

Нежелательные лекарственные реакции: НПВП



Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее востребованных лекарственных средств. Более 30 млн человек в мире (40% из них — старше 60 лет) ежедневно принимают НПВП [1, 2]

Большая популярность препаратов данной группы объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектом и приносят облегчение больным с соответствующими симптомами (воспаление, боль, лихорадка), которые отмечаются при многих заболеваниях.

Несмотря на несомненную клиническую эффективность, применение НПВП имеет свои ограничения. Это связано с тем, что даже кратковременный прием в невысоких дозах может привести к развитию нежелательных лекарственных реакций (гепато-кардио-нефротоксичность и др.), которые возникают примерно у 25% пациентов, а у 5% — могут представлять серьезную угрозу для жизни. Этот риск особенно высок у лиц пожилого и старческого возраста. У значительной части таких пациентов, как правило, отмечаются сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, коронарная болезнь сердца и др.), что существенно повышает риск развития осложнений [2].

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Ацетилсалициловая кислота (АСК) наряду с индометацином и пироксикамом характеризуется наибольшей гастротоксичностью среди всех НПВП [1].

Даже при использовании в качестве антиагреганта в низких дозах (75–300 мг/сут) АСК может вызывать повреждение слизистой оболочки желудка и приводить к развитию эрозий и/или язв, которые довольно часто осложняются кровотечениями. Риск желудочно-кишечного кровотечения является дозозависимым — при назначении препарата в дозе 75 мг/сут он на 40% ниже, чем при использовании в дозе 300 мг, и на 30% ниже, чем в дозе 150 м [1]. Даже незначительно, но постоянно кровоточащие

эрозии и язвы могут приводить к систематической потере крови с калом (2–5 мл/сут) и развитию железодефицитной анемии.

Несколько меньшей гастротоксичностью обладают лекарственные формы с кишечнорастворимым покрытием. У некоторых больных, принимающих АСК, возможно развитие адаптации к его гастротоксическому действию. В ее основе лежит местное усиление митотической активности, уменьшение нейтрофильной инфильтрации и улучшение кровотока.

Также при применении АСК возможна повышенная кровоточивость вследствие нарушения агрегации тромбоцитов и торможения синтеза протромбина в печени (последнее — при использовании препарата в дозе выше 5 г/сут). Поэтому применение АСК в сочетании с антикоагулянтами опасно.

Кроме того, возможны реакции гиперчувствительности (кожные высыпания, бронхоспазм). Выделяют особую нозологическую форму — синдром Фернана — Видаля (так называемую «аспириновую триаду»): сочетание полипоза носа и/или придаточных пазух, бронхиальной астмы и непереносимости НПВП. Поэтому АСК и другие НПВП рекомендовано с большой осторожностью применять у больных с бронхиальной астмой.

При назначении АСК детям с вирусной инфекцией (грипп, ветряная оспа) может развиваться синдром Рея, поэтому препарат не следует применять при ОРВИ у детей в возрасте до 12 лет.

ПИРОКСИКАМ

Пироксикам также является одним из наиболее гастротоксичных НПВП, особенно при длительном назначении в дозе 30 мг/сут и выше. Возможны и другие нежелательные реакции: гематотоксичность (тромбоцитопения, апластическая анемия, снижение уровня гемоглобина и гематокрита, не связанные с желудочно-кишечным кровотечением), нефротоксичность, кожные реакции (сыпь, фотодерматит) [1].

ИНДОМЕТАЦИН

Главный недостаток индометацина — частое развитие нежелательных реакций (у 35–50% пациентов), причем их частота и выраженность зависят от суточной дозы препарата. В 20% случаев из-за нежелательных реакций препарат отменяют [1].

Наиболее характерны нейротоксические реакции: головная боль (вызванная отеком мозга), головокружение, оглушенность, торможение рефлекторной деятельности; гастротоксичность (выше, чем у АСК); нефротоксичность (не следует назначать при почечной и сердечной недостаточности); реакции гиперчувствительности (возможна перекрестная аллергия с АСК).



За счет мощного противовоспалительного эффекта индометацин может маскировать клинические симптомы инфекций у больных, поэтому в таких случаях его применять не рекомендовано.

Индометацин не следует назначать амбулаторно лицам, профессиональная деятельность которых требует повышенного внимания.

КЕТОРОЛАК

При применении кеторолака наиболее часто отмечаются гастротоксичность и повышенная кровоточивость, обусловленная антиагрегационным действием препарата.

КЕТОПРОФЕН

Кетопрофен может провоцировать нежелательные реакции в основном со стороны пищеварительного тракта в виде диспептических расстройств. В редких случаях отмечаются нарушения функции почек и печени, головная боль, шум в ушах, зрительные расстройства. Возможны аллергические реакции.

НАТРИЯ ДИКЛОФЕНАК

Диклофенак в целом хорошо переносится. Нежелательные реакции, как правило, развиваются реже, чем при использовании многих других НПВП. Но при длительном применении препарат может оказывать отрицательное влияние на пищеварительный тракт и особенно на печень, поэтому необходим клинический и лабораторный контроль.

ЦЕЛЕКОКСИБ

Являясь селективным ингибитором ЦОГ-2, целекоксиб значительно реже, чем другие НПВП, вызывает нежелательные реакции со стороны пищеварительного тракта. При этом частота возникновения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки не отличается от таковой при приеме плацебо, а кровотечения и перфорации не наблюдаются. Возможны головная боль, головокружение, нарушения сна, сыпь, явления ринита. Нефротоксических реакций не зарегистрировано [1].

НИМЕСУЛИД

Нимесулид может вызывать диспептические расстройства, редко — эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки пищеварительного тракта, повышение активности печеночных трансаминаз, головную боль, головокружение, тромбоцитопению, лейкопению, аллергические реакции. Важным вопросом безопасного применения нимесулида является оценка его влияния на функцию печени. В среднем серьезные гепатотоксические осложнения, проявляющиеся клинически выраженными холестатическим и цитолитическим синдромами или острой печеночной недостаточностью, возникают на фоне регулярного приема НПВП примерно у 1 из 10 000 пациентов. В целом заключение ЕМЕА (European Medicines Agency — Европейское агентство по лекарственным средствам) в отношении нимесулида сообщается о хорошем профиле безопасности [2].

ПАРАЦЕТАМОЛ

Парацетамол считается одним из наиболее безопасных НПВП. Так, в отличие от АСК он не вызывает синдром Рея, не обладает гастротоксичностью и не влияет на агрегацию тромбоцитов. В отличие от метамизола и фенилбутазона не вызывает агранулоцитоз и апластическую анемию. Аллергические реакции после приема парацетамола наблюдаются редко.

Есть данные о том, что длительный прием более одной таблетки парацетамола в день (1000 таблеток и более в течение жизни) вдвое повышает риск развития тяжелой анальгетической нефропатии,



приводящей к терминальной почечной недостаточности. В ее основе лежит нефротоксическое действие метаболитов парацетамола, особенно парааминофенола, который накапливается в почечных сосочках, связывается с SH-группами, вызывая тяжелые нарушения функции и структуры клеток вплоть до их гибели. В то же время систематический прием АСК не связан с подобным риском. Таким образом, парацетамол является более нефротоксичным, чем АСК, поэтому не следует считать его «абсолютно безопасным» препаратом.

Важно также помнить о гепатотоксичности парацетамола при приеме в очень высоких (!) дозах. Одномоментный прием его в дозе выше 10 г у взрослых или выше 140 мг/кг у детей приводит к отравлению, сопровождающемуся тяжелым поражением печени [1].

ИБУПРОФЕН

Ибупрофен имеет профиль безопасности, сходный с таковым парацетамола. При этом в отличие от парацетамола у ибупрофена нет токсичных метаболитов, и в случае умышленной или случайной передозировки токсичность ибупрофена меньше, чем парацетамола.

Мнение о том, что при применении НПВП существует риск развития бронхиальной астмы, основывается на неправильном представлении, что для всех таких больных характерна повышенная чувствительность к АСК. При приеме ибупрофена риск развития бронхиальной астмы составляет 80 на 100 000 детского населения. В то же время важно отметить, что в Британском национальном формуляре (British National Formulary) утверждается, что пациентам, у которых течение бронхиальной астмы усугубилось в результате приема АСК или другого НПВП, препараты этой группы противопоказаны [3].

Несмотря на нежелательные лекарственные реакции и риски, традиционные НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ-2 остаются основными средствами для устранения боли, воспаления и лихорадки. Оценивая безопасность НПВП, следует помнить, что такие факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, курение и избыточная масса тела, более опасны в отношении развития осложнений, чем применение этих препаратов [2].

Подготовила Александра Демецкая, канд. биол. наук

Литература

1. Нестероидные противовоспалительные средства. — Страчунский Л.С., Козлов С.Н. и др. — 2008. — 54 с.
2. Журавлева М.В. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов: баланс эффективности и безопасности // Вестник семейной медицины. — 2013; 1.
3. DIPAK J. KANABAR. Ибупрофен для детей: справочное руководство для врачей // Здоровье ребенка. — 2007; 4 (7).