ZU_2012_ ardio_6.qxd 28.12.2012 20:58 Page 61

НПВП в ревматологии: нюансы выбора по соотношению эффективности и безопасности

По материалам Всеукраинской научно-практической конференции Ассоциации ревматологов Украины «Инновационные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний», 25-26 октября, г. Киев

Г.В. Дзяк

Хроническая боль, которая сопровождает практически все ревматические заболевания, оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни больных, ведет к потере трудоспособности и социальной активности. Поэтому быстрое и полное купирование боли относится к числу первоочередных задач фармакотерапии. Особое значение для ревматологической практики имеют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они сочетают в себе аналгетический, противовоспалительный и жаропонижающий эффекты, обеспечивая контроль практически всех основных симптомов, характерных для поражения суставов. Академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Георгий Викторович Дзяк рассказал об особенностях выбора НПВП при болевых синдромах в ревматологической практике.

– Хроническая боль – основной симптом ревматических заболеваний. Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP, 1986), боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с реальными или возможными повреждениями тканей организма и описываемое в терминах такого повреждения. Следует помнить, что боль – в высшей степени субъективное понятие. Это не только универсальная физиологическая реакция организма, но также уникальный набор мыслей, представлений и чувств, которые переживает человек. Для клинициста принципиально важно различать острую и хроническую боль, а также виды боли по источникам и происхождению. Острая боль появляется сразу после нанесения повреждения, четко локализована, выполняет защитную функцию, сигнализируя об опасности для организма, ограничена во времени и полностью регрессирует после заживления повреждения. Хроническая боль непосредственно не связана с травмами или хирургическими вмешательствами, сохраняется после заживления раны, активирует механизмы адаптации, не носит защитного характера и нарушает качество жизни. Основными механизмами хронизации боли являются сенситизация ноцицептивных структур центральной нервной системы и развитие хронического воспаления. В дальнейшем проблему хронической боли могут усугублять нейропатический и психогенный компоненты: структурные изменения ноцицептивных нейронов и нервных волокон, индивидуальные особенности восприятия боли на уровне коры головного мозга. Сложность и многофакторность патогенеза хронических болевых синдромов объясняет большие трудности их лечения по сравнению с купированием острой боли. В терапии хронической боли можно выделить следующие задачи:

– подавление синтеза и выделения медиаторов воспаления в поврежденных тканях;

– ограничение поступления ноцицептивных импульсов из зоны повреждения в ЦНС;

– активация структур антиноцицептивной системы и восстановление механизмов контроля возбудимости нейронов;

– устранение мышечного напряжения (спазма), которое возникает в ответ на боль и само может становиться источником болевых импульсов;

– нормализация психологического состояния пациента.

Решать эти задачи у пациентов с ревматическими заболеваниями позволяют как традиционные, так и новые средства фармакотерапии:

– простые аналгетики, неселективные НПВП, коксибы;

– ингибиторы фактора некроза (TNF): инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт;

– ингибиторы интерлейкинов (диацереин);

– ингибиторы NF-κB, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов (глюкозамина сульфат).

Но все же самым важным достижением второй половины XX века на пути к решению проблемы боли является создание НПВП и расшифровка их механизма действия.

В ревматологии НПВП применяются как при острых суставных болях (подагра, обострение остеоартроза), так и при хронических (ревматоидный артрит, остеоартроз, серонегативные спондилоартропатии). Кроме того, в клинике внутренних болезней НПВП назначают при плевритах, перикардитах, узловой эритеме, полипозе толстого кишечника. Следует также отметить сферы применения НПВП в хирургии, неврологии и других отраслях медицины: боль в спине, травмы, послеоперационное обезболивание, почечная колика, дисменорея, мигрень. НПВП составляют терапию первой линии при ноцицептивной боли разного происхождения: миофасциальной, дискогенной, при фасеточном синдроме, а также эффективны как дополнительные средства обезболивания в комплексной терапии радикулярного синдрома и спинального стеноза, когда нейропатические механизмы боли дополняются вторичным ноцицептивным компонентом. НПВП неэффективны при диабетической нейропатии, постгерпетической боли, компрессионной радикулопатии, болях ишемического характера (например, при асептическом некрозе головки бедренной кости), а также при фибромиалгии – болевом синдроме центрального генеза, связанном с особенностями восприятия ноцицептивных импульсов в ЦНС.

Широта спектра применения НПВП обусловливает актуальность проблемы безопасности этого класса препаратов. Сегодня известно, что НПВП реализуют свои эффекты за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), который катализирует синтез простагландинов из арахидоновой кислоты, и что селективность ингибирования изоформ ЦОГ-1 и ЦОГ-2 определяет такие важные характеристики препаратов, как безопасность и переносимость. Простагландины не только являются медиаторами воспаления, они имеют большое значение для регулирования функций сосудов, почек, желудочно-кишечного тракта и других органов и тканей. ЦОГ-1/ЦОГ-2-неселективность НПВП обусловливает наряду с аналгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектами их негативное влияние на функцию почек, сердечно-сосудистую систему, печень, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. Преимущественная блокада ЦОГ-2 означает, что препарат является эффективным в отношении купирования боли и подавления воспаления, но гораздо реже вызывает гастроинтестинальные побочные эффекты.

В специализированной литературе прочно укоренился термин «НПВП-гастропатия», предложенный S. Roth в 1996 г. На фоне длительного приема НПВП, особенно неселективных препаратов, формируются эрозии, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, которые могут осложняться желудочно-кишечным кровотечением или перфорацией. Риск повышается пропорционально дозе и длительности приема НПВП. К установленным факторам риска НПВП-гастропатий относятся пожилой возраст, гастродуоденальные язвы, желудочно-кишечные кровотечения или другие гастроэнтерологические заболевания в анамнезе, артериальная гипертензия, сердечная, печеночная, почечная недостаточность, совместный с НПВП прием антикоагулянтов, глюкокортикоидов, одновременный прием нескольких НПВП.

Менее известна проблема НПВП-ассоциированных энтеропатий – поражений слизистой оболочки тонкой кишки, которые, по данным разных авторов, можно обнаружить у 40-70% пациентов, длительно принимающих НПВП. Их основные клинические проявления – метеоризм, вздутие, боли в околопупочной области, диарея. Обнаружить изменения слизистой оболочки тонкой кишки и подтвердить их связь с приемом НПВП достаточно трудно. Из существующих диагностических методов это позволяет сделать только капсульная видеоэндоскопия.

Наиболее оправданной и распространенной стратегией профилактики и лечения НПВП-гастропатий в настоящее время является назначение кислотосупрессивной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП). Однако ИПП не снижают риск развития энтеропатий. По причине негативного влияния НПВП на слизистые оболочки ЖКТ эти препараты нельзя назначать пациентам с целиакией, болезнью Крона, болезнью Уиппла.

Практически каждый пациент кардиолога принимает ацетилсалициловую кислоту (АСК) в низких дозах для профилактики сердечно-сосудистых событий. Опрос лиц старше 65 лет показал, что 70% из них принимают НПВП максимум раз в неделю, 30% – ежедневно, а 60% ежедневно принимают кардиологическую дозу АСК (N. Talley et al., 1996). Даже в низких дозах АСК оказывает ульцерогенное действие.

Достоверно выше гастроинтестинальная безопасность высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов). Их назначение действительно снижает риск развития гастропатий по сравнению с традиционными НПВП, однако в масштабных исследованиях показано их негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, в частности существенное повышение риска инфаркта миокарда. Поэтому на практике применение коксибов ограничено сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов пожилого возраста, которые одновременно являются основными потребителями НПВП.

Известно также, что неселективные НПВП влияют на уровень артериального давления (АД). У пациентов с артериальной гипертензией на фоне приема НПВП АД может повышаться на 2-8 мм рт. ст. Обобщив результаты 50 исследований в метаанализе, A. Johnson и соавт. (1994) показали, что прием НПВП приводит к увеличению АД в среднем на 5 мм рт. ст. Причем этот эффект оказался более выраженным у пациентов, получавших антигипертензивную терапию, чем у лиц с исходно нормальным АД. Особенно выраженное повышение АД наблюдается у пациентов, которые принимают ингибиторы АПФ или β-адреноблокаторы.

История НПВП может быть разделена на два этапа – эмпирический поиск субстанций с противовоспалительными свойствами и целенаправленный синтез более безопасных лекарственных средств, возможный благодаря расшифровке их механизма действия, в том числе создание селективных ингибиторов ЦОГ-2. Из данной подгруппы следует выделить нимесулид, который кроме высокой селективности в отношении ЦОГ-2 обладает способностью блокировать липооксигеназу-5 (ЛОГ-5). Этот фермент катализирует образование из арахидоновой кислоты провоспалительных лейкотриенов, которые опосредуют язвообразование в ЖКТ, аллергические реакции, бронхоконстрикцию. Этим механизмом действия объясняются дополнительные эффекты нимесулида: антигистаминный и антиоксидантный, а также его высокая гастроинтестинальная безопасность по сравнению с другими НПВП. Преимущество нимесулида также состоит в быстроте наступления аналгетического эффекта – уже через 20-30 мин после приема.

Способность нимесулида ингибировать активность коллагеназы, которая играет ключевую роль в процессе деградации суставного хряща, дает повод говорить о его хондропротекторном действии, очень желательном для пациентов ревматологического профиля. В исследовании W. Kullich и соавт. (2002) нимесулид показал способность замедлять деградацию суставного хряща у пациентов с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. Степень деградации оценивалась по изменению концентрации маркеров катаболизма хрящевой ткани. Установлено, что хондропротекторный эффект нимесулида более выражен, чем у мелоксикама, индометацина и парацетамола.

Приведенные данные подтверждают целесообразность дальнейшего широкого использования нимесулида как препарата, сочетающего высокую противовоспалительную активность, мощный аналгетический эффект и относительную безопасность. Клинические исследования и опыт применения нимесулида в клинической практике показывают, что риск развития гастроинтестинальных побочных эффектов при его приеме суммарно ниже, чем при применении традиционных (неселективных) НПВП.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***