

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Зотова Л.А., Петров В.С., 2015

УДК 615.276.03

**НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:
ФОКУС НА БЕЗОПАСНОСТЬ**

Л.А. ЗОТОВА, В.С. ПЕТРОВ

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань

**NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS
IN MODERN CLINICAL PRACTICE: FOCUS ON SAFETY**

L.A. ZOTOVA, V.S. PETROV

Ryazan State Medical University, Ryazan

В статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Представлены возможные нежелательные реакции, развивающиеся на фоне применения НПВП. Рассматриваются подходы к назначению препаратов в реальной клинической практике, подбор терапии в зависимости от наличия поражений желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: НПВП, ингибиторы ЦОГ, НПВП-гастропатии.

The article discusses the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Presents possible adverse reactions developing in the use of NSAIDs. Approaches to administration of drugs in clinical practice, the selection of treatment depending on the presence of lesions of the gastrointestinal tract or the cardiovascular system.

Keywords: NSAIDs, inhibitors COX-2, NSAID-gastropathy.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяемая в настоящее время группа лекарственных препаратов, основой действия которой является блокада циклооксигеназы (ЦОГ) 2 типа. Препараты данной группы используют в своей практике врачи разных специальностей, в основном как обезболивающие средства, реже как жаропонижающие и противовоспалительные препараты. НПВП разделяют на неселективные ингибиторы ЦОГ и селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы, мелоксикам, нимесулид), а также следует помнить о широко применяемых низких дозах аспирина, который является селективными ингибиторами ЦОГ-1. По обезболивающему действию при болях в суставах и позвоночнике НПВП превосходят парацетомол в дозе 3,0 г/сутки, а так же не уступают трамадолу в дозе 200-400 мг/сутки [2].

В реальной практике предпочтительным путем использования поступления НПВП является пероральный. В случае необходимости допустимо использование инъекционных форм в течение 1-2 дней для купирования острой боли при невозможности перорального приема (нарушения глотания, психический статус, нарушения функции ЖКТ). Так же при невозможности перорального приема допустимо применения препарата в свечах (чаще в педиатрической практике). Однако, никаких доказанных преимуществ в

эффективности и безопасности не перорального приема на сегодняшний день нет. Проведение исследований показало отсутствие каких-либо преимуществ по безопасности для желудочно-кишечного тракта, а так же по повышению эффективности НПВП при непероральном приеме [6].

Эффективность различных НПВП практически одинаковая и в реальной практике следует понимать, что решение об окончательном выборе препарата должно оставаться за пациентом. Врачу лишь следует выбрать наиболее безопасные в конкретной ситуации для больного препараты с учетом коморбидных состояний, а окончательное решение об эффективности примет пациент [1, 3].

В связи со своим влиянием на ЦОГ препараты оказывают множество побочных эффектов. В связи с этим перед назначением НПВП врачом должно быть оценено состояние гастроинтестинальной, кардиоваскулярной систем, а также оценены возможные риски повреждения печени и почек.

При контакте с пациентом врач должен провести оценку риска поражения сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Поражение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ с развитием эрозий, язв, кровотечений, перфораций, нарушение проходимости ЖКТ. НПВП объединены термином НПВП-гастропатии. Врач при контакте с па-

циентом должен выявить факторы риска НПВП-гастропатии: язвенное кровотечение и/или язвы в анамнезе; возраст старше 60 лет; прием НПВП в высоких дозах; прием двух и более НПВП (в т.ч. низкие дозы аспирина); сопутствующий прием антикоагулянтов, глюкокортикоидов, антитромбоцитарных агентов; инфекция *Helicobacter pylori*; диспепсия. Важнейшими факторами риска НПВП гастропатий являются наличие язвенного анамнеза, одновременный прием НПВП или высоких доз НПВП, прием аспирина или антикоагулянтов; возраст старше 70 лет. Наибольший риск развития гастропатий имеет место в течение первых трех месяцев применения НПВП, а в дальнейшем риск значительно снижается [4]. Риск желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимающих НПВП регулярно, повышается в 4 раза, а погибают они в 2 раза чаще, чем лица не получающие НПВП. Наибольший риск развития кровотечений отмечается у кеторолака. Наиболее безопасными в плане развития патологии верхних отделов ЖКТ являются целекоксиб, а из неселективных – ацеклофенак. Однако, последние исследования случай-контроль показали, что в случае применения неселективных НПВП в комбинации с гастропротекторами и селективных НПВП без гастропротекции разницы в осложнениях со стороны ЖКТ нет [9, 11, 13].

Следует отдельно выделять диспепсию, ассоциированную с приемом НПВП, – неприятные ощущения со стороны верхних отделов ЖКТ. При эндоскопии – повреждения слизистой оболочки отсутствует. Диспепсия с высокой частотой встречается и при приеме метилксантинов, иАПФ, Саблокаторов, глюкокортикоидов.

Пациенту необходимо разъяснить наиболее частые причины развития ЖКТ осложнений: курение, неконтролируемое увеличение дозы НПВП и их комбинация, отказ от приема ингибиторов протонной помпы.

Помимо поражения ЖКТ НПВП могут вызывать поражение печени, которое может проявляться от транзиторного повышения трансаминаз (1-5% пациентов) до гепатотоксических реакций (1 случай а 10 000 пациентов). По данным когортных исследований наибольший риск имеют диклофенак и нимесулид.

Возможно поражение почек, в т.ч. приводящее к прогрессированию ХБП. Происходит снижение СКФ, повышение креатинина. К группе риска следует отнести пациентов: возраст старше 65 лет, сердечная недостаточность, цирроз печени, дегидратация и снижение АД, а так же прием ряда препаратов (диуретики, ингибиторы АПФ).

В ноябре 2000 г. по результатам исследования селективного НПВП рофекоксиб было выявлено повешение частоты инфаркта миокарда, а в 2005-

2006г. FDA и Европейское медицинское агентство заявили о повышении кардиоваскулярного тромботического риска на фоне приема любых НПВП. Таким образом, к известным побочным эффектам НПВП – дестабилизация АД и ХСН, добавилось повышение риска инфаркта, инсульта и внезапной коронарной смерти. Помимо этого, индометацин, пироксикам, напроксен в средних дозах и ибупрофен в высоких дозах способны снижать эффективность диуретиков, иАПФ, β -блокаторов. Так же имеются данные о возможной конкуренции ибупрофена, напроксена и индометацина с ацетилсалициловой кислотой, что может снижать антиагрегационное действие последней [10, 12]. В случае артериальной гипертензии у пациента хронически принимающего НПВП в настоящее время рекомендуются блокаторы Са каналов. В случае хронического приема варфарина единственным безопасным препаратом на короткий прием является целекоксиб. Среди неселективных НПВП более безопасными по риску сердечно-сосудистых катастроф считаются напроксен, кетопрофен и низкие дозы ибупрофена, а среди селективных – целекоксиб [7, 8].

В настоящее время для предотвращения класс-специфических побочных эффектов рекомендуется оценка факторов риска, что позволяет прогнозировать возможные осложнения и ограничивать прием ряда НПВП [5].

Так, к максимальному риску кардиоваскулярных осложнений относятся наличие коронарной болезни сердца в сочетании с перенесенным инфарктом миокарда, АКШ, ангиопластикой или ишемический инсульт. Для этих пациентов нежелательно применение любых НПВП, в качестве альтернативы пациенту может быть предложено: прием парацетомола в дозе до 3,0 в сутки, трамадол, локальные формы НПВП. К высокому риску кардиоваскулярных осложнений относятся стабильную стенокардию, некорректируемую артериальную гипертензию, ХСН; в этих случаях возможно применение целекоксиба. Больным со стабильной артериальной гипертензией или имеющим традиционные кардиоваскулярные факторы риска (без коронарной болезни сердца) с умеренным риском кардиоваскулярных осложнений может быть назначена терапия селективными НПВП или неселективными (ацеклофенак, ибупрофен, кетопрофен).

К максимальному риску НПВП-гастропатий относятся осложненные язвы (перфорации, кровотечения), рецидивирующие язвы. К высокому риску НПВП-гастропатий относятся язвенный анамнез, прием антикоагулянтов или аспирина. В этих случаях (высокого и максимального риска) возможно применение селективных НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Для умеренного риска (пожи-

лые пациенты, прием глюкокортикоидов, курение и прием алкоголя, инфицированность *H.pylori*) возможно применение селективных НПВП или неселективных в сочетании с ингибиторами протонной помпы.

В случаях сочетания рисков у одного пациента предпочтение следует отдавать напроксену или целекоксибу в комбинации с ингибиторами протонной помпы.

Для удобства врачей в настоящее время EULAR разработан «калькулятор» для индивидуального подбора НПВП.

На фоне хронического приема НПВП в настоящее время рекомендуется контроль Hb и АЛТ 1 раз в 3 мес. Пациентам необходимо рекомендовать контроль АД. Если пациент имеет гастроинтестинальный или сердечно-сосудистый анамнез, то через 3 месяца приема НПВП необходимо провести ФГДС и СМАД, с дальнейшей частотой – 1 раз в год.

Таким образом, оптимальной стратегией выбора НПВП в клинической практике является оценка безопасности терапии, основанная на стратификации риска осложнений, в меньшей степени стоимость лечения и предпочтения пациента.

Литература

1. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации / А.Е. Ка-

патеев [и др.]. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. – 167 с.

2. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclooxygenase-2 (COX-2) selective nonsteroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies / J. O'Donnell [et al.] // *J Int Med Res.* – 2009. – Vol. 37, №6. – P. 1789-1802.

3. The appropriate use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel / G. Burmester [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70, №5. – P. 818-822.

4. Rostom A. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks / A. Rostom, P. Moayyedi, R. Hunt // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 29, №5. – P. 481-496.

5. Scheiman J. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events / J. Scheiman, C. Hindley // *Clin Ther.* – 2010. – Vol. 32, №4. – P. 667-677.

6. Topical NSAIDs for acute pain in adults / T. Massey [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – (6). – CD007402.

7. Sands G. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database / G. Sands, B. Shell, R. Zhang // *Open Rheumatol J.* – 2012. – Vol. 6. – P. 44-49.
8. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial / F. Chan [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 173-179.
9. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal anti-inflammatory drugs / E. González [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62, №6. – P. 1592-1601.
10. Cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis / S. Trelle [et al.] // *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – P. 7086.
11. McGettigan P. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies / P. McGettigan, D. Henry // *PLoS Med.* – 2011. – DOI:10.1371/journal.pmed.1001098.
12. Cause-Specific Cardiovascular Risk Associated With Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Among Healthy Individuals / E. Fosbol [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* – 2010. – №3. – P. 395-405.
13. Goldstein J. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone / J. Goldstein [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 32, №3. – P. 401-413.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зотова Людмила Алексеевна – ассист. кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Петров Вадим Сергеевич – доц. кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: dr.vspetrov@gmail.com