

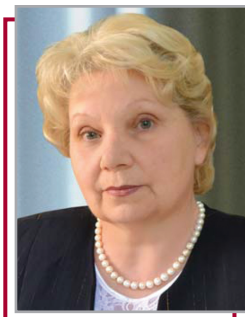
НПВП: работа под прикрытием

Ежедневно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимают более 30 млн человек в мире. Около 40% этих пациентов относятся к возрастной категории старше 60 лет, что само по себе является дополнительным фактором риска возникновения нежелательных эффектов. Как свидетельствуют статистические данные, почти 1/3 больных вынуждены принимать эти препараты длительно.

В какую сторону – пользы или риска – склоняется чаша весов при использовании НПВП у таких категорий, как пожилые люди, имеющие сопутствующие заболевания, пациенты с сердечно-сосудистыми (КС) или гастроинтестинальными (ГИ) факторами риска? Возможно ли сочетанное использование препаратов данного класса? Существует ли золотая середина между высокой результативностью применения НПВП и проблемной переносимостью?

На эти, казалось бы, простые вопросы клиницистам сложно дать однозначный ответ.

Взгляд ревматолога



Особенности использования НПВП с позиции ревматолога проанализировала доцент кафедры терапии и ревматологии Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), кандидат медицинских наук Татьяна Сергеевна Силантьева.

? НПВП характеризуются многогранным спектром активности – противовоспалительным, обезболивающим, жаропонижающим эффектами и др. Какие препараты данного класса целесообразно применять для устранения воспалительного процесса и отека в ревматологической практике, в том числе с позиции селективности относительно различных изоформ циклооксигеназы (ЦОГ)?

– НПВП подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее мощные препараты – диклофенак, фенилбутазон – действуют также на фазу пролиферации (уменьшают синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей), но их влияние слабее, чем на этапе экссудации. На фазу альтерации НПВП практически не влияют.

При выборе тактики назначения НПВП следует учитывать основные положения рекомендаций Европейской группы экспертов (2011).

- При отсутствии ГИ и КВ факторов риска можно применять как неселективные (диклофенак, ибупрофен, напроксен), так и ЦОГ-2-ингибиторы (целекоксиб, эторикоксиб) без сопутствующей терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП). Предпочтение следует отдавать неселективным НПВП.

- Больным с низким КВ и умеренным ГИ риском рекомендуется назначать ЦОГ-2-ингибиторы или классические НПВП в сочетании с ИПП.

- Больным с низким КВ и высоким ГИ риском показаны ЦОГ-2-ингибиторы в сочетании с ИПП или диклофенак (ибупрофен) в сочетании с ИПП.

- Больным с высоким КВ и низким или умеренным ГИ риском рекомендуется назначать диклофенак (ибупрофен) в сочетании с ИПП.

- При сочетании высокого КВ и ГИ рисков рекомендовано избегать назначения любых НПВП; в случае клинической необходимости допускается применение ЦОГ-2-ингибиторов или диклофенака (напроксена) в сочетании с ИПП.

Среди неселективных НПВП статус золотого стандарта терапии благодаря оптимальному соотношению противовоспалительной, обезболивающей активности и хорошей переносимости на протяжении многих лет сохраняет диклофенак (на украинском рынке представлен препарат диклофенака Наклофен Дуо компании KRKA). Показательно, что этот препарат – один из наиболее часто назначаемых НПВП. Он включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в большинстве стран мира, а также входит в национальные списки лекарственных средств первой необходимости в 74 государствах. Диклофенак – эталонный препарат для изучения новых НПВП. С ним сравнивают свойства представителей данного класса, включая новые разработки.

В последнее десятилетие научный интерес к этому препарату значительно возрос, активно изучаются механизмы его действия. Выяснилось, что диклофенак

ингибирует ЦОГ-2 (на 80%), ответственную за синтез простагландинов, регулирующих развитие воспаления и боли, и умеренно (на 70%) блокирует ЦОГ-1, посредством которой реализуется множество физиологических функций. Избирательность в отношении ЦОГ-2 обеспечивает более низкую токсичность в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по сравнению с другими неселективными НПВП при сохранении меньшего риска сердечно-сосудистых нарушений относительно такового селективных ЦОГ-2.

? НПВП являются важной составляющей лечения патологии опорно-двигательного аппарата. Как долго нужно принимать эти препараты после купирования болевого синдрома? Можно ли достичь цели, используя низкие дозировки НПВП?

– Практически ни один больной с патологией суставов не может обойтись без лечения теми или иными НПВП, остающимися по сей день незаменимыми для купирования воспаления, боли и лихорадки. Ежедневно до 90% врачей разных специальностей назначают НПВП.

При использовании НПВП в ревматологии, особенно при замене препарата, необходимо учитывать, что развитие противовоспалительного эффекта отстает по времени от возникновения анальгезирующего. Снижение интенсивности боли отмечается в первые часы после приема, в то время как противовоспалительный эффект – приблизительно через 10-14 дней регулярной терапии (а при назначении напроксена или оксикамов – на 2-4-й неделе).

Для купирования острой боли достаточно принимать НПВП курсом 1-7 дней, при наличии воспалительного процесса – 2-4 нед. Если у больного наблюдается острый приступ подагрического артрита и он купирован НПВП в течение 2 дней, необходимо использовать препарат еще 2-3 дня, а затем отменить. Некоторые клинические ситуации (например, анкилозирующий спондилит) предполагают длительную терапию НПВП – несколько месяцев, при необходимости меняя препарат.

Прием любого НПВП в начале курса лечения следует начинать с наименьшей дозы, рекомендуемой при данном заболевании. При хорошей переносимости (обычно через 2-3 дня) суточную дозировку можно постепенно увеличивать (титровать) в течение 1-2 нед до эффективной дозы (она не должна превышать максимально рекомендуемую). Доказано, что увеличение суточных доз НПВП более чем в 2 раза, как правило, не сопровождается пропорциональным нарастанием противовоспалительного действия, но быстро приводит к развитию побочных эффектов (они имеют дозозависимый характер).

? Считается, что селективные НПВП более безопасны. Насколько правомерно такое утверждение? Какие из представителей НПВП характеризуются оптимальным соотношением «эффективность/безопасность» в плане купирования болевых синдромов?

– Согласно рекомендациям Европейской группы экспертов (2011) НПВП являются препаратами первой линии для лечения боли (пересмотр рекомендаций EULAR 2005 г.). Подобная практика имеет место и в США.

Анальгезирующий эффект НПВП максимально проявляется при болевом синдроме слабой и средней интенсивности с локализацией в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной и зубной боли.

Следует отметить, что абсолютно безопасных препаратов нет, в том числе и среди НПВП. Наиболее тяжелыми осложнениями терапии НПВП являются кровотечения со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистые осложнения, токсические поражения печени. Отмечено, что применение неселективных НПВП сопряжено с высоким риском нарушений со стороны пищеварительной системы, а ЦОГ-2-ингибиторов – с развитием преимущественно сердечно-сосудистых осложнений.

Тезис о том, что селективные НПВП более безопасны, на нынешнем этапе представляется достаточно

спорным. Отличия спектра безопасности и эффективности обусловлены тем, что НПВП – неоднородная группа препаратов, различающихся не только избирательностью действия на ЦОГ-1 или ЦОГ-2, но и степенью этой селективности (она относительна in vivo и зависит от характеристик вводимых фармакологических веществ и их доз). Большие надежды, возлагаемые на ЦОГ-2-блокаторы, не оправдались. Это подтверждают многочисленные исследования, проведенные в течение последних 20 лет, в которых продемонстрировано негативное влияние высокоселективных НПВП – коксибов – на сердечно-сосудистую систему. Например, применение рофекоксиба было запрещено по причине высокого риска развития инфаркта миокарда (ИМ).

Учитывая высокую частоту наличия сопутствующей патологии у лиц с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (так, по данным О.И. Мендель (2011), около 80% больных остеоартрозом – ОА – имеют сердечно-сосудистые нарушения) и высокий риск сердечно-сосудистых событий в данной когорте больных (у пациентов с ревматоидным артритом он в 4 раза выше среднего показателя в популяции), в случае высокого сердечно-сосудистого риска препаратами выбора часто являются традиционные НПВП.

Мнение о том, что селективные НПВП не вызывают побочных эффектов со стороны ЖКТ, также опровергнуто результатами ряда испытаний. В исследовании MEDAL (2007) с участием более чем 34 тыс. пациентов с ОА сравнивалась безопасность селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба и диклофенака. Достоверных различий касательно частоты ГИ нарушений при приеме этих препаратов не наблюдалось, а количество серьезных осложнений, таких как кровотечения со стороны ЖКТ, было сопоставимо. Частично это объясняется тем, что активность ЦОГ-2 связана не только с развитием патологических процессов. Селективные препараты, блокируя ЦОГ-2, замедляют процессы репарации, обуславливают возникновение серьезных осложнений со стороны ЖКТ. В целом патогенез гастропатии сложный и многофакторный, ее возникновение нельзя связывать исключительно с ингибированием ЦОГ-1 и локальным повреждающим влиянием НПВП на слизистую оболочку ЖКТ.

В исследовании CLASS (2006), проведенном в 386 клинических центрах США и Канады с участием более чем 8 тыс. пациентов с ревматоидным артритом или ОА, было доказано, что риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений или перфораций при применении целекоксиба, диклофенака и ибупрофена сопоставим. На основании итогов 13-месячного испытания сделан вывод об отсутствии отличий в гастротоксичности между неселективными НПВП и целекоксибом.

Исследования и наблюдения за больными, принимающими селективный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид, выявили связь с высоким риском гепатотоксических реакций. Это послужило основанием к тому, что ряд стран отказались от регистрации препарата, а в 2011 г. эксперты ЕМА рекомендовали использовать нимесулид только для краткосрочного лечения боли в дозе не выше 100 мг.

С целью купирования болевого синдрома чаще применяют традиционные НПВП. Выраженным анальгезирующим влиянием и хорошим профилем безопасности обладают производные фенилуксусной и пропионовой кислот, золотым стандартом среди неселективных НПВП признан диклофенак.

? Эксперты утверждают, что назначение НПВП с учетом индивидуальных рисков развития побочных явлений и реализация профилактических мер позволяют обеспечить максимальную безопасность терапии. На какие параметры следует в первую очередь ориентироваться клиницисту?

– К основным факторам риска развития НПВП-гастропатии относят возраст старше 65 лет; курение; злоупотребление алкоголем; наличие в анамнезе эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваний ЖКТ; сопутствующий прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов; длительную терапию НПВП, одновременное использование 2 или более препаратов этой группы и назначение их в высоких дозах.

Существуют ли действенные мероприятия, позволяющие корректировать отягощающие факторы? К счастью, да.

Продолжение на стр. 44.

НПВП: работа под прикрытием

Продолжение. Начало на стр. 43.

Как свидетельствуют данные Г. Сингха (2009), в 2008 г. в США благодаря проведению образовательных программ для врачей, повышению информированности пациентов, разработке и внедрению стратегий гастропротекции частота желудочно-кишечных кровотечений снизилась на 75%.

Профилактические мероприятия предполагают следующий алгоритм действий:

- выявить факторы риска посредством детального сбора анамнеза;
- выяснить, применялись ли НПВП (какие, как переносились);
- назначать НПВП в минимальной эффективной дозе и на как можно более короткий период, не стремясь к достижению пиковых концентраций препарата (особенно у пациентов с низкой массой тела, пожилых больных);
- избегать одновременного приема нескольких НПВП;
- осторожно назначать НПВП пациентам старше 65 лет, получающим терапию глюкокортикоидами и антикоагулянтами;
- проводить более углубленное обследование (например, фиброэзофагогастроуденоскопию, мониторинг анализа крови и мочи, оценку уровня печеночных ферментов) пациентов, которым назначен длительный прием НПВП.

Уменьшить вероятность негативных эффектов НПВП можно путем одновременного применения ИПП и/или использования НПВП, представленных в современных лекарственных формах, например Наклофена Дуо: в каждой капсуле препарата содержится 25 мг диклофенака в форме гранул быстрого действия и 50 мг – пролонгированного влияния. Это позволяет избежать высоких концентраций препарата в кишечнике и снизить GI риск. Кроме того, Наклофен Дуо позволяет избежать пиковых концентраций диклофенака в крови, что особенно важно у пациентов, принимающих диуретики (в монотерапии или в комбинации с другими препаратами), у пожилых больных и у пациентов со сниженным индексом массы тела.

? Частые гости ревматолога – пожилые пациенты, у которых патология суставов и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) идут «рука об руку». Какую стратегию следует выбрать при назначении НПВП пациентам, принимающим ацетилсалициловую кислоту (АСК) в качестве базисной терапии сердечно-сосудистой патологии? Можно ли сочетать данный препарат с НПВП или необходимо временно прекратить его прием?

– В Украине ССЗ страдают 57,9% населения. Большинство из них в соответствии с рекомендациями Ассоциации кардиологов Украины и международными согласительными документами с целью профилактики тромбоэмболических осложнений принимают АСК. В то же время у лиц старшего возраста часто регистрируется сопутствующая патология, в частности заболевания опорно-двигательного аппарата, сопровождающиеся острым болевым синдромом и воспалительными явлениями и требующие назначения НПВП. В таких ситуациях медлить с назначением НПВП нельзя, т. к. доказано, что стресс, обусловленный болью, может усугубить течение ССЗ и даже привести к развитию ИМ, инсульта и других осложнений.

Поскольку неселективные НПВП, в том числе АСК, ингибируют одни и те же рецепторы тромбоцитов, при сочетанном применении АСК с представителями данного класса для предупреждения конкурентной блокады рецептора тромбоцита необходимо придерживаться ряда правил: во-первых, принимать АСК на 2-3 ч раньше другого НПВП; во-вторых, отдавать предпочтение препаратам с коротким периодом полувыведения.

С целью минимизации риска развития НПВП-гастропатий при одновременном назначении нескольких НПВП руководствуются рекомендациями экспертов ACCF/ACG/ANA (2008), которые указывают на необходимость профилактической защиты ЖКТ с помощью ИПП. Показанием для назначения ИПП на фоне антиагрегационной терапии является сочетанный прием профилактических доз АСК и любого НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Что касается влияния на сердечно-сосудистую систему, есть данные, что потенциальными преимуществами относительно безопасности характеризуется диклофенак: результаты ряда исследований свидетельствуют,

что он ингибирует агрегацию тромбоцитов в сравнении с плацебо, тогда как, например, мелоксикам и рофекоксиб не обладают подобным эффектом. Кроме того, диклофенак может выступать в качестве конкурентного антагониста тромбоксан-простаноидных рецепторов.

Результаты проспективного исследования, проведенного Американской ассоциацией сердца в 2001-2004 гг., показали, что совместное применение диклофенака натрия и АСК в кардиопротекторных дозах не представляет максимальной опасности в отношении возникновения кровотечения из верхних отделов ЖКТ в сравнении с другими традиционными НПВП. Это может служить аргументом в пользу применения диклофенака (Наклофена Дуо) у данной категории пациентов. Следует избегать использования у больных, получающих АСК, ибупрофена, индометацина, напроксена, а также назначения НПВП с длительным периодом полувыведения.

Еще раз подчеркнем: отменять АСК, назначенную с кардиопротекторной целью, не следует, т. к. внезапное прекращение терапии может вызвать развитие так называемого синдрома рикошета (резкое увеличение агрегационных свойств тромбоцитов). Именно отмена АСК является причиной около 10% всех острых сердечно-сосудистых осложнений.

? Есть мнение, что назначение НПВП снижает эффективность гипотензивных препаратов. Так ли это?

– В ряде случаев НПВП провоцируют возникновение кардиоваскулярных нарушений (увеличивают риск развития атеротромботических осложнений, усугубляют недостаточность кровообращения, способны повышать уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, могут ослаблять действие гипотензивных препаратов).

Применение НПВП также может обусловить развитие систолической артериальной гипертензии. Этот дозозависимый эффект доказан для рофекоксиба и эторикоксиба.

Использование средств данного класса в течение длительного времени ассоциировано с повышением риска ИМ, инсульта у лиц с заболеваниями сердца или КВ факторами риска, имеющихся в анамнезе указанные нарушения. Дестабилизация артериальной гипертензии – важное звено в патогенезе кардиоваскулярных катастроф. Это осложнение в большей степени связано с блокадой ЦОГ-2 (а не ЦОГ-1, как думали раньше), которая образуется в клетках почек в условиях повышенного артериального давления. В этой ситуации простагландины, синтезирующиеся благодаря активности ЦОГ-2, играют роль важного фактора контроля артериальной гипертензии.

Диклофенак (Наклофен Дуо) не снижает эффективность гипотензивных средств, поэтому может применяться у пациентов, получающих антигипертензивную терапию.

Взгляд гастроэнтеролога



Современные подходы к решению проблемы гастропротекции рассмотрел секретарь ОО «Украинская гастроэнтерологическая ассоциация», ведущий научный сотрудник Приднепровского научного центра МОН Украины и НАН Украины, кандидат медицинских наук Максим Юрьевич Зак.

? Является ли необходимостью «прикрытие» приема НПВП назначением ИПП у пациентов, анамнез которых не отягощен в отношении язвенных поражений?

– В соответствии с современными отечественными и международными рекомендациями ИПП при приеме НПВП назначаются в следующих случаях: если пациент старше 65 лет; при наличии язвенной болезни в анамнезе; при применении НПВП в высоких дозах или сочетанном использовании двух НПВП (включая низкие дозы аспирина); на фоне сопутствующей терапии антикоагулянтами или глюкокортикоидами; на фоне коморбидной патологии (ишемической болезни сердца – ИБС, сердечной недостаточности, сахарном диабете). Необходимость гастропротекторной терапии у перечисленных категорий пациентов связана с высоким риском развития у них нарушений со стороны ЖКТ.

Предпосылки к GI осложнениям создают длительный прием НПВП, эпизоды диспепсии на фоне приема НПВП в прошлом; тяжелое течение ревматоидного артрита с ограничением подвижности; курение. У таких

больных решение об использовании ИПП с целью гастропротекции врач принимает индивидуально.

? Насколько высок риск взаимодействия ИПП с лекарственными препаратами, используемыми по поводу сопутствующих заболеваний? Нужно ли «разводить» их прием во времени?

– После всасывания из просвета кишечника лекарственные средства с током крови попадают в печень, где метаболизируются системой цитохрома P450. При коморбидной патологии пациенты вынуждены одновременно принимать несколько препаратов. Это обуславливает риск развития нежелательных лекарственных взаимодействий. Низкий аффинитет к метаболизирующему изоферменту цитохрома P450 характерен для пантопразола. Указанное обстоятельство свидетельствует о целесообразности использования в качестве гастропротекторной терапии у коморбидных пациентов именно пантопразола (Нольпазы).

Данное положение подтверждает недавнее исследование, проведенное у пациентов с ИБС, перенесших коронарное стентирование или шунтирование. Все пациенты получали антиагрегационную терапию АСК + клопидогрель. С целью гастропротекции больным назначали омепразол либо пантопразол. При анализе эффективности антиагрегационной терапии было установлено, что при приеме омепразола показатель был в 1,5 раза выше, чем при использовании пантопразола (т. е. омепразол снижал эффект АСК и клопидогреля). Антиагрегационный профиль у больных на фоне терапии пантопразолом не отличался от такового у пациентов, не использующих ИПП.

Бытует мнение, что при назначении нескольких лекарственных средств с целью минимизации нежелательного взаимодействия их необходимо принимать в разное время. Такая точка зрения не совсем корректна. Режим приема препаратов устанавливается на основании их механизма действия и в зависимости от этиопатогенеза заболевания, по поводу которого назначается препарат. Назначая пациенту 1-, 2- или 3-кратный прием препарата, клиницист стремится обеспечить необходимую концентрацию действующего вещества в плазме на протяжении суток. Именно этим обстоятельством необходимо руководствоваться, выбирая режим использования лекарств.

? Назначение ИПП при коротком курсе и длительном применении НПВП: какова современная стратегия?

– Прежде чем назначить длительный прием НПВП, необходимо определить предположительную вероятность возникновения у пациента GI осложнений. Если риск развития НПВП-гастропатии и желудочно-кишечных кровотечений достаточно высок, ИПП и НПВП используют параллельно.

У пациентов с эрозивно-язвенными поражениями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки суточная доза пантопразола составляет 80 мг (до 160 мг в тяжелых случаях), тогда как с целью профилактики гастропатии целесообразно применение 20 мг пантопразола (Нольпазы).

Если пациент относится к группе риска, пантопразол (Нольпазу) в профилактической дозе (20 мг) необходимо назначать даже при коротком курсе НПВП. Следует отметить, что применение любых НПВП требует защиты ЖКТ. Так, несмотря на то что ингибиторы ЦОГ-2 считаются более безопасными по сравнению с неселективными НПВП, их применение приводит к снижению факторов защиты слизистой оболочки желудка, что обосновывает целесообразность назначения пантопразола (Нольпазы).

? Отличаются ли подходы к протекторной терапии ИПП при назначении высоких доз НПВП?

– Если у пациента выявлено сочетание 2 и более факторов GI риска (пожилой возраст, сахарный диабет, ИБС, необходимость принимать высокие дозы НПВП), превентивная доза пантопразола (Нольпазы) составляет 40 мг.

В целом профилактические мероприятия, направленные на снижение риска GI и КВ осложнений терапии НПВП, сводятся к активности на «двух фронтах»: к выбору НПВП, оптимально сочетающего в себе высокую эффективность и хорошую переносимость (например, Наклофена Дуо – диклофенак в уникальной лекарственной форме производства компании KRKA), и назначению ИПП в качестве лекарственного «прикрытия» (Нольпазы, KRKA) с обязательным соблюдением принципов рациональной терапии.

Подготовила Ольга Радучич