Уважаемые коллеги!

Начиная с первого номера в журнале «Современная ревматология» появляется новая рубрика — «Новое в ревматологии». Здесь будут публиковаться краткие сообщения, содержащие в конспективной форме информацию о наиболее важных и интересных результатах исследований по наиболее актуальным вопросам ревматологии, опубликованным в мировой медицинской литературе за последние месяцы. Мы надеемся, что эта рубрика, не заменяя собой серьезные аналитические обзоры и лекции, станет хорошим подспорьем для российских ревматологов и будет способствовать их информированности в отношении самых последних достижений ревматологии.

Главный редактор журнала «Современная ревматология» д.м.н. Д.Е. Каратеев

Нестероидные противовоспалительные препараты: что нового в международных публикациях за 2015 г.?

Каратеев А.Е., Гонтаренко Н.В., Цурган А.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одним из наиболее востребованных современной медициной классов лекарственных препаратов. Ежегодно в российских и зарубежных научных изданиях появляются сотни новых статей, посвященных эффективности и безопасности НПВП. Практикующим врачам порой трудно отслеживать столь большой объем постоянно меняющейся информации. Поэтому мы решили представить вниманию читателей краткий обзор некоторых наиболее интересных, на наш взгляд, и самых новых работ, в которых обсуждаются различные аспекты применения НПВП.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarateev@rambler.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Гонтаренко НВ, Цурган АВ. Нестероидные противовоспалительные препараты: что нового в международных публикациях за 2015 г.? Современная ревматология. 2016;10(1):52–55.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: What is new in international publications in 2015?

Karateev A.E., Gontarenko N.V., Tsurgan A.V.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the classes of drugs that are most needed by modern medicine. Hundreds of new articles on the efficiency and safety of NSAIDs are published in Russian and foreign scientific journals every year. It is difficult for the practitioners to keep track of so a large amount of constantly changing information. So we have decided to present to our readers a concise overview of some of the most interesting, in our opinion, and the newest papers that discuss different aspects of using NSAIDs.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; safety.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarateev@rambler.ru

For reference: Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurgan AV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: What is new in international publications in 2015? *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(1):52–55.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-52-55>

В 2015 г. в мировой медицинской печати появилось несколько крупных и интересных работ, посвященных клиническому применению НПВП — уникального класса лекарств, которые активно используются в самых разных отраслях медицины.

Первый блок данных исследований носит позитивный характер и представляет подтверждение целесообразности активного применения НПВП при ряде заболеваний. Так, новый метаанализ Cochrane подтверждает эффективность НПВП при аксиальном спондилоартрите (СпА). Исследование было основано на данных 39 работ,

включавших 35 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), 2 псевдо-РКИ и 2 когортных исследования (n=4356); они предусматривали сравнение различных препаратов, в том числе неселективных НПВП (н-НПВП) и коксибов с плацебо и друг с другом. Все НПВП были однозначно эффективнее в сравнении с плацебо — как в отношении уменьшения боли и активности (BASDAI), так и улучшения функции (BASFI). Эффективность н-НПВП и коксибов не различалась. Число нежелательных реакций и суммарное число отмен из-за осложнений при использовании н-НПВП и коксибов не более

6 нед оказалось низким и достоверно не отличалось от плацебо. Проведенный анализ подтверждает, что длительное применение НПВП способно замедлять рентгенологическое прогрессирование СПА, особенно у больных с системной активностью (повышение уровня СРБ). Однако, по мнению авторов настоящего метаанализа, этот факт требует дальнейшего изучения [1].

Важно отметить, что НПВП были и остаются одним из основных классов противоревматических препаратов, применяемых для лечения анкилозирующего спондилита (АС). Это подтвердили немецкие ученые, которые провели анализ назначений у примерно 1000 больных АС. НПВП регулярно получали 67% обследованных. При этом около половины из них использовали ингибиторы фактора некроза опухоли, а также синтетические базисные противовоспалительные препараты – метотрексат и сульфасалазин [2].

Еще в одном метаанализе Cochrane определяли сравнительную эффективность НПВП, парацетамола и опиоидов при острой боли, связанной с повреждением околосуставных мягких тканей. Оценка данных 16 РКИ (n=2144) показала отсутствие преимуществ какого-либо класса анальгетиков при этой патологии. Правда, н-НПВП чаще вызывали осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а опиоиды более часто отменяли из-за непереносимости [3].

Большая группа европейских экспертов (представители Австрии, Болгарии, Польши, Румынии, Испании, Италии, Чехии и Словакии), собравшихся в Вене в конце 2014 г. и обсуждавших многогранную проблему острой боли, подтвердила важную роль нимесулида при этой патологии. Нимесулид остается одним из наиболее востребованных НПВП, доказавших свой высокий терапевтический потенциал и хорошую переносимость при лечении скелетно-мышечной боли и дисменореи. В последние годы нимесулид находился под пристальным наблюдением организаторов медицины в связи с сообщениями о его гепатотоксичности. Однако данные новых эпидемиологических исследований показывают, что этот препарат имеет благоприятное соотношение показателей эффективности и безопасности, что делает целесообразным его дальнейшее применение [4].

В 2015 г. были представлены данные метаанализа, подтверждающего эффективность НПВП для профилактики развития гетеротопической оссификации (ГО) после артроскопии тазобедренного сустава. Эта работа содержит обобщение данных 5 РКИ (n=1662), в которых действие НПВП сравнивали с плацебо. Суммарно развитие ГО отмечалось у 3,3% больных, получавших активную терапию, и у 13,4% больных в группах контроля (p=0,0002) [5].

Важные данные были получены британскими учеными, изучавшими ассоциацию между развитием деменции и хроническими воспалительными заболеваниями. В исследуемую группу вошли 1378 больных с воспалительной патологией и 2805 лиц, составивших соответствующий контроль. Наличие системного васкулита, болезни Крона, буллезных кожных заболеваний и воспалительных артропатий увеличивало риск развития деменции: Hazard ratios (HR, соотношение опасности) составило 1,64, 2,08, 1,55 и 1,33 соответственно. В то же время прием НПВП и глюкокортикоидов при аутоиммунных заболеваниях снижал риск развития деменции более чем вдвое (HR 0,41) [6].

Хорошо известна способность НПВП (в частности, аспирина) снижать риск развития злокачественных новообразований толстой кишки. Еще одним подтверждением этого стало масштабное популяционное исследование датских ученых. Оно включало 10 280 пациентов с первично выявленным колоректальным раком и 102 800 лиц группы контроля. Регулярный прием аспирина и других НПВП на протяжении более 5 лет четко снижал риск онкологической патологии: соотношение шансов (ОШ) составило соответственно 0,73 и 0,57 [7].

В 2015 г. американские ученые представили эпидемиологические данные, подтверждающие профилактический эффект аспирина в отношении гепатоцеллюлярной карциномы. В основу исследования легли результаты 10 длительных когортных наблюдательных исследований, суммарно включавших 1 084 133 жителей США. Регулярный прием аспирина снижал риск развития рака печени у мужчин (HR 0,64), но не у женщин (HR 1,34). Интересно, что прием других НПВП, в частности ибупрофена, не влиял на частоту развития гепатоцеллюлярной карциномы [8].

Одной из важных областей успешного применения НПВП является офтальмология. Речь идет об использовании глазных капель, содержащих диклофенак, кеторолак, флурбипрофен, бромфенак и непафенамат. Анализ серии исследований, метаанализов и обзоров (всего 67 работ) подтверждает эффективность и относительную безопасность этих лекарств для уменьшения боли и воспаления, связанных с операциями по поводу катаракты и патологии роговицы, подавления интраоперационного миоза и лечения сезонного аллергического конъюнктивита [9].

К сожалению, в 2015 г. не потеряла свой актуальности и проблема серьезных осложнений, связанных с приемом НПВП. Второй блок публикаций был посвящен этому, чрезвычайно важному для клинициста аспекту. Так, ведущие гастроэнтерологи вновь возвращаются к проблеме НПВП-гастропатии, и прежде всего кровотечений из ЖКТ, указывая на необходимость тщательного их контроля и адекватной профилактики [10, 11].

До настоящего времени остаются неясными многие факторы, влияющие на развитие НПВП-индуцированных кровотечений из ЖКТ. Так, обсуждается роль особенностей метаболизма НПВП, опосредованная генетическими вариантами цитохрома P450, приводящими к существенному повышению плазменной концентрации данных препаратов. В связи с этим большой интерес представляет исследование испанских ученых А. Figueiras и соавт. [12], изучавших носительство двух вариантов CYP2C9 – CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у 577 пациентов, перенесших ЖКТ-кровотечение, и лиц контрольной группы. В ходе анализа было показано, что лишь второй вариант цитохрома (CYP2C9*3) ассоциировался со значимым повышением риска: кровотечения чаще возникали у носителей этой аллели гена в сравнении с носителями «дикий» формы цитохрома.

Чрезвычайно интересной является работа М. Yang и соавт. [13], которые сопоставили частоту осложнений со стороны ЖКТ при использовании «истинно» селективных ЦОГ2-ингибиторов (коксибов) и преимущественно селективных НПВП – набуметона, мелоксикама и этодолака. Это исследование представляет собой метаанализ 36 РКИ, продолжительностью не менее 4 нед (n=112 351), в кото-

рых изучалась эффективность и переносимость данных препаратов. Согласно полученным результатам, достоверного отличия в частоте ЖКТ-осложнений между коксибами и преимущественно селективными НПВП не было. Так, соотношение риска (risk ratio, RR) для осложненных язв составило 1,38, для клинически выраженных язв — 1,02, эндоскопических язв — 1,18. Аналогично не выявлено различия в суммарной частоте ЖКТ-осложнений (RR 1,04) и отмен из-за этих осложнений (RR 1,02). Выводы авторов представляются достаточно спорными. Ведь «сетевой» метаанализ представляет собой лишь косвенное сопоставление частоты осложнений для разных препаратов по данным, полученным в ходе разных исследований. Истинную же картину сравнительной безопасности коксибов и преимущественно селективных НПВП можно было бы увидеть лишь в том случае, если бы в РКИ они проходили сравнение «лоб в лоб». Тем не менее эта статья приглашает к дискуссии и показывает необходимость проведения новых клинических исследований.

Влияние НПВП на ЖКТ носит комплексный характер и не ограничивается прямым повреждающим действием. Новым и малоизученным аспектом этой проблемы является влияние приема НПВП на микробное равновесие кишечника. Этот вопрос исследовали M. Rogers и D. Aronoff [14], которые проанализировали влияние приема нескольких НПВП на особенности штаммов фекальных бактерий у 155 взрослых пациентов. Любопытно, но разные препараты оказывали различное действие. Так, у «потребителей» аспирина чаще выявлялись такие штаммы, как *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, семейство *Ruminococcaceae* и *Barnesiella spp.* Микробиом принимавших целекоксиб и ибупрофен обогащался *Acidaminococcaceae* и энтеробактериями. Бактерии из семей *Propionibacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Puniceicoccaceae* и *Rikenellaceae* были более распространены у лиц, которые принимали ибупрофен, чем в контрольной группе или у отдельных лиц, получавших напроксен. *Bacteroides spp.* и *Erysipelotrichaceae spp.* определялись при использовании НПВП с ингибиторами протонной помпы в сравнении только с НПВП.

Спорные данные были получены в отношении влияния приема НПВП на риск развития обострения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). M. Long и соавт. [15] наблюдали 791 пациента с этой патологией, исходно находившегося в состоянии ремиссии. 43,2% пациентов с болезнью Крона (БК) и 40,6% с язвенным колитом (ЯК) сообщили о регулярном приеме НПВП или парацетамола из-за боли в суставах. Оказалось, что использование НПВП (более 5 раз в месяц) четко ассоциировалось с риском обострения БК: в течение 6 мес наблюдения оно возникло у 23% пациентов, принимавших эти препараты, и у 15%, их не принимавших ($p=0,04$). Аналогичное негативное действие было зафиксировано и для парацетамола. В то же время при ЯК различия в частоте рецидивов у принимавших и не принимавших НПВП не было: 22 и 21% ($p=0,98$).

Иной результат получили A. Hensley и I.L. Beales [16], наблюдавшие 158 больных БК и ЯК. В их работе прием любых НПВП и парацетамола не ассоциировался с большей частотой рецидивов этой патологии. Причем у пациентов с ЯК, принимавших НПВП, рецидивов заболевания было достоверно меньше, чем у лиц, не получавших эти средства.

Японские ученые отметили связь между приемом НПВП и более длительным временем госпитализации у 153 больных, перенесших острое кровотечение из дивертикулов толстой кишки [17].

Американские хирурги оценили влияние приема НПВП на развитие послеоперационных осложнений у 4360 пациентов после хирургических вмешательств на толстом кишечнике. НПВП в послеоперационном периоде получали 1297 (29,7%) больных, не получали 3063 (70,3%). Согласно проведенному анализу, прием НПВП не увеличивал риск развития несостоятельности кишечного анастомоза (ОШ 1,33; $p=0,20$). Также не было нарастания числа хирургических инфекций (ОШ 1,26; $p=0,09$) и частоты летальных исходов в течение 30 дней (ОШ 0,58; $p=0,14$). В то же время у принимавших НПВП чаще развивался сепсис (ОШ 1,47; $p=0,03$) [18].

Международный коллектив эпидемиологов провел анализ влияния приема НПВП на риск развития ЖКТ-кровотечения и кардиоваскулярных катастроф у больных, перенесших инфаркт миокарда и регулярно принимавших антитромботические препараты. Исследуемую группу составил 61 971 больной, при этом 34% имели хотя бы одно зафиксированное назначение НПВП в течение периода наблюдения (в среднем 3,5 года). За это время у 5288 (8,5%) больных развилось ЖКТ-кровотечение, а 18 568 (30,0%) перенесли повторные сердечно-сосудистые осложнения; 18 105 (29,2%) больных умерли. Как оказалось, прием НПВП (даже кратковременный) достоверно увеличивал риск ЖКТ-кровотечения (HR 2,02) и кардиоваскулярных катастроф (HR 1,4) [19].

Масштабное исследование ученых из Тайваня подтверждает связь между приемом НПВП и прогрессированием тяжелой почечной патологии. Ориентируясь на данные национальной страховой системы за 1998–2009 гг., они провели анализ перевода на диализ у 109 400 пациентов с диагностированной хронической почечной недостаточностью. Ученые сравнили частоту использования НПВП непосредственно (за 1–14 дней) перед первой процедурой диализа и за 3 мес до этого момента. Оказалось, что прием НПВП четко ассоциировался с переходом на «искусственную почку». Так, соотношение шансов (odds ratio, OR) для н-НПВП было 2,73, для целекоксиба — 2,17. Интересно, что использование парентеральных форм НПВП оказалось значительно опаснее: OR для этих препаратов составило 8,66 [20].

Позитивной новостью можно считать подтверждение отсутствия корреляции между приемом НПВП и развитием эректильной дисфункции (ЭД) у мужчин. Эти данные представили американские урологи D.P. Patel и соавт. [21], наблюдавшие 4726 пациентов в ходе длительного проспективного исследования по профилактике рака предстательной железы. Факторами, повышающими риск развития ЭД, оказались наличие артрита, скелетно-мышечной боли, головной боли, люмбаго, а также атеросклероза. Формально прием НПВП ассоциировался с небольшим, но достоверным повышением риска развития слабой и умеренной ЭД (HR 1,16; $p=0,02$), а прием аспирина — с небольшим риском выраженной ЭД (HR 1,16; $p=0,03$). Тем не менее после введения поправки на причины назначения НПВП и аспирина связь между использованием этих препаратов и развитием ЭД утратила статистическую достоверность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kroon F, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 17;7:CD010952. doi: 10.1002/14651858.CD010952.pub2.
2. Huscher D, Thiele K, Rudwaleit M, et al. Trends in treatment and outcomes of ankylosing spondylitis in outpatient rheumatological care in Germany between 2000 and 2012. *RMD Open*. 2015 May 25;1(1):e000033. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000033. eCollection 2015.
3. Jones P, Dalziel SR, Lamdin R, et al. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 1;7:CD007789. doi: 10.1002/14651858.CD007789.pub2.
4. Kress H, Baltov A, Basinski A, et al. Acute pain: a multifaceted challenge — the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*. 2016 Jan;32(1):23-36. doi: 10.1185/03007995.2015.1100986. Epub 2015 Oct 15.
5. Yeung M, Jamshidi S, Horner N, et al. Efficacy of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prophylaxis for Heterotrophic Ossification in Hip Arthroscopy: A Systematic Review. *Arthroscopy*. 2015 Sep 29. pii: S0749-8063(15)00661-1. doi: 10.1016/j.arthro.2015.08.007. [Epub ahead of print]
6. Dregan A, Chowieniczky P, Gulliford MC. Are Inflammation and Related Therapy Associated with All-Cause Dementia in a Primary Care Population? *J Alzheimers Dis*. 2015;46(4):1039-47. doi: 10.3233/JAD-150171.
7. Friis S, Riis AH, Erichsen R, et al. Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based, Case-Control Study. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 1;163(5):347-55. doi: 10.7326/M15-0039.
8. Petrick J, Sahasrabudhe V, Chan A, et al. NSAID use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015 Dec;8(12):1156-62. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0126. Epub 2015 Sep 21.
9. Wilson D, Schutte S, Abel S. Comparing the Efficacy of Ophthalmic NSAIDs in Common Indications: A Literature Review to Support Cost-effective Prescribing. *Ann Pharmacother*. 2015 Jun;49(6):727-34. doi: 10.1177/1060028015574593. Epub 2015 Feb 27.
10. Scheiman J. NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Jan;50(1):5-10. doi: 10.1097/MCG.0000000000000432.
11. Lanas A. Hemorrhagia gastrointestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2015 Sep;38 Suppl 1:56-63. doi: 10.1016/S0210-5705(15)30020-0.
12. Figueiras A, Estany-Gestal A, Aguirre C, et al. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics*. 2016 Feb;26(2):66-73. doi: 10.1097/FPC.0000000000000186.
13. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592.
14. Rogers M, Aronoff D. The Influence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Gut Microbiome. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Oct 16. pii: S1198-743X(15)00902-7. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.003. [Epub ahead of print].
15. Long M, Kappelman M, Martin C, et al. Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Feb;50(2):152-6. doi: 10.1097/MCG.0000000000000421.
16. Hensley A, Beales IL. Use of Cyclooxygenase Inhibitors Is Not Associated with Clinical Relapse in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2015 Sep 7;8(3):512-24. doi: 10.3390/ph8030512.
17. Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Risk factors for adverse in-hospital outcomes in acute colonic diverticular hemorrhage. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 7;21(37):10697-703. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10697.
18. Paulasir S, Kaoutzanis C, Welch KB, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Do They Increase the Risk of Anastomotic Leaks Following Colorectal Operations? *Dis Colon Rectum*. 2015 Sep;58(9):870-7. doi: 10.1097/DCR.0000000000000430.
19. Schjerning Olsen A, Gislason G, McGettigan P, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA*. 2015 Feb 24;313(8):805-14. doi: 10.1001/jama.2015.0809.
20. Chang YK, Liu JS, Hsu YH, et al. Increased Risk of End-Stage Renal Disease (ESRD) Requiring Chronic Dialysis is Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Nationwide Case-Crossover Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(38):e1362. doi: 10.1097/MD.0000000000001362.
21. Patel DP, Schenk JM, Darke A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use is not associated with erectile dysfunction risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *BJU Int*. 2015 Aug 25. doi: 10.1111/bju.13264. [Epub ahead of print].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.