

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСЕЛЕКТИВНЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (НА ПРИМЕРЕ КЕТОПРОФЕНА) И СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ЦОГ-2 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

Чл.-корр. РАМН, профессор Е.Л. Насонов, профессор Н.В. Чичасова. Институт ревматологии РАМН, ММА имени И.М. Сеченова. К.м.н. Е.И. Шмидт. Клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), основными показаниями для назначения которых являются воспаления различной природы и локализации, боль и лихорадка – наиболее широко применяемые в медицине лекарственные средства [1–3]. Наряду с воспалительными заболеваниями, они широко используются при различных патологических состояниях, характеризующихся острыми и хроническими болями, а также в качестве компонента периоперационной и послеоперационной анальгезии [1].

Основной механизм действия НПВП – подавление синтеза простагландинов (ПГ) – важных медиаторов боли и воспаления. В настоящее время широкое распространение получила концепция о том, что анальгетический и противовоспалительный эффекты НПВП определяются ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ)2, а развитие побочных реакций – подавлением ЦОГ1-изоферментов, регулирующих синтез соответственно "провоспалительных" и "цитопротективных" ПГ [4,5]. Эта концепция оказалась весьма плодотворной и послужила основой для разработки нового класса противовоспалительных препаратов, так называемых "селективных ингибиторов ЦОГ2" (целекоксиб, рофекоксиб, мелоксикам, нимесулид, этодолак). В процессе многочисленных клинических исследований было показано, что селективные ингибиторы ЦОГ2 столь же эффективны, как и "неселективные" НПВП, но реже вызывают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4,6,7].

Однако в последние годы появились новые факты о роли ЦОГ-зависимого синтеза ПГ в норме и патологии и ЦОГ-независимых механизмах эффективности и токсичности НПВП. Точка зрения о том, что ЦОГ1 является "физиологическим", а ЦОГ2 "патологическим" ферментами в настоящее время пересматривается [4]. Например, при некоторых формах воспаления ингибиторы ЦОГ2 проявляют противовоспалительные эффекты только в очень высоких дозах, блокируя активность не только ЦОГ2, но и ЦОГ1, и не влияют (в отличие от "неселективных" НПВП) на лейкоцитарную инфильтрацию в зоне воспаления. Имеются данные о ЦОГ-независимых центральных и периферических анальгетических эффектах НПВП и о способности "неселективных" НПВП оказывать более выраженное анальгетическое действие по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ2 [8,9].

С другой стороны, получены данные о физиологической роли ЦОГ2-зависимого синтеза ПГ в заживлении язв, "адаптивной цитопротекции" клеток ЖКТ к токсическим веществам и стрессу, регуляции овуляции, функции почек, синтезе простаглицина (PGI₂) клетками эндотелия сосудов, репарации переломов костей скелета [10]. "Симптоматические" побочные эффекты (боли в животе, диспепсия и др.), которые нередко являются основанием для прерывания лечения, с одинаковой частотой развиваются у пациентов, принимающих селективные ЦОГ2 ингибиторы и "неселективные" НПВП [6]. Кроме того, несмотря на относительную безопасность, у пациентов, получавших "селективные" ЦОГ2 ингибиторы, также описано развитие тяжелых осложнений со стороны ЖКТ (желудочные кровотечения, перфорации, обструкция), иногда приводивших к летальным исходам.

Поэтому пациентам, имеющим высокий риск осложнений со стороны желудочнокишечного тракта, необходимо проводить интенсивную профилактику (блокаторы протонной помпы, мизопростол) независимо от того, получают ли они "селективные" ингибиторы ЦОГ2 или "неселективные" НПВП [6].

Особое внимание в последние годы уделяется кардиоваскулярной и почечной безопасности селективных ЦОГ2 ингибиторов, сосудистые эффекты которых (подавление синтеза PGI₂ и отсутствие действия на синтез тромбоксана (Tx) A₂) противоположны действию ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (подавление TxA₂ и отсутствие влияния на продукцию PGI₂) и, исходя из теоретических предпосылок, могут приводить к усилению тенденции к гиперкоагуляции [4]. Действительно, результаты отдельных исследований и клинических наблюдений свидетельствуют о более высокой частоте развития инфаркта миокарда у больных остеоартрозом на фоне лечения рофекоксибом, чем напроксеном [11], и о развитии тромбозов у 4 пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом, получавших целекоксиб [12]. Детальное обсуждение кардиоваскулярных и почечных эффектов селективных ЦОГ2 ингибиторов и НПВП в целом выходит за рамки задач данной публикации. Следует лишь подчеркнуть, что, по мнению ряда исследователей, увеличение риска тромбозов на фоне лечения селективными ингибиторами ЦОГ2 представляется маловероятным и не подтверждается при анализе результатов их применения в клинической практике [6,7]. Более вероятно, что некоторые "неселективные" НПВП (например, напроксен), могут обладать определенным "аспириноподобным" кардиопротективным действием. Поэтому пациентам, которые имеют факторы риска кардиоваскулярных катастроф, на фоне приема селективных ингибиторов ЦОГ2 особенно показано профилактическое назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты [6]. Однако поскольку прием ацетилсалициловой кислоты сам по себе является фактором риска тяжелых осложнений со стороны ЖКТ, вопрос о том, каковы реальные преимущества "селективных" ЦОГ2 ингибиторов в отношении риска развития осложнений со стороны ЖКТ перед "неселективными" НПВП при сочетанном приеме с ацетилсалициловой кислотой, остается открытым. Еще один аспект этой проблемы, требующий дальнейшего изучения, связан с тем, что некоторые НПВП (например, ибупрофен) обладают способностью отменять "антитромботический" эффект низких доз ацетилсалициловой кислоты [13].

Таким образом, поскольку селективные ингибиторы ЦОГ2 также потенциально не лишены недостатков (табл. 1), "неселективные" НПВП продолжают оставаться лекарственными средствами, которые еще длительное время будут занимать очень важное место в клинической практике. Необходимо также иметь в виду, что безопасность "неселективных" НПВП зависит не только от выраженности ингибиции ЦОГ2, но и от других фармакологических свойств препаратов. Например, наличие печеночной энтероциркуляции, определяющей более длительный контакт препарата со слизистой желудочнокишечного тракта, приводит к увеличению гастроэнтерологической токсичности НПВП [14]. Поэтому "неселективные" НПВП с определенными фармакологическими свойствами (коротким T_{1/2}, быстрым всасыванием и элиминацией, отсутствием печеночной рециркуляции) и "сбалансированной" активностью в отношении ингибиции ЦОГ1 и ЦОГ2 могут превосходить селективные ингибиторы ЦОГ2 по эффективности и лишь незначительно уступать им по безопасности.

К таким препаратам можно отнести производное пропионовой кислоты – кетопрофен, который в течение многих лет широко применяется в клинической практике [15]. С

фармакологической точки зрения кетопрофен характеризуется следующими особенностями [16]. Он очень быстро абсорбируется в ЖКТ и достигает максимальной концентрации в плазме в течение 1–2 часов, легко проникает в полость суставов и длительно задерживается в синовиальной жидкости. Препарат обладает очень коротким $T_{1/2}$ (1–2 часа) и быстро выводится из организма. Это снижает риск его аккумуляции даже у больных пожилого возраста с нарушением функции печени и почек. Действительно, в специальных исследованиях не было обнаружено выраженных фармакокинетических различий при назначении кетопрофена больным с заболеваниями суставов молодого и пожилого возраста, а его хорошая переносимость лицами пожилого возраста подтверждена в серии специальных клинических исследований [17,19]. Важное значение имеет тот факт, что кетопрофен не оказывает существенного влияния на синтез протеогликана хондроцитами кролика и человека *in vitro* и *in vivo* и, следовательно, может рассматриваться, как «хондронейтральный» препарат [20]. Это свидетельствует о том, что применение кетопрофена у больных дегенеративными заболеваниями суставов более предпочтительно, чем некоторых других НПВП. Кетопрофен не обнаруживает значимых лекарственных взаимодействий с антацидами и блокаторами H_2 -рецепторов, непрямыми антикоагулянтами, антидиабетическими средствами и метотрексатом. Особый интерес представляют недавно полученные данные об определенном «кардиопротективном» эффекте кетопрофена или, по крайней мере, отсутствии ингибирующего действия препарата на аспирин-зависимое подавление агрегации тромбоцитов [21].

Эффективность кетопрофена при ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), остеоартроз (ОА) и анкилозирующий спондилоартрит (АС), была продемонстрирована в многочисленных открытых и контролируемых испытаниях [15, 22]. Установлено, что кетопрофен в стандартных дозах (200-300 мг/сут) по меньшей мере не уступает по противовоспалительной и анальгетической активности таким широко применяемым НПВП, как индометацин (150 мг/сут), пироксикам (20 мг/день) и диклофенак (100 мг/сут), и достоверно превосходит ибупрофен (>1200 мг/сут). Интересно, что у больных РА, "отвечающих" на кетопрофен (уменьшение боли по 100 мм визуальной аналоговой шкале и опроснику McGill), до назначения препарата отмечено достоверное увеличение концентрации фактора некроза опухоли (ФНО) α , а также тенденция к увеличению концентрации растворимого антагониста интерлейкина (ИЛ)1 и ИЛ6, по сравнению с больными, не "отвечающими" на кетопрофен [23]. Эти данные свидетельствуют о выраженном противовоспалительном действии кетопрофена, вероятно, не связанном с ингибцией синтеза простагландинов. Совсем недавно было показано, что кетопрофен обладает способностью селективно ингибировать активацию нейтрофилов, стимулированную хемокином ИЛ8, которому отводится важная роль в иммунопатогенезе РА [24].

В качестве эффективного и относительно безопасного анальгетика кетопрофен широко используется не только в ревматологии, но и в других областях медицины: в акушерстве и гинекологии (дисменорея, послеродовые боли), стоматологии (зубная боль), хирургии (послеоперационные боли), неврологии (головные боли, боли в нижней части спины) [22]. Способность кетопрофена снижать интенсивность послеоперационных болей и уменьшать потребность в опиоидных анальгетиках стимулировала разработку концепции так называемой "сбалансированной анальгезии", основанной на сочетанном применении опиоидов и НПВП [25]. Например, имеются данные о том, что кетопрофен при внутривенном введении в стандартных дозах не уступает по эффективности морфину и

позволяет снизить потребность в фентаниле после протезирования коленного и тазобедренного суставов [26, 27].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о хорошей переносимости кетопрофена как при кратковременном, так и длительном приеме. При анализе результатов применения кетопрофена (200 мг/сут в течение 1 мес.) у 19800 больных (большинство с ОА в возрасте старше 60 лет) отличная переносимость препарата была зарегистрирована в 60,8% случаев, а плохая только у 5,1% больных. В целом побочные эффекты были зарегистрированы в 15,3% случаев, но прерывание лечения имело место только у 4,5% пациентов. Примечательно, что общая частота побочных эффектов у лиц пожилого возраста была такая же, как и у больных молодого возраста. Не отмечено связи между развитием побочных эффектов, возрастом и кумулятивной дозой. Согласно результатам многоцентрового исследования эффективности и безопасности кетопрофена у 823 больных (620 женщин и 203 мужчины) в возрасте старше 62 лет (средний возраст 72 года) в течение 12 мес, к концу исследования 63,3% больных продолжали принимать препарат. При этом тяжелое поражение ЖКТ имело место только у 1,7% больных, то есть было ниже, чем при приеме других "неселективных" НПВП (24%). Ни у кого из больных не зарегистрированы другие тяжелые побочные эффекты, характерные для НПВП (гепатит, нарушение кроветворения, синдром Лайела и синдром Стивенса Джонсона), и смертельные исходы [17]. Совсем недавно было показано, что у пациентов с АС частота симптоматических побочных эффектов на фоне лечения кетопрофеном такая же, как и на фоне лечения селективным ингибитором ЦОГ2 целекоксибом [28].

Приемлемая безопасность кетопрофена подтверждается данными Комитета по контролю за безопасностью препаратов в Великобритании (1986) и в США (1997) [32]. Среди других НПВП кетопрофен занимает третье место по общей безопасности и второе по наименьшей частоте смертельных побочных эффектов и поражений ЖКТ (табл. 2) [33].

Наши данные также свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности кетопрофена [30]. На фоне лечения отмечено статистически достоверное уменьшение большинства проявлений суставного синдрома и продолжительности утренней скованности у больных ревматоидным артритом. Четверо больных отметили, что кетопрофен по эффективности превосходит другие НПВП (диклофенак натрия, ибупрофен и мелоксикам), а по мнению остальных – не уступает диклофенаку натрия. Симптоматические побочные эффекты отмечены у 5 из 24 больных. Однако при ретроспективном анализе было установлено, что они, вероятнее всего, были связаны не с приемом, собственно, кетопрофена, а с другими причинами, такими как сопутствующая терапия метотрексатом или амилоидное поражение слизистой ЖКТ. При серийной гастроскопии только у 3-х больных выявлена отрицательная динамика в виде множественных эрозий слизистой желудка и луковицы 12-перстной кишки. С другой стороны, у 8 пациентов с эрозивно-язвенным поражением ЖКТ, выявленном до начала лечения, на фоне применения кетопрофен и сопутствующей противоязвенной терапии сроки заживления язв и эрозий не удлинялись и при контрольных гастроскопиях отмечена положительная динамика.

Таким образом, за последние 20 лет в мире накоплен громадный опыт применения кетопрофена, который продолжает оставаться одним из самых эффективных и безопасных современных НПВП и, без сомнения, заслуживает более широкого применения в ревматологической практике.

Литература:

1. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). Москва, Издательство "Анко", 2000, 143 стр.
2. Brooks P.M., Day R.O. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: differences and similarities. N. Engl. J. Med. 1993;324:1716-1725.
3. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы. РМЖ, 2002, 10, 4, 206-212.
4. FitzGerald G.A., Partono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase2. N Engl J. Med., 2001; 345: 433-442
5. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы ЦОГ2: решенные и нерешенные проблемы. Клин. Фармакология и терапия 2000; 1:57-64.
6. Simon L.S., Smolen J.S., Abramson S.B. et al. Controversies in COX2 selective inhibition. J. Rheumatology 2002; 29: 1501-1510.
7. Strand Y., Hochberg M.C. The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase2 inhibitors. Arthritis Care Res., 2002; 47: 349-255
8. McCormack K., Urquhart E. Correlation between nonsteroidal antiinflammatory drug efficacy in a clinical pain model and the dissociation of their antiinflammatory and analgesic properties in animal model/ Clin. Drug. Invest. 1995; 9: 88-97.
9. Bannwarth B., Demotes-Mainard F., Schaeferbeke T., et al. Central analgesic effects of aspirinlike drugs. Fund. Clin. Pharm. 1995; 9:17.
10. Partono C., Partignani P., GarciaRodrigues L.A. Cyclooxygenase selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical readout. J. Clin. Invest., 2001; 108:
11. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX2 inhibitors. JAMA 2001; 286: 954-959.
12. Crofford L.J., Oates J.C., McCune W.J., et al. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase inhibitor: a report of four cases. Arthritis Rheum., 2000; 43: 1891-1896.
13. CatellaLawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C., et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med., 2001; 345: 1809-1817
14. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения. РМЖ, 2001; 9, 78;265-270
15. Veys E.M. 20 years experience with ketoprofen. Scand. J. Rheumatol. 1991 (Suppl. 90): 144.
16. Williams R.L., Upton R.A. The clinical pharmacology of ketoprofen. J.Clin. Pharmacol. 1988;28:13-22.
17. Schattenkirchner M. Longterm safety of ketoprofen in an elderly population of arthritis patients. Scand. J. Rheumatol. 1991; 91;(suppl): 2736.
18. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20000 patients. Scand. J. Rheumatol. 1989;83:21-27.
19. Arone S. Long term study of ketoprofen SR in elderly patients. Scand J. Rheumatol. 1989;83:15-19..
20. HuberBruning O., Willbrinck B., Vanroy J.L.A.M., Vanderveen M.J. Potential influences of ketoprofen on human healthy and osteoarthritic cartilage in vitro. Scand. J. Rheumatol. 1989;18:29-32.
21. Van Solingen R.M., Rosenstein E.D., Mihailescu G., et al. Comparison of the effects of ketoprofen on platelet function in the presence and absence of aspirin Am. J. Med., 2001; 111: 285-289

22. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Кетопрофен: новые аспекты применения в ревматологической практике. Российская ревматология 1999;3:8-14
23. Walker J.S., SheatherRehd R.B., Carmody J.J., et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Support for the concept of "responder" and "nonresponder". Arthritis Rheum., 1887; 11: 1944-1954.
24. Bizzarri C., Pagliei S., Brandolini L., et al. Selective inhibition of interleukin8 induced neutrophil chemotaxis by ketoprofen isomers. Biochem Pharmacol., 2001; 61: 1429-1437
25. Kehler H., Dahl J.B. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative treatment. Anesth. Anal. 1993;77:1048-1056.
26. Hommeril J.H., Bernard JM., Pinaud M. Ketoprofen for pain after hip and knee arthroplasty. Br. J. Anesthesia 1994;72:383-387.
27. Kostamovaara P.E., Laitinen J.O., Nuutiken L.S., Koivuranta M.K. Intravenous ketoprofen for pain relief after total hip or knee replacement. Acts Anaest. Scand. 1996;40:697-703.
28. Dougados M., Behier JM., Jolchine I., et al. Efficacy of celecoxib, cyclooxygenase2 specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis. A sixweek controlled study with comparison against placebo and ketoprofen .
29. Garnett W.R. Proper choice and use of OTC analgesics. OTC analgesic use. Special report. 1996; 59-67.
30. Чичасова Н.В., Иммаметдинова Г.Р., Каратеев А.Е., и соавт. Эффективность и безопасность кетопрофена при ревматоидном артрите (клиникоэндоскопическое исследование) Научнопрактическая ревматология 2001;1;47-52
31. Шмидт Е.И., Коган К.М., Белозерова И.В. Оценка эффективности кетопрофена у больных остеоартрозом. Научнопрактическая ревматология 2000;2:77-79.
32. Adams S.S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, plasma halflife and adverse reactions. Lancet 1987;2:1204-1205.
33. Singh G., Terry R., Ramey D.R., et al. Comparative GI toxicity of NSAIDs. Arthritis Rheum. 1997;40 (Suppl.): S115