

Эффективное и безопасное лечение боли — общетерапевтическая проблема

По материалам научно-практической конференции с международным участием «Международные и отечественные лечебно-диагностические стандарты для врача общей практики» (13 мая, г. Киев)

Боль – нормальная реакция организма на внешние или внутренние раздражители, защитный механизм, который сигнализирует о неблагополучии и обеспечивает выживание. Однако все это не относится к хронической боли, которая может стать самостоятельным заболеванием, нередко более опасным, чем вызвавшая ее патология. Хроническая боль не только не выполняет функцию защиты, но и приносит страдания и обуславливает появление новых проблем – депрессивных расстройств, ограничения подвижности, кардиоваскулярных, эндокринных заболеваний и т. д.



Ключевые принципы назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с целью купирования боли осветил главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Ревматология», заведующий кафедрой внутренней медицины №3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), д.м.н. профессор Олег Борисович Яременко.

– Использование НПВП в моно- или комплексной терапии – неотъемлемый аспект лечения хронической боли. Терапии НПВП хорошо поддаются все виды ноцицептивной боли, возникающей при дегенеративно-воспалительных заболеваниях суставов (остеоартрите – ОА и др.), боли в спине (например, на фоне анкилозирующего спондилита – АСА). Несмотря на то что НПВП, безусловно, являются эффективными препаратами в лечении боли при многих заболеваниях, а сфера их использования постоянно расширяется, эффективное купирование болевого синдрома сегодня остается актуальной проблемой. Так, в исследовании SORT показано, что у пациентов старших возрастных групп (≥ 50 лет) с ОА коленного сустава, принимающих различные анальгетики ≥ 14 дней, недостаточный контроль боли отмечается в 54% случаев, при этом он ассоциирован со значительными функциональными потерями и ухудшением качества жизни.

Эффективность анальгетиков в различных клинических ситуациях может быть разной, и выбор препарата для уменьшения выраженности боли следует делать с учетом данных касательно его эффективности в симптоматическом лечении конкретного заболевания или состояния.

Так, в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 1,5 тыс. пациентов с острой болью в поясничном отделе позвоночника (БПОП) прием парацетамола в течение 3 мес не оказывал влияния на сроки выздоровления по сравнению с приемом плацебо. Полученные результаты поставили под сомнение целесообразность применения парацетамола в лечении БПОП (С.М. Williams, 2014).

Если оценить результативность всех видов медикаментозных вмешательств, использующихся в симптоматическом лечении АСА – достаточно распространенной причины БПОП, то очевидно, что наиболее высокая сила рекомендаций и уровень доказательств характерны для НПВП. Доказано, что НПВП и, в частности, коксибы эффективны не только в уменьшении боли и улучшении функционального состояния пациентов с БПОП, но и в сохранении их активности на прежнем уровне (M. van Tulder, 2003).

По частоте потребности в приеме анальгетиков с БПОП «соперничает» ОА. ОА – хроническое заболевание с частыми обострениями, поэтому эффективное купирование боли влияет на многие аспекты жизни пациентов: двигательную активность, психическое состояние и, следовательно, на прогноз и качество жизни в целом.

В связи с этим особый интерес вызывают данные исследования R.A. Moog и соавт. (2014), в котором обобщены результаты метаанализов исследований по оценке эффективности различных НПВП при хронических мышечно-скелетных патологических состояниях (ОА, БПОП, АСА).

В качестве конечной точки оценивали снижение интенсивности боли $\geq 50\%$ при лечении на протяжении 12 нед (ОА и БПОП) и 6 нед (АСА). Кроме того, рассчитывали NNT (среднее количество пациентов, которых необходимо пролечить для получения эффекта), долю больных,

достигших конечной точки, и количество пациентов, у которых проводимая терапия оказалась эффективной. По совокупным данным, оптимальные результаты получены при лечении селективным ЦОГ-2-ингибитором эторикоксибом, который опередил целекоксиб, напроксен и ибупрофен по частоте достижения клинического эффекта и конечной точки, а также продемонстрировал лучший показатель NNT при применении в дозе 60 мг (для ОА) и 90 мг (для АСА).

Кокрановский обзор 2011 г. показывает, что эторикоксиб имеет преимущества перед другими НПВП в лечении не только хронической, но и острой боли. Послеоперационная боль – актуальная проблема в случае различных хирургических вмешательств, в том числе на суставах. От того, насколько быстро и эффективно будет купирован болевой синдром в послеоперационном периоде, зависят сроки восстановления двигательной активности пациента и функции сустава. В уже упоминавшемся Кокрановском обзоре были обобщены результаты 35 предыдущих анализов (350 исследований с участием более 45 тыс. больных), посвященных изучению эффективности 38 пероральных лекарственных средств и/или их комбинаций в устранении острой послеоперационной боли у взрослых. Во всех испытаниях в качестве конечной точки

оценивали долю пациентов с уменьшением боли $\geq 50\%$ через 4–6 ч после первого приема препарата по сравнению с плацебо. Кроме того, авторы обзора определяли для каждого препарата показатель NNT (R.A. Moore, 2011). Наибольшая частота случаев достижения необходимого эффекта через 6 ч после приема первой дозы наблюдалась при лечении эторикоксибом в дозе 120 мг (53 vs 37% для диклофенака 50 мг, напроксена 500 мг и 24% для целекоксиба 200 мг). Для эторикоксиба зафиксировано также наиболее низкое NNT – 1,9 (по сравнению с 2,7 для диклофенака и напроксена и 4,2 для целекоксиба).

Помимо эффективности в лечении острой и хронической боли, все большую актуальность приобретают вопросы безопасности анальгетиков. Современный «оптимальный» НПВП должен обладать не только хорошей биодоступностью (быстрое достижение пиковой концентрации в плазме крови, реализация обезболивающего эффекта в короткие сроки), длительным действием и стабильной фармакодинамикой (прием 1 р/сут), но и селективностью в отношении фермента ЦОГ-2, что способствует снижению риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в т. ч. кровотечений. Кроме того, «идеальный» НПВП должен иметь доказательные данные об отсутствии значимого повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при его применении. Проанализируем с этой точки зрения результаты использования в исследованиях и клинической практике некоторых часто назначаемых НПВП.

В 2015 г. опубликованы результаты систематического обзора баз данных MEDLINE и EMBASE, включившего 176 исследований с участием 146,5 тыс. пациентов с ОА и ревматоидным артритом – РА (van Walssem A. et al., 2015). В этой работе сравнивали соотношение польза/риск при применении неселективного ЦОГ-ингибитора диклофенака натрия, селективных ЦОГ-2-ингибиторов и других традиционных обезболивающих препаратов.

В соответствии с полученными результатами обезболивающий эффект диклофенака в дозе 150 мг/сут превосходил таковой целекоксиба 200 мг/сут, напроксена 1000 мг/сут и ибупрофена 2400 мг/сут, но был сопоставим с эффектом эторикоксиба в дозе 60 мг/сут. Эффективность приема более низких доз диклофенака (100 мг/сут) не отличалась от таковой других противовоспалительных препаратов. Диклофенак в дозах 100–150 мг/сут продемонстрировал сопоставимую с другими средствами эффективность в улучшении функциональной активности суставов, при этом степень риска сердечно-сосудистых событий на фоне использования исследуемых НПВП достоверно не отличалась. Осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме диклофенака возникали реже, чем на фоне терапии напроксеном и ибупрофеном, с одинаковой частотой при назначении целекоксиба и достоверно чаще по сравнению с эторикоксибом. Частота отмены диклофенака была ниже по сравнению с таковой ибупрофена, сопоставимой с таковой целекоксиба и напроксена и более высокой, чем при применении эторикоксиба. Таким образом, эторикоксиб продемонстрировал хороший профиль безопасности и переносимости, что было подтверждено в других исследованиях.

Объединенный анализ 10 клинических исследований при ОА, РА и хронической боли в нижней части спины показал, что риск возникновения перфораций, язв и желудочно-кишечных кровотечений при приеме

Таблица 1. Рекомендации Европейской мультидисциплинарной группы экспертов по использованию НПВП при ревматических заболеваниях (2011)

Желудочно-кишечный риск**	Кардиоваскулярный риск*	
	Низкий	Высокий
Низкий	Неселективные НПВП (ибупрофен/диклофенак/напроксен)	Напроксен + ИПП
Средний	Ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, эторикоксиб) Неселективные НПВП + ИПП	Напроксен + ИПП
Высокий	Ибупрофен/диклофенак + ИПП Ингибиторы ЦОГ-2 + ИПП	Избегать любых НПВП Если необходимо: • диклофенак/напроксен + ИПП • ингибитор ЦОГ-2 + ИПП

Примечание. ИПП – ингибиторы протонной помпы.

* Кардиоваскулярный риск: 10-летний риск фатальных событий (<10% – низкий; $\geq 10\%$ – высокий).

** Желудочно-кишечный риск зависит от количества предрасполагающих факторов (события со стороны ЖКТ ранее, возраст ≥ 65 лет, постоянный прием НПВП, сопутствующее применение антикоагулянтов, ацетилсалициловой кислоты (АСК), глюкокортикоидов (ГК)).

Таблица 2. Рекомендации АСГ (2009) по профилактике НПВП-зависимых язвенных осложнений

Желудочно-кишечный риск*	Кардиоваскулярный риск*	
	Низкий	Высокий (прием АСК)
Низкий (нет факторов риска)	Неселективные НПВП	Напроксен + ИПП или мизопростол
Средний (1 фактор)	Неселективные НПВП + ИПП или мизопростол	Напроксен + ИПП или мизопростол
Высокий (≥ 2 факторов)	Ингибиторы ЦОГ-2 + ИПП (двойная доза) или мизопростол Альтернативное НПВП-лечение	Альтернативное НПВП-лечение

* Факторы желудочно-кишечного риска: по 1 баллу – неосложненная язва в анамнезе, возраст ≥ 65 лет, высокие дозы НПВП, терапия непрямыми антикоагулянтами, сопутствующий прием ГК; 2 балла – ЖКК в анамнезе.

селективного ЦОГ-2-ингибитора эторикоксиба на 55% ниже по сравнению с таковым на фоне терапии неселективными НПВП – диклофенаком, ибупрофеном и напроксеном (R.H. Hunt, 2003).

Что касается дискуссионного вопроса о возможном повышении риска тромботических событий на фоне применения селективных ЦОГ-2-ингибиторов, то в ходе крупномасштабной программы MEDAL, охватившей данные 1380 центров в 46 странах за период с 2002 по 2006 г., было показано, что кумулятивная частота подтвержденных тромботических и сердечно-сосудистых осложнений при применении эторикоксиба у пациентов с ОА и РА, нуждавшихся в длительной терапии НПВП, не превышала таковую у больных, принимавших неселективный ЦОГ-ингибитор диклофенак.

Следует отметить, что рекомендации Европейской мультидисциплинарной группы экспертов по использованию НПВП при ревматических заболеваниях (2011) разработаны с учетом как сердечно-сосудистого риска, так и вероятности гастроинтестинальных (ГИ) нарушений, характерных для конкретного пациента и свойственных той или иной группе НПВП (табл. 1).

Существуют рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG, 2009) по профилактике НПВП-зависимых язвенных осложнений, которыми также можно руководствоваться в повседневной клинической практике (табл. 2).



Проблемам, связанным с ГИ-токсичностью НПВП, был посвящен доклад **профессора кафедры факультетской терапии № 1 с курсом последипломной подготовки по гастроэнтерологии и эндоскопии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктора медицинских наук Сергея Михайловича Ткача.**

– ГИ-токсичность НПВП является главным фактором, ограничивающим их применение при воспалительных состояниях и болевых синдромах, а изъязвления и кровотечения, индуцируемые приемом этих препаратов, по-прежнему остаются одной из главных клинических проблем современной медицины.

Как показывают клинические исследования и повседневная практика, среди пациентов, постоянно принимающих НПВП, практически у каждого четвертого рано или поздно обнаруживают пептические язвы, а риск развития таких осложнений, как перфорация и кровотечения, у них составляет 25-30%. По данным литературы, в экономически развитых странах около 50-60% госпитализированных пациентов с желудочными кровотечениями указывали на прием НПВП и не имели предшествующих ГИ-симптомов. Еще более частыми осложнениями НПВП-терапии являются диспепсические явления, которые не угрожают жизни, но значительно ухудшают ее качество.

Помимо гастропатий, не менее актуальной проблемой, возникающей при длительном приеме НПВП, признаны энтеропатии. Их диагностика более сложна и требует использования энтероскопических методов. Исследования последних лет с применением энтероскопии показали, что у 68% добровольцев, принимавших диклофенак в

низкой дозе (75 мг/сут) в течение 2 нед, обнаруживались существенные изменения тонкой кишки. Микроскопические повреждения тонкой кишки возникали также у 80% пациентов, принимавших низкие дозы АСК в течение 2 нед.

Согласно результатам аутопсий, опубликованным Allison и соавт. в 1992 г., язвы тонкой кишки были обнаружены у 8,4% принимавших НПВП и 0,6% лиц, не получавших данные средства.

Следует отметить, что патогенез развития НПВП-гастропатий и НПВП-энтеропатий различен. Ключевыми механизмами патогенеза НПВП-гастропатий являются подавление синтеза защитных агентов (в частности, простагландинов) в слизистой оболочке желудка и прямое местное повреждающее воздействие кислоты на слизистую оболочку в этих условиях. Предупредить возникновение НПВП-гастропатий можно с помощью ИПП, эффективно защищающих слизистую оболочку желудка от повреждения.

Многогранный патогенез НПВП-энтеропатий включает энтерогепатическую рециркуляцию, повышенную проницаемость эпителиального кишечного барьера, нейтрофильную инфильтрацию и бактериальную транслокацию. В этих условиях через кишечный барьер способны проникать пищевые макромолекулы, желчные кислоты, панкреатический сок, бактерии и токсические вещества. Повышение кишечной проницаемости связывают именно с ингибированием ЦОГ НПВП. Нарушение кишечной проницаемости на фоне терапии НПВП ассоциируется с воспалительными изменениями кишечной стенки, которые тесно связаны с анемией и потерей белка. В ряде случаев отмечается усугубление тяжести заболевания, по поводу которого были назначены НПВП.

Кроме того, в исследованиях показано, что тонкий кишечник достаточно часто является зоной хронической кровопотери у больных, принимающих НПВП. При этом интенсивность интестинального кровотечения и темпы кровопотери зачастую не соответствуют эндоскопической картине повреждения слизистой оболочки тонкой кишки. В большинстве случаев НПВП-индуцированная энтеропатия проявляется умеренно выраженной геморрагией. ИПП не только не эффективны в лечении НПВП-энтеропатий, но и могут негативно влиять на их течение.

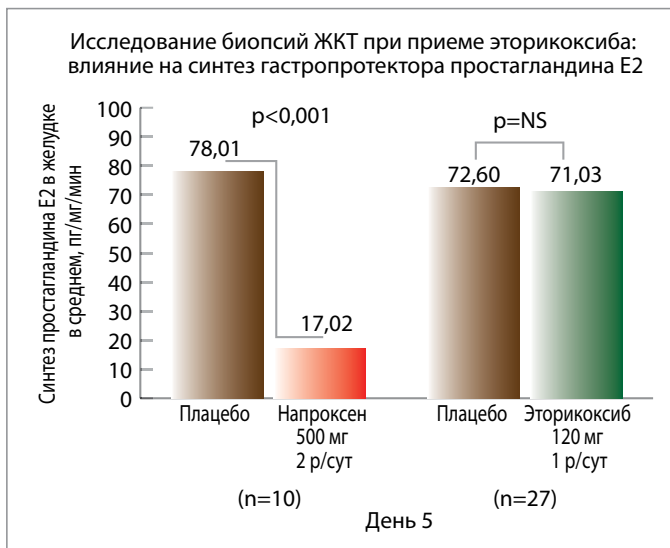


Рис. 1. Влияние на синтез гастропротектора простагландина E2 в желудке (A. Dallob et al., 2003)

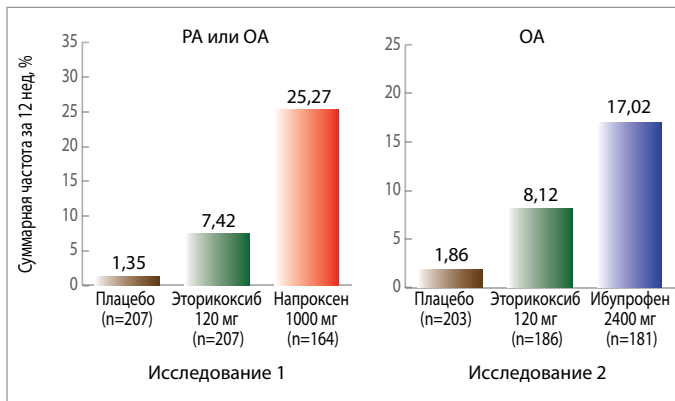


Рис. 2. Частота возникновения язвенных поражений ЖКТ после терапии эторикоксибом, напроксеном и ибупрофеном курсом 12 нед (по результатам эндоскопического исследования)

НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии – клинически значимые патологические процессы, которые требуют постоянного контроля, профилактики и правильного выбора препаратов для купирования болевого синдрома. На сегодня накоплено достаточно доказательств того, что селективные ЦОГ-2-ингибиторы имеют преимущества перед неселективными НПВП в отношении снижения риска ГИ-осложнений. Нельзя не отметить, что эторикоксиб обладает наиболее высокой степенью селективности по отношению к ЦОГ-2, которая во много раз превышает таковую цефекоксиба и нимесулида (D. Riendeau). Согласно инструкции по применению, эторикоксиб при использовании в дозах до 150 мг/сут блокирует ЦОГ-2 без подавления ЦОГ-1, не влияет на функцию тромбоцитов и не ингибирует синтез простагландинов в желудке. Последнее подтверждено, в частности, при оценке результатов биопсии ЖКТ у пациентов, принимавших эторикоксиб (рис. 1).

Хороший профиль ГИ-переносимости эторикоксиба был подтвержден и в сравнительном испытании R.H. Hunt и соавт. (2003) с использованием эндоскопического метода обследования. Анализ полученных результатов выявил значительные различия в частоте возникновения язв ЖКТ между группами пациентов, принимавших напроксен, ибупрофен и эторикоксиб, в пользу последнего (рис. 2).

В этом же исследовании установлено, что потеря крови с калом на фоне терапии эторикоксибом была сопоставима с таковой при приеме плацебо и статистически значимо меньшей по сравнению с применением ибупрофена.

При проведении метаанализа R.H. Hunt и соавт. установили, что применение эторикоксиба (Аркоксии) в дозах 60, 90 и 120 мг характеризуется меньшим риском развития типичных для неселективных НПВП (ибупрофена, напроксена, диклофенака) неблагоприятных желудочно-кишечных осложнений.

Профилактика гастро- и энтеропатий – важный аспект ведения пациентов, нуждающихся в длительном приеме НПВП.

В настоящее время рутинная профилактика НПВП-гастропатий сводится к таким мерам, как:

- применение наименее токсичных НПВП (в частности, ингибиторов ЦОГ-2);
- комбинирование НПВП с гастропротекторами (антисекреторными средствами, антацидами);
- диагностика и эрадикация инфекции *H. pylori* (показана пациентам с отягощенным анамнезом язвенной болезни и планируемым длительным приемом НПВП, особенно коксибов);
- использование кишечнорастворимых форм НПВП;
- парентеральное введение НПВП;
- проведение местного лечения НПВП в сочетании с физиотерапией.

Различные ИПП (омепразол, пантопризол, лансопризол, эзомепразол, рабепразол) признаны эффективными и хорошо переносимыми средствами, защищающими слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки во время приема НПВП.

С целью профилактики НПВП-энтеропатий рекомендуется:

- применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (эторикоксиба);
- назначение простагландинов, их аналогов, цитопротекторов, пробиотиков, сульфасалазина, антибактериальных препаратов.

Таким образом, в большинстве случаев гастро- и энтеропатии, ассоциированные с терапией НПВП, могут быть предупреждены, а выраженность уже существующих нарушений значительно снижена благодаря применению селективных ингибиторов ЦОГ-2 (Аркоксия®) или ИПП. Данную стратегию следует использовать всем специалистам, занимающимся ведением пациентов с острой или хронической болью.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Дана інформація підлягає демонстрації особисто зареєстрованим/ідентифікованим фахівцям у сфері охорони здоров'я в рамках розміщення в спеціалізованих ресурсах для таких фахівців. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які відкривають доступ до неї невизначеному колу осіб заборонено. Дана інформація надана компанією Про-Фарма в якості професійної підтримки фахівцям охорони здоров'я. Інформація щодо будь-якого продукту може не повною мірою відповідати Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої Інструкції для отримання точної інформації або даних щодо продуктів, які розглядаються в публікації, до призначення лікарського засобу пацієнтам. ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. ©2021 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені.

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти групи компаній ОРГАНОН, напишіть нам: dproc.ukraine.cis@organon.com. Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua. ТОВ «Органон Україна», Проспект Перемоги, 53, м. Київ, Україна, 03067, тел. +38 044 392 21 44, факс +38 044 390 38 48.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів групи компаній Органон зателефонуйте нам + 38 044 4225072 або напишіть phv@pro-pharma.com.ua

Матеріал затверджено до розповсюдження: 03.06.2021

Матеріал придатний до: 02.06.2023

UA-CXB-110038

