

# Современные аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов в общей врачебной практике

С. П. ЯКУПОВА

Казанский государственный медицинский университет

УДК 615.1

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются в медицине и относятся к числу наиболее эффективных симптоматических лекарственных средств. Начиная с 70-х годов прошлого века, во всем мире резко возросло число НПВП и их лекарственных форм, а многие из них стали безрецептурными, что само по себе также привело к резкому увеличению их потребления. Их несомненными достоинствами является хорошо доказанная эффективность (особенно при умеренно выраженной боли, связанной с локальным повреждением и воспалением), простота использования и финансовая доступность.

Наиболее часто НПВП используют для облегчения боли, уменьшения явлений воспаления, лечения простудных и лихорадочных состояний. НПВП широко применяются во многих областях медицины (травматология, гинекология, хирургия, ЛОР-болезни и др.), где они используются обычно в короткий период — дни, недели. Последний метаанализ Cochrane (2008) [1] подтвердил, что НПВП являются эффективным средством для лечения как острой, так и хронической боли в нижней части спины. Больные с хроническими болевыми и воспалительными симптомами нередко вынуждены принимать НПВП в течение длительного времени — месяцы и даже годы.

## Ошибки, которые могут привести к неэффективности НПВП:

— использование этих препаратов в качестве монотерапии для купирования выраженной боли, особенно в той ситуации, когда ее генез изначально не предполагает высокой эффективности этого класса лекарственных средств. Весьма частой ошибкой является назначение высоких доз НПВП при нейропатической боли, в частности при таких распространенных патологических ситуациях, как постгерпетическая и диабетическая полинейропатия;

— наличие сопутствующего остеопороза, вызывающего болевой синдром, особенно у пожилых больных.

Даже в ситуациях, когда развитие боли прямо связано с тканевым повреждением и воспалением, у определенной части пациентов НПВП могут не давать существенного улучшения. Например, при хронических заболеваниях суставов лишь примерно половина больных, по данным клинических исследований, относится к числу «хороших ответчиков» на НПВП, т. е. снижение выраженности боли и улучшение об-

щего самочувствия достигает у них 50% и более. Оценить реальную эффективность того или иного препарата из группы НПВП при хронической боли (в частности, у ревматологических больных) можно не ранее, чем через 7-14 дней после назначения его полной терапевтической дозы [2].

## Ошибки, связанные с неправильным назначением НПВП:

— комбинированный прием двух или более НПВП, когда врач пытается усилить анальгетический эффект одного препарата путем комбинации с парентеральной формой другого препарата или пациент не предупреждает врача о сопутствующем приеме другого НПВП, например, для купирования боли иной локализации. Комбинации двух НПВП возможны лишь при условии, что один из препаратов применяется в локальной форме (мазь), и врач должен тщательно образом собирать лекарственный анамнез у пациента;

— использование свечевых или инъекционных форм НПВП для профилактики НПВП-гастропатии не уменьшает частоту желудочно-кишечных осложнений.

Следует помнить, что появление язв и желудочное кровотечение связаны с системным, а не контактным действием НПВП, поэтому эти осложнения могут возникать при использовании любых фармакологических форм этих препаратов;

— Использование «курсового» лечения инъекционными формами НПВП (чаще всего «N 10»). Показанием к инъекционной форме НПВП является выраженная боль (по ВАШ более 60-70 мм) и максимальная длительность этого вида терапии 2-3 дня.

Большинство нежелательных эффектов НПВП возникает со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — по данным разных авторов, более чем у 40% больных, принимающих эти препараты.

Основные механизмы повреждающего действия НПВП на слизистую оболочку ЖКТ складываются из двух категорий: зависящие от ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) и независимые от этого действия (непосредственное воздействие препарата на слизистую оболочку). Более значимым из этих двух механизмов является блокирование изофермента ЦОГ — ЦОГ-1, который обеспечивает синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и регулирует секрецию защитной слизи, бикарбонатов и полноценный кровоток. В то же время блокада ЦОГ-2 в основном приводит к уменьшению воспаления. Поэтому при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 (с-НПВП) частота поражения слизистой оболочки ЖКТ снижалась в несколько раз, в отличие от неселективных НПВП (н-НПВП), которые в равной степени блокируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Вторым механизмом повреждающего эффекта является кислотно-

**ЯКУПОВА СВЕТЛАНА ПЕТРОВНА –  
к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии  
Казанского государственного медицинского  
университета**

пептическая атака слизистой оболочки со сниженными под действием НПВП защитными свойствами.

По данным Шостак Н. А. и соавт. [3], в хирургическом стационаре г. Москвы 34,6% пациентов, поступивших с острым желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК), имели хронологическую связь приема НПВП с ЖКК. Причем, у 30% накануне развития ЖКК отсутствовали жалобы диспептического характера, заболевание практически сразу манифестировало грозными симптомами острой кровопотери в сочетании с сосудистой недостаточностью. Учитывая колоссальное количество больных, получающих НПВП (например, в США в год выписывается 70 млн. рецептов и продается безрецептурно около 30 млрд. таблеток), становится очевидным, что предупреждение гастроинтестинальных осложнений имеет характер общемедицинской и социальной проблемы, требующей совместных усилий врачей всех заинтересованных специальностей.

Существуют ли мероприятия, позволяющие улучшить столь печальную статистику? В первую очередь, очень важным является выявление категории людей, имеющих повышенный риск развития ЖКТ-осложнений, — факторы риска (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Факторы риска повреждения слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки на фоне приема НПВП**

| Определенные                                                                                             | Вероятные                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Возраст >60 лет                                                                                          | Длительность приема НПВП                |
| Язва или кровотечение в анамнезе                                                                         | Инфекция <i>H. pylori</i>               |
| Лечение глюкокортикоидами или антикоагулянтами                                                           | Диспепсия на фоне приема НПВП в прошлом |
| Высокие дозы НПВП или одновременное использование нескольких препаратов (включая аспирин в низких дозах) | Курение                                 |

Пациенты, имеющие данные факторы риска, нуждаются в проведении специальных мер профилактики. Важнейшим методом профилактики НПВП-гастропатии является использование с-НПВП [2]. Не вызывает сомнений, что эти препараты более безопасны в плане развития серьезных гастроинтестинальных осложнений, чем традиционные НПВП. Однако оказалось, что данное утверждение справедливо только в отношении людей, имеющих менее 2 факторов риска. Сегодня уже нельзя говорить о том, что использование с-НПВП полностью безопасно в плане развития НПВП-гастропатии. Контролируемые испытания показали, что, например, сочетание с-НПВП и низких доз аспирина, что нередко бывает в клинической практике, по своему ulcerогенному потенциалу и частоте осложнений не уступают обычным неселективным НПВП. Поэтому у пациентов, имеющих 2 и более факторов риска, необходимо к терапии с-НПВП добавить гастропротекторы.

Высокий риск развития ЖКТ-осложнений делает использование традиционных н-НПВП у пожилых больных нецелесообразным. Очень часто лечащий врач идет «навстречу» желаниям своих пожилых пациентов, склонных более доверять «старым проверенным лекарствам», и выписывает им те НПВП, которые они уже использовали в течение многих лет. В таком случае, если пожилые больные все же вынуждены (или очень желают) получать н-НПВП, последние, согласно

современным требованиям безопасности, необходимо комбинировать с эффективными гастропротекторами [4].

Исходя из патогенеза повреждения слизистой оболочки ЖКТ под действием НПВП, для его профилактики и лечения логичным представляется применение двух классов лекарственных препаратов: синтетических аналогов простагландинов (заместительная терапия) и антисекреторных средств.

На рынке имеется лишь один аналог простагландина E1 — мизопростол, который с успехом применяют для лечения и профилактики гастропатии, вызванной НПВП.

В контролируемых испытаниях изученные антисекреторные препараты: H2-блокаторы и ИПП. Полученные результаты свидетельствуют о более выраженной способности ИПП предотвращать развитие НПВП-гастропатии. H2-блокаторы уступают им по эффективности, а также вызывают привыкание, которое обусловлено феноменом «усталости рецепторов». ИПП сегодня являются самыми мощными антисекреторными препаратами и при этом характеризуются безопасностью и удобством применения. Антацидные препараты в обычных дозах также малоэффективны для профилактики НПВП-ассоциированных осложнений, поэтому встречающаяся иногда рекомендация «запивать» НПВП жидкими антацидами с целью профилактики осложнений со стороны ЖКТ, мягко говоря, вызывает недоумение.

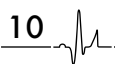
Таким образом, наиболее эффективными препаратами, позволяющими снизить риск до минимума, являются ИПП и мизопростол. Блокаторы H2-рецепторов и антациды могут иметь лишь ограниченное применение.

Зачастую лечащие врачи игнорируют даже столь важный фактор риска НПВП-гастропатии как язвенный анамнез. Исследование [5], проведенное в 6 регионах России в 2003-2004 г. (Каратеев А. Е.) показало, что из 2537 пациентов большинство принимают диклофенак (50,9%), С-НПВП — 29,9%. С-НПВП получали лишь 40,3% лиц с язвенным анамнезом, 54,7% пациентов сообщили, что принимают какие-либо гастропротективные препараты для профилактики рецидива язвы. С целью гастропротекции пациенты получали: ранитидин — 21,2%, антациды — 19,7%, ферменты — 17,6%, ингибиторы протонной помпы (ИПП) — 17,1%, ИПП или ранитидин — 5,2%, но-шпа — 8,4%, другое — 10,9%.

Исследование Lanas A. и Ferrandez A. (2007) [6] показало, что хотя все врачи хорошо осведомлены о возможности развития опасных ЖКТ-осложнений при использовании НПВП и низких доз АСК, лишь менее половины из них проводят эффективную профилактику НПВП-гастропатии при назначении этих препаратов пожилым больным, имеющим серьезные факторы риска этой патологии.

Подводя итог, необходимо отметить, что появление новых, более безопасных НПВП, использование современных ИПП, мизопростол не сделало применение НПВП полностью безопасным. На сегодняшний день назначение НПВП — наиболее часто встречающаяся причина язвенной патологии [7]. В то же время, используя некоторые удобные и простые стандарты лечения этими препаратами можно значительно снизить частоту желудочно-кишечных осложнений [1, 4, 8]:

- снижение, по возможности, частоты использования НПВП (как неселективных, так и селективных) или минимизация этого вмешательства, особенно в группах риска;
- подсчет факторов риска поражения ЖКТ;
- исключить вероятность применения высоких доз НПВП;
- внедрение в клиническую практику селективных ингибиторов ЦОГ-2;
- избегать сочетания с антикоагулянтами, глюкокортикоидами и низкими дозами аспирина;



— более часто использовать локальную терапию НПВП в виде мазей;

— применять в качестве профилактики ИПП (омепразол, эзомепразол) или мизопростол;

— регулярный эндоскопический контроль, особенно у лиц с факторами риска, учитывая бессимптомность НПВП-гастропатии;

— информированность пациентов по поводу возможности развития опасных гастродуоденальных осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Roelofs PDDM, Deyo R. A., Koes B. W., Scholten R. J., van Tulder M. W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008, Issue 1.

2. Насонов Е. Л., Лазебник Л. Б., Мареев В. Ю. и сотр. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. — Москва, 2006.

3. Шостак Н. А., Рябкова А. А., Савельев В. С., Малярова Л. П. Желудочно-кишечные кровотечения как осложнения гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. — Тер. архив, 2003, 5, 70-73.

4. Каратеев А. Е. Ошибки и проблемы при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов. — РМЖ, 2008, 10.

5. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. — РМЖ, 2006, 15, 1073-1078.

6. Lanus A., Ferrandez A. Inappropriate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. — Drugs Aging. — 2007, 24 (2), 121-131.

7. Каратеев А. Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в эпоху биологической терапии. — Современная ревматология, 2008, 3, 3-6.

8. Чичасова Н. В. Основные вопросы применения нестероидных противовоспалительных препаратов, волнующие практических врачей. — РМЖ 2006, 2, 81-86

## Хроническая болезнь почек: терминология, методы оценки прогрессирования и принципы нефропротекции

О. Н. СИГИТОВА

Казанский государственный медицинский университет

УДК 616.61-002.2

Хронические заболевания почек (ХЗП) нередко имеют прогрессирующий характер с исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН). Несмотря на многообразие патогенетических механизмов повреждения почечной ткани, специфичных для отдельных нозологических форм ХЗП на начальных стадиях, и более закономерных — на поздних стадиях, последствия всех этих процессов единообразны — формирование нефросклероза. При персистирующем или рецидивирующем процессе степень нефросклероза нарастает, функция почек снижается, формируется ХПН, которая прогрессирует в терминальную стадию. Терминальная ХПН (ТХПН) — исход заболеваний почек с хроническим прогрессирующим течением, соответствует понятию «почечной смерти». Заболевание становится необратимым задолго до ТХПН.

Отмечается неуклонный рост уровня ХПН в мире. В России в последнее десятилетие ХПН регистрируется с частотой 100-600 человек на 1 млн. населения, в США — 600-700; ежегодная заболеваемость составляет 50-100 новых случаев на 1 млн. населения [1, 2, 7]. В Республике Татарстан в 1996-1998 гг. количество взрослых больных с ТХПН на 1

млн. жителей составило 269-355 [5], в последнее десятилетие возрастало и в 2005 г. превысило 600 на 1 млн. населения [10]. Поскольку сведения о распространенности ХПН основаны на данных обращаемости или сведениях диализных центров, истинная распространенность и заболеваемость ХПН может недооцениваться [11, 21, 14].

Рост распространенности ХПН связан с увеличением как числа больных с первичной патологией почек, так и сахарным диабетом, ожирением, старением населения, повреждениями почек сосудистой природы [3]. Важная роль в формировании поражений почек принадлежит артериальной гипертензии [15], гипергликемии. К факторам риска развития патологии почек относятся курение [18], гиперлипидемия и ожирение [6, 17], факторы метаболического синдрома [19]. При ассоциации факторов выраженность поражения почек проявляется в большей степени. В течение последних 20 лет возросло более чем в 4-5 раз количество больных, получающих заместительную почечную терапию [8, 9, 13].

Термин «ХПН» трактуется очень широко. С одной стороны, понятие «ХПН» соответствует необратимому состоянию почечной ткани (нефросклерозу) и уровню СКФ менее 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, с другой — в классификациях ХПН данный термин объединяет изменения функции почек на всех стадиях прогрессирующих нефропатий, в том числе и на ранних.

В нашей стране отсутствует общепринятая классификация ХПН, в клинической практике широко распростране-

**СИГИТОВА ОЛЬГА НИКОЛАЕВНА — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики казанского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист-эксперт нефролог МЗ РТ**