

# Безопасность — основополагающий критерий при необходимости длительного применения НПВП

**В настоящее время отмечается неуклонный рост распространенности дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, что в первую очередь связано с процессом старения населения и увеличением доли лиц старше 60 лет. Так, за последние 30-60 лет заболеваемость остеоартрозом увеличилась в 5-9 раз. Кроме того, специалисты прогнозируют увеличение заболеваемости остеоартрозом в других возрастных группах, включая трудоспособное население, а также детей и подростков. Учитывая необходимость длительного лечения дегенеративных заболеваний суставов, в том числе с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также наличие множественной сопутствующей патологии среди пациентов пожилого возраста, в первую очередь следует обращать внимание на профиль безопасности назначаемых лекарственных средств.**

НПВП являются неотъемлемой составляющей базисной терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и широко применяются с целью купирования воспаления и болевого синдрома. Однако не следует забывать, что все представители этого класса препаратов обладают рядом побочных эффектов и прежде всего гастроинтестинальной токсичностью (развитие эрозий и язв, кровотечений), связанной с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ). Как известно, существуют две основные изоформы ЦОГ — ЦОГ-1 (конститутивная) и ЦОГ-2 (индуцибельная), выполняющих в организме совершенно разные функции. Так, ЦОГ-1 отвечает за синтез тромбоксана и простагландинов, участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток (защита слизистых оболочек, агрегация тромбоцитов, клубочковая фильтрация, секреция ренина, почечный кровоток, водно-электролитный баланс и др.). В свою очередь, ЦОГ-2 отвечает преимущественно за синтез противовоспалительных простагландинов. Таким образом, ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает развитие анальгетического и противовоспалительного эффектов, а подавление ЦОГ-1 сопряжено с развитием нежелательных явлений.

В настоящее время в клинической практике все чаще используются селективные (мелоксикам, нимесулид) и высокоселективные (коксибы) ингибиторы ЦОГ-2. Это позволяет обеспечить более высокую безопасность терапии по сравнению с традиционными НПВП. Другая стратегия снижения риска нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне длительного приема неселективных НПВП основывается на их сочетании с ингибитором протонной помпы. Данные подходы обладают сходной эффективностью в отношении снижения риска нежелательных явлений со стороны верхнего отдела ЖКТ. Однако НПВП могут приводить к повреждению не только верхнего отдела ЖКТ, но и тонкого и толстого кишечника.

В 1984 г. I. Vjarnason и соавт. впервые сообщили, что неселективные НПВП могут приводить к нарушению проницаемости проксимальных и дистальных отделов кишечника. Другая группа исследователей по данным аутопсий сделала заключение о том, что среди пациентов, принимавших НПВП, достоверно чаще обнаруживаются язвы кишечника небольших размеров по сравнению с не принимавшими. Более того, причиной смерти троих пациентов, получавших НПВП, была перфорация тонкой кишки (M.C. Allison et al., 1992).

Результаты недавно проведенных работ свидетельствуют об увеличении частоты низких гастроинтестинальных осложнений в популяции. Так, в одном из ретроспективных исследований испанские ученые продемонстрировали рост госпитализаций, связанных с осложнениями со стороны нижнего отдела ЖКТ, с 20 до 33 на 100 тыс. населения с 1996 по 2005 год. За этот же период произошло снижение частоты госпитализаций из-за нежелательных явлений со стороны верхнего отдела ЖКТ с 87 до 47 на 100 тыс. населения (A. Lanas et al. 2009). Сходные данные были получены и в других странах. Так, в США с 1998 по 2006 год удельный вес госпитализаций по поводу желудочно-кишечных кровотечений

из нижних отделов ЖКТ увеличился на 8%, тогда как из верхних отделов снизился на 14%.

Результаты этих исследований свидетельствуют о необходимости более пристального контроля гастроинтестинальных побочных эффектов на фоне приема НПВП. С целью углубленной оценки безопасности терапии НПВП в отношении ЖКТ независимым комитетом экспертов была разработана новая комбинированная первичная конечная точка «клинически значимые события верхнего и нижнего отделов ЖКТ» и на ее основе проведено несколько крупных исследований.

В международном многоцентровом двойном слепом контролируемом клиническом исследовании в параллельных группах CONDOR сравнивали эффективность и безопасность монотерапии целекоксибом 200 мг 2 раза в сутки и терапии диклофенаком замедленного высвобождения 75 мг 2 раза в сутки в комбинации с омепразолом 20 мг 1 раз в сутки у пациентов с остеоартритом или ревматоидным артритом и предполагаемой продолжительностью терапии НПВП не менее шести месяцев.

Условиями включения был возраст 60 лет и старше независимо от перенесенных желудочно-кишечных кровотечений или язв в анамнезе, либо возраст 18-59 лет с анамнезом желудочно-кишечных кровотечений, но не ранее 90 суток перед скринингом. Пациенты не должны были иметь сопутствующей хеликобактерной инфекции на момент включения.

Больные, которые получали антиагреганты или антикоагулянты, имели сопутствующую кардиоваскулярную патологию, воспалительные заболевания кишечника, операции на желудке, стеноз привратника, эрозивный эзофагит или активное злокачественное заболевание, не включались в исследование. Критериями исключения были уровни трансаминаз в 1,5 раза и креатинина в 1,2 раза, превышающие верхнюю границу нормы, или гемоглобина ниже 115 г/л. В течение наблюдения не разрешалось применять другие НПВП, противоязвенные препараты, цитостатики, препараты лития и железа.

Первичная конечная точка исследования включала клинически значимые события со стороны всего ЖКТ: кровотечения (гастродуоденальные, тонкой или толстой кишки, гастроинтестинальные неустановленного уровня), стеноз привратника, перфорацию желудка или кишечника, клинически значимую анемию (снижение гемоглобина  $\geq 20$  г/л или гематокрита  $\geq 10\%$  за счет установленной или предполагаемой кровопотери из ЖКТ).

Вторичными конечными точками были общая оценка заболевания (Patient's Global Assessment of Arthritis), клинически значимые желудочно-кишечные кровотечения, подтвержденные эндоскопически, умеренные и тяжелые абдоминальные симптомы, отказ от лечения из-за нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

Плановые визиты проводили через 1, 2, 3 и 6 месяцев, во время которых оценивали приверженность к лечению, использование сопутствующей терапии, концентрацию гемоглобина, биохимические показатели крови.

Всего с октября 2005 по май 2009 года было рандомизировано 4484 пациента:

2238 — в группу целекоксиба и 2246 — в группу диклофенака и омепразола. За указанный период исследователи зарегистрировали 253 случая конечных желудочно-кишечных кровотечений, из которых центральным комитетом было утверждено в качестве первичной конечной точки 101 событие (20 — в группе целекоксиба и 81 — в группе диклофенака и омепразола). Доля пациентов, достигших первичной конечной точки во время шестимесячного периода наблюдения составила 0,9% (95% ДИ 0,5-1,3) в группе целекоксиба и 3,8% (95% ДИ 2,9-4,3) — в группе диклофенака и омепразола (разница 2,9%,  $p < 0,0001$ ). Отношение рисков составило 4,3 (2,6-7) в пользу целекоксиба. Таким образом, целекоксиб оказался в 4 раза безопаснее в отношении клинически значимых событий верхнего и нижнего отделов ЖКТ (рис).

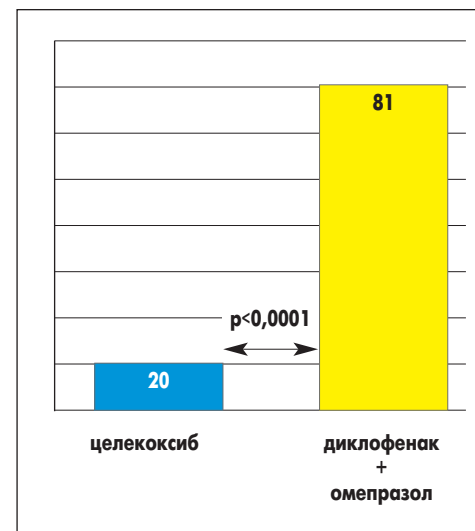


Рис. Количество пациентов, достигших первичной конечной точки (Chan F., Lanas A. et al.)

Достоверные различия между группами также касались снижения концентрации гемоглобина. Из 92 случаев снижения уровня гемоглобина на  $\geq 20$  г/л 15 случаев пришлось на группу целекоксиба и 77 — диклофенака и омепразола. При этом у 50 пациентов концентрация гемоглобина составила менее 115 г/л (5 — в группе целекоксиба и 45 — в группе диклофенака и омепразола). В группе целекоксиба было достоверно меньше случаев анемии за счет установленного источника из ЖКТ по сравнению с группой диклофенака и омепразола (5 и 24 соответственно).

У 63 пациентов проведение гастроскопии и колоноскопии (была проведена у 59 и 27 пациентов соответственно) не позволило установить источник кровотечения. Предположительно анемия могла возникнуть в результате кровопотери из тонкой кишки. Из всех случаев неустановленной кровопотери 10 случаев пришлось на группу целекоксиба и 53 — диклофенака и омепразола.

Частота вторичных клинически значимых событий, включая язвы ЖКТ, оказалась достоверно меньшей в группе целекоксиба (25 пациентов — 1%) по сравнению с группой диклофенака и омепразола (92 пациента — 5%;  $p < 0,0001$ ).

Одним из значимых аспектов применения НПВП является их кардиоваскулярная безопасность. Сравнить частоту нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне терапии разными НПВП позволил сетевой метаанализ, проведенный немецкими авторами S. o44 Trelle et al. (2010).

В метаанализ включались крупномасштабные РКИ, в которых сравнивались любые НПВП с другими НПВП, парацетамолом или плацебо, назначенными по разным терапевтическим показаниям. Первичной конечной точкой анализа была частота фатального и нефатального инфаркта миокарда (ИМ).

Вторичные исходы включали геморрагический или ишемический инсульт, в том числе с летальным исходом; смерть, обусловленную сердечно-сосудистыми причинами, которая определялась как смерть от любых сердечно-сосудистых заболеваний (включая ИМ, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, смертельную аритмию, легочную эмболию, инсульт); смерть, наступившую по неустановленной причине.

Для исследования было отобрано 31 РКИ, на основании которых проводился анализ результатов применения семи различных НПВП. Наиболее часто оценивали действие целекоксиба (в 15 исследованиях), сравнивая с пятью другими НПВП. В анализ первичной конечной точки были включены 116 429 больных.

Всего было выявлено 554 случая ИМ. Для таких НПВП, как напроксен, диклофенак и эторикокиб, риск ИМ был сопоставим с плацебо. Для целекоксиба в сравнении с плацебо относительный риск (ОР) ИМ приблизился к запланированной статистической границе 1,3 и составил 1,35 (0,71-2,72); для других НПВП — был существенно выше — у рофекоксиба — 2,12 (95% ДИ 1,26-3,56), лумиракоксиба — 2,00 (0,71-6,21), ибупрофена — 1,61 (0,50-5,77).

Применение любых НПВП приводило к увеличению ОР инсульта по сравнению с плацебо. Расчетные уровни ОР превышали 1,3 — при использовании напроксена 1,76 (0,91-3,33), диклофенака — 2,86 (1,09-8,36), ибупрофена — 3,36 (1,00-11,60), эторикоксиба — 2,67 (0,82-8,72), лумиракоксиба — 2,81 (1,05-7,48). На фоне терапии целекоксибом ОР инсульта не превышал расчетного уровня 1,3.

Все НПВП, кроме напроксена, увеличивали риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее высокие показатели кардиоваскулярной смертности отмечались на фоне приема эторикоксиба — 4,07 (1,23-15,70), диклофенака — 3,98 (1,48-12,70), ибупрофена — 2,39.

Применение любых НПВП сопровождалось увеличением риска смертности от различных причин в сравнении с плацебо. По этому показателю целекоксиб был сопоставим с рофекоксибом (ОР 1,50 и 1,56 соответственно). Наиболее высокий ОР отмечался при терапии диклофенаком — 2,31 (1,00-4,95), эторикоксибом — 2,29 (0,94-5,71) и ибупрофеном — 1,77 (0,73-4,30).

В целом по итогам исследования напроксен оказался наиболее безопасным анальгетиком для пациентов с остеоартрозом с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, но это преимущество следует оценивать с учетом токсического действия на ЖКТ и необходимости одновременного назначения ингибиторов протонной помпы у многих пациентов. Как альтернативный вариант можно рассматривать применение целекоксиба в дозировке 400 мг 1 раз в день.

Другой альтернативный метод терапии включает назначение парацетамола. Но этот препарат обеспечивает незначительное снижение боли и обладает клинически значимой гепатотоксичностью.

Возможно, результаты этих исследований помогут практикующим врачам критически относиться к выбору НПВП, что позволит не только достичь хороших результатов терапии, но и продлить жизнь пациентам.

Подготовил Вячеслав Килимчук

