

Безопасность НПВС при длительном приёме

Н.В. Стуров

РУДН, Москва

Введение

Как известно, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) занимают лидирующие позиции по объёмам потребления населением [1, 2], что объясняется, в первую очередь, их высокой эффективностью при болевом синдроме воспалительного происхождения различной интенсивности. Значительная часть осложнений развивается в результате длительного приёма НПВС, как правило, по поводу патологии суставов и костно-мышечного аппарата. В связи с этим проблема переносимости и безопасности НПВС особенно остро стоит у пациентов старших возрастных групп [3]. При назначении НПВС для длительного приёма врач должен помнить не только о целях выбранной фармакотерапии, но учитывать потенциальный риск развития медикаментозных осложнений [4].

Взаимосвязь побочных эффектов НПВС с их фармакологическими свойствами

Частота и выраженность основных побочных эффектов НПВС напрямую зависит от селективности действия на изоферменты циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (см. табл. 1) [5].

Подавление активности ЦОГ даёт противовоспалительный, анальгетический и жаропонижающий эффект. Изофермент ЦОГ-1 присутствует практически во всех органах [6] и является тем изоферментом, который работает не только в условиях воспаления, но и обеспечивает правильный ход обычных физиологических процессов – синтеза защитной слизи желудка, некоторых этапов кроветворения, фильтрации и реабсорбции в почках.

Изофермент ЦОГ-2 в высоких концентрациях присутствует в головном мозге, костях, органах женской половой системы и почках [7]. Образование этого изофермента сильно активируется в условиях воспаления. Считается, что именно ЦОГ-2 участвует в синтезе провоспалительных простагландинов, которые модулируют действие медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина), обеспечивают болевую импульсацию из очага воспаления, участвуют в управлении центром тепловой регуляции. Высокая активность ЦОГ-2 наблюдается так же в раковых клетках и атеросклеротических бляшках, где фермент соответственно тормозит естественные процессы апоптоза и способствует атерогенезу [8].

Одновременное угнетение ЦОГ-1 и ЦОГ-2 под воздействием неселективных НПВС способствует развитию побочных эффектов, связанных с угнетением физиологической роли ЦОГ [9], прежде всего, гастропатий (эрозий и язв желудка), что особенно актуально в случае необходимости регулярного и длительного приёма НПВС. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) были разработаны с целью снижения риска подобных осложнений, однако в дальнейшем продемонстрировали способность повышать частоту сердечно-сосудистых осложнений.

В отличие от коксибов, умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (например, мелоксикам [10]) сохраняют способность ингибировать ЦОГ-1, что

обеспечивает высокую активность при воспалении и более хорошую переносимость в сравнении с «традиционными» НПВС.

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта

В структуре побочных реакций у препаратов группы НПВС доминирует гастроэнтеральная патология [11]. Ульцерогенное действие НПВС (т. е. способность вызывать язвы) осуществляется двумя путями. Во-первых, большинство НПВС являются слабыми кислотами, поэтому могут напрямую воздействовать химически на стенку желудка. При длительном приёме НПВС вызывают снижение уровня гастропротекторных простагландинов (ПГ), в частности, ПГЕ₂, вследствие ингибирования ЦОГ-1. Это ведёт к снижению на стенке желудка количества защитной слизи – механического препятствия, защищающего слизистую от агрессивного желудочного содержимого. В итоге развиваются эрозии слизистой оболочки желудка, а при прогрессировании процесса образуется язвенный дефект.

Наиболее часто гастропатии наблюдаются при лечении неселективными ингибиторами ЦОГ (т. е. «традиционными» НПВС), поскольку именно эти препараты сильно угнетают ЦОГ-1, а значит, и синтез защитной слизи желудка [12]. Поражение двенадцатиперстной кишки наблюдается, по данным эндоскопических исследований, в 2–3 раза реже [13].

Важной клинической особенностью таких эрозий и язв является возможность их бессимптомного течения вплоть до развития перфорации и большого кровотечения, что объясняется обезболивающим действием НПВС. Значительная часть эрозий и язв, согласно эндоскопическим исследованиям, в дальнейшем спонтанно рубцуются и не приводит к тяжёлым осложнениям [13].

Следует помнить, что фактором риска развития гастропатий, как, собственно, и других НПВС-ассоциированных осложнений, является пожилой возраст. К другим факторам риска относится отягощённый язвенный анамнез, почечная и печеночная недостаточность, сопутствующий приём глюкокортикостероидов, селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина, блокаторов кальциевых каналов, а также нескольких НПВС одновременно [14].

Влияние на сердечно-сосудистую систему

При применении НПВС может наблюдаться повышение артериального давления (АД), что является следствием угнетения ЦОГ в почках, что способствует задержке натрия и воды в организме [15, 16]. Изменения АД обычно выражены очень сла-

Таблица 1. Классификация НПВС по селективности воздействия на изоферменты ЦОГ

Степень селективности по отношению к ЦОГ	Препараты
Неселективные ингибиторы ЦОГ и селективные ингибиторы ЦОГ-1 («традиционные» НПВС)	
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, пироксикам, сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак, ибупрофен, напроксен
Примерно одинаковая селективность к ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Ингибиторы ЦОГ-2	
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Мелоксикам (Мовасин), нимесулид, этодолак
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб и другие коксибы

бо, особенно если пациент получает антигипертензивные препараты, хотя может потребоваться изменение доз последних в сторону увеличения.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) могут способствовать развитию гиперкоагуляции, а в исследованиях с участием этих препаратов было показано некоторое увеличение частоты тромботических осложнений (в первую очередь, инфарктов миокарда) [17, 18]. Вероятно, причиной является отсутствие у коксибов способности блокировать ЦОГ-1, т. е. свойств антиагреганта [19]. К сегодняшнему дню опубликовано много противоречивых данных относительно риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне приёма коксибов, однако убедительных доказательств их безопасности не получено.

Осложнения со стороны крови

При длительном приёме НПВС повышается риск гематологических осложнений, таких как лейкопения и агранулоцитоз, тромбоцитопения [20, 21]. Особенно опасно развитие агранулоцитоза, летальность в результате которого достигает 10–30 % [22].

Клиническая картина агранулоцитоза проявляется общей слабостью, повышением температуры, головной болью и иногда напоминает анафилактический шок. Однако в дальнейшем может развиться некроз слизистой оболочки полости рта, поражение периаанальной зоны и влагиалища. В запущенных случаях костный мозг становится апластичным. После отмены препарата и соответствующей корригирующей терапии агранулоцитоз претерпевает обратное развитие, восстанавливается нормальная картина крови [23].

Производные салициловой кислоты, вне зависимости от наличия дефекта слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, способны повышать кровоточивость слизистой кишечника, что ведёт к суточной микрокровопотере в пределах нескольких миллилитров и может стать причиной вторичной железодефицитной анемии [24]. Антиагрегантная активность ацетилсалициловой кислоты продолжается более 7 дней после однократного приёма среднетерапевтической дозы; препарат обладает так же и слабо выраженными свойствами антикоагулянта, нарушая в печени активацию II, VII, IX и X факторов свёртывания крови. Ацетилсалициловая кислота значительно повышает риск кровотечений при выполнении хирургических вмешательств (в т. ч. в стоматологии).

Осложнения со стороны дыхательной системы

При применении НПВС может развиваться синдром Видаля или «аспириновая» астма [15, 25], которая является результатом преимущественного синтеза лейкотриенов и тромбоксана A₂ – мощных бронхоконстрикторов – из арахидоновой кислоты. Реакция проявляется тяжёлым приступом удушья, цианозом кожных покровов и может привести к

токсико-аллергическому отёку лёгких. Развитию «аспириновой» астмы способствует наличие полипыоза слизистой оболочки носа, хронического ринита, гайморита и других заболеваний ЛОР-органов [15, 26, 27].

Воздействие НПВС на функцию печени и почек

Лекарственно-обусловленный гепатит, как правило, возникает редко и при длительном приёме НПВС. Механизм повреждения гепатоцитов сложен и связан с активацией хемооксигеназы-1 и работой системы цитохрома P450 [28]. Результаты проведённых экспериментов говорят о том, что токсическое влияние НПВС на гепатоциты может быть связано с повреждением митохондрий, которые перестают эффективно обеспечивать энергоёмкие процессы [29].

Помимо влияния на фильтрацию, описанного выше, длительный приём НПВС может привести к повышению уровня креатинина и гиперкалиемии. В большинстве случаев эти изменения носят обратимый характер, однако иногда требуется регулярный мониторинг уровня креатинина и калия в крови [30, 31].

НПВС-индуцированная патология паренхимы почек наблюдается довольно редко, однако является серьёзной в плане прогноза [32]. Морфологически поражения подразделяют на тубулярный некроз, острый тубуло-интерстициальный нефрит и мембранозный гломерулонефрит, которые развиваются, как правило, у ослабленных больных пожилого возраста на фоне гиповолемии, а также при наличии токсического повреждения почек в анамнезе или приёме двух и более нефротоксичных препаратов одновременно [33, 34].

Заключение

Итак, НПВС являются довольно гетерогенной группой препаратов, побочные эффекты которых, в основном, связаны с их фармакологической активностью, в частности, с избирательностью действия на изоферменты ЦОГ. Неселективная блокада ЦОГ-1 и ЦОГ-2, характерная для «традиционных» НПВС, ассоциируется с высокой частотой осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Использование выражено селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов), как показали постмаркетинговые исследования, повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2 при сохранении активности в отношении ЦОГ-1, характерная для такого препарата, как мелоксикам, обеспечивает оптимальную переносимость при длительном применении, в сравнении с другими НПВС. Наличие на рынке отечественного препарата Мовасин, биоэквивалентного оригинальному мелоксикаму [35], обеспечивает возможность сделать длительный приём НПВС более безопасным для всех категорий пациентов.

Информация о препарате

МОВАСИН (ОАО АКО «Синтез», Россия)
Мелоксикам
Таблетки 7,5 мг; 15 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита (болезнь Бехтерева) и других ревматических заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат принимают внутрь во время еды один раз в день. Рекомендуемый режим дозирования при ревматоидном артрите – 15 мг в сутки. В зависимости от лечебного эффекта доза может быть снижена до 7,5 мг в сутки. При остеоартрозе – 7,5 мг в сутки. При неэффектив-

ности доза может быть увеличена до 15 мг в сутки. При анкилозирующем спондилоартрите – 15 мг в сутки. Максимальная суточная доза не должна превышать 15 мг. У пациентов с повышенным риском развития побочных эффектов, а также у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, доза не должна превышать 7,5 мг в сутки.

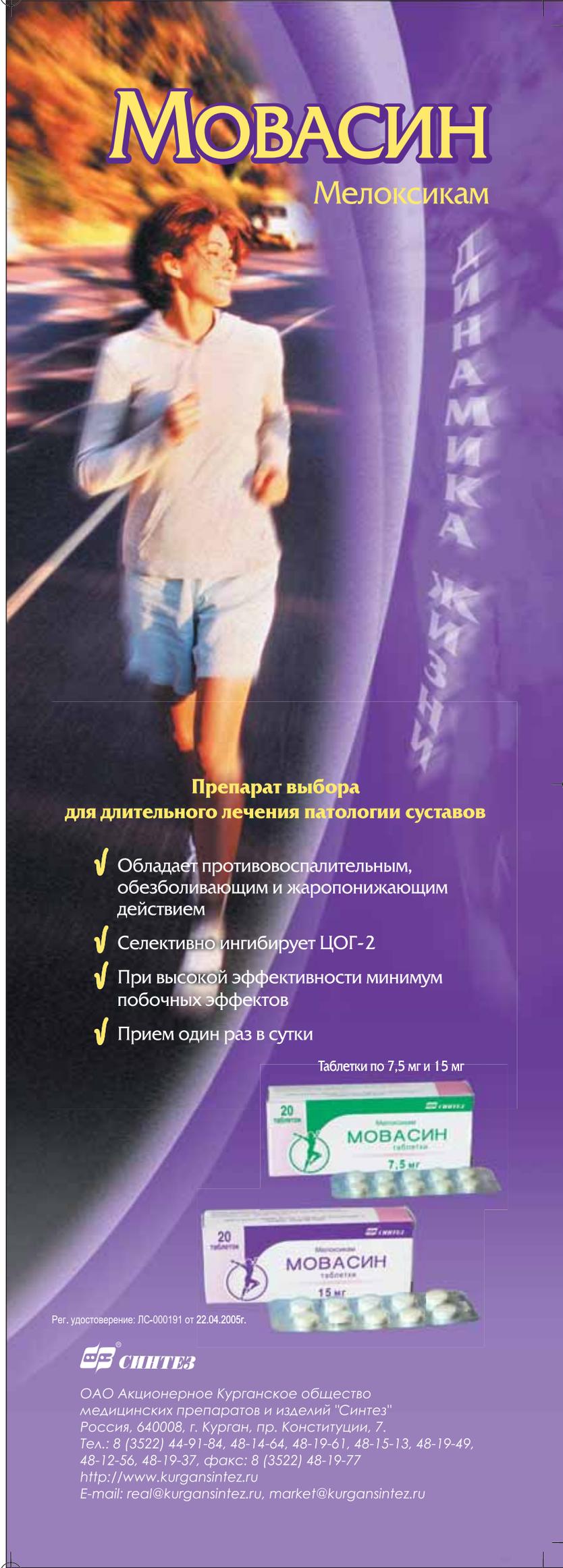
Разделы: Фармакологические свойства, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Литература.

1. Pirmohamed M., James S., Meakin S. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients // BMJ. 2004; 329: 15.
2. Antonov K., Isacson D. Prescription and nonprescription analgesic use in Sweden // Annals of Pharmacotherapy. 1998; 32: 485-94.
3. Frech E.J., Go M.F. Treatment and chemoprevention of NSAID-associated gastrointestinal complications // Ther Clin Risk Manag. 2009 Feb; 5: 1: 65-73.
4. Hawkey C.J., Cullen D.J., Greenwood D.C. et al. Prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in general practice: determinants and consequences // Aliment Pharmacol Ther. 1997; 11: 293-8.
5. Süleyman H., Demircan B., Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors // Pharmacol Rep. 2007 May-Jun; 59: 3: 247-58.
6. Seibert K., Zhang Y., Leahy K. et al. Distribution of COX-1 and COX-2 in normal and inflamed tissues // Adv. Exp. Med. Biol. 1997; 400A: 167-170.
7. Mitchell, J.A., Warner, T.D. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy // Br. J. Pharmacol. 1999; 128: 1121-1132.
8. Smith, W.L., DeWitt, D.L., Garavito, R.M. Cyclooxygenases: structural, cellular and molecular biology // Ann. Rev. Biochem. 2000; 69: 145-182.
9. Buttgerit F., Burmester G., Simon L.S. Gastrointestinal toxic side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2-specific inhibitors // Am J Med. 2001; 110: 135-195.
10. 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: 937-945.
11. Hawkey C.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // Gastroenterology. 2000; 119: 521-535.
12. Chan F.K., Hung L.C., Suen B.Y. et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis // N Engl J Med. 2002 Dec; 26: 347: 26: 2104-10.
13. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук. для практикующих врачей / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов, Р.Т. Алекперов, Л.И. Алексеева и др.; Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003; 507.
14. Shi S., Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors // Eur J Clin Pharmacol. 2008 Mar; 64: 3: 233-52.
15. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. Руководство для врачей. СПб: Издательство «Фолиант», 2001; 736.
16. Bjorkman D.J. Current status of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use in the United States: risk factors and frequency of complications // Am J Med. 1999; 107: 3S-8S.
17. Bresalier R., Sandler R., Quan H. et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial // N Engl J Med. 2005; 352: 1092-1102.
18. FitzGerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // N Engl J Med. 2001; 345: 433-42.
19. Wright J.M. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs // Canadian Medical Association Journal. 2002; 167: 1131-37.
20. IAAAS. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia // JAMA. 1986; 256: 1749-1757.
21. Strom B.L., Carson J.L., Schinnar R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and neutropenia // Arch Intern Med. 1993; 153: 2119.
22. Patton W., Duffull S. Idiosyncratic drug-induced hematological abnormalities // Drug Safety 1994; 11: 6: 445-462.
23. Зборовский А.Б., Тюрников И.Н. Осложнения фармакотерапии. М.: Медицина, 2003; 544.
24. Бороян Р.Г. Клиническая фармакология: психиатрия, неврология, эндокринология, ревматология. М.: Медицинское информационное агентство, 2000; 422.
25. Barnes P.J. Drug-induced asthma: In Barnes P.J., Grunstein M.M., Leff A.R. et al.: Asthma. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997; 1245-1249.
26. Дидковский Н.А., Трескунов В.К. Бронхиальная астма: в 2 томах / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Агар, 1997; 2: 269-303.
27. Harrington L.S., Lucas R., McMaster S.K. et al. COX-1, and not COX-2 activity, regulates airway function: relevance to aspirin-sensitive asthma // FASEB J. 2008 Nov; 22: 11: 4005-10.
28. Teoh N.C., Farrell G.C. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // Clin Liver Dis. 2003; 7: 401-13.
29. Bort R., Ponsoda X., Jover R. et al. Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity // J Pharmacol Exp Ther. 1999 Jan; 288: 1: 65-72.
30. Pathan E., Gaitonde S., Rajadhyaksha S. et al. A longitudinal study of serum creatinine levels in patients of rheumatoid arthritis on long term NSAID therapy // J Assoc Physicians India. 2003 Nov; 51: 1045-9.

МОВАСИН

Мелоксикам



Препарат выбора для длительного лечения патологии суставов

- ✓ Обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием
- ✓ Селективно ингибирует ЦОГ-2
- ✓ При высокой эффективности минимум побочных эффектов
- ✓ Прием один раз в сутки

Таблетки по 7,5 мг и 15 мг



Рег. удостоверение: ЛС-000191 от 22.04.2005г.

СИНТЕЗ

ОАО Акционерное Курганское общество
медицинских препаратов и изделий "Синтез"
Россия, 640008, г. Курган, пр. Конституции, 7.
Тел.: 8 (3522) 44-91-84, 48-14-64, 48-19-61, 48-15-13, 48-19-49,
48-12-56, 48-19-37, факс: 8 (3522) 48-19-77
<http://www.kurgansintez.ru>
E-mail: real@kurgansintez.ru, market@kurgansintez.ru

31. *van Staa T.P., Travis S., Leufkens H.G. et al.* 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study // *Gastroenterology*. 2004 Jun; 126: 7: 1733–9.

32. *Galesic K., Morovic-Vergles J.* Drug-induced acute interstitial nephritis // *Reumatizam*. 2003; 50: 1: 14–7.

33. *Joannidis M.* Drug-induced renal failure in the ICU // *Int J Artif Organs*.

2004 Dec; 27: 12: 1034–42.

34. *Ohno I.* Drug induced nephrotic syndrome // *Nippon Rinsho*. 2004 Oct; 62: 10: 1919–24.

35. *Стародубцев А.К., Коңдратенко С.Н., Белякова Г.А. и др.* Сравнительная фармакокинетика и относительная биодоступность нового отечественного препарата Мовасин // *Трудный Пациент*. 2006; 4: 12: 67–69.