

Нестероидные противовоспалительные препараты в эпоху биологической терапии

А.Е. Каратеев

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Рассмотрены вред и польза применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Отмечено, что побочные эффекты НПВП — серьезная проблема, но они предсказуемы и предотвращаемы. Учет факторов риска, адекватное и своевременное лечение сопутствующих заболеваний и использование соответствующих профилактических мер позволяют свести к минимуму вероятность развития опасных осложнений. Сделан вывод, что польза от применения НПВП в целом превышает возможный вред их побочных эффектов.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the epoch of biological therapy

A.E. Karateyev

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The risk and benefit of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are considered. The adverse reactions of NSAIDs are noted to be a serious problem, but they are predictable and preventable. Consideration of risk factors, adequate and timely treatment of comorbidity, and implementation of appropriate prophylactic measures minimize the likelihood of menacing complications. It is concluded that the benefit of the administration of NSAIDs generally outweighs the possible risk of their undesirable adverse effects.

Раскрыв любой российский медицинский журнал, посвященный проблемам ревматологии, мы неизбежно обнаружим несколько публикаций об использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Причем публикаций, авторы которых зачастую придерживаются противоположных точек зрения. В одном и том же номере мы встретим статью, рассказывающую о неоспоримых (с точки зрения автора) клинических достоинствах какого-либо представителя группы НПВП, и работу, в самых мрачных тонах представляющую неизбежный риск развития опаснейших побочных эффектов при использовании этих «малозффективных» и «неспецифических» анальгетиков.

Почему мы так много говорим о НПВП? Эти лекарства используются в ревматологии более 100 лет. Казалось бы, было более чем достаточно времени, чтобы досконально изучить эти препараты. Но именно сейчас, в эпоху торжества высоких технологий и научного подхода к медицине, нам необходимо осмысление роли этой «старой» группы лекарственных препаратов и создание четкой концепции их терапевтического использования с учетом достоинств и недостатков. Воплощением взвешенного подхода к этому вопросу стала совместная работа ведущих российских экспертов Е.Л. Насонова, Л.Б. Лазебника, Ю.М. Беленкова и соавт. «Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации» (2006 г.).

Необходимо сразу и четко определиться — с точки зрения доказательной медицины не существует ни одного ревматического заболевания (за исключением, может быть, острой ревматической патологии околосуставных мягких тканей), при котором назначение НПВП играло бы большую роль, чем симптоматическая терапия.

Современная концепция лечения хронических воспалительных ревматических заболеваний, наиболее ярким представителем которых является ревматоидный артрит (РА), основывается на ранней диагностике и столь же ранней агрессивной терапии базисными проти-

воспалительными препаратами (БПВП). Сегодня, имея в руках такой мощный инструмент, как биологические препараты, ревматологи получили реальную возможность добиться главной задачи фармакотерапии РА — медикаментозной ремиссии — у большей части пациентов с этим тяжелым аутоиммунным заболеванием.

Может быть, теперь роль НПВП при РА исчерпана? К сожалению, это не так.

Боли, связанные с поражением суставов, являются основным клиническим проявлением этого заболевания, определяющим страдания и снижение качества жизни больных. Достижение ремиссии требует месяцев, а порой нескольких лет активной терапии БПВП. Даже на фоне современной комплексной терапии у 60–70% больных сохраняются умеренно выраженные суставные боли, а следовательно, — потребность в приеме анальгетиков.

Имеется и другая проблема. Существенная часть больных РА, с которыми приходится сталкиваться врачам в реальной клинической практике, — лица, длительно страдающие этим заболеванием, у которых базисная терапия не дала успеха или попросту не проводилась (таких, к сожалению, немало). Это инвалидизированные больные с выраженными деформациями суставов, сопровождающимися значительными нарушениями биомеханики. У этого контингента даже адекватное подавление системной воспалительной активности не позволяет полностью купировать суставные боли, и обезболивающая терапия становится важнейшим направлением лечения.

Единственным классом анальгетиков, эффективность которых доказана при РА, являются НПВП (в отличие от парацетамола и опиоидов).

По данным многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ), применение НПВП в средних и максимальных терапевтических дозах, позволяет достичь значимого уменьшения боли и улучше-

ния общего состояния больных. В качестве примера можно привести данные наиболее крупного и длительного исследования эффективности НПВП при РА — VIGOR (рофекоксиб 50 мг против напроксена 1000 мг). Исследуемую группу составляли 8076 больных РА (>70% РФ +), более половины из которых принимали глюкокортикоиды (ГК), и практически все — БПВП (более 50% — метотрексат). Критерием эффективности было изменение «общей оценки активности болезни», которая определялась в баллах от 0 до 4 и исходно составляла $2,0 \pm 0,9$. Динамика этого индекса через 12 мес: $-0,51 \pm 0,93$ против $-0,53 \pm 0,94$ соответственно (т.е. >25% от исходного уровня).

Кроме того, прием НПВП достоверно снижает выраженность таких клинических проявлений РА, как утренняя скованность и число воспаленных суставов. Это было показано в двух масштабных РКИ (L. Simon, 1999; P. Emery, 1999) в которых изучалась эффективность целекоксиба по сравнению с напроксеном, диклофенаком и плацебо. В частности, в работе L. Simon динамика утренней скованности через 3 мес терапии превышала -90 мин во всех лечебных группах (максимальный эффект составил $-153,0 \pm 27,7$ мин при использовании целекоксиба 400 мг/сут), что резко отличалось от данных в группе плацебо ($+8,9 \pm 31,7$ мин).

Огромное значение НПВП имеют для лечения остеоартроза (ОА). Несомненно, современная концепция лечения этого заболевания основывается на комбинированном использовании немедикаментозных и фармакологических методов с целью замедления прогрессирующей деструкции суставного хряща. Но хроническая суставная боль при ОА является первым и наиболее важным симптомом, и ее купирование — первоочередная задача ревматолога.

Согласно рекомендациям EULAR и ACR препаратом первой линии при ОА является парацетамол. Однако этот препарат даже в максимальной терапевтической дозе (4 г/сут) уступает по эффективности среднетерапевтическим дозам НПВП, что подтверждено в серии масштабных исследований (PACES-a, PACES-b, VACT, IPSO и др.).

Более того, по эффективности при ОА НПВП не уступают мягким опиоидным препаратам, таким как трамадол, но **суммарно реже** вызывают побочные эффекты (A. Beaulieu, 2008; K. Pavelka, 1998).

Последние исследования показывают, что НПВП эффективны не только при наличии явных признаков воспаления в суставе («воспалительный» характер боли), но и у пациентов с «механической» болью, в частности, с гонартрозом и коксартрозом, имеющих четкие показания для проведения эндопротезирования (M. Alvarez-Soria, 2006; P. Emery, 2008).

Пероральные хондропротективные препараты (неомыляемые соединения авокадо и сои, хондроитин, глюкозамин и др.), несомненно, более безопасны, чем НПВП. Однако их симптоматический эффект развивается не сразу, поэтому их прямое обезболивающее действие слабее, чем у НПВП (данные GAIT).

В ревматологии есть клинические ситуации, в которых НПВП совершенно незаменимы. Например, центральная форма болезни Бехтерева, при которой, к сожалению, использование БПВП не позволяет столь же существенно повлиять на прогрессирование заболевания, как при РА. Применение биологических препаратов (ингибиторов ФНО) дает выраженный клинический эффект, однако добиться ремиссии заболевания удается редко, а прекращение регулярных инфузий в силу каких-либо обстоятельств неизбежно приводит к серьезным обострениям. Поэтому НПВП остаются важнейшим средством купирования боли и скованности в позвоночнике у этих пациентов.

Эффективность НПВП при болезни Бехтерева не вызывает сомнения, причем их использование позволяет добиться существенного уменьшения боли и улучшения общего самочувствия (в 2 раза по сравнению с исходным уровнем) примерно у половины больных (M. Dougados, 1999). Отрадно, что при анкилозирующем спондилоартрите (АС) эффективны не только традиционные НПВП (неселективные, н-НПВП) — хороший обезболивающий и противовоспалительный эффект демонстрируют также и значительно более безопасные селективные ЦОГ 2-ингибиторы (с-НПВП), такие как целекоксиб (A. Barkhuizen, 2006; J. Sieper, 2008).

Кстати, именно с использованием целекоксиба связаны интереснейшие данные о влиянии НПВП на развитие АС. Так, в ходе 2-летнего РКИ A. Wanders (2005) было показано, что непрерывный прием целекоксиба в 2 раза по сравнению с плацебо замедлил темпы рентгенологического прогрессирования поражения позвоночника.

НПВП являются препаратами выбора для лечения острого подагрического артрита — они удобны, в целом хорошо переносятся и весьма эффективны. Назначение полной противовоспалительной дозы НПВП позволяет купировать эту патологию (полное исчезновение боли или сохранение небольших болевых ощущений) у более 80% больных к 3–7-му дню лечения (В.Г. Барскова, 2004; H. Schumacher, 2002).

Помимо подагры, НПВП — прекрасное средство для лечения острой ревматологической патологии (бурситы, тендиниты и энтезопатии, в частности, плечелопаточный периартрит). Системное и локальное (в виде мазей и гелей) применение НПВП позволяет достичь существенного улучшения состояния, а у многих больных — полного купирования воспаления и боли в течение 7–10 дней. Примером эффективности НПВП при плечелопаточном периартрите (целекоксиб и напроксен по сравнению с плацебо) стало исследование M. Petri (2004).

Едва ли стоит говорить о целесообразности использования НПВП при такой распространенной патологии, как боль в нижней части спины (БНС). Последний метаанализ Cochrane (2008) подтвердил, что НПВП являются эффективным средством для лечения как острой, так и хронической БНС. Ярким свидетельством терапевтического потенциала НПВП при хронической БНС стала масштабная работа J. O'Donnell (2007). В ходе РКИ 791

пациент с БНС, испытывающий «умеренно выраженную» или «выраженную» боль на протяжении 3 мес и более, в течение 6 нед получал цефекоксид 200 мг 2 раза в день или трамадол 50 мг 4 раза в день. Полученные данные показали, что цефекоксид не только оказался достоверно эффективнее «мягкого» опиоида — удовлетворенность лечением отметили 63,2 и 49,9% больных соответственно ($p < 0,05$), но и существенно лучше переносился — отмены из-за нежелательных эффектов отмечались у 4,5 и 18,5% соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, если рассматривать лечение боли как самостоятельную проблему (а именно так относятся к этому вопросу большинство ведущих отечественных и зарубежных экспертов), то НПВП должны считаться чрезвычайно важным классом лекарственных средств. В ревматологии их использование не только желательно, но и прямо показано всем пациентам, испытывающим боль, связанную с патологией суставов и позвоночника.

Однако здесь возникает проблема переносимости терапии. И это вполне естественно в наше время, когда высокие стандарты безопасности определяют необходимость тщательного контроля за побочными эффектами.

К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные осложнения, прежде всего, со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. Но нам следует задаться вопросом, делает ли риск развития побочных эффектов цену анальгетической терапии (как в косвенном, так и в прямом смысле) чрезмерной? И являются ли осложнения, связанные с приемом НПВП, столь неизбежными, чтобы это стало причиной ограничения их использования как класса лекарственных препаратов?

На самом деле, ответ на эти вопросы уже получен. Не вызывает сомнения, что подавляющее большинство серьезных осложнений возникает у больных, имеющих исходно высокую вероятность их развития, т.е. у лиц с факторами риска. Для НПВП-гастропатии, являющейся наиболее частой и хорошо изученной патологией, возникающей на фоне приема НПВП, это язвенный анамнез, пожилой возраст и сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертываемость крови. Типичный пациент с подобным осложнением — больной старше 65 лет, с хроническим ревматическим заболеванием и множественной сопутствующей патологией, получающий традиционный НПВП (обычно длительно и в высокой дозе) в комбинации с низкой дозой аспирина или варфарина.

«Облик» больного с НПВП-индуцированным кровотечением хорошо просматривается в голландском эпидемиологическом исследовании Н. Vonkeman (2007). В когорте из 51 903 больных, принимавших НПВП, за 2001–2003 гг. отмечено 104 эпизода тяжелых ЖКТ-осложнений (10,6% больных умерло). Средний возраст больных с подобным осложнением составил 70 лет, 82% из них использовали н-НПВП, причем 22,1% — в дозах, превышающих терапевтические, или комбинировали 2 препарата и более одновременно;

35,6% принимали аспирин, клопидогрель или дипиридабол, а 26% получали низкомолекулярный гепарин или пероральные антикоагулянты. Самое важное, что подавляющее большинство этих пациентов при явном риске развития НПВП-гастропатии не принимали гастропротективных препаратов (!).

У больных, не имеющих серьезных факторов риска, вероятность развития НПВП-гастропатии достаточно низкая, даже при длительном непрерывном использовании н-НПВП. Данное положение четко показали результаты масштабного 18-месячного РКИ MEDAL (эторикоксид 60 или 90 мг по сравнению с диклофенаком 150 мг, $n=34\ 701$). Это исследование особенно интересно тем, что оно моделировало реальную клиническую практику. Так, в ходе исследования больным с высоким риском сосудистых тромбозов назначали антиагрегантные дозы аспирина (его получали 37%), а имевшим серьезные факторы риска НПВП-гастропатии — активную гастропротективную терапию (40% получали ингибиторы протонной помпы — ИПП). Оказалось, что у 15 432 больных, не принимавших аспирина и ИПП (т.е. не имевших, с точки зрения исследователей, серьезных факторов риска), частота опасных ЖКТ-осложнений (кровотечения и перфорации) абсолютно не различалась и составила лишь 0,26%. Таким образом, у больных ОА и РА (многие из которых были пожилыми людьми), в течение полугода ежедневно принимавших высокую дозу диклофенака, частота ЖКТ-осложнений оказалась фактически такой же, как в популяции.

Мы можем сказать, что главной причиной развития опасных ЖКТ-осложнений является недостаточный учет факторов риска при назначении НПВП и соответственно недостаточное использование методов эффективной профилактики осложнений.

Несомненно, назначение ИПП существенно снижает риск развития эндоскопических язв, а также ЖКТ-кровотечений у больных, регулярно принимающих НПВП. Исследования 90-х годов (ASTRONAUT и OMNIUM) и более поздние работы (VENUS, PLUTO) подтверждают эффективность и хорошую переносимость этого класса гастропротекторов.

Другим действенным методом предупреждения развития НПВП-гастропатии у больных с факторами риска является использование с-НПВП. Конечно, речь идет о применении цефекоксиба, высокий уровень безопасности которого подтвержден серией хорошо организованных исследований и не вызывает сомнений, что отличает его от других представителей этого класса. Так, доказательством низкого риска осложнений при использовании цефекоксиба у больных с язвенным анамнезом стали классические РКИ (F. Chan, 2002; K. Lai, 2005), а у больных, получающих низкие дозы аспирина, — РКИ J. Goldstein (2006) и популяционное исследование E. Rahme (2006).

Радикальным методом профилактики НПВП-гастропатии является использование с-НПВП в комбинации с мощным гастропротектором. Эта схема позволяет до минимума снизить вероятность развития гастроинте-

стиальных катастроф у больных с очень высоким риском (например, при сочетании язвенного анамнеза с другими факторами риска, при рецидивирующих лекарственных язвах или при зарегистрированном ранее эпизоде кровотечения или перфорации). Эффективность данного подхода была показана в работе F. Chan (2007), в которой исследуемую группу составил 441 больной, перенесший желудочно-кишечное кровотечение и не инфицированный *H. pylori* (или прошедший курс эрадикационной терапии). В течение 12 мес эти пациенты принимали цефекоксид 400 мг или цефекоксид 400 мг + эзомепразол 20 мг. За время наблюдения в группе больных, получавших ИПП, не возникло ни одного эпизода рецидива осложненных язв (!), а в контрольной группе таких эпизодов было 12 (8,9%; $p < 0,001$).

Вопрос о сердечно-сосудистых осложнениях НПВП является предметом дискуссии. В первую очередь надо четко определиться с тем, что далеко не все ведущие мировые эксперты признают наличие класс-специфического риска сердечно-сосудистых катастроф для всех представителей группы НПВП. И в этом плане очень важны результаты, вероятно, наиболее крупного метаанализа, проведенного P. Gettigan и D. Henry (2006). В этой работе оценивали данные 17 исследований случай–контроль (суммарно 86 193 больных с инфарктом миокарда и 527 236 – группа контроля) и 6 крупных когортных исследований (75 520 больных, принимавших с-НПВП, 375 619 – традиционные НПВП и 594 720 – контрольная группа). Согласно проведенному анализу относительный риск развития инфаркта миокарда практически не был повышен при использовании напроксена – 0,97 (0,87–1,07), цефекоксида – 1,06 (0,91–1,23), пироксикама – 1,06 (0,7–1,59) и ибупрофена – 1,07 (0,97–1,18) и несколько возрос только на фоне приема мелоксикама – 1,25 (1,0–1,55), индометацина 1,3 (1,07–1,6) и диклофенака – 1,4 (1,16–1,7).

В то же время аналогично НПВП-гастропатии вероятность развития серьезных нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы существенно выше у больных, имеющих соответствующие факторы риска, прежде всего, некомпенсированную артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца (ИБС), что иллюстрирует работа W. Huang (2006). Исследователи наблюдали когорту из 9602 поликлинических пациентов (Тайвань), не менее 180 дней принимавших цефекоксид, мелоксикам или рофекоксид. Частота инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта и транзиторной ишемии миокарда была в 5 раз выше среди больных, страдавших ИБС (5,0; 4,8; 6 и 5,8%), по сравнению с теми, кто не имел диагностированных кардиологических заболеваний (1,1; 0,6; 2 и 0,6% соответственно).

Адекватное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний – прежде всего, эффективная коррекция артериальной гипертензии (препаратами выбора в этой ситуации являются блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин) и эффективная антиагрегантная терапия при ИБС (низкие дозы аспирина), позволяют существенно снизить риск осложне-

ний, связанных с приемом НПВП. С точки зрения ведущих российских экспертов («Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации», 2006), использование с-НПВП является более целесообразным у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Очень важно, что лечение с-НПВП обеспечивает баланс снижения риска кардиологических и ЖКТ-осложнений. Например, не слишком популярный в России напроксен, по данным серии РКИ и эпидемиологических исследований, представляется наиболее безопасным в отношении сердечно-сосудистой системы. Однако достаточно высокий риск развития ЖКТ-осложнений, превышающий аналогичный для диклофенака и ибупрофена, делает напроксен в целом небезопасным препаратом и существенно ограничивает его использование. Цефекоксид же, напротив, имеет весьма благоприятное соотношение сердечно-сосудистой и ЖКТ-безопасности, что делает его препаратом выбора у больных с множественной коморбидной патологией.

Таким образом, НПВП – важнейший инструмент симптоматической терапии при ревматических заболеваниях. Они эффективнее, чем парацетамол, а при длительном использовании не уступают по анальгетическому потенциалу «мягким» опиоидным препаратам. Рациональное лечение НПВП позволяет быстро и существенно улучшить состояние больных и создать предпосылки для успешного применения патогенетических средств (БПВП при воспалительных заболеваниях, хондропротекторы при ОА, коррекция метаболических расстройств при подагре и др.). **Побочные эффекты НПВП – серьезная проблема, но они предсказуемы и предотвращаемы.** Учет факторов риска, адекватное и своевременное лечение сопутствующих заболеваний и использование соответствующих профилактических мер позволяют свести к минимуму вероятность развития опасных осложнений.

Очевидно, что польза от применения НПВП в целом превышает возможный вред их побочных эффектов. Поэтому в XXI веке они, несомненно, сохраняют свою позицию важного компонента противоревматической терапии. Задача современной науки – не пассивная констатация «недостаточной эффективности» и возможных осложнений, а активная разработка методик повышения лечебного потенциала НПВП, в частности, их комбинации с центральными анальгетиками, в том числе локальными формами «жестких» опиоидов, антидепрессантами и антиконвульсантами, такими как прегабалин. Не менее важно изучение особенностей развития боли для выработки более действенных схем применения препаратов, в частности, с учетом хронобиологических ритмов, определения целесообразности длительного использования НПВП как собственно противовоспалительного агента и т.д. Необходимо продолжать изучение проблемы побочных эффектов, уделяя особое внимание механизмам развития и прогнозированию осложнений, а также уточнению и совершенствованию методов их профилактики.