

Нестероидные противовоспалительные препараты: безопасность с позиции доказательной медицины

Г.С.Аникин¹, И.В.Стожкова², В.Г.Кукес¹¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119992, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉ medi321@mail.ru

Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в современной клинической практике – рутинная процедура. Однако зачастую не оцениваются все аспекты безопасности приема НПВП. В статье освещены основные аспекты безопасности приема НПВП, которыми должен руководствоваться врач в своей практике.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, обезболивание, профиль безопасности.

Для цитирования: Аникин Г.С., Стожкова И.В., Кукес В.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты: безопасность с позиции доказательной медицины. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.2. Хирургия): 28–32. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.2.28-32

REVIEW

NSAIDs: safety from the point of evidence-based medicine

G.S.Anikin¹, I.V.Stozhkova², V.G.Kukes¹¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119992, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaya, d. 2/1

✉ medi321@mail.ru

Abstract

Prescribing of NSAIDs in modern clinical practice is a routine procedure. However, all aspects of NSAIDs safety are often not assessed. The article highlights the main aspects of safe prescription of NSAIDs, which every doctor should be guided in his practice.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, analgesia, safety profile.

For citation: Anikin G.S., Stozhkova I.V., Kukes V.G. NSAIDs: safety from the point of evidence-based medicine. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.2. Surgery): 28–32. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.2.28-32

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представляют собой основной инструмент для снижения боли в клинической практике. Они применяются при суставных, висцеральных болях, головной и зубной боли, травмах, в онкологии и ряде других ситуаций. Широкое безрецептурное назначение НПВП приводит к бесконтрольному их приему среди населения, что в ряде случаев делает невозможным профилактику и своевременное выявление нежелательных лекарственных реакций.

Бесконтрольный прием НПВП вызывает не только множество проблем с безопасностью, но и зачастую приводит к абзусной головной боли. Так у пациентов с мигренью и тяжелыми симптомами головной боли применение НПВП способствовало прогрессированию абзусной головной боли, хотя у пациентов с легкими и умеренными симптомами мигрени прием НПВП в ряде случаев приводил к улучшению симптоматики [1].

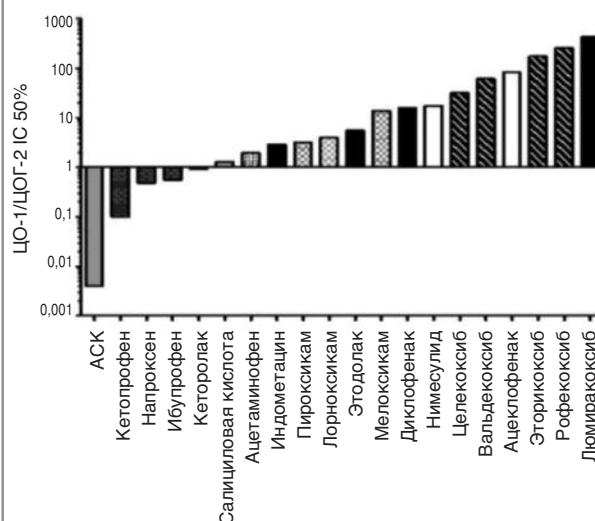
При оценке безопасности НПВП следует особенно уделить внимание ряду аспектов безопасности:

- Сердечно-сосудистая безопасность.
- Безопасность со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
- Гепатотоксичность.
- Нейротоксичность.

При длительном приеме НПВП следует соблюдать «золотое правило» их назначения: «Назначать НПВП в минимально эффективной дозе и на минимально короткий срок». Именно это позволит минимизировать риск осложнений.

В данной статье мы хотим сделать прежде всего акцент на безопасность применения НПВП в клинической прак-

Рис. 1. Степень селективности в отношении ЦОГ-2 некоторых НПВП при полумаксимальном ингибировании активности (IC 50%) ЦОГ-2. Значения более 1 свидетельствуют о большем ингибировании ЦОГ-2 по сравнению с ЦОГ-1 [2].



тике. В целом селективность НПВП в отношении циклооксигеназы (ЦОГ)-2 может определять риск тех или иных осложнений. Для всех НПВП является обязательным ингибирование ЦОГ-2. Ингибирование ЦОГ-1 – это «побочный эффект». Селективность некоторых НПВП представлена на рис. 1.

Сердечно-сосудистая безопасность НПВП

Вначале стоит отметить, что простагландин I_2 (простаглицин – PGI_2), продуцируемый эндотелием, ингибирует агрегацию тромбоцитов и вызывает вазодилатацию. В эндотелиальных клетках экспрессируются обе изоформы ЦОГ, но продукция PGI_2 обусловлена в основном активностью ЦОГ-2. PGI_2 сдерживает прогрессирование атеросклероза, тромбоза, гипертонии и сердечного фиброза. С другой стороны, тромбоксан A_2 (TXA_2) в основном продуцируется тромбоцитами посредством ЦОГ-1 и является мощным антиагрегантным медиатором тромбоцитов. Кроме того, он вызывает вазоконстрикцию и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток. Синтез TXA_2 может опосредовать развитие тромбоза, атеросклероза, изменений артериального давления (АД) и сердечного фиброза. Таким образом, PGI_2 может противодействовать эффектам TXA_2 и других медиаторов с аналогичными эффектами, а угнетение синтеза ЦОГ-2 может приводить к повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3–5]. С другой стороны, повышение риска ССО при применении НПВП может происходить из-за ослабления эффекта статинов. Известно, что селективные ЦОГ-2-ингибиторы снижают их эффект [6, 7]. Кроме того, высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) могут ингибировать активность ЦОГ-2 и снижать кардиопротективный эффект статинов. Так, в исследовании с участием здоровых добровольцев было показано, что назначение розувастатина до экспериментальной ишемии предплечья снижает выраженность эндотелиальной дисфункции, а при назначении одновременно с розувастатином целекоксиб – нивелировало данный эффект [8].

В то же время применение НПВП наряду с ингибированием синтеза PGI_2 может приводить к задержке натрия и воды. Так, в небольшом метаанализе было показано, что назначение НПВП приводит к повышению АД в среднем на 5 мм рт. ст., но разница оказалась статистически значимой только у пациентов, принимающих гипотензивную терапию [9]. Коксибы по сравнению с неселективными НПВП статистически значимо повышают АД, и эффект наиболее выражен у эторикоксиба и рофекоксиба, в то время как влияние целекоксиба на АД сведено к минимуму [10].

В крупном метаанализе по оценке сердечно-сосудистой безопасности, выполненном в 2011 г. S.Trelle и соавт., охватившем 31 исследование и 116 429 пациентов, было оценено

влияние многих НПВП на развитие таких ССО, как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, сердечно-сосудистая смерть и смерть по любой причине, по сравнению с плацебо. Как оказалось, наиболее безопасны в отношении развития ИМ напроксен, диклофенак и эторикоксиб, в то время как рофекоксиб и люмиракоксиб были наиболее опасны. По влиянию на риск инсульта наибольшей безопасностью обладали целекоксиб и рофекоксиб, в то время как диклофенак, ибупрофен и люмиракоксиб достоверно повышали риск инсульта. Сердечно-сосудистая смертность статистически значимо увеличивалась на фоне приема ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба, рофекоксиба, а минимальной была на фоне приема напроксена. Риск смерти по любой причине был статистически значимо выше при приеме диклофенака и рофекоксиба [11].

В другом метаанализе, охватившем 23 исследования с 2000 по 2010 г. и включающем более 450 тыс. пациентов, было показано, что наименьшим риском развития ССО обладает напроксен и целекоксиб (рис. 2) [12].

Важно отметить, что в 2015 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration – FDA) опубликовало предупреждение о сердечно-сосудистых рисках при приеме НПВП [13].

Основные его положения следующие:

- Риск ИМ или инсульта существует уже с первых недель применения НПВП. Риск может увеличиться при более длительном использовании НПВП.
- Риск выше при применении НПВП в высоких дозах.
- НПВП могут увеличивать риск ИМ или инсульта у пациентов с сердеч-

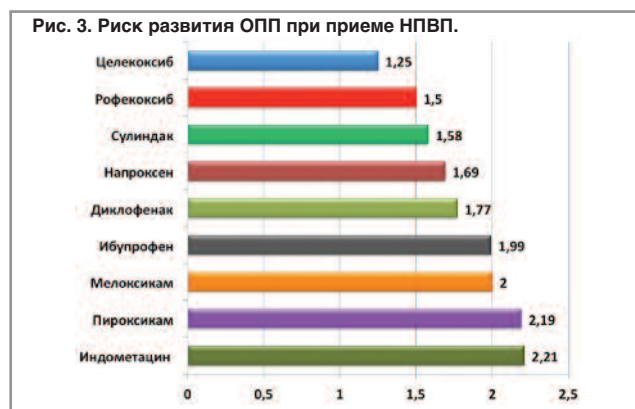
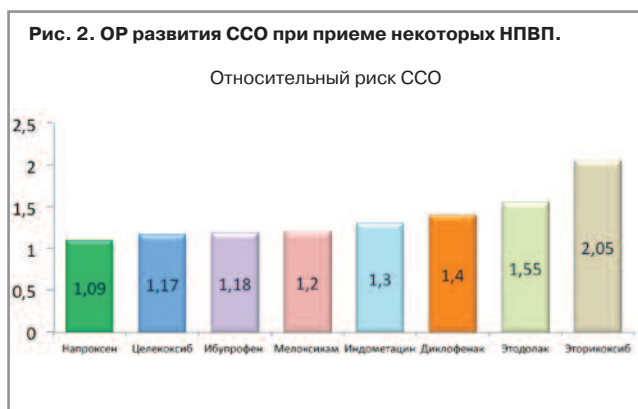


Таблица 1. Рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов по профилактике НПВП-зависимых язвенных осложнений

	Желудочно-кишечный риск		
	Низкий	Умеренный	Высокий
Обычный сердечно-сосудистый риск	НПВП без других препаратов (наименее ulcerогенный в минимальной дозе)	Наименее ulcerогенный НПВП+ИПП/мизопростол	Если возможно – альтернативная терапия или селективный ингибитор ЦОГ-2+ИПП
Высокий сердечно-сосудистый риск	Напроксен	Напроксен + ИПП	Избегать НПВП, включая селективный ингибитор ЦОГ-2

Таблица 2. Частота развития гепатотоксичности на 100 тыс. пациенто-лет

НПВП	Частота на 100 тыс. пациенто-лет	ОР
Диклофенак	22,4 (9,7–44,1)	1,5 (0,7–3,2)
Ибупрофен	44,6 (5,4–160)	3,0 (0,7–12,4)
Напроксен	12,8 (0,3–71,1)	0,9 (0,1–6,2)
Нимесулид	33,1 (18,9–53,8)	2,2 (1,3–3,0)
Пироксикам	13,6 (4,9–46,4)	1,2 (0,4–3,4)
Целекоксиб	15,1 (0,4–84,2)	1,0 (0,1–7,3)

ной недостаточностью и без нее или факторов риска ССО.

- В целом пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска имеют более высокий риск развития ИМ или инсульта при приеме НПВП, чем пациенты без факторов риска.
- Пациенты, принимающие НПВП после 1-го ИМ, имеют более высокий риск смерти в 1-й год после ИМ по сравнению с пациентами, которые не получали НПВП после 1-го ИМ.
- При применении НПВП существует повышенный риск сердечной недостаточности.

Безопасность со стороны ЖКТ

Прежде всего стоит отметить, что кровотечения при приеме НПВП имеют право возникать не только в верхних, но и нижних отделах ЖКТ. Так, в работе N.Nagata и соавт. было показано, что при приеме НПВП риск кровотечений из толстой кишки увеличивается в 2,3 раза, в то время как при назначении коксибов – в 2,8 раза. Назначение НПВП на фоне приема низких доз АСК приводит к увеличению такого риска в 4,3 раза [14].

При изучении распространенности кровотечений из верхних отделов ЖКТ отмечено, что в среднем кровотечение развивается у каждого 5-го пациента с изначально неповрежденной слизистой. При этом до 80% кровотечений протекает практически бессимптомно, что связано с анальгетическим эффектом НПВП [15, 16].

В метаанализе оценивался риск кровотечений или перфораций при применении различных НПВП. Оказалось, что наиболее безопасными в данном случае являются целекоксиб (относительный риск – ОР 1,42) – рофекоксиб (ОР 2,12) – ибупрофен (ОР 2,23). Наибольшим же риском

обладали кеторолак (ОР 14,54) – пироксикам (ОР 8,00) – кетопрофен (ОР>5,14) [17].

Снизить риск осложнений со стороны ЖКТ при длительном назначении НПВП может ирадикация *Helicobacter pylori* и назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) [18].

Суммируя все данные по сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной безопасности, в качестве краткого пособия для клинициста можно привести рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов по профилактике НПВП-зависимых язвенных осложнений (табл. 1) [19].

Гепатотоксичность

Одной из главных проблем применения НПВП является гепатотоксичность. В метаанализе по материалам 7 статей, охватившем 396 392 пациентов, был оценен риск развития гепатотоксичности на 100 тыс. пациенто-лет (табл. 2). Наименьшим риском развития гепатотоксичности обладают напроксен и целекоксиб, а наибольшим – ибупрофен и нимесулид. При этом авторы отмечают, что ни в одном источнике не зафиксировано смертей на фоне развития гепатотоксичности [20].

В другом метаанализе рассматривались случаи гепатотоксичности по данным FDA и базы данных Всемирной организации здравоохранения. Всего рассмотрено 343 792 случая. Наибольшее число обращений было по поводу применения нимесулида, бромфенака, диклофенака и сулиндака [21].

Важно, что при ревматоидном артрите применение НПВП сопровождается повышением риска развития гепатотоксичности в 10 раз по сравнению с применением их при остеоартрозе [22].

Нефротоксичность

Нефротоксичность также достаточно характерное явление для НПВП. Это связано с ингибированием синтеза в почках PGI_2 и PGE_2 , которые играют роль в расширении сосудов почек и обладают натрийуретическими свойствами [23].

Было показано, что длительный прием НПВП повышает риск образования камней в почках и желчных путях [24].

В когортном исследовании, оценивавшем влияние приема НПВП на функцию почек с позиции риска развития хронической болезни почек (ХБП), оценены 158 510 пациентов. Среди них у 1989 развилась ХБП на фоне приема НПВП. Как оказалось, высокий риск развития ХБП отмечался у пациентов, получающих мелоксикам (ОР 1,98), пироксикам (ОР 1,95) или кеторолак (ОР 2,54) более 90 дней. При этом наиболее высокий риск – после 1 года приема НПВП [25].

В другом метаанализе была показана связь между приемом НПВП и острым поражением почек (ОПП). Проанализировано 28 992 случая ОПП, риск развития которого представлен на рис. 3. Как видно, наибольший риск ОПП отмечается при приеме мелоксикама, пироксикама и индометацина. При назначении целекоксиба и рофекоксиба риск ОПП минимальный [26].

При каждом назначении НПВП специалист должен помнить об описанных осложнениях и во избежание их применять НПВП рационально.

Литература/References

1. Starling AJ, Hoffman-Snyder C. Risk of development of medication overuse headache with nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for migraine: a critically appraised topic. *Neurologist* 2011; 17 (5): 297–9.
2. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res* 2015; 8: 105–18.
3. Smyth EM, Grosser T, Wang M et al. Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res* 2009; 50: S423–8.
4. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116: 4–15.
5. Funk CD, FitzGerald GA. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 470–9.
6. Schmidt M, Lamberts M, Olsen AM et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group of cardiovascular pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016; 37: 1015–23.
7. Ye Y, Martinez JD, Perez-Polo RJ et al. The role of eNOS, iNOS, and NFkB in upregulation and activation of cyclooxygenase-2 and infarct size reduction by atorvastatin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: 343–51.
8. Liuni A, Luca MC, Gori T, Parker JD. Rosuvastatin prevents conduit artery endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion by a cyclooxygenase-2-dependent mechanism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1002–6.
9. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289–300.
10. Chan CC, Reid CM, Aw TJ. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis et al. *J Hypertens* 2009; 27: 2332–41.
11. Trelle S, Reichenbach S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086.
12. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med* 2011; 8 (9): e1001098.
13. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>
14. Nagata N, Niikura R et al. Lower GI bleeding risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. *Gastrointest Endosc* 2014, Aug 1.
15. Евсеев М.А. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением. *Рус. мед. журн.* 2006; 14 (15): 3–10. / Evseev M.A. NPVP-indutsirovannye gastroduodenal'nye iazvy, oslozhnen'nye krvotocheniem. *Rus. med. zhurn.* 2006; 14 (15): 3–10. [in Russian]
16. Singh et al. Gastrointestinal Tract Complications of Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1530–6.
17. Massó González EL et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (6): 1592–601.
18. Malfertheiner P et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66 (1): 6–30.
19. Lanza FL et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (3): 728–38.
20. Rubenstein JH, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (4): 373–80.

21. Sanchez-Matienzo D. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. Clin Ther 2006; 28 (8): 1123–32.
22. García Rodríguez LA, Williams R, Derby LE et al. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. Arch Intern Med 1994; 154 (3): 311–6.
23. Harris RC. Cyclooxygenase-2 and the kidney: functional and pathophysiological. J Hypertens 2002; 20: S3–S9.
24. Fagagnini S, Heinrich H et al. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases. PLoS One 2017; 12 (10): e0185193.
25. Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F et al. Association of Individual Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Case Control Study. PLoS ONE 2015; 10 (4): e0122899.
26. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS. Matteson Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. EL Eur J Intern Med 2015; 26 (4): 285.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аникин Георгий Станиславович – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: med321@mail.ru

Стожкова Ирина Владимировна – клин. ординатор 1-го года, ФГБОУ ДПО РМАНПО

Кукес Владимир Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»