

Вопросы кардиоваскулярной безопасности при выборе НПВП в неврологической практике

По материалам XV международной конференции «Основные направления фармакотерапии в неврологии», 24-26 апреля, г. Судак, АР Крым

Во второй день конференции отдельное заседание было посвящено проблеме боли в спине. В докладах украинских и российских специалистов (В.В. Поворознюк, И.А. Григорова, А.Н. Баринев, О.Г. Морозова и др.) были рассмотрены различные ее аспекты: причины, факторы риска, диагностика дорсалгий разной локализации, медикаментозные, малоинвазивные и хирургические методы терапии в свете данных доказательной медицины. На сегодняшний день стандартным подходом к купированию неспецифической мышечно-скелетной боли в спине остается консервативное лечение с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Кроме того, НПВП широко применяются для купирования суставной боли и воспаления в ревматологической практике. При этом они используются в достаточно высоких дозах, часто очень длительно. Однако высокая востребованность НПВП часто оборачивается побочными эффектами, среди которых первые места по частоте и тяжести последствий занимают НПВП-гастропатии и нарушения гемостаза. Вместе с ростом частоты назначений НПВП во всем мире с каждым годом растет количество госпитализаций и смертельных исходов, связанных с их приемом. Применение НПВП служит причиной 20% всех побочных эффектов фармакотерапии в Англии, 25% – в США, 46,5% – в Украине (Викторов А.П., 2005).

В рамках заседания «Боль в спине» доцент кафедры детской и общей неврологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, кандидат медицинских наук Игорь Степанович Луцкий представил доклад по проблеме кардиоваскулярной безопасности НПВП.

– В современной медицинской практике НПВП являются одними из часто назначаемых лекарственных средств. Следует отметить, что более 30 млн людей в мире принимают НПВП и около половины из них – пациенты старше 60 лет. В США ежегодно врачи выписывают более 111 млн рецептов на НПВП, а затраты на их приобретение составляют более 4,8 млрд долларов (Laine L., 2001). В Украине удельный вес аптечных продаж НПВП составляет 10% рынка лекарственных препаратов (Беловол А.Н., Князькова И.И., 2012).

История НПВП может быть разделена на два этапа – эмпирический поиск субстанций с противовоспалительными свойствами и направленный синтез более безопасных лекарственных средств, ставший возможным благодаря расшифровке их механизма действия. Первый НПВП салицил был синтезирован в 1827 г. из коры липы. Далее, в 1838 г. из салицила было получено стабильное соединение салициловая кислота, а в 1860 г. осуществлен полный химический синтез салициловой кислоты и ее натриевой соли. Уже в 1869 г. был получен новый салицилат – ацетилсалициловая кислота. В настоящее время в клинической практике используется более 1000 различных по химическому составу и механизмам действия НПВП. Классификация НПВП по химической структуре и выраженности противовоспалительного действия представлена в таблице.

Клинически значимой является классификация НПВП по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы. Умеренной селективностью в отношении ЦОГ-1 обладают диклофенак, ибупрофен, напроксен. Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2 оказывает лорноксикам. Умеренно селективными НПВП в отношении ЦОГ-2 являются этодолак, мелоксикам, нимесулид. Выявленная селективность в отношении ЦОГ-2 свойственна целекоксибу и рофекоксибу.

Спорным моментом является сравнение анальгезирующей эффективности различных групп НПВП. По результатам специального метаанализа, проведенного в США (Drug Effectiveness Review Project, Oregon Health & Science University), все НПВП обладают одинаковой анальгезирующей эффективностью при краткосрочном применении (менее шести месяцев) у взрослых лиц, страдающих болью в спине, а также хроническим болевым синдромом, который обусловлен остеоартрозом,

ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом.

Более актуальным аспектом выбора НПВП является оценка риска возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. Развитие побочных эффектов объясняется механизмом действия НПВП, который основан на ингибировании ЦОГ. Циклооксигеназа катализирует синтез медиаторов воспаления – простагландинов – из арахидоновой кислоты. Поэтому подавление ЦОГ в первую очередь облегчает симптомы воспаления и боль. Однако физиологические эффекты простагландинов этим не исчерпываются, они имеют большое значение для регулирования функций сосудов, почек, костной ткани, ЖКТ и других органов и тканей. Известны две основные изоформы ЦОГ, получившие обозначения ЦОГ-1 и ЦОГ-2, обе катализируют одну и ту же биохимическую реакцию. Каждая из изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) кодируется разными генами, с различными характеристиками экспрессии в тканях. Экспрессия гена, кодирующего ЦОГ-1, происходит практически во всех тканях и обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка и кишечника, а также превращение

арахидоновой кислоты в тромбоксан А₂, который является индуктором адгезии и агрегации тромбоцитов. ЦОГ-2 обычно обнаруживается в мозговом и корковом веществе надпочечников, однако экспрессия гена, кодирующего ЦОГ-2, может наблюдаться и в других тканях при воспалении или пролиферации злокачественных опухолей. Кроме того, ЦОГ-2 ответственна за синтез простагландинов H₂ и I₂, которые обладают вазодилатирующим и антиагрегационным свойствами. Таким образом, сохранение баланса между тромбоцитарными тромбоксанами и эндотелиальными простагландинами обеспечивает поддержание равновесия в системе свертывания крови (Linton M.F., Fazio S., 2002; Segev G., Katz R.J., 2004).

Известны и другие механизмы повышения сердечно-сосудистого риска под влиянием НПВП. Установлено, что степень задержки натрия, приводящая к повышению системного артериального давления, зависит от присутствия обеих изоформ ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Поэтому прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 может приводить к значительным колебаниям артериального давления.

Гастроудуальная токсичность НПВП объясняется блокадой продукции цитопротекторных простаноидов, опосредованных



И.С. Луцкий

ЦОГ-1, таких как простагландин E₂ и простагландин. Сравнение безопасности различных НПВП относительно ЖКТ показало, что как при краткосрочном, так и при продолжительном применении все неселективные НПВП в одинаковой степени повышают риск возникновения побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта (Drug Effectiveness Review Project, Oregon Health & Science University, США).

При назначении любых НПВП должны быть приняты во внимание данные доказательной медицины в отношении сердечно-сосудистых рисков. Есть сведения о том, что вследствие применения ибупрофена в высокой дозе и диклофенака в наибольшей мере повышается риск возникновения инфаркта миокарда (Dean L., 2011). Кардиоваскулярная безопасность НПВП оценивалась в метаанализе 31 исследования с участием 116 429 пациентов, которые получали лечение напроксеном, ибупрофеном, диклофенаком, целекоксибом, эторикоксибом, рофекоксибом, лумиракоксибом или плацебо. В качестве первичной конечной точки кардиоваскулярной безопасности НПВП регистрировали инфаркт миокарда, вторичной конечной точки – инсульт и смерть, вызванную сердечно-сосудистым заболеванием или любой причиной. Согласно результатам этого метаанализа на сегодняшний день накоплено недостаточно данных, позволяющих утверждать о том, что тот или иной представитель группы НПВП безопасен для сердечно-сосудистой системы. Однако из всех исследуемых НПВП наиболее безопасным представляется напроксен. Среди рассмотренных представителей класса лишь применение напроксена не было ассоциировано с повышением кардиоваскулярного риска (Trelle S., Reinchenbach S., Wandel S. et al., 2011).

Также было проведено исследование кардиоваскулярного риска при приеме НПВП у пациентов, госпитализированных по поводу цереброваскулярных заболеваний (Ray W.A., Varas-Lorenzo C., Chung C.P., 2009). Было установлено, что у тех больных, которые получали лечение напроксеном, отмечались самые низкие показатели относительного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (относительный риск 0,88; 95% доверительный интервал от 0,66 до 1,17). Риск не повышался при приеме более 1000 мг препарата в сутки.

На современном фармацевтическом рынке Украины эффективным лекарственным средством из группы НПВП с оптимальным соотношением анальгетической активности и сердечно-сосудистой безопасности можно считать препарат напроксена Промакс («Мегаком»). Обезболивающий эффект после приема Промакса развивается в течение 15 мин, а максимальная концентрация в плазме крови достигается уже через час. Период полувыведения препарата составляет 13 ч, что позволяет принимать Промакс два раза в сутки.

Подготовила Елена Молчанова



Таблица. Классификация НПВП по противовоспалительной активности и химической структуре	
НПВП с выраженной противовоспалительной активностью	
Кислоты	
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота Дифлунизал Лизинмоноацетилсалицилат
Пиразолидины	Фенилбутазон
Производные индолуксусной кислоты	Индометацин Сулиндак Этодолак
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак
Оксикамы	Пироксикам Теноксикам Лорноксикам Мелоксикам
Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен Напроксен Флурбипрофен Кетопрофен Тиaproфеновая кислота
Некислотные производные	
Алканоны	Набуметон
Производные сульфонида	Нимесулид Целекоксиб Рофекоксиб
НПВП со слабой противовоспалительной активностью	
Производные антралиновой кислоты	Мефенамовая кислота Этофенамат
Пиразолоны	Метамизол Аминофеназон Пролифеназон
Производные парааминофенола	Фенацетин Парацетамол
Производные гетероарилуксусной кислоты	Кеторолак