



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова
Клиника
пропедевтики
внутренних болезней,
гастроэнтерологии
и гепатологии
им. В.Х. Василенко

Лечение болевого синдрома с позиции эффективности и безопасности

Я.И. АШИХМИН, проф., д. м. н. О.М. ДРАПКИНА

В статье дается анализ нестероидных противовоспалительных препаратов с позиций безопасности и эффективности. Авторы рассматривают обоснованность выбора того или иного ингибитора ЦОГ в разных клинических ситуациях: при лечении пациентов, получающих низкие дозы аспирина с целью кардиопротекции, больных с высоким риском эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, пациентов с переломом конечностей или в случае оперативного вмешательства у лиц, принимающих алкоголь.

Сегодня, как и тысячи лет назад, большинство пациентов рассматривают нашу работу через призму облегчения боли. Именно боль или ожидание боли приводят пациента к хирургу, травматологу-ортопеду, ревматологу, стоматологу. Обычно врача в первую очередь интересует прогноз. При этом далеко не всегда лечебное пособие, улучшающее прогноз заболевания, параллельно приводит к быстрому повышению качества жизни, и задача по контролю болевого синдрома решается с помощью назначения анальгетиков. Для хирурга, выполняющего сложную радикальную операцию, ревматолога, проводящего высокодозовую базисную терапию, и стоматолога, принявшего решение сохранить альвеолярный нерв, задача подбора анальгетической терапии естественным образом уходит на второй план, что нередко приводит к назначению одного из «самых сильных» анальгетиков, известных врачу. Прове-

дение длительной терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) – задача не менее сложная: риск развития побочных эффектов напрямую зависит от продолжительности лечения, и многие доктора имеют «любимые» препараты, которые продолжают назначаться, несмотря на новые свидетельства об их небезопасности. В настоящем обзоре мы рассмотрим аспекты лечения НПВС, в том числе в сложных клинических ситуациях, с точки зрения тонкого баланса эффективности и безопасности, основываясь на результатах последних исследований.

Фармакология НПВС:

ключи к выбору

оптимального препарата

Анальгетическое действие НПВС определяется их способностью ингибировать циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевые ферменты синтеза простагландинов, обладающих мощными провоспалитель-

ными и гипералгезическими свойствами. ЦОГ-1 участвует в поддержании гомеостаза в различных органах и тканях; катализируя продукцию простаглицлина, она оказывается ответственной за защиту слизистой желудка, регуляцию почечного кровотока и эндотелиальную функцию (рис. 1). Продуцируемая в очаге воспаления ЦОГ-2 вызывает взрывную продукцию простагландина E, что ведет к активации ноцицепторов и появлению боли.

Исключая парацетамол, механизм действия которого до сих пор не вполне ясен, все НПВС можно разделить на три группы: ингибиторы ЦОГ-1, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные препараты.

Аспирин, применяемый в малых дозах, – селективный и необратимый ингибитор ЦОГ-1 – широко используется в кардиологической практике в качестве антиагреганта. Важно отметить, что аспирин подавляет образование не только проагрегантного тромбосана, но и антиагрегантного простаглицлина, при этом его дезагрегантное действие определяется тем, что пулы ингибированной аспирином ЦОГ-1 эндотелиоцитов восстанавливаются посредством синтеза новых молекул этого фермента, в то время как в лишенных ядра тромбоцитах его ресинтез оказывается невозможным [1]. Параллельное ингибирование ЦОГ-1 в слизистой органов желудочно-кишечного тракта служит непосредственной причиной диспепсии, боли в эпигастрии (до 20–30% пациентов), желудочно-



кишечных кровотечений (2–8%), а также поражения кишки. Учитывая системное действие аспирина, попытки использовать кишечнорастворимую оболочку, скорее, привели к росту распространенности резистентности к аспирину [2], чем к снижению числа побочных эффектов [3]. По той же причине не выдерживает критики и такой подход, как совместное использование аспирина с гидроксидом магния. Авторы данной работы используют в своей практике кишечнорастворимый аспирин, в первую очередь, с целью повышения приверженности к лечению.

Немаловажно, что тяжесть побочных эффектов на слизистой желудка, по всей видимости, напрямую связана с силой ингибирования ЦОГ-1 (рис. 2) [4].

Практикующим врачам хорошо известно, что в связи с риском развития гастропатии и желудочно-кишечного кровотечения применение наиболее сильных ингибиторов ЦОГ-1 кеторолака и кетопрофена затруднено даже при параллельном назначении антисекреторных препаратов, особенно при необходимости парентерального введения этих средств в течение нескольких дней.

Нежелательные реакции, опосредуемые через ЦОГ-1, не ограничиваются слизистой органов ЖКТ. Хорошо известно, что применение аспирина может приводить к бронхообструкции¹. Снижение продукции простагландина E2 и простагличлина в почках может приводить к ухудшению почечного кровотока и, соответственно, к ишемии и снижению скорости клубочковой фильтрации. Наконец, длительное применение НПВС (например, индометацина) способно ускорять дегенерацию хрящевой ткани суставных поверхностей² [5], что впо-

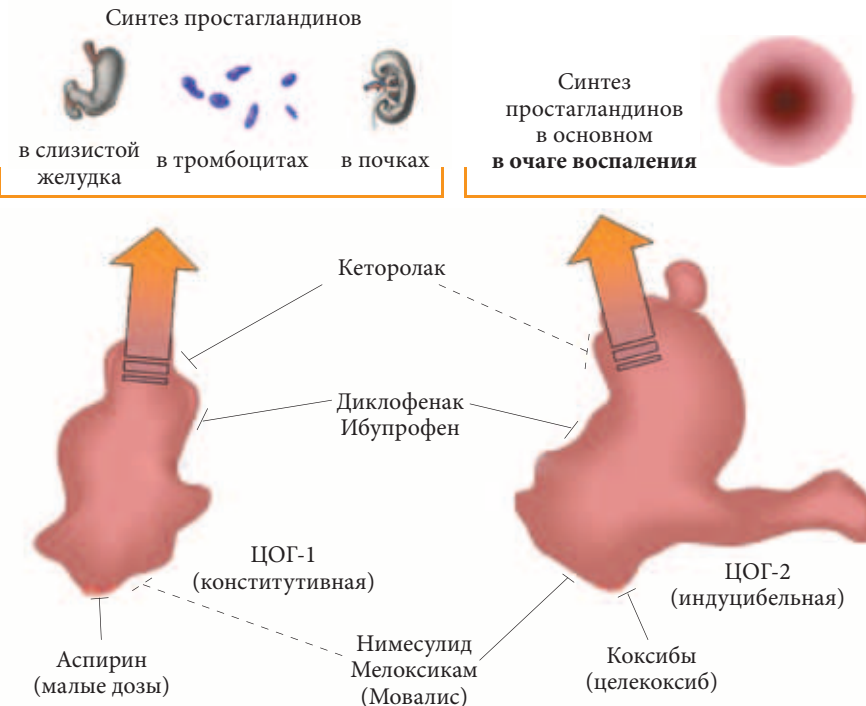


Рис. 1. Спектр эффектов НПВС определяется их способностью блокировать различные циклооксигеназы (ЦОГ)

следствии сильно затрудняет контроль болевого синдрома у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартрозом.

Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, действие которых ограничивается очагом воспаления, разрабатывались с целью решения проблемы негативного влияния НПВС на ЖКТ. Однако крупномасштабные рандомизированные исследования селективных НПВС зафиксировали развитие кардиоваскулярных осложнений при приеме этих препаратов [6].

Впервые повышение сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ЦОГ-2 было отмечено в исследовании VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) (n = 8076), изучавшем рофекоксиб. Данное исследование задумывалось, для того чтобы доказать меньшую токсичность для ЖКТ ингибиторов ЦОГ-2 в сравнении с неселективными НПВС [7]. В то время как частота гастро-

энтерологических осложнений на фоне рофекоксиба статистически достоверно снижалась более чем на 50%, в группе принимавших его больных отмечался четырехкратный рост частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) в сравнении с группой напроксена (рис. 3) [7]. По всей видимости, такие результаты стали возможны благодаря кардиопротективному эффекту использовавшегося в контрольной группе напроксена, который обладает слабыми антиагрегантными свойствами [8].

Значительный и статистически достоверный рост риска инфаркта миокарда и инсульта отмечался и в исследованиях с другими селективными ингибиторами ЦОГ-2 – вальдекоксибом, парекоксибом, целекоксибом и люмиракоксибом, что резко ограничило применение по всему миру препаратов класса коксибов [6].

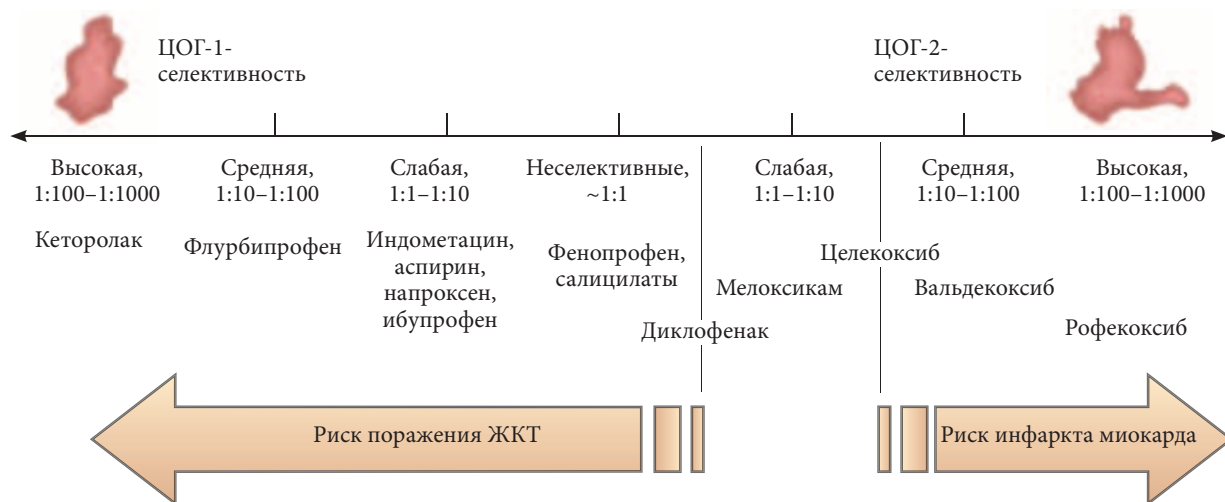
При этом есть основания полагать, что опасность в отношении

¹ Ингибируя ЦОГ-1, аспирин снижает синтез эндогенного бронходилататора простагландина E2, при этом метаболизм арахидоновой кислоты начинает проходить по пути продукции лейкотриенов, стимулирующих бронхоспазм; немаловажную роль играют также atopические реакции.

² По всей видимости, основную роль в дегенерации хрящевой ткани играют провоспалительные цитокины IL-1 и TNFα, влияние ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на которые сегодня активно изучается. Мелоксикам и целекоксиб превосходят неселективные НПВС в аспекте хондропroteкции.



Рис. 2.
Зависимость побочных эффектов НПВС от силы блокирования ЦОГ первого и второго типов



развития сердечно-сосудистых осложнений напрямую зависит от силы ингибирования ЦОГ-2 (или отношения активности ЦОГ-2/ЦОГ-1) (рис. 2) [4]: вальдекоксиб и рофекоксиб отозваны с рынка, целекоксиб (Целебрекс) и эторикоксиб (Аркоксиа) имеют очень ограниченное применение, а более мягкий ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам, по всей видимости, не приводит к повышению риска инфаркта миокарда.

Эти данные имеют четкое теоретическое обоснование. Простаглицлин (простагландин I₂) – преобладающий продукт деятельности циклооксигеназы эндотелия – ингибирует агрегацию тромбоцитов и опосредует вазодилатацию. Основным «поставщиком» про-

стаглицлина является именно ЦОГ-2. Сердечно-сосудистые эффекты простаглицлина противоположны действию тромбосана А₂, главного продукта тромбоцитарной ЦОГ-1, который индуцирует их агрегацию, а также вазоконстрикцию.

Применение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 ведет к ингибированию синтеза простаглицлина при сохраненном или увеличенном синтезе тромбосана А₂ (рис. 4) [9]. По сути, эти препараты представляют собой «антиаспирин», и принимающие их больные могут быть предрасположены к «взрывному» тромбообразованию в ответ на повреждение эндотелия или разрыв фиброзной покрышки атеросклеротической

бляшки. При этом чем выше собственный сердечно-сосудистый риск пациента, тем выше вероятность, что данный механизм реализуется в форме сердечно-сосудистой катастрофы [1, 4, 6].

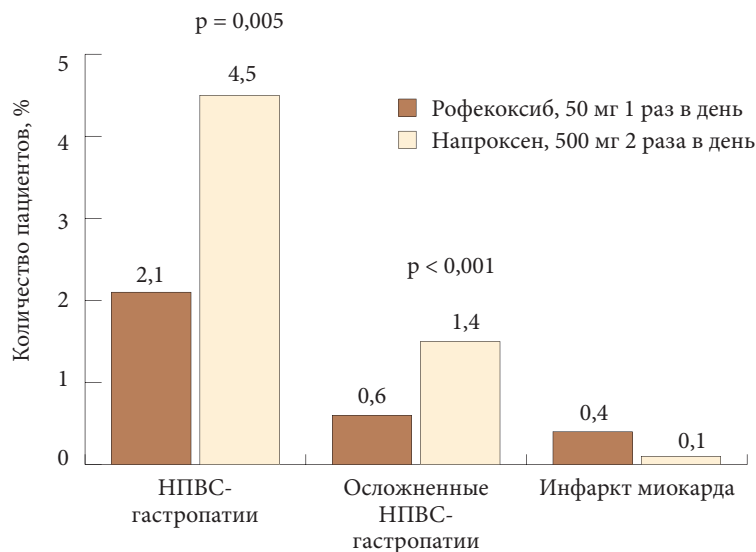
Тактика назначения НПВС в клинической практике

Как грамотно подобрать НПВС для вашего пациента с учетом того, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 опасны в отношении развития инфаркта миокарда и инсульта, а «жесткие» ингибиторы ЦОГ-1 способны вызвать язву желудка или кровотечение? На наш взгляд, единственным выходом служит *aurea mediocritas*, то есть назначение НПВС из «светлого» промежутка на рисунке 2, с наиболее благоприятным соотношением риск/польза.

В этом ключе более подробного рассмотрения требуют имеющиеся на российском рынке нимесулид (Нимесил, Найз, Нимулид) и мелоксикам (Мовалис). Мелоксикам ингибирует ЦОГ-2 в три раза сильнее ЦОГ-1, а нимесулид – в 12 раз сильнее [10], что обуславливает низкий риск возникновения побочных эффектов как в отношении слизистой желудка, так и в отношении сердца (в особенности для более слабого ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама).

Эффективность этих лекарственных препаратов достаточно высокая, что позволяет использовать их в качестве средств моно-

Рис. 3. Побочное действие ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему (данные исследования VIGOR)





терапии при остеоартрите и ревматоидном артрите, а также для купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде, в ортопедической и стоматологической практике. В прямых сравнительных исследованиях эти лекарственные препараты не уступают кетопрофену и напроксену [11]. Мовалис несколько более удобен в использовании ввиду того, что может применяться один раз в день.

В единственном на сегодняшний день прямом сравнительном рандомизированном исследовании, изучавшем нимесулид (100 мг/сут) и мелоксикам (15 мг/сут) у пациентов, перенесших экстракцию третьего моляра, не было обнаружено разницы в анальгетической эффективности этих препаратов. Нимесулид был несколько более эффективен в отношении устранения отечности и тризма [12].

Основным фактором, сильно ограничивающим сферу применения нимесулида (Нимесил, Найз), служит резко выраженная гепатотоксичность. Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) в своем постановлении от 21 сентября 2007 г. ограничило применение нимесулид-содержащих препаратов максимальным периодом в 15 дней и отозвало все упаковки, содержащие более 30 доз препарата [14].

Другими НПВС, опасными в отношении развития поражения печени, являются сулиндак (фатальное холестатическое поражение печени), ибупрофен, аспирин (синдром Рейе у детей), диклофенак (6 случаев гепатотоксичности на 100 тыс.) [13]. Применение парацетамола в США приводит к развитию 1600 эпизодов острой печеночной недостаточности в год, что составляет 41% всех случаев гепатотоксичности [15]. Здесь следует отметить, что парацетамол наиболее опасен при применении у лиц с алкоголизмом, ввиду высокой активности системы цитохрома P450 и нуклеофильных протеинов гепатоцитов, которые и приводят к обра-

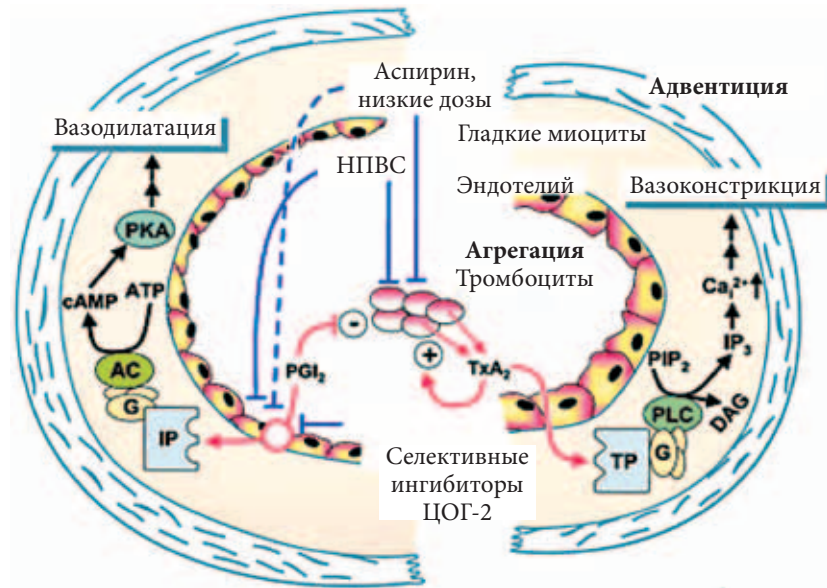


Рис. 4. Предполагаемые механизмы влияния НПВС, аспирина и селективных ингибиторов ЦОГ-2 на гемостаз и сосудистую стенку*

* PGI₂ – простагландин, TxA₂ – тромбоксан, IP₃ – инозитолтрифосфат, G – G-белок, PLC – фосфолипаза C, DAG – диацилглицерол, AC – аденилатциклаза, PIP₂ – фосфатидилинозитол-дифосфат, PKA – протеинкиназа A.

зованию токсичных метаболитов, в то же время при применении у детей препарат практически безопасен благодаря преимущественному метаболизму путем глюкуронирования, не приводящему к образованию токсических метаболитов.

Терапия НПВС в сложных клинических ситуациях

Сильные и слабые стороны, а также «рабочие» дозировки наиболее широко применяемых в нашей стране НПВС приведены в таблице 1. При составлении комментариев учитывались важные для практикующих врачей аспекты. Ниже мы рассмотрим проблему рационального выбора НПВС, возникающую в сложных, но типичных для современной клинической практики ситуациях.

Необходимость применения НПВС у пациентов, получающих низкие дозы аспирина с целью кардиопротекции

Сложность комбинированной терапии в данном случае определяется, с одной стороны, ростом риска кровотечений и эрозивно-язвенных поражений органов ЖКТ, а с другой – снижением эф-

фективности кардиопротективного эффекта аспирина [16]. Следует учитывать, что НПВС в высоких дозах в комбинации с аспирином могут повышать риск осложнений на ЖКТ до 13,3 раз [17].

В практическом ключе возможно предпринять следующие шаги.

- Обсудить с кардиологом целесообразность применения аспирина или возможность прекращения приема аспирина на время назначения НПВП. Здесь важно подчеркнуть: аспирин может быть назначен как по жизненным показаниям (острый коронарный синдром, инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе), так и в рамках первичной профилактики (например, у больных с артериальной гипертензией без стенокардии). В последнем случае доказательная база в отношении эффективности профилактического применения аспирина достаточно слабая [18].
- Проводить терапию «под прикрытием» ингибитора протонной помпы (ИПП) или блокатора H₂-гистаминовых рецепторов. Эта стратегия применяется достаточно часто, однако следует помнить о том, что ИПП так-



Таблица 1. Сравнительная характеристика наиболее часто применяемых в России неопиоидных анальгетиков

Препарат	Дозировки (средние, максимальные)	Механизм действия	Положительные свойства	Сложности при применении, риски и побочные эффекты
Парацетамол (Ацетаминофен, Панадол)	500 мг 3–4 раза в сутки, максимальная доза 4 г (у злоупотребляющих алкоголем – 2 г)	Не до конца изучен, ингибитор ЦОГ	Низкий потенциал развития побочных эффектов у детей, а также у взрослых без сопутствующих заболеваний	Относительно слабый анальгетик (++) , трудно использовать в качестве монотерапии. Малая терапевтическая широта. При превышении дозировки, а также у злоупотребляющих алкоголем возможно развитие фульминантной печеночной недостаточности. Нефротоксичность!
Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)	250–500 (1000) мг 2–6 раз в сутки, не более 4 г	Необратимый неселективный ингибитор ЦОГ, в малых дозах – ингибитор ЦОГ-1	Кардиопротекция (в малых дозах), низкая стоимость	Слабый анальгетический эффект (++) , трудно использовать в качестве монотерапии. Может вызывать «аспириновую» астму и эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, а также повышает риск развития кровотечений. Противопоказано применение у детей до 15 лет ввиду риска развития синдрома Рейе
Ибупрофен (Нурофен)	200 мг 3 – 4 раза в сутки, не более 1200 мг	Неселективный ингибитор ЦОГ	Приемлемое сочетание эффективности (++++)/ безопасности	Может вызывать эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, дегенерацию хрящевых поверхностей. Применяется с осторожностью при нарушении функции печени и почек
Кетопрофен (Кетонал)	50–100 мг 1–2 раза в сутки, не более 200 мг	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Очень высокая эффективность (++++), имеет центральное действие	Исключительно высокий риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и дегенерации хрящевой ткани! Нефротоксичность, гепатотоксичность, миелотоксичность
Метамизол (Анальгин)	250–500 мг 2–3 раза в сутки, не более 3 г	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Достаточно высокая эффективность (++++), низкая стоимость	Ввиду выраженной миелотоксичности (высокий риск развития агранулоцитоза) запрещен к применению в большинстве стран мира. Гепатотоксичность
Напроксен	250–500 мг 2 раза в сутки, не более 1,75 г	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Может назначаться совместно с аспирином в низких дозах, отсутствие кардиотоксичности	Умеренная эффективность (+++). При применении отмечены кровотечения и перфорации ЖКТ
Мелоксикам (Мовалис)	7,5–15 мг 1 раз в сутки, не более 15 мг	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-2	Высокая эффективность (++++) при очень хорошей переносимости, низкий риск развития повреждения органов ЖКТ	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности, но при клинически стабильном циррозе печени снижение дозы препарата не требуется
Диклофенак (Ортофен, Вольгарен)	25–50 мг 2–3 раза в сутки, не более 150 мг	Неселективный ингибитор ЦОГ	Низкая токсичность	Умеренная эффективность (+++). Высокий риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и дегенерации хрящевой ткани при длительном применении! Часто вызывает аллергические реакции
Нимесулид (Найз, Нимесил)	100 мг 2 раза в сутки, не более 400 мг	Селективный ингибитор ЦОГ-2	Достаточно высокая эффективность (+++)	Курс применения не может превышать 15 дней в связи с высоким риском поражения печени, при применении желателен контроль АСТ и АЛТ, абсолютно противопоказан при язвенной болезни, потенциально может повышать риск инфаркта миокарда
Целекоксиб (Целебрекс)	100 мг 2 раза в сутки, не более 400 мг	Селективный ингибитор ЦОГ-2	Низкий потенциал побочных эффектов на ЖКТ и хрящевую ткань	Согласно инструкции по применению, ввиду повышения риска инфаркта миокарда, рекомендован прием максимально короткими курсами и в наименьших рекомендованных дозах; нежелательно совместное применение с аспирином
Пенталгин	1 таб. 2 раза в сутки, не более 4 таб.	Комбинированный препарат	Высокая эффективность (++++)	Содержит опиоидный анальгетик (кодеин)! Может вызывать зависимость и привыкание. Ожидаемы трудности при необходимости «переключить» на другой НПВС. Высокий потенциал лекарственных взаимодействий (ввиду наличия фенобарбитала), гепатотоксичность, миелотоксичность (содержит метамизол)

Указаны дозировки у взрослых, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, относительная эффективность отражена полуколичественно (+ – +++++)



же не лишены побочных эффектов. Их применение может вызывать зависимость, а также приводить к росту риска перелома шейки бедренной кости [19].

- Рассмотреть вопрос использования НПВС совместно с мизопростолом. Здесь нужно отметить, что, во-первых, эффективность мизопростола может быть недостаточной для профилактики поражения ЖКТ и, во-вторых, мизопростол сам может служить причиной появления боли в животе, тошноты, рвоты и гинекологических побочных эффектов.

Наконец, следует выбрать НПВС с наименьшим потенциалом влияния на ЖКТ. Наиболее подходящим в этом ключе представляется мелоксикам (Мовалис) [20]. Можно также использовать напроксен, диклофенак или парацетамол.

Необоснованные назначения

- «Переключение» с аспирина на клопидогрел сильно удорожает стоимость лечения, но вряд ли связано со снижением риска тяжелых побочных эффектов на ЖКТ [21].
- Снижение дозы аспирина до 50 мг (при использовании в дозировках менее 81 мг нет доказательств кардиопротективного эффекта).
- Применение кишечнорастворимых форм аспирина и кардиомагнила должно рассматриваться с точки зрения психологического комфорта, но не профилактики НПВС-ассоциированной гастропатии.
- Препараты из группы коксибов (Целебрекс, Аркоксиа) применять в данном случае не представляется возможным ввиду повышения риска инсульта, инфаркта миокарда и нивелирования кардиопротективных свойств аспирина [6].

Лечение пациентов с высоким риском эрозивно-язвенного поражения ЖКТ

Среди факторов, повышающих риск развития НПВС-гастропатии,

можно выделить следующие [1, 6]:

- возраст > 65 лет (риск в 4 раза выше);
- наличие анамнеза, отягощенного по язвенной болезни (риск повышается в 14–17 раз);
- продолжительность приема НПВП;
- высокая доза и частый режим приема НПВС;
- одновременное лечение несколькими НПВП;
- прием оральных глюкокортикостероидов, антикоагулянтов;
- инфекция *Helicobacter pylori* (данные противоречивы).

В случае очень низкого риска сердечно-сосудистых осложнений и короткого курса приема возможно использовать высокоселективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб. При планировании более длительного курса терапии, при необходимости парентерального введения препарата, а также с учетом высокой распространенности болезней сердца в нашей стране, следует применять мелоксикам (Мовалис). Риск развития НПВС-ассоциированной гастропатии возрастает в ряду: мелоксикам → парацетамол → диклофенак → напроксен → ибупрофен → кеторолак и кетопрофен.

Возможно проведение эрадикационной терапии и совместное назначение с антисекреторными препаратами. Несмотря на то что язвы на фоне приема НПВС часто бывают безболезненными, важен клинический контроль состояния органов ЖКТ. У наиболее тревожных пациентов оправдано проведение контрольной эзофагогастроуденоскопии и анализа кала на скрытую кровь.

Необоснованные назначения

- Мелоксикам следует предпочесть пироксикаму ввиду наличия у пироксикама влияния на слизистую желудка, что было показано в прямом сравнительном исследовании [22]. Применение мелоксикама не было связано с изменением продукции простагландинов в слизистой оболочке желудка.

- За исключением мелоксикама, парентерально вводимые НПВС (особенно кетопрофен и кеторолак) в сравнении с таблетированными формами не только не снижают, но могут дополнительно повышать риск развития НПВС-ассоциированной гастропатии.

Перелом конечности или оперативные вмешательства у лиц, принимающих алкоголь

В данном случае осторожность должна быть продиктована возможным сочетанным поражением печени, повышенным риском развития кровотечений, а также ожидаемо низкой приверженностью к лечению. Препаратами выбора в данном случае могут быть мелоксикам и напроксен (следует использовать с осторожностью ввиду антиагрегантного действия). Можно использовать ибупрофен или диклофенак, но на фоне их приема описаны случаи гепатотоксичности, которая может «проявиться» у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Необоснованные назначения

- Применение парацетамола ограничено в связи с ростом риска гепатотоксичности у лиц, принимающих алкоголь. Суточная доза не должна превышать 1,5–2 г.
- Использование нимесулида нежелательно ввиду высокой вероятности развития печеночной недостаточности.

Заключение

При выборе НПВС следует ориентироваться на соотношение эффективности и безопасности терапии, принимая во внимание как побочные эффекты на органы ЖКТ и печень, так и риск сердечно-сосудистых катастроф. При обилии на рынке самых разнообразных НПВС для применения в широкой клинической практике подходят далеко не все препараты, что требует от врача исключительной внимательности при выборе НПВС, особенно при лечении сложных пациентов. ☺