

Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения артритов на амбулаторном этапе

И.М. Марусенко

Адрес для переписки: Ирина Михайловна Марусенко, imarusenko@yandex.ru

В статье обсуждаются подходы к рациональному выбору нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в амбулаторной практике. Изложены современные подходы по прогнозированию НПВП-гастропатии, а также ориентиры по оценке факторов риска данного осложнения для практикующего врача. Особое внимание уделено нимесулиду как наиболее часто назначаемому в российской практике. Представлены данные собственного анализа по выбору НПВП для лечения пациентов с артритами в поликлиниках.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП-гастропатия, циклооксигеназа-2, нимесулид, факторы риска НПВП-гастропатии

НПВП как наиболее часто назначаемые средства

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – класс лекарственных средств,

применяемых практически во всех разделах медицины. НПВП характеризуются уникальным сочетанием противовоспалительных, анальгетических, жаропони-

жающих и антитромботических свойств.

По анальгетической активности современные НПВП существенно превосходят простые анальгетики (ацетаминофен), а некоторые НПВП при парентеральном введении (кетопрофен, декскетопрофен) сопоставимы даже с центральными анальгетиками (трамаadolом) и опиоидами. В настоящее время с увеличением числа пациентов с хроническим болевым синдромом потребность в назначении НПВП в клинической практике неуклонно возрастает.

Высокая эффективность НПВП не только хорошо известна из клинического опыта врачей и пациентов, но и подтверждена в многочисленных контролируемых исследованиях, соответствующих стандартам доказательной меди-



цины. По данным опроса среди врачей общей практики, ревматологов и пациентов в нескольких странах Западной Европы, НПВП назначают более 80% врачей. По некоторым оценкам, каждый год в мире выписывается более 60 млн рецептов только на «неаспиринные» НПВП. Однако реальное число пациентов, принимающих эти препараты, значительно выше за счет безрецептурных лекарственных форм. В целом каждый третий житель планеты использует НПВП, причем у лиц пожилого возраста с серьезными сопутствующими заболеваниями потребность в НПВП возрастает [1–5].

НПВП: применение с позиций доказательной медицины

Практикующий врач должен адекватно подбирать НПВП в конкретной ситуации (купирование острого и хронического болевого синдрома, подавление воспаления и лихорадки, лечение артритов и других заболеваний). Рациональный выбор НПВП предполагает учет основных свойств препарата – преобладание анальгетической или противовоспалительной активности, а также возможное негативное воздействие (риск развития НПВП-гастропатии и декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний). НПВП высокоэффективны и хорошо переносятся только в том случае, когда их применяют правильно. Использование НПВП без учета их фармакологических свойств и индивидуальных особенностей пациента может не только оказаться неэффективным, но и привести к развитию опасных, угрожающих жизни осложнений. Риск появления осложнений у лиц, регулярно принимающих НПВП, возрастает по сравнению с популяцией более чем в четыре раза и составляет примерно 0,5–1 эпизод на 100 пациентов в год. Наиболее уязвимой категорией пациентов являются лица пожилого и старческого возраста, которые страдают разнообразными сопутствующими заболеваниями и вынуждены принимать боль-

шое количество лекарственных средств, увеличивающих риск развития побочных эффектов НПВП [1, 2, 6–10].

Даже кратковременный прием НПВП в низких дозах способен привести к развитию побочных реакций, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Поэтому любой врач при назначении НПВП должен правильно оценивать риск возникновения НПВП-гастропатии – прогнозируемой и предотвращаемой патологии.

Подавляющее большинство угрожающих жизни осложнений со стороны ЖКТ возникает у лиц, имеющих факторы риска. Своевременный учет таких факторов и применение адекватных мер профилактики позволяют свести вероятность развития НПВП-гастропатии к минимуму. К сожалению, в нашей стране большинство врачей основным фактором риска считают наличие язвенного анамнеза, вследствие чего роль других не менее значимых факторов риска недооценивается [1, 6, 11, 12].

В 2001 г. были опубликованы итоги согласительного совещания экспертов на острове Сардиния (Италия), посвященного применению НПВП с позиций доказательной медицины. Положения этого совещания позволяют четко планировать профилактические меры при приеме НПВП [13, 14].

Сардинская согласительная конференция утвердила два положения, обладающие максимальной степенью достоверности:

- всем больным, у которых ранее подтверждена осложненная пептическая язва, при приеме НПВП необходимо назначать профилактическое лечение;
- всем больным с двумя факторами риска, иными, чем пептическая язва в анамнезе, в случае если они принимают неселективные НПВП, необходимо назначать профилактическое лечение.

Профилактическое лечение может быть целесообразно и при наличии одного фактора риска.

Практикующий врач должен адекватно подбирать НПВП в конкретной ситуации (купирование острого и хронического болевого синдрома, подавление воспаления и лихорадки, лечение артритов и других заболеваний). Рациональный выбор НПВП предполагает учет основных свойств препарата – преобладание анальгетической или противовоспалительной активности, а также возможное негативное воздействие (риск развития НПВП-гастропатии и декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний)

В качестве факторов риска развития НПВП-гастропатии эксперты назвали:

- язвенную болезнь и ее осложнения в анамнезе;
- возраст старше 60 лет;
- высокие дозы НПВП;
- одновременный прием антикоагулянтов;
- одновременный прием глюкокортикостероидов;
- выбранный НПВП;
- сердечно-сосудистые заболевания.

Одновременное применение НПВП и аспирина в качестве дезагреганта обычно имеет место у пациентов старше 60 лет, которые в силу возраста сразу попадают в группу риска. Высокая частота развития НПВП-гастропатии и желудочно-кишечных кровотечений у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми лицами, как правило, объясняется возрастным уменьшением эндогенного синтеза простагландинов. Доказано, что в пожилом возрасте непосредственно страдают защитные механизмы слизистой оболочки: снижаются кровоток, синтез муцина и секреция бикарбонатов [6, 8, 11, 12, 15].

Пациентам из группы высокого риска лучше избегать приема НПВП. Если же противовоспалительная терапия необходима, ее следует назначать с максимальной осторожностью и выбирать НПВП с преимущественным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) или селективные НПВП с одновременной профилактикой НПВП-гастропатии. Пациентам, которые могут быть отнесены к группе умеренного риска, можно рекомендовать НПВП с преимущественным ингибированием ЦОГ-2 или селективные ингибиторы ЦОГ-2, при необходимости неселективные НПВП вместе с профилактикой. Лицам без факторов риска мероприятия по профилактике НПВП-гастропатии обычно не требуются, в том числе при назначении неселективных НПВП [1, 11, 12].

Основными препаратами для профилактики и лечения НПВП-гастропатий признаны ингибиторы протонной помпы (ИПП). В ходе многочисленных рандомизированных исследований доказано: ИПП высокоэффективны в стандартной дозе и в отличие от мизопростола редко вызывают побочные эффекты. В исследовании «случай – контроль» было проанализировано более 8 тыс. историй болезни для оценки снижения частоты кровотечений из верхних отделов ЖКТ, подтвержденных при эндоскопии, на фоне терапии НПВП, ацетилсалициловой кислотой, антиагрегантами и антикоагулянтами. Для предупреждения побочных эффектов пациентам назначали ИПП, H₂-гистаминоблокаторы, антациды. ИПП оказались лучшими препаратами для профилактики кровотечений: относительный риск в группе принимавших неселективные НПВП составил 0,13, в группе низких доз аспирина – 0,32, в группе клопидогрела – 0,19 [2, 3, 11, 12].

Нимесулид – НПВП с преимущественным ингибированием ЦОГ-2

Представитель НПВП с преимущественным ингибированием

ЦОГ-2 – нимесулид впервые появился на фармацевтическом рынке Италии в 1985 г. В этой стране он до сих пор остается самым популярным рецептурным НПВП. В России нимесулид также считается одним из наиболее популярных НПВП: в 2007 г. было продано более 13 млн упаковок. Нимесулид – один из первых НПВП, продемонстрировавших более высокую избирательность в отношении ЦОГ-2. В многочисленных исследованиях *in vitro* и *ex vivo* показано, что нимесулид примерно в 5–20 раз более селек-

тивен по отношению к ЦОГ-1, чем ЦОГ-1. Нимесулид представляет 4-нитро-2-феноксиметан-сульфонанилид. При приеме внутрь препарат очень быстро и практически полностью абсорбируется независимо от приема пищи, связывается с альбумином на 99%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,22–2,75 часа при приеме 100 мг. Обладая слабыми кислотными свойствами, молекула нимесулида в отличие от других молекул НПВП, являющихся сильными кислотами, обладает низким потенциалом для контактного повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Однако это свойство позволяет препарату легко проникать и накапливаться в очагах воспаления в более высокой концентрации, чем в плазме крови.

Выведение нимесулида происходит как с мочой, так и с калом. Среди присутствующих на российском рынке НПВП с преимущественным ингибированием ЦОГ-2 нимесулид обладает наименьшим периодом полувыведения – 1,8–4,7 часа [1, 2, 5, 16–18]. Нимесулид хорошо переносится больными и редко вызывает серьезные побочные эффекты, требующие отмены препарата. По результатам ряда исследований, частота побочных эффектов на фоне приема нимесулида досто-

Обладая слабыми кислотными свойствами, молекула нимесулида в отличие от других молекул нестероидных противовоспалительных препаратов, являющихся сильными кислотами, обладает низким потенциалом для контактного повреждения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем это свойство позволяет препарату легко проникать и накапливаться в очагах воспаления в более высокой концентрации, чем в плазме крови

тивно ингибирует ЦОГ-2, чем ЦОГ-1.

Нимесулид представляет 4-нитро-2-феноксиметан-сульфонанилид. При приеме внутрь препарат очень быстро и практически полностью абсорбируется независимо от приема пищи, связывается с альбумином на 99%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,22–2,75 часа при приеме 100 мг. Обладая слабыми кислотными свойствами, молекула нимесулида в отличие от других молекул НПВП, являющихся сильными кислотами, обладает низким потенциалом для контактного повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Однако это свойство позволяет препарату легко проникать и накапливаться в очагах воспаления в более высокой концентрации, чем в плаз-

верно не отличается от плацебо или ниже, чем на фоне приема других НПВП. Например, относительный риск развития желудочно-кишечного кровотечения в популяционном исследовании по типу «случай – контроль» для нимесулида составил 3,2, тогда как для диклофенака – 3,7, мелоксикама – 5,7, рофекоксиба – 7,2. Недостаточно изученным остается вопрос о риске сердечно-сосудистых событий на фоне приема нимесулида. Вероятно, он не выше, чем при использовании других НПВП. В единственном популяционном исследовании относительный риск развития инфаркта миокарда при приеме нимесулида не превышал суммарного показателя для всех НПВП, однако это значение было несколько выше по сравнению с диклофенаком, мелоксикамом и целекоксибом.



И наконец, открытым остается вопрос о клинической значимости возможной гепатотоксичности нимесулида. Гепатотоксические реакции при использовании НПВП – достаточно редкая патология (примерно один эпизод на 10 тыс. больных). Их значимость несопоставима с частотой опасных осложнений со стороны ЖКТ. Министерство здравоохранения Ирландии 15 мая 2007 г. издало распоряжение, запрещающее использование препаратов, содержащих нимесулид, на территории страны. Официальным обоснованием стали данные о гепатотоксичности нимесулида. Данный вопрос был рассмотрен ЕМЕА (European Medicines Agency – Агентство по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской фармакопее). Согласно заключению ЕМЕА в настоящее время нет достаточных оснований для прекращения использования нимесулида. Тем не менее было решено ограничить применение препарата в странах Европы курсом не более 15 дней в дозе, не превышающей 200 мг/сут.

Необходимо отметить, что этот вопрос поднимается не в первый раз. В 2003 г. медицинские контролируемые органы ряда европейских стран, первой из которых была Финляндия, заявили о приостановке продаж нимесулида вследствие появившихся сообщений о серьезных нежелательных эффектах со стороны печени. Однако впоследствии ЕМЕА, тщательно рассмотрев вопрос о профиле безопасности нимесулида, пришло к выводу, что гепатотоксичность этого препарата не выше, чем других НПВП, и определило возможность продолжения его использования в странах Евросоюза. В России за все время применения нимесулида не было описано ни одного серьезного осложнения со стороны печени.

На популяционном уровне печальное первенство среди лекарственных средств, повышающих риск развития тяжелых осложнений со стороны печени, прежде всего по

числу летальных исходов, принадлежит парацетамолу. В ходе исследования, проведенного в нескольких медицинских центрах США, было показано, что из 662 эпизодов острой печеночной недостаточности, наблюдавшихся за период с 1998 по 2003 г., 275 (42%) были связаны с приемом парацетамола. 74 (27%) больных умерли от данного осложнения, а 23 (8%) перенесли пересадку печени [1, 3–5, 12, 16].

НПВП в терапии пациентов с суставной патологией

В настоящее время Министерство здравоохранения РФ рекомендует для лечения ревматоидного артрита и серонегативных спондилоартритов ацеклофенак, диклофенак, мелоксикам, кетопрофен, целекоксиб и нимесулид. Нами проведен анализ выбора НПВП на амбулаторном этапе среди 52 больных, поступивших в ревматологическое отделение ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова». Для анализа были отобраны пациенты, получавшие НПВП не менее трех месяцев, – 34 (65%) женщины и 18 (35%) мужчин (средний возраст 54 года). У исследуемых пациентов ревматологическая патология была представлена следующими заболеваниями: ревматоидный артрит – 24 (46%) больных, остеоартроз – 12 (23%), анкилозирующий спондилоартрит – 11 (21%), подагра – 4 (5%), псориатический артрит – 3 (4%).

На этапе предшествующего амбулаторного лечения для купирования симптомов артрита врачом поликлиники были выбраны нимесулид у 21 (40%) больного, диклофенак (в основном отечественного производства, включая ретардные формы) – у 19 (36,5%), кеторолак – у 7 (13,5%), индометацин – у 2 (3,8%), целекоксиб – у 1 (1,9%), ибупрофен – у 1 (1,9%). Соответственно лидирующие позиции заняли нимесулид и диклофенак.

Факторы риска НПВП-гастропатии, выявленные у 31 (59,6%) пациента: возраст старше

65 лет – 7 больных, прием аспирина в качестве антиагреганта – 12, сочетанный прием НПВП – 4, прием НПВП в высоких дозах – 5, неосложненная язвенная болезнь в анамнезе – 9 больных. Следует отметить, что на амбулаторном этапе у большинства больных с наличием факторов риска проводилась профилактика НПВП-гастропатии с использованием ИПП омепразола у 15 (48,4%) пациентов. Из-за наличия фактора риска НПВП-гастропатии врач поликлиники выбрал избирательные в отношении ЦОГ-2 НПВП для 13 (42%) больных. Препаратом выбора был только нимесулид. При длительном приеме НПВП симптомы диспепсии отмечались у 15 (29%) больных.

В условиях ревматологического отделения всем исследуемым пациентам выполнялась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): в 100% случаев описана картина хронического гастрита, у каждого третьего больного в фазе обострения. Классическая эндоскопическая картина НПВП-гастропатии выявлена только у 3 пациентов. Кроме того, у всех больных, получавших кеторолак, при ФГДС выявлено

NB

Нимесил®: показания к применению

- Острый болевой синдром
 - ✓ боль в спине, пояснице
 - ✓ болевой синдром в костно-мышечной системе
 - ✓ ушибы, растяжения связок и вывихи суставов
 - ✓ тенденит
 - ✓ бурситы
 - ✓ зубная боль
- Симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом
- Первичная альгодисменорея

обострение хронического гастрита, наличие эрозивных дефектов слизистой ЖКТ вне зависимости от приема ИПП.

Таким образом, нами выявлены следующие закономерности в проведении терапии НПВП на амбулаторном этапе у пациентов с суставной патологией.

1. Наиболее часто назначаемыми при артритах НПВП в амбулатор-

ной практике были нимесулид и диклофенак.

2. Факторы риска развития НПВП-гастропатии отмечались у 59,6% больных. При наличии таких факторов врачи амбулаторного звена в 42% случаев назначали НПВП с преимущественным ингибированием ЦОГ-2 – нимесулид. Профилактика с использованием ИПП проводилась у 48,4% пациентов.

3. При длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов симптомы диспепсии отмечены в 29% случаев.

4. У всех пациентов, принимающих НПВП не менее трех месяцев, выявлены изменения при ФГДС, которые врач-эндоскопист описывал как хронический гастрит, при этом у каждого третьего в фазе обострения. ☺

Литература

1. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. М.: Анко, 2000.
3. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века // РМЖ. 2003. Т. 11. № 7. С. 375–378.
4. Brune K., Hinz B. The discovery and development of antiinflammatory drugs // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50. № 8. P. 2391–2399.
5. Rainsford K.D. Anti-inflammatory drugs in the 21st century // Subcell. Biochem. 2007. Vol. 42. P. 3–27.
6. Каратеев А.Е. Возможность использования НПВП у больных с ЖКТ и сердечно-сосудистыми факторами риска // РМЖ. 2009. Т. 17. № 7. С. 495–503.
7. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2: вопросов больше, чем ответов // РМЖ. 2005. Т. 13. № 7. С. 383–391.
8. Aw T.J., Haas S.J., Liew D., Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. № 5. P. 490–496.
9. Baron J.A., Sandler R.S., Bresalier R.S. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9651. P. 1756–1764.
10. Solomon D., Avorn J., Sturmer T. et al. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk // Arthritis. Rheum. 2006. Vol. 54. № 5. P. 1378–1389.
11. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России // РМЖ. 2006. № 15. С. 1073–1078.
12. Brune K. Safety of anti-inflammatory treatment: new ways of thinking // Rheumatology. 2004. Vol. 43. Suppl. 1. P. 16–20.
13. Brooks J., Warburton R., Beales I.L.P. Prevention of Upper Gastrointestinal Haemorrhage // Ther. Adv. Chronic. Dis. 2013. Vol. 4. № 5. P. 206–222.
14. Lanos A. A review of the gastrointestinal safety data gastroenterologist's perspective // Rheumatology. 2010. Vol. 49. Suppl. 2. P. 3–10.
15. Fischer L.M., Schlienger R.G., Matter C.M. Current use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction // Pharmacotherapy. 2005. Vol. 25. № 4. P. 503–510.
16. Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др. Эффективность и безопасность применения нимесулида (нимесил) у больных подагрическим артритом // Клиническая медицина. 2004. Т. 82. № 12. С. 49–54.
17. Елисеев М.С. Нимесулид: основные механизмы действия и безопасность // РМЖ. 2008. № 24. С. 1630–1633.
18. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics of nimesulide // Clin. Pharmacokinet. 1998. Vol. 35. № 4. P. 247–274.

Selection of non-steroid anti-inflammatory drugs for treatment of arthritis in outpatient practice

I.M. Marusenko

Petrozavodsk State University

Contact person: Irina Mikhaylovna Marusenko, imarusenko@yandex.ru

A rationale for selecting non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) in outpatient practice is discussed. Modern approaches for prognosing NSAID gastropathy as well as assessing its risk factors to for a practicing physician are outlined. Special attention is paid to nimesulide which is frequently prescribed in Russia. Additionally, data of personal analysis on selection of NSAID to treat patients with arthritis in polyclinic are discussed.

Key words: non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAID gastropathy, cyclooxygenase-2, nimesulide, risk factors for NSAID gastropathy