

Профиль побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях

Т.А. Раскина, М.В. Летаева, М.В. Королева

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», Кемерово

Цель исследования — изучение профиля побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у больных с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материал и методы. В исследование включено 373 больных РЗ (301 женщина и 72 мужчины), средний возраст которых составил $58,9 \pm 1,3$ года, длительность заболевания — $6,1 \pm 0,7$ года. Исследование проводилось одномоментно методом сплошной выборки с использованием анкеты для изучения профиля побочных эффектов НПВП, разработанной в НИИР РАМН.

Результаты и их обсуждение. НПВП являются эффективным средством для симптоматического лечения боли и воспаления при большинстве РЗ. Более 50% больных с РЗ отмечали неприятные ощущения со стороны органов пищеварения. У абсолютного большинства пациентов с РЗ (77,7% — с ревматоидным артритом, 100% — с анкилозирующим спондилитом, 47,8% — с остеоартрозом), принимавших НПВП более 1 года, имелась диспепсия.

Ключевые слова: ревматические заболевания, НПВП, побочные эффекты, мелоксикам.

Контакты: Марина Валерьевна Королева 576078@mail.ru

The side effect profile of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatic diseases

T.A. Raskina, M.V. Letayeva, M.V. Koroleva

Kemerovo State Medical Academy

Objective: to study the side effect profile of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with rheumatic diseases (RD).

Subjects and methods. The study enrolled 373 patients (301 women and 72 men) with RD, the mean age of whom was 58.9 ± 1.3 years; the duration of the disease was 6.1 ± 0.7 years. This study was cross-sectional and randomized, by applying a questionnaire for the estimation of the NSAID side effect profile, developed at the Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences.

Results and discussion. NSAIDs are an effective agent for the symptomatic treatment of pain and inflammation in most RDs. More than 50% of the patients with RD reported unpleasant sensations in the digestive system. Dyspepsia was present in the absolute majority of RD patients (77.7% of the patients with rheumatoid arthritis; 100% of those with ankylosing spondylitis; 47.8% of those with osteoarthritis) who had taken for more than a year.

Key words: rheumatic diseases, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, side effects, meloxicam.

Contact: Marina Valeryevna Koroleva 576078@mail.ru

Боль, связанная с патологией суставов и позвоночника, — основное проявление ревматических заболеваний (РЗ). Хронический характер болевого синдрома при большинстве РЗ обусловлен развитием воспаления в синовиальной оболочке суставов в связи с гиперпродукцией провоспалительных агентов, модуляцией функции иммунокомпетентных клеток и их пролиферацией, деструктивным действием протеаз [1, 2]. Согласно рекомендациям ВОЗ, первой ступенью лечения хронической боли при РЗ являются неопиоидные анальгетики — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), оказывающие хороший анальгетический эффект при слабой и умеренной боли [3–6]. По данным M.R. Griffin, их вынуждены принимать около 40% людей старше 65 лет, причем 6% — практически постоянно [7]. Наиболее важный механизм, определяющий эффективность НПВП, связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландин, простациклин и тромбоксан [8–10]. Идентифицировано две изоформы ЦОГ — ЦОГ 1 и ЦОГ 2: первая в различном количестве постоянно присутствует в большинстве тканей и относится к категории «структурных» ферментов, участвующих в регуляции гомео-

стаза; вторая, напротив, в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается при развитии тканевого повреждения и воспаления. Ингибция ЦОГ 2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а ингибция ЦОГ 1 вызывает развитие побочных реакций. Поэтому токсичность неселективных НПВП (нНПВП) связывают с их способностью в равной степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ [8, 11]. Таким образом, очевидно, что назначение НПВП показано всем больным с РЗ, испытывающим боль, связанную с острым или хроническим поражением опорно-двигательного аппарата [12]. Однако нельзя не принимать во внимание частое развитие побочных эффектов при лечении НПВП, что связано с ингибированием ЦОГ 1.

Наибольшее клиническое значение среди данных осложнений имеет так называемая НПВП-гастропатия — видимое повреждение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие негативного системного влияния НПВП с развитием эрозий, язв и их осложнений (желудочно-кишечного кровотечения — ЖКК, перфорации язвы, нарушения проходимости ЖКТ). Учитывая чрезвычайно широкое использование НПВП, это дейст-

вительно серьезная медицинская и социальная проблема. Так, ЖКК, требующее специального лечения, развивается у 1 из 100 или 200 больных, регулярно принимающих НПВП, а симптоматические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки — примерно у 5% [12–15]. Тяжелые осложнения со стороны ЖКТ нередко служат причиной гибели больных с РЗ. Каждый 10-й больной с НПВП-гастропатией, у которого развивается кровотечение, и каждый 3-й больной с перфорацией ЖКТ погибают. Согласно данным НИИР РАМН (1996–2000 гг.) [16], среди 6103 первичных больных с различными РЗ, принимавших НПВП, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки при проведении фиброгастроуденоскопии выявлены у 763 (12,5%). К побочным эффектам НПВП относится и диспепсия, ассоциированная с приемом НПВП, — спектр неприятных ощущений со сто-

роны верхних отделов ЖКТ (боль, ощущение тяжести, тошнота) при отсутствии повреждения слизистой оболочки [8]. Поскольку методы оценки диспепсии существенно различаются, точных данных о распространенности этой патологии нет. Различные неприятные ощущения со стороны ЖКТ возникают у 10–40% больных, регулярно принимающих НПВП, причем примерно в 10% случаев диспепсия является причиной отказа от лечения НПВП [8, 17, 18].

Цель исследования — изучение профиля побочных эффектов НПВП у больных с РЗ.

Материал и методы. В исследование включено 373 пациента с РЗ (301 женщина и 72 мужчины). Средний возраст больных составил $58,9 \pm 1,3$ года, длительность заболевания — $6,1 \pm 0,7$ года. Ревматоидный артрит (РА) установлен у 75 больных (65 женщин и 10 мужчин), анкилозирующий спондилит (АС) — у 44 (29 женщин и у 15 мужчин), остеоартроз (ОА) — у 254 (207 женщин и 47 мужчин).

Исследование проводили в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000 г.). Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании, которое проводили одномоментно методом сплошной выборки с использованием анкеты для оценки профиля побочных эффектов НПВП, разработанной в НИИР РАМН. В исследование включали всех больных с РЗ, наблюдающихся амбулаторно в ревматологическом центре (на базе Областного клинического госпиталя для ветеранов войн г. Кемерово).

Критерии включения в исследование: наличие РЗ, согласие больных на участие в исследовании, прием НПВП. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании. Все пациенты получали НПВП разных групп: ацеклофенак, диклофенак, индометацин, мелоксикам, нимесулид, ибупрофен, ацетилсалициловую кислоту (АСК).

Результаты и их обсуждение. НПВП — эффективное средство для симптоматического лечения боли и воспаления при большинстве РЗ. Эффективность терапии у больных с РЗ зависела от нозологии и вида НПВП (рис. 1–3). Так, у 72,4% больных РА, леченных нимесулидом, отмечалась умеренная эффективность, у 50% больных, принимавших мелоксикам, — хорошая. Очень хороший результат лечения установлен при приеме индометацина у 100% больных АС, хороший — у 66,7% пациентов с ОА, получавших ибупрофен.

Оборотной стороной эффективности фармакотерапии НПВП является

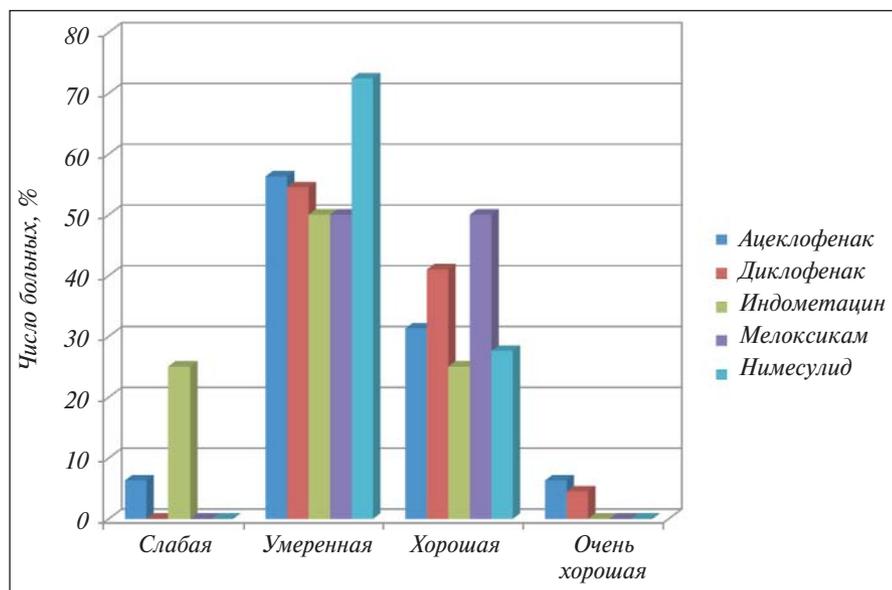


Рис. 1. Эффективность НПВП у больных РА (n=75)

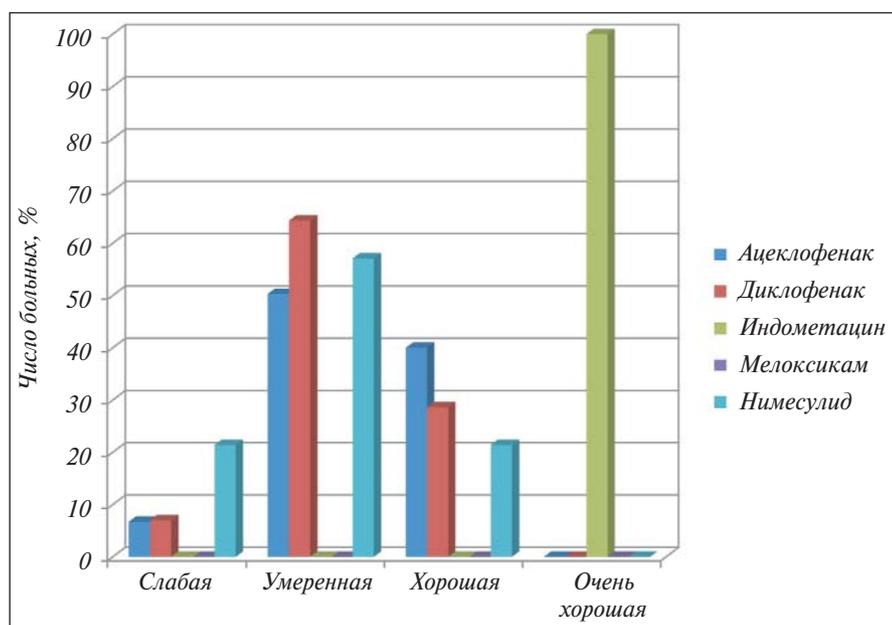


Рис. 2. Эффективность НПВП у больных АС (n=44)

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

риск развития серьезных побочных эффектов. При изучении осведомленности больных о возникновении возможных нежелательных реакций со стороны ЖКТ установлено, что 86,6% пациентов с РА, 68,2% с АС и 79,9% с ОА знали о вероятности возникновения подобных реакций. В то же время только 37,3% пациентов с РА, 20,5% с АС и 20,4% с ОА была проведена фиброгастроудоденоскопия в течение последнего года.

Оказалось, что язва желудка и двенадцатиперстной кишки имела у 8,4% больных с РЗ без отягощенного анамнеза и у 9,4% больных с отягощенным анамнезом. Наибольший процент больных с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки получали ацеклофенак, индометацин, диклофенак. Осложнения язвенной болезни на фоне приема НПВП выявлены у 3 (4%) больных РА, 2 из которых получали диклофенак. В группе больных АС и ОА осложнений язвенной болезни не зарегистрировано.

Одним из рациональных методов профилактики серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является комбинация НПВП с гастропротекторами. Однако только 25,3% пациентов с РА, 9,0% с АС и 13,4% с ОА принимали гастропротекторы. Таким образом, лишь 15,3% больных с РЗ проводили медикаментозную профилактику язв, ассоциированных с приемом НПВП, при этом наиболее часто пациенты получали антациды и ингибиторы протонной помпы (48,4 и 45,3% соответственно).

Наличие в последние 3 мес неприятных ощущений со стороны ЖКТ отмечало абсолютное большинство больных (рис. 4). При этом больные РА, получавшие ацеклофенак, и пациенты с ОА, принимавшие АСК, указывали на такие ощущения в 100% случаев.

При оценке наличия синдрома желудочной диспепсии у больных с РЗ в последние 3 мес в зависимости от длительности приема НПВП установлено, что большинство из них принимали НПВП более 1 года: 77,7% пациентов с РА, 100% с АС и 47,8% с ОА. У 100% пациентов, получавших ацеклофенак и индометацин более 1 года, имелся синдром желудочной диспепсии.

С одной стороны, столь печальная статистика, а с другой — успехи в изучении механизмов ulcerогенного действия НПВП стимулировали создание препаратов с низким потенциальным риском ЖКТ-осложнений. Первым таким препаратом стал мелоксикам, специально созданный для снижения риска развития осложнений со стороны ЖКТ, возникающих при использовании «традиционных» нНПВП [8]. Применение селективного НПВП (сНПВП) снижает

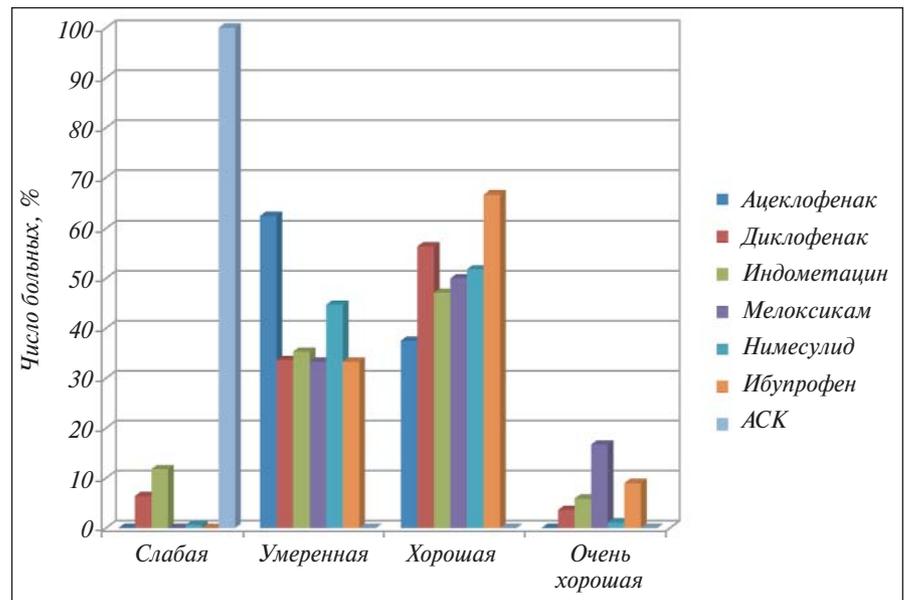


Рис. 3. Эффективность НПВП у больных ОА (n=254)

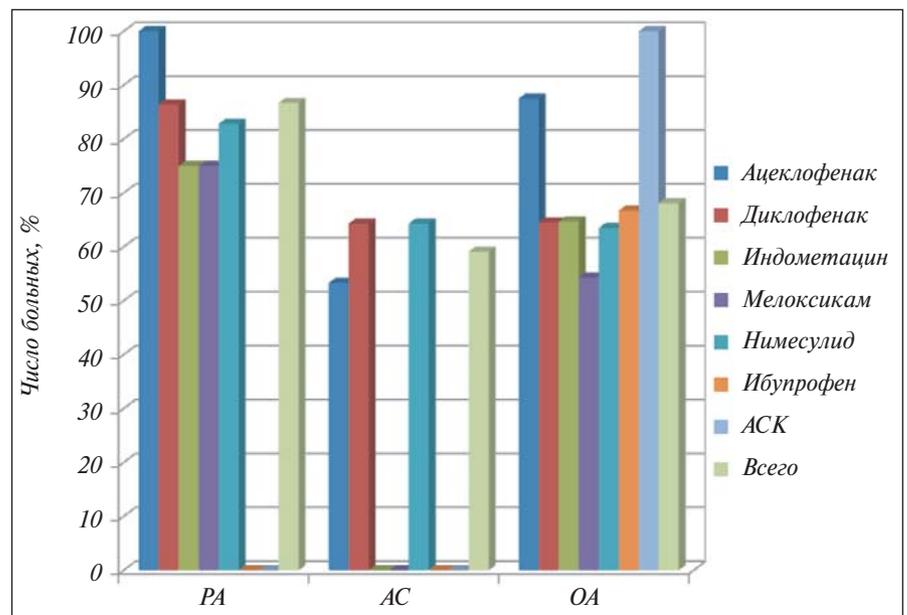


Рис. 4. Наличие в последние 3 мес неприятных ощущений со стороны ЖКТ

риск развития ЖКК и перфорации язв в 2 раза, эндоскопических язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки в 3 раза, а поражения тонкого кишечника в 3—4 раза [12, 19]. Мелоксикам является производным эноликовой кислоты и имеет большой период полувыведения: максимальная концентрация (C_{max}) в плазме после приема 15 мг препарата достигается через 7 ч, время полувыведения — 20—24 ч. Мелоксикам структурно отличается от других ЦОГ 2-ингибиторов, например коксибов, и связывается с верхней частью канала ЦОГ 2, а не с боковой частью фермента, как целекоксиб. Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы (99,5%) и легко проникает в синовиальную жидкость, в которой его уровень составляет 45—57% концентрации в плазме [1].

Эффективность мелоксикама в дозе 7,5—22,5 мг/сут хорошо доказана при кратковременном и длительном приме-

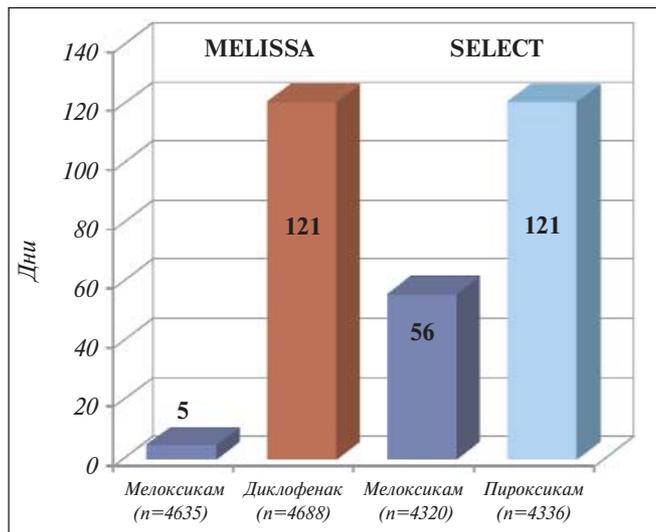


Рис. 5. Дни, проведенные в стационаре в связи с побочными эффектами со стороны ЖКТ вследствие приема различных НПВП, по данным исследований MELISSA и SELECT

нении у пациентов с основными РЗ: РА, АС, ОА, а также с острой и хронической болью в нижней части спины. Мелоксикам не уступает по лечебному действию НПВП диклофенаку, пироксикаму и напроксену [8].

Основным доказательством безопасности мелоксикама служат результаты масштабных рандомизированных клинических исследований MELISSA [6, 8, 20] и SELECT [6, 8, 21]. В первом исследовании участвовало около 9323 больных ОА, половина из которых в течение 28 дней принимала мелоксикам по 7,5 мг/сут, вторая половина — диклофенак по 100 мг/сут. При схожей клинической эффективности частота любых нежелательных эффектов у больных, принимавших мелоксикам, оказалась достоверно меньшей благодаря тому,

что частота неблагоприятных событий, связанных с поражением ЖКТ, у них была в 1,5 раза ниже. Больных, принимавших мелоксикам, госпитализировали в связи с серьезными гастроэнтерологическими побочными эффектами в 3,6 раза реже; у меньшего числа из них по сравнению с леченными диклофенаком отмечалось повышение уровня печеночных ферментов и креатинина [6, 20]. В исследовании SELECT (8656 больных) сравнивали эффективность и безопасность при ОА 4-недельного курса лечения мелоксикамом в дозе 7,5 мг/сут и пироксикамом в дозе 20 мг/сут. Эффективность препаратов в отношении интенсивности боли была сопоставимой, но число побочных эффектов со стороны ЖКТ при приеме пироксикама составило 15%, мелоксикама — лишь 10%, а частота тяжелых гастроэнтерологических поражений на фоне лечения пироксикамом была в 2,3 раза большей (рис. 5) [1, 6, 21]. Безопасность мелоксикама при основных РЗ была оценена в метаанализе 1999 г. [1, 22], который включал данные 10 исследований: мелоксикам имел преимущества перед диклофенаком, пироксикамом и напроксеном по числу осложнений со стороны ЖКТ (снижение риска на 36%); по частоте отмены из-за осложнений со стороны ЖКТ (снижение риска на 41%); по частоте перфораций язв, кровотечений из верхних отделов ЖКТ (снижение риска 48%); по частоте развития диспепсии (снижение риска на 27%).

В фармакоэкономическом исследовании безопасности мелоксикама по сравнению с другими НПВП у больных с факторами риска развития НПВП-гастропатии получено очевидное подтверждение достоверно лучшей его переносимости, в том числе в отношении развития кровотечения из верхних отделов ЖКТ [1].

Таким образом, результаты многочисленных исследований [1, 20, 21, 23, 24] показывают, что мелоксикам (Мовикс) обладает отчетливой анальгетической и противовоспалительной активностью и является препаратом выбора при лечении пациентов с различными РЗ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Чичасова Н.В. Мелоксикам в лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. Леч врач 2011;4:26—31.
2. Scott D. Textbook of rheumatology. Philadelphia, 1999.
3. Егорова О.Н., Белов Б.С., Балабанова Р.М. и др. Мелоксикам: перспективы применения при узловатой эритеме. Совр ревматол 2010;1:41—4.
4. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра, 2003;506 с.
5. Ушкалова Е.А. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства — новый взгляд на эффективность и безопасность. Фарматека 2004;7:26—33.
6. Елисеев М.С. Перспективы применения современного противовоспалительного препарата мелоксикам (амелотекс) в клинической практике. Совр ревматол 2008;4:54—6.
7. Griffin M.R. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. Am J Med 1998;104:23—9.
8. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;168 с.
9. Simon D.L., Botting R.M., Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacol Rev 2004;56:387—437.
10. Warner T.D., Mitchel J.A. Cyclooxygenase: new isoforms, new inhibitors and new lessons from clinic. FASEB J 2004;18:790—804.
11. Fitzgerald G., Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. New Engl J Med 2001;345:433—42.
12. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: «за» больше, чем «против». Совр ревматол 2008;1:70—7.
13. Singh J. Recent consideration in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Am J Med 1998;105:31—8.
14. Lain J. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drug: necessary or unnecessary? Rew Gastroenterol Dis 2004;4:33—41.
15. Lanas A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastrointestinal injury. Curr Treat Options Gastroenterol 2006;9:147—56.
16. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. Тер арх 2008;5:62—6.
17. Brun J., Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the scale of problem. Am J Med 2001;110:12—3.
18. Zerib F. Treatment of NSAIDs related dyspepsia. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:73—6.
19. Dubois R., Melmed G., Henning J. Guidelines for the appropriate use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:197—208.
20. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998;37:937—45.
21. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. Br J Rheumatol 1998;37:946—51.
22. Schoenfeld P. gastrointestinal safety of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. Am J Med 1999;107(6A):48S—54S.
23. Цветкова Е.С. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мовалисом (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях. Тер арх 2004;76(12):78—80.
24. Цветкова Е.С. Оценка эффективности применения мовалиса при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные многоцентрового российского исследования). Науч-практик ревматол 2005;2:29—31.



КРАСОТА ДВИЖЕНИЙ — ДВИЖЕНИЯ БЕЗ БОЛИ И ПРЕГРАД!

Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

Применяется при воспалительных и дегенеративных заболеваниях суставов сопровождающихся болевым синдромом:

- артрозы,
- остеоартроз
- ревматоидный артрит,
- болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит).

МОВИКС®
МЕЛОКСИКАМ



Регистрационное удостоверение № ЛСР-004672/09