуметон
Выраженная относительно ЦОГ-2	Целекоксиб, рофекоксиб

Таблица 2. Факторы риска желудочно-кишечных кровотечений при приеме НПВП

Индивидуальные факторы риска	Факторы риска, связанные с приемом препарата	Возможные факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возраст старше 60 лет</li> <li>• Язвенная болезнь или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе</li> <li>• Наличие инфекции <i>H. pylori</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прием относительно опасных препаратов</li> <li>• Высокие дозы НПВП</li> <li>• Одновременный прием антикоагулянтов</li> <li>• Одновременный прием кортикостероидов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Длительный прием НПВП</li> <li>• Женский пол</li> <li>• Сердечно-сосудистая патология</li> <li>• Наличие в анамнезе ревматоидного артрита</li> <li>• Курение, злоупотребление алкоголем</li> </ul>

нуждающихся в приеме кардиопротекторной дозы АСК, имеют хроническую боль и получают обычный НПВП или высокоселективный в отношении ЦОГ-2 НПВП (коксиб). Обзор, в котором подвергнуто сомнению длительное использование коксибов, показал, что более 50% лиц, которые принимали данные препараты, также получали АСК. Кроме того, так как коксибы по сравнению с традиционными НПВП были признаны наиболее безопасными в отношении желудочно-кишечных осложнений, клиницистами до сих пор часто недооценивается возможная потеря этого преимущества в случаях, когда ингибиторы ЦОГ-2 сочетаются с АСК.

Многочисленные эндоскопические исследования указывают на то, что желудочно-кишечная токсичность комбинации коксиба и АСК является следствием совместного действия препаратов и повышает риск эндоскопически подтвержденного формирования язвы, как и в случае приема неселективных НПВП.

Таким образом, при выборе противовоспалительного препарата у пациентов с сопутствующей патологией ЖКТ и риском сердечно-сосудистых осложнений чаша весов должна склоняться в сторону препаратов с умеренной селективностью (мелоксикам, этодолак и др.). В случае изолированного риска желудочно-кишечных осложнений эффективными показали себя препараты как с умеренной, так и с высокой селективностью.

### Осложнения со стороны почек

Нефротоксичность является второй по значимости группой нежелательных реакций НПВП. К факторам риска нефротоксичности относят возраст старше 65 лет, цирроз печени, почечную патологию в анамнезе, снижение объема циркулирующей крови, длительный прием НПВП, сопутствующий прием диуретиков.

Выявлено два основных механизма негативного влияния НПВП на почки. Первый из них заключается в том, что НПВП путем блокады синтеза простагландина E2 и простаглицлина в почках вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока. Это ведет к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза. В результате может отмечаться нарушение водно-электролитного обмена (задержка воды, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, повышение уровня креатинина в сыворотке, повышение артериального давления). Наиболее выраженным влиянием на почечный кровоток обладают индометацин и фенилбутазон. Второй механизм связан с тем, что НПВП могут иметь

прямое влияние на паренхиму почек, вызывая интерстициальный нефрит (так называемую анальгетическую нефропатию). Возможно серьезное поражение почек вплоть до развития тяжелой почечной недостаточности. Описано развитие острой почечной недостаточности при использовании НПВП как следствие острого аллергического интерстициального нефрита. Так, в США в ходе анализа 183 446 случаев острой почечной недостаточности у пациентов старше 65 лет, принимавших НПВП, обнаружили низкий риск развития данного осложнения при приеме диклофенака, мелоксикама, вальдекоксиба, напроксена по сравнению с таковым на фоне целекоксиба. В случае приема рофекоксиба, индометацина, ибупрофена риск развития острой почечной недостаточности значительно увеличивался.

### НПВП и гепатотоксичность

Гепатотоксичность при лечении НПВП – явление относительно редкое (1-24 случая на 100 тыс. пролеченных пациентов), тем не менее значительная часть случаев НПВП-индуцированной гепатотоксичности относится к тяжелым, требующим пересадки печени. Клинически поражение печени вследствие лечения НПВП может проявляться острым гепатитом, хроническим активным гепатитом и острой фульминантной печеночной недостаточностью. Прогностически неблагоприятным признаком является желтуха: летальность больных в данном случае составляет 26%. Побочные эффекты со стороны печени чаще развиваются при лечении диклофенаком, нимесулидом и рофекоксибом, в то время как мелоксикам и целекоксиб показали себя как наиболее безопасные в этом отношении препараты. В 1995 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) представило данные о 180 случаях тяжелых гепатотоксических реакций, связанных с диклофенаком. С тех пор как препараты нимесулида впервые получили разрешение на маркетинг в 1995 г., поступило 53 сообщения о побочных реакциях со стороны печени, в том числе о 9 случаях печеночной недостаточности; 6 сообщений были получены из Национального центра трансплантации печени; 3 случая сопровождалась летальным исходом. И если диклофенак является препаратом с прогнозируемым дозозависимым действием, побочные явления которого можно контролировать с помощью мониторинга трансаминаз (уровень последних нормализуется после прекращения приема препарата), то при назначении нимесулида гепатотоксичность



развивается в 5-6 раз чаще, чем при приеме диклофенака. Уже после приема первой таблетки нимесулида может развиваться фульминантная печеночная недостаточность с последующей печеночной комой. Относительный риск гепатотоксичности на фоне приема нимесулида составляет 39%. 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. В связи с этим необходимо контролировать уровень трансаминаз перед началом НПВП-терапии, через 1 нед и через 1 мес (или каждый месяц) такого лечения.

#### Влияние НПВП на хрящ

На сегодня не проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования, в котором бы изучалось влияние НПВП на хрящевую ткань, однако в литературе встречаются данные отдельных авторов, исследовавших эту проблематику. Хотя НПВП, безусловно, облегчают боль и улучшают подвижность суставов у пациентов с артритом, использование этих лекарств может оказать негативное влияние на связки, поскольку эффективное купирование алгии может привести к чрезмерной нагрузке пораженной связки. Кроме того, исследования *ex vivo* и *in vivo* показали, что некоторые НПВП (индометацин, напроксен, пироксикам, парацетамол) подавляют синтез хрящевых протеогликанов, в то время как другие (диклофенак, нимесулид, ибупрофен) не оказывают подобного эффекта. Такая разница в действии НПВП на хрящевой метаболизм чаще всего касается клинической практики, поскольку любые лекарства, подавляющие синтез протеогликана и снижающие способность хондроцитов восстанавливать поврежденный внеклеточный матрикс, могут ускорить развитие нарушений хрящевой ткани. Несмотря на определенную фрагментарность знаний относительно возможного влияния НПВП на метаболизм суставного хряща, в литературе последних лет с каждым годом появляется все больше публикаций, в которых отмечается положительное влияние мелоксикама и ацеклофенака на хрящ.

#### Сердечно-сосудистая система и НПВП

В последнее время широко обсуждается вопрос безопасности применения различных НПВП при ССЗ. Известно, что сосудистый гемостаз определяется балансом между тромбоксаном А<sub>2</sub> (синтезируется в тромбоцитах при участии ЦОГ-1, усиливает агрегацию тромбоцитов) и простаглицлином (синтезируется при участии ЦОГ-2 в эндотелии сосудов, расширяет сосуды, уменьшает агрегацию тромбоцитов). При селективной блокаде ЦОГ-2 относительно увеличивается количество тромбоксана, что может приводить к увеличению риска тромбообразования. В настоящее время существуют различные точки зрения в отношении безопасности клинического применения селективных ингибиторов ЦОГ-2. Так, в исследовании APPROVE было отмечено повышение риска кардиоваскулярных осложнений при использовании рофекоксиба, однако таковые возникали через 18 мес ежедневного приема лекарственного препарата. В исследовании VIGOR была продемонстрирована более высокая частота случаев инфаркта миокарда у пациентов, получавших рофекоксиб, по сравнению с соответствующим показателем на фоне терапии напроксеном.

В отношении кардиотоксичности различных НПВП на сегодня имеются неоднозначные данные, что обусловлено различными выводами экспертов FDA и Комитета по лекарственным средствам для людей (Committee for Medicinal Products for Human Use в составе European Medicines Agency – EMA). Согласно выводам FDA при применении селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ-2 не отмечено достоверной разницы в отношении отрицательного воздействия на сердечно-сосудистую систему. По мнению экспертов EMA, прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопровождается несколько большим риском тромбообразования и поражения сердечно-сосудистой

системы по сравнению с таковыми при лечении традиционными НПВП.

Так, в 2005 г. эксперты ЕМА рекомендовали меры предосторожности при применении специфических ингибиторов ЦОГ-2:

- в соответствии с противопоказаниями к применению специфических ингибиторов ЦОГ-2 препараты этой группы не следует использовать у пациентов с установленной специфических ингибиторов ЦОГ-2:
  - в соответствии с противопоказаниями к применению специфических ингибиторов ЦОГ-2 препараты этой группы не следует использовать у пациентов с установленной специфических ингибиторов ЦОГ-2:

- врачам следует соблюдать осторожность при назначении специфических ингибиторов ЦОГ-2 пациентам с факторами риска развития ССЗ, такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение;

- учитывая связь между степенью кардиоваскулярного риска и продолжительностью курса лечения специфическими ингибиторами ЦОГ-2, эти препараты рекомендуется назначать в минимальной эффективной дозе и максимально коротким курсом.

Эксперты FDA рекомендовали внести в инструкции предупреждения о возможном повышении риска сердечно-сосудистых осложнений при приеме всех НПВП. Было также предложено применять эти препараты в минимальной эффективной дозе и как можно более короткими курсами.

24 октября 2006 г. специалисты ЕМА обнародовали заключение о положительном соотношении польза/риск для неселективных НПВП, в котором сообщается следующее: «Нельзя исключать, что применение неселективных НПВП связано с небольшим увеличением абсолютного риска тромботических событий, особенно при применении в высоких дозах и для длительного лечения».

Как отмечено в официальном заявлении Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) от 26 февраля 2007 г., НПВП (за исключением АСК) повышают риск инфаркта и инсульта. Эллиот Антман, главный автор дополненного руководства АНА по применению НПВП, отметил, что при лечении хронического болевого синдрома у пациентов с ССЗ или повышенным риском их развития к селективным ингибиторам ЦОГ-2 следует прибегать в последнюю очередь. В упомянутом заявлении АНА говорилось, что традиционные НПВП диклофенак и ибупрофен, возможно, также повышают относительный риск развития ССЗ.

На сегодня ученые пришли к выводу, что препараты данной группы не следует назначать пациентам, получающим антиагрегантную терапию АСК, так как в клинических исследованиях установлено повышение риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний (инфаркта миокарда и инсульта) на фоне одновременного приема НПВП вследствие свойства последних подавлять антиагрегантный эффект АСК. Оптимальным в данном случае было бы назначение мелоксикама. В рамках популяционного исследования его приема 60 437 пациентами в Великобритании, Канаде и США выявлен значительно более низкий уровень риска развития инсультов и инфаркта миокарда по сравнению с таковым на фоне терапии целекоксибом, рофекоксибом, диклофенаком.

#### Выводы

Таким образом, тактика врача в назначении НПВП в каждом отдельном случае должна учитывать все факторы риска развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, а также возможное токсическое действие на почки и печень отдельных препаратов. В данном аспекте выделяются препараты с умеренной селективностью к ЦОГ-2. В отличие от высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 они не полностью подавляют ЦОГ-2-зависимый синтез простаглицлинов эндотелием сосудов, обладают неплохими противовоспалительными и обезболивающими эффектами, не обеспечивают одновременной полной блокады ЦОГ-1 и ЦОГ-2 при приеме в комбинации с АСК, что немаловажно, учитывая высокую частоту

Таблица 3. Стратегия лечения НПВП и профилактика сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений (С. Baigent, 2003; с дополнениями)

Риск сердечно-сосудистой патологии	Риск серьезных осложнений со стороны ВО ЖКТ		
	низкий <0,2%/г	умеренный 0,2-0,5%/г	высокий >0,5%/г
Низкий <1%/г	НПВП	Ингибиторы ЦОГ-2	Ингибиторы ЦОГ-2 + ингибиторы протонной помпы
Умеренный 1-3%/г	НПВП или ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низкой дозе	Ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низкой дозе + ингибиторы протонной помпы	Ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низкой дозе + ингибиторы протонной помпы
Высокий >3%/г	НПВП или ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низкой дозе	Ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низкой дозе + ингибиторы протонной помпы	Ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низкой дозе + ингибиторы протонной помпы

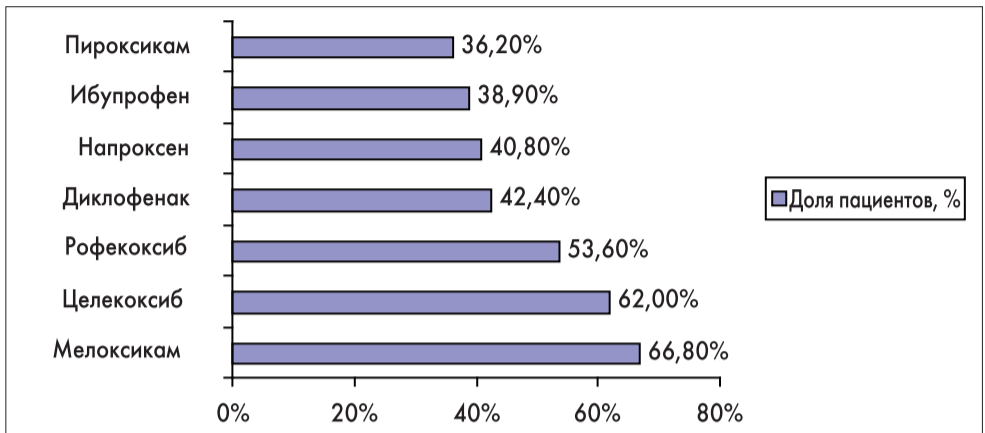


Рис. Количество пациентов с деформирующим остеоартрозом, у которых зарегистрирован положительный эффект лечения в течение 6 мес (исследование IMPROVE, 2001)

комбинированной сопутствующей патологии (табл. 3). Вместе с тем умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2 по сравнению с высокоселективными (коксибами) одинаково безопасны в случае изолированного риска возникновения желудочно-кишечных осложнений и имеют преимущество перед последними в случае выявления у пациента факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Данный факт нашел отражение в исследовании IMPROVE (рис.) с участием 1300 пациентов с деформирующим остеоартрозом, которые на протяжении 6 мес принимали НПВП различных классов. Наибольшая доля

пациентов, у которых имели место достаточный терапевтический эффект и наименьшее количество осложнений со стороны других органов и систем, принимали умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам.

Таким образом, в настоящее время развитие НПВП переориентировалось с наращивания селективности к ЦОГ-2 как доминирующего вектора эволюции данного класса препаратов и нацелено на поиск баланса между эффективностью клинического действия и минимизацией нежелательных побочных явлений.

Список литературы находится в редакции.

## Катадолон

ФЛУПІРТИН

Капсули 100 мг № 10, 30  
Таблетки ретард 400 мг № 14, 42

Характеристики та лікувальні властивості лікарського засобу

- Ненаркотичний анальгетик з ефектом міорелаксанту
- Базова терапія болю у спині, шиї та суглобах<sup>1</sup>

**Інформація про лікарський засіб:**  
**Склад:** діюча речовина: флупіртин малеат; 1 капсула містить 100 мг флупіртин малеату; **Лікарська форма:** Капсули. Фармакотерапевтична група. Анальгетики та антипретики. Код АТС N02B G07. **Показання.** Болісні спазми м'язів опорно-рухового апарату; головний біль напруження; біль, спричинений злоякісним новоутворенням; біль при дисменорей; посттравматичний біль, біль після травматологічних/ортопедичних операцій та після травмування. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до флупіртин малеату або будь-якої допоміжної речовини в складі препарату, тяжкі захворювання печінки, печінкова енцефалопатія, холестаза, алкоголізм, міастенія (*Myosthenia gravis*), дзвін у вухах. **Побічні реакції.** Головокружіння, запаморочення, печія, нудота/блювання, запор, метеоризм, діарея, порушення сну, пітливість, втрата апетиту, депресія, тремор, головний біль, біль у животі, сухість у роті, негнотомія/нервозність. **Упаковка.** По 10 капсул у блистері; по 1, 3 або 5 блистерів у картонній коробці. **Виробник.** ТОВ Тева Оперейшн Поланд, Місцезнаходження: Вул. Могильська 80, 31-546 Краків, Польща. Р. н. № ЦА/12019/01/01 від 31.01.2012, № ЦА/12019/02/01 від 23.05.2012. Повна інформація та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкції для медичного застосування препарату.  
**Література:** 1. Woz R., Mueller-Schwefe G., Stroehmann I. et al. Back pain: Guidelines for drug therapy // Fortschr. Med. – 2000. – Vol. 142(5). – P. 27-33.  
**ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА», вул. Фізкультури, 30-я, офіс 200, 03680, м. Київ. Тел.: +38 044 594 70 80, факс: +38 044 594 70 81, www.teva.ua.** Затверджено до друку: вересень 2012.  
**Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками**