

КЕТОПРОФЕН В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА И ТЕРАПЕВТА

Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. ММА имени И.М. Сеченова

В клинической практике наиболее частой жалобой больных является боль в области суставов, связочно–сухожильного аппарата, позвоночника. По международной статистике заболевания суставов и позвоночника уверенно конкурируют по частоте с такими распространенными заболеваниями, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца [1,2].

Болевой синдром чаще всего связан с воспалением синовиальной оболочки (синовитом). Воспалительные заболевания суставов представляют важную терапевтическую проблему не только вследствие широкой распространенности среди населения, но и в связи с хроническим в большинстве случаев течением. Хронический характер артритов при различных нозологических формах (ревматоидный артрит – РА, болезнь Бехтерева, псориазический артрит) диктует необходимость проведения длительной противовоспалительной терапии. Наличие вторичного синовита при артрозе – облигатный признак этого заболевания, развивающегося во второй половине жизни, то есть у людей, имеющих определенные факторы риска развития осложнений противовоспалительной терапии – возраст, сопутствующие заболевания и потребность в сопутствующей лекарственной терапии требует лечения с учетом развития возможных осложнений. Острые артриты, связанные с наличием кристаллов в синовиальной полости (подагра, псевдоподагра), бактериальной инфекцией, травмой, могут быть купированы за относительно короткий промежуток времени, но выраженность болевого синдрома при них требует назначения препаратов, обладающих выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью. В лечении всех этих состояний используются *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП).

Начиная с 70–х годов прошлого столетия, на рынке появились НПВП, обладающие достаточным противовоспалительным эффектом и относительно хорошей переносимостью по сравнению с производными ацетилсалициловой кислоты или фенилбутазона (последние в настоящий момент уже не используются в связи с высокой токсичностью). Однако НПВП не свободны от развития побочных реакций, что связано с механизмом действия этих лекарственных средств. Как видно из рисунка 1, все классические НПВП примерно в равной степени связываются с циклооксигеназой (ЦОГ) 1 и 2 типа – ферментом, участвующим в распаде арахидоновой кислоты (derivata фосфолипидов клеточных мембран, распадающихся при повреждении клетки в процессе воспаления) [3] (табл. 1). Открытие роли ЦОГ–1 и ЦОГ–2 является одним из важнейших в изучении возможностей лечения воспалительных процессов. Известно, что подавление активности ЦОГ–1 приводит к снижению выработки физиологически необходимых простагландинов (табл. 1), обеспечивающих нормальное функционирование слизистой желудочно–кишечного тракта (ЖКТ), микрососудов, интерстиция почек, клеток печени, агрегацию тромбоцитов. Влияние НПВП именно на ЦОГ–1 приводит к язвенно–эрозивному повреждению слизистой ЖКТ более чем у 30% пациентов, к развитию артериальной гипертензии и периферических отеков, интерстициальному нефриту, гепатопатии, дезагрегации тромбоцитов и повышенной кровоточивости [4]. Эндоскопическая техника позволила уточнить частоту повреждения слизистой ЖКТ, так как у 50–80% пациентов НПВП–индуцированные язвы протекают бессимптомно [5]. При этом было замечено, что большее количество побочных реакций

развивается при использовании НПВП с выраженным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, а также с длительным периодом полураспада.

Среди классических НПВП наиболее переносимыми являются ибупрофен и флурбипрофен – производные пропионовой кислоты. Кетопрофен также относится к группе производных пропионовой кислоты и обладает, как и иные пропионаты, коротким периодом полураспада – около 2 часов. Однако выраженный анальгетический эффект Кетопрофена заставлял предполагать у него и чрезвычайную степень подавления не только ЦОГ–2, но и ЦОГ–1. Это привело к тому, что Кетопрофен стали использовать для купирования острого болевого синдрома в хирургии [6,7], онкологии [8], гинекологии [9].

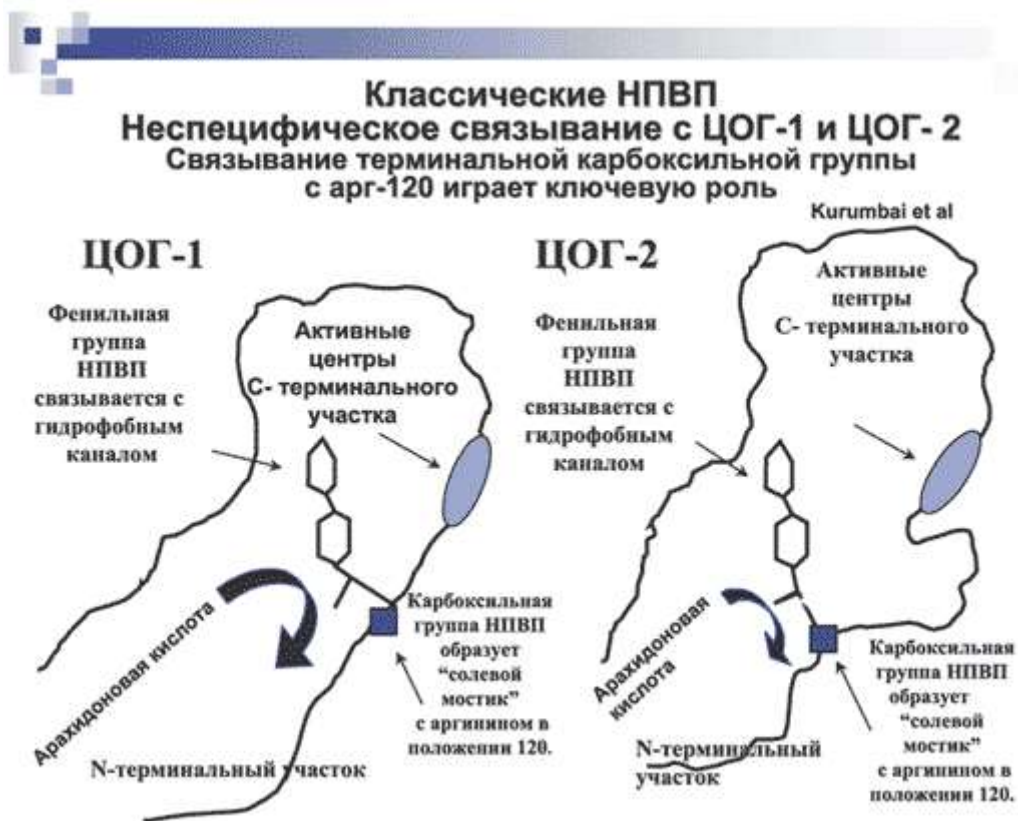


Рис. 1. Механизм действия НПВП

Таблица 1. Характеристики ЦОГ–1 и ЦОГ–2

ЦОГ–1 – физиологическая	ЦОГ–2 – воспалительная
Выработка ПГ, регулирующих физиологический процесс:	Выработка ПГ, участвующих в развитии воспаления:
• цитопротекция	• боль, лихорадка
• активация тромбоцитов	• нарушение пролиферации
• регуляция функции почек	• нарушение репарации тканей
• регуляция микрососудистого русла	• нарушение сосудистого тонуса

В ревматологической практике Кетопрофен стал широко использоваться только в последние годы. Кетопрофен выпускается в различных лекарственных формах – капсулы по 50 мг и таблетки по 100 мг (форте), ретардная форма по 150 мг, свечи по 100 мг, ампулы по 100 мг, 5% крем, что создает удобства при подборе индивидуальной дозы и способа применения препарата. Суточная доза варьирует от 100 до 300 мг.

Препарат при использовании его в таблетированной форме отличается выраженным анальгетическим эффектом, который, по данным зарубежных и отечественных авторов, превышает анальгетическую способность таких хорошо известных НПВП, как диклофенак, ибупрофен, индометацин. Кроме того, многими исследователями отмечен высокий процент больных, «отвечающих» положительно на применение Кетопрофена (уменьшение болевого и воспалительного синдромов), который, по нашим данным, составляет 93% при назначении Кетопрофен в пероральной форме (рис. 2). Для большинства НПВП процент больных–«ответчиков» составляет 70–80%.

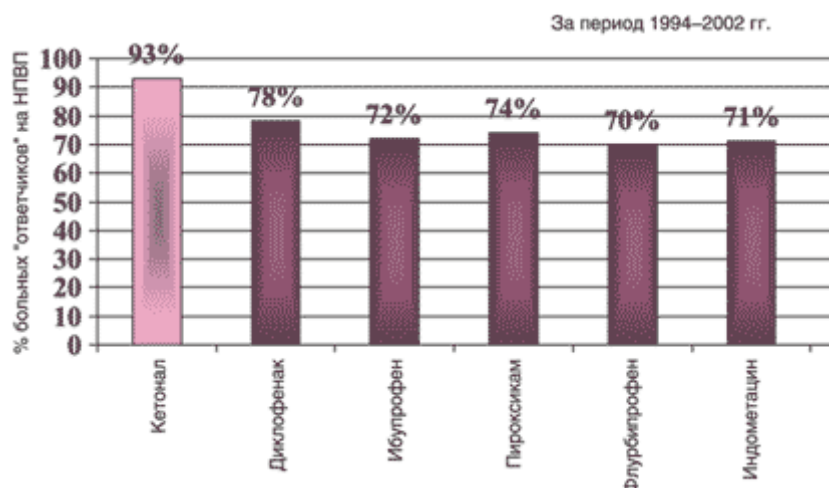


Рис. 2. Частота развития положительного эффекта при назначении различных НПВП больным с хроническими воспалительными заболеваниями суставов

Стали известны некоторые особенности фармакодинамики и фармакокинетики Кетопрофен – быстрая абсорбция в ЖКТ, легкое проникновение в полость сустава и длительная задержка препарата в синовиальной жидкости, что в сочетании с коротким периодом полужизни (до 2-х часов), быстрой элиминацией препарата снижает риск развития серьезных побочных проявлений. Действительно, по данным мета-анализа исследований на большом контингенте больных (около 20000), Кетопрофен обладает низким риском развития ЖКТ осложнений (табл. 2) [10]. Такие же данные мы получили в своем клинко-эндоскопическом исследовании [11] (рис. 3). Несмотря на высокую эффективность частота язвообразования при многомесячном использовании Кетопрофен была низкой, не отличающейся от таковой при применении целекоксиба – селективного ингибитора ЦОГ–2.



Рис. 3. Частота язвообразования при лечении Кетопрофен больных с активным ревматоидным артритом по сравнению с другими НПВП.

Таблица 2. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ у 19 289 больных

Препарат	Число больных	Число осложнений	Частота
Диклофенак	1042	12	0,93
Ибупрофен	1999	19	0,94
Кетопрофен	506	7	0,96
Ацетилсалициловая кислота	6201	74	1,13
Напроксен	3364	38	1,2
Флурбипрофен	251	4	1,24
Пироксикам	1592	24	1,39
Индометацин	968	28	2,96

В клинической практике из внутримышечных форм традиционно часто используется диклофенак (ампулы по 75 мг). Мы провели сравнительное исследование эффективности и переносимости ампулированной формы Кетопрофена для в/м инъекций с аналогичной формой диклофенака. В исследование были включены 30 больных с активным РА: 15 из них получали 200 мг Кетопрофен в/м и 15 – диклофенак 150 мг в/м ежедневно в течение 2–х недель. У 3–х больных доза Кетопрофен в процессе лечения была увеличена до 300 мг/сутки. Группы больных не различались по полу (1 и 2 мужчины соответственно), возрасту ($41,54 \pm 16,23$ и $44,09 \pm 12,79$ лет), длительности РА ($7,18 \pm 2,98$ и $6,71 \pm 4,89$ лет). В обеих группах были преимущественно больные с II (13 и 12 человек) степенью активности, III степень активности имела место у 2–х больных, получавших Кетопрофен, и у 3–х – диклофенак. Выраженность суставного синдрома также была одинаковой: число болезненных суставов (ЧБС) составляло $20,46 \pm 10,76$ и $21,3 \pm 13,3$; число воспаленных суставов (ЧВС) – $13,73 \pm 6,3$ и $11,77 \pm 7,12$ соответственно. Как видно из рисунков 4 и 5, Кетопрофен не только не уступает диклофенаку в подавлении воспаления и боли у больных с активным РА, но и превосходит его по выраженности купирования боли, уменьшению количества болезненных и припухших суставов. Суммарная оценка эффекта терапии представлена в таблице 3. По данным этого исследования частота развития

выраженного эффекта при использовании в/м инъекций Кетопрофен достигалась в 60% случаев (очень хороший и хороший эффект), а при назначении в/м инъекций диклофенака в 33% случаев (хороший эффект).

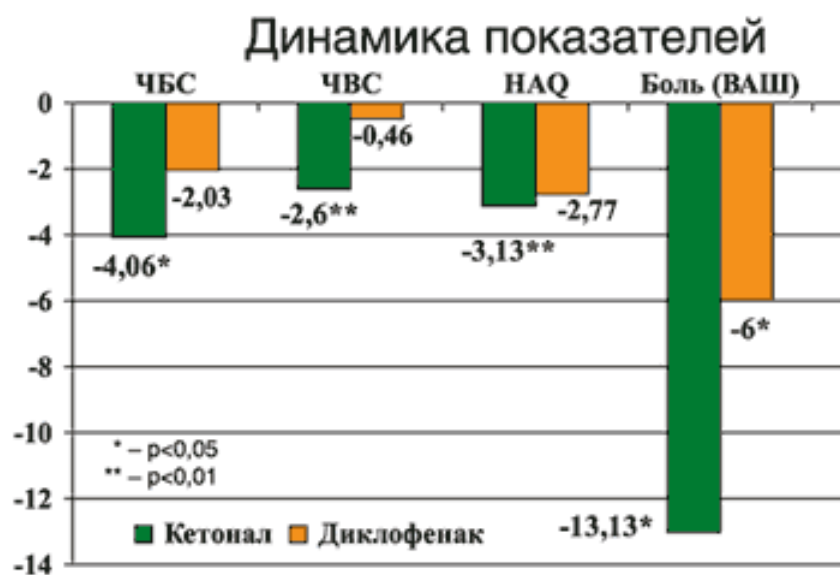
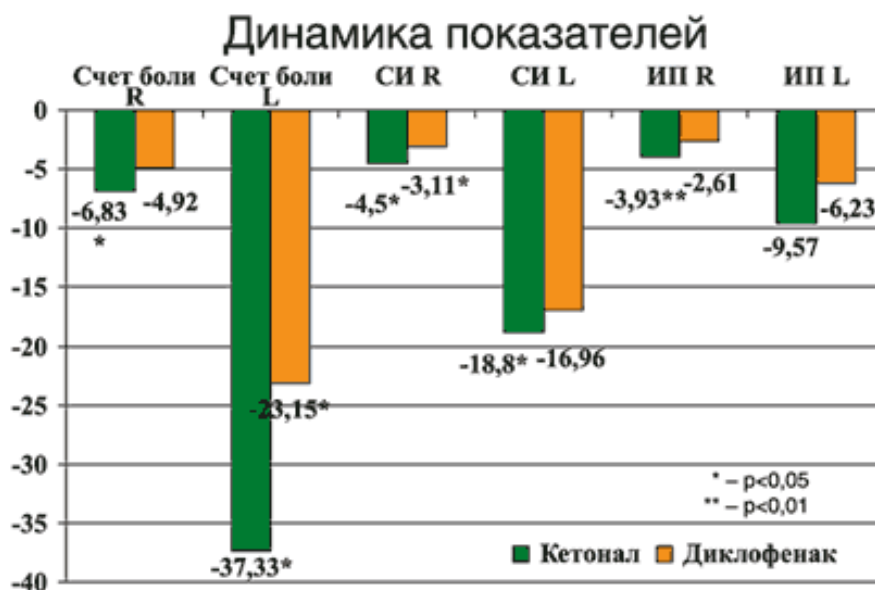


Рис. 4, 5. Динамика параметров активности РА под влиянием в/м введения Кетопрофена и диклофенака. Примечание: СБ - счет боли; СИ - суставной индекс; ИП - индекс припухлости; ЧБС - число болезненных суставов; ЧВС - число воспаленных (припухших) суставов; НАQ - опросник состояния здоровья (функциональный тест)

Таким образом, препарат Кетопрофен зарекомендовал себя высокоактивным противовоспалительным средством, эффект которого, по крайней мере, не уступает диклофенаку при применении препаратов per os или в виде инъекций. При этом Кетопрофен демонстрирует и хорошую переносимость не только для лечения острых ситуаций, но и при длительном лечении воспалительных процессов. Полученные недавно сведения, что Кетопрофен не оказывает отрицательного влияния на хрящ [12], в

сочетании с безопасностью применения этого эффективного лекарства позволяют рекомендовать его для применения и у лиц пожилого возраста для лечения вторичного синовита при артрозе, тем более, что Кетопрофен выпускается и в ретардных формах.

Литература:

1. Е.Л. Насонов «Болевой синдром при патологии опорно–двигательного аппарата» Врач, №4, 2002, стр. 15–19.
2. Adams PF, GE Hendershot, and MA Marano. Current Estimates from the National Health Interview Survey, 1996. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 10(2000). 1999.
3. Роль ЦОГ–1 и ЦОГ–2
4. Побочные эффекты НПВП
5. Бессимптомность НПВП–язв
6. П.С. Ветшев, М.С. Ветшева Принципы анальгезии в раннем послеоперационном периоде. Хирургия, 2002, №12, 49–52
7. П.А. Кириенко, Б.Р. Гельфанд, Д.А. Леванович и др. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания. Consillium medicum, Хирургия №2, 2002
8. Г.А. Новиков, М.А. Вайсман, Б.М. Прохоров и др. Кетопрофен в лечении болевого синдрома у пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований. Паллиативная медицина и реабилитация, №3, 2002, 48–51
9. Э.К. Айламазян, Д.А. Ниаури, Г.М. Зиятдинова. Клинико–экономическое обоснование применения Кетопрофена с целью обезболивания после эндоскопических вмешательств в гинекологии. Российский вестник акушера–гинеколога, №6, 2002, 51–53.
10. Veys B.M. «20 years experience with ketoprofen.» Scand.J.Rheum., 1993, Suppl.90: 1–44
11. Чичасова Н.В., Имамметдинова Г.Р., Каратеев А.Е. и др. Эффективность и безопасность кетопрофена при ревматоидном артрите (клинико–эндоскопическое исследование). Научно–практическая ревматология, 2001; 1: 47–52. Наше клинико–эндоскопическое исследование
12. Huber–Brunning O., Willbrinck B., Vanroy J., Vanderveen M.J. Potential influences of ketoprofan on human healthy and osteoarthritic cartilage in vitro. Scand. J.Rheum., 1989;18: 29–32.