

Выбор и назначение препарата из группы НПВП сродни стоянию на краю Ниагарского водопада.

Миодраг Крстич, гастроэнтеролог

Вопросы безопасности в лечении острой и хронической боли

В настоящее время для лечения острой и хронической боли применяют лекарственные средства различных групп, в частности парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды, антидепрессанты, антиконвульсанты, стероиды и др. Обратной стороне обезболивающей терапии – ее побочным эффектам – был посвящен доклад руководителя Клиники гастроэнтерологии и гепатологии при Институте заболеваний пищеварительного тракта (г. Белград, Сербия), президента гастроэнтерологической секции Сербской медицинской ассоциации, профессора Миодрага Крстича, прозвучавший на практическом семинаре по ревматологии в рамках VII Международного симпозиума по лечению боли (26-28 ноября 2009 года, г. Прага, Чехия).



– Парацетамол, относящийся к простым анальгетикам, традиционно считался самым безопасным препаратом для купирования острой и хронической боли.

Однако накопленные сегодня доказательства и множество сообщений о гастроинтестинальных и нефрологических побочных эффектах парацетамола позволяют говорить о «безопасном» парацетамоле как об одном из медицинских мифов.

Использование парацетамола в первый год жизни и в раннем детском возрасте ассоциируется с повышенным риском развития бронхиальной астмы, риноконъюнктивита и экземы в 6-7-летнем возрасте.

В развитых странах Запада передозировка парацетамола продолжает занимать 1-е место среди причин фульминантной печеночной недостаточности и составляет 50% в их структуре. Это осложнение характеризуется высокой летальностью (11%) и в 15% случаев требует пересадки печени. Каждый год в США отравление парацетамолом является причиной более 100 тыс. вызовов на номер 911, более 56 тыс. посещений отделений скорой помощи, 2600 госпитализаций и 500 летальных исходов. В Великобритании ежегодно выполняется 20-40 трансплантаций печени вследствие парацетамол-индуцированной гепатотоксичности.

На сегодня установлены факторы риска развития осложнений при лечении парацетамолом. Это прием препарата в дозах >12 г/сут или >150 мг/кг/сут; хроническое употребление алкоголя; нарушения питания, голодание; сопутствующий прием лекарственных средств, индуцирующих печеночные ферменты; множественная передозировка, которая гораздо опаснее однократной. В целом следует отметить, что очень высокая частота отравлений парацетамолом связана прежде всего с повсеместным использованием и широкой доступностью этого препарата, несмотря на то что

многие знакомы с его побочными эффектами.

Еще в 1989 г. О'Грейди и соавт. был выявлен ряд признаков жизнеугрожающей гепатотоксичности парацетамола, при наличии которых следует рассматривать возможность пересадки печени (т. н. критерии О'Грейди). К ним относятся протромбиновое время >100 с, рН крови <7,3, креатинин плазмы >300 мкмоль/л, лактат артериальной крови >3,5 ммоль/л через 4 ч или >3,0 ммоль/л через 12 ч после отравления и печеночная энцефалопатия III-IV степени.

Эффекты со стороны верхних, средних и нижних отделов ЖКТ, отдельно выделяя гепатотоксичность. Механизмы повреждения ЖКТ являются сложными и многофакторными. Тем не менее в качестве главного причинного фактора рассматривается подавление синтеза простагландинов, в то время как прямые токсические эффекты НПВП на слизистые оболочки имеют значение только в самом начале лечения этими препаратами. Определенную роль играют также повышение адгезии нейтрофилов к сосудистой стенке и снижение

эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ варьирует от 0,15 до 0,45%, что, учитывая миллионы ежедневно принимаемых доз НПВП, означает тысячи унесенных жизней.

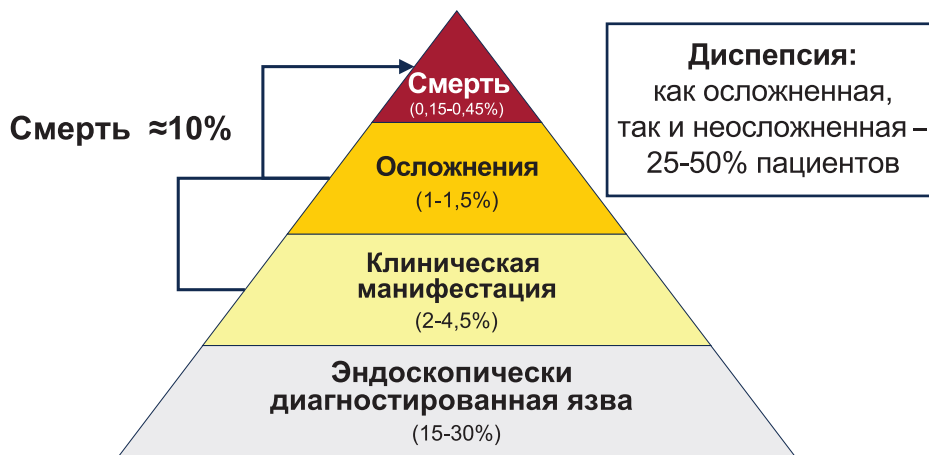
В проспективном исследовании Nahon и соавт. (2008) изучали этиологию кровотечений из верхних отделов ЖКТ. В исследование включили более 3 тыс. пациентов, 31,8% из которых были старше 74 лет. В результате было установлено, что в 65% случаев кровотечения вызваны лекарственной терапией, в том числе ацетилсалициловой кислотой (АСК) – в 29%, другими НПВП – в 10,2%, антагонистами витамина К – в 22% случаев. При этом только 16% пациентов, принимающих эти препараты, с целью гастропротекции получали ингибиторы протонной помпы (ИПП).

НПВП-индуцированные кровотечения имеют характерные особенности. Как правило, они безболезненны и быстро развиваются, что обуславливает позднее установление диагноза, которое может быть фатальным (Seager et al., 2001). При эндоскопии часто обнаруживаются множественные поражения пищевода, желудка, двенадцатиперстной, тощей и прямой кишки. Следует помнить, что кровотечения могут возникать независимо от пути введения препарата и его дозировки, причем даже на фоне минимальных эндоскопических изменений (Wolfe et al., 1999).

Факторы риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ были идентифицированы 15 лет назад Silverstein и соавт.; это язвенный анамнез, кровотечение из ЖКТ в анамнезе, возраст старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний, лечение АСК или антикоагулянтами и инфекция *Helicobacter pylori*. При отсутствии всех факторов риска вероятность кровотечения составляет 0,8%, при наличии одного фактора – 2,0%, двух – 8,6%, трех факторов – 18%.

Профилактика гастроинтестинальных осложнений НПВП-терапии осуществляется с помощью нескольких стратегий, прежде всего путем назначения селективных (мелоксикам – Мовалис®) или специфических (целекоксиб) ингибиторов ЦОГ-2. Кроме того, возможно назначение комбинаций «неселективный НПВП + ИПП» и «ингибитор ЦОГ-2 + ИПП» (Targovnik et al., 2008). Блокаторы H₂-рецепторов гистамина в сочетании с НПВП использовать не следует, что связано с негативными результатами исследования ASTRONAUT с ранитидином (Yeomans et al., 1998). В редких случаях вместо ИПП может применяться мизопростол, однако он ассоциируется с высокой

Иерархия риска побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ при лечении НПВП



Digestive Disease Week, San Diego, CA, USA, 2008

7th International Symposium on Pain Management: From Conservative to Interventional Strategies

Рис.

На сегодняшний день побочные эффекты НПВП являются ятрогенной проблемой № 1 в медицине. Ежегодно в мире регистрируется более 100 тыс. смертельных исходов вследствие приема НПВП, в Великобритании – более 1 тыс. (Hawkey et al., 2004, 2007). Препараты этой группы влияют не только на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), но и на сердечно-сосудистую систему, почки, кожу, костный мозг, дыхательную и центральную нервную систему (Brooks et al., 2004).

Гастроинтестинальные побочные эффекты НПВП разделяют на побочные

кровоснабжения слизистой ЖКТ (Bjarnason et al., 2003).

Побочные эффекты со стороны верхних отделов ЖКТ при НПВП-терапии наблюдаются очень часто – от 25 до 50% пациентов предъявляют жалобы на диспепсию, у 15-30% больных эндоскопически диагностируют язвенные дефекты. Неосложненные клинические проявления развиваются у 2-4,5% пациентов, еще у 1-1,5% – серьезные осложнения, которые примерно в 10% случаев заканчиваются летальным исходом (рис.). В целом смертность при развитии побочных

частотой гастроинтестинальных побочных эффектов (диарея).

Несмотря на доступность и простоту профилактики НПВП-индуцированных гастропатий, в реальной клинической практике ей уделяется неоправданно мало внимания. Например, в США 52% врачей не используют ни одну из стратегий и 55% не выписывают ИПП, даже если лечение этим препаратом будет бесплатным для пациента. В то же время сами больные в 42% случаев отказываются от гастропротекции по различным причинам. Такая ситуация указывает на низкую информированность врачей и пациентов о побочных эффектах НПВП и возможностях их профилактики.

Приверженность пациентов к гастропротекции является очень важной, что было убедительно показано в исследовании van Soest и соавт. (2007). Полученные в нем результаты позволили сделать такие выводы:

- у пациентов, принимающих НПВП, с каждым снижением приверженности к гастропротекции на 10% риск НПВП-индуцированных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ увеличивается на 16%;
- у больных с повышенным риском НПВП-индуцированных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ стратегии гастропротекции стали применять чаще, но все равно менее чем в 50% случаев;
- отсутствие приверженности к лечению гастропротекторами пациентов с высоким риском, получающих НПВП, ассоциируется с четырехкратным увеличением риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ;
- одна треть больных, получающих с целью гастропротекции H₂-блокаторы или ИПП, частично или вовсе не привержены к лечению.

В настоящее время больше внимания стали уделять НПВП-индуцированной энтеропатии, которая развивается значительно чаще, чем гастропатия (Adebayo et al., 2006; Hawkey et al., 2006). Длительный прием некоторых НПВП может приводить к кровотечению и полной обструкции кишечника (Kelly et al., 2005). Клинические признаки энтеропатии, связанной с лечением НПВП, включают мелену, анемию, гипоальбуминемию и диарею, однако заболевание может протекать и бессимптомно. Во время эндоскопического исследования определяются мембраноподобные образования, стенозы, язвы и эрозии, петехии, неспецифический отек слизистой, причем чаще всего поражается подвздошная кишка (Chutkan et al., 2004).

В профилактике НПВП-индуцированной энтеропатии преимущество принадлежит селективным ингибиторам ЦОГ-2, таким как мелоксикам (Мовалис®), которые по сравнению с традиционными НПВП значительно менее токсичны для кишечника (Hawkey et al., 2006) и позволяют на 50% снизить риск развития тяжелых осложнений со стороны средних отделов ЖКТ (Lanas et al., 2006).

Не менее значимой и распространенной является НПВП-индуцированная колонопатия. У пациентов с остеоартрозом и ревматоидным

артритом это осложнение является причиной соответственно 32 и 13% всех госпитализаций по поводу гастроэнтерологической патологии (Laine et al., 2003).

В исследовании Smale и соавт. (2001) наблюдали 8076 пациентов с ревматоидным артритом и тяжелыми осложнениями со стороны нижних отделов ЖКТ, такими как кровотечение, изъязвление, перфорация, обструкция и дивертикулез. Частота развития этих осложнений при лечении специфическим ингибитором ЦОГ-2 рофекоксибом составила 0,41 на 100 пациентов в год, при лечении неселективным НПВП напроксеном – 0,89 на 100 пациентов в год. При этом около 40% всех гастроинтестинальных неблагоприятных событий произошли в нижних отделах ЖКТ.

Морфологическим особенностям НПВП-индуцированной колонопатии было посвящено небольшое исследование Pusrok и соавт. (2000) с участием 11 пациентов. Клинически это состояние проявлялось диареей (у части пациентов – с примесью крови) и диффузной болью в животе. По данным эндоскопии плоские язвы были обнаружены у 3 больных, мембраноподобные структуры – у 4, неспецифические эрозии – у 3; у 1 пациента эндоскопическая картина была нормальной. Гистологическое исследование биопсийного материала показало, что НПВП-индуцированная колонопатия может протекать в виде ишемического или коллагенозного колита.

В последние годы повысилась обеспокоенность сердечно-сосудистым риском, ассоциированным с приемом НПВП. Всему миру известна история специфического ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба. В мае 1999 г. рофекоксиб получил одобрение FDA как эффективный и безопасный препарат для лечения остеоартроза, острой боли и дисменореи. С тех пор лечение этим препаратом получили более 80 млн людей во всем мире. Однако в сентябре 2004 г. компания-производитель добровольно изъяла рофекоксиб с фармацевтического рынка вследствие повышенного риска инфаркта миокарда и инсульта, ассоциированного с длительным приемом высоких доз препарата. Беспрецедентность этого случая состоит в том, что рофекоксиб стал одним из наиболее широко используемых лекарственных средств, отозванных производителем: за год до изъятия объем его продаж только в США составлял 2,5 млрд долларов.

Получение доказательства того, что рофекоксиб повышает риск инфаркта миокарда, стало поводом для тщательной оценки сердечно-сосудистой безопасности других представителей группы НПВП. В 2006 г. McGettigan и соавт. провели масштабный метаанализ, охвативший 23 исследования с НПВП. В 17 исследованиях 86 193 случая сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда и внезапной сердечно-сосудистой смерти) сопоставляли с 528 тыс. контрольных пациентов; 6 когортных исследований включили в общей сложности 75 520 больных, получавших специфические ингибиторы ЦОГ-2, 375 619 пациентов, которые принимали традиционные НПВП, и 594 720 лиц,

не подвергавшихся воздействию НПВП. В результате были сделаны следующие важные выводы:

- метаанализ подтвердил данные рандомизированных исследований, в которых лечение рофекоксибом ассоциировалось с повышенным риском сердечно-сосудистых событий;
- цефекоксиб в стандартных дозах является относительно безопасным;
- несмотря на прозвучавшие ранее заявления, напроксен не обладает протективным эффектом;
- серьезного изучения требует вопрос безопасности диклофенака, лечение которым характеризовалось почти такой же тесной связью с повышенным риском сердечно-сосудистых событий ($p=0,006$), как и рофекоксибом ($p=0,003$).

Несмотря на относительную безопасность напроксена для сердечно-сосудистой системы, не следует забывать о высокой токсичности этого препарата для ЖКТ: при назначении даже низких доз напроксена (500 мг/сут) риск развития осложнений со стороны пищеварительного тракта увеличивается в 2,5 раза.

Несколько слов необходимо сказать о препаратах других групп, часто применяющихся для лечения боли.

К наиболее частым побочным эффектам опиоидов относятся не проходящий со временем запор, тошнота, рвота, чрезмерный седативный эффект, развитие привыкания и зависимости.

Трициклические антидепрессанты вызывают сухость во рту, трудности с опорожнением кишечника и мочевого пузыря (у 60% пациентов), декомпенсированную глаукому, седацию и повышенную сонливость, а также могут индуцировать жизнеугрожающие аритмии (Verdu et al., 2008).

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина характеризуются такими неприятными побочными эффектами, как тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея, повышенная потливость. Кроме того, на фоне лечения этими средствами может развиваться потенциально фатальный серотониновый синдром. Препараты этой группы проявляют значительные межлекарственные взаимодействия, что связано с их экстенсивным метаболизмом в печени (Verdu et al., 2008).

В заключение хотелось бы отметить, что единственным путем к снижению частоты ятрогенных осложнений у пациентов с острой и хронической болью является индивидуализация лечения с тщательной оценкой всех возможных рисков. Лекарственная терапия должна назначаться в минимальных эффективных дозах и на протяжении как можно более короткого времени. Наконец, предпочтение следует отдавать препаратам, эффективность и безопасность которых показаны в контролируемых исследованиях и проверены годами применения в реальной клинической практике.

Подготовил Алексей Гладкий





КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ



**ШВИДКО
ВПЕВНЕНО
НАДІЙНО**




Представництво Берінгер Інґельхайм Фарма ГмбХ в Україні: 01054, Київ, вул. Тургенівська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05
Регістраційні посвідчення UA/2683/01/01, UA/2683/02/01, UA/2683/03/01, UA/2683/02/02