Современные принципы безопасного применения НПВП

Продолжение. Начало в № 3.

Профессор Стэнфордского университета, руководитель научного отдела Института клинических исследований и образования (США) Гуркирпал Сингх представил объемную лекцию, основной акцент в которой был сделан на вопросах безопасности применения НПВП. Его общение с обширной аудиторией носило интерактивный характер: свои мнения в отношении ряда клинических аспектов применения НПВП украинские специалисты высказывали путем голосования.

Приветствуя коллег, профессор Г. Сингх напомнил, что даже в настоящее время, несмотря на большой выбор НПВП, многие пациенты не отвечают на терапию, что заставляет задуматься о рациональном применении этих лекарственных средств. Так, до 35% пациентов не реагируют на терапию НПВП, об этом свидетельствуют многие исследования, причем частота отсутствия ответа приблизительно одинакова для каждого представителя указанной группы. При замене одного препарата другим на лечение последним ответят только 11%, при приеме следующего лекарственного средства рассматриваемой группы останется только 7% не ответивших на терапию, что считается допустимым. Таким образом, недостаточная эффективность назначаемого лечения и риск побочных эффектов свидетельствуют об актуальности проблемы рационального применения НПВП.

Эффективность НПВП связана с концентрацией, достигаемой в тканях при применении препарата, которая зависит от фармакокинетических особенностей конкретного лекарственного средства и имеет дозозависимый характер. Повышение доз НПВП сопровождается увеличением эффективности, однако существенно ограничивается токсическими проявлениями, в частности гепатотоксичностью. Поскольку при воспроизведении оригинальных препаратов использование другой технологии производства может приводить к отличиям в фармакокинетических особенностях, существуют строгие требования в отношении проверки биоэквивалентности. Особенности абсорбции конкретного препарата обусловливают время начала его действия и влияют на способ его введения в организм.

В настоящее время выделяют такие детерминанты эффективности НПВП, как концентрация препарата в крови, доза, фармакокинетические свойства и время начала действия. Докладчик подчеркнул, что, согласно последним представлениям, селективность в отношении ЦОГ может рассматриваться только как фактор, определяющий безопасность применения, тогда как попытки обосновать выводы о большей эффективности того или иного НПВП на основании данных о его селективности неправомерны.

По словам профессора Г. Сингха, подкрепленным доказательными данными, эффективность НПВП в отношении купирования боли и воспаления приблизительно одинакова как у селективных, так и у неселективных ингибиторов ЦОГ (P. G. Conaghan, 2012). Данные, представленные в ряде исследований и свидетельствующие о преимуществе эффектов какого-либо препарата из этой группы, обеспечивались различием применяемых доз, что является некорректным с точки зрения требований доказательной медицины. Таким образом, учитывая сопоставимую эффективность, выбор конкретного препарата из группы НПВП следует осуществлять на основании данных о профиле безопасности.

В последние десятилетия в США проблема безопасности НПВП обсуждается на государственном уровне, изучению различных ее аспектов посвящен целый ряд научных работ. Особое внимание к данному вопросу возникло после публикации в 1999 г. статьи, в которой, в частности, сообщалось, что в США побочные эффекты терапии НПВП ежегодно становятся причиной смерти 16 тыс. человек (M. Michael Wolfe, D.R. Lichtenstein, G. Singh, 1999). Эти данные инициировали исследования, направленные на разработку селективных ЦОГ-ингибиторов, изучение аспектов рационального применения НПВП, развитие программ обучения врачей. В результате к настоящему времени смертность от побочных эффектов НПВП снизилась на 80%.

Однако и сегодня врачи не всегда проявляют настороженность и правильно назначают НПВП. Адекватный выбор препарата сам по себе не является гарантией отсутствия побочных эффектов, важно также информирование пациента относительно всех особенностей лекарственного средства, допустимой длительности его применения; помимо этого, необходим постоянный контроль лечения.

Согласно данным исследования, проведенного под руководством докладчика, 80% больных, которым были назначены НПВП, превышали рекомендуемую продолжительность их приема.

До настоящего времени распространено ошибочное мнение о том, что НПВП могут становиться причиной желудочно-кишечных кровотечений только после длительного применения. В исследовании Raskin и соавт. показано, что у 60-100% больных, принимавших НПВП на протяжении 1-2 нед, возникали поверхностные эрозии и даже кровоточивость. Исследования, проведенные под руководством профессора Г. Сингха, показали, что поверхностные повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта возникают уже после первого приема препарата, но имеют обратимый характер. Развитие суперфициальных эрозий грозит образованием язв, однако при прекращении приема НПВП и назначении ингибиторов протонной помпы происходит восстановление слизистой. В 2005 г. приняты рекомендации FDA, в которых указывается, что все НПВП должны иметь в аннотациях указания на риск кардиоваскулярных событий и желудочно-кишечных кровотечений. Даже терапия селективными НПВП может быть сопряжена с высоким риском осложнений, поэтому при выборе медикаментозного лечения следует ориентироваться на данные научных исследований, касающихся конкретного препарата. Под руководством докладчика был проведен метаанализ исследований с участием более чем 24 тыс. пациентов, который показал, что мелоксикам в одобренных дозах обладает клинически значимыми и достоверными преимуществами перед традиционными НПВП в отношении гастроинтестинальной безопасности независимо от пола и возраста пациентов. Неслучайно мелоксикам является одним из самых востребованных препаратов своей группы.

Профессор Г. Сингх акцентировал внимание на том, что в настоящее время желудочно-кишечные кровотечения не являются наиболее грозными осложнениями приема НПВП. Врачам хорошо известны данный тип осложнений и возможности его профилактики, в США уровень смертности от этого осложнения сегодня невысок. Кардиоваскулярные осложнения также не являются доминирующими причинами смерти вследствие приема НПВП. Наиболее серьезные опасения у специалистов должен вызывать риск развития печеночной недостаточности, поскольку самой распространенной причиной ее возникновения является прием НПВП. Рост случаев развития печеночной недостаточности на фоне терапии НПВП может быть спровоцирован лекарственными взаимодействиями (в частности, одновременным применением статинов, также вызывающих гепатотоксическую реакцию). Кроме того, распространенность ожирения в США опосредованно способствует росту гепатотоксичности, поскольку отложение жиров в депо печени угнетает функцию митохондрий, приводя к замедлению процессов выведения и детоксикации.

В исследованиях, посвященных данной проблеме, показано, что нимесулид чаще других НПВП становился причиной развития острой печеночной недостаточности. Относительно высокий риск гепатотоксических реакций отмечался и при использовании диклофенака. В целом, по данным как FDA, так и ВОЗ, наибольший вклад в развитие гепатотоксических осложнений вносили нимесулид, бромфенак, диклофенак и сулиндак (по сравнению с другими НПВП). В меньшей степени отрицательное воздействие на печеночную функцию отмечалось у таких НПВП, как напроксен, кеторолак, мелоксикам, индометацин, рофекоксиб, целекоксиб, пироксикам, ибупрофен (D. Sanchez-Matienzo et al., 2006). Профессор Г. Сингх особо заострил внимание на том, что около 50 научных сообщений из разных стран (Бельгии, Сингапура, Индии, России, Испании) содержат сведения о том, что нимесулид становился причиной развития тяжелых случаев печеночной недостаточности вплоть до безотлагательной необходимости пересадки печени, в том числе у детей.

Немаловажно, что токсическое поражение печени можно разделить на предсказуемое (сопровождающееся постепенным нарастанием уровня ферментов в крови) и непредсказуемое (токсический эффект развивается быстро и не сопровождается повышением уровня печеночных трансаминаз). Предсказуемая гепатотоксичность характерна для большинства НПВП,

когда регулярный контроль уровня ферментов позволяет вовремя обнаружить развитие токсической реакции и прекратить прием препарата. В то же время при использовании нимесулида отмечено непредсказуемое развитие гепатотоксичности. Одной из причин такого воздействия нимесулида считают прямое токсическое воздействие на митохондрии клеток печени. При этом нимесулид вызывает появление очагов некроза в центральных печеночных долях, которые затем распространяются и возникают в других долях. Некротический процесс протекает быстро и бессимптомно, нередко обнаруживаясь лишь на этапах, когда печень уже не может нормально функционировать и пациент нуждается в трансплантации.

Доказанная гепатотоксичность нимесулида побудила ЕМА в 2011 г. рекомендовать использование этого НПВП только краткосрочно для лечения острой боли и боли при дисменорее, запретив его применение в симптоматической терапии артрита. В США нимесулид так и не был допущен к применению. В Украине нимесулид используется часто. Кроме того, применяется гепатотоксичная комбинация диклофенака и парацетамола, использование которой считается нецелесообразным во всех развитых странах. На украинском рынке все еще присутствует запрещенный к применению рофекоксиб, в том числе в инъекционной форме. Многие зарегистрированные генерические НПВП не имеют соответствующих документов, подтверждающих исследование их биоэквивалентности, и это является серьезной проблемой.

Докладчик подчеркнул, что к факторам риска развития гепатотоксичности при приеме НПВП относят возраст старше 50 лет, женский пол, сопутствующие аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит и системная красная волчанка, параллельное использование других препаратов, обладающих гепатотоксичностью. Выступающий также отметил, что при выборе препарата из группы НПВП следует учитывать не только сопутствующее лечение, но и то, насколько часто пациент употребляет алкогольные напитки. Злоупотребление алкоголем может рассматриваться как один из существенных факторов риска развития гепатотоксичности на фоне лечения НПВП.

Подводя итоги, профессор Г. Сингх высказал мнение о том, что любые препараты из группы НПВП необходимо назначать в минимальных эффективных дозах и на максимально короткий срок, насколько это возможно. Эффективность и безопасность НПВП не определяется их селективностью по отношению к ЦОГ-2; селективные НПВП существенно отличаются по уровню риска осложнений, поэтому при выборе конкретного препарата следует ориентироваться на данные исследований, посвященных безопасности его применения. Терапию НПВП следует осуществлять под контролем уровня печеночных трансаминаз и на фоне тщательного обучения пациента. Такой подход позволит минимизировать риски, связанные с терапией НПВП, и достичь хороших результатов лечения.

С точки зрения докладчика, оригинальный мелоксикам является хорошо изученным препаратом с благоприятным уровнем безопасности, который может с успехом применяться в терапии ревматических заболеваний.

Подготовила ***Катерина Котенко***

НОВИНИ МОЗ

В Україні доступні усі інтегровані світові принципи лікування та профілактики атопічного дерматиту

У рамках національних днів захисту від атопічного дерматиту (АД), які проходили в Україні 3-7 березня за підтримки МОЗ України, Національної академії медичних наук України, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, ГО «Українська академія дерматології», лікарям були представлені адаптовані клінічні настанови з діагностики, профілактики та лікування АД.

Про це розповів під час прес-конференції, яка відбулася 13 березня в Міністерстві охорони здоров'я (МОЗ) України, головний позаштатний дерматовенеролог МОЗ України, професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Олександр Літус.

«Ці клінічні настанови можна назвати законом для кожного лікаря, який стикається з проблемою діагностики чи лікування АД, – зауважив Олександр Літус. – А це дерматологи, алергологи, педіатри, лікарі загальної практики – сімейної медицини по всій країні». За словами доповідача, ці настанови готувалися більше 2 років, вони затверджені МОЗ України, являють собою абсолютно інтегровані світові принципи лікування АД та є обов'язковими для виконання усіма лікарями України.

Проблема АД, на думку головного дерматовенеролога МОЗ України, є дуже важливою і соціально значущою, адже, згідно з офіційною статистикою, близько 20% населення України страждає на це захворювання. «Можна сказати, що кожен житель нашої країни в той чи інший спосіб стикався з цією проблемою», – переконаний Олександр Літус.

В Україні протягом останніх 10 років спостерігається поступове зростання рівнів захворюваності та поширеності АД серед дітей віком від 0 до 14 років. Статистика свідчить про недостатньо ретельний облік пацієнтів, які страждають на це захворювання, та часті випадки неправильної інтерпретації діагнозів АД та контактно-алергійного дерматиту. Дебют захворювання найчастіше відзначається в ранньому дитячому віці. У дітей АД маніфестує у віці до 6 міс у 45% випадків, протягом першого року життя – у 60% та до 5 років – у 85% випадків.

Причини появи АД мають комплексну природу і ще не до кінця з'ясовані. «Вплив факторів навколишнього середовища через епігенетичні механізми формує певну кількість пацієнтів, які страждають на атопію як системне захворювання, – розповів під час прес-конференції дійсний член Європейської та Американської академій алергології та клінічної імунології, завідувач кафедри імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Андрій Курченко. – І першим проявом цього є шкірне захворювання. Якщо АД не почати лікувати вчасно та правильно, це захворювання може трансформуватися у тяжкі форми ринокон'юнктивіту та бронхіальної астми».

Медичні працівники наголосили, що основним чинником у лікуванні та контролі АД є відповідальність батьків, діти яких страждають на це захворювання. «Від того, наскільки правильно батьки доглядатимуть за здоровими малюками та дітьми з першими проявами АД, залежать форма і перебіг хвороби в дорослому віці, – зазначив Олександр Літус. – На сьогодні існують дані, що АД, який не лікували або лікували неправильно, призводить до тяжких захворювань, а також до інвалідності в дорослому віці».

Протягом тижня у всіх областях України було проведено понад 30 освітньо-профілактичних заходів для лікарів та пацієнтів, мета яких – підвищити обізнаність хворих та їх рідних щодо профілактики й ефективного лікування АД. Зокрема, у регіонах країни відбулися прес-конференції, круглі столи, наради фахівців, професійні обговорення тощо. Лікарі-дерматологи безкоштовно отримали видання «Адаптовані клінічні настанови з діагностики, профілактики та лікування атопічного дерматиту», пацієнти – видання «Атопічний дерматит. Поради батькам». У всіх закладах охорони здоров'я дерматовенерологічного профілю були розміщені плакати та інформаційні матеріали з цієї тематики.

На сьогодні АД є важливою медико-соціальною проблемою у суспільстві. Лише в Україні налічується близько 500 тис. осіб, хворих на АД. Як і псоріаз, це захворювання тяжко піддається лікуванню, проте сучасні методи доказової медицини дають можливість ефективно його контролювати.

Прес-служба МОЗ України

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476