

Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении ревматических заболеваний

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто применяемых лекарственных средств в ревматологии. Классическими показаниями для назначения НПВП в этой области медицины являются ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, подагра и остеоартрит.

Член Королевского общества медицины и Британского общества ревматологов, консультант-ревматолог Эдвард Хаскиссон выступил 4 октября в г. Нижнем Новгороде (Россия) с лекцией «НПВП в практике врача. Международный опыт», в которой уделил большое внимание роли НПВП в лечении ревматических заболеваний.

— Назначение НПВП — важный аспект ведения пациентов с ревматическими заболеваниями. Это обусловлено не только высокой эффективностью этих препаратов в купировании болевого синдрома, но и возможностью воздействия на одно из важнейших звеньев патогенеза ревматических заболеваний — воспаление. За время, которое прошло с момента внедрения в клиническую практику первых НПВП, препараты этой группы доказали свое преимущество перед обычными анальгетиками в лечении болевого синдрома при ревматических и многих других заболеваниях, завоевав доверие врачей и пациентов. Для многих больных с ревматическими заболеваниями НПВП — альтернативные препараты, курсы приема которых могут неоднократно повторяться, поэтому к вопросу выбора НПВП следует подходить очень взвешенно.

Многочисленные исследования, которые проводились с использованием различных НПВП на протяжении многих лет, а также обширный клинический опыт позволили обозначить главные проблемы, которые возникают при проведении НПВП-терапии и выработать определенные правила их применения, позволяющие повысить ее эффективность и безопасность.

В числе основных проблем, с которыми сталкиваются практикующие врачи при использовании НПВП, можно назвать недостаточную эффективность препаратов и развитие побочных эффектов, связанных с их приемом. Однако большинство этих проблем можно избежать, если своевременно выявлять, корректировать или просто учитывать те факторы, которые влияют на эффективность и безопасность НПВП.

Так, эффективность НПВП во многом зависит от индивидуальной вариабельности ответа пациентов на терапию. Это означает, что один и тот же препарат, обладающий высокой эффективностью, может в различной степени купировать болевой синдром у разных пациентов. Вариабельность ответа на НПВП-терапию зависит, в свою очередь, от многих факторов, в том числе от наличия сопутствующих заболеваний. В ситуации, когда отсутствует или слабо выражена реакция на лечение НПВП трудно объяснить, оптимальной тактикой является подбор препарата путем поочередного назначения различных представителей группы и тщательного наблюдения за пациентом. Доза препарата — также немаловажный фактор. Она должна быть оптимальной с точки зрения как эффективности, так и безопасности — соблюдение этого баланса является главным условием сохранения приверженности пациентов к лечению. Еще один фактор, на который следует обращать внимание, — режим приема НПВП. Например, при назначении НПВП пациентам с ревматоидным артритом (особенно — препаратов

с коротким периодом полувыведения) следует дать рекомендацию принимать их перед сном — в этом случае можно обеспечить устранение утренней боли и скованности суставов, характерных для этого заболевания. Необходимо понимать, что выраженность обезболивающего эффекта конкретного НПВП может отличаться в зависимости от того, при каком заболевании его назначают. Так, индометацин наиболее эффективный при анкилозирующем спондилите, и мой личный опыт показывает, что иногда болевой синдром у пациентов с этим заболеванием успешно купируется уже после первого приема препарата, несмотря на негативные результаты предыдущего лечения другими НПВП.

Хочу обратить внимание, что, хотя НПВП являются высокоэффективными средствами в лечении болевого синдрома при ревматических заболеваниях, их назначение должно осуществляться в составе комплексного патогенетического и симптоматического лечения, включающего, при необходимости, физиотерапевтическое воздействие, хондропротекторы, лечебную физкультуру и другие методы. В этих случаях можно достичь наиболее значимых результатов.

Что касается безопасности НПВП, то эту проблему, с одной стороны, нельзя недооценивать, но, с другой — не следует переоценивать и отказываться от назначения НПВП только на основании наличия факторов риска или симптомов, которые напоминают побочные эффекты этих препаратов. Как показывает практика, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникновения которых врачи опасаются при назначении НПВП, не всегда обусловлены действием этих препаратов: эрозивный гастрит или ЖКТ-кровотечения могут быть обусловлены другими факторами, и не всегда прекращение приема НПВП приводит к устранению данных проблем. Точно также отказ от НПВП-терапии не означает, что у пациента не разовьется в ближайшие годы сердечно-сосудистое событие — инфаркт миокарда или инсульт, которые будут обусловлены длительным течением и прогрессированием атеросклеротического процесса.

Что касается проблемы гепатотоксичности НПВП, которая достаточно часто обсуждается (особенно — применительно к нимесулиду), то осложнения со стороны печени, обусловленные действительно приемом НПВП, встречаются не так часто. Например, в ходе 5-летнего исследования (1997–2001) в одном из регионов Италии было выявлено 176 случаев развития гепатопатий (учитывали как клинические проявления, так и отклонения от нормальных значений уровней печеночных ферментов) во время приема различных НПВП более чем 2 млн пациентами (Traversa et al.). Риск развития гепатопатий у пациентов, принимавших нимесулид, не отличался от такового у тех, кто принимал другие НПВП. Авторы сделали вывод, что риск развития гепатотоксических реакций, связанный с приемом НПВП, невелик, и в значительной степени зависит от возраста, поскольку наибольшая частота возникновения этих осложнений была характерна для лиц старше 75 лет.

Авторы другого исследования, в котором анализировали случаи гепатотоксических реакций на фоне применения нимесулида во всем мире, обнаружили только 41 случай развития этих осложнений у пациентов разного возраста. У половины этих пациентов гепатотоксические реакции развивались в течение первых четырех недель, у остальных — в течение первых шести месяцев. Внимание исследователей привлек кластерный (очаговый) характер возникновения случаев гепатотоксичности нимесулида (Ferreiro et al.). Один из таких очагов, который был связан с приемом препарата, произведенного с нарушением международных стандартов безопасности и качества, обнаружен в Аргентине, другой — в Хельсинки. Однако, учитывая статистику злоупотребления алкогольными напитками в Финляндии, нельзя с уверенностью назвать точную причину возникновения гепатотоксических реакций в этих случаях.

Исследование связи развития острой печеночной недостаточности с приемом каких-либо препаратов позволяет составить более точное представление о проблеме гепатотоксичности НПВП в целом. Это исследование было проведено с участием 9479 пациентов с острой печеночной недостаточностью. Только 301 из них принимал какие-либо лекарственные средства в течение 30 дней. Из них 195 больных принимали парацетамол, и примерно в 50% случаев гепатотоксические реакции развились на фоне превышения дозировок этого препарата. Только 40 пациентов из 301 принимали НПВП (0,4% от всех случаев приема) (Gulmez et al., 2013).

Если оценивать связанный с НПВП риск развития острой печеночной недостаточности, требующей пересадки печени, то он минимален. Установлены в среднем 1,59 случая применения разных НПВП на миллион случаев трансплантации печени в год (Gulmez et al., 2013). Для нимесулида этот показатель составил 1,9, для ибупрофена — 2,3, для парацетамола — 3,3 случая.

Однако опасения по поводу развития неблагоприятных реакций на фоне лечения НПВП все же небезосновательны, и крайне важно оценивать имеющиеся у пациента факторы риска, своевременно осуществлять их коррекцию и назначать препараты с учетом индивидуальных рисков пациента и доказательной базы безопасности, накопленной для конкретного препарата. Например, ингибиторы ЦОГ-2 более предпочтительны в ситуациях, когда необходимо обеспечить безопасность терапии в отношении ЖКТ-осложнений, а для диклофенака и коксибов в клинических исследованиях было показано увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений. В то же время нельзя не принимать во внимание, что увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений часто имеет дозозависимый характер, например риск резко возрастает при приеме высоких доз ибупрофена (2400 мг/сут) и не увеличивается при приеме этого препарата в дозах 200–400 мг/сут.

Необходимо учитывать и такие факторы, как возраст пациентов, сопутствующая терапия (риск лекарственных взаимодействий), наличие других заболеваний (эрозивный гастрит или язвы ЖКТ,

безусловно, увеличивают риск кровотечений), в том числе заболеваний почек, функция которых может ухудшиться на фоне приема НПВП.

Рассмотрим аспекты практического применения НПВП на примере такого заболевания, как остеоартрит (ОА), для которого характерно поражение всех компонентов сустава, и в первую очередь — хряща. Эффективность НПВП при этом заболевании определяется наличием в его патогенезе воспалительного компонента. Характерными признаками наличия воспалительного процесса при ОА являются боль, отек, гиперемия, гипертермия и утренняя скованность пораженных суставов. При остеоартрите в патологический процесс вовлекается не только хрящ, но и субхондральная кость и синовиальная оболочка, гистологические изменения которой во многом сходны с таковыми при ревматоидном артрите. На мой взгляд, прием НПВП — неотъемлемая составляющая схемы лечения ОА, и клинический опыт показывает, что пациенты с ОА отдают предпочтение этим препаратам для купирования болевого синдрома.

Частота развития ОА увеличивается с возрастом, и чаще всего симптомы заболевания появляются в возрасте около 50 лет. Таким образом, один из факторов риска — пожилой возраст — в большинстве случаев имеет место при ОА. Кроме того, на результаты лечения влияет и такой фактор, как избыточный вес, и его снижение — обязательное условие для достижения успеха терапии. Существенный вклад в обеспечение положительных результатов лечения ОА вносят регулярные, правильно подобранные физические упражнения, направленные на укрепление мышц и связок в области пораженных суставов. Эффективным может быть также добавление в схему лечения хондропротекторов (глюкозамин сульфата). Что касается применения глюкокортикоидов, то в большинстве ситуаций нежелательно внутрисуставное введение этих препаратов в связи с их разрушающим воздействием на хрящ; более перспективным методом сегодня является внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты при ОА.

ОА — заболевание, которое постоянно прогрессирует, и врач должен выстраивать тактику ведения таких больных с учетом их возраста, характера течения ОА и возможных исходов. Направление пациента на эндопротезирование сустава является иногда оптимальным выходом, однако при коленном ОА не так много пациентов оценивают положительно результаты протезирования. В связи с этим решение вопроса о целесообразности вмешательства должно быть принято только в случае полной уверенности в том, что наиболее эффективные методы консервативной терапии оказались неэффективны. Безусловно, следует убедиться, что больному был назначен эффективный в этой ситуации препарат из группы НПВП.

Одним из наиболее эффективных НПВП, применяемых в терапии ОА, является нимесулид* — селективный ингибитор ЦОГ-2. При лечении ОА нимесулид оказывает не только анальгезирующий и противовоспалительный, но и

*В Украине зарегистрирован препарат Нимесил компании «Берлин-Хеми».

Продолжения на стор. 56.

Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении ревматических заболеваний

Продолжение. Начало на стр. 55.

хондропротекторный эффект, что обусловлено его способностью ингибировать металлопротеиназы и процессы апоптоза, оказывающих разрушающее действие на хрящевую ткань.

Нимесулид обладает достаточно высокой биодоступностью (80% препарата всасывается в ЖКТ) и коротким периодом полувыведения из плазмы крови (3 ч). Этот препарат выводится в основном через почки, и не аккумулируется в организме. Применение нимесулида не требует изменения дозировки при лечении пациентов пожилого возраста и с умеренными нарушениями почечной функции. Важным моментом является отсутствие у нимесулида взаимодействия с варфарином, что позволяет назначать его больным, нуждающимся одновременно в длительной антикоагулянтной терапии.

Результаты исследования по определению оптимальной дозы нимесулида в лечении ОА показали, что наиболее выраженный эффект наблюдается при его применении в дозе по 100 мг 2 раза в сутки (Bourgeois et al.). Использование нимесулида в более высоких дозах не обеспечивало повышения эффективности терапии, а в более низких — приводило к ее снижению. Таким образом, нимесулид применяется в простой и понятной для всех дозировке.

Результаты нескольких исследований показали, что в лечении ОА эффективность нимесулида в дозировке 100 мг 2 раза в сутки эквивалентна таковой диклофенака в дозировке 50 мг 3 раза в сутки, напроксена в дозировке 500 мг 2 раза в сутки, этодолака в дозировке 300 мг 2 раза в сутки. Эти данные подтвердили и результаты метаанализа шести клинических исследований, которые продемонстрировали сопоставимую эффективность нимесулида (100 мг 2 раза в сутки) и других НПВП — пироксикама, кетопрофена, напроксена, этодолака и диклофенака при лечении ОА. При этом отмечена лучшая переносимость нимесулида (Wober et al.). Интересно, что нимесулид в дозе 100 мг дважды в сутки также эффективен в лечении ОА, как и флурбипрофен в дозе 100 мг/сут, который относится к наиболее сильным НПВП (Renzi et al.).

В небольшом исследовании, в котором сравнили эффективность нимесулида и диклофенака у пациентов с ОА коленного и бедренного суставов, показана одинаковая эффективность нимесулида и диклофенака, однако 2/3 пациентов после окончания исследования предпочли принимать нимесулид (E. Huskisson et al., 1999).

В ходе сравнительного исследования с использованием нимесулида и целекоксиба, нимесулид оказывал более ранний по сравнению с диклофенаком анальгезирующий эффект и обеспечивал более частое достижение этого эффекта (53,4 против 46,7% в группе целекоксиба) (Bianchi, Brogginì et al., 2003).

Обсуждая вопросы безопасности лечения нимесулидом, напомним, что его применение было сопряжено с меньшей частотой изъязвлений слизистой оболочки желудка по сравнению с диклофенаком (2,4 против 7,3%) и лучшей переносимостью (Porto et al.).

Меньшая частота побочных реакций со стороны ЖКТ отмечена и при сравнении нимесулида с напроксеном.

В крупном исследовании по фармаконадзору, в котором анализировали данные о серьезных побочных эффектах со стороны ЖКТ, печени, почек и сердечно-сосудистой системы при применении различных НПВП в лечении ОА в течение 5 лет, показано, что применение кетопрофена, диклофенака, нимесулида и напроксена в целом было сопряжено с высокой частотой нежелательных явлений (максимальный показатель — 0,78 случая на 1 млн ежедневных доз зарегистрирован для кетопрофена). Наиболее низкая частота побочных явлений была показана для нимесулида (0,52 случая на 1 млн ежедневных доз) и напроксена (Lareyre-Metre et al., 2013).

Согласно результатам итальянского исследования с участием 588 тыс. пациентов, посвященного вопросам безопасности НПВП, для нимесулида и целекоксиба был характерен наименьший относительный риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ по сравнению с напроксеном, ибупрофеном, мелоксикамом, диклофенаком, эторикокибидом (Castellsagne et al., 2013).

Собственный практический опыт и результаты множества исследований позволяют сделать вывод о том, что нимесулид обеспечивает быстрый и выраженный обезболивающий эффект при низкой вероятности развития побочных реакций со стороны ЖКТ. В настоящее время нимесулид является одним из самых эффективных НПВП и хорошо переносится пациентами.

На основании вышеизложенного можно сформулировать несколько простых, но важных правил, которые помогут практическому врачу повысить эффективность и безопасность НПВП-терапии при ревматических заболеваниях:

- необходимо правильно выбирать препарат с учетом заболевания пациента, факторов риска, доказательной базы;
- назначать следует низкие дозы НПВП, использование которых сопряжено с низким риском развития побочных эффектов;
- не следует назначать НПВП на длительные сроки непрерывно, оптимальной тактикой является назначение курсами на максимально короткие сроки;
- важно точно установить происхождение неблагоприятных симптомов и не отказываться от НПВП-терапии в случае, если эти симптомы вызваны другими причинами;
- перед назначением НПВП-терапии и в процессе ее проведения следует тщательно оценивать соотношение «польза/риск».

С уверенностью можно сказать, что польза от терапии ревматических заболеваний с помощью НПВП при правильном выборе тактики лечения и препарата в большинстве ситуаций превышает возможные риски. Полученные на сегодня данные свидетельствуют, что мы можем замедлить прогрессирование ревматических заболеваний при условии назначения своевременной патогенетической терапии, и это должно стать нашим будущим.

Подготовили **Наталья Очеретяная** и **Игорь Кравченко**



А.И. Дядик, д.м.н. профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Нейропсихические проявления при системной красной волчанке

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое мультисистемное заболевание соединительной ткани с многообразными дефектами иммунной регуляции, характеризующимися нарушениями толерантности к аутоантигенам клеточных ядер, цитоплазмы и мембран, с образованием аутоантител к этим структурам.

Аутоантитела (ауто-Ат) обуславливают поражение различных органов и систем как непосредственным воздействием на мишени (антиэритроцитарные, антитромбоцитарные, антилимфоцитарные и др.), так и опосредованно через формирование иммунных комплексов (ИК) в циркуляции и депозицию их в различные структуры или формирование ИК in situ с активацией каскадных систем, индукцией воспалительного ответа и развитием клинической картины, характеризующейся широким спектром и разнообразными проявлениями, неоднозначным клиническим течением и прогнозом, а также ответом на проводимую терапию.

Эпидемиология

СКВ является одним из наиболее тяжелых и распространенных заболеваний соединительной ткани. Распространенность СКВ в различных регионах мира довольно широко варьирует — от 12,5 случаев на 100 тыс. населения в Англии до 39 и 40 на 100 тыс. в Швеции и США соответственно. Среди лиц женского пола в возрасте от 18 до 65 лет СКВ наблюдается в 200 случаях на 100 тыс. человек.

Представлены убедительные данные о существенном повышении распространенности заболевания за последние три-четыре десятилетия. Так, М. Urowitz и D. Gladman (2008) отметили повышение распространенности СКВ более чем в 3 раза за последние четыре десятилетия. В возрастных группах от 15 до 64 лет заболеваемость СКВ у женщин в 6-10 раз превышает таковую у мужчин. В то же время у лиц младше 15 и старше 65 лет половые различия в заболеваемости нивелируются.

Этиология и патогенез

Этиология СКВ остается не установленной. В последние годы наблюдается интенсификация исследований, посвященных изучению роли вирусной инфекции в развитии СКВ, что объясняется установлением наличия отчетливых взаимоотношений молекулярной иммунологической мимикрии между протеинами вируса Эпштейна-Барр и некоторыми ауто-Ат при волчанке у человека и экспериментальных животных.

Представлены довольно веские доказательства наличия генетической предрасположенности к СКВ у человека. Показаны наличие семейной и этнической предрасположенности к СКВ и связь заболевания с различными генетическими факторами. Так, если заболеваемость СКВ в общей популяции варьирует от 1:10 000 до 1:1000 населения, то у родственников первой степени родства она составляет от 1:250 до 1:20. Заболеваемость СКВ у монозиготных близнецов достигает $\geq 60\%$, а у дизиготных приближается к таковой у родственников первой степени родства. У лиц негроидной расы заболеваемость СКВ в 3 раза выше, чем у лиц европеоидной расы.

Среди генетических факторов, определяющих предрасположенность к развитию СКВ, ведущее место отводится генам главного комплекса гистосовместимости. У больных СКВ наблюдается превалирование определенных гаплотипов HLA системы I, II и III классов, при наличии которых существенно повышается риск развития заболевания.

Существенное превалирование СКВ у женщин репродуктивного возраста свидетельствует об определенной роли половых

гормонов в развитии СКВ. Представлены доказательства нарушения метаболизма эстрогенов у больных СКВ и их родственников.

В патогенезе СКВ ведущее место отводится иммунным механизмам. При этом наблюдается изменение практически всех иммунокомпетентных клеток.

СКВ ассоциируется с многообразием клеточных иммунологических нарушений, особое место среди которых занимают Т-клеточные дефекты, включающие уменьшение количества циркулирующих Т-лимфоцитов, нарушение уровней и функциональной активности их субпопуляций. Наблюдаемый при СКВ дефицит супрессорной функции обуславливает повышение синтеза Ат и продукции ауто-Ат.

Важное место в развитии и прогрессировании СКВ отводится нарушениям системы цитокинов, участвующих в клеточно-опосредованных иммунных реакциях.

Характерной особенностью СКВ являются разноплановые В-клеточные нарушения, характеризующиеся гиперреактивностью В-лимфоцитов.

Важный фактор патогенеза СКВ — нарушение процессов, регулирующих толерантность к аутоантигенам, следствием чего является продукция широкого спектра ауто-Ат.

Представленный выше широкий спектр иммунных нарушений обуславливает гетерогенный и поликлональный ауто-Ат ответ, среди этих нарушений для СКВ наиболее специфичными являются антинуклеарные Ат, направленные против различных ядерных компонентов, включая ДНК, РНК, гистоны и нуклеопротеиновые комплексы.

Диагностика СКВ

Диагностика СКВ (особенно в начальной стадии заболевания) нередко представляет существенные трудности, что обусловлено широким спектром клинических и лабораторных проявлений и их различными комбинациями, а также значимыми различиями в характере начала заболевания — острое, подострое, исподволь.

Для диагностики (классификации) СКВ широко используются приведенные ниже критерии Американской ревматологической ассоциации 1982 г., дополненные Американской коллегией ревматологов в 1997 г.

1. Скуловая сыпь.
2. Дискоидная сыпь.
3. Фотосенсибилизация.
4. Язвы слизистой рта и/или носоглотки.
5. Артриты.
6. Серозиты (плеврит, перикардит).
7. Поражение почек (персистирующая протеинурия, превышающая 0,5 г/сут, клеточные цилиндры).
8. Неврологические нарушения (судорожные припадки, психозы).
9. Гематологические нарушения (гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения).
10. Иммунологические нарушения (Ат к ДНК, анти-Sm-Ат, антифосфолипидные Ат).

11. Антинуклеарные Ат.
Диагноз СКВ считается достоверным при наличии четырех и более из перечисленных выше одиннадцати критериев, выявляемых одновременно или последовательно, или в течение всего периода наблюдения (чувствительность критериев — 96%, специфичность — 96%).