

Что нового? Обзор международных публикаций за 2016 г., посвященных проблемам эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов

Каратеев А.Е.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — основное средство патогенетической терапии острой и хронической боли, связанной с ревматическими заболеваниями. Казалось бы, НПВП прекрасно изучены: известны их фармакологические свойства, определены области применения, эффективность при различных заболеваниях и патологических состояниях, возможные нежелательные реакции и методы их профилактики. И тем не менее эта лекарственная группа до настоящего времени остается одной из наиболее обсуждаемых в мировой медицинской литературе. Не утихают споры о терапевтической ценности НПВП, соотношении их лечебного потенциала и риска осложнений, целесообразности длительного применения при ряде нозологических форм. Постоянно появляются сообщения о новых исследованиях, результаты которых изменяют сложившееся мнение о многих аспектах использования НПВП в реальной клинической практике.

Представлен краткий обзор некоторых наиболее интересных и значимых работ, посвященных НПВП, появившихся в мировой медицинской печати за минувший 2016 г.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность; остеоартрит; сердечно-сосудистые осложнения; НПВП-энтеропатия.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Что нового? Обзор международных публикаций за 2016 г., посвященных проблемам эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2017;11(1):38–45.

*What is new? An overview of the 2016 international publications on the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Karateev A.E.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the mainstay of pathogenetic therapy for acute and chronic pain associated with rheumatic diseases. It would seem that NSAIDs are well studied: their pharmacological properties are known; the fields of their applications, the efficacy of the drugs in treating various diseases and pathological conditions, possible adverse reactions (ARs), and methods for their prevention have been identified. Nevertheless, this drug group has so far remained one of the most debated topics in the international medical literature. Debates continue about the therapeutic value of NSAIDs, the ratio of their therapeutic potential and the risk of complications, and the expediency of their long use in a number of nosological entities. There are constantly reports of new studies that modify the existing view on many aspects of using NSAIDs in real clinical practice.

The paper gives a brief overview of some of the most interesting and significant works on NSAIDs, which appeared in the world medical press in the past 2016.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; safety; osteoarthritis; cardiovascular complications; NSAID enteropathy.

Contact: Andrei Yevgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. What is new? An overview of the 2016 international publications on the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):38–45.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-38-45>

Представления медицинского сообщества о терапевтической ценности и практике применения различных классов лекарственных препаратов, как старых, используемых на протяжении десятилетий, так и самых последних разработок фармакологической индустрии, не являются статичными. Результаты свежих исследований — клинических ис-

пытаний, длительных наблюдений за когортами больных и эпидемиологических работ — могут коренным образом изменять взгляды на соотношение эффективности и безопасности различных фармакологических средств, целесообразность их назначения по уже имеющимся или новым показаниям, длительность лечебных курсов и необходимые дозы.

Каждый год приносит новые знания, не стал исключением и минувший 2016 г. Для обширного класса нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), самого популярного инструмента лечения острой и контроля хронической скелетно-мышечной боли (СМБ), этот год оказался чрезвычайно важным. Многие устоявшиеся положения по их использованию в клинической практике подверглись серьезному осмыслению и пересмотру.

Вероятно, наиболее интересным здесь следует считать изменение мнения ведущих экспертов об использовании НПВП при остеоартрите (ОА), наиболее распространенном ревматическом заболевании (РЗ). В последние годы наблюдалась четкая тенденция рассматривать НПВП как достаточно эффективное, но весьма небезопасное симптоматическое обезболивающее средство. Такая позиция определялась в первую очередь опасениями кардиоваскулярных осложнений этих препаратов. Ведь большинство больных ОА — люди пожилого возраста с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы (ССС). Поэтому использование НПВП при ОА рекомендовалось основывать на принципе: «минимальные дозы в течение минимального времени». А в качестве анальгетического препарата первой линии предлагалось назначать более приемлемый (с точки зрения безопасности) парацетамол [1–5].

Однако в новой редакции (2016) рекомендаций по лечению ОА коленных суставов, разработанных группой ведущих международных экспертов ECSEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита), изменена формулировка назначения НПВП. Так, «второй шаг» алгоритма терапии ОА при неэффективности медленнодействующих противовоспалительных средств — МДПВС (хондропротекторы), парацетамола и немедикаментозных методов предполагает назначение НПВП, причем не короткими курсами, а *«прерывисто или постоянно (длительными циклами)»* («Intermittent or continuous (longer cycles) oral NSAID») [6].

Это ключевое положение, которое указывает на осознание роли НПВП в качестве принципиально важного средства для фармакотерапии ОА. И в 2016 г. это находит подтверждение в знаковой публикации одного из участников ECSEO и создателей алгоритма лечения ОА профессора J.P. Pelletier. В обзоре, посвященном использованию НПВП, J.P. Pelletier и соавт. [7] отмечают: *«Нестероидные противовоспалительные препараты — краеугольный камень в лечении остеоартрита»* («Non-steroidal anti-inflammatory drugs are at the cornerstone of treatment for osteoarthritis»).

Действительно, роль НПВП при лечении ОА трудно переоценить. Признание значительной роли воспаления в развитии и прогрессировании этого заболевания постулирует необходимость активного применения противовоспалительных средств как основного метода патогенетического воздействия. Именно таким эффектом обладают НПВП.

В 2016 г. в одном из самых авторитетных медицинских изданий, журнале Lancet, были представлены данные метаанализа 74 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ; n=58 556), в которых сравнивалась эффективность различных НПВП, парацетамола и плацебо при ОА. Выводы авторов этого масштабного исследования однозначны: НПВП обеспечивают достоверно большее уменьшение боли и улучшение функции, чем плацебо и парацета-

мол. При этом наиболее эффективными признаются «старый добрый» диклофенак в дозе 150 мг/сут и эторикоксиб в дозе 60 мг/сут: значимое улучшение после их применения определяется практически у 100% больных. Очень важно, что данные метаанализа четко подтверждают наличие зависимости между дозой НПВП и клиническим эффектом, по крайней мере для таких препаратов, как диклофенак, напроксен и целекоксиб. Очень жесткие выводы делаются в отношении парацетамола: хотя он повсеместно рекомендуется как средство «первой линии» при ОА, данные РКИ демонстрирует лишь небольшое отличие его эффекта от действия плацебо. Так, В.Р. da Costa и соавт. [8] пишут: *«...Мы не видим роли монотерапии парацетамолом при лечении больных остеоартритом, независимо от дозы»* («...We see no role for single-agent paracetamol for the treatment of patients with osteoarthritis irrespective of dose»).

Эта работа вызвала серьезный резонанс: вскоре появились новые публикации, поддерживающие мнение об относительно невысоком потенциале парацетамола при РЗ [9–11].

Преимущества НПВП при ОА отчетливо продемонстрированы в опубликованном в начале прошлого года РКИ MOVES (Multicentre Osteoarthritis interVention trial with SYSADOA), представляющего собой 6-месячное сравнение эффективности целекоксиба 200 мг 1 раз в день и комбинированного МДПВС хондроитина сульфата 200 мг + глюкозамина сульфата 250 мг по 2 таблетки 3 раза в день у 606 больных ОА коленного сустава. Все пациенты в качестве дополнительного анальгетика могли принимать парацетамол до 3 г/сут [12].

Оценка клинических параметров (боль, скованность и нарушение функции суставов) через 6 мес после начала лечения показала отсутствие различия между группами НПВП и МДПВС. В то же время в течение всего периода наблюдения (через 30, 60 и 120 дней терапии) целекоксиб демонстрировал статистически значимое (p<0,05) преимущество по таким параметрам WOMAC, как боль, скованность и функция, а также по оценке боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ 100 мм) в сравнении с комбинацией хондроитина и глюкозамина.

На основании этих данных можно заключить, что прием стандартной дозы целекоксиба 1 раз в день на протяжении как минимум 4 мес лучше контролировал симптомы ОА, чем прием 6 таблеток МДПВС. При этом, что очень важно, различия в нежелательных реакциях (НР) не было; в частности, в группе целекоксиба не зафиксировано ни одного серьезного осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ССС.

Еще одним доказательством преимуществ НПВП стала работа S.R. Smith и соавт. [13], которые сопоставили эффективность НПВП, трамадола и более сильных опиоидных анальгетиков (гидроксиморфон, оксикодон) при ОА. Метаанализ 17 РКИ показал, что НПВП несколько не уступали опиоидам по обезболивающему действию: среднее снижение интенсивности боли по ВАШ 100 мм составило 18, 18 и 19 мм соответственно (рис. 1).

Важное место в лечении ОА занимает использование локальных форм НПВП; они входят в «первый шаг» алгоритма ECSEO и рекомендуются для усиления эффекта МДПВС и немедикаментозных методов лечения. На целесообразность применения локальных форм НПВП при ОА,



Рис. 1. Сравнение эффективности НПВП, трамадола и других опиоидных анальгетиков при ОА (метаанализ 17 РКИ) [13]

особенно у лиц пожилого возраста с высокой коморбидностью (при противопоказаниях к системному назначению НПВП), указывает специальная публикация экспертов ESCEO, также появившаяся в 2016 г. [14].

Эта работа хорошо перекликается с представленными в минувшем году результатами метаанализа исследований, в которых изучалась эффективность локальных форм (кремы, гели, пластыри) НПВП при СМБ. S. Deery и соавт. [15] оценили данные 39 РКИ (n=10 631), большинство из которых касалось применения этих препаратов для лечения ОА. В сравнении с плацебо локальные НПВП обеспечивали статистически более значимое улучшение, правда, относительно небольшое. Так, индекс NNT (numbers needed to treat – число больных, которых нужно пролечить до достижения заданного отличия от контроля) для уменьшения боли >50% при использовании локальных форм диклофенака составил 9,8 (95% доверительный интервал – ДИ – 7,1–16), локальных форм кетопрофена – 6,9 (95% ДИ 5,4–9,3). Эффективность локальных форм НПВП была достоверно подтверждена лишь для ОА, но не для других заболеваний, сопровождающихся СМБ. Большим «плюсом» локальных форм НПВП являлась хорошая переносимость: метаанализ не показал достоверных различий между активной терапией и плацебо по числу серьезных системных НР.

Проблема сердечно-сосудистой безопасности НПВП у больных РЗ представляется сложной и неоднозначной. Конечно, эти препараты могут вызывать НР со стороны ССС, в том числе повышая вероятность развития опасных тромботических осложнений. Однако боль и воспаление как основные проявления ревматической патологии уже сами по себе являются серьезным фактором риска прогрессирования заболеваний ССС. Поэтому регулярный прием НПВП, позволяющий существенно уменьшить выраженность болевых ощущений и интенсивность системной воспалительной реакции, может оказывать парадоксальное влияние на развитие сердечно-сосудистых осложнений, не только не повышая, но даже снижая их частоту. Подтверждением этого являются результаты ряда длительных когортных исследований [16, 17].

Именно с этой позиции предлагают взглянуть на использование НПВП при ОА, РА и воспалительной СМБ G. Zingler и соавт. [18], опубликовавшие в 2016 г. работу с весьма характерным названием: «Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks» («Сердечно-сосудистые осложнения не-

стероидных противовоспалительных препаратов: когда преимущество перевешивает риск»). Проведя метаанализ серии исследований, авторы делают очень важный вывод: прием НПВП *снижает* риск развития инфаркта миокарда у больных РЗ, если имеются четкие признаки воспаления, в том числе повышение уровня СРБ. Длительное использование НПВП в этой ситуации не только не увеличивает сердечно-сосудистый риск, но и, напротив, ассоциируется с уменьшением летальности от заболеваний ССС.

В 2016 г. тема рационального использования НПВП и предупреждения связанных с ними осложнений получила новое наполнение и вновь вошла в число самых обсуждаемых мировым медицинским сообществом. Причина этого – публикация результатов РКИ PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen) [19].

Можно без преувеличения сказать, что данная работа является одним из главных научных событий года. Это первое в мире масштабное исследование, в котором частоту НР при использовании НПВП специально изучали у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Так, основным критерием отбора пациентов для участия в PRECISION стало наличие установленного заболевания ССС. В этом РКИ оценивалось применение трех НПВП – целекоксиба, ибупрофена и напроксена – у 24 081 больного ОА и ревматоидным артритом (РА), имевшего выраженные боли и нуждавшегося в регулярной анальгетической терапии.

План PRECISION предполагал динамичную систему применения сравниваемых НПВП – в зависимости от выраженности боли суточная доза препаратов могла меняться: целекоксиба – от 100 до 200 мг 2 раза в сутки, ибупрофена – от 600 до 800 мг 3 раза в сутки, напроксена – от 375 до 500 мг 2 раза в сутки. С учетом высокого риска ЖКТ-осложнений всем пациентам на весь период приема НПВП был назначен ингибитор протонной помпы эзомепразол в дозе 20–40 мг/сут.

Длительность активной фазы исследования составляла не менее 1,5 года с последующим амбулаторным контролем до 3 лет. В итоге средний срок активного наблюдения за терапией составил $20,3 \pm 16,0$ мес, амбулаторного наблюдения – $34,1 \pm 13,4$ мес.

Основной «конечной точкой» наблюдения являлось сравнение частоты сосудистых катастроф, приведших к гибели пациентов, а также нефатального инфаркта миокарда и инсульта. Частота этих осложнений в группе целекоксиба оказалась как минимум не выше, чем у принимавших напроксен и ибупрофен (оценка ИТТ, Intention-to-Treat Population; рис. 2).

Очень важно, что суммарная оценка серьезных осложнений со стороны ЖКТ, включая развитие выраженной железодефицитной анемии, продемонстрировала статистически значимое преимущество целекоксиба в сравнении с напроксеном и ибупрофеном. Частота осложнений со стороны почек в группе целекоксиба оказалась достоверно меньше, чем в группе ибупрофена; между группами целекоксиба и напроксена статистически значимого различия по ренальным осложнениям не отмечено (оценка ИТТ, см. рис. 2).

Результаты PRECISION позволяют пересмотреть представление о «класс-специфическом» риске сердечно-сосудистых осложнений при использовании коксибов: как видно, целекоксиб в этом отношении не более опасен, чем неселе-

О Б З О Р Ы

ктивные НПВП (н-НПВП). По сути, влияние этого препарата на ССС аналогично таковому напроксена, который традиционно считается наиболее «кардиобезопасным».

В продолжение темы о влиянии НПВП на ССС следует остановиться на еще одной масштабной работе, опубликованной в минувшем году. В ретроспективном исследовании A. Arfe и соавт. [20] проанализирована взаимосвязь приема НПВП с развитием сердечной недостаточности (СН) у 92 163 больных, госпитализированных по поводу этой патологии в Нидерландах, Германии, Великобритании и Италии с 2000 по 2010 г. Соответствующий по полу и возрасту контроль составили 8 246 403 лица без СН. В среднем прием НПВП ассоциировался с умеренным нарастанием риска СН: относительный риск (ОР) составил 1,19 (95% ДИ 1,17–1,22). Наибольшая вероятность развития этой патологии была отмечена для кеторолака (ОР 1,83; 95% ДИ 1,66–2,02), эторикоксиба (ОР 1,51; 95% ДИ 1,41–1,62) и индометацина (ОР 1,51; 95% ДИ 1,33–1,71). Наименьший риск оказался у целекоксиба, мелоксикама и ацеклофенака: ОР 0,96 (95% ДИ 0,90–1,02), 1,02 (95% ДИ 0,94–1,11) и 1,03 (0,91–1,15). Интересно отметить, что в данной работе был приведен риск СН для такого препарата, как нимесулид, кардиоваскулярная безопасность которого относительно редко оценивается в крупных эпидемиологических исследованиях; риск оказался невысок (ОР 1,18; 95% ДИ 1,14–1,23).

Очень интересные, хотя и спорные, данные были представлены датскими эпидемиологами К.В. Sondergaard и соавт. [21]. Они изучили влияние приема НПВП на развитие такого потенциально смертельного кардиоваскулярного осложнения, как внезапная остановка сердца. Это, вероятно, первое крупное исследование в данном направлении. Используя национальную базу данных по остановкам сердца (Danish Cardiac Arrest Registry), исследователи оценили прием НПВП у 28 947 пациентов, у которых это осложнение развилось во внегоспитальных условиях с 2001 по 2010 г. Факт приема НПВП в течение 30 дней до остановки сердца был зарегистрирован у 3376 пациентов. Сопоставив использование этих препаратов у лиц с осложнением и в контрольной группе лиц, сопоставимых по полу и возрасту, авторы оценили риск развития остановки сердца для различных НПВП. Он оказался достоверно повышен для диклофенака и ибупрофена: отношение шансов (ОШ) – соответственно 1,5 (95% ДИ 1,23–1,82) и 1,31 (95% ДИ 1,14–1,51), но не для целекоксиба и напроксена – 1,13 (95% ДИ 0,74–1,70) и 1,29 (95% ДИ 0,77–2,16).

Это важные, но неоднозначные результаты. Ведь хронологическая связь между приемом НПВП и развитием остановки сердца носила формальный характер: очевидно, что надо учитывать не только факт использования этих пре-

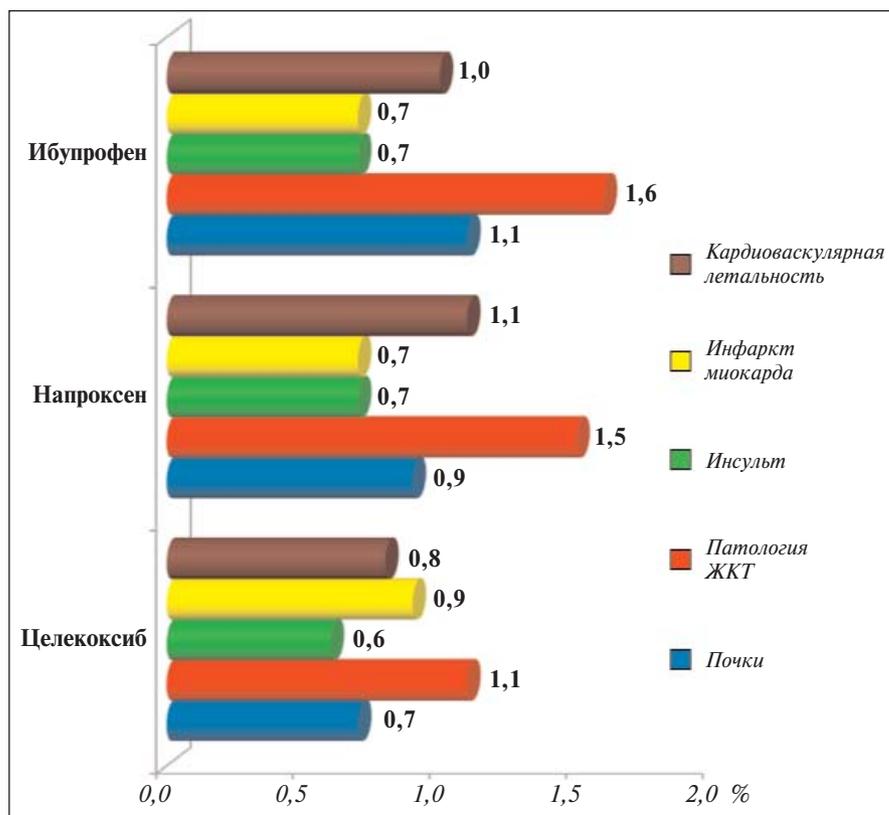


Рис. 2. Исследование PRECISION: частота тяжелых осложнений у больных, принимавших целекоксиб, напроксен и ибупрофен (n=24 081) [19]

паратов, но и причину их назначения. Следует помнить, что РЗ, хроническая СМБ и онкологические заболевания, которые определяют необходимость приема НПВП, сами являются серьезным фактором риска прогрессирования заболеваний ССС и тромботических осложнений. Тем не менее наличие ассоциации между использованием наиболее популярных НПВП – диклофенака и ибупрофена – и риском смертельного осложнения вызывает тревогу и требует дальнейших исследований.

Данные масштабного исследования F. de Souza Brito и соавт. [22], напротив, свидетельствуют в пользу НПВП. Эта интереснейшая работа представляет собой суммарный анализ данных двух ретроспективных исследований – PREVENT IV и MEND-CABG II, в которых изучалась частота кардиоваскулярных осложнений при использовании НПВП у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. Понятно, что речь идет о больных с очень высоким кардиоваскулярным риском. Среди 5887 больных, перенесших эти операции, 2368 (40,2%) получали НПВП в периоперационном периоде в качестве анальгетика. Анализ 30-дневного периода после операции показал отсутствие достоверного негативного влияния НПВП на риск развития кардиоваскулярных катастроф. Так, ОР смерти больных составил 1,18 (95% ДИ 0,48–2,92); смерти или инфаркта миокарда – 0,87 (95% ДИ 0,42–1,79); суммарно смерти, инфаркта миокарда или инсульта – 0,87 (95% ДИ 0,46–1,65).

Еще одной новинкой минувшего года стала работа P. Ungprasert и соавт. [23], в которой исследовалась ассоциация между использованием НПВП и развитием геморрагического инсульта. Ученые провели метаанализ 10 РКИ, оце-

нивающих риск сосудистых осложнений НПВП. Оказалось, что суммарно НПВП не увеличивали опасность геморрагического инсульта: ОР для всех НПВП составил 1,09 (95% ДИ 0,98–1,22). Однако индивидуальный риск был выше для диклофенака и мелоксикама: ОР – 1,27 (95% ДИ 1,02–1,59) и 1,27 (95% ДИ 1,08–1,50) соответственно.

Британские ученые Т. Лее и соавт. [24] изучили взаимосвязь приема НПВП с развитием венозных тромбозов (ВТ). Они сравнили использование НПВП у 4020 больных ОА коленного сустава, у которых была зафиксирована эта патология, и 20 059 лиц без ВТ в качестве соответствующего по полу и возрасту контроля. Прием НПВП ассоциировался с четким нарастанием риска ВТ: ОШ составило 1,43 (95% ДИ 1,36–1,49) для текущего приема этих препаратов. Наиболее высоким риск оказался для диклофенака: ОШ – 1,63 (95% ДИ 1,53–1,74), несколько меньшим – для ибупрофена: 1,49 (95% ДИ 1,38–1,62), мелоксикама: 1,29 (95% ДИ 1,11–1,50) и целекоксиба: 1,30 (95% ДИ 1,11–1,51); напроксен не повышал риск ВТ: ОШ – 1,00 (95% ДИ 0,89–1,12).

В минувшем году были опубликованы также данные нескольких метаанализов Cochrane, в которых оценивалась эффективность НПВП при различных РЗ. Так, новый метаанализ подтверждает эффективность НПВП при аксиальном спондилоартрите (СпА). Ф. Крюон и соавт. [25] сопоставили данные 35 РКИ, 2 квази-РКИ и 2 когортных работ, в которых сравнивалось терапевтическое действие различных НПВП и плацебо. Все НПВП были достоверно эффективнее плацебо (при длительности лечения до 6 и 12 нед), обеспечивая значимое уменьшение боли, улучшение функции и отчетливую положительную динамику стандартных индексов активности СпА. При этом достоверного отличия в эффективности различных НПВП, в том числе н-НПВП и коксибов, не выявлено.

Еще в двух работах изучалась эффективность НПВП при люмбаго и хронической боли в спине. Первая из этих работ, выполненная Е. Растуссен-Ваг и соавт. [26], основана на результатах 10 РКИ (n=1651), в которых сравнивалось действие НПВП и плацебо у больных с радикулярной болью. Качество всех работ было относительно невысоким. Различия в построении исследований приводило к большому разбросу данных, что снижало качество анализа. Суммарно НПВП практически не превосходили плацебо по обезболивающему действию и имели небольшое преимущество лишь в отношении суммарного улучшения самочувствия. Однако уровень этих выводов авторы метаанализа оценили как очень низкий.

Столь же неоднозначные данные были получены в отношении эффективности НПВП при хронической боли в спине. W.T. Enthoven и соавт. [27] проанализировали 13 РКИ, в которых НПВП сравнивались с плацебо, другими НПВП, парацетамолом, трамадолом и физическими упражнениями. По данным 6 РКИ (n=1354), НПВП оказались достоверно более эффективными в отношении уменьшения боли и улучшения функции, чем плацебо, но различие между группами было очень невелико. Так, разница в динамике выраженности боли составила в среднем лишь -3,3 (95% ДИ от -5,33 до -1,27) мм по ВАШ 100 мм. Существенного отличия в эффективности между разными НПВП, в том числе между н-НПВП и коксибами, не выявлено.

Эти данные показывают, что НПВП – далеко не универсальное анальгетическое средство, которое можно при-

менять при любых видах боли. Они наиболее эффективны, когда развитие болевых ощущений четко связано с острым повреждением или воспалением. Следует помнить, что развитие боли – сложный многофакторный процесс, поэтому добиться терапевтического успеха во многих случаях можно лишь путем применения комплексной терапии, особенно при хронической боли.

Нельзя забывать и о том, что рациональное использование НПВП должно основываться на индивидуальном выборе наиболее подходящего препарата с учетом его фармакологических свойств и параметров безопасности, а также особенностей клинической ситуации. Широкий спектр представителей этой лекарственной группы на фармакологическом рынке позволяет практикующему врачу принять правильное решение. Данный вопрос обсуждался рядом европейских экспертов на совещании, прошедшем в 2015 г. в Вене и посвященном вопросам адекватного контроля острой боли. Руководил работой экспертов из 8 европейских стран – Австрии, Болгарии, Испании, Италии, Польши, Румынии, Словакии и Чехии – один из ведущих мировых специалистов по данной проблеме, вице-президент Европейского общества по изучению боли (EFIC), профессор Н. Кресс (положения совещания опубликованы в начале 2016 г.). При этом основной акцент делался на целесообразности применения нимесулида, препарата с высоким анальгетическим потенциалом, оказывающего влияние как на периферические, так и на центральные механизмы развития боли и обладающего при этом хорошей переносимостью [28].

Это совещание, на котором преимущества нимесулида получили высокую оценку, особенно интересно для российских специалистов, поскольку в нашей стране этот препарат является одним из наиболее популярных, судя по уровню коммерческой реализации НПВП этой группы [29].

Говоря о безопасности нимесулида, следует отметить опубликованную в 2016 г. работу итальянских исследователей М. Донати и соавт. [30], посвященную эпидемиологической оценке гепатотоксичности нимесулида и других НПВП. Интерес к этой публикации связан с тем, что предыдущее масштабное популяционное исследование риска поражения печени при использовании нимесулида проводилось давно, 13 лет назад, также итальянскими учеными [31].

Новое масштабное эпидемиологическое исследование по типу «случай-контроль» было основано на сравнении частоты приема НПВП у 2232 пациентов, госпитализированных в связи с острой патологией печени с 2010 по 2014 г., и 3059 лиц, составивших соответствующий по полу и возрасту контроль. В целом исследование охватывало 4 938 700 жителей 4 провинций Италии. После проведенного анализа лишь 179 случаев гепатотоксических реакций были признаны «чистыми» НР, связанными с приемом НПВП или парацетамола; из них 30 случаев обусловлены использованием нимесулида. Согласно полученным данным, прием НПВП как класса существенно повышал риск развития печеночных осложнений: ОШ – 1,69 (95% ДИ 1,21–2,37). Риск оказался наиболее высок при использовании нимесулида и ибупрофена: ОШ – 2,10 (95% ДИ 1,28–3,47) и 1,92 (95% ДИ 1,13–3,26) соответственно; для диклофенака он составил 1,50 (95% ДИ 0,74–3,06). Но самый высокий риск был показан для парацетамола: ОШ – 2,97 (95% ДИ 2,09–4,21); абсолютное число гепатотоксических осложнений на фоне при-

ема этого «простого анальгетика» также было максимальным – 69 эпизодов. Как видно, риск развития поражения печени при использовании нимесулида ненамного превышает аналогичный показатель для всех НПВП и практически равен таковому ибупрофена (который, кстати, никто не считает особо гепатотоксичным препаратом). Очень важно, что опасность развития гепатотоксических осложнений при приеме НПВП существенно ниже, чем в случае приема парацетамола [30].

В минувшем году серьезное внимание исследователей привлекала проблема негативного влияния НПВП на тонкий кишечник (так называемая НПВП-энтеропатия). Как известно, эта патология редко проявляется в виде манифестных форм (кишечные кровотечения или перфорация кишки). Однако клиническое значение ее достаточно велико, прежде всего как источника скрытой кровопотери, приводящей к развитию прогрессирующей железодефицитной анемии [32, 33].

Частота НПВП-энтеропатии показана в исследовании чешских ученых I. Tacheci и соавт. [34], которые провели видеокапсульную эндоскопию (ВКЭ) 143 больным ОА и РА, не менее 1 мес регулярно принимавшим НПВП. Контроль составили 42 здоровых добровольца, не получавших НПВП, которые также прошли ВКЭ. По результатам обследования, изменения слизистой оболочки тонкой кишки были выявлены у 44,8% пациентов, принимавших НПВП, и лишь у 11,9% добровольцев, причем у последних отмечались лишь минимальные изменения – участки гиперемии или единичные эрозии. В то же время среди больных ОА и РА 3,5% имели от 10 до 20 эрозий, а 4,9% – более 20 эрозий или язвы тонкой кишки. Важно отметить, что у больных ОА и РА с выявленными изменениями кишки достоверно чаще отмечался более низкий уровень гемоглобина и альбумина, а также более высокие СОЭ и число лейкоцитов, чем у больных без патологии кишки ($p < 0,05$).

Ряд работ посвящен патогенезу НПВП-энтеропатии и поиску возможных фармакологических «мишеней» для лечения и профилактики этой патологии. Так, активно обсуждается проблема нарушения микробного равновесия (микробиоты) как причина формирования иммунных нарушений и хронического кишечного воспаления [35–37]. В этом отношении очень интересна статья А. Лие и А. Ланас [38], в которой обсуждается парадоксальная роль ингибиторов протонной помпы (ИПП) в развитии кишечных кровотечений. С одной стороны, ИПП – основной инструмент профилактики поражения верхних отделов ЖКТ, ассоциированного с приемом НПВП (НПВП-гастропатия). С другой стороны, длительное использование ИПП способно вызывать серьезные изменения кишечной микробиоты, что увеличивает вероятность лекарственного поражения слизистой оболочки кишки и обострения дивертикулита.

Важную роль в патогенезе НПВП-энтеропатии может играть фактор некроза опухоли (ФНО) α . Этот факт подтвержден в ряде экспериментальных работ, выполненных на биологических моделях. Кроме того, есть данные, что ингибиторы ФНО α , которые широко используются для лечения РА и анкилозирующего спондилита, способны предотвращать развитие НПВП-энтеропатии [39].

Среди публикаций 2016 г., посвященных НПВП-энтеропатии, можно выделить небольшое, но очень интересное исследование испанских ученых С. Scarpignato и соавт. [40].

Оно касалось возможности медикаментозной профилактики этого осложнения – весьма актуального вопроса, все еще далекого от своего решения. Авторы предложили использовать с этой целью рифаксимин – невсасывающийся антибиотик, широко применяемый для лечения кишечных инфекций. В ходе РКИ 60 здоровых добровольцев в течение 14 дней получали диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг/сут на фоне приема рифаксимины или плацебо. Развитие НПВП-энтеропатии оценивали с помощью ВКЭ. Было показано, что в группе активной профилактики эрозии и язвы тонкой кишки развились у 20%, а в группе контроля – у 43% ($p=0,05$). При этом глубокие дефекты слизистой оболочки отмечены у 9 лиц, получавших плацебо, и ни у одного из леченных рифаксимином ($p < 0,001$; рис. 3). Несомненно, эти данные представляют большой интерес как новое направление в лечении и профилактике НПВП-энтеропатии.

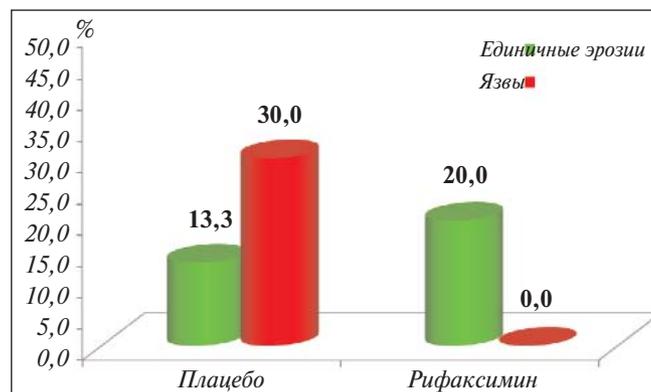


Рис. 3. Частота развития эрозий и язв у 60 здоровых добровольцев, 2 нед принимавших диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг/сут, на фоне приема рифаксимины или плацебо [40]

К теме НПВП-энтеропатии тесно примыкает другая проблема – риск рецидивов воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК) на фоне приема НПВП. В этом плане представляет интерес исследование М. Лонг и соавт. [41], наблюдавших 791 больного БК и ЯК, находившегося в состоянии ремиссии; 336 из этих пациентов были вынуждены принимать НПВП в связи с наличием боли в суставах и спине. Оказалось, что регулярный прием НПВП достоверно повышал частоту рецидива БК: этот показатель составил 23% для принимавших и 15% для непринимавших эти препараты (ОР 1,65; 95% ДИ 1,12–2,44). Однако в отношении частоты рецидива ЯК такая зависимость не прослеживалась: она составила 22% для принимавших и 21% для не принимавших НПВП (ОР 1,25; 95% ДИ 0,81–1,92). Прием парацетамола также ассоциировался с нарастанием частоты рецидивов БК (ОР 1,72; 95% ДИ 1,11–2,68).

Таким образом, за прошедший год наши знания об эффективности и безопасности НПВП существенно увеличились. Ряд новых работ подтверждает преимущества НПВП при лечении ОА. Получила дальнейшее развитие тенденция к изменению подхода к использованию НПВП при этом заболевании: наблюдается отказ от малообоснованной концепции «минимальные дозы в течение минимального времени», противоречащей современным представлениям о необходимости проведения индивидуализированной патогенетической фармакотерапии.

О Б З О Р Ы

В серии крупных клинических и эпидемиологических исследований продолжилось изучение безопасности НПВП: оценивался риск развития кардиоваскулярной патологии. Здесь, несомненно, наиболее ярким событием является публикация данных РКИ PRECISION, которые позволяют пересмотреть представление о класс-специфической «кардиотоксичности» коксибов.

Нельзя не отметить масштабные исследования, касающиеся малоизученных аспектов негативного влияния НПВП, таких как риск остановки сердца и развития периферических венозных тромбозов. Продолжается

активный поиск эффективных методов лечения и профилактики НПВП-энтеропатии. Поскольку одним из центральных элементов патогенеза этого осложнения является нарушение микробного равновесия кишки, важным направлением профилактики может стать применение рифаксимины, эффективного кишечного антисептика.

Мы надеемся, что представленный в настоящем обзоре материал будет интересен практикующим врачам и исследователям, занимающимся проблемой рационального применения НПВП в клинической практике.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Danelich IM, Wright SS, Lose JM, et al. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with cardiovascular disease. *Pharmacotherapy*. 2015 May;35(5):520-35. doi: 10.1002/phar.1584. Epub 2015 May 4.
- Scarpignato C, Lanasa A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
- Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):701-12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.012. Epub 2013 Dec 4.
- McCarberg BH. NSAIDs in the older patient: balancing benefits and harms. *Pain Med*. 2013 Dec;14 Suppl 1:S43-4. doi: 10.1111/pme.12253.
- Richette P, Latourte A, Frazier A. Safety and efficacy of paracetamol and NSAIDs in osteoarthritis: which drug to recommend? *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Aug;14(8):1259-68. doi: 10.1517/14740338.2015.1056776. Epub 2015 Jul 1.
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
- Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S22-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009. Epub 2015 Dec 2.
- Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. Epub 2016 Mar 18.
- Mayor S. Paracetamol does not reduce pain or improve function in osteoarthritis, study shows. *BMJ*. 2016 Mar 17;352:i1609. doi: 10.1136/bmj.i1609.
- Moore N, Salvo F, Duong M, Gulmez SE. Does paracetamol still have a future in osteoarthritis? *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2065-6. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01170-8. Epub 2016 Mar 18.
- Mut. Paracetamol in knee and hip arthritis is dispensable. *MMW Fortschr Med*. 2016 Apr 14;158(7):9. doi: 10.1007/s15006-016-8031-5.
- Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
- Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jun;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135. Epub 2016 Feb 1.
- Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S18-21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007. Epub 2015 Dec 2.
- Derry S, Conaghan P, da Silva JA, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 22;4:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
- Goodson N, Brookhart A, Symmons D, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):367-72. doi: 10.1136/ard.2007.076760. Epub 2008 Apr 13.
- Lee T, Bartle B, Weiss K. Impact of NSAIDs on mortality and the effect of preexisting coronary artery disease in US veterans. *Am J Med*. 2007 Jan;120(1):98.e9-16.
- Zingler G, Hermann B, Fischer T, Herdegen T. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Sep 8:1-14. [Epub ahead of print].
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Nov 13. [Epub ahead of print].
- Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
- Sondergaard KB, Weeke P, Wissenberg M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016 Dec 26. pii: pvw041. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw041. [Epub ahead of print].
- De Souza Brito F, Mehta RH, Lopes RD, et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Am J Med*. 2016 Nov 22. pii: S0002-9343(16)31197-4. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.023. [Epub ahead of print].
- Ungprasert P, Matteson EL, Thongprayoon C. Nonaspirin Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Hemorrhagic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):356-64. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011678. Epub 2015 Dec 15.
- Lee T, Lu N, Felson DT, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs correlates with the risk of venous thromboembolism in knee osteoarthritis patients: a UK population-based case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jun;55(6):1099-105. doi: 10.1093/rheumatology/kew036. Epub 2016 Mar 15.
- Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):607-17. doi: 10.3899/jrheum.150721. Epub 2016 Feb 1.
- Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ,

О Б З О Р Ы

- et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 15;10:CD012382.
27. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 10;2:CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087.
28. Kress HG, Baltov A, Basinski A, et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(1):23-36. doi: 10.1185/03007995.2015.1100986. Epub 2015 Oct 15.
29. Кресс Х, Каратеев АЕ, Кукушкин МЛ. Эффективный контроль боли: научно обоснованные терапевтические подходы. Русский медицинский журнал. 2016;(12):757-64. [Kress Kh, Karateev AE, Kukushkin ML. Effective pain control: evidence-based therapeutic approaches. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2016;(12):757-64. (In Russ.)].
30. Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Jul;82(1):238-48. doi: 10.1111/bcp.12938. Epub 2016 Apr 27.
31. Traversa G, Bianchi C, da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2003 Jul 5; 327(7405):18-22.
32. Takeuchi K, Satoh H. NSAID-induced small intestinal damage – roles of various pathogenic factors. *Digestion.* 2015;91(3):218-32. doi: 10.1159/000374106. Epub 2015 Mar 18.
33. Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol.* 2013 Mar 28;19(12):1861-76. doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1861.
34. Tacheci I, Bradna P, Douda T, et al. Small intestinal injury in NSAID users suffering from rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2016 Nov;36(11):1557-61. Epub 2016 Aug 22.
35. Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, et al. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 28; 22(32):7186-202. doi: 10.3748/wjg.v22.i32.7186.
36. Rogers MA, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Feb;22(2):178.e1-9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.003. Epub 2015 Oct 16.
37. Mayo SA, Song YK, Cruz MR, et al. Indomethacin injury to the rat small intestine is dependent upon biliary secretion and is associated with overgrowth of enterococci. *Physiol Rep.* 2016 Mar;4(6). pii: e12725. doi: 10.14814/phy2.12725. Epub 2016 Mar 31.
38. Lue A, Lanas A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: Balancing risks and benefits. *World J Gastroenterol.* 2016 Dec 28;22(48):10477-81. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10477.
39. Singh DP, Borse SP, Nivsarkar M. Clinical importance of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy: the relevance of tumor necrosis factor as a promising target. *Transl Res.* 2016 Sep;175:76-91. doi: 10.1016/j.trsl.2016.03.014. Epub 2016 Mar 29.
40. Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, et al. Rifaximin Reduces Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology.* 2016 Dec 19. pii: S0016-5085(16)35504-4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.007. [Epub ahead of print].
41. Long MD, Kappelman MD, Martin CF, 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.

Поступила 10.01.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.