



# Новые аспекты безопасности применения НПВП в ревматологии: обсуждение в масштабах страны

Компания «Берингер Ингельхайм» известна хорошей репутацией на фармацевтическом рынке: она не стоит на месте и продолжает развиваться в различных направлениях; в ее портфеле появляются новые препараты, представляющие практическую ценность для врачей различных специальностей и пользующиеся доверием у пациентов, сталкивающихся с проблемой болевого синдрома; сотрудниками компании внедряются новые социальные и образовательные проекты.

Именно творческий подход, вдохновение и огромный научный потенциал обеспечивают успех компании в покорении новых вершин и борьбе за самый ценный ресурс — наше здоровье!

**17 марта в г. Киеве состоялся телемост с участием профессора медицинского факультета Стэнфордского университета Гуркипала Сингха (г. Пало-Альто, США), в ходе которого практические врачи из Днепропетровска, Полтавы, Львова, Одессы и других городов Украины смогли получить ответы на наиболее актуальные для них вопросы в области применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с ревматическими заболеваниями. В ходе мероприятия профессор Г. Сингх представил доклад «Новые аспекты безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов».**



Гуркипал Сингх

— На современном этапе неблагоприятные реакции на лекарства (НРЛ) входят в число десяти ведущих причин смерти во многих странах. В связи с этим безопасность препаратов наряду с их эффективностью является ключевым вопросом при рассмотрении целесообразности назначения лечения, особенно пациентам с высоким риском развития токсических реакций. НРЛ наблюдаются у больных во всех странах мира, и расходы, связанные с терапией указанных состояний, часто превышают стоимость терапии основного заболевания. Однако, несмотря на то что применение всех лекарственных средств сопряжено с определенным риском развития НРЛ, большинство этих реакций можно предотвратить путем тщательной оценки риска и преимуществ отдельных препаратов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), подавляющие выработку простагландинов за счет ингибирования активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), сегодня являются одними из наиболее широко используемых лекарственных средств в клинической практике, что обусловлено их высокой эффективностью в лечении распространенных болевых синдромов. Эти препараты принимают пациенты разных категорий, часто имеющие различные сопутствующие заболевания, в связи с чем в последние годы все большую актуальность приобретает проблема безопасности НПВП. В этом аспекте необходимо ответить на ряд вопросов, имеющих непосредственное отношение к решению об оптимальном выборе препарата класса НПВП в различных клинических ситуациях.

**Что определяет эффективность конкретного НПВП и являются ли селективные ингибиторы ЦОГ-2 более эффективными и безопасными по сравнению с неселективными (традиционными) НПВП?**

Установлено, что эффективность НПВП во многом определяется индивидуальными особенностями человека, и ни один из представителей этого класса не работает одинаково эффективно у всех больных. Так, около 30% пациентов не отвечают на лечение тем или иным НПВП, поэтому подбор препарата в ряде случаев требует определенного периода, внимания врача и его умения строить партнерские отношения с пациентами.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 и традиционные НПВП обеспечивают сопоставимый по выраженности дозозависимый анальгетический эффект при лечении болевых синдромов различного происхождения, поскольку в одинаковой степени воздействуют на ЦОГ-2.

Однако когда речь идет о безопасности применения НПВП, следует помнить, что именно подавление активности ЦОГ-1,

непрерывно вырабатываемой в организме и поддерживающей важные физиологические функции многих органов, обуславливает развитие характерных побочных эффектов. Создание селективных ингибиторов ЦОГ-2 было направлено на повышение безопасности лечения НПВП и достигло конечной цели, хотя, безусловно, их применение не исключает возможности развития неблагоприятных реакций со стороны организма.

Развитие побочных эффектов (прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта — ЖКТ), выраженность которых напрямую зависит от дозы препарата, — фактор, который лимитирует эффективность НПВП. В связи с этим на современном этапе важным условием применения НПВП является их назначение в минимальной эффективной дозе (обеспечивающей необходимый анальгетический эффект при минимальном риске развития НРЛ) на максимально короткий срок, в течение которого можно достичь требуемого эффекта.

Ошибочным является мнение о том, что краткосрочное применение НПВП может полностью исключить неблагоприятное воздействие на слизистую ЖКТ, которое в ряде случаев может приводить к развитию

показало, что на протяжении одинакового отрезка времени (1 год) количество смертельных исходов в результате ЖК-кровотечений, обусловленных приемом НПВП, было сопоставимо с количеством смертей от СПИДа.

Не следует также возлагать большие надежды на то, что безопасность приема НПВП можно обеспечить путем отмены препаратов при появлении первых симптомов со стороны ЖКТ: согласно нашим данным, только у одного пациента из пяти с жизнеугрожающими НПВП-ассоциированными кровотечениями предварительно регистрировались явные клинические симптомы поражения ЖКТ. Эти данные явились основанием для указания экспертами Управления по контролю качества продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration — FDA) на необходимость внесения в инструкции ко всем НПВП уведомления о возможности развития бессимптомных ЖК-кровотечений.

Для стратификации риска ЖК-кровотечений при приеме НПВП нами разработана балльная шкала, включающая следующие критерии:

- возраст (прямая корреляция);
- субъективную и объективную оценку

здоровья лечащим врачом и самим пациентом (количество сопутствующих заболеваний, прямая корреляция);

— наличие в анамнезе ревматического артрита (значительно повышает риск);

— прием преднизолона или системных кортикостероидов (в 2 раза увеличивает риск);

— побочные эффекты при приеме НПВП в анамнезе (тошноту, рвоту и др.); язвы или ЖК-кровотечения в анамнезе.

В клинической практике оценка риска ЖК-кровотечений с использованием этих критериев основывается на суммарном количестве баллов, полученных при опросе пациентов и изучении анамнеза, и высший риск характерен для лиц, получивших более 20 баллов. Данные клинических исследований с участием около 18 тыс. больных, принимавших НПВП, свидетельствуют о том, что использование этих критериев в 90% случаев позволяет точно определить степень риска развития ЖК-кровотечений.

Стратификация риска играет большую роль в предупреждении развития ЖК-кровотечений, способствуя повышению настороженности со стороны врачей и, следовательно, применению тщательного и осторожного подхода в выборе препарата, его дозы и определении длительности лечения.

**Эффективность симптоматического лечения боли с помощью НПВП зависит от индивидуальных особенностей пациента и адекватности дозы препарата. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 являются более безопасными в отношении развития гастроинтестинальных побочных эффектов и могут быть препаратами выбора у больных с высоким риском ЖК-кровотечений.**

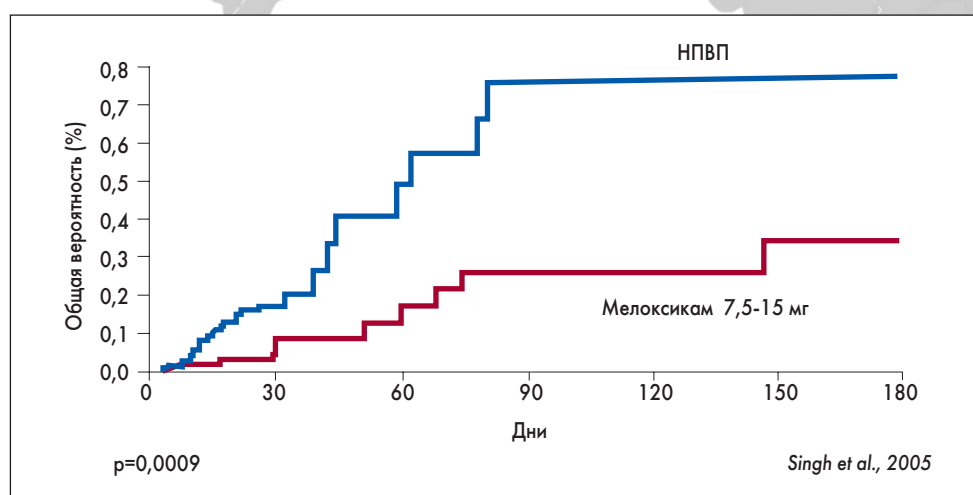


Рис. 1. Мелоксикам: частота развития серьезных побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ (перфорации, обструкции и кровотечения) при применении в терапевтических дозах

таких тяжелых осложнений, как желудочно-кишечные (ЖКТ) кровотечения.

Эрозии и язвы, возникающие на слизистой оболочке ЖКТ уже в первые дни приема НПВП, не всегда обуславливают возникновение серьезных проблем, спонтанно заживая при отмене препарата, но это происходит не всегда; кроме того, тяжесть поражения слизистой и его последствия во многом зависят от глубины и локализации язв: так, возникновение длительно незаживающей язвы в непосредственной близости от сосуда нередко становится причиной жизнеугрожающего кровотечения.

В 1999 г. исследование, проведенное специалистами нашего университета,

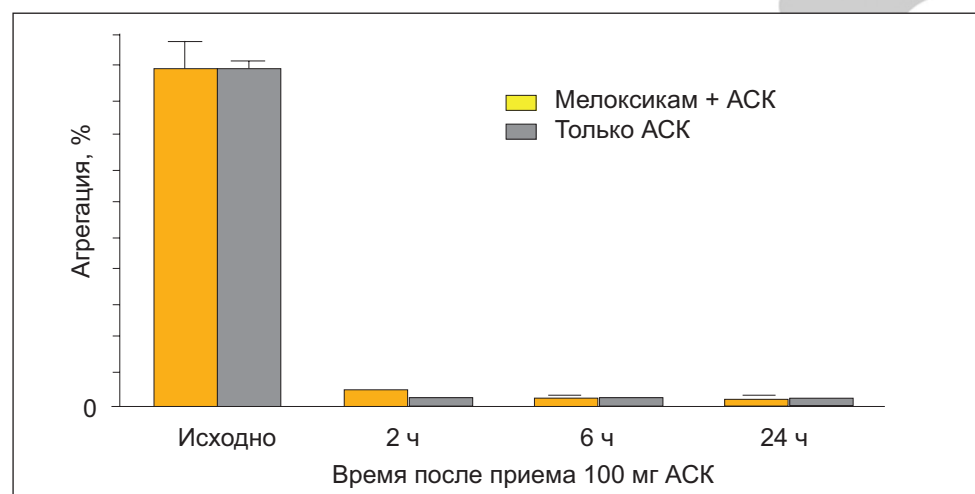


Рис. 2. Мелоксикам не оказывает влияния на антитромбоцитарный эффект АСК

**В однаковій ли степені селективні інгібітори ЦОГ-2 знижують ризик ЖК-кровотечень?**

В некоторых клинических исследованиях с использованием коксибов – высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 – эти препараты не уменьшали риск развития таких тяжелых ЖК-осложнений, как кровотечения, перфорации и непроходимость кишечника, в сравнении с диклофенаком.

В то же время наши испытания с применением мелоксикама показали, что в дозе 7,5-15 мг/сут этот препарат обеспечивает существенное снижение частоты тяжелых побочных реакций со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с таковой при приеме других НПВП (Singh et al., 1996) (рис.).

Важным вопросом в аспекте проблемы безопасности любых препаратов является степень их гепато- и кардиотоксичности.

**НПВП и гепатотоксические реакции**

Следует отметить, что прием НПВП является одной из самых распространенных причин возникновения НРЛ со стороны печени, которые можно разделить на две группы:

- предсказуемые реакции, которые обусловлены ожидаемыми фармакологическими эффектами препарата и зависят от его дозы;
- непредсказуемые (идиосинкразические) реакции, обусловленные токсическим действием лекарственного средства на клетки, как следствие механизмов, не связанных с его первичным фармакологическим действием.

Побочные эффекты препаратов с предсказуемым дозозависимым действием (диклофенак) можно мониторировать путем проведения печеночных проб, которые нормализуются после отмены терапии.

Гораздо серьезнее ситуация в отношении препаратов с непредсказуемым действием, прием которых может привести к развитию гиперчувствительных реакций со стороны печени с возникновением клинических, биохимических и гистологических изменений, в том числе фульминантного гепатита.

К таким препаратам, в частности, относится преимущественный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид, активные метаболиты которого могут вызывать повреждения митохондрий. Сообщения о гепатотоксичности нимесулида и случаях развития острой печеночной недостаточности, в том числе требующей трансплантации печени, стали появляться в конце прошлого столетия, поступая из разных стран: Бельгии, Испании, Сингапура, России и др.

Нимесулид никогда не был одобрен FDA. По мнению экспертов, этот препарат обуславливает наиболее высокий риск развития острой печеночной недостаточности и возникновения необходимости трансплантации печени по сравнению с другими НПВП: напроксеном, ибупрофеном, кетопрофеном, мелоксикамом, диклофенаком и коксибами. В других странах введен ряд ограничений в использовании нимесулида; в частности, максимальной рекомендуемой суточной дозой является доза 100 мг, а длительность его применения должна составлять не более 15 дней. Кроме того, нимесулид не следует назначать одновременно с другими препаратами, повышающими риск развития печеночной недостаточности, а также пациентам, злоупотребляющим алкоголем или имеющим в анамнезе случаи развития печеночной недостаточности.

Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) приняло решение о запрете систематического применения нимесулида в терапии деформирующего остеоартроза, требующего продолжительного лечения, так как, несмотря на то что в целом частота возникновения побочных эффектов при приеме нимесулида

сопоставима с таковой при применении других НПВП, риск развития острой печеночной недостаточности при долгосрочном приеме этого препарата превышает таковой при использовании других представителей этого класса.

Нимесулид был выведен с фармакологических рынков ряда стран, однако в России и в Украине этот препарат по-прежнему применяется.

**НПВП и кардиотоксические реакции**

В отношении кардиотоксичности различных НПВП на сегодня имеются противоречивые данные, обусловленные разными выводами экспертов FDA и ЕМА. Согласно указаниям FDA, в целом применение селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ-2 связано с сопоставимым риском развития кардиотоксических реакций.

По мнению экспертов ЕМА, прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопряжен с несколько более высоким риском поражения сердца по сравнению с таковым при применении традиционных НПВП.

На сегодня ученые пришли к выводу, что препараты этой группы не следует назначать пациентам, получающим антитромбоцитарную терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК), поскольку в клинических исследованиях установлено увеличение риска развития сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда и инсульта) на фоне одновременного приема НПВП вследствие способности последних угнетать антитромбоцитарный эффект АСК. В случае необходимости возможен вариант назначения препаратов данного класса с достаточным разрывом во времени по отношению к приему АСК, что не всегда выполнимо на практике.

Оптимальным вариантом может быть назначение в таких ситуациях мелоксикама, для которого характерно отсутствие влияния на антитромбоцитарную активность АСК (рис. 2) и незначительный риск развития инсультов, особенно по сравнению с другими НПВП; кроме того, при его одновременном применении с АСК не выявлено увеличения риска развития инфарктов и инсультов.

Еще одной проблемой, которой сегодня уделяют большое внимание, является повышение артериального давления у больных на фоне приема НПВП, поскольку даже небольшое увеличение этого показателя может существенно

Продолжение на стр. 76.

15 років в Україні



**МОВАЛІС**  
мелоксикам



**КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ**



**ШВИДКО  
ВПЕВНЕНО  
НАДІЙНО**





Представництво компанії Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ:  
01054, Київ, вул. Тургенєвська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Регістраційні посвідчення: UA/2683/03/01, UA/2683/02/02, UA/2683/02/01.

Інформація для розповсюдження серед лікарів під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики



## Новые аспекты безопасности применения НПВП в ревматологии: обсуждение в масштабах страны

Продолжение на стр. 74.

повлиять на риск смерти у пациентов с исходно высоким кардиоваскулярным риском, часто встречающимся сегодня в клинической практике.

Анализ данных клинических исследований свидетельствует о том, что среди неселективных НПВП наиболее высокий риск повышения артериального давления обуславливает прием ибупрофена. Что касается селективных ингибиторов ЦОГ-2, то одним из наиболее безопасных в этом отношении препаратов является мелоксикам (рис. 3).

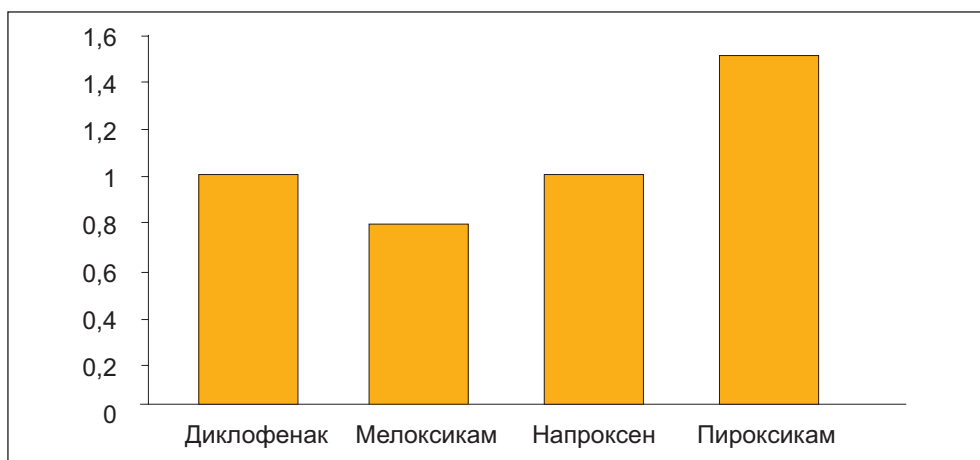


Рис. 3. Скорректированный относительный риск новых эпизодов повышения АД

Таким образом, лечение распространенных болевых синдромов с помощью НПВП требует взвешенного и осторожного врачебного подхода, основанного на соблюдении баланса между пользой и риском при применении конкретных препаратов. Выбор лекарственного средства из группы НПВП следует осуществлять с учетом индивидуальных рисков пациента в пользу препаратов, имеющих убедительную доказательную базу в отношении не только эффективности, но и безопасности.

### МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

После выступления профессор Г. Сингх ответил на ряд интересных практических вопросов в области ведения пациентов с ревматической патологией и сопутствующими заболеваниями.

— Является ли целесообразной замена НПВП наркотическими анальгетиками при лечении боли в нижней части спины у пациентов старшей возрастной категории (старше 65 лет) с целью снижения риска развития побочных эффектов НПВП?

— Использование наркотических анальгетиков не следует рассматривать как рутинную практику у таких больных, назначая эти препараты только при отсутствии альтернативы и в случаях крайней необходимости, например при боли высокой интенсивности. Следует помнить, что применение наркотических анальгетиков у пожилых пациентов сопряжено с риском развития таких побочных реакций, как тошнота и падения. Падения, в свою очередь, часто приводят к тяжелым переломам костей, в частности шейки бедренной кости, и как следствие — к инвалидности или даже смерти.

— Оправдано ли одновременное применение нескольких НПВП с целью увеличения выраженности обезболивающего эффекта?

— Такая тактика не является оптимальной и оправданной, поскольку не увеличивает эффективность лечения болевого синдрома. При этом риск развития и спектр возможных побочных реакций такой терапии значительно возрастает.

— Каковы основные принципы применения НПВП у пациентов с ревматическими заболеваниями высокого кардиоваскулярного риска и какие представители этого класса являются наиболее безопасными для данной категории больных?

— Главным принципом использования НПВП у пациентов высокого кардиоваскулярного риска является их назначение только в случае крайней необходимости. В ведении таких больных следует делать акцент на регулярную физическую терапию, физиотерапевтические методы лечения.

Если же не удается избежать применения НПВП, то наименее предпочтительными являются неселективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как ибупрофен и диклофенак, а наиболее предпочтительным — мелоксикам. Применение этого препарата сопряжено с минимальным риском ухудшения антитромбоци-

тарной активности ацетилсалициловой кислоты, которую принимают в низких дозах практически все пациенты высокого риска.

— Какова схема назначения мелоксикама у пациентов высокого кардиоваскулярного риска?

— Мелоксикам в этих ситуациях следует назначать в соответствии с современными принципами НПВП-терапии начиная с минимальной эффективной дозы 7,5 мг/сут. При неэффективности такого подхода допустимо увеличить дозу препарата до 15 мг/сут, однако следует минимизировать риски путем приема препарата только при необходимости купирования болевого приступа, избегая регулярного длительного приема. Несмотря на то что терапия мелоксикамом не сопряжена с высоким риском увеличения артериального давления, в ходе лечения следует контролировать этот показатель.

— Эффективен ли мелоксикам в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших хирургические вмешательства в суставах?

— Применение мелоксикама в послеоперационном периоде у таких больных более чем оправдано, поскольку наряду с самостоятельным обезболивающим эффектом этот препарат обладает способностью оказывать потенцирующее действие на наркотические анальгетики, которые применяются в послеоперационном периоде. Таким образом, эффективность лечения болевого синдрома у таких больных существенно возрастает. Кроме того, отсутствие у мелоксикама влияния на функцию тромбоцитов минимизирует риск возникновения послеоперационного кровотечения.

— Следует ли в повседневной клинической практике опираться на данные проспективных наблюдений, направленных на изучение и сравнение эффективности и безопасности различных представителей НПВП?

— Главным аргументом в выборе НПВП для лечения болевого синдрома должны быть результаты клинических рандомизированных исследований, а также выводы экспертов авторитетных контролируемых организаций — FDA и EMEA, мнение которых основано на тщательном анализе большого количества данных, поступающих из разных стран.

Подготовила Наталья Очеретяная



### Ревматология • Новости

#### Американская коллегия ревматологии выпустила обновленные рекомендации по лечению ревматоидного артрита

10 апреля Американская коллегия ревматологии (American College of Rheumatology, ACR) опубликовала обновленные рекомендации по применению болезньюмодифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) и биологических препаратов у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [1].

Новые рекомендации, опубликованные в майском номере журнала *Arthritis Care & Research*, включают четыре основных изменения: показания для назначения и замены БМАРП и биологических препаратов; использование биологических препаратов у больных РА высокого риска с гепатитом, злокачественными новообразованиями или застойной сердечной недостаточностью; скрининг на туберкулез у пациентов с РА, начавших получать или получающих биологические препараты; вакцинация (в том числе новыми вакцинами против опоясывающего герпеса и вируса папилломы человека).

Известный ревматолог, профессор Университета штата Алабама (США) Джасвиндер Сингх в интервью *Medscape* отметил, что обновленные рекомендации разрабатывались с помощью алгоритма, включающего всесторонний обзор медицинской литературы, с участием рабочих групп, национальных экспертных комитетов клиницистов, ведущих специалистов США в соответствующих областях, всемирно признанных экспертов из других стран, представителей организаций пациентов и методологов с опытом в лечении РА.

По словам доктора Дж. Сингха, ACR хорошо осознает необходимость рассмотрения данного вопроса с точки зрения частой ревматологической практики, и именно поэтому в составлении обновленных рекомендаций приняли участие так много практикующих ревматологов, не занимающихся научной работой.

Профессор Дж. Сингх отметил четыре основных момента, отличающих новый документ от рекомендаций ACR 2008 г.:

- Рекомендации 2012 г. включают три новых биологических препарата (цетрелизумаб, тоцилизумаб и голимумаб) в дополнение к адалимумабу, этанерцепту, инфликсимабу, абатацепту и ритуксимабу.

- Впервые в рекомендациях ACR рассматривается вопрос перевода с одного препарата на другой (включая БМАРП и биологические препараты).

- Новый документ содержит рекомендации относительно использования у пациентов с РА двух новых вакцин (вакцины против VZV, предназначенной для профилактики опоясывающего герпеса, и вакцины против HPV, которая защищает от рака шейки матки), помимо вакцин против пневмококковой инфекции, гриппа и гепатита.

- В руководстве ACR 2012 рекомендованной целью лечения является отсутствие активности заболевания или ремиссия как при раннем, так и при длительно текущем РА.

«В новых рекомендациях подчеркивается необходимость максимального снижения активности заболевания или достижения ремиссии у всех пациентов с РА, — отметил доктор Дж. Сингх. — В руководстве содержатся обновленные алгоритмы, включающие недавно полученные доказательные данные для раннего и позднего РА. Рекомендации относительно лечения раннего РА достаточно агрессивны, так как сегодня появляется все больше доказательств того, что высокоэффективная терапия на ранних стадиях заболевания может значительно уменьшить нарушения функции и ограничения активности у пациентов с РА».

Доктор Дж. Сингх также проинформировал врачей, что в будущем руководства и рекомендации ACR будут обновляться чаще: «Лечение РА эволюционирует настолько быстро, что подходы к нему, вероятно, придется пересматривать несколько раз в год».

Ниже представлены ключевые моменты обновленных рекомендаций.

- У пациентов с ранним РА (длительность заболевания менее 6 мес) рекомендуется монотерапия БМАРП при низкой активности заболевания, а также при РА умеренной и высокой активности без неблагоприятных прогностических факторов.

- У пациентов с ранним РА и высокой активностью заболевания, имеющих неблагоприятные прогностические факторы, рекомендуется комбинированная терапия БМАРП.

- У пациентов с длительно текущим РА лечение должно начинаться (или переключаться на) с БМАРП или биологического препарата независимо от прогностических факторов.

- После 3 мес монотерапии БМАРП пациентам с ухудшением течения РА умеренной или высокой активности следует дополнительно назначить метотрексат, гидроклорохин или лефлуномид.

- Если у пациента сохраняется высокая активность заболевания на фоне терапии метотрексатом или комбинацией метотрексат/БМАРП, его следует перевести на лечение этим же или другим БМАРП без метотрексата.

- Если у пациента сохраняется умеренная или высокая активность заболевания после 3 мес монотерапии метотрексатом или комбинированной терапии БМАРП, его следует перевести на лечение биологическим препаратом класса блокаторов фактора некроза опухоли (анти-TNF; абатацепт или ритуксимаб).

- При сохранении высокой активности заболевания или утрате пользы от лечения после 3 мес терапии анти-TNF-препаратом, а также в случае развития непереносимых побочных эффектов пациента следует перевести на лечение другим анти-TNF-препаратом или биологическим агентом, не воздействующим на TNF.

- У пациентов с вирусным гепатитом С рекомендуется использовать этанерцепт.

- У пациентов с вирусным гепатитом В в тяжести заболевания класса В и выше по Чайлду-Пью применять биологические препараты не рекомендуется.

- Пациенты, получавшие лечение по поводу солидных опухолей или немеланомного рака кожи более 5 лет назад, могут возобновить терапию БМАРП или биологическими препаратами, если они показаны для лечения РА.

- Пациенты с сердечной недостаточностью класса III или IV по NYHA или фракцией выброса левого желудочка менее 50% не должны получать анти-TNF-препараты.

- Пациентам с положительными результатами первичного или последующего туберкулинового кожного теста или анализа высвобождения  $\gamma$ -интерферона, у которых подозревается активный туберкулез, показано проведение рентгенографии грудной клетки и исследование мокроты на МБТ.

- Пациенту с активным или латентным туберкулезом рекомендуется антимикобактериальная терапия или направление к фтизиатру.

- Пациентам с РА, имеющим высокий риск заражения МБТ, рекомендуется ежегодное обследование на туберкулез.

- Перед началом курса терапии БМАРП или биологическим препаратом рекомендуется вакцинация убитыми (против пневмококковой инфекции, гриппа и гепатита В), комбинированными (против папилломавирусной инфекции) и живыми аттенуированными (против опоясывающего герпеса) вакцинами.

Подготовил Алексей Терещенко