

И.А. ЗОЛОТОВСКАЯ, к.м.н., ГБУЗ Самарской области ГП №9, И.Е. ПОВЕРЕННОВА, д.м.н.
Самарский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЫБОРА И БЕЗОПАСНОСТИ НПВП У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Проведен ретроспективный анализ рисков применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при лечении болей в спине у пациентов с цереброваскулярной патологией на фоне ревматоидного артрита. Острые кардио- и цереброваскулярные события были зафиксированы у 9,7% лиц, получавших терапию НПВП. Неблагоприятные эффекты в период лечения были связаны с приемом диклофенака и нимесулида. В группе лиц, принимавших эторикокиб, суммарные риски были низкими, что позволило провести у всех пациентов запланированные курсы терапии НПВП, в т. ч. и при повторных обращениях.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, цереброваскулярная патология, эторикокиб

Создание и укрепление системы повышения безопасности и улучшения качества медицинской помощи является одним из основных направлений деятельности здравоохранения РФ. В первую очередь это связано с обеспечением контроля над обоснованностью выбора, терапевтической эффективностью и безопасностью лекарственных препаратов, применяемых при лечении пациентов с сочетанной патологией и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. Необходимо совершенствовать клинико-фармакологическое обеспечение лечебно-диагностического процесса на амбулаторном этапе при использовании лекарственных средств (ЛС) группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) по следующим параметрам: объективная оценка клинических данных при использовании лекарственных препаратов, контроль качества фармакотерапии и анализ случаев возникновения побочных реакций при применении ЛС; информирование врачей с целью оптимизации проводимой фармакотерапии.

НПВП – лекарственные средства, позволяющие добиться обезболивания и улучшения качества жизни пациента. При этом данный класс ЛС безопасен только при продуманном, правильном применении с учетом оценки развития возможных рисков и осложнений. Данный аспект имеет принципиальное значение у пациентов с коморбидной патологией. Известные риски класс-специфических побочных эффектов НПВП должны быть учтены при проведении фармакокоррекции у таких пациентов. Это касается в первую очередь развития гастроинтестинальных, сердечно-сосудистых осложнений и дисфункции со стороны мочевыводящей системы с возможным возникновением как острой, так и хронической

почечной недостаточности [1]. Так, пациенты, принимающие НПВП, погибают от подобных осложнений в 2–3 раза чаще по сравнению с больными, не принимающими НПВП [2]. Опасность развития острых кардио- и цереброваскулярных осложнений (гипертонический криз, инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть, транзиторные ишемические атаки, ишемический инсульт) имеет место при назначении НПВП не только длительно, но и при кратковременном применении. Кардиоваскулярные осложнения связаны с прокоагулянтным действием этих препаратов, которое возникает вследствие нарушения равновесия между синтезом тромбосана A2 (циклооксигеназа-ЦОГ-1-зависимый процесс) и простаглицина (ЦОГ-2-зависимый процесс) [2, 4, 5].

В клинической практике возникает проблема развития не только острых церебро- и кардиоваскулярных событий. Существенное значение имеет повышение артериального давления, которое является одним из побочных эффектов НПВП [3]. Однако следует обратить внимание на ряд крупных исследований, в которых проводился анализ нежелательных явлений, связанных с артериальной гипертензией, в т. ч. при использовании эторикокиба (Аркоксия). Результаты анализа объединенных данных десяти плацебо-контролируемых исследований продолжительностью 6–12 нед. (рис. 1) свидетельствуют о том, что частота случаев досрочного прекращения терапии в связи с развитием нежелательных явлений, связанных с артериальной гипертензией, составила:

- 0% в группе с применением плацебо,
- 0,2–0,5% в группе с применением препарата Аркоксия в дозе 60–120 мг один раз в день,
- 0,3% в группе с применением напроксена в дозе 500 мг два раза в день [6].

Результаты этих исследований являются базовыми для выявления тенденции развития возможных церебро- и кар-

диоваскулярных осложнений у больных с коморбидной патологией.

По данным анализа результатов исследования MEDAL, проведенного Krum H. с соавт., было обнаружено, что именно исходный уровень АД, а не случаи повышения АД при приеме эторикоксиба и диклофенака оказывал значительное влияние на риск развития тромботических побочных СС нежелательных явлений в течение 18 мес. приема препаратов [7].

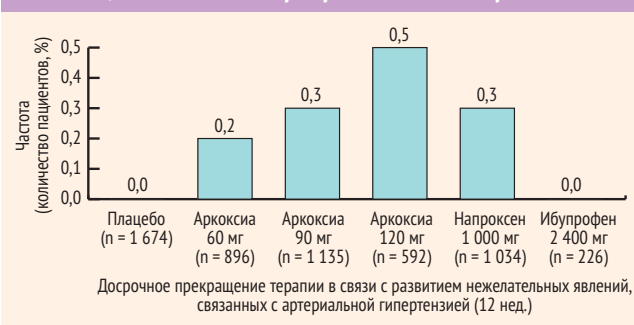
Цель настоящего исследования – проведение клинико-фармакологического анализа рисков применения НПВП при лечении болей в спине у пациентов с цереброваскулярной патологией на фоне ревматоидного артрита (РА) в дизайне ретроспективного наблюдения.

Задачи исследования: изучить влияние терапии НПВП (диклофенак, мелоксикам, эторикоксиб, нимесулид) у пациентов с цереброваскулярной патологией на фоне РА в терапии болей в спине на возможность развития цереброваскулярных и кардиоваскулярных осложнений: динамику АД, риск развития острых цереброваскулярных транзиторных ишемических атак (ТИА), ишемического инсульта (ИИ), геморрагического инсульта (ГИ) и острых кардиоваскулярных событий (ОКС).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ рисков, прогнозирования и особенностей цереброваскулярных заболеваний у больных ревматоидным артритом. Была выделена группа пациентов, обращавшихся к неврологу за прошедшие 12 мес. по поводу болей в нижней части спины и принимавших НПВП. Всего в наблюдение вошло 72 больных, которые принимали НПВП по поводу возникших болей в нижней части спины. В *таблице 1* представлена демографическая характеристика больных. Средняя продолжительность терапии составила $14,9 \pm 8,2$ дня.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты отметили уменьшение боли при движении в поясничном отделе позвоночника ($p < 0,05$), в т. ч. те, у кого наблюдалась иррадиация в нижнюю конечность. У пациентов, получавших диклофенак и эторикоксиб, на 3-й день лечения отмечалось существенное ($p < 0,05$) уменьшение боли. У пациентов, получавших нимесу-

Рисунок 1. Частота случаев досрочного прекращения терапии в связи с развитием нежелательных явлений, связанных с артериальной гипертензией



лид и мелоксикам, отмечалось существенное ($p < 0,05$) уменьшение боли на 4-й день терапии. В дальнейшем (на 7-й и 14-й дни) интенсивность боли прогрессивно уменьшалась, существенных различий по степени регресса болевого синдрома выявлено не было. В *таблице 2* представлена динамика болевого синдрома у исследованных больных.

Таким образом, эффективность представленных НПВП в долгосрочном периоде одинаковая. При этом необходимо отметить, что достижение обезболивающего клинического эффекта достоверно быстрее отмечалось у пациентов, принимавших диклофенак и эторикоксиб. У 3 больных, принимавших диклофенак, и 5 пациентов, принимавших эторикоксиб, длительность терапии составила 7 дней в связи с наступлением клинически значимого обезболивающего эффекта.

Выявлены существенные различия в переносимости указанных ЛС и возникших побочных эффектов. Наиболее часто (28% случаев) наблюдалось повышение артериального давления (АД) с необходимостью коррекции доз гипотензивных препаратов (*табл. 3*).

Проведенный анализ показал, что во всех группах отмечалось повышение АД, зафиксированное на 3-й день приема ЛС. При этом достоверное повышение показателей САД и ДАД имело место у пациентов, принимавших мелоксикам, нимесулид и диклофенак, особое внимание следует обратить

Таблица 1. Распределение больных по группам терапии

Демографические характеристики больных	Использованные препараты			
	Мелоксикам 15 мг (n = 16)	Нимесулид 100 мг (n = 17)	Диклофенак 100 мг с замедленным высвобождением (n = 20)	Эторикоксиб 90 мг (n = 19)
Женщины	14 (87,5%)	14 (82,4%)	17 (85%)	16 (84,2%)
Мужчины	2 (12,5%)	3 (17,6%)	3 (15%)	3 (15,8%)
Средний возраст в годах (m ± s)				
Женщины	59,3 ± 9,2	60,2 ± 9,8	58,7 ± 9,1	59,1 ± 9,3
Мужчины	57,1 ± 11,9	58,4 ± 12,2	57,2 ± 11,3	56,1 ± 11,7

Таблица 2. Динамика боли в поясничном отделе позвоночника (по шкале ВАШ 100 мм)

Данные шкалы ВАШ	Использованные препараты			
	Мелоксикам 15 мг (n = 16)	Нимесулид 100 мг (n = 17)	Диклофенак 100 мг с замедленным высвобождением (n = 20)	Эторикоксиб 90 мг (n = 19)
Исходный уровень	68 ± 14	69 ± 12	69 ± 10	68 ± 18
3-й день	50 ± 18	50 ± 22	46 ± 23	45 ± 20
14-й день	25 ± 16	20 ± 22	20 ± 13	18 ± 19

Таблица 3. Изменения показателей АД у пациентов (M + m) на фоне терапии НПВП

Показатели АД	Использованные препараты			
	Мелоксикам 15 мг (n = 16)	Нимесулид 100 мг (n = 17)	Диклофенак 100 мг с замедленным высвобождением (n = 20)	Эторикоксиб 90 мг (n = 19)
Исходный уровень				
САД ** (мм рт. ст.)	132,3 ± 3,5	136,3 ± 7,8	128 ± 4,7	135 ± 7,7
ДАД *** (мм рт. ст.)	83,0 ± 5,1	85 ± 5,4	82 ± 6,7	84,2 ± 3,0
На 3-й день				
САД (мм рт. ст.)	140,3 ± 2,0*	145,3 ± 5,9*	148 ± 8,9*	138 ± 3,3
ДАД (мм рт. ст.)	86,0 ± 5,7*	90 ± 4,4*	88 ± 4,9*	86,2 ± 5,4

* Достоверность различий по сравнению с исходными показателями внутри группы. ** САД – систолическое артериальное давление. *** Диастолическое артериальное давление.

на повышение АД в группе больных, принимавших диклофенак и нимесулид. В группе лиц, принимавших нимесулид, наблюдалось наиболее выраженное повышение ДАД, у пациентов, принимавших диклофенак, – САД и ДАД. И в той и в другой группе были зафиксированы случаи развития гипертонического криза: в 11,7% – при приеме нимесулида и в 15,0% – при приеме диклофенака. Именно такие случаи с развитием побочных эффектов являются тяжелым бременем для системы здравоохранения и ведут к существенным расходам (повторные визиты, подбор других ЛС, в т. ч. дополнительной фармакокоррекции возникших осложнений). На фоне коррекции болевого синдрома эторикоксибом повышение САД и ДАД было достоверно незначимым.

В ходе наблюдения были отслежены все случаи обращения пациентов с болью в спине к неврологу в течение года, а также число лиц, которые испытывали боль в спине, но в течение года не обращались за медицинской помощью по данному поводу. Так, из 72 больных у 68% (49 человек) имели место повторные обращения за медицинской помощью по поводу болей в нижней части спины в течение 6 мес., и всем были назначены повторные курсы приема НПВП. Среди всех пациентов, принимавших НПВП, у 2 больных (2,7%) было отмечено развитие инфаркта миокарда (принимали диклофенак), у 3 (4,2%) – транзиторных ишемических атак (2 больных принимали диклофенак, 1 – нимесулид), у 2 (2,7%) – ишемических инсультов (принимали диклофенак). Таким образом, острые кардио- и цереброваскулярные события были зафиксированы у 9,7% лиц, получавших терапию НПВП. Неблагоприятные эффекты в период лечения были связаны с приемом диклофенака и нимесулида. В своем

исследовании McGettingan P. et al. еще в 2006 г. показали в сравнительном анализе значительно более высокие кардиоваскулярные риски при назначении диклофенака, мелоксикама, индометацина (данные представлены в *таблице 4*) [6].

Заключение. Проведенный анализ продемонстрировал необходимость дальнейших исследований для выявления частоты побочных церебро- и кардиоваскулярных эффектов у коморбидных пациентов с точной оценкой рисков и определением тактики рациональной фармакокоррекции НПВП. Особенно с учетом того факта, что лица с РА, как было показано в нашем исследовании, часто в течение года обращаются с жалобами на боли в нижней части спины, терапия НПВП по данному поводу назначается более двух раз в год в 68% случаев. В связи с этим оценка суммарного риска при использовании НПВП и информирование пациента о возможных осложнениях фармакокоррекции должны стать обязательным компонентом программ лечения больных с РА и цереброваскулярной патологией. Однако, как свидетельствуют данные исследования, в условиях повседневной клинической практики эторикоксиб позволял добиться значимого обезболивающего эффекта и не вызывал кардио- и цереброваскулярных осложнений. В группе лиц, принимавших эторикоксиб, суммарные риски были низкими, что позволило провести у всех пациентов запланированные курсы терапии НПВП, в т. ч. и при повторных обращениях.



Таблица 4. Кардиоваскулярный риск при использовании различных НПВП

Лекарство	Относительный риск (95% CI)
Рофекоксиб < 25 мг	1,33 (1,00–1,79)
Рофекоксиб > 25мг	2,19 (1,64–2,91)
Эторикоксиб	1,06 (0,91–1,23)
Целекоксиб	1,06 (0,91–1,23)
Диклофенак	1,40 (1,16–1,70)
Напроксен	0,97 (0,87–1,07)
Пироксикам	1,06 (0,70–1,59)
Ибупрофен	1,07 (0,97–1,18)
Мелоксикам	1,25 (1,00–1,55)
Индометацин	1,30 (1,07–1,60)

ЛИТЕРАТУРА

- Зырянов С.К., Нельга О.Н., Белоусов Ю.В. Терапия боли: как снизить риск развития неблагоприятных побочных реакций. *Consilium Medicum*, 2007, 9 (2): 65–67.
- Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009: 167.
- Насонов Е.Л., Тов Н.В., Насонова В.А. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия. *Клин. медицина*, 1999.
- Hermann M. Cardiovascular risk associated with nons-teroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Rheumatol Rep.*, 2009, 11 (1): 31–5.
- Hochman J, Shah N. What Price Pain Relief? *Circulation*, 2006, 113: 2868–2870.
- McGettingan P. David Henry. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2. *JAMA*, 2006, 296: 1633–1644.
- Krum H, Swergold G, Gammaitoni A et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Cardiovasc Ther.*, 2012, 30: 342–350.