



Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова  
Клиника  
пропедевтики  
внутренних болезней,  
гастроэнтерологии  
и гепатологии  
им. В.Х. Василенко

# Лечение болевого синдрома с позиции эффективности и безопасности

Я.И. АШИХМИН, проф., д. м. н. О.М. ДРАПКИНА

*В статье дается анализ нестероидных противовоспалительных препаратов с позиций безопасности и эффективности. Авторы рассматривают обоснованность выбора того или иного ингибитора ЦОГ в разных клинических ситуациях: при лечении пациентов, получающих низкие дозы аспирина с целью кардиопротекции, больных с высоким риском эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, пациентов с переломом конечностей или в случае оперативного вмешательства у лиц, принимающих алкоголь.*

Сегодня, как и тысячи лет назад, большинство пациентов рассматривают нашу работу через призму облегчения боли. Именно боль или ожидание боли приводят пациента к хирургу, травматологу-ортопеду, ревматологу, стоматологу. Обычно врача в первую очередь интересует прогноз. При этом далеко не всегда лечебное пособие, улучшающее прогноз заболевания, параллельно приводит к быстрому повышению качества жизни, и задача по контролю болевого синдрома решается с помощью назначения анальгетиков. Для хирурга, выполняющего сложную радикальную операцию, ревматолога, проводящего высокодозовую базисную терапию, и стоматолога, принявшего решение сохранить альвеолярный нерв, задача подбора анальгетической терапии естественным образом уходит на второй план, что нередко приводит к назначению одного из «самых сильных» анальгетиков, известных врачу. Прове-

дение длительной терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) – задача не менее сложная: риск развития побочных эффектов напрямую зависит от продолжительности лечения, и многие доктора имеют «любимые» препараты, которые продолжают назначаться, несмотря на новые свидетельства об их небезопасности. В настоящем обзоре мы рассмотрим аспекты лечения НПВС, в том числе в сложных клинических ситуациях, с точки зрения тонкого баланса эффективности и безопасности, основываясь на результатах последних исследований.

## **Фармакология НПВС: ключи к выбору оптимального препарата**

Анальгетическое действие НПВС определяется их способностью ингибировать циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевые ферменты синтеза простагландинов, обладающих мощными противовоспалитель-

ными и гипералгезическими свойствами. ЦОГ-1 участвует в поддержании гомеостаза в различных органах и тканях; катализируя продукцию простаглицина, она оказывается ответственной за защиту слизистой желудка, регуляцию почечного кровотока и эндотелиальную функцию (рис. 1). Продуктируемая в очаге воспаления ЦОГ-2 вызывает взрывную продукцию простагландина E, что ведет к активации ноцицепторов и появлению боли.

Исключая парацетамол, механизм действия которого до сих пор не вполне ясен, все НПВС можно разделить на три группы: ингибиторы ЦОГ-1, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные препараты.

Аспирин, применяемый в малых дозах, – селективный и необратимый ингибитор ЦОГ-1 – широко используется в кардиологической практике в качестве антиагреганта. Важно отметить, что аспирин подавляет образование не только проагрегантного тромбосана, но и антиагрегантного простаглицина, при этом его дезагрегантное действие определяется тем, что пулы ингибированной аспирином ЦОГ-1 эндотелиоцитов восстанавливаются посредством синтеза новых молекул этого фермента, в то время как в лишенных ядра тромбоцитах ее ресинтез оказывается невозможным [1]. Параллельное ингибирование ЦОГ-1 в слизистой органов желудочно-кишечного тракта служит непосредственной причиной диспепсии, боли в эпигастрии (до 20–30% пациентов), желудочно-



кишечных кровотечений (2–8%), а также поражения кишки. Учитывая системное действие аспирина, попытки использовать кишечнорастворимую оболочку, скорее, привели к росту распространенности резистентности к аспирину [2], чем к снижению числа побочных эффектов [3]. По той же причине не выдерживает критики и такой подход, как совместное использование аспирина с гидроксидом магния. Авторы данной работы используют в своей практике кишечнорастворимый аспирин, в первую очередь, с целью повышения приверженности к лечению.

Немаловажно, что тяжесть побочных эффектов на слизистой желудка, по всей видимости, напрямую связана с силой ингибирования ЦОГ-1 (рис. 2) [4].

Практикующим врачам хорошо известно, что в связи с риском развития гастропатии и желудочно-кишечного кровотечения применение наиболее сильных ингибиторов ЦОГ-1 кеторолака и кетопрофена затруднено даже при параллельном назначении антисекреторных препаратов, особенно при необходимости парентерального введения этих средств в течение нескольких дней.

Нежелательные реакции, опосредуемые через ЦОГ-1, не ограничиваются слизистой органов ЖКТ. Хорошо известно, что применение аспирина может приводить к бронхообструкции<sup>1</sup>. Снижение продукции простагландина E2 и простаглицлина в почках может приводить к ухудшению почечного кровотока и, соответственно, к ишемии и снижению скорости клубочковой фильтрации. Наконец, длительное применение НПВС (например, индометацина) способно ускорять дегенерацию хрящевой ткани суставных поверхностей<sup>2</sup> [5], что впо-

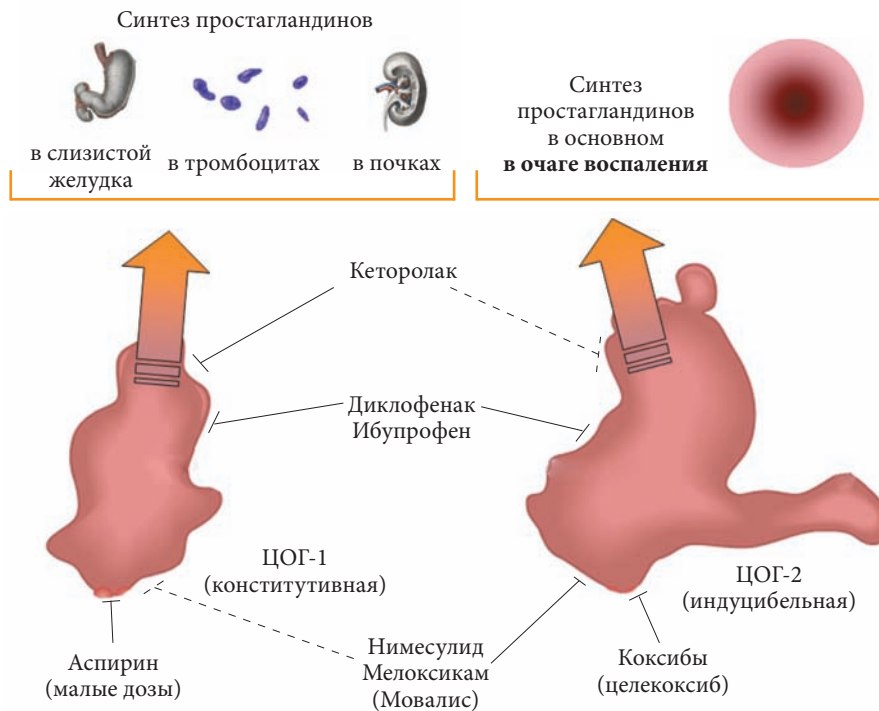


Рис. 1. Спектр эффектов НПВС определяется их способностью блокировать различные циклооксигеназы (ЦОГ)

следствии сильно затрудняет контроль болевого синдрома у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартрозом.

Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, действие которых ограничивается очагом воспаления, разрабатывались с целью решения проблемы негативного влияния НПВС на ЖКТ. Однако крупномасштабные рандомизированные исследования селективных НПВС зафиксировали развитие кардиоваскулярных осложнений при приеме этих препаратов [6].

Впервые повышение сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ЦОГ-2 было отмечено в исследовании VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) (n = 8076), изучавшем рофекоксиб. Данное исследование задумывалось, для того чтобы доказать меньшую токсичность для ЖКТ ингибиторов ЦОГ-2 в сравнении с неселективными НПВС [7]. В то время как частота гастро-

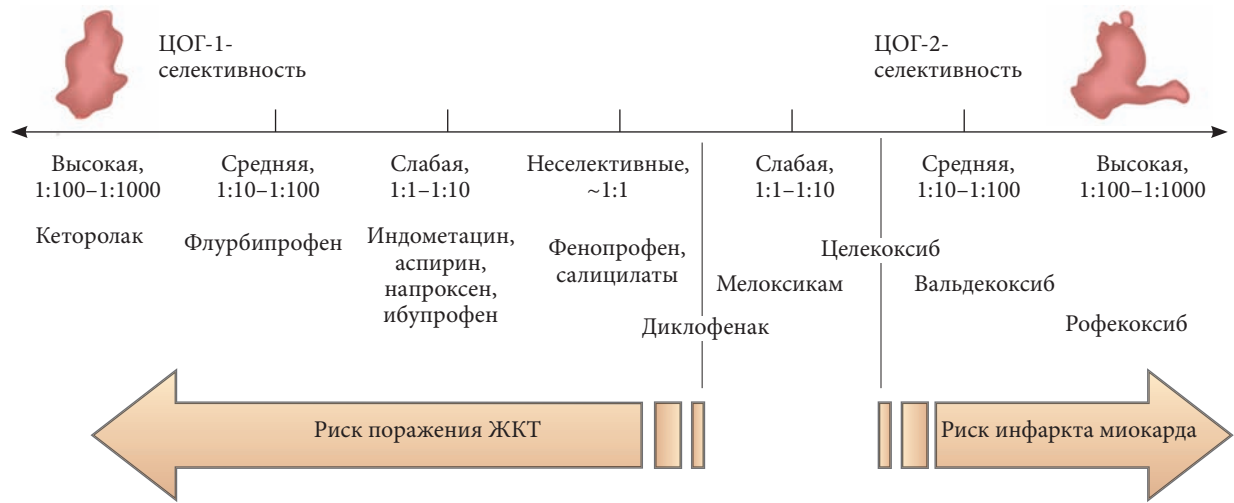
энтерологических осложнений на фоне рофекоксиба статистически достоверно снижалась более чем на 50%, в группе принимавших его больных отмечался четырехкратный рост частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) в сравнении с группой напроксена (рис. 3) [7]. По всей видимости, такие результаты стали возможны благодаря кардиопротективному эффекту использовавшегося в контрольной группе напроксена, который обладает слабыми антиагрегантными свойствами [8].

Значительный и статистически достоверный рост риска инфаркта миокарда и инсульта отмечался и в исследованиях с другими селективными ингибиторами ЦОГ-2 – вальдекоксибом, парекоксибом, целекоксибом и люмиракоксибом, что резко ограничило применение по всему миру препаратов класса коксибов [6].

При этом есть основания полагать, что опасность в отношении

<sup>1</sup> Ингибируя ЦОГ-1, аспирин снижает синтез эндогенного бронходилататора простагландина E2, при этом метаболизм арахидоновой кислоты начинает проходить по пути продукции лейкотриенов, стимулирующих бронхоспазм; немаловажную роль играют также atopические реакции.

<sup>2</sup> По всей видимости, основную роль в дегенерации хрящевой ткани играют провоспалительные цитокины IL-1 и TNFα, влияние ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на которые сегодня активно изучается. Мелоксикам и целекоксиб превосходят неселективные НПВС в аспекте хондропroteкции.



**Рис. 2.** Зависимость побочных эффектов НПВС от силы блокирования ЦОГ первого и второго типов

развития сердечно-сосудистых осложнений напрямую зависит от силы ингибирования ЦОГ-2 (или отношения активности ЦОГ-2/ЦОГ-1) (рис. 2) [4]: вальдекоксиб и рофекоксиб отозваны с рынка, целекоксиб (Целебрекс) и эторикоксиб (Аркоксиа) имеют очень ограниченное применение, а более мягкий ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам, по всей видимости, не приводит к повышению риска инфаркта миокарда.

Эти данные имеют четкое теоретическое обоснование. Простаглицлин (простагландин I<sub>2</sub>) – преобладающий продукт деятельности циклооксигеназы эндотелия – ингибирует агрегацию тромбоцитов и опосредует вазодилатацию. Основным «поставщиком» про-

стаглицлина является именно ЦОГ-2. Сердечно-сосудистые эффекты простаглицлина противоположны действию тромбоксана A<sub>2</sub>, главного продукта тромбоцитарной ЦОГ-1, который индуцирует их агрегацию, а также вазоконстрикцию.

Применение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 ведет к ингибированию синтеза простаглицлина при сохраненном или увеличенном синтезе тромбоксана A<sub>2</sub> (рис. 4) [9]. По сути, эти препараты представляют собой «анти-аспирин», и принимающие их больные могут быть предрасположены к «взрывному» тромбообразованию в ответ на повреждение эндотелия или разрыв фиброзной покрышки атеросклеротической

бляшки. При этом чем выше собственный сердечно-сосудистый риск пациента, тем выше вероятность, что данный механизм реализуется в форме сердечно-сосудистой катастрофы [1, 4, 6].

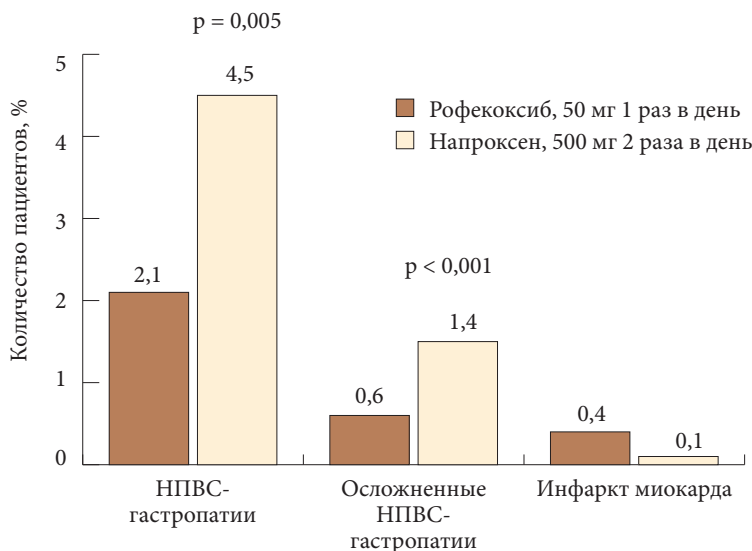
### Тактика назначения НПВС в клинической практике

Как грамотно подобрать НПВС для вашего пациента с учетом того, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 опасны в отношении развития инфаркта миокарда и инсульта, а «жесткие» ингибиторы ЦОГ-1 способны вызвать язву желудка или кровотечение? На наш взгляд, единственным выходом служит *aurea mediocritas*, то есть назначение НПВС из «светлого» промежутка на рисунке 2, с наиболее благоприятным соотношением риск/польза.

В этом ключе более подробного рассмотрения требуют имеющиеся на российском рынке нимесулид (Нимесил, Найз, Нимулид) и мелоксикам (Мовалис). Мелоксикам ингибирует ЦОГ-2 в три раза сильнее ЦОГ-1, а нимесулид – в 12 раз сильнее [10], что обуславливает низкий риск возникновения побочных эффектов как в отношении слизистой желудка, так и в отношении сердца (в особенности для более слабого ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама).

Эффективность этих лекарственных препаратов достаточно высокая, что позволяет использовать их в качестве средств моно-

**Рис. 3.** Побочное действие ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему (данные исследования VIGOR)





терапии при остеоартрите и ревматоидном артрите, а также для купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде, в ортопедической и стоматологической практике. В прямых сравнительных исследованиях эти лекарственные препараты не уступают кетопрофену и напроксену [11]. Мовалис несколько более удобен в использовании ввиду того, что может применяться один раз в день.

В единственном на сегодняшний день прямом сравнительном рандомизированном исследовании, изучавшем нимесулид (100 мг/сут) и мелоксикам (15 мг/сут) у пациентов, перенесших экстракцию третьего моляра, не было обнаружено различия в анальгетической эффективности этих препаратов. Нимесулид был несколько более эффективен в отношении устранения отечности и тризма [12].

Основным фактором, сильно ограничивающим сферу применения нимесулида (Нимесил, Найз), служит резко выраженная гепатотоксичность. Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) в своем постановлении от 21 сентября 2007 г. ограничило применение нимесулид-содержащих препаратов максимальным периодом в 15 дней и отозвало все упаковки, содержащие более 30 доз препарата [14].

Другими НПВС, опасными в отношении развития поражения печени, являются сулиндак (фатальное холестатическое поражение печени), ибупрофен, аспирин (синдром Рейе у детей), диклофенак (6 случаев гепатотоксичности на 100 тыс.) [13]. Применение парацетамола в США приводит к развитию 1600 эпизодов острой печеночной недостаточности в год, что составляет 41% всех случаев гепатотоксичности [15]. Здесь следует отметить, что парацетамол наиболее опасен при применении у лиц с алкоголизмом, ввиду высокой активности системы цитохрома P450 и нуклеофильных протеинов гепатоцитов, которые и приводят к обра-

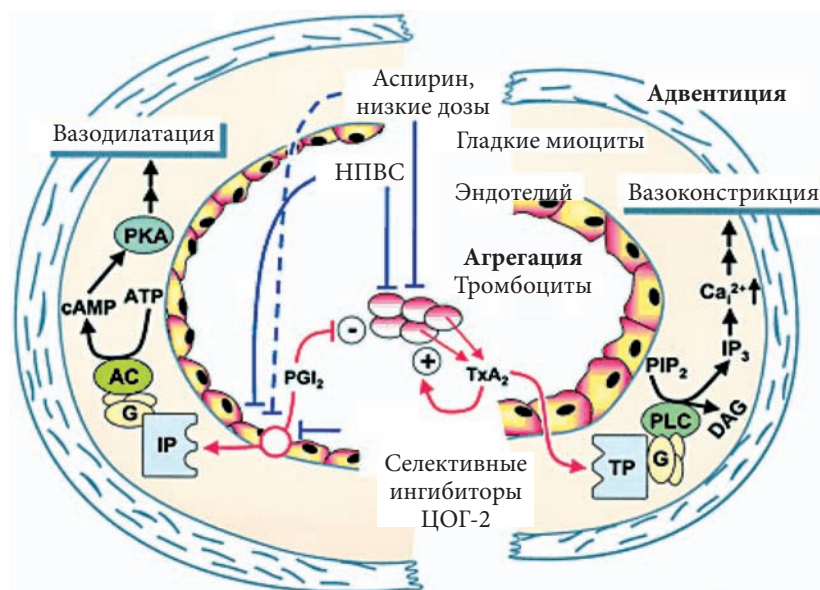


Рис. 4. Предполагаемые механизмы влияния НПВС, аспирина и селективных ингибиторов ЦОГ-2 на гемостаз и сосудистую стенку\*

\* PGI<sub>2</sub> – простагландин, TxA<sub>2</sub> – тромбоксан, IP<sub>3</sub> – инозитолтрифосфат, G – G-белок, PLC – фосфолипаза C, DAG – диацилглицерол, AC – аденилатциклаза, PIP<sub>2</sub> – фосфатидилинозитол-дифосфат, PKA – протеинкиназа A.

зованию токсичных метаболитов, в то же время при применении у детей препарат практически безопасен благодаря преимущественному метаболизму путем глюкуронирования, не приводящему к образованию токсических метаболитов.

### Терапия НПВС в сложных клинических ситуациях

Сильные и слабые стороны, а также «рабочие» дозировки наиболее широко применяемых в нашей стране НПВС приведены в таблице 1. При составлении комментариев учитывались важные для практикующих врачей аспекты. Ниже мы рассмотрим проблему рационального выбора НПВС, возникающую в сложных, но типичных для современной клинической практики ситуациях.

### Необходимость применения НПВС у пациентов, получающих низкие дозы аспирина с целью кардиопротекции

Сложность комбинированной терапии в данном случае определяется, с одной стороны, ростом риска кровотечений и эрозивно-язвенных поражений органов ЖКТ, а с другой – снижением эф-

фективности кардиопротективного эффекта аспирина [16]. Следует учитывать, что НПВС в высоких дозах в комбинации с аспирином могут повышать риск осложнений на ЖКТ до 13,3 раз [17].

В практическом ключе возможно предпринять следующие шаги.

- Обсудить с кардиологом целесообразность применения аспирина или возможность прекращения приема аспирина на время назначения НПВП. Здесь важно подчеркнуть: аспирин может быть назначен как по жизненным показаниям (острый коронарный синдром, инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе), так и в рамках первичной профилактики (например, у больных с артериальной гипертензией без стенокардии). В последнем случае доказательная база в отношении эффективности профилактического применения аспирина достаточно слабая [18].
- Проводить терапию «под прикрытием» ингибитора протонной помпы (ИПП) или блокатора H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. Эта стратегия применяется достаточно часто, однако следует помнить о том, что ИПП так-



Таблица 1. Сравнительная характеристика наиболее часто применяемых в России неопиоидных анальгетиков

Препарат	Дозировки (средние, максимальные)	Механизм действия	Положительные свойства	Сложности при применении, риски и побочные эффекты
<b>Парацетамол</b> (Ацетаминофен, Панадол)	500 мг 3–4 раза в сутки, максимальная доза 4 г (у злоупотребляющих алкоголем – 2 г)	Не до конца изучен, ингибитор ЦОГ	Низкий потенциал развития побочных эффектов у детей, а также у взрослых без сопутствующих заболеваний	Относительно слабый анальгетик (++) , трудно использовать в качестве монотерапии. Малая терапевтическая широта. При превышении дозировки, а также у злоупотребляющих алкоголем возможно развитие фульминантной печеночной недостаточности. Нефротоксичность!
<b>Ацетилсалициловая кислота</b> (Аспирин)	250–500 (1000) мг 2–6 раз в сутки, не более 4 г	Необратимый неселективный ингибитор ЦОГ, в малых дозах – ингибитор ЦОГ-1	Кардиопротекция (в малых дозах), низкая стоимость	Слабый анальгетический эффект (++) , трудно использовать в качестве монотерапии. Может вызывать «аспириновую» астму и эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, а также повышает риск развития кровотечений. Противопоказано применение у детей до 15 лет ввиду риска развития синдрома Рейе
<b>Ибупрофен</b> (Нурофен)	200 мг 3 – 4 раза в сутки, не более 1200 мг	Неселективный ингибитор ЦОГ	Приемлемое сочетание эффективности (++++)/ безопасности	Может вызывать эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, дегенерацию хрящей суставных поверхностей. Применяется с осторожностью при нарушении функции печени и почек
<b>Кетопрофен</b> (Кетонал)	50–100 мг 1–2 раза в сутки, не более 200 мг	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Очень высокая эффективность (++++), имеет центральное действие	Исключительно высокий риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и дегенерации хрящевой ткани! Нефротоксичность, гепатотоксичность, миелотоксичность
<b>Метамизол</b> (Анальгин)	250–500 мг 2–3 раза в сутки, не более 3 г	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Достаточно высокая эффективность (++++), низкая стоимость	Ввиду выраженной миелотоксичности (высокий риск развития агранулоцитоза) запрещен к применению в большинстве стран мира. Гепатотоксичность
<b>Напроксен</b>	250–500 мг 2 раза в сутки, не более 1,75 г	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Может назначаться совместно с аспирином в низких дозах, отсутствие кардиотоксичности	Умеренная эффективность (+++). При применении отмечены кровотечения и перфорации ЖКТ
<b>Мелоксикам</b> (Мовалис)	7,5–15 мг 1 раз в сутки, не более 15 мг	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-2	Высокая эффективность (++++) при очень хорошей переносимости, низкий риск развития повреждения органов ЖКТ	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности, но при клинически стабильном циррозе печени снижение дозы препарата не требуется
<b>Диклофенак</b> (Ортофен, Вольтарен)	25–50 мг 2–3 раза в сутки, не более 150 мг	Неселективный ингибитор ЦОГ	Низкая токсичность	Умеренная эффективность (+++). Высокий риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и дегенерации хрящевой ткани при длительном применении! Часто вызывает аллергические реакции
<b>Нимесулид</b> (Найз, Нимесил)	100 мг 2 раза в сутки, не более 400 мг	Селективный ингибитор ЦОГ-2	Достаточно высокая эффективность (+++)	Курс применения не может превышать 15 дней в связи с высоким риском поражения печени, при применении желателен контроль АСТ и АЛТ, абсолютно противопоказан при язвенной болезни, потенциально может повышать риск инфаркта миокарда
<b>Целекоксиб</b> (Целебрекс)	100 мг 2 раза в сутки, не более 400 мг	Селективный ингибитор ЦОГ-2	Низкий потенциал побочных эффектов на ЖКТ и хрящевую ткань	Согласно инструкции по применению, ввиду повышения риска инфаркта миокарда, рекомендован прием максимально короткими курсами и в наименьших рекомендованных дозах; нежелательно совместное применение с аспирином
<b>Пенталгин</b>	1 таб. 2 раза в сутки, не более 4 таб.	Комбинированный препарат	Высокая эффективность (++++)	Содержит опиоидный анальгетик (кодеин)! Может вызывать зависимость и привыкание. Ожидаемы трудности при необходимости «переключить» на другой НПВС. Высокий потенциал лекарственных взаимодействий (ввиду наличия фенobarбитала), гепатотоксичность, миелотоксичность (содержит метамизол)

Указаны дозировки у взрослых, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, относительная эффективность отражена полуколичественно (+ – +++)



же не лишены побочных эффектов. Их применение может вызывать зависимость, а также приводить к росту риска перелома шейки бедренной кости [19].

■ Рассмотреть вопрос использования НПВС совместно с мизопростолом. Здесь нужно отметить, что, во-первых, эффективность мизопростола может быть недостаточной для профилактики поражения ЖКТ и, во-вторых, мизопростол сам может служить причиной появления боли в животе, тошноты, рвоты и гинекологических побочных эффектов.

Наконец, следует выбрать НПВС с наименьшим потенциалом влияния на ЖКТ. Наиболее подходящим в этом ключе представляется мелоксикам (Мовалис) [20]. Можно также использовать напроксен, диклофенак или парацетамол.

#### Необоснованные назначения

- «Переключение» с аспирина на клопидогрел сильно удорожает стоимость лечения, но вряд ли связано со снижением риска тяжелых побочных эффектов на ЖКТ [21].
- Снижение дозы аспирина до 50 мг (при использовании в дозировках менее 81 мг нет доказательств кардиопротективного эффекта).
- Применение кишечнорастворимых форм аспирина и кардиомагнила должно рассматриваться с точки зрения психологического комфорта, но не профилактики НПВС-ассоциированной гастропатии.
- Препараты из группы коксибов (Целебрекс, Аркоксиа) применять в данном случае не представляется возможным ввиду повышения риска инсульта, инфаркта миокарда и нивелирования кардиопротективных свойств аспирина [6].

#### Лечение пациентов с высоким риском эрозивно-язвенного поражения ЖКТ

Среди факторов, повышающих риск развития НПВС-гастропатии,

можно выделить следующие [1, 6]:

- возраст > 65 лет (риск в 4 раза выше);
- наличие анамнеза, отягощенного по язвенной болезни (риск повышается в 14–17 раз);
- продолжительность приема НПВП;
- высокая доза и частый режим приема НПВС;
- одновременное лечение несколькими НПВП;
- прием оральных глюкокортикоидов, антикоагулянтов;
- инфекция *Helicobacter pylori* (данные противоречивы).

В случае очень низкого риска сердечно-сосудистых осложнений и короткого курса приема возможно использовать высоко-селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб. При планировании более длительного курса терапии, при необходимости парентерального введения препарата, а также с учетом высокой распространенности болезней сердца в нашей стране, следует применять мелоксикам (Мовалис). Риск развития НПВС-ассоциированной гастропатии возрастает в ряду: мелоксикам → парацетамол → диклофенак → напроксен → ибупрофен → кеторолак и кетопрофен.

Возможно проведение эрадикационной терапии и совместное назначение с антисекреторными препаратами. Несмотря на то что язвы на фоне приема НПВС часто бывают безболезненными, важен клинический контроль состояния органов ЖКТ. У наиболее тревожных пациентов оправдано проведение контрольной эзофагогастродуоденоскопии и анализа кала на скрытую кровь.

#### Необоснованные назначения

- Мелоксикам следует предпочесть пироксикаму ввиду наличия у пироксикама влияния на слизистую желудка, что было показано в прямом сравнительном исследовании [22]. Применение мелоксикама не было связано с изменением продукции простагландинов в слизистой оболочке желудка.

- За исключением мелоксикама, парентерально вводимые НПВС (особенно кетопрофен и кеторолак) в сравнении с таблетированными формами не только не снижают, но могут дополнительно повышать риск развития НПВС-ассоциированной гастропатии.

Перелом конечности или оперативные вмешательства у лиц, принимающих алкоголь

В данном случае осторожность должна быть продиктована возможным сочетанным поражением печени, повышенным риском развития кровотечений, а также ожидаемо низкой приверженностью к лечению. Препаратами выбора в данном случае могут быть мелоксикам и напроксен (следует использовать с осторожностью ввиду антиагрегантного действия). Можно использовать ибупрофен или диклофенак, но на фоне их приема описаны случаи гепатотоксичности, которая может «проявиться» у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

#### Необоснованные назначения

- Применение парацетамола ограничено в связи с ростом риска гепатотоксичности у лиц, принимающих алкоголь. Суточная доза не должна превышать 1,5–2 г.
- Использование нимесулида нежелательно ввиду высокой вероятности развития печеночной недостаточности.

#### Заключение

При выборе НПВС следует ориентироваться на соотношение эффективности и безопасности терапии, принимая во внимание как побочные эффекты на органы ЖКТ и печень, так и риск сердечно-сосудистых катастроф. При обилии на рынке самых разнообразных НПВС для применения в широкой клинической практике подходят далеко не все препараты, что требует от врача исключительной внимательности при выборе НПВС, особенно при лечении сложных пациентов. ☺