

# Эффективность и безопасность НПВП при патологии опорно-двигательного аппарата

**21-22** марта в г. Харькове проходил национальный конгресс «Клиническая фармация: 20 лет в Украине», участники которого имели возможность послушать содержательные и интересные доклады ведущих фармакологов нашей страны, а также представителей из США, Франции, России, Ирландии, Германии, Австрии. В рамках конгресса были освещены актуальные вопросы, касающиеся создания основ рационального использования лекарственных средств и особенно их комбинаций. Данная проблема является достаточно серьезной, поскольку в настоящее время частота неблагоприятных эффектов, связанных с нерациональной фармакотерапией, находится на недопустимо высоком уровне, а смертность вследствие побочного действия лекарственных препаратов занимает 5-е место в структуре летальности. Особую актуальность этот вопрос приобретает при ведении пациентов с повреждениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата, которые вынуждены длительное время принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), характеризующиеся широким спектром побочных эффектов.



Заведующий кафедрой клинической фармакологии с фармацевтической опекой Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Игорь Альбертович Зупанец рассмотрел проблему выбора НПВП у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата с точки зрения фармаколога.

— Повреждения и заболевания органов опорно-двигательной системы занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости населения большинства европейских стран, в том числе и Украины. Только по данным официальной статистики, в нашей стране распространенность указанной патологии составляет более 10 тыс. случаев на 100 тыс. населения, но этот показатель явно занижен. Если в мире остеоартрозом страдает 12% населения, а ревматоидным артритом — 1%, то в нашей стране — 1 и 0,15% соответственно. Основной жалобой, предъявляемой пациентами с заболеваниями костно-мышечной системы, является боль, для симптоматического лечения которой широко используются НПВП. Следует отметить, что НПВП представляют собой большую фармакологическую группу, отдельные представители которой существенно отличаются по химической структуре, фармакодинамике и фармакокинетике. Это требует дифференцированного и рационального подхода к их назначению, что далеко не всегда прослеживается в клинической практике. Подтверждением этого являются данные Государственного экспертного центра Министерства здравоохранения Украины, согласно которым частота развития аллергических реакций на фоне приема НПВП составляет 55%, поражений желудочно-кишечного тракта — 34,6%, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы — 3,6%, со стороны нервной системы — 0,7% (А.П. Виктор, 2008). При этом частота летальных случаев при использовании НПВП в общей структуре смертности вследствие применения лекарственных средств превышает 20%. Очень важно проводить статистический анализ полученных данных с целью внедрения регуляторной политики МЗ Украины по использованию тех или иных лекарственных препаратов.

Регуляторные органы по контролю лекарственных средств развитых стран четко отслеживают безопасность применения тех или иных препаратов, включая НПВП. Этот опыт наглядно продемонстрирован на примере рофекоксиба и вальдекоксиба, которые через несколько лет после регистрации были отозваны с рынков США и ряда стран Европы в связи с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений. Эторикоксиб, зарегистрированный в Европе в 2005 г., получил отказ в регистрации Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) по причине недостаточно изученной безопасности. Лумиракоксиб в США не был зарегистрирован FDA ввиду недостаточного количества данных о безопасности, а также был отозван Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в 2007 г. по причине гепатотоксичности. Применение цекоксиба ограничено в Европе и США из-за сердечно-сосудистых побочных эффектов. Нимесулид, который сегодня очень широко применяется в нашей стране, не был зарегистрирован в США, а в 2003 г. было рекомендовано ограничить его применение в Европе в связи с гепатотоксичностью.

Таким образом, среди всего разнообразия селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) разрешены к применению как в США, так и в Европе только два препарата — мелоксикам и цекоксиб.

Среди всех селективных ингибиторов ЦОГ-2 мелоксикам (Мовалис) характеризуется наиболее высоким терапевтическим индексом (соотношение минимальной токсичной дозы препарата и средней эффективной дозы) — 439,3, что свидетельствует о широком терапевтическом диапазоне и высокой безопасности. Большое значение в клинической практике имеет минимизация количества вводимого ксенобиотика для достижения выраженного эффекта. Например, мелоксикам в дозе 7,5-15 мг обеспечивает такие же основные фармакодинамические эффекты, как парацетамол или ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 4 г, ибупрофен в дозе 2,5 г. Возможно, с минимальным количеством применяемого активного вещества связаны более высокие безопасность и переносимость мелоксикама.

Важной характеристикой НПВП является индекс селективности. Как известно, селективные ингибиторы ЦОГ-2 имеют менее выраженную гастроинтестинальную токсичность по сравнению с таковой классических НПВП и в то же время характеризуются лучшим профилем сердечно-сосудистой безопасности, чем высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2. Мелоксикам занимает промежуточную позицию между неселективными ингибиторами ЦОГ и высокоселективными ЦОГ-2-ингибиторами-коксибами — (индекс селективности 2,7), что позволяет снизить риск развития как желудочно-кишечных, так и сердечно-сосудистых осложнений.

Высокая эффективность и безопасности мелоксикама были продемонстрированы в ряде клинических исследований. Так, в исследовании IMPROVE, целью которого было определить частоту достижения терапевтического успеха (лечение закончено без необходимости замены одного НПВП другим) при использовании разных НПВП у пациентов с остеоартрозом, исследователи получили следующие результаты: мелоксикам — 66,8%, цекоксиб — 62%, рофекоксиб — 53,6%, диклофенак — 42,4%, напроксен — 40,8%. Эффективность мелоксикама достоверно отличалась от соответствующих показателей остальных НПВП ( $p < 0,001$ ).

По данным метаанализа 35 рандомизированных контролируемых исследований с участием 27 309 пациентов, мелоксикам продемонстрировал наиболее высокую

гастроинтестинальную безопасность. На фоне применения данного препарата в дозе 7,5 мг/сут частота развития желудочно-кишечных язв и кровотечений составила 0,3 случая на 100 пациенто-лет, а в дозе 15 мг/сут — 0,6 случая на 100 пациенто-лет. При использовании средних доз напроксена, диклофенака и пироксикама частота гастроинтестинальных осложнений существенно увеличивалась, достигая 1,3; 1,7 и 2,7 случая на 100 пациенто-лет соответственно (G. Singh, 2001).

Мелоксикам характеризуется низкой гепатотоксичностью, о чем свидетельствуют данные регистрации случаев развития печеночной недостаточности на фоне лечения НПВП. Согласно базе данных Всемирной организации здравоохранения (WHO/UMC) при использовании мелоксикама не было зарегистрировано случаев печеночной недостаточности, а в базе данных FDA/FOI частота указанного осложнения составила 0,5%. В соответствии с данными FDA/FOI наиболее высокая частота развития печеночной недостаточности отмечалась при использовании нимесулида (4,44% случаев), бромфенака (1,7% случаев), диклофенака (0,97% случаев) (D. Sanchez-Matienzo et al., 2006). Интересно отметить, что FDA тщательно отслеживает данные о побочных эффектах даже тех лекарственных средств, которые не прошли регистрации в США, это хорошо продемонстрировано на примере нимесулида.

Важной особенностью мелоксикама является минимально выраженное, сопоставимое с таковым плацебо влияние на тромбоциты. По данным Н.М. Rinder и соавт. (2002), мелоксикам в отличие от индометацина практически не влияет на агрегацию тромбоцитов во всем диапазоне терапевтических доз. Это свидетельствует о высокой сердечно-сосудистой безопасности мелоксикама, что обязательно следует учитывать при необходимости назначения НПВП у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышенным риском тромбозомболических осложнений.

Согласно данным метаанализа 51 клинического исследования, в которых изучали сердечно-сосудистую безопасность длительного приема НПВП, относительный риск развития сердечно-сосудистых событий при использовании мелоксикама составил 1,2 (P. McGettigan, D. Henry, 2011). Относительный риск сердечно-сосудистых событий на фоне применения мелоксикама был сопоставим с таковым при использовании цекоксиба (1,17) и неселективного НПВП ибупрофена (1,18), но достоверно ниже по сравнению с соответствующим показателем для таких препаратов, как эторикоксиб (2,05) и этодолак (1,55). В другом крупном метаанализе G. Singh и соавт. (2007) с участием 15 659 пациентов мелоксикам по сравнению с другими НПВП продемонстрировал наиболее низкий риск развития острого нарушения мозгового кровообращения ( $OR=0,88$ ).

Нередко НПВП приходится назначать пожилым пациентам с сердечной недостаточностью, принимающим диуретики. Однако следует учитывать, что сочетание НПВП с диуретиком существенно повышает риск развития почечной недостаточности. Согласно собственному опыту у всех пациентов, принимавших данную комбинацию, достоверно увеличивался уровень креатинина, что свидетельствует о транзитном функциональном нарушении функции почек. Мелоксикам характеризуется низкой нефротоксичностью и может быть препаратом выбора у данной категории пациентов.

В исследовании W.C. Winkelmayr и соавт. (2008), в котором по сообщениям практикующих врачей анализировали частоту развития острой почечной недостаточности на фоне длительного (6 мес и более) приема различных НПВП, с 1999 по 2004 год доля сообщений о возникновении этого осложнения при приеме мелоксикама была самой низкой по сравнению с таковыми для других НПВП: цекоксиба, рофекоксиба, диклофенака, ибупрофена, индометацина и напроксена.

Назначая НПВП пациентам с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, следует учитывать влияние указанных средств на хрящевую ткань. Известно, что такие препараты, как ацетилсалициловая кислота, индометацин, пироксикам, фенпрофен, подавляют синтез компонентов матрикса хряща, поэтому являются хондротоксичными. Их применение у лиц с заболеваниями суставов может способствовать деструкции суставного хряща.

Поскольку НПВП являются препаратами симптоматического действия, назначаемые дозы должны быть минимальными эффективными и применяться по требованию минимально возможными курсами. При отсутствии болевого синдрома пациент не должен принимать НПВП. Назначая данные лекарственные средства, необходимо тщательно взвешивать преимущества и риски, особенно сердечно-сосудистых событий и гастроинтестинальных осложнений.



Старший научный сотрудник отдела неврологии и клинической нейрофизиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (РФ), кандидат медицинских наук Алексей Николаевич Баринов обратил внимание присутствующих на особенностях терапии пациентов с болями в спине.

— Боль в спине может иметь разные патофизиологические механизмы происхождения, от преобладания которых и зависят терапевтические подходы. Это может быть ноцицептивная боль как отражение адекватной физиологической реакции на раздражитель, нейропатическая боль, связанная с поражением периферической или центральной нервной системы при отсутствии прямого раздражения ноцицепторов. Отдельно выделяют дисфункциональную (психогенную) боль, которая развивается в ответ на эмоционально значимое воздействие

при недостаточности антиноцицептивной системы. Длительно существующая ноцицептивная боль (более 3 мес) при отсутствии или неадекватно назначаемой терапии «отрывается» от первопричины, приобретая черты нейропатической и психогенной. В основе механизма формирования нейропатической боли в спине лежит развитие центральной сенситизации, связанной с избыточным синтезом белков (глутамата, кальцитонин-ген родственного пептида, субстанции P), усиливающих трансинаптическую связь. Для предупреждения вышеописанных осложнений ноцицептивная боль должна быть эффективно и своевременно купирована.

Следует подчеркнуть, что ноцицептивная боль является единственным видом алгии, которая может эффективно купироваться с помощью НПВП. В случае нейропатической боли препараты данного класса абсолютно неэффективны, поэтому не стоит назначать НПВП при диабетической полинейропатии, постгерпетической невралгии, комплексном регионарном болевом синдроме (каузальгии), плексопатии и туннельных синдромах. Чтобы определить наличие нейропатической боли, следует ориентироваться на следующие ее признаки: четкую нейроанатомическую зону распространения; позитивную (аллодиния, гипералгезия и др.) или негативную (гипестезия) сенсорную и вегетативную симптоматику в зоне боли. Подтвердить диагноз нейропатической боли и в дальнейшем контролировать эффективность терапии позволяют электрофизиологические исследования (электронейромиография). При психогенной боли анальгетическое действие НПВП сопоставимо с таковым плацебо, поэтому их назначение не целесообразно.

Наиболее частой причиной неспецифических болей в спине являются миофасциальные боли и функциональные нарушения (обратимое блокирование межпозвоночного сустава с рефлекторными синдромами), на которые приходится до 90% всех случаев спинальной боли. К специфическим причинам относится патология межпозвоночного диска с рефлекторными и компрессионными синдромами (до 5% случаев), остеопороз, воспалительные (ревматоидные, инфекционные процессы), первичные опухоли и метастазы (менее 1% случаев).

В основе механизма формирования неспецифической ноцицептивной боли лежат особенности физиологии мышечного сокращения. В норме происходит концентрическое сокращение мышц. Если же внешняя сила воздействия на мышцу больше силы, производимой самой мышцей, происходит пролонгированное эксцентрическое мышечное сокращение. Такое сокращение приводит к разрыву саркоплазматического ретикулума мышечных клеток и выходу кальция во внеклеточное пространство. Высвобожденный кальций способствует длительному локальному мышечному сокращению без нейрогенной активации, развитию гипоксии с последующим накоплением вазоактивных провоспалительных медиаторов. Боль провоцирует мышечный спазм, который, в свою очередь, рефлекторно усиливает и поддерживает алгию. В данном случае патогенетическим обоснованным методом лечения является применение НПВП, которые ингибируют фермент ЦОГ-2, в результате чего происходит угнетение синтеза медиаторов воспаления – простагландинов.

В настоящее время широкое распространение получили высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, позволившие существенно снизить количество осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако следует учитывать, что с ростом селективности увеличивается количество кардиоваскулярных побочных эффектов. Поэтому более целесообразно использовать препараты с промежуточной селективностью, к которым относится Мовалис. Высокая безопасность и эффективность данного препарата были подтверждены в большом количестве клинических исследований. Следует сказать, что существующие на сегодня генерики мелоксикама не являются биоэквивалентными оригинальному препарату, одним из свидетельств чего выступают более низкие показатели растворимости их таблеток. Поэтому не стоит ориентироваться исключительно на выгодную цену генерика – следует принимать во внимание необходимость назначения более высоких доз генерических препаратов и, соответственно, ожидать более высокой частоты побочных эффектов. С учетом стоимости дополнительных диагностических исследований из-за осложнений, увеличения сроков госпитализаций и более высокого риска повторных госпитализаций преимущества назначения генериков мелоксикама вряд ли можно назвать экономически обоснованными.

Учитывая важную роль мышечного спазма в патогенезе боли в спине, пациентам целесообразно назначать миорелаксанты, однако с помощью последних не всегда удается купировать мышечно-тонический синдром, что связано с формированием участков миофиброза (триггерных точек) в толще мышечных волокон. Из-за снижения кровотока лекарственные средства в такие фиброзно измененные участки мышцы практически не поступают. Клинически миофасциальный синдром описывается как боль, иррадирующая из мышцы шеи в руку, мышц поясницы или ягодичных мышц – в ногу. При этом пальпация зоны болезненности мышцы позволяет выявить уплотненный тяж, являющийся очагом миофиброза. В таком случае с целью терапии применяют блокады триггерных точек, которые заключаются в локальном инъекционном введении анестетика и НПВП (например, 2 мл 2% раствора лидокаина и Мовалиса 1,5 мл). Для блокад могут применяться кортикостероиды, но их использование сопряжено с развитием множества побочных эффектов. Высокую эффективность продемонстрировали блокады с использованием ботулотоксина, однако их практическое применение ограничивается высокой стоимостью.

Согласно рекомендациям Немецкой ассоциации неврологов при острой боли в спине с высоким уровнем доказательств показаны применение Мовалиса и миорелаксантов, а также сохранение физической активности. Умеренный уровень доказательств имеет мануальная терапия, низкий – акупунктура. Не рекомендуются постельный режим, тракции, специфическая программа лечебной физкультуры и кортикостероиды (M. Rossignol et al., 2007).

Отсутствие эффективности НПВП и малоинвазивных методов лечения может свидетельствовать о формировании нейропатического болевого синдрома. В случае нейропатической боли (например, радикулопатии) рекомендуется применение антиконвульсантов и антидепрессантов. Патогенетическое лечение пациентов с радикулопатией должно быть направлено на восстановление функции нервных волокон. Нейротропной активностью обладает комплекс витаминов группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>). Было показано, что назначение при радикулопатии НПВП в комплексе с витаминами группы В более эффективно, чем монотерапия НПВП (О.С. Левин, 2009).

Как только пациенту с радикулопатией стало легче и он способен самостоятельно двигаться, его необходимо направлять на лечебную физкультуру. При нарастающем парезе мышц нижних конечностей и развитии тазовых нарушений пациента обязательно следует направить на оперативное лечение. Поледнее также показано при отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 3 и более мес.

Подготовил Вячеслав Килимчук



Міністерство охорони здоров'я України  
Ужгородський національний університет  
Закарпатський обласний центр нейрохірургії та неврології  
ВГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

6–8  
ЧЕРВНЯ  
2013 РОКУ



м. Ужгород  
Закарпатський музично-драматичний театр  
вул. Толстого, 12

## НАУКОВО-ПРАКТИЧНА ШКОЛА З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ КАРПАТСЬКІ ЧИТАННЯ

ТЕМАТИКА НАУКОВОЇ ПРОГРАМИ ШКОЛИ

6 ЧЕРВНЯ

ШКОЛА КЛІНІЧНИХ НЕЙРОНАУК

- Токсична полінейропатія: діагностика, лікування, реабілітація та медико-соціально експертиза

ШКОЛА РЕАБІЛІТАЦІЇ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ

- Ерготерапія у пацієнтів з інсультом: теорія та практика
- Кінезіологічне тайпіння уражених кінцівок при інсульті

7 ЧЕРВНЯ

ШКОЛА КЛІНІЧНИХ НЕЙРОНАУК

- Розсіяний склероз

НАУКОВИЙ СЕМІНАР

- Лікування інсульту у пацієнтів із цукровим діабетом

ШКОЛА КЛІНІЧНИХ НЕЙРОНАУК

- Хвороба Паркінсона для практикуючих неврологів

8 ЧЕРВНЯ

НАУКОВИЙ СЕМІНАР

- Генетика інсульту

ШКОЛА КЛІНІЧНИХ НЕЙРОНАУК

- Епілепсія

СЕМІНАР-ТРЕНІНГ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЧИХ НЕВРОЛОГІВ

- Принципи діагностики головоболю

Тези приймаються до 10 квітня 2013



Науково-практична школа з міжнародною участю «Карпатські читання» проводиться згідно Ресурсу з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженого МОЗ і АМН України  
Додаткову інформацію про участь у конференції можна отримати на сайті [WWW.UABI.ORG.UA](http://WWW.UABI.ORG.UA)

Організатор:

Відповідальна особа: Гуляєва Марина Віталівна 067 465-56-61  
Ел. пошта: [mgulyayeva@gmail.com](mailto:mgulyayeva@gmail.com) Тел./факс +380 44 530-54-89



Евро-Азиатская Ассоциация  
Дерматовенерологов

## 3й КОНГРЕСС, ОДЕССА Евро-Азиатской Ассоциации Дерматовенерологов 31 мая – 4 июня 2013 Одесса, Украина

Курс трихологии 31 мая 2013  
Курс ИППП 1 июня 2013  
Конгресс ЕААД 2–3 июня 2013  
Курс дерматохирургии 4 июня 2013

Секретариат конгресса: [info@eaad2013.org](mailto:info@eaad2013.org)  
+380 44 353 11 77  
[www.eaad2013.org](http://www.eaad2013.org)

Поддача тезисов: [abstract@eaad2013.org](mailto:abstract@eaad2013.org)



[www.eaad2013.org](http://www.eaad2013.org)