

Рациональный выбор НПВП: фармакологические и клинические ориентиры

Выраженные противовоспалительные и анальгетические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), общедоступность и удобство применения лекарственных средств данного класса определяют широкий спектр заболеваний, при которых они назначаются в качестве симптоматической и патогенетической терапии. Многие НПВП можно приобрести без рецепта, а самолечение с их использованием стало привычным явлением. Вместе с тем угрожающие масштабы приобретает проблема побочных эффектов НПВП, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта. Выявление и оценка факторов риска, учет фармакологических характеристик препаратов и данных доказательной медицины позволяют индивидуализировать терапию, добиваясь оптимального соотношения ее эффективности и безопасности.

Вопросам рационального выбора НПВП в ревматологической практике были посвящены доклады отечественных специалистов, прозвучавшие в рамках конференции Ассоциации ревматологов Украины «Коморбидность и системность поражений органов при ревматических заболеваниях» (14-15 марта, г. Киев).

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



— Проблема выбора НПВП имеет фармакологические и клинические аспекты, которые одинаково важны для принятия решения. НПВП — неоднородный класс лекарственных средств, которые существенно отличаются по происхождению (химической структуре), фармакодинамике и фармакокинетике. Разработка и выведение на рынок нового препарата требуют колоссальных финансовых вложений фармацевтических компаний и усилий многих специалистов, но, как показывает история НПВП, еще труднее удерживать позиции на рынке в дальнейшем, когда появляются новые данные об эффективности и безопасности лекарственного средства в реальной клинической практике. Это наглядно демонстрирует пример с вальдекоксибом и рофекоксибом, которые через 4-5 лет после регистрации были отозваны с рынков США и Европы по причине проблем с кардиоваскулярной безопасностью. Лумиракоксиб в США не был зарегистрирован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) ввиду недостаточного количества данных о безопасности, а с европейских рынков был отозван Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в 2007 г. (через год после регистрации) в связи с сообщениями о гепатотоксичности. Также известны препараты, которые удержались на рынке, но их применение ограничено регуляторными органами из-за кардиоваскулярных побочных эффектов (целекоксиб) и гепатотоксичности (нимесулид). Эторикоксиб, зарегистрированный в Европе в 2005 г., получил отказ в регистрации от FDA в 2007 г. по причине недостаточно изученной безопасности. При кажущемся разнообразии рынка НПВП в настоящее время выбор препаратов для использования в ревматологической практике весьма ограничен. Для лечения заболеваний суставов наиболее широко используется мелоксикам (Мовалис, «Берингер Ингельхайм»), который был выведен на рынок Европы в 1995, а США — в 2000 г. В Украине из группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) для лечения ревматологических заболеваний зарегистрированы мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб и парекоксиб.

Важную информацию клиницисту дают фармакологические характеристики препарата: ЦОГ-2-селективность, минимальная эффективная доза, минимальная токсическая доза, ширина терапевтического действия. С индексом ЦОГ-1/ЦОГ-2-селективности 2,7 мелоксикам занимает промежуточную позицию в своей группе между неселективными ингибиторами ЦОГ и высокоселективными в отношении ЦОГ-2 коксибами. Это обеспечивает высокую противовоспалительную и анальгетическую эффективность при минимальном риске

развития побочных эффектов, особенно со стороны печени и желудочно-кишечного тракта. Высокая безопасность также подтверждается большой шириной терапевтического действия, которая характеризуется показателем терапевтического индекса — средняя летальная доза мелоксикама превосходит среднюю эффективную в 440 раз.

Оптимальное соотношение эффективности и безопасности мелоксикама подтверждается данными доказательной медицины.

По результатам исследования IMPROVE (Gagnier et al., Ann Rheum Dis., 2002) был составлен рейтинг «терапевтического успеха» применения НПВП при остеоартрозе. Первое место в рейтинге занял мелоксикам, поскольку 66,8% пациентов, получавших лечение этим препаратом, закончили исследование, не нуждаясь в замене НПВП, тогда как при назначении целекоксиба, рофекоксиба и напроксена данный показатель составил 62, 53,6 и 40,8% соответственно.

По данным метаанализа 35 рандомизированных контролируемых исследований (27 309 пациентов), мелоксикам выгодно отличается гастроинтестинальной безопасностью: частота развития язв и желудочно-кишечных кровотечений составила 0,3 на 100 пациенто-лет при приеме 7,5 мг мелоксикама в сутки и 0,6 на 100 пациенто-лет при суточной дозе 15 мг (Singh G., 2001).

Согласно данным о регистрации случаев развития печеночной недостаточности на фоне лечения НПВП мелоксикам в своем классе отличается низким потенциалом гепатотоксичности: 0% сообщений в базе данных ВОЗ (WHO/UMC) и 0,5% сообщений в базе данных FDA/FOI (Sanchez-Matienzo D. et al., 2006).

В отличие, например, от индометацина мелоксикам во всем диапазоне терапевтических и супратерапевтических доз (от 7,5 до 30 мг/сут) практически не влияет на агрегацию тромбоцитов (Rinder H.M. et al., 2002), что определяет высокую безопасность этого НПВП.

По данным метаанализа 51 клинического исследования, которые проводились с 1985 по 2010 г. (McGettigan P., Henry D., 2011), относительный риск (ОР) развития кардиоваскулярных событий при длительном приеме мелоксикама составляет 1,2. По этому показателю мелоксикам сопоставим со специфическим блокатором ЦОГ-2 целекоксибом (относительный риск 1,17) и неселективным НПВП ибупрофеном (1,18), но превосходит этодолол (1,55) и эторикоксиб (2,05).

Еще один метаанализ (15 659 пациентов, Singh G. et al., 2007) продемонстрировал самый низкий риск развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов, которые принимали мелоксикам (ОР 0,88), по сравнению с другими НПВП: ОР 0,97 — для целекоксиба, 0,98 — для диклофенака, 1,19 — для ибупрофена и 1,24 — для напроксена.

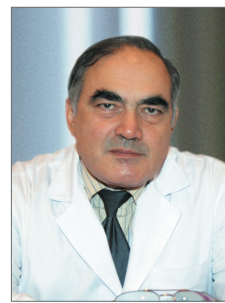
Также мелоксикам характеризуется низкой нефротоксичностью. В исследовании Winkelmaier W.C. et al. (2008), проведенном в США, анализировалась частота развития острой почечной недостаточности на фоне длительного — 6 месяцев и более — приема различных НПВП, по сообщениям практикующих врачей с 1999 по 2004 г. Из проанализированной выборки 183 446 пациентов старше 65 лет острая почечная недостаточность, послужившая причиной госпитализации, развилась у 870 человек. Процент сообщений о возникновении этого осложнения на

фоне приема мелоксикама был самым низким по сравнению с другими НПВП — целекоксибом, рофекоксибом, диклофенаком, ибупрофеном, индометацином и напроксеном.

Результаты вышеперечисленных и других исследований эффективности и безопасности НПВП свидетельствуют о том, что селективность не является главным критерием при выборе препарата. EMA и FDA весьма осторожно подходят к рекомендациям по применению специфических ингибиторов ЦОГ-2. Их рекомендуют больным с высоким риском гастроинтестинальных кровотечений, непереносимостью или неэффективностью традиционных НПВП в анамнезе. В то же время обе организации рекомендуют взвешивать преимущества и риски для каждого пациента, исходя из сопутствующих заболеваний, назначать специфические ингибиторы ЦОГ-2 в минимально эффективных дозах и минимально возможными курсами. Повышение кардиоваскулярного риска признано характерной особенностью всех НПВП. Данные о достоверном увеличении риска при приеме селективных ингибиторов ЦОГ-2 по сравнению с применением неселективных отсутствуют. Как отметил один из экспертов Европейской противоревматической лиги (EULAR) G.M. McCarthy, «селективность — лишь одна сторона проблемы... нужно сосредоточиться на исходах и эффективности».

В поисках «золотого сечения» эффективности и безопасности мелоксикам (Мовалис) выглядит подходящей альтернативой традиционным НПВП и коксибам для широкого применения в ревматологической практике.

Главный ревматолог Главного управления здравоохранения г. Киева, кандидат медицинских наук Семен Христофорович Тер-Вартанян продолжил тему рационального выбора НПВП в практике врача-ревматолога.



— НПВП — один из самых распространенных классов лекарственных средств. Их назначают 82% врачей общей практики в поликлиниках; 20% населения земного шара регулярно принимают эти препараты. Показания к назначению НПВП в практике врача-ревматолога охватывают весь спектр острых и хронических заболеваний суставов: ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилоартрит, реактивные артриты, микрористаллические артропатии, а также включают системные заболевания соединительной ткани, заболевания, которые сопровождаются болью в нижней части спины, остеопороз и другие заболевания костей, сопровождающиеся болевым синдромом. НПВП являются основными препаратами для краткосрочной и длительной симптоматической терапии ревматических заболеваний, а также средствами выбора для стартовой терапии артритов различного происхождения. По имеющимся на сегодня данным, кроме выраженного анальгетического и противовоспалительного эффектов, некоторые НПВП обладают способностью замедлять темпы прогрессирования анкилозирующего спондилоартрита и остеоартроза. Однако НПВП могут вызывать широкий спектр побочных явлений со стороны

многих органов и систем (сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, системы крови), а также аллергические реакции. Факторами риска развития побочных эффектов НПВП являются пожилой возраст, заболевания слизистой оболочки желудка в анамнезе, наличие сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сопутствующий прием непрямым антикоагулянтов, ацетилсалициловой кислоты (даже в низких, кардиологических дозах). Поэтому выбор НПВП, особенно для длительной терапии, — это всегда ответственная задача со многими переменными. Цель — достижение максимального лечебного эффекта при минимальной частоте и степени выраженности побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, если пациент получает лечение сопутствующей патологии.

Основные ошибки при назначении НПВП: — использование сверхвысоких доз; — одновременное назначение двух и более НПВП;

— недооценка индивидуальных факторов риска развития побочных эффектов;

— неэффективная профилактика побочных эффектов НПВП со стороны желудочно-кишечного тракта;

— недооценка лекарственных взаимодействий НПВП с другими препаратами, которые принимает пациент.

По основному механизму противовоспалительного и противоболевого действия все НПВП являются ингибиторами ЦОГ с той или иной селективностью к ЦОГ-2 по отношению к ЦОГ-1. Заслуживают внимания дополнительные, нециклооксигеназные антиноцицептивные эффекты мелоксикама, которые реализуются на спинальном и супраспинальном уровнях через высвобождение ацетилхолина. Благодаря этим механизмам мелоксикам может обеспечивать эффективное обезболивание даже при нейропатических болевых синдромах без воспалительного компонента, например при перипалтезии вследствие повреждения нерва.

В ревматологической практике также необходимо учитывать влияние НПВП на хрящевую ткань. Известно, что индометацин подавляет синтез компонентов матрикса хряща, поэтому является потенциально хондротоксичным, что ограничивает его применение у данного контингента больных. Мелоксикам, целекоксиб и нимесулид, напротив, стимулируют синтез компонентов матрикса хряща и предотвращают апоптоз хондроцитов, реализуя хондротекторное действие. Мелоксикам оказывает анаболический эффект в отношении хрящевой ткани по нескольким направлениям: ингибирует интерлейкин-1, деградацию агрекана, увеличивает экспрессию факторов роста, нейтрализует действие металлопротеаз.

Улучшение качества жизни пациентов, которые получают лечение мелоксикамом, обусловлено тремя преимуществами: быстротой наступления обезболивающего эффекта (20-30 мин после инъекции), удобством применения (1 раз в сутки) и безопасностью (минимальный риск развития гастропатий, нарушений мозгового кровообращения, инъекционных осложнений, влияния на артериальное давление). Все перечисленные преимущества способствуют улучшению физического, психологического и социального статуса пациента.

В Украине мелоксикам (Мовалис) широко применяется в лечении многих ревматических заболеваний, обеспечивая высокую эффективность и безопасность терапии.

Таким образом, НПВП являются высокоэффективными средствами для подавления воспаления и купирования болевого синдрома, поэтому широко применяются в ревматологической практике. Рациональный выбор НПВП — это индивидуализация терапии с учетом особенностей течения заболевания, необходимой длительности лечения, сопутствующей патологии и препаратов, которые принимает пациент.

Закончить выступление хочется словами классиков: «При любых обстоятельствах свобода от боли должна быть основным правом человека, ограниченным только нашими знаниями для достижения этой цели» (Libeskind J.C., Melzak R., 1987).

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

