

УДК 615.276

ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ТЕРАПИИ

О.Я. Бабак, И.И. Князькова, И.А. Нестерцова

Харьковский государственный медицинский университет

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, циклооксигеназа-2, побочные эффекты.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — это группа различных по строению веществ (хотя большинство из них относится к органическим кислотам) с общими терапевтическими и побочными эффектами [9]. Применение НПВП постоянно увеличивается. В развитых странах эти препараты получают 20—30% лиц пожилого возраста [5].

Основные эффекты НПВП обусловлены блокадой синтеза простагландинов (ПГ). Непосредственной фармакологической мишенью НПВП является фермент циклооксигеназа (ЦОГ), катализирующая образование ПГ из арахидоновой кислоты. Благодаря успехам молекулярной биологии идентифицированы две изоформы ЦОГ — ЦОГ-1 (физиологическая, участвующая в регуляции состояния слизистой оболочки желудка, функции почек и агрегации тромбоцитов) и ЦОГ-2 (активируемая при повреждении и воспалении тканей). ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей и относится к категории «конститутивных» («структурных») ферментов, регулирующих физиологические эффекты простагландинов. ЦОГ-2 в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления (табл. 1).

В настоящее время показано существование третьей изоформы циклооксигеназы — ЦОГ-3 — деривата ЦОГ-1. ЦОГ-3 обнаружена в клетках коры головного мозга и при ее ингибировании происходит уменьшение содержания простагландина E₂ (ПГЕ₂), что лежит в основе центрального механизма жаропонижающего и анальгетического действия [3, 9].

Установлено, что противовоспалительные, анальгетические и жаропонижающие эффекты НПВП прежде всего связывают с их способностью ингибировать ЦОГ-2, а подавление синтеза ЦОГ-1, ответственной за продукцию простагландинов, участвующих в физиологических функциях организма, определяет возможные побочные эффекты этих препаратов. В терапевтических дозировках неселективные НПВП подавляют активность обеих изоформ ЦОГ, участвующих в распаде фосфолипидов клеточных мембран при повреждении клеток [9]. Это существенно ограничивает их клиническое применение в связи с большой частотой развития побочных эффектов. Эти положения легли в основу разработки нового класса НПВП — ЦОГ-2-селективных препаратов.

Анальгетический эффект НПВП проявляется при меньших концентрациях, чем те, которые необходимы для осуществления противовоспалительного действия. Исследования последних лет показали, что анальгетическое действие НПВП обусловлено несколькими механизмами, одним из которых является ингибирование синтеза простагландинов, вызывающих гиперальгезию путем повышения чувствительности ноцицепторов к химическим и механическим стимулам. При этом порог чувствительности к болевым стимулам повышается [25]. Кроме того, купирование боли может осуществляться как путем ограничения поступления ноцицептивной импульсации из зоны воспаления в ЦНС, так и путем подавления синтеза медиаторов воспаления, а также активации антиноцицептивной системы.

Для купирования воспалительного процесса необходимо подавлять активность ЦОГ-2. Противо-

Таблица 1. **Функции ЦОГ-1 и ЦОГ-2** (по В.И. Мазурову, В.А. Якушевой)

Функция	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Физиологическая	Цитопротекторная Функция почек Гомеостаз (тромбоциты)	Функция почек Репродуктивные процессы Сосудистый тонус Ремоделирование кости
Патологическая	Воспаление	Воспаление, боль, температура

воспалительный эффект НПВП опосредуется двумя независимыми механизмами: низкие концентрации НПВП, взаимодействуя с комплексом арахидонат-ЦОГ, предотвращают образование стабильных простагландинов, а высокие (противовоспалительные) концентрации блокируют ассоциацию арахидоната с G-белком, который играет важную роль в регуляции процесса активации лейкоцитов, тем самым подавляется клеточная активация [12].

Жаропонижающий эффект НПВП обусловлен снижением чувствительности центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов и проявляется только при лихорадке, на нормальную температуру тела они не влияют.

НПВП обладают также антиагрегационным эффектом: при ингибировании ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез сильного эндогенного проагреганта — тромбоксана. Наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью обладает аспирин, который необратимо подавляет способность тромбоцита к агрегации в течение всего периода его жизни (7 дней). Антиагрегационный эффект других НПВП слабее и является обратимым. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

Приписываемый препаратам НПВП иммуносупрессивный эффект выражен достаточно слабо, проявляется при длительном применении и имеет вторичный характер за счет снижения проницаемости капилляров — затрудняется контакт иммунокомпетентных клеток и антител с антигеном.

НПВП различаются по степени выраженности противовоспалительного, анальгетического эффекта. Их выбор для каждого конкретного больного зависит также от индивидуальной чувствительности и переносимости.

В настоящее время класс НПВП объединяет около 20 лекарственных средств, которые по химической структуре подразделяются на производные салициловой, индолуксусной, гетероарилуксусной, пропионовой, антралиновой кислот и др.

Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов (по А.Г. Гилману с дополнениями, 2006)

I. Производные кислот

Производные салициловой кислоты (салицилаты):

- ацетилсалициловая кислота.

Производные индолуксусной и инденуксусной кислот:

- индометацин;
- сулиндак;
- этодолак.

Производные арилуксусных кислот:

- диклофенак;
- кеторолак;
- ацеклофенак;
- толметин.

Производные пропионовой кислоты:

- ибупрофен;
- напроксен;

- кетопрофен;
- флурбипрофен.

Производные антралиновой кислоты (фенаматы):

- мефенамовая кислота;
- меклофенамовая кислота;
- толфенамовая кислота.

Производные энолов (оксикамы):

- пироксикам;
- мелоксикам.

Нафтилалканоны

- набуметон.

II. НЕКИСЛОТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Производные дифенилфуранона:

- рофекоксиб (отозван с фармацевтического рынка в 2004 г.).

Производные дифенилпиразона:

- целекоксиб.

Сульфонанилиды:

- нимесулид.

Классификация НПВП по степени избирательности действия в отношении изоформ циклооксигеназы представлена в табл. 2.

Поскольку селективные ингибиторы ЦОГ-2 не лишены побочных эффектов, неселективные НПВП продолжают занимать важное место в клинической практике. Кроме того, неселективные НПВП с определенными фармакологическими и фармакокинетическими свойствами (короткий период полураспада, быстрое всасывание и элиминация, отсутствие рециркуляции) и сбалансированной активностью в отношении ингибции ЦОГ-1 и ЦОГ-2 могут превосходить селективные ингибиторы ЦОГ-2 по эффективности и быть сравнимыми по безопасности [10].

Таблица 2. Классификация НПВП по селективности в отношении блокирования циклооксигеназы

(по В.И. Мазурову, В.А. Якушевой с дополнениями)

Ингибиторы ЦОГ	Лекарственные препараты
Неселективные ингибиторы ЦОГ (стандартные, традиционные)	Большинство НПВП
Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид, этодолак
Специфические ингибиторы ЦОГ-2	Коксибы (целекоксиб*, рофекоксиб, вальдекоксиб, лумиракоксиб, эторикококсиб)
Селективные ингибиторы ЦОГ-3	Ацетаминофен, метамизол
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота

Примечание: * Целекоксиб — единственный коксиб, разрешенный к применению в Америке.

Показания к назначению НПВП:

- купирование боли различного происхождения (костномышечные, головная боль, дисменорея и др.);
- воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата и мягких тканей;
- ревматические заболевания;
- лихорадочные состояния.

При возникновении очага острой или хронической боли, обусловленной патологическим процессом или повреждением тканей, пусковым фактором боли признана избыточная продукция ПГЕ₂ в пораженных тканях. Именно ПГЕ₂ в условиях травмы и воспаления сенситизируют периферические болевые нервные окончания (рецепторы), активируют их, вызывают первичную гипералгезию с последующим распространением болевой импульсации на структуры спинного мозга, формированием центральной сенситизации, вторичной гипералгезии и ощущение сильной боли. НПВП подавляют синтез ПГЕ₂ не только в зоне повреждения и воспаления, но и в структурах ЦНС, оказывая тем самым анальгетическое действие [39]. С угнетением образования ПГЕ₂ связано также противовоспалительное и противоотечное действие НПВП [11].

В исследованиях отмечено, что, чем раньше с момента появления первых признаков боли начата терапия НПВП, тем легче ее купировать в дальнейшем. Степень защиты от боли с помощью НПВП зависит от масштабов травмы или развития патологического процесса. Моноанальгезия НПВП достаточна только при небольшом объеме повреждения (например, после удаления зуба, вскрытия абсцесса, после удаления опухоли мягких тканей и т. д.). В то же время после больших полостных операций, связанных с массивной травмой и, следовательно, мощным афферентным потоком болевой импульсации к структурам ЦНС, НПВП следует рассматривать как вспомогательный компонент защиты пациента от боли дополнительно к опиоидному анальгетику. При этом назначение НПВП позволяет снизить дозу опиоида и уменьшить частоту развития побочных эффектов. В клинических исследованиях показано, что потребность в опиоидном анальгетике на фоне терапии острой и хронической боли НПВП снижается на 30—50% [11].

При симптомокомплексе болей в нижней части спины назначение НПВП относится к первому ряду терапевтических мероприятий — к группе условно патогенетических средств лечения, поскольку они необходимы, чтобы прервать на уровне сигнала формирование простагландинового и цитокинового каскадов и не допустить развития неврогенного асептического воспаления и хронизации его. Поэтому НПВП должны включаться в программу лечения боли в нижней части спины как можно раньше — уже в 1—2-й день заболевания. При этом, по данным многочисленных контролируемых исследований, нет убедительных данных в пользу большей эффективности какого-либо отдельно взятого лекарственного средства из этой группы при болях в нижней части спины [16].

При хронической боли НПВП обеспечивают выраженный эффект у больных с опухолями и метастазами, поражающими мягкие ткани и кости, что всегда сопровождается выраженным воспалением. При сильной боли, обусловленной метастазами в позвоночнике и ребрах, и резком ограничении движения опиоидный анальгетик нередко не приносит облегчения, а дополнительное назначение или даже замена опиоида одним из НПВП устраняет боль, поскольку основной фармакологической мишенью в данном случае является медиатор боли и воспаления — ПГЕ₂.

Важнейшей областью применения НПВП является ревматология. При ревматических заболеваниях противовоспалительные и анальгетические свойства НПВП обеспечивают уменьшение выраженности боли в покое и при движении, утренней скованности и припухлости суставов, а также улучшение их функции. Применение НПВП позволяет облегчить состояние пациентов и улучшить качество их жизни. Поэтому, несмотря на несомненные достижения ревматологии, эта группа лекарственных средств остается важнейшим и незаменимым компонентом в комплексной терапии ревматических заболеваний [5]. Подтверждением тому являются данные многоцентровых исследований с применением препаратов биологических агентов. Так, по данным R.H. Straub и соавт., 92% больных ревматоидным артритом наряду с лечением адалимумабом получали НПВП, 38% из них — ингибиторы ЦОГ-2 [37]. Более 70% больных псориазическим артритом, получавших инфликсимаб в исследовании IMPACT, назначали НПВП [18]. В 30-недельном рандомизированном исследовании клинической и рентгенологической эффективности инфликсимаба в комбинации с метотрексатом при анкилозирующем спондилите (АС) 89% больных получали НПВП [31].

При ревматоидном артрите НПВП относятся к средствам симптоматической терапии, позволяющим уменьшить боль и воспаление в суставах. В исследовании T. Wienecke и соавт. показано, что у пациентов с ревматоидным артритом НПВП более эффективны, чем парацетамол. НПВП не влияют на прогрессирование повреждений суставов [41]. По данным H.E. Paulus и соавт., частота развития ремиссии на фоне монотерапии НПВП составляет 2,3% [33].

У большинства больных АС основную роль в лечении продолжают играть НПВП, причем, большую, чем при ревматоидном артрите или остеоартрозе, где эти препараты рассматриваются исключительно как симптоматические. Примечательно, что в ходе проведения клинических плацебо-контролируемых исследований 25% пациентов принимали плацебо в течение одного года без субъективно или объективно регистрируемого ухудшения [23]. Это наблюдение подтверждает известную волнообразность течения АС и является аргументом в пользу применения НПВП по мере необходимости, а не непрерывно. Вместе с тем, в проспективном исследовании A. Wanders и соавт.

показано, что непрерывный прием НПВП замедляет рентгенологическое прогрессирование изменений позвоночника при АС [39]. Наиболее оптимальным вариантом лечения больных АС НПВП, по-видимому, является следующий: снижение дозы препарата до минимально эффективной в случае улучшения и повышения до максимальной при возникновении обострения.

К препаратам с доказанной эффективностью при обострении АС относятся индометацин, диклофенак [2]. По данным контролируемых двойных слепых исследований, диклофенак натрия сравним с индометацином по эффективности (или превосходит его), а по переносимости оценивается выше.

J.M. Bjordal и соавт. в мета-анализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (23 исследования, включавшие 10 845 больных, средний возраст 62,5 года, из которых 7807 получали адекватные дозы НПВП и 3038 — плацебо) показали, что при остеоартрозе коленных суставов пероральный прием НПВП может кратковременно уменьшить боль немного лучше, чем плацебо. При этом не выявлено преимуществ длительного применения НПВП из-за серьезных неблагоприятных эффектов.

Таким образом, при остеоартрозе преимущество пероральных НПВП по сравнению с плацебо для кратковременного уменьшения боли является небольшим и, вероятно, клинически незначимым. Данных о долговременной эффективности применения пероральных НПВП все еще недостаточно, в связи с чем можно рекомендовать ограничение продолжительности их применения.

При выборе НПВП для комплексного лечения остеоартроза, кроме анальгетических свойств, необходимо учитывать их влияние на хрящ [32]. В клинических исследованиях установлено, что неселективные НПВП усугубляют тяжесть остеоартроза при длительном применении. Показано, что наиболее неблагоприятное влияние на хрящ при остеоартрозе, по данным рентгенологического исследования, оказывают производные индол/инденуксусной кислоты (индометацин), хотя и производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен и др.) на 30% ускоряют рентгенологическое прогрессирование остеоартроза [15]. Установлено, что неселективные НПВП снижают синтез гликозаминогликанов, необходимых для регенерации хряща.

Следует отметить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб) не влияют на синтез гликозаминогликанов, но способны положительно влиять на ремоделирование костной ткани, так как активация остеокластов происходит при активном участии ЦОГ-2 [15]. В эксперименте показано, что нимесулид снижает синтез урокиназы, ИЛ-6, матричной металлопротеиназы, а также ингибирует активность каспазы-3, предотвращая этим апоптоз хондроцитов. Этот препарат ингибировал в синовиальной жидкости больных остеоартрозом активность коллагеназы — одного из основных ферментов, вызывающих деградацию хряща [19]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что мелоксикам предуп-

реждает апоптоз хондроцитов, нормализует синтез протеогликана, коллагена II типа, ингибирует металлопротеиназы, фактор транскрипции NF-κB [14]. В исследовании *in vitro* на хряще больных остеоартрозом показано, что под влиянием целекоксиба наблюдалось увеличение количества молекул протеогликана, вновь синтезированных молекул гиалуроновой кислоты, торможение разрушения молекул, участвующих в синтезе гиалуроновой кислоты [25].

Показано позитивное влияние на функцию хондроцитов ацеклофенака. Выявлено, что он подавляет синтез ИЛ-1β, предупреждая высвобождение протеолитических ферментов, вызывающих хондропатию. При гонартрозе лечение ацеклофенаком вызывало снижение уровня ПГЕ₂ в синовиальной жидкости [30]. В хряще больных остеоартрозом ацеклофенак, кроме ингибирования активности ИЛ-1β, вызывал стимуляцию синтеза гликозаминогликанов, подавлял индукцию металлопротеиназ [21, 29].

В клинических исследованиях у пациентов с гонартрозом проведено сравнение эффективности ацеклофенака с действием диклофенака, напроксена, пироксикама [28, 34, 40]. Отмечено сопоставимое снижение выраженности боли в покое и движении, уменьшение синовита, улучшение подвижности суставов.

Наиболее характерный и частый побочный эффект НПВП — поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Симптоматические побочные эффекты развиваются примерно у половины пациентов и нередко являются основанием для прерывания лечения. Следует особо подчеркнуть отсутствие четкой связи между субъективными (симптоматическими) побочными эффектами, эндоскопически выявляемыми язвами и тяжелыми осложнениями. Более того, у больных без симптоматических побочных эффектов язвенное поражение желудка при эндоскопии обнаруживается с такой же частотой, что и у пациентов с этими эффектами [9]. Поэтому при выборе НПВП врач должен обращать внимание преимущественно на факторы риска тяжелых осложнений, нежели на субъективные жалобы пациентов.

К факторам риска НПВП-индуцированных поражений ЖКТ относятся:

- пожилой возраст (особенно старше 65 лет);
- потребность в длительном приеме максимальных рекомендованных доз стандартных НПВП;
- использование нескольких НПВП одновременно, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты;
- связанное с приемом НПВП поражение ЖКТ или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в анамнезе;
- одновременный прием глюкокортикоидов, прямых антикоагулянтов, клопидогреля.

При наличии факторов риска предлагаются различные подходы для определения тактики ведения больных [8]. Среди них:

1. Смена противовоспалительного препарата — переход на селективные ингибиторы ЦОГ-2, пос-

кольку в исследованиях отмечено, что при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 частота язвенных осложнений в 8 раз меньше, чем при лечении неселективными НПВП [38]. При этом терапия ингибиторами ЦОГ-2 не исключает полностью возможности появления побочных эффектов со стороны ЖКТ.

2. При назначении НПВП с целью предупреждения гастроинтестинальных побочных эффектов параллельно назначают гастропротективные средства:

а) ингибиторы протонной помпы (ИПП). Доказано снижение частоты ulcerогенного действия и других серьезных нежелательных гастроинтестинальных эффектов при комбинированной терапии с использованием ИПП (омепразол по 20 мг однократно в сутки, эзомепразол в дозе 20—40 мг в сутки);

б) лечение синтетическим аналогом простагландина E1 — мизопростолом (по 200 мкг 2—4 раза в сутки). Показано, что мизопростол обладает цитопротективными свойствами в отношении гастродуоденальной слизистой оболочки и в комбинации с неселективным НПВП уменьшает частоту образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки, а также риск возникновения язвенных осложнений по крайней мере в 2 раза [8]. Вместе с тем, прием мизопростала может сопровождаться побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, такими как диарея (у 11—40% больных), метеоризм, тошнота, рвота, что ограничивает прием этого лекарственного средства.

Вторым основным побочным эффектом НПВП является их влияние на функцию почек и уровень системного артериального давления (АД). Ингибируя системный и локальный ответ (внутрипочечный синтез простагландинов, обладающих вазодилатирующей активностью в отношении сосудов почек (ПГЕ₂ и простаглицлин) и оказывающих прямое натрийуретическое действие (ПГЕ₂), НПВП могут вызывать повышение АД не только у лиц с его нормальным уровнем, но и у пациентов с артериальной гипертензией [10], резистентность артериальной гипертензии к проводимой терапии. Кроме того, отрицательное действие неселективных НПВП на почки проявляется повреждением интерстиция, снижением клубочковой фильтрации. Пероральный прием НПВП у пациентов, имеющих факторы риска поражения почек (пожилой возраст, сахарный диабет, сердечная недостаточность, дегидратация, инфекции), может привести к задержке жидкости, электролитному дисбалансу, развитию нефротического синдрома и почечной недостаточности [6]. Важно своевременно выявить роль НПВП как одну из причин этих осложнений. После прекращения приема НПВП функция почек восстанавливается.

Применение всех НПВП может быть связано с повышенным риском сердечно-сосудистых тромботических событий, в частности, инфаркта миокарда и инсульта, которые могут быть фатальными. Этот риск может возрастать с увеличением продолжительности лечения НПВП. При этом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

ми или факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний риск может увеличиваться [4]. Так, в когортном исследовании F. Andersohn, использование ингибитора ЦОГ-2 второго поколения — эторикоксиба ассоциировалось с увеличением риска острого инфаркта миокарда (ОИМ) в сравнении с группой больных, не принимавших НПВП в течение предшествовавшего года. Повышенный риск наблюдался также при использовании других ингибиторов ЦОГ-2 — рофекоксиба и целекоксиба. Причем, риск ОИМ возрастал при приеме более высоких суточных доз селективных ЦОГ-2, чем объясняется рекомендация использовать ингибиторы ЦОГ-2 в минимальной терапевтической дозе. Диклофенак, сходный с целекоксибом в отношении селективности к ЦОГ-2, также сопровождался повышенным риском ОИМ, тогда как при применении неселективных НПВП (напроксена и ибупрофена) увеличения риска не наблюдалось. Можно предположить, что у более «старых» НПВП действие на сердечно-сосудистый риск зависит от относительной степени селективности к ЦОГ-2 [36]. Для подтверждения этого требуются дальнейшие исследования.

Недавно опубликованы данные SUCCESS-I — многоцентрового сравнительного 12-недельного исследования эффективности и безопасности в отношении ЖКТ целекоксиба, напроксена и диклофенака, включавшего 13 274 больных с остеоартритом [17]. Целекоксиб назначался в двух дозах — 200 (по 100 мг дважды в сутки) и 400 мг/сут (по 200 мг дважды в сутки), диклофенак по 50 мг дважды в сутки или напроксен по 500 мг дважды в сутки. В исследовании показано, что целекоксиб у больных с остеоартритом столь же эффективен, как напроксен и диклофенак, но со значительно меньшим риском серьезных гастроинтестинальных осложнений.

В настоящее время проводится исследование PRECISION (Проспективная рандомизированная оценка интегральной безопасности целекоксиба в сравнении с ибупрофеном или напроксеном), которое предполагает включение примерно 20 000 больных с сочетанием артрита и сердечно-сосудистого заболевания (в частности, инфаркта миокарда, инсульта), заболевания периферических сосудов или сахарного диабета. Пациенты для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний будут получать аспирин, а для предупреждения гастроинтестинальных побочных эффектов — ингибитор протонной помпы (омепразол) [38].

В основе повышения кардиоваскулярного риска при применении ингибиторов ЦОГ-2 может лежать отсутствие антиагрегантного эффекта, свойственного традиционным НПВП [42]. Селективное угнетение синтеза простаглицлина, вызываемое ингибиторами ЦОГ-2, приводит к уменьшению его защитного эффекта в отношении предотвращения тромбоза и реализации в полной мере прокоагулянтного эффекта тромбоксана тромбоцитов, приводя к развитию у чувствительных пациентов

тромбоза. Одновременное ингибирование двух изоферментов ЦОГ, развивающееся при применении традиционных НПВП, напротив, способствует поддержанию баланса гемостаза [13].

Риск декомпенсации кровообращения у пожилых пациентов со «скрытой» застойной сердечной недостаточностью на фоне недавнего приема НПВП примерно такой же, как для тяжелых желудочно-кишечных осложнений. НПВП могут снижать эффективность гипотензивных средств, диуретиков, сердечных гликозидов, повышать риск развития кровотечений на фоне приема антикоагулянтов.

Таким образом, данные клинических исследований по применению НПВП свидетельствуют, что кардиоваскулярный риск увеличивается у пациентов с наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний. Потенциально опасными могут считаться только сверхвысокие дозы селективных ингибиторов ЦОГ-2 при длительном непрерывном приеме в группах риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Изучение роли ЦОГ-2 и эффектов ее избирательных ингибиторов выявило некоторые новые потенциальные области применения этих средств (профилактика рецидивов опухолей, предупреждение болезни Альцгеймера), что побудило к проведению соответствующих крупных рандомизированных испытаний.

В исследовании ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial) с участием 2400 пациентов предполагалось изучить влияние длительного (до трех лет) применения напроксена и целекоксиба на риск развития болезни Альцгеймера у людей в возрасте 70 лет и старше с повышенным риском заболевания вследствие наличия его случаев в семье. Однако исследование было досрочно прекращено из-за увеличения сердечно-сосудистого и цереброваскулярного риска у принимавших напроксен в сравнении с группой плацебо. Значимого увеличения риска в группе целекоксиба не отмечено. В заявлении Национального института здоровья (США) подчеркивается, что ранее длительных испытаний НПВП не проводилось.

В исследовании APC (предупреждение аденомы целекоксибом), включавшем примерно 2000 больных, изучалась эффективность двух доз целекоксиба (400 или 200 мг дважды в сутки) и плацебо в отношении возникновения новых аденоматозных полипов в толстой и прямой кишке. Средняя продолжительность лечения составила 33 месяца. У пациентов, получавших более высокую дозу целекоксиба, риск сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, острый инфаркт миокарда и инсульт) оказался в 3,4 раза выше, чем у принимавших плацебо, а у больных, получавших меньшую дозу, — в 2,5 раза [4]. В связи с этим исследование было прекращено. Следует отметить, что дозы целекоксиба в данном исследовании (800 и 400 мг/сут) существенно превышали рекомендуемые при заболеваниях суставов (100—200 мг/сут при остеоартрите и 200—400 мг/сут при ревматоидном артрите).

В исследовании APPROVe (the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), включавшем 2586 больных, у которых в анамнезе были аденомы толстой или прямой кишки, изучалась эффективность рофекоксиба в отношении предупреждения рецидивирования колоректальных полипов [27]. Исследование также было досрочно прекращено из-за повышенного риска тромбообразования в группе больных, рандомизированных на прием рофекоксиба.

Итак, несмотря на то, что для НПВП продемонстрирован высокий антиканцерогенный эффект при колоректальных опухолях, применение неселективных НПВП ограничено развитием гастроинтестинальных осложнений, а использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) — повышенным риском кардиоваскулярных осложнений [1].

Вместе с тем следует отметить, что воспалительный процесс в суставах приводит к увеличению атеросклеротического поражения сосудов. Так, риск ОИМ в 2 раза выше у больных ревматоидным артритом, чем в общей популяции. Кроме того, установлено, что повышение концентрации С-реактивного белка увеличивает риск атеросклероза на столько же, что и повышение концентрации холестерина, что позволило рекомендовать определение С-реактивного белка для прогнозирования риска кардиоваскулярных осложнений.

Данные клинических исследований подтвердили, что подавление синтеза ЦОГ-2 с помощью целекоксиба сопровождается улучшением эндотелиальной функции, включая снижение концентрации С-реактивного белка, а также уменьшение уровня окисленных липопротеидов низкой плотности [15].

При назначении НПВП для длительного применения рекомендуется динамическое наблюдение с целью раннего выявления побочных эффектов.

Экспертами FDA рекомендовано добавить к противопоказаниям к применению НПВП недавнее аорто-коронарное шунтирование [24].

К категории высокого риска при назначении НПВП относятся:

1. Пациенты с заболеваниями сердца, включая лиц, у которых в анамнезе имеются указания на боль в груди или перенесенный инфаркт миокарда.
2. Пациенты после инсульта или с эпизодами транзиторных ишемических атак (преходящее нарушение мозгового кровообращения).
3. Пациенты с анамнезом язвы желудка или двенадцатиперстной кишки.

Перед назначением НПВП пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо:

- детально информировать пациентов о риске кардиоваскулярных осложнений НПВП;
- назначать НПВП с особой осторожностью (или избегать их назначения) пациентам, имеющим риск кардиоваскулярных осложнений;
- проводить тщательное мониторингирование кардиоваскулярных осложнений (особенно уровня АД) в течение всего времени приема НПВП;
- использовать минимально эффективные дозы в максимально короткий период времени;

- больным с сердечно-сосудистой патологией, которым показано применение малых доз ацетилсалициловой кислоты (или клопидогреля), не должны прерывать их прием (хотя эффективность этой терапии для предотвращения кардиоваскулярных осложнений у пациентов, принимающих НПВП, не доказана).

Строгое соблюдение этих рекомендаций, несомненно, будет способствовать повышению эффективности и снижению токсичности лечения НПВП.

Таким образом, правилом должно стать применение НПВП только по прямым показаниям. Перед началом терапии НПВП пациент должен быть проинформирован о возможности развития побочных эффектов. Назначение НПВП должно быть по возможности в минимальной эффективной дозе и на короткий срок. Назначение НПВП для длительного лечения должно проводиться с учетом индивидуальной оценки баланса «польза/риск» (уровень доказательств А). При этом обязателен динамический контроль за состоянием пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова Е.А., Никитина Н.В. Химиопрофилактика колоректального рака: молекулярные механизмы антиканцерогенного действия аминсалицилатов и нестероидных противовоспалительных препаратов // Фарматека.— 2006.— № 14 (109).
2. Бочкова А.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты при анкилозирующем спондилите // Consilium Medicum.— 2005.— № 7 (26).— С. 109—112.
3. Галушко Е.А., Эргес Ш.Ф. Изучение применения Вольгарена в современной ревматологической практике // Рус. мед. журн.— 2006.— № 4.— С. 282—285.
4. Грацианский Н.А. Падение рофекоксиба. Последует ли за ним падение всего класса ингибиторов циклооксигеназы-2? // Консилиум.— 2004.— Т. 6, № 12.— С. 918—925.
5. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова.— М.: Гэотар-Медиа.— 2006.— 288 с.
6. Лесняк О.М., Максимов Д.М., Попов А.А., Солодовников А.Г. Медикаментозное лечение остеоартроза (остеоартрита) коленных и тазобедренных суставов // Consilium-medicum.— 2005.— № 8.— С. 627—633.
7. Мазуров В.И., Якушева В.А. Диклофенак натрия в терапевтической практике // Рус. мед. журн.— 2004.— Т. 12, № 12.— С. 712—714.
8. Минушкин О.Н., Масловский А.В., Леонов В.М. Профилактика НПВС-гастропатий у больных с факторами риска желудочно-кишечных повреждений // Лечащий врач.— 2006.— № 2.
9. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2 — вопросов больше, чем ответов // Рус. мед. журн.— 2005.— № 13 (7).— С. 383—391.
10. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения // Рус. мед. журн.— 2001.— № 9.— С. 7—8.
11. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р. Проблема выбора нестероидного противовоспалительного препарата при хроническом болевом синдроме у онкологических больных // Вестн. интенс. терап.— 2003.— № 1.— С. 46—48.
12. Страчунская Е.Я., Юрьева Ю.В. Клиническое обоснование применения кетопрофена в неврологии для купирования болевого синдрома // Фарматека.— 2003.— № 12.— С. 47—51.
13. Ушкалова Е.А. Кардиотоксичность — групповое свойство коксибов? // Фарматека.— 2005.— Т. 7.— С. 71—78.
14. Чичасова Н.В. Локальное применение анальгетических средств при заболеваниях суставов и позвоночника // Consilium Medicum.— 2001.— 3(5).— С. 215—217.
15. Чичасова Н.В. Основные вопросы применения НПВП, волнующие практических врачей // Рус. мед. журн.— 2006.— № 2.— С. 215—217.

16. Эргес Ш. Принципы диагностики и лечения болей в нижней части спины // Науч.-практ. ревматол.— 2006.— № 2.— С. 37—44.
17. Andersohn F., Suissa S., Garbe E. Use of First- and Second-Generation Cyclooxygenase-2-Selective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Risk of Acute Myocardial Infarction // Circulation.— 2006.— 113.— P. 1950—1957.
18. Antoni C.E., Kavanaugh A., Kirkhan B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational PsA controlled trial (IMPACT) // Arth. Rheum.— 2005.— Vol. 52.— P. 1227—1236.
19. Bennet A. Clinical importance of the multifactorial actions of nimesulide // Drugs of today.— 2001.— 37 (Suppl. B).— P. 9—11.
20. Bjordal Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee OA // Ann. Rheum. Dis.— 2003.— 62.— P. 1145—1155.
21. Blot L., Marcelis A., Devogeler J.P. et al. Effects of aceclofenac, diclofenac and meloxicam on the metabolism of hyaluronan and proteoglycans in arthritic human articular cartilage // Br J Pharmac.— 2000.— 131.— P. 1413—1421.
22. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med.— 2000.— 343.— P. 1520—1528.
23. Dougados M. Conventional treatment for ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis.— 2002.— Vol. 61.— P. 40—50.
24. FDA Public Health Advisory. FDA Announces Important Changes and Additional Warnings for COX-2 Selective and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Date created: April 7, 2005. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>
25. Hajjal H.E.L., Marcelis A., Devogeleer J.P. et al. Celecoxib has a positive effect on the overall metabolism of hyaluronan and proteoglycans in human osteoarthritic cartilage // J. Rheum.— 2003.— 30.— P. 2444—2451.
26. Important drug safety information — Celebrex [Dear Healthcare Professional Letter]. Mississauga (ON): Pharmacia Canada Inc; 2002 May 13. Available: www.hc-sc.gc.ca/hpb/dggs/therapeut/zfiles/english/advisory/industry/celebrex_e.html (accessed 2002 May 30).
27. Juni P., Nartey L., Reichenbach S. et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis // Lancet.— 2004.— 364.— P. 2021—2029.
28. Kormasoff D., Frerick H. et al. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis // Clin Rheum.— 1997.— 16.— P. 32—38.
29. Maneiro E. Aceclofenac increases the synthesis of IL-1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes // J. Rheum.— 2001.— 28.— P. 2692—2699.

30. Martel-Pelletier J., Cloutier J.M., Pelletier J.K. Effects of aceclofenac and diclofenac on synovial inflammatory factors in human osteoarthritis // *Clin. Drug. Invest.*— 1997.— 14.— P. 226—232.
31. Marzo-Ortega H., Mc Gonagle D., Jarrett S. et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis a clinical and imaging study // *Ann. Rheum. Dis.*— 2005.— Vol. 64.— P. 1568—1575.
32. Mikherjee P., Rachita C., Aisen P.S. et al. NSAID protect against chondrocyte apoptotic death // *Clin. Exp. Rheum.*— 2001.— Vol. 19 (Suppl. 22).— P. 7—11.
33. Paulus H.E., Di Primeo D., Sharp J.R. et al. Patient retention and hand-wrist radiograph progression of rheumatoid arthritis during a 3-year prospective study that prohibited DMARD // *J. Rheumatol.*— 2004.— Vol. 31.
34. Pesez Busquier M., Calero M. et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis // *Clin. Rheum.*— 1997.— 16.— P. 154—159.
35. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: A Randomized Controlled Trial // *JAMA.*— 2000.— 284.— P. 1247—1255.
36. Singh G., Fort J.G., Goldstein J.L. et al. SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study // *Am. J. Med.*— 2006.— 119.— P. 255—266.
37. Straub R.H., Sarzi-Puttini P., Altzeni F. et al. Anti-TNF-antibody treatment does not change serum levels of cortisol binding globulin in patients with rheumatoid arthritis but it increases androstenedione relative to cortisol // *Ann. Rheum. Dis.*— 2005.— Vol. 64.— P. 1353—1356.
38. Tannenbaum H., Bombardier C., Davis P., Russel A. For the Third Canadian Consensus Conference Group // *J. Rheumatology.*— 2005.— 33.— P. 140—157.
39. Wanders A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // *Arthr. & Rheum.*— 2005.— Vol. 52 (6).— P. 1756—1765.
40. Ward D.E., Veys E.M. et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis // *Clin. Rheum.*— 1995.— 14.— P. 656—662.
41. Wienecke T., Gotzche P.C. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis // *Cochrane Library.*— 2004.— Vol. 2.
42. Wright J.M. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs // *Can. Med. Ass. J.*— 2002.— 167.— P. 1131—1137.

ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ У ТЕРАПІЇ

О.Я. Бабак, І.І. Князькова, І.А. Нестерцова

Висвітлюється проблема клінічного застосування нестероїдних протизапальних засобів, наводяться клінічна фармакологія, результати багаточентрових клінічних досліджень нестероїдних протизапальних засобів і дані щодо безпечності їх клінічного застосування.

THE USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THERAPY

O.J. Babak, I.I. Knyazkova, I.A. Nestertsova

The article reviews the issues of clinical use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Their clinical pharmacology, results of NSAIDs multicenter clinical trials and data on their safety have been presented.