

Остеоартроз и проблема хронической боли в терапевтической практике

В.Ю. Приходько

Виктория Юрьевна Приходько — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и гериатрии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Министерства здравоохранения Украины, Киев

Введение

Одним из наиболее распространенных заболеваний суставов в практике врача-терапевта является остеоартроз (ОА) — дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся первичной дегенерацией суставного хряща с последующим изменением суставных поверхностей и развитием краевых остеофитов, что приводит к деформации суставов.

ОА — самое частое заболевание суставов, поразившее не менее 20% населения Земли. Практически все люди пожилого и старческого возраста имеют ОА той или иной степени выраженности.

Манифестация заболевания происходит в возрасте 40–50 лет, у женщин совпадая с началом менопаузы. Заболеваемость ОА повышается с возрастом. Среди населения всех возрастных групп регистрируют около 10–14% больных ОА. В возрастной группе старше 50 лет их количество составляет 27,1%, старше 60 лет — 97%. Заболевание отмечается одинаково часто у мужчин и женщин. Исключение составляет ОА дистальных межфаланговых суставов, характерный в основном у женщин. ОА коленного сустава (гонартроз) чаще развивается у женщин, тазобедренного сустава (коксартроз) — одинаково часто, хотя у женщин протекает тяжелее.

Этиопатогенез ОА

Выделяют первичный и вторичный ОА. Первичный деформирующий ОА развивается в изначально здоровом хряще под влиянием чрезмерной нагрузки на него, при вторичном — происходит дегенерация уже предварительно измененного суставного хряща. Предполагаемыми причинами первичного ОА являются несоответствие между механической нагрузкой на суставной хрящ и его способностью сопротивляться этому воздействию и наследственно обусловленная сниженная способность хряща противостоять механическим воздействиям. Фактически первичный ОА развивается во внешне здоровом хряще, потенциальные возможности которого к восстановлению и физическим воздействиям все же снижены за счет определенного наследственного дефекта (то есть ОА в данном случае является условно первичным).

К факторам риска первичного ОА относят:

- женский пол;
- дефекты гена коллагена типа II;
- врожденные и приобретенные заболевания костей и суставов;
- пожилой возраст;
- избыточную массу тела;
- дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузальный период;
- операции на суставах (менискэктомия);
- избыточную нагрузку на суставы;
- травмы суставов и др.

Существенное значение для клинической манифестации ОА имеет избыточная масса тела, которая обуславливает более высокий риск развития прогрессирующего заболевания, чем у людей с нормальной массой тела. И наоборот, у женщин потеря 5 кг при избыточной массе тела ассоциируется со снижением риска развития манифестного ОА на 50%.

Основными причинами вторичного ОА являются: травмы сустава, эндокринные заболевания (сахарный диабет, акромегалия и др.), метаболические нарушения (подагра), ревматоидный артрит (РА), инфекционный артрит и другие воспалительные заболевания суставов, асептический некроз костей.

Патогенез ОА довольно сложен и связан с нарушением обменных процессов в хрящевой ткани с преобладанием катаболизма над анаболизмом. Нарушение функции хондроцитов приводит к экспрессии циклооксигеназы (ЦОГ)-2, усилению синтеза провоспалительных цитокинов, матриксной протеиназы, вызывающих деградацию коллагена и протеогликана хряща. При этом нарушается синтез инсулиноподобного и трансформирующего факторов роста, что тормозит процессы анаболизма. Существенную роль играют обменные нарушения (сахарный диабет, ожирение, нарушения функции щитовидной железы), расстройства системного и местного кровообращения. Поэтому риск клинической манифестации ОА выше у людей с уже существующими заболеваниями сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Можно говорить о следующих этиологических факторах развития и прогрессирования ОА:

1. Тяжелая физическая нагрузка с часто повторяющимися стереотипными движениями (суставы позвоночника у грузчиков,

плечевой сустав у кузнеца); чрезмерные занятия спортом (гонартроз у футболистов, ОА локтевого сустава у теннисистов); ОА при выраженном ожирении. В этих случаях функциональная перегрузка хряща приводит к его микротравматизации.

2. Нарушение нормальной конгруэнтности суставных поверхностей здорового хряща — неравномерное распределение нагрузки на его поверхности (плоскостопие, сколиоз, кифоз, гиперлордоз и т.д.). Дисплазия хряща также сопровождается нарушением конгруэнтности его поверхностей.

3. Травмы суставов (внутрисуставные переломы, вывихи, контузия) сопровождаются кровоизлияниями, микро- и макротравматизацией, нарушением конгруэнтности суставных поверхностей здорового хряща).

4. Воспалительные заболевания суставов (инфекционный артрит, РА и др.), а также нарушения метаболизма (подагра).

5. Хронический гемартроз (гемофилия и другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью).

Клинически ОА проявляется выраженной болью и деформацией суставов, что приводит к нарушению их функций. Чаще всего в процесс вовлекаются нагрузочные суставы (коленные, тазобедренные), мелкие суставы кистей (дистальные и проксимальные межфаланговые суставы кистей, первый пястно-запястный сустав кисти) и позвоночник.

Следует различать понятия ОА и остеохондроз позвоночника. ОА позвоночника — это заболевание апофизарных суставов (между верхними суставными отростками нижележащего и нижними суставными отростками вышележащего позвонков), тогда как остеохондроз позвоночника — это дегенеративное поражение хрящевых суставов (межпозвоночных дисков). Эти две патологии часто сочетаются, поскольку изменения в суставах отростков позвонков повышают нагрузку на межпозвоночные диски и способствуют их дегенерации.

Клинические проявления ОА

Клинические проявления ОА, описанные Р. Dieppe, К.К.Т. Lim (1998), включают основные симптомы и дополнительные признаки. К основным симптомам заболевания относят:

- боль при физической нагрузке, в покое, по ночам, при пальпации;
 - скованность суставов (ощущение геля) после отдыха (продолжительность утренней скованности обычно <30 мин);
 - нарушение подвижности в суставах (затруднение при выполнении отдельных движений);
 - ощущение ненадежности или нестабильности в пораженных суставах;
 - функциональное ограничение и нетрудоспособность.
- Дополнительные признаки включают:
- наличие болезненных точек при пальпации суставных поверхностей;
 - увеличение объема костей, составляющих сустав;
 - грубая крепитация при движении (потрескивание) или блокада сустава;
 - признаки невыраженного воспаления (холодный выпот);
 - ограничение и боль при движении;
 - тугоподвижность сустава;
 - нестабильность в суставе (признак тяжелой костной или суставной деструкции).

Боль при ОА является одним из важнейших клинических проявлений. Важно знать, что боль не связана с поражением собственно хряща, поскольку он не имеет нервных окончаний. Причинами боли являются поражения костей (остеофиты, микроинфаркты, повышение давления в костномозговом канале, остеопороз), вторичное воспаление суставов (синовит и растяжение капсулы сустава), поражение околосуставных тканей (повреждение связок, спазм мышц, гипоксия, венозный стаз), психоэмоциональные факторы (тревога, депрессия).

Обычно характерная для ОА боль усиливается при физической нагрузке и ослабевает или даже исчезает в покое. Боль в пораженном суставе может быть метеочувствительной, то есть ее интенсивность меняется при изменении температуры, влажности воздуха (усиливается в холодное время года и при высокой влажности) и атмосферного давления, что влияет на давление в полости сустава. Внезапное, без видимых причин, усиление боли, появление боли в ночное время, утренней скованности (ощущение вязкости, геля в пораженном суставе), припухлости сустава свидетельствуют в пользу воспалительного процесса в суставе — вторичного синовита.

Ощущение скованности в пораженном суставе после пробуждения длится обычно не >30 мин, что отличает этот симптом при ОА от такового при РА (ранний признак которого — скованность >30 мин, а диагностический критерий — >1 ч).

Крепитация в суставах (хруст, треск, скрип) возникает при движении и связана с нарушением конгруэнтности суставных поверхностей. С этим же связано и ограничение подвижности сустава. Чрезвычайно болезненным и даже опасным является наличие в полости сустава свободно лежащего, подвижного фрагмента суставного хряща — суставной мышцы. Суставная мышца

может вызвать внезапную блокаду сустава во время движения, резкую болевую реакцию и обездвиженность больного. Если это случается на проезжей части во время перехода улицы (как информировали нас пациенты пожилого возраста), угроза для жизни больного очевидна.

Увеличение объема суставов связано с развитием пролиферации костной ткани (остеофиты), что приводит к их деформации. Примером являются узелки Гебердена и проксимальных (узелки Бушара) межфаланговых суставов. Присоединение вторичного синовита сопровождается отеком околосуставных тканей, что также способствует увеличению объема сустава. Синозит также является причиной локальной гипертермии сустава.

Наиболее драматическими проявлениями ОА являются коксартроз и гонартроз.

Коксартроз

Коксартроз — наиболее частая и тяжелая форма деформирующего ОА. Обычно коксартроз приводит к потере функции сустава и инвалидности. Первичный коксартроз развивается в возрасте старше 40 лет одинаково часто у мужчин и женщин, но у последних протекает тяжелее. Если заболевание развилось до 40 лет, то, вероятно, связано с предшествующей дисплазией сустава. Более чем у половины пациентов с коксартрозом заболевание является вторичным и развивается в результате перенесенного остеонекроза, дефектов развития костно-суставной системы, травм, функциональных перегрузок (ожирение, разная длина конечностей и др.).

Рентгенологически процесс начинается с сужения суставной щели и появления костных разрастаний, затем головка бедренной кости сплющивается, что сопровождается укорочением конечности. Сначала пациент начинает прихрамывать на больную ногу. В дальнейшем появляется и постепенно усиливается боль в паховой области с иррадиацией в колено. Боль может локализоваться в колене, паху, ягодице, усиливается при ходьбе, стихает в покое. Вероятнее всего боль связана с мышечным спазмом, поэтому может возникать при минимальных изменениях на рентгенограмме. Ограничивается внутренняя ротация бедра и его отведение, затем — наружная ротация и приведение бедра, а также его сгибание и разгибание, что существенно ограничивает подвижность больного, его социальную активность. Возможно «заклинивание» тазобедренного сустава. У больных с коксартрозом развивается атрофия мышц бедра и ягодицы, изменяется походка (при двустороннем поражении — «утиная походка»), осанка. Больной хромает, движение дается тяжело, с болью. Вследствие коксартроза возникает компенсаторный поясничный гиперлордоз, наклон таза в сторону пораженного сустава, сколиоз, что само по себе сопровождается болевыми проявлениями. При полной потере подвижности в суста-

ве боль затихает. Процесс неуклонно прогрессирует, поэтому необходимо своевременно решать вопрос о протезировании тазобедренного сустава.

Характерных лабораторных критериев коксартроза не существует. Для людей пожилого возраста характерно небольшое повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и даже титров ревматоидного фактора. В синовиальной жидкости — незначительное помутнение, повышение вязкости; количество лейкоцитов — <2 тыс/мм³, нейтрофилов — <25%. При рентгенологическом исследовании определяются неравномерное сужение суставной щели тазобедренных суставов, остеофиты по наружному, позднее — внутреннему краю вертлужной впадины и периферии головки бедренной кости, признаки остеосклероза (уплотнение верхней части вертлужной впадины).

Гонартроз

Гонартроз чаще бывает вторичным, связанным с травмой коленных суставов. Это вторая по частоте локализация ОА. Чаще болеют женщины, особенно с ожирением и варикозной болезнью вен нижних конечностей. Хотя чаще всего процесс двусторонний, боль может проявляться только с одной стороны, что не исключает поражения второго сустава. Пациента беспокоит боль с внутренней или передней стороны коленного сустава при ходьбе, особенно по лестнице. В покое боль проходит. Пациенты отмечают хруст при активных движениях в коленном суставе, утреннюю скованность в суставе в пределах 30 мин. У 30–40% больных выявляют девиацию коленного сустава, его нестабильность (ослабление боковых связок) — «симптом выдвигаемого ящика».

Следует делать рентгеновские снимки 2 суставов в 3 проекциях — фасной, профильной и аксиальной — при согнутом под углом 60° коленном суставе. На рентгенограмме определяют заострение и вытягивание межмыщелкового возвышения, сужение суставной щели (больше медиальной), обильные остеофиты в области задней части мыщелка бедренной и большеберцовой костей.

Для определения рентгенологической стадии гонартроза можно использовать классификацию J.H. Kellgren и J.S. Lawrence (1957):

0 — изменения отсутствуют.

I — сомнительные рентгенологические признаки.

II — минимальные изменения (небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты).

III — умеренные изменения (умеренное сужение суставной щели, множественные остеофиты).

IV — выраженные изменения (суставная щель почти не прослеживается, грубые остеофиты).

Для оценки функционального состояния сустава при коксартрозе и гонартрозе используют индекс Лекена, учитывающий выраженность и характер болевых ощущений.

Диагностические критерии ОА

Учитывая важность рентгенологического исследования для подтверждения диагноза ОА, Н.С. Косинская (1961) предложила клинко-рентгенологические стадии ОА:

I стадия — незначительное ограничение суставной подвижности преимущественно в каком-либо определенном направлении; на рентгенограмме — отсутствие костных разрастаний, по краям сустава — впадины, а также островки оссифицированного суставного хряща, впоследствии сливающиеся с эпифизом. Суставная щель сужена незначительно.

II стадия — общее ограничение подвижности сустава, грубый хруст при движении, умеренная атрофия регионарных мышц; на рентгенограмме — значительные костные разрастания, сужение суставной щели в 2–3 раза по сравнению с нормой, субхондральный склероз.

III стадия — значительная деформация сустава с резким ограничением подвижности; на рентгенограмме — почти полное исчезновение суставной щели, выраженная деформация и уплотнение суставной поверхности эпифизов, расширение суставных поверхностей за счет обширных краевых разрастаний, «суставные мыши», внедряющиеся в костные участки суставной капсулы и периартикулярных тканей.

В настоящее время при установлении диагноза ОА руководствуются диагностическими критериями, предложенными R.D. Althman и соавторами (1995).

Клинические критерии гонартроза (чувствительность — 89%, специфичность — 88%):

- Боль + крепитация + утренняя скованность < 30 мин + возраст > 38 лет или
- Боль + утренняя скованность < 30 мин + увеличение объема сустава или
- Боль + увеличение объема сустава.

Клинические критерии ОА суставов кисти (чувствительность — 92%, специфичность — 98%):

- Боль и скованность в кистях + увеличение объема ≥ 2 из 10 выбранных суставов кистей + отек < 3 проксимальных межфаланговых суставов + увеличение объема ≥ 2 дистальных межфаланговых суставов или
- Боль и скованность в кистях + увеличение объема ≥ 2 из 10 выбранных суставов кистей + отек 3 проксимальных межфаланговых суставов + деформации ≥ 2 из 10 выбранных суставов кистей.
- Клинические, лабораторные и рентгенологические критерии.

Клинические критерии ОА коленных суставов (чувствительность — 94%, специфичность — 88%):

- Боль + остеофиты или
- Боль + синовиальная жидкость, характерная для ОА + утренняя скованность суставов < 30 мин + крепитация или

- Боль + возраст > 40 лет + утренняя скованность суставов < 3 мин + крепитация.

Клинические критерии коксартроза (чувствительность — 91%, специфичность — 89%):

- Боль + остеофиты или
- Боль + СОЭ < 20 мм/ч + сужение суставной щели.

Лечение ОА

Несмотря на современные успехи фармакологии и триумф доказательной медицины во многих отраслях врачебного искусства (кардиология, неврология и др.), лечение ОА до сих пор остается сложной и нерешенной проблемой. Основные нарекания пациентов вызывает то, что назначенное лечение является симптоматическим, облегчает боль, но существенно не тормозит прогресс заболевания, то есть не влияет на прогноз. Кроме того, применение симптоматических средств зачастую сопровождается нежелательными эффектами, которые сами по себе требуют активного лечения. Это ухудшает приверженность больных лечению и снижает доверие к врачу. Тем не менее, необходимо сделать все возможное, чтобы облегчить состояние больного ОА и, по возможности, замедлить прогрессирование болезни, не допустив инвалидизации пациента.

Задачи лечения пациентов с ОА сводятся к следующему:

- замедление прогрессирования патологического процесса;
- устранение или уменьшение выраженности симптомов (боли);
- устранение воспаления;
- снижение риска обострений и поражения новых суставов;
- улучшение качества жизни и предотвращение инвалидизации.

В терапии пациентов с ОА существенную роль играет модификация образа жизни, уменьшение массы тела, что фактически можно отнести к болезни-модифицирующим воздействиям. Снижение нагрузки на измененный дегенеративным процессом сустав тормозит дальнейшее прогрессирование заболевания. Пациентам запрещается длительная ходьба, длительное стояние на ногах, ношение тяжестей. Ходьба должна чередоваться с 5–10-минутным отдыхом. Больным не рекомендуются частые спуски и подъемы по лестнице. Им лучше пользоваться лифтом или ходить по пандусу. Следует пользоваться палкой, тростью, что снижает нагрузку на пораженные суставы. Обязательной является нормализация избыточной массы тела.

Эффективность обучающих программ с целью уменьшения выраженности болевого синдрома, снижения частоты визитов к врачу и снижения стоимости лечения при гонартрозе подтверждена в крупных исследованиях (Superio-Cabuslay E. et al., 1996; Mazzuca S.A. et al., 1999). Причем обучение касается не только самого пациента, но и членов его семьи, которые осуществляют помощь и уход.

Физические упражнения при ОА направлены на увеличение объема движений в суставе и стимуляцию околосуставных мышц. В проведенных исследованиях пациенты, выполнявшие комплекс упражнений, отмечали уменьшение выраженности боли и улучшение функциональной подвижности коленного сустава, а также повышение активности при повседневной деятельности (O'Reilly S.C. et al., 1999; Baker K.R. et al., 2001; Penlipx B.W. et al., 2001). Безусловно, комплекс упражнений должен быть отработан инструктором. Самостоятельные бесконтрольные занятия и придуманные больным упражнения могут нанести вред.

Использование больными эластичных повязок-наколенников и ортопедических стелек с боковым скопом сопровождалось уменьшением выраженности симптоматики и снижением суточной потребности в НПВП (Moillefert J.F. et al., 2001; Hassan B.S. et al., 2002). Это актуально в свете последних данных о значимой кардиоваскулярной токсичности практически всех НПВП, особенно ярко проявляющейся у тех, кто ранее перенес инфаркт миокарда.

В исследовании D.T. Felson (1992) установлено, что уменьшение массы тела снижает риск развития манифестного гонартроза у женщин. S.P. Messier и соавторы (2000) показали, что сочетанное уменьшение массы тела с физическими упражнениями обуславливает уменьшение выраженности болевого синдрома и улучшение функции суставов у пациентов пожилого возраста на протяжении по меньшей мере 6 мес.

Все эти данные свидетельствуют о том, что немедикаментозные методы следует шире внедрять в практику работы с больными ОА. По нашему мнению, лечебный потенциал этих методов (особенно в украинской популяции) еще не до конца использован. Зачастую врачу вместо пространных рассказов о природе болезни и увещеваний о необходимости изменить образ жизни легче назначить таблетку, равно как и пациенту проще ее принять, чем заниматься физическими упражнениями, ограничивать себя в питании и носить неудобные (и дорогие) стельки.

Безусловно, модификация образа жизни дает эффект при отсутствии клинических проявлений ОА, позволяя их отсрочить, или при начальных его проявлениях, когда болевой синдром, скованность, ограничение функциональной активности сустава еще не выражены и не требуют постоянной симптоматической терапии. На поздних этапах развития болезни немедикаментозные методы практически не оказывают влияния на симптомы болезни, но, тем не менее, должны активно использоваться.

Подходы к обезболиванию при ОА

Любой врач подтвердит, что ведение пациента с ОА невозможно без медикаментозной терапии, которая является преимущественно симптоматической. В настоя-

щее время с этой целью применяют следующие препараты:

1. Симптоматические препараты быстрого действия (ненаркотические анальгетики центрального действия и нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП).

2. Симптоматические препараты медленного действия или препараты, модифицирующие признаки заболевания (хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, препараты гиалуроновой кислоты), часто называемые хондропротекторами.

Наряду с этими препаратами, терапия ОА включает местное применение мазевых и гелевых форм НПВП, в том числе в сочетании с физиотерапевтическими процедурами, антиоксидантную терапию и препараты, улучшающие микроциркуляцию (пентоксифиллин), миорелаксанты, лечебную физкультуру и ортопедическое лечение (ношение наколенников, ортезов), санаторно-курортное лечение.

В рекомендациях Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism — EULAR, 2003) указывается, что у пациентов с умеренной постоянной болью без признаков воспаления можно ограничиться периодическим применением простых анальгетиков (парацетамол в дозе не >4 г/сут). При выраженной постоянной боли, часто связанной не только с механическими факторами, но и с воспалением, НПВП более эффективны, чем парацетамол.

Эффективная анальгезирующая доза НПВП при ОА обычно ниже, чем при РА и других воспалительных заболеваниях суставов. НПВП следует принимать не постоянно, а только в период усиления боли. Оптимальными препаратами являются производные пропионовой кислоты (ибупрофен в дозе 1200–1800 мг/сут или кетопрофен — 100 мг/сут) и фенилуксусной кислоты (диклофенак в дозе 50–100 мг/сут).

Рекомендации EULAR выделяют парацетамол как препарат первого выбора при гонартрозе. Парацетамол — пероральный ненаркотический анальгетик центрального действия, с которого рекомендуют начинать лечение, а в случае его эффективности — продолжать в виде длительной терапии. Парацетамол применяют для самостоятельного лечения в случае легкой или умеренной боли. Рандомизированное исследование, продолжавшееся 4 нед, показало, что парацетамол в дозе 4 г/сут не уступает по эффективности ибупрофену в дозе до 2,4 г/сут даже при выраженной боли в коленном суставе (Bradley J.D. et al., 1992; 2001). Прием парацетамола в дозе 2,6 г/сут в течение 2 лет не сопровождался развитием существенных нежелательных реакций (Williams H.J. et al., 1993). Парацетамол зачастую назначают в качестве компонента комбинированной терапии при боли. Гепатотоксичность парацетамола проявляется при его применении в дозе >4 г/сут. Прием парацетамола в дозе 2 г/сут явля-

ется достаточно безопасным, но не всегда эффективным средством купирования боли.

Несмотря на наличие доказательств и международные рекомендации, более широкое применение, чем парацетамол, в лечении болевого синдрома при ОА нашли НПВП. Согласно рекомендациям EULAR, НПВП показаны пациентам, не ответившим на терапию парацетамолом. Отличия классических НПВП от парацетамола заключаются в том, что эти препараты не только оказывают анальгезирующий эффект (как и анальгетики центрального действия), но обладают выраженной противовоспалительной активностью. Протиднеем свойство играет положительную роль при явлениях синовита, когда воспалительный компонент вносит существенный вклад в развитие болевого синдрома. И неселективные НПВП, и коксибы показали большую эффективность при болевом синдроме, чем парацетамол. Однако побочных явлений при лечении НПВП также было больше.

НПВП являются одними из самых значимых препаратов в мире. Каждый год выписывают 500 млн рецептов на НПВП. Ежедневно эти препараты принимают 30 млн человек (Борткевич О.П., 2004), причем более половины из них составляют лица пожилого и старческого возраста. Такая приверженность человечества к этой группе препаратов не может не отразиться на их вкладе в структуру нежелательных явлений фармакотерапии. По данным А.П. Викторова (2005), НПВП обусловили до 25% всех побочных эффектов медикаментозного лечения в США и до 46,5% — в Украине. Большинство НПВП-ассоциированных гастродуоденальных язв манифестирует осложнениями, и до 60% пациентов, госпитализированных по поводу желудочно-кишечного кровотечения, указывают на предшествующее применение НПВП. Кроме того, у лиц, регулярно принимающих НПВП, повышается риск развития кардиоваскулярных осложнений и смерти как на фоне уже имеющейся ишемической болезни сердца (ИБС) (Schjerning O.A.M. et al., 2011), так и без указаний на сердечно-сосудистые заболевания. В связи с этим назначение НПВП должно осуществляться врачом, а прием и дозирование — строго им контролироваться.

НПВП представляют собой довольно большую группу препаратов, отличающихся по химической структуре, выраженности противовоспалительного и анальгезирующего действия и характеризующихся различными побочными эффектами.

Классификация НПВП по активности и химической структуре:

1. НПВП с выраженной противовоспалительной активностью.

Кислоты:

- салицилаты (ацетилсалициловая кислота (АСК), лизинмоноацетилсалицилат);
- пиразолидины (фенилбутазон);
- производные индолуксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак);

- производные фенилуксусной кислоты (диклофенак, ацеклофенак);
- оксикамы (пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам);
- производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота).

Некислотные производные:

- алканоны (набуметон);
 - производные сульфонида (нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб).
2. НПВП со слабой противовоспалительной активностью (анальгетики):
- производные антралиновой кислоты (мефенамовая кислота, этофенамат);
 - пиразолон (метамизол натрий, аминафеназон, пропифеназон);
 - производные парааминофенола (фенацетин, парацетамол);
 - производные гетероарилуксусной кислоты (кеторолак).

Общими для группы НПВП являются следующие свойства:

1. Неспецифичность противовоспалительного эффекта, то есть тормозящее влияние на любой воспалительный процесс, независимо от его этиологических и нозологических особенностей.

2. Сочетание противовоспалительного, анальгезирующего и жаропонижающего действия.

4. Тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов (кроме высокоселективных блокаторов ЦОГ-2).

5. Связывание с альбуминами сывротки крови (конкуренция между различными препаратами).

Действие НПВП осуществляется через ингибирование ЦОГ — фермента, катализирующего превращение свободных полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой) в простагландины, а также другие эйкозаноиды — тромбоксаны (ТрА₂) и простаглицлин (простаглицлин I₂). Выделяют два изофермента ЦОГ, которым приписывают следующие свойства:

- ЦОГ-1 (конституциональная) — контролирует выработку простаглицлинов, регулирующих целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), функцию тромбоцитов и почечный кровоток.
- ЦОГ-2 (индуцированная) — участвует в синтезе простаглицлинов при воспалении. ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины и др.).

Предполагается, что противовоспалительное действие НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции — ингибированием ЦОГ-1.

Классификация НПВП по селективности в отношении различных форм ЦОГ (Drugs & Therapy Perspectives, 2000):

1. Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1: АСК, индометацин, кетопрофен, пироксикам, сулиндак.

2. Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1: диклофенак, ибупрофен, напроксен.

3. Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2: лорноксикам.

4. Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2: этодолак, мелоксикам, нимесулид, набуметон.

5. Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2: целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб.

Соотношение активности НПВП в плане блокирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен препарат в отношении ЦОГ-2 и, тем самым, менее токсичен. Если бы это было так, создание коксибов раз и навсегда решило бы проблему безопасности НПВП. Трудно поверить, что в процессе эволюции природа выработала однозначно «плохой» фермент — ЦОГ-2, не выполняющий никаких физиологических функций в здоровом организме. С другой стороны, активно задействованная в процессах регуляции ЦОГ-1 не может быть безучастной в случае развития патологического воспалительного процесса. Поэтому только селективность НПВП не может гарантировать отсутствие побочных эффектов. Имеют значение также кислотность препарата, период полувыведения и способность блокировать как ЦОГ-зависимый, так и липоксигеназо-зависимый пути метаболизма арахидоновой кислоты. Немаловажными факторами являются длительность применения и доза препарата. Не следует забывать, что действие лекарства реализуется в условиях организма, обладающего присущими только ему особенностями, поэтому у некоторых больных даже наименее токсичные препараты могут привести к развитию гастроинтестинальных осложнений, а у некоторых даже совместное применение НПВП и глюкокортикостероидов практически не отражается на состоянии ЖКТ.

К нежелательным эффектам НПВП относятся:

- диспепсия;
- эрозии и язвы желудка и тонкого кишечника;
- кровотечения/перфорация;
- артериальная гипертензия;
- периферические отеки;
- нарушение агрегации тромбоцитов, повышение риска возникновения кровотечения;
- повреждение печеночных клеток (повышение уровня ферментов);
- снижение скорости клубочковой фильтрации;
- интерстициальный нефрит.

Диспепсия — основная причина прерывания лечения НПВП (до 50% случаев) (Чичасова Н.В., 2008). Наиболее часто диспепсия отмечается у пациентов с факторами риска развития НПВП-гастропатий:

- с патологией ЖКТ в анамнезе;
- у лиц пожилого и старческого возраста;
- при наличии сопутствующих заболеваний;
- у принимающих НПВП в высоких дозах (как правило, это пациенты с сильно выраженным болевым синдромом,

особенно нуждающиеся в анальгезирующих препаратах);

- у принимающих несколько НПВП одновременно (к этой группе можно отнести людей, принимающих АСК по поводу сердечно-сосудистой патологии);
- у одновременно принимающих другие противовоспалительные и анальгезирующие средства (в том числе глюкокортикостероиды).

Наличие хотя бы одного фактора риска развития побочных проявлений является показанием для применения НПВП в комбинации с гастропротекторной терапией. Прием НПВП может ассоциироваться с развитием энтеропатии (поражением тонкого кишечника). Клиническими проявлениями этого состояния являются не отвечающая на применение ингибиторов протонной помпы диспепсия, гипоальбуминемия и железодефицитная анемия. Препараты железа дают при этом недостаточный и нестойкий эффект из-за хронической кровопотери в тонком кишечнике. Диагностировать НПВП-энтеропатию можно при проведении капсульной эндоскопии. Метод позволяет установить, что частота поражений тонкого кишечника (кровь без видимого источника, петехии на слизистой оболочке, гиперемия складок, дефекты слизистой оболочки) при применении как неселективных, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2 существенно выше по сравнению с контролем.

Серьезные поражения печени при приеме НПВП случаются крайне редко. В обзоре А. Rostom (2005) из 37 671 случая госпитализации пациентов, включенных в исследования с применением НПВП, только 1 был связан с гепатотоксическим действием этой группы препаратов (напроксен). Там же отмечено, что применение диклофенака и рофекоксиба ассоциировано с более высоким риском повышения уровня аминотрансфераз — 3,55 и 1,8% соответственно по сравнению с плацебо (0,29%) и другими НПВП (для всех в среднем частота этой побочной реакции составила <0,43%). При лечении нимесулидом частота повышения уровня трансаминаз зависела от длительности терапии. При длительности лечения 15–30 дней она составила 0,4%, 6–12 мес — 1,5%. Поэтому рекомендованный курс терапии этим препаратом не должен превышать 15 дней, как указано в инструкции.

В последнее время перед практикующими врачами стоит вопрос: что предпочесть для длительной терапии НПВП — селективные ингибиторы ЦОГ-2 или классические неселективные препараты? Селективные ингибиторы ЦОГ-2 во многоцентровых исследованиях продемонстрировали равную эффективность в сравнении с неселективными НПВП. В исследовании F. McKeppa и соавторов (2001) у 600 пациентов в течение 6 нед переносимость целекоксиба была лучшей, чем у диклофенака при равной эффективности. В то же время W.G. Vensep и соавторы (1999) отмечают, что у 1003 пациентов

частота появления незначительных побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта была одинаковой для неселективных НПВП (напроксен) и коксибов. В проведенном в 2000 г. исследовании CLASS (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) оценивали безопасность длительного (>10 мес) применения целекоксиба, ибупрофена, диклофенака в максимальных терапевтических дозах. В результате частота осложнений со стороны ЖКТ в этих 3 группах не отличалась. Отмечено, что гастроинтестинальные нежелательные эффекты целекоксиба проявлялись при увеличении длительности исследования, и частота их была существенно (в 4 раза) выше у больных, получавших АСК в низких дозах с целью снижения кардиоваскулярного риска, чем у тех, кто принимал только целекоксиб. В программе MEDAL (2006) по сравнению эторикоксиба и диклофенака также не показано достоверных различий по гастроинтестинальным осложнениям. В условиях реальной клинической практики относительный риск развития осложнений со стороны ЖКТ составил 2,6% при применении ацеклофенака, 3,1% — диклофенака, 4,1% — ибупрофена. А вот прием кеторолака сопровождался гастроинтестинальными осложнениями в 14,4% случаев (Lapas A., 2006). Благоприятный профиль гастроинтестинальной безопасности по сравнению с традиционными НПВП, по результатам метаанализов многочисленных клинических исследований, показывает мелоксикам в дозе как 7,5 мг, так и 15 мг (Schoenfeld P., 1999). Особенно значимо это преимущество проявляется у лиц старших возрастных групп (>65 лет). Безусловно, применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 предпочтительно у лиц с высоким риском поражения ЖКТ. Но длительный курс лечения ими, особенно в сочетании с АСК, обязательно необходимо сочетать с гастропротекторной терапией. Селективность не гарантирует отсутствия побочных эффектов со стороны ЖКТ.

При относительно благоприятном профиле гастроинтестинальной токсичности, с другой стороны, традиционно селективные ингибиторы ЦОГ-2 рассматривались как препараты, которым свойственно увеличивать выраженность агрегационных свойств тромбоцитов. Этим объяснялось неблагоприятное влияние некоторых препаратов, в частности рофекоксиба, на кардиоваскулярный риск. Соответственно, неселективные препараты рассматривались как обладающие главным образом гастроинтестинальной токсичностью, но не особенно влияющие на частоту кардиоваскулярных осложнений. Два метаанализа последних лет развеяли эти заблуждения. Так, метаанализ 31 исследования (>116 тыс. больных) на основе данных интернета (Trelle S. et al., 2011) показал, что риск развития инфаркта миокарда по сравнению с контролем наиболее значимо повышается при лечении рофекоксибом (в 2,12 раза) и люмиракоксибом (в 2 раза). Риск воз-

никновения инсульта был выше у принимавших ибупрофен (3,36) и диклофенак (2,86) — неселективные препараты. Применение эторикоксиба и диклофенака также ассоциировалось с большим риском кардиоваскулярной смерти (в 4,7 и 3,98 раз соответственно). Из исследования исключили больных с диагностированной онкопатологией, что частично позволило исключить возможность смерти от основного заболевания, требующего анальгезирующей терапии. Таким образом, согласно этому метаанализу, кардиоваскулярный риск повышался при лечении не только высокоселективными в отношении ЦОГ-2, но и неселективными НПВП. Это не позволяет объяснить полученный результат нарушением равновесия между простаглицлином и тромбоксаном и повышением агрегации тромбоцитов. В качестве возможных факторов рассматриваются нарушения синтеза оксида азота и эндотелиальная дисфункция, ухудшение контроля артериального давления (АД), задержка жидкости. Наименьшая токсичность по отношению к сердечно-сосудистой системе была свойственна напроксену. В другом исследовании в популяциях Великобритании, США и Канады показано, что напроксен также может быть связан с повышением риска развития инфаркта миокарда. Не выявлено существенной разницы между целекоксибом и диклофенаком. При этом не включенный в метаанализ S. Trelle и соавторов (2011) мелоксикам показал некоторое снижение риска развития инфаркта миокарда во всех трех популяциях (цит. по: Н.В. Чичасова, 2011). Этот важный факт необходимо учитывать врачу, поскольку ОА часто коморбиден сердечно-сосудистой патологии. В литературе не обсуждаются стратегии терапии, когда больной получает недлительный курс одним препаратом, а чередует НПВП с одинаковой эффективностью. Хотя, возможно, такой подход позволит снизить кардиоваскулярный риск, поскольку для каждого препарата свойственно повышать риск того или иного события (инфаркта миокарда, инсульта). Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Ясно одно: отказаться от применения НПВП современная медицина не может.

Оценка почечной безопасности НПВП у 183 446 пациентов в возрасте >65 лет в сравнении с целекоксибом показала, что наименьшая нефрологическая токсичность свойственна диклофенаку и мелоксикаму, тогда как риск развития острой почечной недостаточности возрастал

при применении индометацина по сравнению с целекоксибом (в 2,84 раза), ибупрофена (в 1,57 раз) и рофекоксиба (в 1,45 раз) (Winkelmeier W. C., 2008).

Наибольшую (и не решенную на сегодняшний день) проблему составляет сочетанное применение НПВП при заболеваниях суставов, в том числе ОА) и АСК (в качестве профилактики кардиоваскулярных осложнений). Наиболее уязвимой группой в плане развития осложнений со стороны ЖКТ являются люди пожилого возраста. Во-первых, они чаще всего принимают регулярное лечение НПВП по поводу заболеваний суставов или хронической боли (в частности боли в спине). Во-вторых, именно люди пожилого возраста имеют более высокий риск кардиоваскулярных событий, по поводу чего постоянно принимают АСК. Исследование N.J. Talleyetal (1995) показало, что около 70% людей в возрасте >65 лет регулярно принимают НПВП еженедельно, 34% — ежедневно; АСК принимали 60% всех лиц указанного возраста. Комбинация НПВП и АСК способствует развитию осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ у 5,6% пациентов, при этом применение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 в сочетании с АСК оказывает такое же неблагоприятное действие на ЖКТ, как и неселективных (Lanas A. et al., 2000; Hawkey C.J. et al., 2007). В исследовании N.S. Abraham и соавторов (2008) комбинация АСК и коксибов у лиц пожилого возраста обуславливала возрастание риска желудочно-кишечных поражений в 3,8–5,6 раза по сравнению с монотерапией АСК. Учитывая определенный риск повышения кардиоваскулярных событий при применении коксибов, С. Vaigent (2003) рекомендует различные стратегии в зависимости от уровня кардиоваскулярного риска и риска желудочно-кишечных кровотечений.

Не все НПВП действуют однонаправлено, усиливая антитромботический потенциал. Так, ибупрофен и индометацин «отменяют» кардиопротекторный эффект АСК (на фоне ибупрофена наблюдается повышение риска кардиоваскулярных катастроф), что не отмечается при применении кетопрофена, диклофенака, мелоксикама и других селективных блокаторов ЦОГ-2. Поэтому не следует сочетать ибупрофен и индометацин с АСК даже под прикрытием ингибиторов протонной помпы. Относительно влияния на уровень АД установлено, что мелоксикам и диклофенак увеличивают его в минимальной степени, тогда как ибупрофен, рофекоксиб и эторикоксиб способствуют повышению

систолического АД (Singh G., 2004). Неблагоприятное влияние НПВП на уровень АД требует коррекции назначенной ранее антигипертензивной терапии. В литературе есть указания, что менее всего при применении НПВП снижается эффективность антагонистов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда.

Консенсус ACC/ACG/AHA (American College of Cardiology — Американское общество кардиологов/American College of Gastroenterology — Американское общество гастроэнтерологов/American Heart Association — Американская ассоциация сердца, 2008) отмечает, что применение любых НПВП, в том числе ЦОГ-2-селективных, в комбинации с кардиопротекторными дозами АСК повышает риск желудочно-кишечных осложнений и требует назначения гастропротекторной терапии (ингибиторов протонной помпы).

В обзоре A. Rostom и соавторов (2003) показано, что применение мизопростала позволяет значительно снизить риск эндоскопически выявляемых язв. Использование антагонистов H₂-рецепторов в стандартных дозах снижает риск развития эндоскопически выявляемой язвы двенадцатиперстной кишки, но не влияет на частоту развития диагностируемой язвы желудка. Удвоенные дозы блокаторов H₂-рецепторов и ингибиторов протонной помпы эффективно снижают риск развития эндоскопически выявляемой пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также лучше переносятся, чем мизопростол. На сегодняшний день общепризнанной гастропротекторной терапией при применении НПВП являются ингибиторы протонной помпы. Предпочтение следует отдавать препаратам, в метаболизме которых не участвует система цитохромов P450 (пантопразол, рабепразол, эзомепразол).

Больному ОА постоянно принимать НПВП внутрь необязательно. Препараты назначают при синовите и выраженном болевом синдроме. Если болевой синдром не выраженный, его можно контролировать немедикаментозными методами или применением местным мазевых или гелевых форм НПВП. В это время их пероральный прием следует отменить, а в случае усиления боли и повышения воспалительной активности — возобновить. Назначая НПВП, врач должен тщательно взвесить уровень гастроинтестинальных и кардиоваскулярных рисков (таблица) и минимизировать период приема этих препаратов.

Таблица Рекомендации по назначению НПВП больным с разным уровнем риска гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений

Риск сосудистых нарушений	Риск развития серьезных осложнений верхних отделов ЖКТ		
	Низкий (<0,2%/г)	Умеренный (0,2–0,5%/г)	Высокий (>0,5%/г)
Низкий (<1%/г)	НПВП	Ингибиторы ЦОГ-2	Ингибиторы ЦОГ-2 + ингибиторы протонной помпы
Умеренный (1–3%/г)	НПВП или ингибиторы ЦОГ-2 + АСК в низких дозах	Ингибиторы ЦОГ-2 ± АСК в низких дозах ± ингибиторы протонной помпы	Ингибиторы ЦОГ-2 ± АСК в низких дозах + ингибиторы протонной помпы
Высокий (>3%/г)	Ингибиторы ЦОГ-2 + АСК в низких дозах	Ингибиторы ЦОГ-2 + АСК в низких дозах ± ингибиторы протонной помпы	Ингибиторы ЦОГ-2 + АСК в низких дозах + ингибиторы протонной помпы

Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. ОА — это:

- дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов с первичной дегенерацией суставного хряща
- воспалительное заболевание мелких (синовialных) суставов по типу эрозивного полиартрита

2. Причиной ОА является:

- аутоиммунный процесс
- чрезмерная нагрузка на суставной хрящ
- нарушение нормальной конгруэнтности суставных поверхностей

3. Распространенность ОА в возрасте >60 лет составляет:

- 20%
- 90%
- 1,5%

4. Признаки ОА:

- утренняя скованность суставов продолжительностью >1 ч
- симметричный артрит суставов кисти и ее ульнарная девиация
- крепитация при движениях и увеличение объема пораженного сустава
- покраснение и отек сустава

5. Лабораторные признаки ОА:

- высокие титры ревматоидного фактора, наличие антител к циклическому цитрулиновому пептиду
- наличие антинуклеарных антител
- существенное повышение СОЭ и лейкоцитоз
- специфические лабораторные признаки отсутствуют

6. Рентгенологическими признаками ОА являются:

- наличие множественных эрозий кисти вблизи пораженных суставов
- сужение суставной щели, наличие остеофитов

7. Пациенты на начальных стадиях коксартроза жалуются на:

- боль в тазобедренном суставе
- боль в паховой области
- боль в коленном суставе
- невозможность сгибания в тазобедренном суставе

8. Лечение на поздних стадиях коксартроза включает:

- применение хондропротекторов в высоких дозах
- применение биологических агентов (инфликсимаб, адалимумаб)
- протезирование тазобедренного сустава

9. Гонартроз преимущественно бывает:

- односторонним
- двусторонним

10. Для гонартроза характерно:

- укорочение пораженной конечности и хромота
- нестабильность боковых связок колennого сустава и чрезмерная подвижность сустава
- О-образная деформация ног

11. Узелки Бушара — это:

- костные образования в области дистальных межфаланговых суставов
- плотные подкожные образования на разгибательной поверхности локтевого сустава
- костные образования в области проксимальных межфаланговых суставов
- подкожные отложения уратов в ушных раковинах

12. Какие средства могут тормозить развитие коксартроза у больной в возрасте 65 лет с наличием ожирения и сахарного диабета?

- цитостатики
- НПВП в высоких дозах
- хондропротекторы
- ни один из перечисленных

13. EULAR рекомендует больным с гонартрозом:

- постоянное применение НПВП для профилактики обострений
- применение анальгетиков или НПВП только в период обострений боли

14. У больных с гонартрозом EULAR рекомендует отдавать предпочтение следующим НПВП:

- кеторолаку
- целекоксибу
- диклофенаку

15. Дозы НПВП у больных ОА должны:

- превышать таковые у пациентов с РА
- соответствовать таковым у больных РА
- быть более низкими, нежели применяемые у пациентов с РА

16. Какие препараты группы НПВП не вызывают осложнений со стороны ЖКТ?

- диклофенак
- целекоксиб
- мелоксикам
- ни один из вышеперечисленных

17. Какие препараты группы НПВП не способствуют развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы?

- целекоксиб
- эторикоксиб
- диклофенак
- ни один из вышеперечисленных

18. Какие препараты не желательно назначать пациенту с ОА и ИБС, который

принимает АСК в низких дозах?

- ибупрофен
- индометацин
- диклофенак
- мелоксикам

19. Больному с гонартрозом в возрасте 74 лет следует назначить НПВП следующим образом:

- постоянно для предупреждения развития синовита
- только при усилении болевого синдрома максимально коротким курсом
- вообще не назначать в связи с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов пожилого возраста

20. Больная в возрасте 58 лет в течение последних 3 мес жалуется на утреннюю скованность в суставах кистей, лучезапястных и коленных суставах продолжительностью 1–1,5 ч. Этот симптом наиболее характерен для:

- подагрического артрита
- РА
- ОА

21. Больная в возрасте 52 лет с артериальной гипертензией и ожирением в течение 3 мес принимает эналаприл в комбинации с гидрохлоротиазидом. Обратилась к врачу с жалобами на боль в суставах обеих стоп, отек и покраснение в области правого голеностопного сустава. Указаний на наличие травмы нет. Необходимо определить:

- титры ревматоидного фактора
- наличие антител к циклическому цитрулиновому пептиду
- уровень мочевой кислоты
- наличие антинуклеарных антител

22. Хроническая боль в спине с иррадиацией в пятки у больного пожилого возраста:

- не влияет на прогноз и не требует лечения
- может ухудшать общий прогноз, повышать риск сердечно-сосудистой смерти
- требует лечения НПВП в высоких дозах и витаминами В₁, В₆ и В₁₂
- требует лечения НПВП в комбинации с толперизоном и габапентином

23. Причиной хронической боли в спине у пациента

молодого возраста может быть:

- остеохондроз
- спондилоартрит
- болезнь Бехтерева
- хроническое напряжение и незначительные травмы
- все вышеперечисленное

24. Острую боль в спине вследствие чрезмерного физического напряжения у мужчины в возрасте 42 лет следует купировать следующим образом:

- кеторолак 30 мг внутримышечно однократно
- срочная мануальная терапия и массаж спины
- мелоксикам 15 мг и витамины В₁, В₆ и В₁₂ внутримышечно в течение 5 дней
- ограничение физической активности в течение 5 дней
- диклофенак 100 мг внутрь, габапентин по схеме в течение 10 дней

25. Наибольшая частота гастроинтестинальных осложнений присуща:

- мелоксикаму
- диклофенаку
- рофекоксибу
- напроксену

26. Наибольший анальгезирующий эффект присущ:

- метилпреднизолону
- кеторолаку
- парацетамолу
- диклофенаку
- нимесулиду

27. Наиболее выраженный противовоспалительный эффект присущ:

- метилпреднизолону
- метамизолу
- целекоксибу
- диклофенаку
- мелоксикаму

28. НПВП — это лекарственные средства, которые... Какое высказывание верно?

- уменьшают деструкцию сустава и улучшают прогноз у больных РА
- уменьшают скорость разрушения суставного хряща при ОА
- повышают частоту развития нежелательных желудочно-кишечных событий
- улучшают симптомы (скованность, боль) при РА и ОА

29. Пациент с ИБС принимает АСК в дозе 75 мг/сут.

- Показаны НПВП ввиду обострения гонартроза. Рационально назначить:**
- целекоксиб 400 мг

- диклофенак 150 мг и рабепразол 20 мг
- ибупрофен 400 мг и эзомепразол 20 мг
- мелоксикам 15 мг и пантопразол 20 мг

30. Пациент в возрасте 70 лет с артериальной гипертензией (АД 180–200/100–110 мм рт. ст.).

Принимает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. При обострении ОА следует воздерживаться от применения следующих НПВП:

- мелоксикама
- ибупрофена
- эторикоксиба
- диклофенака

31. Механизм развития НПВП-вызванной гастропатии:

- разрушительное действие на слизистую оболочку желудка кислотных производных
- системное влияние на уровень гастропротекторных простагландинов

32. Препаратами выбора для предупреждения НПВП-вызванной гастропатии являются:

- антациды
- блокаторы Н₂-рецепторов
- ингибиторы протонной помпы
- отвар семени льна

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82 с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

Контактные данные:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____