

Ключевые вопросы применения нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях

Наиболее важным вопросом в области терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в ревматологии является соблюдение баланса между ее эффективностью и безопасностью. Какой из представителей группы НПВП выбрать, всегда ли безопасна краткосрочная терапия НПВП, каких осложнений следует опасаться при применении этих препаратов и как снизить риск осложнений при длительном лечении НПВП? Эти и другие вопросы обсуждались в ходе научно-практической конференции «НПВП в современной медицине и фармации: эффективность или безопасность?» Конференция состоялась 31 мая 2013 г. во Львове.

Профессор клинической медицины Гуркипал Сингх (подразделение гепатологии и гастроэнтерологии, Школа Медицины Стенфордского Университета, руководитель научного отдела института Клинических исследований и образования, Калифорния, США) рассмотрел некоторые вопросы, которые чаще всего возникают перед практикующими врачами при ведении пациентов, нуждающихся в назначении НПВП.



— Возможно ли повышение эффективности НПВП-терапии путем назначения комбинаций различных представителей этой группы?

— На сегодня не существует руководств, в которых было бы рекомендовано комбинированное назначение НПВП. Тем не менее согласно данным статистики в Украине и России такая тактика достаточно распространена. При этом чаще всего назначаются наиболее неблагоприятные с точки зрения риска гепатотоксичности комбинации, например, комбинация парацетамола и диклофенака. Целесообразнее попытаться заменить препарат, сделать перерыв или увеличить его дозу в допустимых пределах, стараясь сохранить оптимальное соотношение «польза/риск».

— Существуют ли данные, свидетельствующие об однозначных преимуществах в отношении эффективности НПВП при симптоматическом лечении ревматических заболеваний?

— Следует четко понимать, что селективность НПВП в отношении ингибирования изоформ фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) не является детерминантой эффективности этих препаратов. Поэтому попытки аргументировать выводы о большей эффективности какого-либо НПВП его селективным ингибированием ЦОГ-1 неправомерны.

В большом количестве клинических исследований получены результаты, свидетельствующие о сопоставимой эффективности различных НПВП независимо от степени их селективности в лечении ревматических заболеваний при применении в обычных дозах. Так, в исследованиях MELISSA и SELECT продемонстрирована сопоставимая эффективность мелоксикама, применявшегося в дозе 7,5 мг/сут с ретардной формой диклофенака натрия (100 мг/сут) и пироксикамом (20 мг/сут) в лечении пациентов с остеоартрозом.

— Оправдано ли мнение, что, назначая НПВП, врачу приходится выбирать между эффективностью и безопасностью терапии?

— Правильным является утверждение, что врачу необходимо соблюдать баланс между эффективностью и безопасностью проводимой терапии, и главным критерием выбора НПВП является на сегодня его безопасность. Проблемы безопасности лекарственных средств выходят на первый план во всех областях медицины, особенно там, где существует необходимость проведения длительной медикаментозной терапии. Эти проблемы в течение последних лет обсуждаются в США на государственном уровне с участием экспертов Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA).

— Какие побочные эффекты НПВП-терапии представляют наибольшую опасность?

— Наиболее опасными осложнениями, сопряженными с риском смерти, являются желудочно-кишечные (ЖК) кровотечения, кардиоваскулярные осложнения, острая печеночная недостаточность.

Еще в 1999 г. удалось доказать, что в США осложнения, связанные с побочными эффектами НПВП, уносят ежегодно жизни 16 тыс. человек. На тот момент эта цифра превышала ежегодное суммарное количество смертельных случаев от миеломы и некоторых других опухолевых заболеваний. За прошедшие годы многое сделано для снижения смертности от побочных эффектов НПВП. На сегодня данный показатель снизился на 80%, этому предшествовала огромная работа исследователей и аналитиков, результаты которой помогли определить основные причины смертности от неблагоприятных эффектов НПВП и пути влияния на эти причины.



Одной из проблем, с которой пришлось столкнуться, оказалась недостаточная работа врачей с пациентами: до 80% больных, которым назначают НПВП, не придерживались рекомендаций врачей, увеличивая сроки терапии и число курсов приема препаратов. Кроме того, еще и сегодня нередки случаи, когда врачи не разъясняют пациентам, каким образом следует принимать препарат, допустимо ли продление или повторение курса и так далее.

Врачи до сих пор используют устаревшие схемы назначения НПВП, нацеленные на создание пиковых концентраций препаратов в крови во время краткосрочного приема. Это свидетельствует о низком уровне образованности специалистов, отсутствии у них информации о современных подходах к применению НПВП, что не может не отражаться на результатах лечения.

Тревожным фактом является и отсутствие настороженности у врачей в отношении развития побочных эффектов при краткосрочной терапии НПВП. Между тем в исследовании Raskin et al. показано, что у большинства пациентов (от 60 до 100%), принимавших НПВП на протяжении 1-2 нед, наблюдалась кровоточивость слизистой желудка и образование поверхностных эрозий, повышающих риск кровотечений.

Отсутствие симптомов при приеме НПВП не означает безопасности лечения, и перед их назначением, а также в ходе лечения врач должен оценить риск кровотечений у пациента, используя данные анамнеза и обследований.

— Обоснованно ли мнение о том, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 более безопасны в отношении риска развития ЖК-кровотечений?

— В ряде рандомизированных клинических исследований показано, что применение преимущественно селективных и специфических ингибиторов ЦОГ-2 сопряжено с меньшим риском развития ЖК-осложнений по сравнению с другими НПВП. Например, при сравнении неселективных НПВП — напроксена, диклофенака и пироксикама — с селективным ингибитором ЦОГ-2 мелоксикамом показана большая безопасность последнего (Singh et al., 2005). Однако в исследовании MEDAL с участием более 34 тыс. пациентов с остеоартрозом не было достоверной разницы в частоте ЖК-осложнений в группах наиболее селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба и менее селективного диклофенака. В то же время анализ результатов применения высоких доз эторикоксиба (120 мг) показал значительное увеличение частоты ЖК-кровотечений, несмотря на сохранение селективности эторикоксиба в отношении ЦОГ-2. Результаты этого исследования стали большой неожиданностью для авторитетных экспертов и поводом для указания FDA на необходимость обязательной проверки НПВП в отношении их безопасности независимо от степени селективности и наличия в аннотациях к препаратам информации о риске кардиоваскулярных и ЖК-осложнений.

Таким образом, даже высокая селективность препарата не всегда позволяет надеяться на его безопасность в отношении развития ЖК-кровотечений. Кроме того, назначение

высокоселективного ингибитора ЦОГ-2 с целью снижения риска ЖК-кровотечений может быть сопряжено с увеличением риска других осложнений. Так, рофекоксиб, который занимает второе место по степени селективности в этой подгруппе, был в свое время отозван с рынка в связи с высоким риском кардиоваскулярных осложнений. Применение селективного ингибитора ЦОГ-2 нимесулида ассоциируется с высоким риском гепатотоксических реакций.

— Насколько велик риск кардиоваскулярных осложнений при применении НПВП?

— Сегодня существует мнение, что все НПВП в той или иной степени повышают кардиоваскулярный риск, и рофекоксиб, очевидно, является наиболее опасным в этом отношении препаратом. Достаточно высокий кардиоваскулярный риск продемонстрирован в нескольких исследованиях с применением диклофенака.

Кроме того, применение НПВП может обуславливать развитие систолической артериальной гипертензии. Данный эффект является дозозависимым и установлен, в частности, для рофекоксиба и эторикоксиба. Риск развития АГ при применении эторикоксиба подтвержден и в письменном сообщении компании-производителя препарата. На фоне

терапии эторикоксиба отмечено пиковое повышение артериального давления в наиболее опасные ранние утренние часы. Получены данные о повышении риска развития инсульта при использовании эторикоксиба в 5 раз по сравнению с другими НПВП, и данный препарат не был одобрен FDA в связи с неоптимальным соотношением профиля «польза/риск».

— Насколько часто НПВП вызывают гепатотоксические реакции?

— Терапия НПВП является одной из наиболее распространенных



причин поражений печени, в частности острой печеночной недостаточности во всем мире. Наиболее опасными являются непредсказуемые поражения печени, развивающиеся без предварительного повышения уровня печеночных ферментов в крови. Данный вид поражений характерен для нимесулида, оказывающего прямое токсическое действие на митохондрии гепатоцитов. Нимесулид никогда не был одобрен для применения FDA, а высокий риск поражений печени на фоне терапии этим препаратом был продемонстрирован в сравнительных исследованиях с использованием различных НПВП. Кроме того, наибольшее количество сообщений из разных стран мира в FDA и ВОЗ о случаях возникновения печеночной недостаточности, связанной с приемом НПВП, касались именно нимесулида.

В 2004 г. Европейским агентством по контролю медикаментов и пищевых продуктов (ЕМЕА) введены некоторые ограничения по использованию нимесулида, определив в качестве максимальной — дозу 100 мг. В 2007 г. было введено ограничение сроков терапии нимесулидом (до 15 дней). В 2011 г. эксперты ЕМЕА рекомендовали использовать нимесулид только для краткосрочного лечения острой боли и боли при дисменорее.

— Возможна ли профилактика развития гепатотоксических реакций при применении НПВП?

— Первоочередной мерой профилактики гепатотоксических реакций является выявление риск-факторов, к которым относятся: возраст более 50 лет, женский пол, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, одновременный прием других гепатотоксических препаратов (чаще всего для лечения ожирения), злоупотребление алкоголем.

В процессе терапии НПВП следует осуществлять контроль функции печени путем определения уровня печеночных ферментов. Например, согласно рекомендациям FDA контроль уровня печеночных ферментов следует проводить через неделю после начала лечения и каждые три месяца в последующем при продолжении терапии. Однако данная тактика эффективна только при использовании НПВП

с предсказуемым действием. В отношении нимесулида такой подход неэффективен, поскольку при применении этого препарата тяжелая печеночная недостаточность может развиваться стремительно, в считанные дни.

— Может ли назначение гепатопротекторов снизить риск гепатотоксических эффектов НПВП?

— Убежденность многих врачей в том, что назначение гепатопротекторов может восстановить поврежденные гепатоциты и «обновить» печень — не более чем заблуждение. Разрушение гепатоцитов и некроз сегментов печени в результате токсического действия препаратов — необратимый процесс, а применение фосфолипидов в качестве гепатопротекторов оказывает крайне неблагоприятное воздействие на поджелудочную железу. Таким образом, наиболее эффективными мерами по снижению риска гепатотоксических реакций при назначении НПВП является выявление риск-факторов, правильный выбор препарата и его дозы.

— Как назначать НПВП пациентам, постоянно принимающим ацетилсалициловую кислоту (АСК)?

— Актуальность правильного назначения НПВП при их одновременном приеме с АСК обусловлена не только увеличением риска ЖК-кровотечений, но и опасностью ослабления антиагрегационного эффекта АСК, что в свою очередь повышает сердечно-сосудистый риск у кардиологических пациентов. Так, в исследовании Catella-Lawson и соавт. (2001) показано, что при назначении ибупрофена перед приемом АСК утрачивается около 50% антиагрегационного эффекта. Kurth T. и соавт. (2003) установили, что у пациентов, принимавших НПВП наряду с АСК более 60 дней в году, повышался риск развития первого инфаркта миокарда.

При краткосрочной терапии НПВП проблема решается путем приема препарата за 2-3 ч до применения НПВП. Однако при длительном лечении хронической боли такой подход оказывается неэффективным в связи с достижением стабильных плазменных концентраций НПВП в крови через несколько дней их приема. В таких ситуациях целесообразно сделать выбор в пользу ЦОГ-2 селективных НПВП, не взаимодействующих (или минимально взаимодействующих) с АСК на уровне ЦОГ-1. Например, в исследовании J. Van Ryn и соавт. (2004) при приеме мелоксикама не было отмечено снижения антиагрегационного эффекта АСК у здоровых добровольцев.

— Как можно в целом охарактеризовать современную тактику проведения НПВП-терапии?

— Основные правила проведения НПВП-терапии следующие.

- Назначение препаратов в таких низких дозах и на такой короткий срок, на какой это возможно.
- Следует сохранять настороженность в отношении риска развития побочных эффектов лечения даже при назначении краткосрочных курсов.
- При проведении длительной терапии НПВП рекомендует-ся осуществлять переосценку рисков в ходе лечения.
- При выборе препарата следует ориентироваться на данные рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучали его эффективность и безопасность, а также на рекомендации международных экспертных организаций.

Заведующий кафедрой клинической фармации, фармакотерапии и медицинской стандартизации Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Андрей Борисович Зименковский



в своем выступлении сообщил, что современный рынок НПВП в Украине крайне разнообразен — в государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 24.03.2013 г. зарегистрированы 302 наименования представителей этой группы. При этом ведущие позиции по количеству как моно-, так и комбинированных препаратов занимают диклофенак, ибупрофен, мелоксикам. Четвертое место в этом перечне и третье — в базе стандартов медицинской помощи по состоянию на 23.03.2013 г. занимает нимесулид, применение которого ограничено приказом МЗ Украины № 406 от 4.06.2009 г. в связи с наличием данных о гепатотоксичности. Настораживает то, что некоторые из наиболее распространенных на отечественном рынке НПВП сегодня входят в ТОП-10 в рейтинге сообщений о побочных эффектах препаратов за период 2010-2012 гг. Так, третье место в этом рейтинге принадлежит диклофенаку. На протяжении указанного периода зафиксированы летальные случаи, связанные с применением диклофенака, парацетамола и нимесулида, который одновременно применялся с антибактериальным препаратом ципрофлоксацином.

К сожалению, несмотря на большое количество генерических препаратов на рынке Украины, в нашей стране крайне редко проводятся исследования по изучению биоэквивалентности генериков и оригинальных лекарственных средств. Помимо этой проблемы, существует и другая. По данным исследования, проведенного на базе нашей кафедры с целью изучения наиболее распространенных ошибок при назначении НПВП пациентам разных профилей, достаточно часто эти ошибки связаны с неправильной дозировкой препаратов, несоответствием показаний назначенной терапии, неправильным выбором препарата. По данным государственного экспертного центра МЗ Украины за 2012 г., отмечены

неоднократные случаи нарушения возрастных норм при назначении НПВП — в этих ситуациях речь идет об угрозе для здоровья детей, чаще всего младшего возраста.

Распространенной ошибкой также является назначение НПВП без учета уже принимаемой терапии и возможности взаимодействия препаратов. Об актуальности этой проблемы свидетельствуют и данные нашей кафедры, согласно которым зафиксировано 904 случая лекарственных взаимодействий по международным названиям препаратов и 168 833 — по торговым названиям. Крайне опасной является комбинация диклофенака и кеторолака, а также аспирина и кеторолака, для которых характерен взаимопотенцирующий токсический эффект. Тщательного мониторинга требует одновременное применение кеторолака и дигоксина (риск гиперкалиемии) и варфарина и диклофенака (увеличение риска кровотечений).

Таким образом, врачи должны сегодня вдумчиво подходить к назначению НПВП, делая выбор в пользу препаратов, применение которых будет с наибольшей долей вероятности безопасным. При этом следует тщательно соблюдать сроки проведения и дозы НПВП-терапии, не превышая рекомендованных для каждого конкретного препарата и заболевания.



После завершения конференции состоялся круглый стол с участием профессора Г. Сингха и украинских специалистов в различных областях медицины, в ходе которого было продолжено обсуждение проблемы обеспечения безопасности терапии НПВП. Профессор Г. Сингх ответил на ряд вопросов участников заседания.

— Способствует ли применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) снижению риска развития ЖК-осложнений при приеме НПВП и могут ли ИПП взаимодействовать с НПВП, влияя на их фармакодинамику?

— Своевременное выявление симптомов и временное прекращение приема НПВП или одновременный прием ИПП помогают быстро справиться с подобными проблемами.

ИПП эффективны в устранении таких симптомов, как тошнота, боль. Их назначение снижает риск развития эрозий, язв в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ЖК-кровотечений. Частота ЖК-осложнений при использовании ИПП может снижаться на 75%. Возможности снижения риска развития данных осложнений продемонстрированы, например, в исследованиях с мелоксикамом и диклофенаком. Причем сочетанное применение ИПП с мелоксикамом обеспечивало наиболее выраженное снижение риска. Данная тактика вполне оправдана для пациентов с высоким риском ЖК-кровотечений, однако при этом возникают две проблемы. Во-первых, ИПП воздействуют только на верхние отделы ЖКТ, тогда как в нижних отделах тонкого кишечника и в толстом кишечнике развиваются до 30% осложнений, связанных с приемом НПВП. Таким образом, даже одновременный прием НПВП и ИПП не является надежной защитой от поражений ЖКТ и возникновения кровотечений. Во-вторых, возможны лекарственные взаимодействия ИПП. Например, сегодня активно обсуждаются вопросы взаимодействия ИПП и клопидогреля, назначение которого является стандартной тактикой ведения пациентов высокого сердечно-сосудистого (СС) риска. У таких больных недостаточная эффективность клопидогреля обусловит значительное повышение риска смерти от СС-осложнений. Предположительно, более безопасен в этом отношении пантопразол. Но данные, которые имеются сегодня в нашем распоряжении, не позволяют быть абсолютно уверенными в этом.

Нельзя также забывать о повышении риска развития пневмоний и остеопороза при применении ИПП, влияющих на абсорбцию кальция.

Но главная проблема состоит в том, что до 80% пациентов с ЖК-кровотечениями могут не иметь никаких симптомов в период, предшествующий возникновению этого осложнения. Это значительно затрудняет процесс выявления больных, у которых в ближайшее время могут возникнуть кровотечения, что требует от врача особенно тщательного подхода, возможно, принятия решения о проведении дополнительных исследований для раннего выявления поражений ЖКТ.

— Можно ли повысить безопасность применения НПВП в ревматологии путем топического (в виде гелей и мазей) применения препаратов?

— Утверждение о том, что при топическом применении НПВП снижается риск их неблагоприятного воздействия за счет низкой всасываемости, не имеет никаких оснований. В таком случае те, кто отстаивают данное мнение, должны

признать и крайне низкую эффективность препарата, применяемого в виде геля или мази. Это будет логично, учитывая, что уменьшение всасываемости приводит к снижению концентрации в крови и, следовательно, к снижению его эффективности.

— Какую позицию занимают контролируемые международные организации в отношении генерических НПВП?

— FDA и EMEA разработали довольно жесткие требования, которые предполагают наличие биоэквивалентности оригинальных и генерических препаратов, подтвержденной результатами специально спланированных исследований. Назначая генерик, необходимо быть уверенным, что проверка его биоэквивалентности оригинальному препарату проведена в соответствии с требованиями FDA и EMEA и это подтверждено соответствующими документами. Препараты, которые не протестированы надлежащим образом, вызывают большие опасения, а вероятность их наличия в Украине, к сожалению, крайне велика.

Следует понимать, что даже незначительная, на первый взгляд, разница в биоэквивалентности между оригинальным лекарственным средством и генериком может оказать большое влияние на эффективность и безопасность последнего. Это влечет за собой такие последствия, как увеличение дозы генерического препарата, оказавшегося недостаточно эффективным в купировании болевого синдрома, и, как следствие, повышение риска развития неблагоприятных эффектов терапии.

— В Украине в ревматологической практике достаточно широко применяется оригинальный препарат мелоксикама — Мовалис. Как можно охарактеризовать профиль безопасности этого препарата?

— Мелоксикам как преимущественный ингибитор ЦОГ-2 является достаточно безопасным в отношении риска развития ЖК-осложнений. В нашей клинической практике этот препарат уже около десяти лет применяется в лечении спондилоартрозов, при этом назначается дольше чем на 5 дней, максимально — на 15 дней. Длительность его назначения зависит от стадии заболевания и выраженности клинических проявлений.

Полученный опыт позволяет охарактеризовать его как безопасный препарат, и это подтверждено в многочисленных клинических исследованиях.

Во время заседания его участники поделились опытом проведения НПВП-терапии у пациентов с разными заболеваниями.

Заведующий кафедрой ортопедии, травматологии и хирургии острых состояний Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Игорь Трутняк рассказал об успешном опыте применения мелоксикама (Мовалис) у пациентов с хирургическими вмешательствами, отметив, что больным травматологического профиля с различными патологиями суставов успешно назначаются курсы лечения мелоксикамом продолжительностью до 10 дней. Как показывает практика, препарат хорошо переносится больными и не вызывает побочных эффектов, требующих его отмены.

Главный городской ревматолог г. Львова, заведующая ревматологическим отделением городской больницы № 4 Галина Николаевна Грищенко отметила, что у пациентов, нуждающихся в длительной терапии НПВП и быстром купировании болевого синдрома, мелоксикам является препаратом выбора. В пользу мелоксикама при этом свидетельствуют его высокая биодоступность, длительное действие, низкий риск побочных эффектов. Мелоксикам успешно применяется украинскими ревматологами на протяжении нескольких лет при лечении ревматоидного артрита и спондилоартрита. И сегодня можно с уверенностью говорить о нем как о высокоэффективном и безопасном препарате.

Заведующий кафедрой клинической фармакологии, фармакотерапии и медицинской стандартизации Львовского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Андрей Борисович Зименковский обратил внимание присутствующих на то, что в Украине уже сделан ряд шагов для повышения безопасности терапии НПВП. Так, из врачебных формуляров, используемых в стационарах, исключены комбинации НПВП, ведется подготовка к созданию аналога Оранжевой книги, издающейся FDA для сбора информации об исследованиях биоэквивалентности генерических препаратов с целью усиления системы фармаконадзора. Полностью вопрос обеспечения безопасности лекарственных средств и качества фармакотерапии может быть решен только после проведения большой работы по нескольким направлениям: внедрению формулярной системы, фарманадзора, повышению информированности врачей и населения, преодолению врачебной инертности в отношении фиксации побочных эффектов препаратов и привлечению к этому направлению работы сотрудников аптек и провизоров.

Крайне важна при этом активность практических врачей, которые должны фиксировать и своевременно отправлять информацию о побочных эффектах медикаментозной терапии в органы фармаконадзора. Это даст возможность не только всесторонне анализировать частоту развития неблагоприятных реакций при применении различных лекарственных средств, но и влиять на процессы их регистрации и перерегистрации, обосновывать требования вывода с рынка препаратов, применение которых сопряжено с наиболее частым развитием опасных осложнений.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

