ZU_2014_17_COLLECT.qxd 17.09.2014 11:26 Page 12

Р.В. Сулик, к.м.н., **А.В. Яворская**, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

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

Продолжение. Начало в № 13-14.

НПВП и гепатотоксичность

Гепатотоксичность при лечении НПВП – явление относительно редкое (1-24 случая на 100 тыс. пролеченных пациентов), тем не менее значительная часть случаев НПВП-индуцированной гепатотоксичности относится к тяжелым, требующим пересадки печени. Клинически поражение печени вследствие лечения НПВП может проявляться острым гепатитом, хроническим активным гепатитом и острой фульминантной печеночной недостаточностью. Прогностически неблагоприятным признаком является желтуха: летальность больных в данном случае составляет 26%. Побочные эффекты со стороны печени чаще развиваются при лечении диклофенаком, нимесулидом и рофекоксибом, в то время как мелоксикам и целекоксиб показали себя как наиболее безопасные в этом отношении препараты. В 1995 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) представило данные о 180 случаях тяжелых гепатотоксических реакций, связанных с диклофенаком. С тех пор как препараты нимесулида впервые получили разрешение на маркетинг в 1995 г., поступило 53 сообщения о побочных реакциях со стороны печени, в том числе о 9 случаях печеночной недостаточности; 6 сообщений были получены из Национального центра трансплантации печени; 3 случая сопровождались летальным исходом. И если диклофенак является препаратом с прогнозируемым дозозависимым действием, побочные явления которого можно контролировать с помощью мониторинга трансаминаз (уровень последних нормализуется после прекращения приема препарата), то при назначении нимесулида гепатотоксичность развивается в 5-6 раз чаще, чем при приеме диклофенака. Уже после приема первой таблетки нимесулида может развиться фульминантная печеночная недостаточность с последующей печеночной комой. Относительный риск гепатотоксичности на фоне приема нимесулида составляет 39%. Следует помнить о том, что гепатотоксичность может проявиться в любой период на фоне НПВП-терапии, однако чаще она развивается в первые 6-24 нед лечения. В связи с этим необходимо контролировать уровень трансаминаз перед началом НПВП-терапии, через 1 нед и через 1 мес (или каждый месяц) такого лечения.

Влияние НПВП на хрящ

На сегодня не проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования, в котором бы изучалось влияние НПВП на хрящевую ткань, однако в литературе встречаются данные отдельных авторов, исследовавших эту проблематику. Хотя НПВП, безусловно, облегчают боль и улучшают подвижность суставов у пациентов с артритом, использование этих лекарств может оказать негативное влияние на связки, поскольку эффективное купирование алгии может привести к чрезмерной нагрузке пораженной связки. Кроме того, исследования ex vivo и in vivo показали, что некоторые НПВП (индометацин, напроксен, пироксикам, парацетамол) подавляют синтез хрящевых протеогликанов, в то время как другие (диклофенак, нимесулид, ибупрофен) не оказывают подобного эффекта. Такая разница в действии НПВП на хрящевой метаболизм чаще всего касается клинической практики, поскольку любые лекарства, подавляющие синтез протеогликана и снижающие способность хондроцитов восстанавливать поврежденный внеклеточный матрикс, могут ускорить развитие нарушений хрящевой ткани. Несмотря на определенную фрагментарность знаний относительно возможного влияния НПВП на метаболизм суставного хряща, в литературе последних лет с каждым годом появляется все больше публикаций, в которых отмечается положительное влияние мелоксикама и ацеклофенака на хрящ.

Сердечно-сосудистая система и НПВП

В последнее время широко обсуждается вопрос безопасности применения различных НПВП при ССЗ. Известно, что сосудистый гемостаз определяется балансом между тромбоксаном А2 (синтезируется в тромбоцитах при участии ЦОГ-1, усиливает агрегацию тромбоцитов) и простациклином (синтезируется при участии ЦОГ-2 в эндотелии сосудов, расширяет сосуды, уменьшает агрегацию тромбоцитов). При селективной блокаде ЦОГ-2 относительно увеличивается количество тромбоксана, что может приводить к увеличению риска тромбообразования. В настоящее время существуют различные точки зрения в отношении безопасности клинического применения селективных ингибиторов ЦОГ-2. Так, в исследовании APPROVE было отмечено повышение риска кардиоваскулярных осложнений при использовании рофекоксиба, однако таковые возникали через 18 мес ежедневного приема лекарственного препарата. В исследовании VIGOR была продемонстрирована более высокая частота случаев инфаркта миокарда у пациентов, получавших рофекоксиб, по сравнению с соответствующим показателем на фоне терапии напроксеном.

В отношении кардиотоксичности различных НПВП на сегодня имеются неоднозначные данные, что обусловлено различными выводами экспертов FDA и Комитета по лекарственным средствам для людей (Committee for Medicinal Products for Human Use в составе European Medicines Agency – EMA). Согласно выводам FDA при применении селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ-2 не отмечено достоверной разницы в отношении отрицательного воздействия на сердечно-сосудистую систему. По мнению экспертов EMA, прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопровождается несколько большим риском тромбообразования и поражения сердечно-сосудистой системы по сравнению с таковыми при лечении традиционными НПВП.

Так, в 2005 г. эксперты EMA рекомендовали меры предосторожности при применении специфических ингибиторов ЦОГ-2:

- в соответствии с противопоказаниями к применению специфических ингибиторов ЦОГ-2 препараты этой группы не следует использовать у пациентов с установленной ишемической болезнью сердца и/или цереброваскулярными заболеваниями (перенесенным инсультом), а также у пациентов с заболеваниями периферических артерий;
- врачам следует соблюдать осторожность при назначении специфических ингибиторов ЦОГ-2 пациентам с факторами риска развития ССЗ, такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение;
- учитывая связь между степенью кардиоваскулярного риска и продолжительностью курса лечения специфическими ингибиторами ЦОГ-2, эти препараты рекомендуется назначать в минимальной эффективной дозе и максимально коротким курсом.

Таблица 3. Стратегия лечения НПВП и профилактика сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений (C. Baigent, 2003; с дополнениями)

Риск сердечно-сосудистой патологии	Риск серьезных осложнений со стороны ВО ЖКТ		
	низкий <0,2%/г	умеренный 0,2-0,5%/г	высокий >0,5%/г
Низкий <1%/г	НПВП	Ингибиторы ЦОГ-2	Ингибиторы ЦОГ-2 + ингибиторы протонной помпы
Умеренный 1-3%/г	НПВП или ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низкой дозе	Ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низкой дозе + ингибиторы протонной помпы	Ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низкой дозе + ингибиторы протонной помпы
Высокий >3%/г	НПВП или ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низкой дозе	Ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низкой дозе + ингибиторы протонной помпы	Ингибиторы ЦОГ-2 умеренной селективности + АСК в низкой дозе + ингибиторы протонной помпы

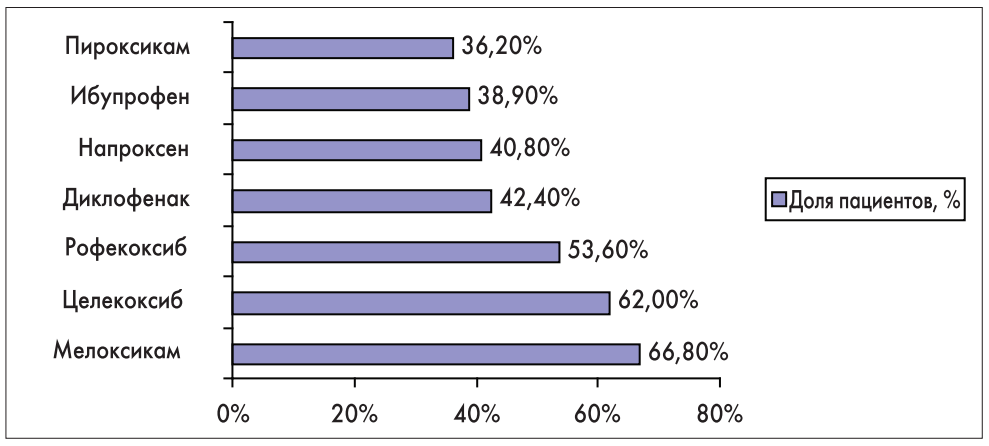

Рис. Количество пациентов с деформирующим остеоартрозом, у которых зарегистрирован положительный эффект лечения в течение 6 мес (исследование IMPROVE, 2001)

Эксперты FDA рекомендовали внести в инструкции предупреждения о возможном повышении риска сердечно-сосудистых осложнений при приеме всех НПВП. Было также предложено применять эти препараты в минимальной эффективной дозе и как можно более короткими курсами.

24 октября 2006 г. специалисты EMA обнародовали заключение о положительном соотношении польза/риск для неселективных НПВП, в котором сообщается следующее: «Нельзя исключить, что применение неселективных НПВП связано с небольшим увеличением абсолютного риска тромботических событий, особенно при применении в высоких дозах и для длительного лечения».

Как отмечено в официальном заявлении Американской ассоциации сердца (American Heart Association – AHA) от 26 февраля 2007 г., НПВП (за исключением АСК) повышают риск инфаркта и инсульта. Эллиот Антман, главный автор дополненного руководства AHA по применению НПВП, отметил, что при лечении хронического болевого синдрома у пациентов с ССЗ или повышенным риском их развития к селективным ингибиторам ЦОГ-2 следует прибегать в последнюю очередь. В упомянутом заявлении AHA говорилось, что традиционные НПВП диклофенак и ибупрофен, возможно, также повышают относительный риск развития ССЗ.

На сегодня ученые пришли к выводу, что препараты данной группы не следует назначать пациентам, получающим антитромбоцитарную терапию АСК, так как в клинических исследованиях установлено повышение риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний (инфаркта миокарда и инсульта) на фоне одновременного приема НПВП вследствие свойства последних подавлять антитромбоцитарный эффект АСК. Оптимальным в данном случае было бы назначение мелоксикама. В рамках популяционного исследования его приема 60 437 пациентами в Великобритании, Канаде и США выявлен значительно более низкий уровень риска развития инсультов и инфаркта миокарда по сравнению с таковым на фоне терапии целекоксибом, рофекоксибом, диклофенаком.

Выводы

Таким образом, тактика врача в назначении НПВП в каждом отдельном случае должна учитывать все факторы риска развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, а также возможное токсическое действие на почки и печень отдельных препаратов. В данном аспекте выделяются препараты с умеренной селективностью к ЦОГ-2. В отличие от высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 они не полностью подавляют ЦОГ-2-зависимый синтез простациклинов эндотелием сосудов, обладают неплохими противовоспалительным и обезболивающим эффектами, не обеспечивают одновременной полной блокады ЦОГ-1 и ЦОГ-2 при приеме в комбинации с АСК, что немаловажно, учитывая высокую частоту комбинированной сопутствующей патологии (табл. 3). Вместе с тем умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2 по сравнению с высокоселективными (коксибами) одинаково безопасны в случае изолированного риска возникновения желудочно-кишечных осложнений и имеют преимущество перед последними в случае выявления у пациента факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Данный факт нашел отражение в исследовании IMPROVE (рис.) с участием 1300 пациентов с деформирующим остеоартрозом, которые на протяжении 6 мес принимали НПВП различных классов. Наибольшая доля пациентов, у которых имели место достаточный терапевтический эффект и наименьшее количество осложнений со стороны других органов и систем, принимали умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам.

Таким образом, в настоящее время развитие НПВП переориентировалось с наращивания селективности к ЦОГ-2 как доминирующего вектора эволюции данного класса препаратов и нацелено на поиск баланса между эффективностью клинического действия и минимизацией нежелательных побочных явлений.

Список литературы находится в редакции.