

Использование нестероидных противовоспалительных препаратов при полиморбидной патологии

Н.С. Асфандиярова, Е.В. Филиппов

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Аннотация

В обзоре литературы представлены возможности использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при полиморбидной патологии. Рассмотрены механизм действия НПВП, факторы риска развития нежелательных эффектов на сердечно-сосудистую, пищеварительную, мочевыделительную и другие системы; обсуждаются меры профилактики и возможности выбора препарата, рассматривается алгоритм назначения НПВП.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, полиморбидность, показания к назначению НПВП, противопоказания к назначению НПВП.

Для цитирования: Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов при полиморбидной патологии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (1): 82–88. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000480

The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in polymorbid pathology

N.S. Asfandiyarova, E.V. Philippov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

The literature review presents the possibilities of using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for polymorbid pathology. The mechanism of NSAIDs action, risk factors for the development of undesirable effects on the cardiovascular, digestive, urinary and other systems are considered; prevention measures and drug selection options are discussed, NSAIDs prescribing algorithm is considered.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, polymorbidity, indications for NSAIDs, contraindications for NSAIDs.

For citation: Asfandiyarova N.S., E.V. Philippov E.V. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in polymorbid pathology. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (1): 82–88. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000480

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
ГКС – глюкокортикостероиды
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИПП – ингибиторы протонной помпы
МХЗ – множественные хронические заболевания
нНПВП – неселективные НПВП

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
сНПВП – селективные НПВП
ССС – сердечно-сосудистая система
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦНС – центральная нервная система
ЦОГ – циклооксигеназа
PG – простагландин
PGI₂ – простаглицлин

Общее постарение населения, наблюдавшееся за последние десятилетия, обусловленное улучшением качества жизни, использованием новых технологий в постановке диагнозов, применением новых лекарственных препаратов, поставило перед медицинским сообществом новую проблему: увеличение числа больных с полиморбидной патологией. Частота множественных хронических заболеваний (МХЗ) начинает лавинообразно нарастать после 45 лет, достигая максимальных показателей у лиц пожилого и старческого возраста [1]. Лечение этой категории пациентов представляет определенные трудности в связи с наличием у пациента одновременно нескольких заболеваний, каждое из которых требует использования препаратов, противопоказанных для лечения сопутствующей патологии. В частности, к таким лекарственным средствам относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

НПВП ввиду широкого спектра их фармакологических эффектов (жаропонижающий, противовоспалительный, анальгезирующий) причисляют к наиболее часто используемым в медицинской практике. Вместе с тем для этой группы препаратов характерно развитие класс-специфических побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы

(ССС), органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек, печени. Учитывая частое использование НПВП при поражении опорно-двигательного аппарата (полиостеоартрит, остеопороз, ревматоидный артрит и др.), часто сочетающегося с поражением ССС, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, у которых наряду с вышеперечисленными заболеваниями еще отмечается и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), инволюция органов и систем, принимающих участие в метаболизме лекарственных средств, и др., возникают вопросы о безопасности их использования. Необходимость использования НПВП при полиморбидной патологии требует информации об их применении у этой группы пациентов.

Нестероидные противовоспалительные средства

Механизм действия НПВП

Механизм действия НПВП, обуславливающий как благоприятные, так и нежелательные эффекты, является следствием ингибирующего воздействия их на циклооксигеназу (ЦОГ). ЦОГ является ферментом, принимающим участие

в развитии как физиологических, так и патологических состояний в организме, определяя превращение арахидоновой кислоты в простагландин (PG) H_2 , который является субстратом простаноидов PGD_2 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 (простаглицлин), тромбосан A_2 .

В настоящее время известно 3 изоформы ЦОГ: ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3. ЦОГ-1 встречается во многих органах и тканях, включая миокард, париетальные клетки, органы (ЖКТ, легкие, почки); она оказывает защитное действие на слизистую оболочку желудка, регулирует кровоток в почках, в то же время является основным источником тромбосана, обуславливающего вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов. Подавление ЦОГ-1 НПВП, с одной стороны, способствует снижению синтеза тромбосана и, соответственно, частоты развития тромботических событий, что обуславливает их положительный эффект. С другой стороны, снижая уровень протективных PG, НПВП увеличивают риск развития поражения органов ЖКТ, в частности развитие язв, а также кровотечений.

ЦОГ-2 экспрессируется в эндотелиальных клетках, в обычных условиях встречается в незначительных количествах в головном мозге, почках, костях, репродуктивных органах у женщин, однако ее уровень резко возрастает при развитии воспаления. ЦОГ-2 регулирует синтез PG, которые определяют развитие боли, воспаления, лихорадки, и использование НПВП, подавляющих эффект ЦОГ-2, способствует ингибции воспалительной реакции. Помимо этого, некоторые препараты (высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2) подавляют и синтез провоспалительных цитокинов [2, 3].

Вместе с тем ЦОГ-2 является основным источником простаглицлина (PGI_2), который обуславливает антиагрегационное, вазодилатационное и антипролиферативное действие. Именно с этим и связано нежелательное влияние НПВП: ингибиторы ЦОГ-2 приводят к снижению синтеза простаглицлина, обладающего антиагрегационным эффектом, при этом они не влияют на синтез тромбосана, синтезируемого тромбоцитами, которые экспрессируют только ЦОГ-1. Это приводит к дисбалансу в системе «тромбосан/простаглицлин» и увеличению риска развития тромботических событий (инфаркт миокарда, инсульт). Не исключено, что ингибиторы ЦОГ-2, в частности эторикоксид и рофекоксид, могут способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки [4].

ЦОГ-3 изучен недостаточно, встречается главным образом в тканях центральной нервной системы (ЦНС).

ЦОГ принимает участие и в метаболизме почек: PGE_2 , образуемый под влиянием ЦОГ-1, регулирует клубочковую фильтрацию, в то время как PGI_2 , образуемый под влиянием ЦОГ-2, влияет на секрецию ренина. Обе изоформы влияют на секрецию жидкости и натрия. Ингибция обеих изоформ ЦОГ НПВП способствует повышению артериального давления (АД), развитию и декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), развитию тромботических осложнений, мерцательной аритмии, почечной недостаточности [5, 6].

Ни один из НПВП не оказывает влияния только на одну из изоформ ЦОГ: все они в разной мере оказывают ингибирующий эффект на ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Однако одни препараты ингибируют в большей степени ЦОГ-1 (аспирин), другие –

ЦОГ-2 (коксибы), третьи влияют на обе изоформы ЦОГ (ибупрофен, диклофенак, индометацин и др.).

Классификация НПВП

По химическому строению различают 6 классов НПВП: производные карбоновых кислот (аспирин, индометацин, ибупрофен, напроксен, диклофенак и др.), пиразолонов (фенилбутазон), оксикамов (пироксикам, мелоксикам), сульфонанилидов (нимесулид), алканолов (набуметон) и коксибов (целекоксид, эторикоксид).

По механизму действия общепринятой классификации в зависимости от селективности ингибирования той или иной изоформы ЦОГ нет, однако, большинство исследователей придерживаются деления НПВП на 3–4 группы [2, 6, 7]:

- селективные ингибиторы ЦОГ-1: аспирин в низких дозах;
- ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2: ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам, диклофенак и др.;
- селективные ингибиторы ЦОГ-2: мелоксикам, нимесулид и др.;
- высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2: целекоксид, эторикоксид.

Ряд исследователей объединяют ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 под названием традиционные или неселективные НПВП (нНПВП), а все препараты, ингибирующие преимущественно ЦОГ-2 относят к селективным НПВП (сНПВП).

Неблагоприятные эффекты НПВП

Безопасных НПВП не существует. Неблагоприятные эффекты НПВП являются класс-специфическими, т.е. характерны для группы в целом. Однако наблюдаются различия в характере и частоте развития тех или иных нежелательных явлений не только в зависимости от ингибции той или иной изоформы ЦОГ, но даже и внутри подгрупп. Важный фактор в снижении частоты развития неблагоприятных эффектов принадлежит врачу: насколько он учитывает показания и противопоказания при использовании НПВП, определяет дозу и длительность приема препаратов, выявляет наличие полиморбидной патологии, обращает внимание на возраст пациента и др.

Частота развития тяжелых неблагоприятных эффектов при использовании НПВП не столь высока и колеблется в пределах 2–5%, однако, учитывая масштаб использования препаратов во всем мире, число больных с фатальными кровотечениями из органов ЖКТ, фатального инфаркта миокарда или инсульта исчисляется в десятках, а то и сотнях тысяч погибших больных [8]. Именно это и определяет важность персонализированного использования этой группы препаратов.

Показаниями для назначения НПВП являются патология опорно-двигательного аппарата, включая полиостеоартриты, ревматоидный артрит, подагру и др.; травмы и иные состояния, сопровождавшиеся болью, ассоциированные с повреждением или острым воспалением; боль при проведении оперативных вмешательств; различного вида колики; головная боль и мигрень; боль, ассоциированная с онкопатологией; боль при гинекологических заболеваниях [2].

Контактная информация:

Асфандиярова Наиля Сайфуллаевна – д.м.н., доцент каф. поликлинической и профилактической медицины ФГБОУ ВО «РязГМУ» Минздрава России, тел.: +7(910)624-82-14, e-mail: n.asfandiyarova2010@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2025-8119

Сведения об авторах:

Филиппов Евгений Владимирович – д.м.н., зав. каф. поликлинической терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «РязГМУ» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-7688-7176

Противопоказаниями служат индивидуальная непереносимость, беременность, желванная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвеночно-кишечное кровотечение, гепатит, признаки клинически выраженной ХСН, острый инфаркт миокарда или инсульт, заболевания периферических сосудов, нарушения кровотока.

К неблагоприятным эффектам НПВП относятся диспепсические явления, НПВП-гастропатии, эрозии и язвы слизистой оболочки, перфорации, кровотечения, энтеропатии (пщеварительная система); повышение АД, ХСН, ишемическая болезнь сердца (ИБС), тромботические события ССС; снижение СКФ, задержка натрия и воды, гиперкалиемия, почечная недостаточность, нефрит (мочевыделительная система); головная боль, бессонница, головокружение (ЦНС); и другие: обострение бронхиальной астмы, синдром Рейно, кожные проявления, нейтропения, замедление консолидации переломов [2, 6, 9, 10].

Неблагоприятные эффекты НПВП на пищеварительную систему

Легкие неблагоприятные эффекты со стороны ЖКТ встречаются приблизительно у 1/3 больных, принимавших НПВП (НПВП-гастропатия, бессимптомные язвы), тяжелые формы (пенетрация, перфорация язвы, кровотечение) наблюдаются у 4–5%.

Препараты, ассоциирующиеся с поражением органов ЖКТ: селективные ингибиторы ЦОГ-1 (аспирин в малых дозах), нНПВП (ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам, диклофенак и др.), сНПВП (мелоксикам, нимесулид), высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, эторикоксиб) также могут вызывать поражение ЖКТ, но в значительно меньшей степени.

Факторы риска: пожилой возраст, язвенный анамнез, диспепсия, курение, инфекция *H. pylori*, прием ряда лекарственных средств [аспирин, антитромботические средства, антикоагулянты, глюкокортикостероиды (ГКС)].

Клинические проявления: диспепсические явления (тошнота, рвота, боль или тяжесть в эпигастриальной области), НПВП-гастропатии, эрозии и язвы слизистой оболочки (часто бессимптомные), перфорации, кровотечения, энтеропатии.

Профилактика: тщательный сбор анамнеза, при наличии инфекции *H. pylori* предварительное проведение ее эрадикации (3- или 4-компонентная схема). Использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) в сочетании с НПВП только при наличии гастроинтестинального риска; эффективность антацидов и H₂-блокаторов рецепторов гистамина сомнительна. Учитывая риск развития бессимптомных язв в первые месяцы приема – обязательный клинический и эндоскопический контроль. При наличии НПВП-энтеропатии целесообразно использование ребамипида 0,1 г 3 раза в сутки.

Каким препаратам отдать предпочтение: при низком гастроинтестинальном риске – любым НПВП, при умеренном – нНПВП + ИПП или сНПВП при низком сердечно-сосудистом риске. При высоком гастроинтестинальном риске и низком сердечно-сосудистом можно использовать высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб и эторикоксиб) + ИПП. При высоком гастроинтестинальном и сердечно-сосудистом риске – отказ от НПВП, использование других лекарственных средств для анальгезии (см. рисунок) [2, 10–12].

Поражение печени у пациентов, принимавших НПВП, встречается очень редко (3–23 случая на 100 тыс. пациенто-лет) и обусловлено идиосинкразией. Чаще всего поражение

печени бывает вызвано приемом нимесулида и сулиндака [12]. Гепатопатия, обусловленная приемом аспирина (чаще при использовании больших доз), обычно протекает бессимптомно, развитие печеночной недостаточности встречается редко.

Неблагоприятные эффекты НПВП на ССС

Тяжелые формы неблагоприятных эффектов со стороны ССС при приеме НПВП встречаются у 2–5% больных.

Препараты, ассоциирующиеся с поражением ССС: сНПВП (мелоксикам, нимесулид), высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, эторикоксиб), нНПВП (ибупрофен, индометацин, пироксикам, диклофенак и др.). Диклофенак из последней группы оказывает наиболее, а напроксен наименее кардиотоксичный эффект.

Факторы риска: курение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия (АГ), ИБС, ХСН, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, пожилой возраст.

Клинические проявления: повышение АД, ХСН, ИБС, тромботические события.

Профилактика: общепринятые рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний видоизменяются при назначении НПВП. Использование диуретиков совместно с НПВП усиливает декомпенсацию ХСН и повышает смертность, что связано со снижением НПВП эффекта диуретиков. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) в сочетании с НПВП сопровождается снижением СКФ и увеличением риска развития почечной недостаточности. Аспирин назначается только для вторичной профилактики (больным, перенесшим инфаркт миокарда или инсульт), а этим пациентам НПВП противопоказаны. Аспирин может сочетаться с НПВП (за исключением ибупрофена), однако их совместный прием увеличивает риск кровотечений. Использование аспирина одновременно с ибупрофеном противопоказано. Если клиническая ситуация не позволяет отменить ибупрофен, то их прием необходимо развести на несколько часов, при этом прием аспирина должен предшествовать приему ибупрофена. Если больной по какой-либо причине получает аспирин и есть необходимость назначить НПВП, лучше использовать ингибиторы ЦОГ-2.

Каким препаратам отдать предпочтение: при низком сердечно-сосудистом риске – напроксену, низким дозам ибупрофена (не более 1200 мг/сут), целекоксибу; при умеренном риске возможно использование целекоксиба или напроксена + ИПП; при высоком – целекоксиба + ИПП (лучше пантопразол); при очень высоком риске – отказ от любых НПВП [2, 5, 10, 12–24].

НПВП повышают риск развития инсульта, особенно ишемического.

Неблагоприятные эффекты НПВП на мочевыделительную систему

Тяжелые формы неблагоприятных эффектов со стороны почек при приеме НПВП встречаются у 0,2–0,3% пациентов.

Препараты, ассоциирующиеся с поражением почек: все НПВП вредны для почек, как неселективные, так и селективные. Кеторолак и индометацин могут привести к развитию острой почечной недостаточности; ибупрофен и напроксен повышают риск развития интерстициального нефрита.

СЕРДЦЕ	ЛЕГКИЕ
<p>при низком кардиоваскулярном риске – напроксен, ибупрофен (не более 1200 мг/день), целекоксиб; при умеренном риске – целекоксиб или напроксен + ИПП; при высоком – целекоксиб + ИПП (лучше пантопразол); при очень высоком риске – отказ от любых НПВП</p> <p>– мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб, ибупрофен, индометацин, пироксикам, диклофенак и др.</p>	<p>+ нимесулид, мелоксикам, целекоксиб</p> <p>– аспирин и неселективные НПВП</p>
НПВП	
ЖКТ	ПОЧКИ
<p>при низком гастроинтестинальном риске – любые НПВП, при умеренном – нНПВП + ИПП или сНПВП при низком сердечно-сосудистом риске. При высоком гастроинтестинальном и сердечно-сосудистом риске – отказ от НПВП</p> <p>– аспирин в малых дозах, ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам, диклофенак, мелоксикам, нимесулид. Целекоксиб, эторикоксиб также могут вызвать поражение ЖКТ, но в значительно меньшей степени</p>	<p>+ </p> <p>– все НПВП вредны для почек, как неселективные, так и селективные</p>

Алгоритм назначения НПВП с учетом патологии различных органов и систем («+» – рекомендуемые препараты, «-» – препараты с нежелательным эффектом).

Факторы риска: пожилой возраст, наличие патологии почек (при терминальной стадии использование НПВП приводит к резкому возрастанию общей смертности), сахарный диабет, АГ, ХСН, цирроз печени, уменьшение объема циркулирующей крови (прием диуретиков, потоотделение). Одновременный прием НПВП, диуретиков и ИАПФ/БРА на 1/3 увеличивает риск развития острой почечной недостаточности.

Клинические проявления: проявляются в виде повышения уровня креатинина и белка в моче после нескольких приемов приема НПВП.

Профилактика: не разработана.

Каким препаратам отдать предпочтение: селективным ингибиторам ЦОГ-2, однако ряд исследователей против назначения этой группы препаратов, полагая, что сНПВП также оказывают вредное воздействие на мочевыделительную систему. Для анальгезирующего эффекта возможно использование парацетамола при легкой боли, трамадола, оксикодона – при умеренной боли, кодеина лучше избегать; фентанила и метадона – при сильной боли; морфина, во избежание развития проблем со стороны почек, лучше не использовать [11, 25–32].

Неблагоприятные эффекты НПВП на бронхолегочную систему

Обострение бронхиальной астмы отмечается у 10–20% больных, у которых повышена чувствительность к аспирину, у остальных бронхоспазм может наблюдаться менее чем у 1% больных.

Препараты, ассоциирующиеся с поражением легких: аспирин и нНПВП.

Механизм действия: ЦОГ-1 принимает участие в регуляции просвета бронхов и его ингибция НПВП способствует развитию бронхоспазма.

Факторы риска: бронхиальная астма.

Клинические проявления: обострение бронхиальной астмы.

Профилактика: не разработана.

Каким препаратам отдать предпочтение: селективным ингибиторам ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб) [11, 33].

Неблагоприятные эффекты НПВП на ЦНС

Несмотря на то, что отмечен благоприятный эффект НПВП на развитие болезни Альцгеймера и атрофию мозга, тем не менее, прием препаратов, особенно у пожилых пациентов, может сопровождаться развитием забывчивости, нарушением концентрации внимания, бессонницей, депрессией [34].

Неблагоприятные эффекты НПВП у лиц пожилого и старческого возраста

Препараты, которые следует избегать: аспирин в дозе более 325 мг/сут, диклофенак, индометацин, кеторофен, ибупрофен, напроксен, пироксикам, мелоксикам, кеторолак, эторикоксиб. Эторикоксиб и диклофенак ассоциируются с высоким риском кардиоваскулярной смерти. У напроксена самый низкий кардиоваскулярный риск, однако, наряду с диклофенаком он повышают риск инсульта, максимум инсультов дает ибупрофен. Повышают АД пироксикам, ибупрофен, индометацин, диклофенак; в отличие от них селективные ингибиторы ЦОГ-2 особо не влияют на АД. Прием индометацина пожилыми пациентами может приводить к психозу и когнитивным нарушениям, поэтому его использование у этой категории больных должно быть ограничено.

Факторы риска: все факторы риска, указанные выше.

Профилактика: тщательный подбор НПВП с учетом показаний и противопоказаний. Язвенный анамнез, АГ II–III степени, ХСН, клиренс креатинина <50 мл/мин, гипонатриемия, гиповолемия, нефротический синдром, печеночная недостаточность, асцит, одновременный прием антикоагулянтов, антиагрегантов, ГКС исключают возможность назначения НПВП. Лабораторная и инструментальная диагностика основного и сопутствующих заболеваний позволяет минимизировать риск развития побочных осложнений.

Каким препаратам отдать предпочтение: безопасных НПВП нет, и риск развития нежелательных явлений возрастает по мере старения. Для пациентов пожилого и старческого возраста альтернативой НПВП является использование комбинации трамадола с парацетамолом (препарат залдиар: фиксированная комбинация 35,5 мг трамадола и 325 мг парацетамола), пластины с лидокаином и другие методы анальгезии (см. рисунок). Если принято решение использовать НПВП, то при низком гастроинтестинальном риске рекомендовано использование ибупрофена, кетопрофена, диклофенака, возможно ингибиторов ЦОГ-2 с учетом кардиоваскулярного риска. В частности, можно использовать нимесулид (найз), он реже дает осложнения со стороны пищеварительной и сердечно-сосудистой систем. Еще более безопасным является местное использование НПВП, хотя риск осложнений и сохраняется, но он значительно ниже. При высоком гастроинтестинальном и сердечно-сосудистом риске – отказ от НПВП. Прием НПВП должен проводиться под тщательным контролем клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, что позволяет минимизировать риск развития побочных осложнений. Предпочтительно использовать короткие курсы приема при минимальных, но эффективных дозах НПВП. Более одного НПВП назначать не рекомендуется. Сочетание НПВП и диуретиков повышает риск развития острой почечной недостаточности и повышает смертность при наличии ХСН; сочетание НПВП и ИАПФ/БРА повышает риск поражения почек, сочетание НПВП с ИАПФ/БРА, бета-блокаторами нивелирует их гипотензивный эффект [35–42].

Неблагоприятные эффекты НПВП при других состояниях

Влияние НПВП на опорно-двигательный аппарат. Некоторые НПВП оказывают негативное влияние на хрящ у больных остеоартрозом за счет стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов или подавления синтеза протеогликана хондроцитами. Мелоксикам, в отличие от других НПВП, не увеличивает синтез провоспалительного цитокина интерлейкина-1 и не оказывает ингибирующего влияния на образование протеогликана. Таким образом, мелоксикам может рассматриваться как «хондронейтральный» препарат. Также следует отметить негативное влияние нНПВП на хрящ: развивается дегенерация хрящевой ткани, остеопороз, поэтому этим пациентам рекомендовано использовать другие методы анальгезии и при невозможности – селективные ингибиторы ЦОГ-2. Установлено негативное влияние как неселективных, так и селективных НПВП (последние в меньшей степени) на репарацию переломов, включая и переломы шейки бедра. В связи с этим следует ограничивать использование НПВП для анальгезии у этой категории пациентов [11, 43].

Влияние НПВП на систему кроветворения. Нейтропения при приеме НПВП встречается нечасто. Препараты не рекомендуются при уровне тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$. Это связано с повышенным риском развития кровотечений при использовании НПВП за счет влияния на ЦОГ-1, принимаю-

щего участие в синтезе тромбосана A_2 . Риск повышается при увеличении дозы и длительности приема, а также при одновременном приеме с другими антиагрегантами и антикоагулянтами (включая новые оральные антикоагулянты, в частности апиксабан). Прием НПВП с этими группами препаратов запрещен. Наибольший риск развития кровотечений наблюдается у пациентов, принимающих индометацин, пироксикам, далее следуют диклофенак и напроксен. Низкие дозы ибупрофена (менее 1200 мг/сут) дают наименьший риск, хотя он и выше, чем у тех, кто не принимает НПВП. Пациентам с риском кровотечений лучше избегать НПВП, но если пациенты сами принимают их, то предпочтителен прием цефекоксиба с ИПП. Если пациенту предстоит операция, аспирин лучше отменить, чтобы не спровоцировать кровотечение.

Кожные реакции при приеме НПВП. НПВП могут вызывать кожные реакции от легких высыпаний до токсического эпидермального некролиза и синдрома Стивенса–Джонсона. Примерно в 0,3% случаев встречается макулопапулезная сыпь, уртикарии, отек, узловатая эритема.

Алгоритм назначения НПВП при полиморбидной патологии

Общезвестно, что обычно используются такие эффекты НПВП, как жаропонижающий, противовоспалительный и анальгезирующий. Но в случаях для снижения температуры или снижения активности острого воспаления дозы и длительность использования НПВП незначительны и риск развития нежелательных эффектов не высок. Другое дело, когда НПВП применяют для снятия боли. Чаще их используют больные с различными заболеваниями суставов, при этом длительность их использования иногда исчисляется годами, а дозы превышают терапевтические. При наличии высоких рисков развития нежелательных явлений при приеме НПВП необходимо воспользоваться алгоритмом назначения анальгетиков (см. рисунок).

При умеренной боли – прием парацетамола до 4 г/сут. В больших дозах препарат обладает гепатотоксичностью. Возможно, эффект окажут спазмолитики, транквилизаторы, антиконвульсанты (габапентин, прегабалин), физиотерапевтические процедуры, акупунктура. Местное использование НПВП может оказать анальгезирующий эффект, при этом риск развития нежелательных эффектов остается, однако он ниже, чем при оральном или парентеральном использовании. При неэффективности – опиоидные анальгетики с небольшим эффектом (трамадол, кодеин). При отсутствии эффекта – более сильные опиоидные анальгетики (риск привыкания, появление запоров и др.). Можно рекомендовать внутрисуставное введение препаратов, оперативное лечение.

Безусловно, каждый из предложенных препаратов имеет свои противопоказания, и риск развития нежелательных побочных эффектов тоже бывает высоким, но частота фатальных осложнений ниже.

И лишь при отсутствии эффекта появляется указание на использование НПВП. Европейское медицинское агентство (The European Medicines Agency) рекомендовало взвешивать соотношение риска развития тромботических осложнений, кровотечений и пользы от назначения НПВП. Дозы должны быть низкими, срок использования короткий. Больные должны быть проинформированы о риске развития того или иного нежелательного эффекта, при этом их необходимо осведомить и о признаках его развития, даже если у пациентов отсутствует риск их появления. Врач должен быть информирован о риске развития нежелательных эффектов,

знать факторы риска, учитывать показания и противопоказания для назначения НПВП, их совместимость с другими лекарственными средствами, а также уметь проводить профилактику побочного действия и лечение развившихся осложнений. При длительном использовании НПВП необходимо регулярно проводить переоценку соотношения «риск/польза» для решения дальнейшего использования препарата и успешного лечения. К использованию НПВП должен осуществляться персонализированный подход [2, 44–47].

Больным, которые получают НПВП, необходимо проведение общего анализа крови (1 раз в год), биохимического анализа крови по потребности, при наличии гастроинтестинального риска проведение фиброгастроуденоскопии, исключение инфекции *H. pylori*. Анализ кала на скрытую кровь каждые 3 мес. При длительном использовании диклофенака исследовать через 2 мес от начала приема уровень аспаратаминогидроксилазы и аланинаминотрансферазы. При одновременном приеме НПВП и ИАПФ необходимо определять СКФ для оценки функции почек [10].

Заключение

НПВП занимают одно из лидирующих положений по объему использования в качестве противовоспалительных, жа-

ропонижающих и обезболивающих средств. Именно последнее свойство обеспечивает прием препаратов у значительного количества больных, страдающих от острой или хронической боли. При этом именно у этой категории больных отмечается развитие нескольких заболеваний одновременно, и прием НПВП не всегда показан пациентам, особенно пожилым.

Несмотря на не очень высокий уровень развития тяжелых (2–5%) нежелательных эффектов от приема НПВП, масштаб их использования обуславливает гибель большого числа пациентов. В связи с этим возникает необходимость персонализированного подхода к назначению препаратов. Наиболее часто развитие нежелательных эффектов при приеме НПВП отмечается со стороны пищеварительной системы (НПВП-гастропатии, развитие язв, перфорация, кровотечения и др.), сердечно-сосудистой системы (повышение АД, тромботические события, декомпенсация ХСН, мерцательная аритмия и др.), мочевыделительной системы (хроническая болезнь почек, нефриты и пр.) и др. Персонализированный подход к каждому пациенту при назначении НПВП, оценка соотношения «риск/польза» от их использования позволяют успешно проводить лечение при минимальном риске развития осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский медицинский журнал*. 2014;29(1):7-12 [Shirinsky VS, Shirinsky IV. Comorbid diseases as an important problem of clinical medicine. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2014;29(1):7-12 (In Russ.)]. doi: 10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, Ivashkin VT, Chichasova NV, Alekseeva LI, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya*. 2015;(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- Theodoridou A, Gika H, Diza E, Garyfallos A, Settas L. In vivo study of pro-inflammatory cytokine changes in serum and synovial fluid during treatment with celecoxib and etoricoxib and correlation with VAS pain change and synovial membrane penetration index in patients with inflammatory arthritis. *Mediterranean J Rheumatol*. 2017;28(1):43-50. doi: 10.31138/mjr.28.1.43
- Metzner J, Popp L, Marian C, Schmidt R, Manderscheid C, Renne C, et al. The effects of COX-2 selective and non-selective NSAIDs on the initiation and progression of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *J Molecular Medicine (Berlin)*. 2007;85(6):623-33. doi: 10.1007/s00109-007-0162-9
- Schmidt M, Lamberts M, Olsen A-MS, Fosbøll E, Niessner A, Tamargo J, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1015-23. doi:10.1093/eurheartj/ehv505
- Varga Z, Sabzwari S, Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. *Cureus*. 2017 Apr; 9(4):e1144. Published online 2017 Apr 8. doi: 10.7759/cureus.1144 PMID: PMC5422108
- Морозова Т.Е., Шмарова Д.Г., Рыкова С.М. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Лечащий врач*. 2016;(7):39-45 [Morozova TE, Shmarova DG, Rykova SM. The choice of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatologic profile with concomitant cardiovascular diseases. *Lechashii vrach*. 2016;(7):39-45 (In Russ.)].
- Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-79. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9
- Зотова Л.А., Петров В.С. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: фокус на безопасность. *Наука молодых*. 2015;(1):25-30 [Zotova LA, Petrov VS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in modern clinical practice: focus on safety. *Nauka molodych*. 2015;(1):25-30 (In Russ.)].
- Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века. *Русский Медицинский журнал*. 2003;11(7):375-8 [Nasonov EL. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov i ingibitorov ciklooxigenazy-2 v nachale XXI veka. *Russkii Meditsinskii zhurnal*. 2003;11(7):375-8 (In Russ.)].
- Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Найз в лечении хронических заболеваний суставов. *Русский Медицинский журнал*. 2012;(17) [Chichasova NV, Imamedinova GR, Igolkina EV, Nasonov EL. Naiz v lechenii hronicheskikh zabolevaniy sustavov. *Russkii Meditsinskii zhurnal*. 2012;(17) (In Russ.)]. <https://medi.ru/info/11713/>
- Patompong Ungprasert, Wonngarm Kittanamongkolchai, Chrystal Price, Supawat Ratanapo, Napat Leeaphorn, Daych Chongnarungsin, Wisit Cheungapitorn. What Is The “Safest” Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs? *Am Medical J*. 2012;3(2):115-23. doi: 10.3844/ amjssp.2012.115
- Каратеев А.Е., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 устарело. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):218-23. [Karateev AE, Novikova DS, Nasonov EL. New data on the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the concept of the high class-specific cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is outdated. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):218-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-218-223
- Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbol EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Archives Internal Medicine*. 2009;169(2):141-9. doi: 10.1001/archinternmed.2008.525
- Martín Arias LH, Martín González A, Sanz Fadrique R, Vazquez ES. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(1):55-73. doi: 10.1002/jcph.1302

16. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *British Medical J*. 2016;354(28):i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857
17. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *New England J Medicine*. 2016;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoal611593
18. Slomski A. Celecoxib Similar to 2 NSAIDs for Cardiovascular Safety. *J Amer Medical Association*. 2016;316(24):2589. doi: 10.1001/jama.2016.19355
19. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J*. 2017;38(44):3282-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehx508
20. White WB, Kloner RA, Angiolillo DJ, Davidson MH. Cardioresnal Safety of OTC Analgesics. *J Cardiovasc Pharm Ther*. 2018;23(2):103-18. doi: 10.1177/1074248417751070
21. Reed GW, Riaz H, Wang Q, Wolski K, Wisniewski L, Menon V, et al. Comparison of the safety of celecoxib, ibuprofen, and naproxen in patients without established cardiovascular diseases. *J Amer College of Cardiol*. 2019;73(9)(suppl 1). doi: 10.1016/S0735-1097(19)30637-0
22. Балабанова Р.М. Влияние селективных ингибиторов ЦОГ2 на сердечно-сосудистую систему при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2010;4(2):88-93 [Balabanova RM. Cardiovascular effects of selective COX-2 inhibitors in rheumatic diseases. *Modern Rheumatol J*. 2010;4(2):88-93 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-609
23. Наумов А.В., Ткачева О.Н., Ховасова Н.О. К вопросу безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистым риском. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):108-13 [Naumov AV, Tkacheva ON, Khovasova NO. Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular risk. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):108-13 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000039
24. Лыгина Е.В. Эффективность и безопасность применения нимулида у больных остеоартрозом в сочетании с гипертонической болезнью. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2006;(1):44-50 [Ligina EV. The effectiveness and safety of the use of nimulidus for people who have osteoarthritis with hypertension. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imini akademika IP Pavlova*. 2006;(1):44-50 (In Russ.)].
25. Ejaz P, Bhojani K, Joshi VR. NSAIDs and Kidney. *JAPI*. 2004;52: 632-40. www.japi.org
26. Dixit M, Doan T, Kirschner R, Dixit N. Significant Acute Kidney Injury Due to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Inpatient Setting. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(4):1279-85. doi: 10.3390/ph3041279
27. Park KE, Qin Y, Bavyr AA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their effects in the elderly. *Aging Health*. 2012;8(2):167-77.
28. Leo RJ. Safe Analgesic Use in Patients with Renal Dysfunction. General guidelines for appropriate use of analgesics and co-analgesic adjuvants in pain patients with co-existing renal insufficiency. *Practical Pain Management*. 2014;8(5). <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacology/cal/safe-analgesic-use-patients-renal-dysfunction?page=0,3>
29. Chih-Cheng Hsu, Hongjian Wang, Yueh-Han Hsu, Shao-Yuan Chuang, Ya-Wen Huang, Yu-Kang Chang, et al. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension. Nationwide Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2015;66:524-33. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05105
30. Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д., Маркина О.И. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов – ингибиторов и неингибиторов ЦОГ на состояние почек у больных оксалатной нефропатией, коморбидных по остеоартрозу. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016;1:14-9 [Voronina NV, Gelmutdinov DD, Markina OI. Influence of non-steroid anti-inflammatory drugs COX inhibitors and non-COX inhibitors on the condition of kidneys of patients suffering from oxalate nephropathy associated with osteoarthritis. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2016;1:14-9 (In Russ.)].
31. Nelson DA, Marks ES, Deuster PA, O'Connor FG, Kurina LM. Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Prescriptions With Kidney Disease Among Active Young and Middle-aged Adults. *J Amer Medical Association New Open*. 2019;2(2):e187896. Published online February 15. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7896
32. Lai KM, Chen TL, Chang CC, Chen HH, Lee YW. Association between NSAID use and mortality risk in patients with end-stage renal disease: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol*. 2019;11:429-41. doi: 10.2147/CLEP.S204322
33. Tan JHY, Hsu AAL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) exacerbated respiratory disease phenotype: Topical NSAID and asthma control - A possible oversight link. *Respiratory Medicine*. 2016;118:1-3. doi: 10.1016/j.rmed.2016.07.004
34. Bendlin BB, Newman LM, Ries ML, Puglielli L, Carlsson CM, Sager MA, et al. NSAIDs may protect against age-related brain atrophy. *Frontiers Aging Neuroscience*. 03 September 2010. doi: 10.3389/fnagi.2010.00035
35. Johnson AG, Day RO. The problems and pitfalls of NSAID therapy in the elderly (Part I). *Drugs Aging*. 1991;1(2):130-43. doi: 10.2165/00002512-199101020-00005
36. Stillman MT. Interaction and Selection of Therapeutic Agents in the Elderly: NSAIDs and the Ageing Kidney. *Scand J Rheumatol*. 1989;18(suppl 82):33-8. doi: 10.3109/03009748909101467
37. Маянская С.Д., Каменская Л.Ю. Проблемы безопасности применения НПВП у пожилых пациентов с остеоартрозом в амбулаторной практике врача-терапевта. *Русский Медицинский журнал*. 2007;(22):1656-9 [Mayanskaya SD, Kamenskaya LYu. Problemy bezopasnosti primeneniya NPVP u pozhihlyh patsientov s osteoartrózom v ambulatortnoy praktike vracha terapevta. *Russkii Meditsinskii zhurnal*. 2007;(22):1656-9 (In Russ.)].
38. van Leen MWF, van der Eijk IA, Schols JMG. Prevention of NSAID gastropathy in elderly patients. An observational study in general practice and nursing homes. *Age and Ageing*. 2007;36(4):414-8. doi: 10.1093/ageing/afm049
39. Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. Adverse Effects of Topical Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Older Adults with Osteoarthritis: A Systematic Literature Review. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1236-43. doi: 10.3899/jrheum.090935
40. Taylor Jr R, Lemtouni S, Weiss K, Pergolizzi Jr JV. Pain Management in the Elderly: An FDA Safe Use Initiative Expert Panel's View on Preventable Harm Associated with NSAID Therapy. *Current Gerontology and Geriatrics Research*. Volume 2012; Article ID 196159, 9 pages. doi: 10.1155/2012/196159
41. Пахомова И.Г., Хорошнина Л.П. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у пожилых. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016;11:169-73 [Pakhomova IG, Khoroshnina LP. Specifics of the use of NSAIDs in senior age. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii*, 2016;11:169-73 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro2016116111169-173
42. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in the Elderly. *Aging Diseases*. 2018 Feb;9(1):143-50. Published online 2018 Feb 1. doi: 10.14336/AD.2017.0306
43. Danelich IM, Wright SS, Lose JM, Tefft BJ, Cicci JD, Reed BN. Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients with Cardiovascular Disease. *Pharmacother*. 2015;35(5):520-35. doi: 10.1002/phar.1584
44. Milder TY, Williams KM, Ritchie JE, Lipworth WL, Day RO. Use of NSAIDs for osteoarthritis amongst older-aged primary care patients: engagement with information and perceptions of risk. *Age and Ageing*. 2011;40(2):254-9. doi:10.1093/ageing/afq160
45. EMA/696137/2012 Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. www.ema.europa.eu
46. Scarpignato C, Lanus A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH, and For the International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Medicine*. 2015;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8
47. Roshi D, Toçi E, Burazeri G, Schröder-Bäck P, Malaj L, Brand H. Users' Knowledge About Adverse Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Tirana, Albania. *Mater Sociomed*. 2017;29(2):138-42. doi: 10.5455/msm.2017.29.138-42

Поступила 05.09.2019