

Напроксен. Обезболивающая эффективность и кардиоваскулярная безопасность

Ан. Б. Данилов, проф. кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

И. М. Шугурова, канд. биол. наук, ИМГ РАН

Боль — клинический симптом многих острых патологических состояний, травм и хронических заболеваний, снижающий качество жизни и негативно влияющий на трудоспособность и социальную активность пациентов. Лечение боли относится к числу первоочередных задач медицинской помощи. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — универсальный инструмент, используемый в клинической практике для купирования острого и хронического болевого синдрома. В 2015 г. группой ведущих российских экспертов были разработаны Рекомендации по рациональному использованию НПВП, включающие алгоритм индивидуального назначения этих препаратов с учетом наличия факторов риска со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). В 2017 г. Рекомендации были обновлены и дополнены с учетом новых данных, которые расширили представления об эффективности и безопасности различных представителей этой группы лекарственных средств [1]. Современная концепция безопасного использования НПВП направлена на снижение риска лекарственных осложнений на фоне терапии основного заболевания. В рамках этой концепции, напроксен — «золотой стандарт НПВП» — заслуживает особого внимания. По данным клинических и популяционных исследований «традиционный» неселективный НПВП напроксен ассоциирован с наименьшим риском кардиоваскулярных катастроф, обладая высокой эффективностью обезболивания и противовоспалительного действия у пациентов с болевым синдромом различной степени тяжести и этиологии.

НПВП. ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ДОЗ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

При выборе НПВП необходимо учесть, что эффективность различных представителей этой группы лекарственных средств не отличается при использовании в средних и высоких терапевтических дозах. Это подтверждают данные многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых сравнивались анальгетическое и противовоспалительное действия неселективных и селективных НПВП (н-НПВП и с-НПВП) при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [2–4]. При определении оптимальной дозы препарата можно ориентироваться на результаты масштабного мета-анализа 76 исследований (n = 58451), в котором оценивалось терапевтическое действие НПВП при остеоартрите. Применение более высоких доз напроксена, диклофенака и эторикоксиба было ассоциировано с повышением уровня обезболивания [5].

При назначении НПВП особого внимания заслуживает тот факт, что таблетированные лекарственные формы предпочтительнее инъекционных. Хотя, существует устойчивое мнение, что внутримышечное введение обеспечивает более быстрый и выраженный обезболивающий эффект по сравнению с пероральным приемом. Этот вопрос рассматривался в систематическом обзоре 26 исследований (n = 2225), в котором сравнивали эффект различных методов введения НПВП — внутривенных (в/в) и внутримышечных инъекций, ректальных свечей и перорального приема. Показания для назначения НПВП включали скелетно-мышечную патологию, послеоперационную боль, почечную колику и дисме-

норею. Существенной разницы в анальгетическом действии исследуемых лекарственных форм отмечено не было. Исключение составила только почечная колика, при которой предпочтительнее оказалось в/в введение по сравнению с приемом per os [6].

НПВП И ОСТРАЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ БОЛЬ В СПИНЕ

В соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями, НПВП являются основным фармакотерапевтическим средством для купирования острой неспецифической боли в спине (НБС) [7–9]. По данным мета-анализа 65 рандомизированных исследований (n = 11237), при этом патологическом состоянии НПВП достоверно эффективны по таким показателям как снижение интенсивности боли, время полного прекращения боли, восстановление функциональной активности и потребность в дополнительных анальгетиках [3]. В эквивалентных дозах препараты этой группы равны по эффективности. Однократный пероральный прием НПВП уменьшает боль как минимум на 50 % на 4–6 ч у одного из двух или трех пациентов (индекс Number Needed to Treat — NNT 2–3). В большинстве случаев для купирования острой НБС достаточно приема НПВП в течение 7–14 дней, однако, если боль сохраняется дольше, то курс лечения может быть продлен до 4–8 недель [10]. При равной клинической эффективности различных представителей НПВП необходимо обратить особое внимание на профиль безопасности назначаемых препаратов, особенно у пожилых пациентов, страдающих целым рядом сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее часто встречаются различные патологические изменения со стороны ССС.

НПВП И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Кардиоваскулярные осложнения являются одной из основных проблем, связанных с регулярным использованием НПВП [11, 12]. В подавляющем большинстве случаев прием НПВП отягощает течение уже имеющихся заболеваний ССС, способствуя их прогрессированию и дестабилизации, тем самым существенно повышая риск развития кардиоваскулярных катастроф: инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ) и внезапной коронарной смерти.

В настоящее время представления о риске кардиоваскулярных осложнений при использовании различных классов НПВП подверглись серьезному пересмотру. Существовало мнение, что опасность развития кардиоваскулярных катастроф в большей степени присуща с-НПВП (коксибам). Однако сейчас стало очевидным, что эти осложнения относятся к числу «класс-специфических», они могут

возникать при использовании любых НПВП, а вероятность их появления определяется индивидуальными свойствами и дозой конкретного препарата [13–15]. В частности, это показывает мета-анализ 280 РКИ, где различные НПВП сравнивались с плацебо (n = 124 513), и 474 РКИ, где НПВП сравнивались между собой (n = 229 296). Коксибы в этой работе рассматривались как единая группа, в сравнении с плацебо, риск кардиоваскулярных катастроф составил для этих препаратов (отношение шансов [ОШ]) 1,37 (95 % ДИ 1,14–1,66). Представители н-НПВП диклофенак и ибупрофен не отличались по этому показателю от коксибов: ОШ 1,41 (95 % ДИ 1,12–1,78) и 1,44 (95 % ДИ 0,89–2,33) соответственно. Низкая частота осложнений со стороны ССС была показана лишь для напроксена в исследовании Bhala N и соавт., результаты которого были опубликованы в журнале Lancet в 2013 г.: ОШ 0,93, (95 % ДИ 0,69–1,27) [16].

Данные Bhala N и соавт. согласуются с результатами многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, выполненных до 2016 г., в которых наименьший риск нежелательных явлений со стороны ССС был продемонстрирован для напроксена. Это подтверждает, в частности, мета-анализ 31 РКИ (n = 116 429), в котором изучали кардиоваскулярную безопасность н-НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена) и с-НПВП (целекоксиба, эторикоксиба, лумирококсиба и рофекоксиба) в сравнении с плацебо. Критерием оценки являлась частота эпизодов ИМ, ИИ и смерти из-за кардиоваскулярных причин. Суммарный риск этих осложнений был наиболее низким для напроксена — ОШ 1,22 (95 % ДИ 0,78–1,93). Для других НПВП он составил: для целекоксиба — 1,43 (95 % ДИ 0,94–2,16), для эторикоксиба — 1,55 (95 % ДИ 0,74–3,17), для диклофенака — 1,6 (95 % ДИ 0,85–2,99), для ибупрофена — 2,26 (95 % ДИ 1,11–4,89) [17].

Аналогичные данные показал и мета-анализ 25 исследований, включавший 18 независимых популяций. Риск ИМ при использовании напроксена составил (ОШ) 1,06 (95 % ДИ 0,94–1,20), целекоксиба — 1,12 (95 % ДИ 1,00–1,24), ибупрофена — 1,14 (95 % ДИ 0,98–1,31), диклофенака — 1,38 (95 % ДИ 1,26–1,52), эторикоксиба — 1,97 (95 % ДИ 1,35–2,89) [18].

В недавно опубликованном исследовании Schjerning Olsen A. M. и соавт. изучался риск повторных кардиоваскулярных катастроф на фоне приема НПВП у 61 971 больного, перенесшего ИМ и получавшего антитромботическую терапию (средний срок наблюдения 3,5 года). Суммарно для НПВП риск составил (ОШ) 1,40 (95 % ДИ 1,30–1,49), для целекоксиба — 1,46 (95 % ДИ 1,13–1,89), для диклофенака — 1,65 (95 % ДИ 1,44–1,90), для ибупрофена — 1,42 (95 % ДИ 1,28–1,57). Частота кардиоваскулярных катастроф

не повышалась лишь на фоне приема напроксена — 0,86 (95 % ДИ 0,52–1,36) [20].

Еще одним веским доказательством низкого кардиоваскулярного риска при использовании напроксена стало когортное исследование (n = 610 001) американских ученых С. Rountie и соавт. [19]. В исследуемой когорте 84 752 лиц страдали заболеваниями ССС. В этой подгруппе, включавшей пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском, даже без использования НПВП частота ИМ, инсульта и коронарной смерти составила 28,3 на 1000 в год. Это было почти в 4 раза больше, чем у лиц, не имевших заболеваний ССС и не получавших НПВП (7,9 на 1000) или получавших их (максимально 13,25 на 1000 у принимавших индометацин). Показательно, что у лиц с максимальным риском осложнений использование напроксена, в отличие от других НПВП, ассоциировалось со снижением частоты кардиоваскулярных катастроф (22,66 на 1000) [19].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАПРОКСЕНА ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для получения достоверных данных об эффективности и безопасности применения напроксена при острой неспецифической боли в спине было проведено открытое проспективное многоцентровое исследование, в котором приняли участие 90 пациентов с острой болью в пояснично-крестцовой области с интенсивностью по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 40 до 80 мм [21].

Всех пациентов обследовали с помощью следующих клинических инструментов: шкала ВАШ с градацией от 0 до 100 мм для оценки выраженности боли [22], опросник Освестри для оценки нарушений жизнедеятельности при болях в нижней части спины [23], тест Шобера для оценки амплитуды движений [24] и шкала общего клинического впечатления для оценка врачом эффективности лечения [25]. Также на контрольном визите измерялись уровень артериального давления и частота сердечных сокращений для оценки безопасности и переносимости напроксена после проведенного лечения. На момент включения пациентов в исследование, среднее значение боли в спине составило по ВАШ $63,0 \pm 13,1$ мм, в тесте Шобера $15,8 \pm 3,6$ см, по опроснику Освестри $46,9 \pm 22,0$ %, что свидетельствовало о высокой интенсивности болевого синдрома в исследуемой группе больных.

Основная конечная (контрольная) точка для оценки эффективности напроксена определялась как уменьшение болевого синдрома более чем на 30 % от исходного уровня. К концу первой

недели терапии клинически значимое уменьшение болевого синдрома отметили 88,5 % пациентов, а к концу второй недели терапии — 93,1 %. Важным показателем была оценка полного купирования болевого синдрома (ВАШ менее 10 мм), которая была зафиксирована у 44,8 % пациентов через 7 дней. Через 14 дней терапии болевой синдром отсутствовал у 67,8 % пациентов. Среднее значение по шкале ВАШ до лечения составляло 63,0 мм, а после курса терапии — 10,1 мм. Это свидетельствует о снижении выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ на 52,9 мм, то есть в 6,2 раза от исходного уровня, на фоне терапии напроксеном ($p < 0,0001$). Положительная динамика на фоне терапии напроксеном была отмечена и в увеличении активности пациентов, оцениваемой с помощью опросника Освестри — средние показатели уменьшились более чем в 4,78 раза (с 46,9 балла на визите включения до 9,8 балла на контрольном визите). При включении в исследование практически все пациенты отмечали значительное влияние болевого синдрома на повседневную активность. После проведенного лечения абсолютное большинство больных не испытывали никаких ограничений в привычном образе жизни и активности.

Оценка подвижности в пояснично-крестцовом отделе проводилась при помощи теста Шобера, позволяющего оценить движение в сагиттальной плоскости. Амплитуда движений в тесте Шобера увеличилась на 27 % (с 15,7 см на первом визите до 20,0 см на контрольном), при $p < 0,0001$. Общее клиническое впечатление от лечения с характеристикой «значительное и очень значительное» отметили 93,1 % пациентов, у 67,8 % участников исследования удалось достичь полного купирования болевого синдрома, что является несомненным клиническим успехом (табл.) [21].

Таблица. Обезболивающая эффективность напроксена у пациентов с острой болью в спине по шкале общего клинического впечатления

Выраженность болевого синдрома / день терапии	7 день	14 день
Полное купирование болевого синдрома, % пациентов	44,8	67,8
Значимое уменьшение болевого синдрома, % пациентов	88,5	93,1

В 2016 г. в журнале Drug Design, Development and Therapy коллективом авторов под руководством д-ра Plapler PG из Института ортопедии и травматологии клинической больницы университета Сан-Паулу были опубликованы результаты двойного слепого

РКИ по сравнению эффективности кеторолака трометамола и напроксена при острой боли в спине [26]. Кеторолак трометамол (КТ) — представитель группы НПВС с опиоидо-подобным анальгетическим механизмом действия. В исследовании приняли участие 83 пациента с острой болью в спине средней и сильной интенсивности, которые были разделены на две равные группы: КТ и напроксена. КТ назначался сублингвально по 10 мг три раза в день, напроксен — перорально по 250 мг 3 раза в день. Продолжительность курса лечения составила 5 дней. Первичной конечной точкой было выраженное снижение интенсивности боли по шкале ВАШ (рис).

Объективно, КТ и напроксен продемонстрировали схожую обезболивающую эффективность, но скорость наступления основного терапевтического действия в первые 60 минут после приема лекарственных средств была несколько выше для КТ. Это связано с фармакокинетическими характеристиками исследуемых препаратов и их лекарственных форм — длительность действия КТ 4–6 часов, а напроксена — 12 часов. Терапевтическая концентрация КТ в крови достигается быстрее за счет сублингвального применения, но и выводится он быстрее, за счет чего сокращается длительность активной фазы обезболивания. Длительность обезболивающего действия напроксена в 2–3 раза выше, чем у КТ, что обеспечивает более длительное и стабильное обезболивание. Статистическая обработка

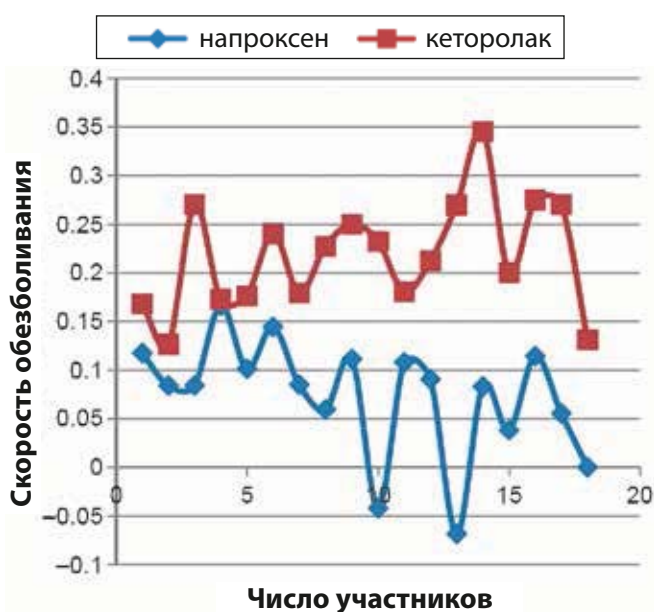


Рисунок. Скорость обезболивания через час после приема НПВП

* Способность к развитию эффекта экстраполирована на основании минимальных значений Tmax (время достижения максимальной концентрации) из инструкций препаратов напроксена 275 мг (1-2 ч, РУ ЛП 004892) и нимесулида 100 мг (1,5-2,5 ч, РУ ПН01282403).

результатов исследования по оценкам пациентов выявила незначительное преимущество КТ по сравнению с напроксеном — 4,1 %. Также важно отметить, что профиль безопасности был более благоприятен в группе напроксена по сравнению с группой КТ [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Напроксен применяется в мировой клинической практике с 1976 г. и зарекомендовал себя как эффективное и безопасное нестероидное противовоспалительное средство. Результаты многочисленных исследований позволяют поставить напроксен на первое место по профилю кардиоваскулярной безопасности. Напроксен доступен на российском рынке под торговым названием Тералив 275. Инновационная лекарственная форма и физико-химические свойства этого препарата позволяют быстрее* (на 33 % относительно нимесулида) достичь терапевтической концентрации и т. д. Результаты клинических исследований подтверждают обезболивающую эффективность напроксена у пациентов с неспецифической острой болью в спине и позволяют рекомендовать его для более широкого применения в российской практике, особенно у пациентов пожилого возраста с отягощенным коморбидным сердечно-сосудистым статусом.

Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Коленкин С.С., Лила А.М., Лапина Т.Л. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (прил. 1), с. 1–29.
2. Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J.* 2012;6:6–20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
3. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23; (1):CD000396.
4. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008 Mar;67 (3):323–9.
5. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet.* 2017 Jul 8;390 (10090):e21–e33.
6. Tramer MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42 (1):71–9.
7. Кукушкин М.Л. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. *Русский медицинский журнал.* 2014; (11):844–8.
8. Maher C, Underwood M, Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet.* 2016 Oct 10. pii: S0140–6736 (16) 30970–9.
9. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017 Feb 14.
10. Кукушкин М.Л. Алгоритмы диагностики и лечения боли в спине. *Русский медицинский журнал.* 2014; (11):844–8.

11. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Sci.* 2013;16 (5):821–47.
12. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015 Feb 20;8:105–18.
13. Walker C, Biasucci LM. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs revisited. *Postgrad Med.* 2018 Jan; 130 (1):55–71.
14. Tacconelli S, Bruno A, Grande R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cardiovascular safety — translating pharmacological data into clinical readouts. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Jul;16 (7):791–807. Epub 2017 Jun 8.
15. Antman EM. Evaluating the Cardiovascular Safety of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Circulation.* 2017 May 23;135 (21):2062–72.
16. Bhalal 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 Aug 31;382 (9894):769–79.
17. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011 Jan 11;342: c7086.
18. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual non-steroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety.* 2013;22:559–70.
19. Roumie C, Choma N, Kaltenbach L, et al. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events: stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Nov;18 (11):1053–63.
20. Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA.* 2015 Feb 24;313 (8):805–14.
21. Левин О. С., Скоромец А. А., Табеева Г. Р. и др. Эффективность и безопасность напроксена в лечении неспецифической люмбагии: результаты открытого многоцентрового исследования (NEST). *Журнал неврологии и психиатрии* 2019, т. 119, № 5, с. 27–31
22. Myles P. The Pain Visual Analog Scale: Linear or Nonlinear? *Anesthesiology.* 2004;100 (3):744.
23. Fairbank J. Revised Oswestry Disability Questionnaire. *Spine.* 2000;25 (19): 2552.
24. Tousignant M, Poulin L, Marchand S, Viau A, Place C. The Modified — Modified Schober Test for range of motion assessment of lumbar flexion in patients with low back pain: A study of criterion validity, intra- and inter-rater reliability and minimum metrically detectable change. *Disability and Rehabilitation.* 2005;27 (10):553–559.
25. Aubin F, Dreyfus J. Clinical global impression efficacy index analysis using a cost function. *Clinical Neuropharmacology.* 1992;15:157B.
26. Plapler PG, Scheinberg MA, Eccissato ChE, Bocchi de Oliveira MF, Amazonas R. Double-blind, randomized, double-dummy clinical trial comparing the efficacy of ketorolac trometamol and naproxen for acute low back pain. *Drug Design, Development and Therapy* 2016;10 1987–1993.