

Симптоматическая обезболивающая и противовоспалительная терапия при ревматических заболеваниях

А.Е.Каратеев
НИИР РАМН, Москва

Современная ревматология добилась больших успехов в лечении наиболее распространенных, социально значимых заболеваний опорно-двигательного аппарата, прежде всего, воспалительного характера – таких, как ревматоидный артрит (РА). Внедрение в клиническую практику биологических средств и стратегия ранней агрессивной терапии с использованием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), сделало реальным достижение стойкой клинической ремиссии у существенной части больных. Тем не менее, симптоматические обезболивающие средства сохраняют при этой патологии важнейшую позицию.

В частности, это показывает мета-анализ результатов 3-х известных исследований эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) (инфликсимаб, адалимумаб и этанерсепт) при раннем РА – BeSt, PREMIER и TEMPO. Ко 2–3 году от начала лечения ремиссия была достигнута приблизительно у 50%. Это прекрасный результат; однако при этом почти у половины пациентов даже при использовании своевременно начатой активной патогенетической терапии, сохранились клинические признаки заболевания, следовательно, и потребность в симптоматических анальгетиках.

К сожалению, в реальной клинической практике большую часть пациентов с РА составляют лица, длительно страдающие этим заболеванием, у которых базисная терапия не позволила достичь успеха или в силу различных причин не проводилась. Это инвалидизированные больные, имеющие выраженные деформации суставов, сопровождающиеся значительными нарушениями функций. В подобной ситуации симптоматическая терапия является важнейшим направлением терапевтического вмешательства.

Основным классом лекарств, используемых для симптоматической

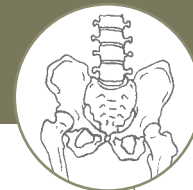
терапии боли и воспаления, являются, конечно, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их использование позволяет достичь значимого уменьшения боли и улучшения общего состояния (на 25–50%) примерно у половины больных РА. Хорошей иллюстрацией этого может служить исследование, проведенное M.Greenwald и соавт. (2009 г.). В этой работе исследуемую группу составили 761 больной РА, из которых 178 получали комплексную терапию с использованием биологических препаратов (этанерсепт, анакира, адалимумаб, натализумаб, инфликсимаб и абатасепт). Авторы оценивали терапевтическое действие нового НПВП – эторикоксиба, который назначался в эффективной противовоспалительной дозе (90 мг) или в меньшей дозировке (10–60 мг) сроком на 12 нед. Контроль составляли пациенты, получавшие плацебо. Согласно полученным результатам, независимо от использования биологических препаратов, наилучший результат лечения отмечался на фоне высокой дозы НПВП. Так, в отличие от плацебо, в этой группе средняя динамика боли [по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)] составила для получавших биологические препараты –12,9 мм, а для не получавших –15,5 мм соответственно. В группе, где НПВП использовались в меньшей дозировке, отличие от плацебо оказалось гораздо менее выраженным: –6,7 и –5,5 мм соответственно.

Основными потребителями НПВП остаются пациенты, страдающие самым распространенным ревматическим заболеванием – остеоартрозом (ОА). К сожалению, и немедикаментозные методы, и современная патогенетическая терапия ОА («пероральные хондропротекторы», препараты гиалуроновой кислоты), не позволяют избавиться от необходимости применения быстродействующих симптоматических средств. Согласно имеющимся рекомендациям пре-

паратом «первой линии» для купирования боли при ОА, является простой анальгетик парацетамол, важнейшими достоинством которого является сравнительно низкий риск осложнений. Однако даже в максимальной дозировке (4 г/сутки) парацетамол уступает по своей эффективности НПВП.

Высокий анальгетический потенциал НПВП в сочетании с противовоспалительным эффектом обеспечивают их очевидное превосходство над парацетамолом. Более того, «мягкие» опиоидные препараты (трамадол, кодеин и др.), которые нередко рекомендуются в качестве альтернативы НПВП, по данным серии рандомизированных клинических исследований (РКИ), не демонстрируют какого-либо преимущества при таких заболеваниях, как ОА и боль в нижней части спины (БНЧС). При этом недостатки опиоидов очевидны: сложность выписки (что особенно важно для нашей страны), отсутствие противовоспалительного и жаропонижающего действия, нередкие осложнения со стороны ЦНС.

Необходимо отметить, что адекватное лечение хронической боли является позитивным фактором, снижающим риск прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным T.Lee (2007 г.), наблюдавших когорту 565 454 ветеранов США, больные ОА, регулярно принимавшие НПВП, достоверно реже (>20%) погибали от кардиоваскулярных катастроф, по сравнению с лицами, не получавшими этих препаратов. Аналогичный результат был получен N.Goodson при наблюдении когорты из 923 больных воспалительными артритами. Со времени создания регистра (1990–1994 гг.) было отмечено 203 летальных исхода, 85 из которых – вследствие кардиоваскулярных осложнений. Оказалось, что регулярное использование НПВП, которые изначально получили 66% больных, снижало риск гибели от кардиоваскулярных катаст-



роф – относительный риск 0,66 (0,4–1,08).

Однако применение НПВП само по себе может стать причиной развития серьезных побочных эффектов. Принципиальное значение здесь имеет подавление активности «структурного» фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), возникающее при использовании неселективных НПВП (н-НПВП). Это является ключевым моментом в патогенезе НПВП-гастропатии – специфической патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующейся развитием эрозий, язв и «гастроинтестинальных катастроф» – кровотечения и перфорации. Частота серьезных ЖКТ-осложнений у лиц, регулярно принимающих НПВП, составляет примерно 0,5–1 эпизод на 100 пациентов в год. Не меньшее значение имеет негативное влияние НПВП на систему регуляции артериального давления и свертывающую систему крови, которое может реализовываться в виде кардиоваскулярных осложнений – дестабилизации артериальной гипертензии и имеющейся сердечной недостаточности, а также повышение риска развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

Подобные осложнения способны вызывать и н-НПВП, и селективные ингибиторы ЦОГ-2 (с-НПВП). Согласно результатам мета-анализа T.Aw и соавт. (2005 г.), изучивших данные 52 РКИ, прием коксибов ассоциировался с повышением систолического давления в среднем на 3,85, диастолического – в среднем на 1,06 мм рт. ст., прием н-НПВП – на 2,81 и 1,34 мм рт. ст. соответственно.

Появление на отечественном фармакологическом рынке представителя последней генерации селективных НПВП – эторикоксиба позволяет по-новому взглянуть на вопрос применения подобных препаратов в ревматологической практике.

Фармакологические свойства этого препарата весьма благоприятны. Это наиболее селективный ЦОГ-2-ингибитор (соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ-1/ЦОГ-2 равно 344), который превосходит по этому показателю все другие НПВП. Он имеет высокую биодоступность (около 100%), которая обеспечивает достижение пиковой концентрации в крови уже через 1–3 ч после перорального приема, и соответственно, максимальное быстрое действие. Период полувыведения эторикоксиба составляет 22 ч, поэтому в течение

суток после его однократного приема сохраняется стабильный обезболивающий и противовоспалительный эффект.

Высокий анальгетический потенциал эторикоксиба был показан в работе K.Malmstrom и соавт. В ходе исследования 201 больной, испытывающий выраженную боль после удаления 2 или более зубов, получил эторикоксиб 120 мг, напроксен 550 мг, комбинированный препарат, содержащий 60 мг кодеина и 600 мг парацетамола, или плацебо. Уже через 30 мин пациенты, получавшие любой активный препарат, отметили облегчение. Однако спустя 8 ч полное купирование зубной боли было отмечено у 20,9% и 21,3% после приема эторикоксиба и напроксена, а на фоне использования комбинации кодеина и парацетамола – лишь у 11,5% ($p < 0,001$). В группе плацебо аналогичный эффект был отмечен только у 5,4% ($p < 0,001$).

В целом, эторикоксиб зарекомендовал себя действенным средством для ургентного обезболивания при ортопедических и полосных операциях, а также при острых травмах.

Одним из наиболее ярких доказательств высокого терапевтического потенциала эторикоксиба является опыт его применения для лечения подагры, ведь купирование микрокристаллического артрита, прежде всего, связано не с анальгетическим, а с противовоспалительным действием. Поэтому «золотым стандартом» терапии острого подагрического артрита долгое время считался индометацин – препарат с максимально выраженным противовоспалительным действием.

Именно индометацин в дозе 150 мг/сутки стал препаратом сравнения в 2 односторонних РКИ, в которых определялась эффективность эторикоксиба 120 мг для купирования острого подагрического артрита. Так, в работе H.Schumacher и соавт., 150 больных с этой патологией получали эторикоксиб 1 раз в день, или индометацин по 50 мг 3 раза в сутки. Оба препарата оказались одинаково эффективными: к 8-му дню наблюдения у 89% и 90% больных отмечалось купирование артрита. При этом серьезные побочные эффекты, такие как язва желудка и кровотечения, у больных, принимавших эторикоксиб, отмечены не были, но развились у 3 больных, получавших индометацин. Этот результат был подтвержден в исследовании V.Rubin и соавт. ($n=189$). Скорость наступления эффекта, подавление воспаления и динамика общего состояния больных на фоне

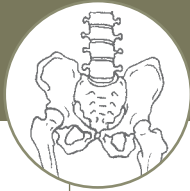
приема эторикоксиба и индометацина практически не отличались; не было разницы и по основному критерию эффективности терапии – динамике боли в пораженных суставах. Однако число побочных эффектов на фоне приема эторикоксиба оказалось в 2 раза меньше – суммарно 16,5% и 37,2%.

Терапевтический потенциал эторикоксиба при наиболее распространенных хронических ревматических заболеваниях доказан серией хорошо организованных, масштабных и длительных исследований. Эторикоксиб обеспечивал стойкое уменьшение боли, воспалительной активности и улучшение самочувствия больных. В целом, его эффективность при этой патологии не уступает или несколько превышает лечебное действие н-НПВП и других с-НПВП.

Весьма показателен опыт применения эторикоксиба при ОА. В двух односторонних плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных C.Wiesenhutter и соавт. ($n=528$) и A.Puopolo и соавт. ($n=548$) определялась эффективность эторикоксиба в минимальной терапевтической дозе (30 мг) и максимальной дозы ибупрофена (2400 мг/сут). В обоих исследованиях по выраженности снижения боли и нарушения функции (WOMAC, шкала Likert), эторикоксиб несколько не уступал ибупрофену. Более того, по отдельным показателям, в частности, меньшему количеству использованного дополнительного анальгетика (парацетамол), эторикоксиб достоверно превосходил препарат сравнения.

Безопасность эторикоксиба прошла многоплановую проверку. Подтверждением относительно низкого риска развития опасных гастроинтестинальных осложнений на фоне приема эторикоксиба является мета-анализ данных серии длительных РКИ, законченных к 2003 г. (всего 5441 больной). Согласно полученным результатам, у больных, принимавших эторикоксиб в дозе 60–120 мг, суммарная частота ЖКТ-кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв составила 1,24% – в 2 раза меньше по сравнению с пациентами, получавшими различные н-НПВП – суммарно 2,48% ($p < 0,001$).

Для изучения влияния эторикоксиба на развитие эндоскопических язв были проведены 2 масштабных исследования, включавшие 1422 пациента с РА и ОА, принимавших эторикоксиб 120 мг, ибупрофен 2400 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. Все больные прошли эндоско-



пическое исследование до и после окончания курса терапии длительностью 12 недель. Суммарная частота язв желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне приема эторикоксиба оказалась как минимум в 2 раза меньше и составила 8,1% и 7,4% (17% и 25,3% в контрольных группах; $p < 0,001$).

Доказательством относительно низкой частоты развития диспепсии могут служить результаты мета-анализа 9 РКИ, эторикоксиб назначался больным РА, ОА и БНЧС. При использовании этого препарата частота отмен терапии из-за развития диспепсии составила 1,5 на 100 пациентов/лет – в 2 раза меньше, в сравнении с н-НПВП (2,7 на 100 пациентов/лет, $p = 0,007$).

Эторикоксиб – наиболее селективный среди всех НПВП. Поэтому опасность осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных, получающих этот препарат, обращает пристальное внимание исследователей и организаторов медицины. Однако результаты серии предрегистрационных исследований, в которых оценивались сравнительная эффективность и безопасность эторикоксиба у больных РА, ОА, АС и БНЧС, а контролем являлись плацебо и н-НПВП ($n \approx 6500$), не показали существенного повышения риска подобных осложнений. Так, относительный риск (ОР) инфаркта миокарда составил 1,11 (0,32–3,81). При этом использование эторикоксиба ассоциировалось с меньшей частотой сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с ибупрофеном и диклофенаком (ОР 0,83; 0,26–2,64), хотя уступало напроксену (ОР 1,70; 0,91–3,18).

Для получения максимально полной информации по сравнительной безопасности эторикоксиба – как в отношении ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы, была проведена исследовательская програм-

ма MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) – наиболее масштабное и длительное исследование безопасности НПВП в мировой практике. Программа MEDAL включала 34 701 больных ОА и РА, которые в течение 1,5 лет непрерывно принимали эторикоксиб 60 или 90 мг/сут, или диклофенак 150 мг/сут. При этом в ходе в MEDAL предлагалось моделировать реальную клиническую практику – так, у больных с серьезными факторами риска НПВП-гастропатии допускалось использование гастропротекторов (ингибиторы протонной помпы, ИПП), а при наличии сердечно-сосудистых факторов риска – использование низких доз аспирина.

Суммарная частота осложнений со стороны ЖКТ на фоне эторикоксиба оказалась существенно меньше, по сравнению с диклофенаком – 1,0% и 1,4% соответственно, $p < 0,001$. В то же время, число эпизодов ЖКТ-кровотечений и перфораций было близким – 0,3 и 0,32 на 100 пациентов/лет, что, несомненно, является следствием применения ИПП более чем у половины больных. При этом на фоне приема эторикоксиба терапия прерывалась из-за ЖКТ-осложнений значительно реже – суммарно около 8,6% (в контрольной группе – 11,2%, $p < 0,001$).

Особое внимание исследователей было уделено патологии сердечно-сосудистой системы. Ведь исследуемая группа включала очень большое число лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений – около 41% составляли лица старше 65 лет, 38% имели 2 и более стандартных фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. Около половины больных в обеих подгруппах (по 47%) имели диагностированную артериальную гипертензию.

В ходе исследования было показано повышение риска дестабилизации артериальной гипертензии у больных, получавших эторикоксиб. Однако частота сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема этого препарата и диклофенака оказалась фактически одинаковой – всего 320 и 323 эпизодов (1,24 и 1,3 на 100 пациентов/лет). Одинаковым оказалось и число летальных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями (0,26%).

Таким образом, эторикоксиб (АР-КОКСИА®) – мощный и быстрый анальгетик, обладающий выраженными противовоспалительными свойствами, со стойким и продолжительным действием. Этот универсальный препарат может с успехом использоваться как для ургентного обезболивания, так и в качестве компонента симптоматической терапии при хронических ревматических заболеваниях. Широкий диапазон эффективных доз (от 30 до 120 мг/сут) и удобная схема применения – 1 раз в день, несомненно, должны привлечь внимание практикующих врачей и пациентов.

Эторикоксиб способен вызывать класс-специфические осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. В частности, требуется особое внимание при использовании этого препарата у больных с артериальной гипертензией. Однако при этом существенного повышения риска сердечно-сосудистых катастроф, а также связанной с ними летальности отмечено не было. С другой стороны, эторикоксиб значительно безопаснее, чем традиционные НПВП, в отношении развития патологии ЖКТ, что определяет возможность его использования при наличии соответствующих факторов риска и расширяет возможности симптоматической терапии при ревматических заболеваниях.

