

Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике.

Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики)

Каратеев А.Е.¹, Лиля А.М.¹, Чурюканов М.В.², Скоробогатых К.В.³, Амелин А.В.⁴, Захаров Д.В.⁵, Трофимов Е.А.⁶, Широков В.А.⁷, Попова Т.В.⁸, Шестель Е.А.⁹, Гончарова З.А.¹⁰, Куликов А.И.¹¹, Несмеянова О.Б.¹², Галиханова М.В.¹³, Загоруйко О.И.², Медведева Л.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия; ³Университетская клиника неврологии, Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁵ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁶Медицинская клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург, Россия; ⁷ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ⁸МАУЗ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия; ⁹ГАУ РО «Областной клинико-диагностический центр», Ростов-на-Дону, Россия; ¹⁰ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ¹¹ФГБОУ «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону, Россия; ¹²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия; ¹³ООО Многопрофильный медицинский центр «Профилактическая медицина», Уфа, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, Абрикосовский пер., 2; ³121467 Москва, улица Молодогвардейская, 2, к. 1; ⁴197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ⁵192019 Санкт-

Повышение эффективности и безопасности НПВП, незаменимого класса лекарственных средств, используемых для лечения острой и хронической боли, является важной и актуальной задачей. Для ее решения российскими экспертами в 2015 г. был представлен алгоритм выбора НПВП, основанный на оценке факторов риска (ФР) лекарственных осложнений и назначении препаратов с наименьшим негативным влиянием на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и сердечно-сосудистую систему (ССС). Для проверки эффективности этого алгоритма был осуществлен проект «ПРИНЦИП».

Материал и методы. Исследуемую группу составили 439 больных с выраженной скелетно-мышечной болью (65% женщин и 35% мужчин; средний возраст – 51,3±14,4 года), которым назначались НПВП с использованием указанного выше алгоритма. У большинства отмечалось наличие ФР: у 62% – со стороны ЖКТ, у 88% – ССС. С учетом ФР были использованы 8 НПВП: ацеклофенак, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, мелоксикам, напроксен, нимесулид и цефекоксид, причем последний препарат назначался наиболее часто (57,4% случаев). У 30,2% больных НПВП были назначены в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Период наблюдения составил 28 дней. Оценивались эффективность терапии (динамика боли по 10-балльной числовой рейтинговой шкале – ЧРШ) и развитие нежелательных реакций (НР).

Результаты и обсуждение. У подавляющего числа пациентов (94,9%) боль была полностью купирована. Значимых различий эффективности разных НПВП по динамике уменьшения боли (ЧРШ) отмечено не было. Число НР было минимальным и не различалось между разными НПВП, за исключением более высокой частоты диспепсии при использовании диклофенака (15,7%). Серьезных осложнений и отмен терапии из-за НР не было.

Заключение. Использование алгоритма выбора НПВП позволяет проводить эффективную и относительно безопасную терапию этими препаратами в реальной клинической практике

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность; клинические рекомендации; алгоритм выбора

Для ссылки: Каратеев АЕ, Лиля АМ, Чурюканов МВ и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики). Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):485–492.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF A NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG (NSAID) SELECTION ALGORITHM BASED ON THE ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR DRUG-INDUCED COMPLICATIONS IN REAL CLINICAL PRACTICE: THE RESULTS OF THE ALL-RUSSIAN PRINCIPLE PROJECT (APPLICATION OF RECOMMENDATIONS FOR NSAID USE: A GOAL-ORIENTED CHANGE OF PRACTICE)

Karatee A.E.¹, Lila A.M.¹, Churyukanov M.V.², Skorobogatikh K.V.³, Amelin A.V.⁴, Zakharov D.V.⁵, Trofimov E.A.⁶, Shirokov V.A.⁷, Popova T.V.⁸, Shestel E.A.⁹, Goncharova Z.A.¹⁰, Kulikov A.I.¹¹, Nesmeyanova O.B.¹², Galikhanova M.V.¹³, Zagoruyko O.I.², Medvedeva L.A.²

To enhance the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), a class of essential medications used to treat acute and chronic pain, is an important and urgent task. For its solution, in 2015 Russian experts provided an NSAID selection algorithm based on the assessment of risk factors (RFs) for drug-induced complications and on the prescription of drugs with the least negative effect on the gastrointestinal tract and cardiovascular system. The PRINCIPLE project was implemented to test the effectiveness of this algorithm.

Subjects and methods. A study group consisted of 439 patients (65% were women and 35% – men; their mean age was 51.3±14.4 years) with severe musculoskeletal pain, who were prescribed NSAIDs by using the above algorithm. The majority of patients were noted to have RFs: gastrointestinal and cardiovascular ones in 62 and 88% of the

Петербург, ул. Бехтерева, 3; ¹191014 Санкт-Петербург, Литейный проспект, 55а; ²620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3; ³620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189; ⁴344000 Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 127; ⁵344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; ⁶344029 Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33; ⁷454092 Челябинск, ул. Воровского, 70; ⁸450077 Уфа, ул. Чернышевского, 105/1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Acad. B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

³University Clinic of Neurology, Moscow, Russia; ⁴I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

⁵V.M. Bekhterev Saint Petersburg Psychoneurology Research Institute, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

⁶Scandinavia Medical Clinic, Saint Petersburg, Russia; ⁷Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; ⁸City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg, Russia;

⁹Regional Clinical Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russia; ¹⁰Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia;

¹¹Regional Clinical Hospital Two, Rostov-on-Don, Russia;

¹²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

¹³ООО «Preventive Medicine» Multidisciplinary Medical Center, Ufa, Russia

¹⁴34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ¹⁵2, Abrikosovskiy Lane, Moscow 119991;

¹⁶2, Molodogvardeiskaya St., Build. 1, Moscow 121467; ¹⁷6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022; ¹⁸3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019; ¹⁹55a, Liteinyi Prospect, Saint Petersburg 191014; ²⁰3, Repin St., Yekaterinburg 620028; ²¹189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102; ²²127, Pushkinskaya St., Rostov-on-Don 344000; ²³29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022; ²⁴33, First Konnaya Armia St., Rostov-on-Don 344029; ²⁵70 Vorovsky St., Chelyabinsk 454092; ²⁶105/1, Chernyshevsky St., Ufa 450077

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aeakarateev@rambler.ru

Contact: Andrei Karateev; aeakarateev@rambler.ru

Поступила 29.09.17

patients, respectively. Given the RF, eight NSAIDs were used; these were aceclofenac, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, meloxicam, naproxen, nimesulide, and celecoxib, the latter being prescribed most commonly (in 57.4% of cases). NSAID was used in combination with proton pump inhibitors in 30.2% of the patients. The follow-up period was 28 days. The investigators evaluated the efficacy of therapy (pain changes on a 10-point numeric rating scale (NRS)) and the development of adverse events (AE).

Results and discussion. Pain was completely relieved in the overwhelming majority (94.9%) of patients. There were no significant differences in the efficacy of different NSAIDs according to NRS scores. The number of AE was minimal and did not differ between different NSAIDs, with the exception of a higher frequency of dyspepsia caused by diclofenac (15.7%). There were no serious complications or therapy discontinuation because of AE.

Conclusion. The use of the NSAID selection algorithm allows for effective and relatively safe therapy with these drugs in real clinical practice.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; safety; clinical guidelines; selection algorithm.

For reference: Karateev AE, Lila AM, Churyukanov MV, et al. Evaluation of the effectiveness of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) selection algorithm based on the analysis of risk factors for drug-induced complications in real clinical practice: The results of the All-Russian PRINCIPLE project (Application of recommendations for NSAID use: a Goal-Oriented Change of Practice). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):485-492 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-485-492>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – основной инструмент контроля острой и хронической боли в терапевтической практике. Это класс различных по химической структуре соединений, обладающих единым механизмом действия – способностью блокировать фермент циклооксигеназу 2 (ЦОГ2) и образование простагландинов, важнейших медиаторов боли и воспаления. НПВП обладают уникальным сочетанием анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего действия, что определяет их преимущество в сравнении с другими обезболивающими средствами, такими как парацетамол и опиоиды [1–3]. НПВП удобны в использовании (имеется полный спектр лекарственных форм этих препаратов), доступны в плане выписки и приобретения. Эти качества сделали НПВП незаменимыми помощниками врача, особенно при лечении наиболее распространенных скелетно-мышечных заболеваний – остеоартрита (ОА) и неспецифической боли в спине (НБС) [4, 5].

В настоящее время в российской клинической практике используется более 20 НПВП, причем речь идет о так называемых международных непатентованных наименованиях (т. е. химических формулах); при этом наиболее популярные препараты из данной лекарственной группы представлены на фармакологическом рынке десятками генериков. Большинство из используемых сегодня НПВП – это неселективные или умеренно селективные ингибиторы ЦОГ2 (н-НПВП). Лишь два препарата представляют собой истинно селективные ингибиторы-ЦОГ2 – целекоксиб и эторикоксиб (с-НПВП) [3].

Разнообразие НПВП значительно облегчает работу врача, позволяя осуществлять индивидуальный подбор препарата для конкретного пациента, с учетом особенностей клинического случая, наличия коморбидной патологии и – что немаловажно – стоимости лекарства.

К сожалению, НПВП имеют серьезный недостаток, в значительной степени ограни-

чивающий их клиническое применение: они могут вызывать серьезные, угрожающие жизни нежелательные реакции (НР). Среди НР наибольшее клиническое значение имеют осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Так, согласно многолетней статистике, регулярный бесконтрольный прием НПВП приводит к развитию опасного желудочно-кишечного кровотечения примерно у одного, а инфаркта миокарда или ишемического инсульта – у одного-двух из 100 больных, получающих эти препараты в течение года [3, 6].

Вероятность возникновения указанных осложнений многократно возрастает при наличии факторов риска (ФР), к которым, прежде всего, относится коморбидная патология ЖКТ и СССР.

Поэтому современная концепция безопасного применения НПВП предполагает обязательный тщательный сбор анамнеза для выявления ФР перед назначением этих препаратов. При наличии ФР следует использовать НПВП с наименьшим негативным влиянием на ЖКТ и СССР, при необходимости – на фоне медикаментозной профилактики лекарственных осложнений [3, 6].

По мнению ведущих российских и зарубежных экспертов, эффективность различных НПВП, при условии их применения в адекватных противовоспалительных дозах, примерно одинакова. Но опасность развития НР для разных препаратов может отличаться очень существенно. Так, минимальный риск осложнений со стороны ЖКТ признается за с-НПВП целекоксибом: это подтверждается данными многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и их метаанализом [7]. В отношении риска развития кардиоваскулярных осложнений до последнего времени наиболее безопасным препаратом считался naproxen [8, 9].

В 2015 г. коллективом российских специалистов, представляющих Ассоциацию ревматологов России, Российское общество

по изучению боли, Российскую гастроэнтерологическую ассоциацию, Российское кардиологическое общество, Ассоциацию травматологов-ортопедов России, Ассоциацию междисциплинарной медицины и Российскую ассоциацию паллиативной медицины, были разработаны национальные рекомендации по рациональному применению НПВП в клинической практике. Центральной частью этих рекомендаций является алгоритм выбора НПВП, основанный на комплексной оценке риска развития осложнений со стороны ЖКТ и ССС (табл. 1). Применение данного алгоритма должно существенно облегчить работу практикующих врачей при назначении НПВП, обеспечив достижение хорошего терапевтического результата и снизив до минимума частоту серьезных НР [3].

Для проверки возможности успешного применения алгоритма назначения НПВП с учетом ФР, предложенного на основании клинических рекомендаций «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» 2015 г. (далее – «АЛГОРИТМ»), нами был осуществлен проект «ПРИНЦИП».

Целью проекта являлось определение эффективности использования АЛГОРИТМА в реальной клинической практике.

Задачи исследования:

1. Оценка спектра НПВП, назначенных для лечения скелетно-мышечной боли (СМБ) при использовании АЛГОРИТМА.
2. Оценка эффективности НПВП, назначенных с использованием АЛГОРИТМА.
3. Оценка частоты НР, возникших при использовании НПВП, назначенных с использованием АЛГОРИТМА.

Материал и методы

Работа носила многоцентровой характер: в ее выполнении были задействованы 16 специалистов ревматологов и неврологов, представляющих 4 региона и 6 городов России.

Москва:

- ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (д.м.н. А.Е. Каратеев, главный исследователь);
- ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (к.м.н. М.В. Чурюканов);

- Университетская клиника неврологии (к.м.н. К.В. Скоробогатых).

Санкт-Петербург:

- ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» (проф. А.В. Амелин);
- ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» (Д.В. Захаров);
- ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (проф. А.М. Лиля);
- Медицинская клиника «Скандинавия» (Е.А. Трофимов).

Екатеринбург:

- ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» (проф. В.А. Широков);
- Городская клиническая больница №40 (проф. Т.В. Попова).

Ростов-на Дону:

- Областной клинико-диагностический центр (Е.А. Шестель);
- ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (З.А. Гончарова);
- Областной клинической больницы №2 (А.И. Куликов).

Челябинск:

- Областная клиническая больница (О.Б. Несмеянова).

Уфа:

- Многопрофильный медицинский центр «Профилактическая медицина» (М.В. Галиханова).

В программу включались пациенты, испытывающие боль, связанную со скелетно-мышечными заболеваниями, и нуждающиеся в назначении НПВП. Ниже представлены *критерии включения:*

- возраст ≥ 18 лет;
- наличие острой или обострения хронической СМБ, возникшей на фоне ОА, НБС или ревматической патологии околосуставных мягких тканей (РПОМТ);
- выраженность СМБ ≥ 4 баллов (по 10-балльной числовой рейтинговой шкале – ЧРШ);
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Таблица 1 Алгоритм назначения НПВП (рекомендации российских экспертов – 2015) [1]

Риск осложнений	ССС		
	низкий	умеренный – высокий	очень высокий*
ЖКТ			
низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (<1200 мг/сут)	Избегать назначения любых НПВП
умеренный	н-НПВП + ИПП, с-НПВП	Напроксен + ИПП или целекоксиб	
высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб + ИПП	

Примечание. * – инфаркт миокарда или ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ишемическая болезнь сердца (ИБС), реваскуляризация коронарных артерий или других артериальных бассейнов, клинически выраженные заболевания периферических артерий, сахарный диабет (СД) 2-го типа с поражением органов-мишеней, хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ <30 мл/мин/1,73 м²), SCORE (суммарный риск смерти от заболеваний ССС в ближайшие 10 лет) >10%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II функционального класса (ФК) NYHA и выше.

Критериями исключения являлись противопоказания для назначения НПВП, тяжелая функциональная недостаточность или коморбидная патология, делающая невозможными регулярные визиты к врачу, необходимость существенного изменения лечения в период проведения исследования (например, необходимость системного приема или локального введения глюкокортикоидов).

Для участия в исследовании было отобрано 500 больных, однако 61 из них выбыл на этапе скрининга, так как 34 пациента имели очень высокий риск кардиоваскулярных осложнений, у 20 присутствовали иные противопоказания для назначения НПВП, у 7 — другие критерии исключения.

Таким образом, участниками исследования стали 439 пациентов. Клиническая характеристика группы представлена в табл. 2. Как видно, большинство пациентов составляли женщины среднего возраста, испытывающие выраженные боли, вызванные НБС и/или ОА. Важно отметить, что почти 40% пациентов оценивали свою боль как очень интенсивную (>7 баллов по ЧРШ).

Лечащим врачам для выбора НПВП было предложено использовать АЛГОРИТМ (см. табл. 1), однако окончательное решение о назначении терапии принималось самим специалистом на основании действующих рекомендаций по лечению тех или иных заболеваний, а также собственного клинического опыта.

Для оценки значимости ФР, в соответствии с рекомендациями по рациональному применению НПВП, врачам было предложено использовать следующую градацию риска осложнений: низкий, умеренный, высокий и очень высокий (табл. 3).

Большинство пациентов, включенных в исследование, имели умеренный или высокий/очень высокий риск развития осложнений со стороны ЖКТ и ССС (рис. 1). При этом 34,6% пациентов имели сочетание ФР, свиде-

Таблица 2 Характеристика исследуемой группы (n=439)

Параметры	Значение
Средний возраст, годы	51,3±14,4
Женщины / мужчины, %	65/35
Выраженность боли, баллы ЧРШ	6,7±3,3
Наличие сильной боли (>7 баллов ЧРШ), %	38,7
Диагнозы, %:	
НБС	38,9
ОА коленного сустава	19,1
ОА тазобедренного сустава	2,7
ОА суставов кистей	2,3
генерализованный ОА	2,5
сочетание НБС и ОА	25,3
РПОМТ	2,3
другие ревматические заболевания в сочетании с ОА и НБС	6,8

тельствующее о наличии умеренного или высокого риска желудочно-кишечных и кардиоваскулярных осложнений.

Эффективность лечения оценивалась через 3, 7, 14 и 28 дней после назначения НПВП по двум параметрам: уменьшению выраженности СМБ по 10-балльной ЧРШ и удовлетворенности больных лечением по 5-балльной шкале, где «0» — отсутствие эффекта или ухудшение, «5» — превосходный эффект. Во время всех визитов также отмечалось развитие НР, таких как появление жалоб со стороны ЖКТ, повышение артериального давления или появление периферических отеков.

Полученные в ходе обследования и лечения больных данные вносились в анонимную исследовательскую карту. Эти карты стали материалом для создания компьютерной базы данных, в дальнейшем подвергнутых статистической обработке.

Таблица 3 Градация значимости ФР лекарственных осложнений

Уровень риска	ЖКТ	ССС
Низкий	Отсутствие каких-либо ФР	Отсутствие заболевания ССС, SCORE <1%
Умеренный	Диспепсия, прием глюкокортикоидов, курение, возраст >65 лет	SCORE 1–4%
Высокий	Язвенный анамнез, прием низких доз аспирина и/или иных антитромботических средств	SCORE >5%
Очень высокий	Кровотечение, перфорация в анамнезе	Клинически выраженная ИБС, инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ХСН II ФК и выше, СД 2-го типа с поражением органов-мишеней, хроническая болезнь почек 3-й степени и выше

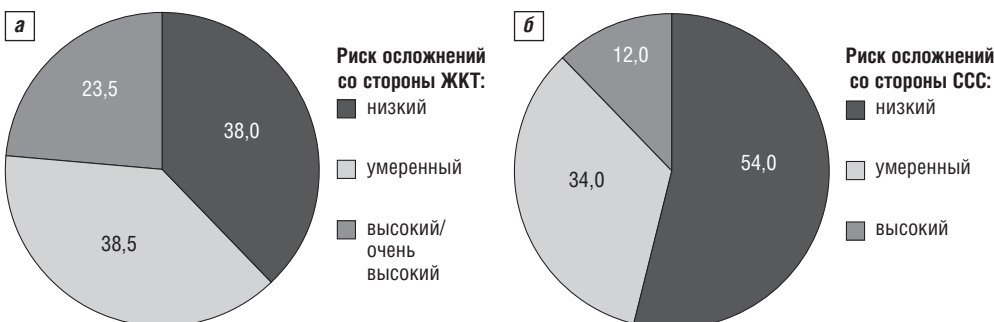


Рис. 1. Оценка риска развития лекарственных осложнений со стороны ЖКТ (а) и ССС (б) у пациентов, включенных в исследование, %

Результаты

Участниками исследования были использованы 8 разных НПВП: ацеклофенак 200 мг/сут, диклофенак 150 мг/сут, ибупрофен 1200–1800 мг/сут, кетопрофен 150–200 мг/сут, мелоксикам 15 мг/сут, напроксен 1000 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут и целекоксиб 200–400 мг/сут (рис. 2). Как видно, наиболее часто назначался целекоксиб – 57,4% больных. Несомненно, это было связано с наличием большого числа пациентов, имеющих ФР лекарственных осложнений. Так, среди 152 больных, имевших комбинацию умеренного/высокого риска осложнений со стороны ЖКТ и ССС, целекоксиб был назначен в 133 случаях (87,5%).

Вторым по популярности препаратом оказался диклофенак, который был назначен 16,6% больных. В отличие от целекоксиба, этот представитель НПВП использовался в подавляющем большинстве случаев у лиц с низким риском осложнений. Так, среди 114 больных, у которых отсутствовали ФР со стороны как ЖКТ, так и ССС, диклофенак был назначен в 66 случаях (57,9%).

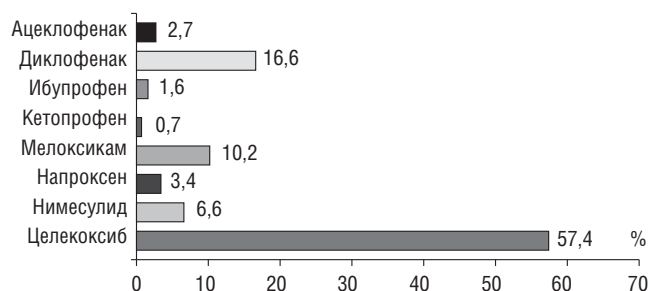


Рис. 2. НПВП, назначенные в ходе исследования, %

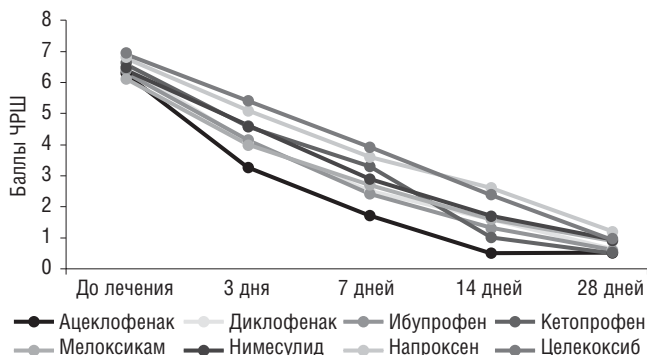


Рис. 3. Уменьшение выраженности боли на фоне приема различных НПВП (10-балльная ЧРШ)

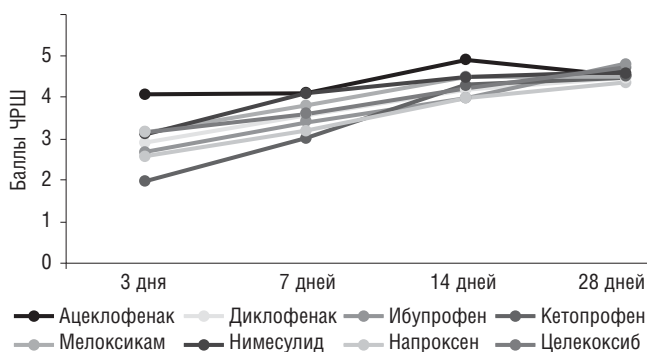


Рис. 4. Удовлетворенность больных лечением (5-балльная ЧРШ)

Любопытно отметить, что напроксен, который считается наиболее «кардиобезопасным» НПВП, был назначен лишь 5 из 53 больных с высоким риском осложнений со стороны ССС.

Почти 1/3 больных (30,2%) вместе с НПВП были назначены ингибиторы протонной помпы (ИПП) в качестве гастропротективной терапии. Среди больных, получавших целекоксиб, ИПП были назначены в 62 случаях (24,6%).

Эффективность НПВП была хорошей: за период наблюдения выраженность боли в среднем снизилась с 6,6±3,3 до 0,8±0,3 балла ЧРШ. К 14-му дню терапии боль была полностью купирована (что стало причиной прекращения приема НПВП) у 188 (42,8%) пациентов, через 28 дней – у 417 (94,9%) пациентов. К моменту окончания периода наблюдения лишь 22 пациента (5,1%) продолжали прием НПВП.

Анальгетическое действие различных НПВП было примерно одинаковым (рис. 3). Следует обратить внимание на почти линейное нарастание эффекта в зависимости от длительности терапии: хотя уже через 3 дня отмечалось существенное снижение выраженности боли, результат был значительно лучше через 7 и 14 дней. Например, в группах больных, получавших диклофенак и целекоксиб, средняя выраженность СМБ исходно была 6,5±2,1 и 6,9±1,8, через 3 дня она составила 4,0±2,7 и 5,4±2,3, через 7 дней – 2,5±1,4 и 3,9±2,6, через 14 дней – 1,6±1,4 и 2,4±0,9, а через 28 дней – 0,6±0,4 и 0,9±1,1 балла ЧРШ соответственно.

Аналогичная картина отмечалась и в отношении удовлетворенности больных лечением (рис. 4). Она не различалась между отдельными препаратами и нарастала по времени. В конце периода наблюдения подавляющее большинство пациентов отметили превосходный результат. Например, в группах больных, получавших диклофенак и целекоксиб, средняя оценка удовлетворенности через 3 дня составила 2,9±1,2 и 3,2±1,7, через 7 дней – 3,6±1,4 и 3,6±1,8, через 14 дней – 4,2±1,6 и 4,2±1,2, а через 28 – 4,5±1,3 и 4,7±1,1 балла соответственно.

Переносимость лечения также была хорошей. Не было отмечено развития серьезных НР или эпизодов отмены терапии из-за лекарственных осложнений. Число и характер НР, возникших в процессе лечения при использовании различных НПВП, представлены на рис. 5. Как видно, НР возникали достаточно редко, за исключением диспепсии, появление которой было отмечено у 15,6% больных, принимавших диклофенак.

Обсуждение

Полученные нами данные подтверждают эффективность алгоритма назначения НПВП, разработанного российскими экспертами. Удачный выбор НПВП, даже с учетом того факта, что большинство пациентов в исследуемой группе имели умеренный или высокий риск лекарственных осложнений, позволил не только добиться хорошего терапевтического результата, но и избежать развития серьезных НР.

Следует отметить, что все современные рекомендации по использованию НПВП основаны на едином принципе: комплексной оценке риска осложнений, прежде всего, со стороны ЖКТ и ССС. Это достигается выявлением ФР и определением вероятности развития тех или иных НР [10–13]. Так, общепризнанным инструментом прогноза развития сердечно-сосудистой патологии является индекс

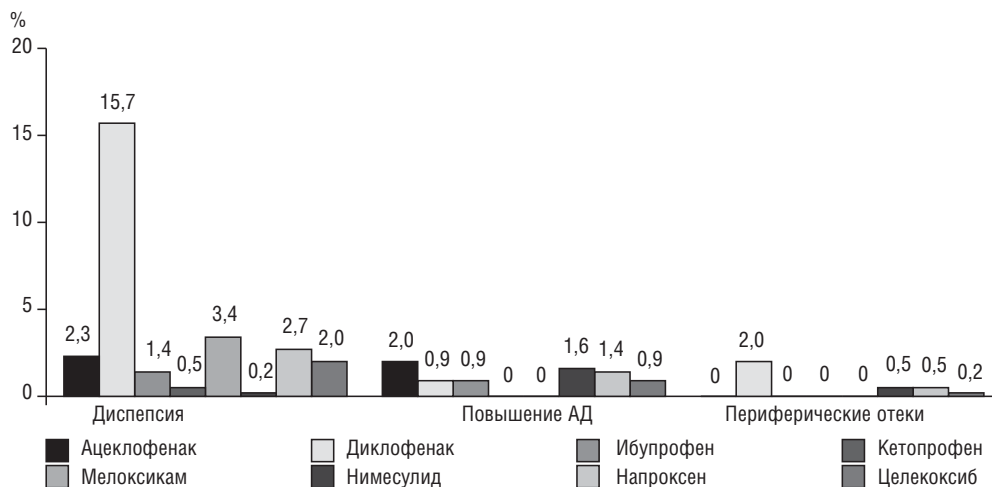


Рис. 5. Частота НР при использовании различных НПВП, %

SCORE, и его очень удобно использовать в качестве элемента оценки кардиоваскулярного риска при назначении НПВП [14]. Для определения вероятности развития осложнений со стороны ЖКТ такого индекса, к сожалению, пока нет, и практикующим врачам приходится ориентироваться на наличие конкретных ФР, «взвешивая» их клиническую значимость. В качестве основного способа избежать осложнений предлагается использовать «правильные» НПВП — препараты, обладающие наименьшим негативным влиянием на ЖКТ или ССС [15, 16]. Хорошим примером такой системы назначения НПВП является «калькулятор» (компьютерная программа) рационального выбора этих препаратов, предложенная экспертами EULAR (Европейской антиревматической лиги) G. Burmester и соавт. в 2011 г. [12].

Разумеется, в большинстве случаев необходимо подобрать лекарство, которое будет более безопасно в отношении риска как гастроинтестинальных, так и кардиоваскулярных осложнений, — ведь очень многие пациенты, нуждающиеся в активной обезболивающей терапии, имеют комбинацию различных ФР [17].

Именно поэтому в нашем исследовании так широко использовался целекоксиб — он был назначен более чем половине больных. Активное использование этого препарата обусловлено важной позицией, которую он занимает в рекомендациях по рациональному использованию НПВП — средства, наиболее приемлемого у больных с высоким или очень высоким риском ЖКТ-осложнений, а также у лиц с умеренным или высоким риском развития кардиоваскулярной патологии [3].

Нужно отметить, что аналогичного мнения в отношении целесообразности использования целекоксиба у больных с сочетанием ФР придерживаются и A. Lanas и соавт. — авторы испанских рекомендаций по применению НПВП, составленных при участии трех национальных ассоциаций: ревматологов, кардиологов и гастроэнтерологов [13].

Действительно, целекоксиб на сегодняшний день представляется «золотым стандартом» гастроинтестинальной безопасности среди всех НПВП. Это доказывает, в частности, метаанализ 52 РКИ (n=51 048), в которых частота осложнений со стороны ЖКТ при использовании целекоксиба сравнивалась с таковой н-НПВП и плацебо. Определялось суммарное негативное влияние на ЖКТ, включавшее число эпизодов кровотечений и перфораций верхних

отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, развитие клинически выраженных язв и железодефицитной анемии, связанной с НПВП-энтеропатией. Их частота составила 1,0; 2,3 и 0,9 эпизода на 100 пациенто-лет соответственно, т. е. целекоксиб практически не отличался от плацебо [7].

Целекоксиб менее опасен у больных с ФР желудочно-кишечных осложнений, чем н-НПВП в сочетании с ИПП, что убедительно демонстрирует РКИ CONDOR. В ходе этого исследования 4481 пациент с РА или ОА, язвенным анамнезом или возрастом >60 лет, не инфицированные *H. pylori*, в течение 6 мес получали целекоксиб 400 мг или диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг. В итоге язвы верхних отделов ЖКТ возникли у 5 и 20 больных, анемия — у 15 и 77, прекращение терапии вследствие осложнений со стороны ЖКТ потребовалось 6 и 8% пациентов соответственно (p<0,001) [18].

Низкая частота НР со стороны ЖКТ при использовании целекоксиба также подтверждается результатом метаанализа 28 эпидемиологических исследований, в которых оценивался относительный риск данных осложнений на фоне приема различных НПВП. Целекоксиб ассоциировался с минимальным относительным риском: отношение шансов (ОШ) — 1,45 (95% ДИ 1,17–1,81). Частота НР со стороны ЖКТ была отчетливо выше при использовании ибупрофена (ОШ=1,84; 95% ДИ 1,54–2,20), диклофенака (ОШ=3,34; 95% ДИ 2,79–3,99), мелоксикама (ОШ=3,47; 95% ДИ 2,19–5,50), нимесулида (ОШ=3,83; 95% ДИ 3,2–4,6), кетопрофена (ОШ=3,92; 95% ДИ 2,70–5,69), напроксена (ОШ=4,1; 95% ДИ 3,22–5,23) и индометацина (ОШ=4,14; 95% ДИ 2,19–5,90). Следует отметить, что столь низкий риск желудочно-кишечных осложнений, как у целекоксиба, был определен в данном исследовании только для одного препарата — ацеклофенака (ОШ=1,43; 95% ДИ 0,65–3,15) [19].

Целекоксиб также достаточно безопасен (в сравнении с другими НПВП) и в отношении кардиоваскулярных осложнений. Подтверждением этого является проведенный S. Trelle и соавт. [8] метаанализ 31 РКИ (n=116 429), в которых оценивалось число осложнений со стороны ССС при использовании н-НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена), с-НПВП (целекоксиба, эторикоксиба, лумиракоксиба и рофекоксиба) и плацебо. Определялась суммарная частота эпизодов инфаркта миокарда, инсульта и смерти вследствие сосудистых катастроф. Прием целеко-

ксиба ассоциировался с умеренным кардиоваскулярным риском (ОШ=1,43; 95% ДИ 0,94–2,16). По этому показателю он уступал напроксену (ОШ=1,22; 95% ДИ 0,78–1,93), но превосходил эторикоксиб (ОШ=1,55; 95% ДИ 0,74–3,17), диклофенак (ОШ=1,6; 95% ДИ 0,85–2,99) и ибупрофен (ОШ=2,26; 95% ДИ 1,11–4,89).

В пользу целекоксиба свидетельствуют и данные метаанализа 25 популяционных исследований, включавших 18 независимых популяций. Риск развития инфаркта миокарда при использовании целекоксиба лишь немного превышал аналогичный показатель для напроксена (ОШ=1,12; 95% ДИ 1,00–1,24 и ОШ=1,06; 95% ДИ 0,94–1,20 соответственно). Другие НПВП демонстрировали худшие показатели: ибупрофен (ОШ=1,14; 95% ДИ 0,98–1,31), диклофенак (ОШ=1,38; 95% ДИ 1,26–1,52), эторикоксиб (ОШ=1,97; 95% ДИ 1,35–2,89) [9].

Важнейшим доказательством относительно низкой «кардиотоксичности» целекоксиба – по крайней мере, при его использовании в дозе 200 мг/сут, стало РКИ **PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen)**.

В ходе этого исследования 24 081 пациент с высоким кардиоваскулярным риском в течение более чем 1,5 года (20,3±16,0 мес) принимал целекоксиб 200–400 мг/сут, напроксен 750–1000 мг/сут или ибупрофен 1800–2400 мг/сут. Согласно полученным данным, частота сосудистых катастроф на фоне приема целекоксиба не превышала частоту аналогичных осложнений на фоне приема препаратов контроля: так, число летальных исходов из-за патологии ССС составило 0,8; 1,1 и 1,0% соответственно. При этом число серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании целекоксиба оказалось достоверно меньшим, чем на фоне приема напроксена и ибупрофена: 1,1; 1,5 и 1,6% соответственно ($p < 0,001$) [20].

Очевидно, что широкое применение этого препарата в нашем исследовании (что особенно важно, у большинства пациентов, имевших ФР) обеспечило хорошую переносимость лечения и отсутствие опасных осложнений.

Любопытно отметить, что напроксен, который считается наиболее «кардиобезопасным» НПВП (хотя данные **PRECISION**, вероятно, могут изменить это мнение) и занимает важное место в АЛГОРИТМЕ как препарат выбора у лиц с умеренным и высоким риском кардиоваскулярных осложнений, мало популярен у российских врачей. В нашем исследовании он был назначен всего 15 больным. Во многом это связано с тем, что напроксен в последние годы был недостаточно представлен на российском фармакологическом рынке. С другой стороны, важным недостатком напроксена, ограничивающим его применение, является достаточно высокий риск развития осложнений со стороны ЖКТ.

Данные нашего исследования еще раз подтвердили очень важный аспект применения НПВП, который вызывает много споров и спекуляций: все препараты этой группы имеют примерно равную эффективность [3, 21]. Так, по анальгетическому действию представитель группы н-НПВП диклофенак и относящийся к с-НПВП целекоксиб не различались. Основной «ключ» к успешному применению НПВП – назначение этих препаратов в максимальной/субмаксимальной противовоспалительной дозе в дебюте лечения (диклофенак 150 мг/сут, целекоксиб 400 мг/сут) для достижения быстрого улучшения, с дальнейшим переходом на поддерживающую дозу.

Также важно отметить практически линейное нарастание терапевтического действия НПВП в зависимости от длительности их применения: эффект лечения однозначно увеличивался при использовании всех представителей этой группы в течение первых 2 нед наблюдения. Это свойство НПВП – зависимость результата лечения от дозы и длительности приема – зафиксировано во многих отечественных и зарубежных исследованиях [22–25]. В частности, дозозависимость действия целекоксиба, диклофенака и напроксена была подтверждена результатами недавно опубликованного метаанализа 74 РКИ ($n=58\ 556$), в которых изучалась эффективность НПВП при ОА коленного и тазобедренного суставов [26].

Данный факт позволяет сделать очень значимый для реальной практики вывод: нельзя оценивать лечебный потенциал конкретного НПВП ранее чем через 7–14 дней после его назначения в полной терапевтической дозе.

В отношении переносимости терапии у наших пациентов следует отметить еще один важный момент. Несмотря на то что диклофенак назначался преимущественно лицам с низким риском осложнений со стороны ЖКТ, тем не менее на фоне приема этого препарата относительно часто (в сравнении со всеми другими НПВП) отмечалось появление диспепсии – у 15,7% больных. Хотя диспепсия не представляет прямой угрозы жизни, ее развитие во многом определяет субъективную оценку переносимости НПВП, существенно влияет на качество жизни больных и нередко становится причиной прерывания терапии [27, 28]. В этом плане использование целекоксиба, а также умеренно селективных НПВП – ацеклофенака, мелоксикама и нимесулида – имеет несомненное преимущество и делает целесообразным выбор этих препаратов даже у лиц с низким риском желудочно-кишечных осложнений.

Негативное влияние НПВП на ССС (повышение АД) и почек (развитие отеков) отмечалось лишь у единичных больных. По всей видимости, это связано с небольшим сроком лечения: в отличие от патологии ЖКТ, кардиоваскулярные и ренальные осложнения проявляют себя при длительном использовании НПВП.

Таким образом, на основании полученных данных мы можем говорить об успешном опыте использования АЛГОРИТМА в реальной клинической практике. Применение АЛГОРИТА позволяет быстро и правильно – с точки зрения существующих рекомендаций – подобрать наиболее подходящий НПВП для конкретного пациента, с учетом особенностей клинической картины и наличия коморбидной патологии. Несомненно, АЛГОРИТМ должен стать важным инструментом в работе практикующих врачей, позволяющим более эффективно и безопасно применять НПВП при лечении острой и хронической скелетно-мышечной боли.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
- Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- 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.
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Feb 14. doi: 10.7326/M16-2367 [Epub ahead of print].
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspscanada.org). 2013;16(5):821-7. doi: 10.18433/J3VW2F
- Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 8;15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:7086. doi: 10.1136/bmj.c7086
- Váras-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2013;22:559-70. doi: 10.1002/pds.3437
- Dubois R, Melmed G, Henning J, Lane L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal 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. doi: 10.1111/j.0269-2813.2004.01834.x
- Rostom A, Moayyedi P, Hunt R; Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar 1;29(5):481-96. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03905.x. Epub 2008 Nov 27.
- Burmester G, Lanás A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):818-22. doi: 10.1136/ard.2010.128660
- Lanas A, Benito P, Alonso J, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin*. 2014 Mar-Apr;10(2):68-84. doi: 10.1016/j.reuma.2013.10.004. Epub 2014 Jan 24.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3
- Lanas A, Tornero J, Zamorano J. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1453-8. doi: 10.1136/ard.2009.123166
- Scarpignato C, Lanás 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;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8
- Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия. 2003;12(1):64-9 [Nasonov EL. Analgesic therapy in rheumatology: a journey between Scylla and Charybdis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2003;12(1):64-9 (In Russ.)].
- Chan F, Lanás A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376:173-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127-46. doi: 10.1007/BF03261999
- Nissen S, Yeomans N, Solomon D, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 13 Nov 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1611593
- Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J*. 2012;6:6-20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
- Каратеев АЕ. Факторы, влияющие на эффективность обезболивающей терапии. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013;47(5):46-53 [Karateev AE. Factors affecting the effectiveness of analgesic therapy. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Nevrologiya i Psikhatriya*. 2013;47(5):46-53 (In Russ.)].
- Dougados M, Le Henanff A, Logeart I, Ravaud P. Short-term efficacy of rofecoxib and diclofenac in acute shoulder pain: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS Clin Trials*. 2007 Mar 9;2(3):e9. doi: 10.1371/journal.pctr.0020009
- Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology*. 2002;41:1052-61. doi: 10.1093/rheumatology/41.9.1052
- Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R53. doi: 10.1186/ar2422. Epub 2008 May 8.
- 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.
- Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jul;27(7):1359-66. doi: 10.1185/03007995.2011.581274. Epub 2011 May 12.
- Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 May;49 Suppl 2:ii3-10. doi: 10.1093/rheumatology/keq058