

Выбор НПВП для купирования болевого синдрома у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата

Неспецифическая боль вследствие поражения опорно-двигательного аппарата – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью и назначения медикаментозной терапии в современном мире.

20-45% населения земного шара (чаще женщины) в разные периоды жизни (преимущественно в старших возрастных группах) страдают вследствие данной патологии. Хронический характер боли в случае большинства дегенеративно-воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата (осложненный остеохондроза позвоночника, остеоартроза, ревматоидного артрита, полиартрита на фоне обменных нарушений и др.) требует постоянного адекватного купирования алгического синдрома.

Хронический болевой синдром является важной причиной потери трудоспособности и социальной активности в современной популяции, а необходимость его лечения в течение длительного времени – тяжелым социально-экономическим бременем для государства. С хронической алгией связаны такие патологические состояния, как депрессия, нарушение сна, развитие и декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Хроническая боль, даже если она не связана с прогрессированием соматического заболевания, может быть дополнительным фактором, который создает косвенную угрозу для жизни пациента старшей возрастной группы с коморбидным ССЗ. Так, К. Zhu и соавт. в течение 5 лет наблюдали женщин старше 70 лет (n=1484), предъявлявших жалобы на боль в нижней части спины, из них 21,7% участниц первично и 26,9% к концу периода наблюдения отмечали ее ежедневно. В подгруппе женщин, которые испытывали боль не менее 1 раза в день, относительный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений составил 2,13 (1,35-3,34).

Полученные данные очень важны, ведь многие больные старшей возрастной группы, испытывающие хроническую боль, имеют сопутствующие ССЗ. Так, анализ частоты коморбидных заболеваний у 150 тыс. жителей США в возрасте 65 лет и старше, страдающих остеоартрозом, показал, что у 80% из них имеет место артериальная гипертензия, у 31,3% – сахарный диабет, у 16,9% – ишемическая болезнь сердца; у 38,0% наблюдаемых выявлялись признаки сердечной недостаточности, а у 17,3% – цереброваскулярные нарушения.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) во врачебной практике ограничивается рядом факторов, к которым относятся возраст старше 65 лет; наличие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе, другой сопутствующей патологии; прием высоких доз НПВП или нескольких препаратов одновременно; необходимость сопутствующей терапии; длительное лечение.

В случае острых вертеброгенных синдромов или реактивных артритов у молодых лиц без сопутствующей патологии выбор НПВП не представляет особых трудностей и может варьировать от препаратов с умеренной селективностью до высокоселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2. В то же время у лиц старших возрастных групп с хроническим дегенеративно-дистрофическим поражением опорно-двигательного аппарата,

учитывая сопутствующую патологию, а также необходимость длительного и эффективного купирования болевого синдрома, вопрос выбора препарата является неоднозначным.

Классификация НПВП по степени селективности

НПВП – группа лекарственных средств, которые широко применяются в клинической практике, причем большинство из них можно приобрести без рецепта. Более 30 млн людей в мире ежедневно принимают НПВП, из них 40% – лица в возрасте старше 60 лет. Большая популярность НПВП объясняется тем, что эти препараты обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием, приносят облегчение больным с соответствующими симптомами (воспалением, болью, лихорадкой), которые отмечаются при многих заболеваниях.

За последние 30 лет количество НПВП значительно возросло: в настоящее время этот класс насчитывает более 100 препаратов, различающихся по особенностям действия и применения (табл. 1).

Желудочно-кишечные осложнения на фоне терапии НПВП

В США случаи смерти в результате ассоциированных с приемом НПВП желудочно-кишечных осложнений по частоте занимают 15-ю позицию в структуре летальных исходов. Поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВО ЖКТ), симптоматические или осложненные язвы, возникают в среднем у 1 из 20 человек, принимающих НПВП, и у 1 из 7 лиц пожилого возраста, принимающих указанные лекарственные средства.

Данные Department of Veterans Affairs (США) показали, что 43,0% ветеранов, которым назначали НПВП, имели высокий риск поражения ВО ЖКТ, и среди них пациенты в возрасте 65 лет и старше составляли подгруппу с наибольшим риском (87,1%).

Во многих наблюдениях отмечено 2-4-кратное увеличение риска поражения ВО ЖКТ, связанное с одновременным назначением НПВП и низкой дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК). Так, ежегодный уровень госпитализации вследствие осложнений со стороны ВО ЖКТ, связанных с использованием НПВП у лиц, постоянно принимающих низкую дозу АСК, в Скандинавии составляет 1,4%, в то время как при изолированном приеме низкой дозы АСК – 0,6%. Оценка относительного риска осложнений ВО ЖКТ для НПВП + АСК по сравнению с монотерапией АСК колеблется от 3,8 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,8-7,8) до 5,6 (95% ДИ 4,4-7,0).

В меньшей степени влияют на ЖКТ препараты для парентерального и ректального ведения, средства для местного применения. Для предотвращения возникновения серьезных осложнений, в том числе желудочно-кишечных кровотечений, при приеме НПВП врачу рекомендуют обращать внимание на основные факторы риска (табл. 2).

Поскольку НПВП назначаются прежде всего для достижения противовоспалительного эффекта (путем селективной

Таблица 1. Классификация НПВП по селективности относительно различных форм ЦОГ (Drugs Therapy Perspectives, 2000; с дополнениями)

Степень селективности	Препараты
Выраженная относительно ЦОГ-1	Аспирин, индометацин, кетопрофен, пироксикам, сулиндак
Умеренная относительно ЦОГ-1	Диклофенак, ибупрофен, напроксен и др.
Одинаковое ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная относительно ЦОГ-2	Этодолак, мелоксикам, нимесулид, набуметон
Выраженная относительно ЦОГ-2	Целекоксиб, рофекоксиб

Таблица 2. Факторы риска желудочно-кишечных кровотечений при приеме НПВП

Индивидуальные факторы риска	Факторы риска, связанные с приемом препарата	Возможные факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> • Возраст старше 60 лет • Язвенная болезнь или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе • Наличие инфекции H. pylori 	<ul style="list-style-type: none"> • Прием относительно опасных препаратов • Высокие дозы НПВП • Одновременный прием антикоагулянтов • Одновременный прием кортикостероидов 	<ul style="list-style-type: none"> • Длительный прием НПВП • Женский пол • Сердечно-сосудистая патология • Наличие в анамнезе ревматоидного артрита • Курение, злоупотребление алкоголем

блокады ЦОГ-2 на фоне минимального влияния на ЦОГ-1), результат должен обеспечить эффективное купирование боли при минимальной желудочно-кишечной токсичности. Это понятие – так называемая ЦОГ-2-гипотеза – противоречит данным исследований на животных. Так, селективное ингибирование или ЦОГ-1, или ЦОГ-2 не вызывало желудочного повреждения, тогда как ингибирование обеих изоформ ЦОГ одновременно приводило к желудочно-кишечному язвобразованию. Таким образом, уменьшение риска желудочно-кишечных осложнений для специфических ингибиторов ЦОГ-2 может быть связано с недостатком двойного ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а не только ЦОГ-1.

В данной ситуации прием кардиопротекторной дозы АСК (ингибитор ЦОГ-1 в низкой дозе, т. е. ≤325 мг) и высокоселективного ингибитора ЦОГ-2 ассоциируется с риском язвы. Достаточно большая доля пациентов, нуждающихся в приеме кардиопротекторной дозы АСК, имеют хроническую боль и получают обычный НПВП или высокоселективный в отношении ЦОГ-2 НПВП (коксиб). Обзор, в котором подвергнуто сомнению длительное использование коксибов, показал, что более 50% лиц, которые принимали данные препараты, также получали АСК. Кроме того, так как коксибы по сравнению с традиционными НПВП были признаны наиболее безопасными в отношении желудочно-кишечных осложнений, клиницистами до сих пор часто недооценивается возможна потеря этого преимущества в случаях, когда ингибиторы ЦОГ-2 сочетаются с АСК.

Многочисленные эндоскопические исследования указывают на то, что желудочно-кишечная токсичность комбинации коксиба и АСК является следствием совместного действия препаратов и повышает риск эндоскопически подтвержденного формирования язвы, как и в случае приема неселективных НПВП.

Таким образом, при выборе противовоспалительного препарата у пациентов с сопутствующей патологией ЖКТ и риском сердечно-сосудистых осложнений чаще всего должна склоняться в сторону препаратов с умеренной селективностью (мелоксикам, этодолак и др.). В случае изолированного риска желудочно-кишечных

осложнений эффективными показали себя препараты как с умеренной, так и с высокой селективностью.

Осложнения со стороны почек

Нефротоксичность является второй по значимости группой нежелательных реакций НПВП. К факторам риска нефротоксичности относят возраст старше 65 лет, цирроз печени, почечную патологию в анамнезе, снижение объема циркулирующей крови, длительный прием НПВП, сопутствующий прием диуретиков.

Выявлено два основных механизма негативного влияния НПВП на почки. Первый из них заключается в том, что НПВП путем блокады синтеза простагландина E2 и простаглицлина в почках вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока. Это ведет к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза. В результате может отмечаться нарушение водно-электролитного обмена (задержка воды, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, повышение уровня креатинина в сыворотке, повышение артериального давления). Наиболее выраженным влиянием на почечный кровоток обладают индометацин и фенилбутазон. Второй механизм связан с тем, что НПВП могут иметь прямое влияние на паренхиму почек, вызывая интерстициальный нефрит (так называемую анальгетическую нефропатию). Возможно серьезное поражение почек вплоть до развития тяжелой почечной недостаточности. Описано развитие острой почечной недостаточности при использовании НПВП как следствие острого аллергического интерстициального нефрита. Так, в США в ходе анализа 183 446 случаев острой почечной недостаточности у пациентов старше 65 лет, принимавших НПВП, обнаружили низкий риск развития данного осложнения при приеме диклофенака, мелоксикама, вальдекоксиба, напроксена по сравнению с таковым на фоне целекоксиба. В случае приема рофекоксиба, индометацина, ибупрофена риск развития острой почечной недостаточности значительно увеличивался.

Продолжение следует.