

Н.М. Шуба, д.м.н., профессор, Т.Д. Воронова, к.м.н., Ю.О. Кокунов, Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

НПВП-риски и выбор безопасной терапии

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – лекарственные средства одной из самых успешных групп, которые наиболее широко применяются, что отражает их эффективность и клиническую значимость. В связи с универсальностью и распространенностью воспалительного процесса НПВП сегодня являются самым назначаемым классом препаратов, в том числе и в Украине (по третьему уровню АТС-классификации по итогам 9 месяцев 2017 года, согласно данным проекта «Rx test – Мониторинг назначений лекарственных средств»). Эта группа имеет одновременно противовоспалительные, анальгезирующие и жаропонижающие свойства.

Применение НПВП играет фундаментальную роль в контроле воспаления и купировании болевого синдрома. Эти препараты тормозят синтез простагландинов (PG) через ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 – ферментов, ответственных за синтез PG.

Воспалительный процесс активируется различными антигенными стимулами: вирусами, бактериями, паразитами, эндотоксинами, аутоантигенами и т. д. (рис. 1).

В результате взаимодействия вышеописанных агентов с макрофагами происходит повышение синтеза провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкины (IL) 1, 6 и др.) и тромбоцитарного фактора (ТАФ), которые в мембранных фосфолипидах (остеобластов эндотелиальных клеток, хондроцитов, синовиоцитов, почечных мезангиальных клеток и др.) приводят к активации фосфолипазы А2, что сопровождается выбросом лизосомальных ферментов, ТАФ, метаболитов арахидоновой кислоты (тромбоксанов, лейкотриенов, лизофосфатидов, супероксидных радикалов кислорода), что и определяет выраженность воспалительного процесса [1].

Картина физиологического и воспалительного процессов представлена на рисунке 2.

Гипотезы Вейна относительно различной роли ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в физиологических и патологических процессах привели к созданию новых противовоспалительных средств и способствовали проведению полной переоценки уже существующих НПВП. По фармакодинамике НПВП отличаются своей способностью в различной степени ингибировать ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 является конститутивной и активно участвует в физиологических механизмах регуляции гомеостаза (выработка защитных факторов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – простагландинов, процессы свертывания крови, регуляция почечного кровообращения). ЦОГ-2 является индуцибельной (неактивной в нормальных условиях), проявляющей свои эффекты преимущественно при возникновении воспалительного процесса. Поэтому логично, что поиск новых – более безопасных НПВП – шел в направлении селективности к ЦОГ-2. Они проявляли как умеренную (4 – мелоксикам, 7 – целекоксиб), так и высокую (36 – рофекоксиб) селективность к ЦОГ-2 [2] и, по данным ряда клинических исследований, имели более высокую гастроинтестинальную безопасность.

Это актуально, поскольку осложнения со стороны ЖКТ – одни из наиболее частых, ассоциированных с применением НПВП. Так, по данным Канадского реестра мониторинга побочных эффектов (2015), средняя

частота развития побочных реакций со стороны ЖКТ на фоне использования НПВП составляет 8,5% [3].

В последнее время применение коксибов вызвало беспокойство у врачей в связи с тем, что оно ассоциировалось с фатальными сердечно-сосудистыми событиями. Так, в 2004 г. рофекоксиб был отозван из-за возрастания рисков развития фатальных сердечно-сосудистых событий, причем даже при использовании в стандартных дозах. По данным исследования APPROVe, риск развития таковых при применении рофекоксиба оказался на 92% выше по сравнению с приемом плацебо (рис. 3) [4].

Согласно данным уже упоминавшегося Канадского реестра мониторинга побочных эффектов, частота эмболий при применении НПВП недооценена. На их долю приходится 30% всех побочных реакций [3]. Таким образом, сердечно-сосудистые побочные эффекты отмечают более чем в 3 раза чаще, чем гастроинтестинальные.

Хотя абсолютный риск развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании НПВП относительно невысок, их широкое применение позволяет НПВП оказывать значительное влияние на частоту развития сердечно-сосудистой патологии во всем мире [5].

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности, и Украина в этом не исключение. По данным Всемирной организации здравоохранения по итогам 2015 года, в нашей стране 70% летальных исходов обусловлено сердечно-сосудистыми заболеваниями, причем 95% смертности вызваны инфарктом и инсультом.

В своем обзоре от 2005 г. Европейский комитет по лекарственным средствам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMEA) пришел к выводу, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 как

целого класса препаратов сопряжено с повышенным риском развития тромботических сердечно-сосудистых событий (таких как инфаркт и инсульт). Поэтому эксперты ЕМЕА не рекомендуют назначать ингибиторы ЦОГ-2 пациентам с ишемической болезнью сердца, перенесшим инсульт, или тем, у кого диагностировано заболевание периферических артерий.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 совсем не так безопасны в отношении ЖКТ, как ожидалось. Согласно данным крупного метаанализа 2013 года, в котором оценивали риск развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ при применении диклофенака, ибупрофена и напроксена, коксибов, последние показали неудовлетворительные результаты в плане риска развития побочных реакций со стороны ЖКТ – там, где, по идее, должны были бы демонстрировать очевидное преимущество в сравнении с неселективными НПВП [6]. В соответствии с результатами указанного метаанализа, коксибы не отличались от диклофенака по частоте поражения ЖКТ. А по сравнению с плацебо оба препарата чаще вызывали гастроинтестинальные осложнения – относительный риск (ОР) 1,81; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17–2,81.

В США ситуация с эторикоксибом закончилась отказом в регистрации препарата FDA (Food and Drug Administration) с формулировкой, что он не является более эффективным и более безопасным в сравнении с диклофенаком [7].

Касательно сердечно-сосудистых осложнений применения селективных НПВП существует несколько теорий, которые их объясняют. Первая – теория Фиджеральда. В норме синтез тромбоксана (протромботического агента) и простагландина (антитромботического агента) находится в физиологическом равновесии. Синтез тромбоксана осуществляется тромбоцитами, которые содержат только ЦОГ-1. Синтез же простагландина

происходит в эндотелии. При применении ЦОГ-2-селективных НПВП синтез простагландина снижается, а тромбоксана – нет (поскольку ЦОГ-1 тромбоцитов остается интактной пропорционально степени селективности препарата). В результате этого динамическое равновесие нарушается в сторону преобладания свертывающей системы крови [8, 9]. Следующая теория, объясняющая риск развития эмболических осложнений при применении НПВП, посвящена нестабильности атеросклеротической бляшки. Некоторые НПВП, в частности эторикоксиб и рофекоксиб, способны вызывать окисление липидов [10], что может приводить к дестабилизации атеросклеротической бляшки. Это проявляется омылением холестерина, ее наполняющего, увеличением размеров вплоть до разрыва крышки, с последующим тромбозом самой бляшки и вторичной эмболией. Также показано, что данный эффект (снижение синтеза простагландина) может иметь дозозависимый характер. Так, в исследовании APC при использовании целекоксиба 200 мг 2 р/сут частота сердечно-сосудистых событий была ниже после 12 мес терапии в сравнении с целекоксибом 400 мг 2 р/сут. Причем на фоне применения ацетилсалициловой кислоты риски не только не были ниже, а даже повышались с 2,4 до 3,8 раза [11].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что общепринятое разграничение ЦОГ-2 как патологической и ЦОГ-1 как физиологической весьма условно.

Так, ЦОГ-2, которую много лет традиционно считали ответственной исключительно за развитие патологического процесса, выполняет и ряд физиологических функций. В частности, ЦОГ-2 задействована в регуляции тонуса сосудов (вазодилатации), заживлении дефектов слизистой оболочки желудка и кишечника, регуляции процесса овуляции, функции поджелудочной железы, ремоделировании и регенерации костной ткани [12–14]. При этом не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1 является источником медиаторов воспаления при ревматоидном артрите, остеоартрите, бурсите [13, 14].

Примечательно, что ЦОГ-1 может самостоятельно способствовать развитию воспалительного процесса не меньшей интенсивности, чем обе ЦОГ одновременно. Так, в экспериментах на животных показано, что даже при удалении гена, кодирующего ЦОГ-2, выраженность воспалительного процесса не уменьшалась [15].

Можно с уверенностью утверждать, что функционирование всех типов ЦОГ взаимосвязано и находится в динамическом равновесии. При этом действие НПВП следует рассматривать комплексно, учитывая ЦОГ-1, ЦОГ-2, а также не ЦОГ-зависимые эффекты. В этом контексте внимание привлекают такие НПВП, как диклофенак и нимесулид, которые сбалансированно блокируют и ЦОГ-1, и ЦОГ-2. Вместе с тем нимесулид обладает целым рядом дополнительных эффектов, имеющих важное значение в лечении.

Продолжение на стр. 8.

Таблица. Гепатотоксичность НПВП по результатам крупного ретроспективного исследования SALT (Study of Acute Liver Transplant)		
НПВП	Количество суточных доз	Относительный риск на млн пациенто-лет (95% ДИ)
Целекоксиб	357 873 149	3,48 (0,10; 19,37)
Диклофенак	1 514 709 881	4,46 (1,45; 10,41)
Кетопрофен	899 161 612	4,67 (0,96; 13,64)
Напроксен	647 295 878	5,35 (0,64; 19,35)
Нимесулид	1 356 255 833	5,64 (2,43; 11,11)
Ибупрофен	1 219 162 429	5,77 (2,77; 10,61)
Индометацин	80 584 130	13,10 (0,39; 72,98)
Нифлуминовая кислота	62 794 037	14,44 (0,43; 80,41)
Этодолак	70 791 098	22,46 (0,67; 125,10)
Кеторолак	38 652 374	58,31 (7,00; 210,8)
Итого	8 461 912 281	4,37 (3,02; 6,10)

Н.М. Шуба, д.м.н., профессор, Т.Д. Воронова, к.м.н., Ю.О. Кокунов,
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

НПВП-риски и выбор безопасной терапии

Продолжение. Начало на стр. 3.

Диклофенак

Диклофенак является золотым стандартом в оценке эффективности НПВП. Механизм действия, эффективность и профиль безопасности диклофенака хорошо изучены. Высокая эффективность данного препарата не вызывает сомнений, однако сегодня внимание исследователей и интерес практикующих врачей сфокусированы на вопросе: «Эффективнее и безопаснее ли диклофенак, чем селективные НПВП?».

Диклофенак максимально эффективно подавляет синтез провоспалительного PG E2 [16]. Так, согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования, применение диклофенака позволяет снизить уровень PG E2 на 93%, что значительно (почти на 20%) эффективнее аналогичных показателей как ЦОГ-2-селективных рофекоксиба, мелоксикама, так и неселективных ибупрофена и напроксена [17].

Кроме того, диклофенак эффективнее мелоксикама клинически. Согласно результатам исследования MELISSA, в котором приняли участие более 9 тыс. человек с остеоартритом, пациенты, применявшие мелоксикам, на 38% чаще отказывались от лечения из-за его неэффективности (80 из 4635; $p < 0,01$) по сравнению с когортой, получавшей диклофенак (48 из 4688) [18].

В другом крупном исследовании показано, что диклофенак характеризуется одним из самых низких рисков развития кровотечений из верхнего отдела пищеварительной системы.

Так, метаанализ данных 280 рандомизированных клинических



Рис. 1. Активация воспалительного процесса различными антигенными стимулами (Laufer S., Gay S., Brune K., 2003)

исследований (РКИ), где различные НПВП сравнивали с плацебо ($n=124513$), и 474 РКИ, в которых НПВП сопоставляли с другими препаратами этой группы

($n=229296$) [6], показал, что при использовании ингибиторов в сравнении с плацебо ОР побочных реакций со стороны ЖКТ составил для этих препаратов 1,81 (95% ДИ 1,17-2,81; $p=0,0070$), что сопоставимо с таковым диклофенака – 1,89 (95% ДИ 1,16-3,09; $p=0,0106$). Для сравнения: ОР развития осложнений со стороны ЖКТ при применении ибупрофена составил 3,97 (95% ДИ 2,22-7,10; $p < 0,0001$), а для напроксена – 4,22 (95% ДИ 2,71-6,56; $p < 0,0001$).

Пути профилактики осложнений

К сожалению, даже выбрав наиболее безопасный НПВП из существующих, мы не застрахованы от развития класс-специфических побочных реакций, поэтому важным является внедрение эффективных методов профилактики.

Применение ацетилсалициловой кислоты сегодня рассматривается как один из методов снижения риска развития кардиоваскулярных тромботических событий при назначении НПВП.

Однако, согласно результатам исследований, применение ацетилсалициловой кислоты с ЦОГ-2-селективными НПВП не дает ожидаемого защитного эффекта, при этом достоверно даже повышает риск развития кардиоваскулярных событий с 2,4 до 3,8 [11].

Одновременное применение диклофенака и ацетилсалициловой кислоты в кардиопротективной дозе сопровождалось самым низким ОР кровотечений из верхнего отдела пищеварительной системы среди пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту, в сравнении с пятью другими используемыми НПВП – 5,7 [19]. Также стоит отметить, что сочетание НПВП и ингибиторов протонной помпы благоприятно влияет на профиль гастроинтестинальной безопасности. В частности, сочетание диклофенака и ингибиторов протонной помпы сопровождается наименьшим ОР со стороны ЖКТ – 0,3 [19].

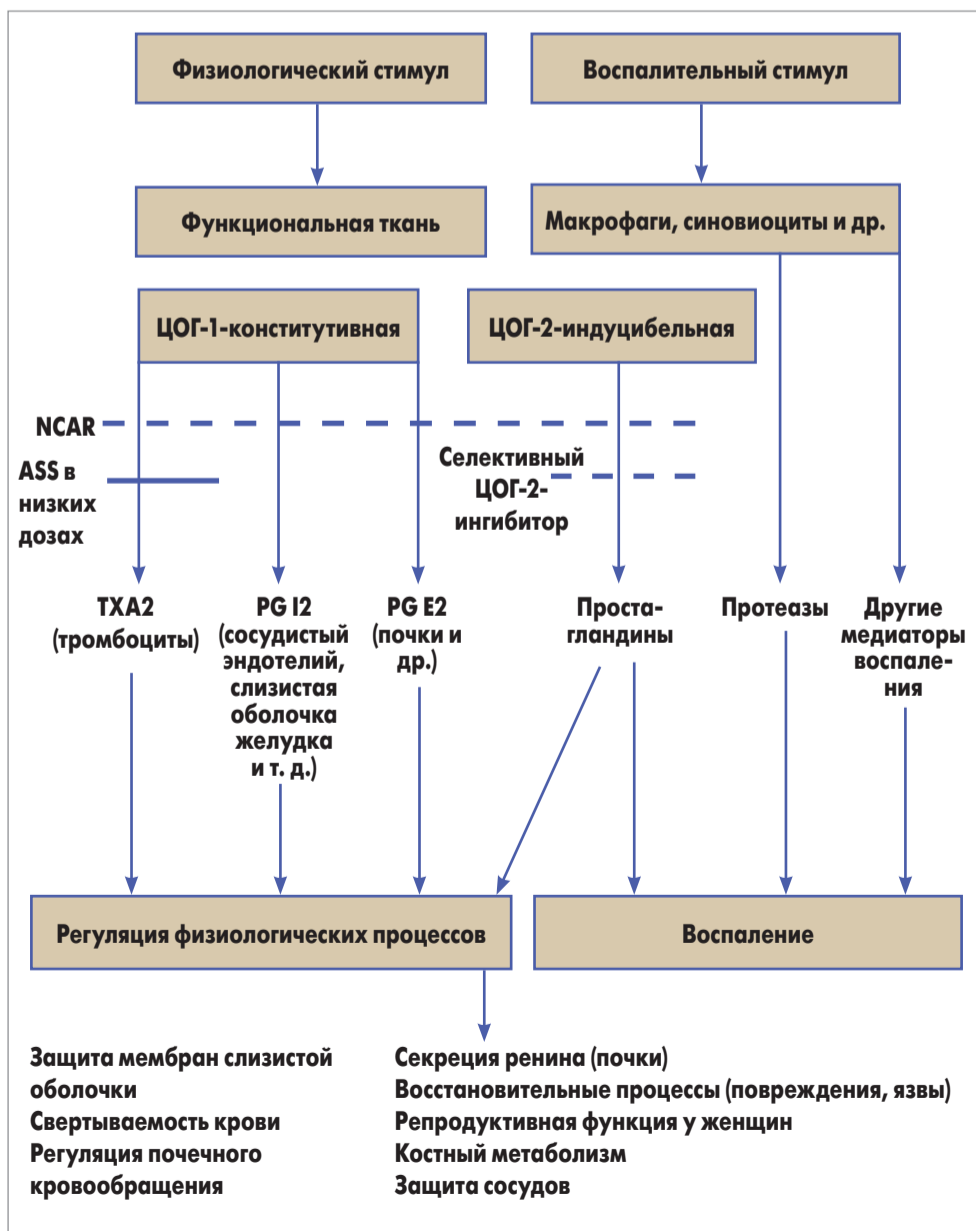


Рис. 2. Картина физиологического и воспалительного процессов (Laufer S., Gay S., Brune K., 2003)

Нимесулид — не кислотный НПВП с не ЦОГ-зависимыми эффектами

Рассматривая НПВП с учетом их столь различной эффективности и безопасности, очень важно помнить о не ЦОГ-зависимых механизмах действия.

Так, нимесулид, помимо сбалансированного блокирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2, также оказывает следующие дополнительные эффекты:

- блокирует супероксидные радикалы кислорода;
- блокирует активность iNO-синтетазы и образование оксида азота (NO), пероксинитрита (ONOO⁻), которые являются ключевыми медиаторами воспалительного процесса и деструкции хряща;
- отменяет апоптоз хондроцитов;
- блокирует коллагеназу и стромелизин, что приводит к уменьшению деградации коллагена II типа и протеогликана;
- активирует глюкокортикоидные рецепторы, повышая их чувствительность, в том числе к эндогенному кортизолу;
- ингибирует фосфодиэстеразу, тем самым снижая выработку гистамина и выраженность его медиаторных эффектов;
- активирует синтез тканевого активатора плазминогена;
- блокирует синтез тромбоцитактивирующего фактора;
- играет важную роль в предупреждении тромбоэмболических осложнений.

Нимесулид был синтезирован компанией «Хелсин» как ловушка для супероксидных радикалов кислорода. Свободные радикалы являются важными патогенетическими факторами при хронических воспалительных процессах, поэтому их элиминация может значительно усилить противовоспалительный эффект.

В отношении нимесулида доказано ингибирование гидроксил-радикалов, а также супероксид-радикалов (супероксидных анионов O₂⁻ и образования хлорноватистой кислоты, которая активирует полиморфноядерные нейтрофилы). Уменьшение уровней супероксида и фагоцитоза было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев после приема ими стандартной дозы нимесулида.

Нимесулид блокирует индуцибельную NO-синтетазу и, соответственно, образование оксида азота (NO) и пероксинитрита (ONOO⁻), которые ответственны за деструкцию хряща и развитие воспалительного процесса при остеоартрите. Также нимесулид отменяет апоптоз хондроцитов.

При лечении больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата важно помнить, что нимесулид обладает антиколлагеназным эффектом. Снижение активности коллагеназы, а также стромелизина отмечено в плазме крови у пациентов с дегенеративными болезнями суставов при применении нимесулида.

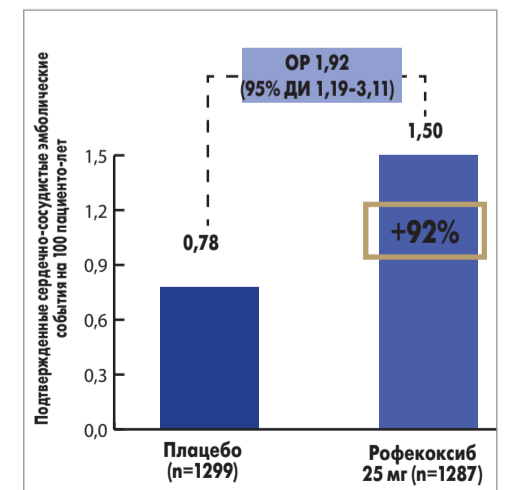


Рис. 3. Риск развития фатальных кардиоваскулярных событий при применении рофекоксиба по данным исследования APPROVE

Это важный клинический эффект, замедляющий деструкцию суставного хряща [20].

Кроме того, нимесулид ингибирует фосфодиэстеразу с соответствующим повышением внутриклеточного уровня циклической аденозинмонофосфорной кислоты, которая, в свою очередь, угнетает синтез и высвобождение гистамина.

Нимесулид активирует глюкокортикоидные рецепторы, тем самым усиливая противовоспалительные эффекты как эндогенного кортизола, так и глюкокортикоидных лекарственных препаратов. Важно, что нимесулид является двойным ингибитором не только ЦОГ, но и 5-липоксигеназы (5-ЛОГ). Известно, что при блокаде ЦОГ происходит активация 5-ЛОГ. Причем в результате действия 5-ЛОГ образуются только провоспалительные факторы, а именно лейкотриены, которые вызывают воспаление, язвообразование, бронхоспазм и аллергические реакции.

Метаболизм арахидоновой кислоты показан на рисунке 4.

Именно с активацией метаболизма арахидоновой кислоты по пути 5-ЛОГ связывают в настоящее время побочное действие и органотоксичность НПВП. Лейкотриены C₄, D₄, E₄ и хемотаксический V₄ накапливаются в различных органах и обуславливают разнообразные побочные эффекты НПВП [21]. Чем сильнее блокируется ЦОГ, тем активнее 5-ЛОГ и, соответственно, выработка лейкотриенов [22].

Применение двойных ингибиторов ЦОГ и 5-ЛОГ в настоящее время рассматривается как новая стратегия повышения безопасности НПВП-терапии. Единственным известным НПВП, который блокирует и ЦОГ, и 5-ЛОГ, является нимесулид [23]. С учетом этого нимесулид применяют как базовый препарат для поиска новых перспективных молекул. Биарилловый эфир нимесулида, который ответственен за блокирование 5-ЛОГ, взят в этом поиске за основу.

Благоприятный профиль гастроинтестинальной безопасности нимесулида отмечен в рамках обзора, проведенного ЕМЕА в 2012 г. Особый интерес в этом контексте представляют результаты ретроспективного эпидемиологического исследования, в ходе которого оценивали риск развития осложнений, затрагивающих верхний отдел пищеварительной системы у больных, применявших различные НПВП. В исследование были включены данные о 588 827 пациентах. Из них более 250 тыс. человек применяли нимесулид, около 225 тыс. – диклофенак, более 150 тыс. – кетопрофен, далее по убывающей – пироксикам, ибупрофен, кеторолак, мелоксикам, напроксен и другие НПВП. Это во многом отражает также уровень назначаемости различных НПВП в странах Европы.

Согласно полученным результатам, ОР ЖКТ-осложнений, скорректированный с учетом возраста, пола и факторов риска, для целекоксиба составил 1,38, для нимесулида – 1,5, что ниже по сравнению с ибупрофеном в 2 раза и мелоксикамом в 3 раза. Таким образом, нимесулид является обоснованным выбором для пациентов со средним и высоким гастроинтестинальным риском осложнений.

Подводя итог, следует отметить, что нимесулид является препаратом выбора для быстрого устранения боли и воспалительного процесса [24]. Он показан пациентам со средним и высоким гастроинтестинальным и сердечно-сосудистым рисками.

Также обратим внимание, что, помимо благоприятного профиля гастроинтестинальной безопасности, для нимесулида характерна низкая частота

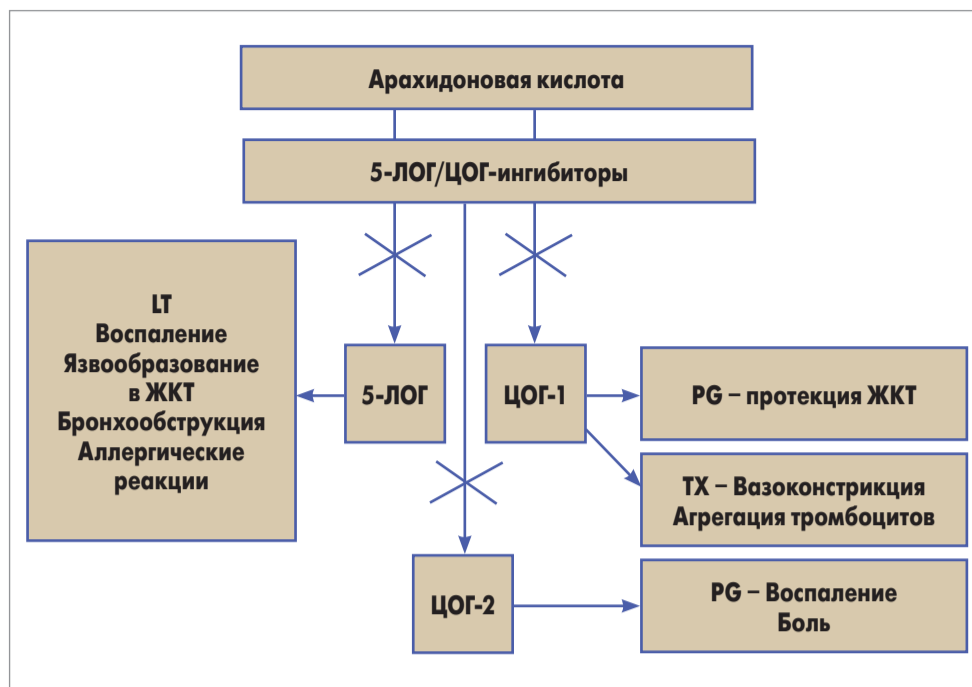


Рис. 4. Метаболизм арахидоновой кислоты

развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Согласно данным фармаконадзора, риск кардиоваскулярных осложнений при применении нимесулида ниже такового для селективных НПВП (мелоксикам, целекоксиба), а также неселективных (кетопрофена, индометацина и пироксикама). Частота развития инфаркта и инсульта при использовании нимесулида была очень низкой (0,01) – значительно ниже таковой целекоксиба (0,35), индометацина (0,04), мелоксикама, кетопрофена и пироксикама. Базируясь на этих данных, эксперты ЕМЕА положительно оценили показатели сердечно-сосудистой безопасности нимесулида.

Указанный обзор ЕМЕА от 2012 года также примечателен тем, что он содержит развернутый анализ гепатобезопасности различных НПВП. Необходимо отметить, что гепатотоксичность является класс-специфической побочной реакцией для всех НПВП. В этом контексте выгодно отличаются нимесулид и диклофенак, о чем свидетельствуют результаты крупного ретроспективного исследования SALT (Study of Acute Liver Transplant), в котором приняли участие почти 9 тыс. пациентов из 7 европейских стран (таблица). В соответствии с полученными результатами, ОР развития острой печеночной недостаточности из расчета на 1 млн лет лечения при применении нимесулида составил 5,64, диклофенака – 4,46. Для сравнения: аналогичный показатель для парацетамола – 9,80 (95% ДИ 7,66–12,37), для индометацина – 13,10, для этодолака – 22,46 и для кеторолака – 58,31.

Пути дальнейшего повышения эффективности и безопасности НПВП-терапии

Несмотря на высокую эффективность выбранных системных НПВП, их противовоспалительный и анальгезирующий эффект может оказаться недостаточным, а повышение дозы в ряде случаев чревато увеличением риска развития побочных реакций. Как обеспечить необходимый уровень анальгезирующего и противовоспалительного действия, не ухудшив профиль безопасности терапии? Ответом на этот вопрос может стать применение местных НПВП, что позволяет повысить эффективность терапии без ущерба для показателей безопасности. Однако в свете изложенного становится актуальным другой вопрос: «Действительно ли терапия местными НПВП достаточно эффективна или же в этом случае большее значение имеет эффект плацебо?»

Весь масштаб влияния эффекта плацебо на самочувствие пациентов отлично иллюстрируют результаты исследования эффективности парацетамола при острой

боли в спине [25]. В исследовании приняли участие 1652 пациента, которые были рандомизированы на 3 группы: пациенты 1-й группы регулярно применяли парацетамол по 4000 мг/сут, 2-й – использовали парацетамол по требованию, в зависимости от интенсивности боли – до 4000 мг/сут, 3-й – получали плацебо. Результаты оказались достаточно неожиданными: как регулярное применение парацетамола, так и по требованию не влияло на период восстановления при боли в спине сравнительно с плацебо. Таким образом, парацетамол оказался таким же эффективным, как и плацебо.

Поэтому для анализа эффективности того или иного препарата важно принимать во внимание результаты исследований с достаточно крупными выборками пациентов. Привлекает внимание обзор, проведенный учеными Оксфордского университета (University of Oxford) [26], в ходе которого проанализированы результаты 86 клинических исследований (более 10 тыс. пациентов) применения местных НПВП. Согласно данным этого обзора, местные НПВП эффективно купируют острый и хронический болевой синдром. Также интересными в свете изучения эффективности и профиля безопасности местных НПВП при болевом синдроме представляются результаты Кокрановского метаанализа, который объединил данные, полученные у 7688 пациентов в ходе 32 исследований [27]. Так, прямое сравнение не показало различий в эффективности между системными и местными НПВП, при этом частота развития гастроинтестинальных побочных реакций при использовании местных НПВП была сопоставимой с таковой у пациентов, получавших плацебо. Таким образом, при отсутствии системных побочных реакций противовоспалительная эффективность местных НПВП сопоставима с эффективностью системных НПВП. Одним из наиболее эффективных местных НПВП при общем благоприятном профиле безопасности является кетопрофен, о чем свидетельствуют результаты ряда исследований. Так, в ходе масштабного клинического исследования показано, что кетопрофен является наиболее эффективным местным НПВП при купировании болевого синдрома [28]. Согласно полученным данным, кетопрофен значительно эффективнее других местных НПВП по интегральному показателю эффективности терапии NNT (numbers needed to treat), а именно: на 58% лучше, чем ибупрофен; на 80% лучше, чем пироксикам; на 92% лучше, чем диклофенак. Таким образом, при топикальном применении кетопрофен почти в 2 раза эффективнее местного диклофенака.

Такие преимущества в противовоспалительной и противовоспалительной эффективности именно кетопрофена для местного применения обусловлены не только активностью молекулы, но и его способностью к проникновению в ткани суставов и околоуставных структур.

Преимущество кетопрофена по сравнению с другими топическими НПВП подтверждают и результаты исследования японских авторов [29], в котором рассматривали местные НПВП в современных лекарственных формах гелей и пластырей. Так, препараты кетопрофена для местного применения определены как наиболее перспективные. По мнению авторов исследования, кетопрофен имеет более высокую противовоспалительную и противовоспалительную активность, связанную как с фармакологическими особенностями молекулы, так и с лучшим ее проникновением через кожу.

Возникает закономерный вопрос, почему кетопрофен характеризуется благоприятным профилем безопасности, ведь если препарат хорошо проникает через кожу, то и концентрация в плазме крови должна быть высокой. Однако это не так, поскольку кетопрофен селективно накапливается в области приложения лечебных свойств – в тканях суставов. Так, показано, что концентрация кетопрофена в плазме крови примерно в 100 раз ниже, чем в тканях сустава [30]. Примечательно, что при этом кетопрофен не влияет на синтез риксина суставного хряща (протеогликанов) даже в остеоартритически измененном суставном хряще [31]. А в молодом хряще в концентрации 10⁻⁴ М кетопрофен повышает синтез хрящевого матрикса.

Таким образом, кетопрофен является обоснованным выбором в комплексе с системными диклофенаком или нимесулидом. Согласно данным доказательной медицины, препарат демонстрирует высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности, не оказывая негативного влияния на суставной хрящ, что имеет ключевое значение при длительном применении. Кетопрофен достигает очага боли и воспаления в необходимой концентрации, обеспечивая анальгезирующий и противовоспалительный эффекты. При этом концентрация препарата в плазме крови остается очень низкой и не вызывает развития системных побочных реакций даже в случае длительной терапии.

Выводы

Выбирая НПВП для купирования болевого синдрома и воспалительного процесса, необходимо учитывать эффективность и безопасность препарата, а также риск развития тех или иных побочных реакций у конкретного пациента.

- При низких кардиоваскулярных и гастроинтестинальных рисках препаратом выбора может быть любой НПВП, но в первую очередь диклофенак, который по-прежнему является золотым стандартом противовоспалительной терапии.

- Препаратом выбора в лечении патологии опорно-двигательного аппарата, в частности ОА, является нимесулид.

- При наличии сердечно-сосудистой патологии препаратом выбора является нимесулид или же диклофенак в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

- Для усиления клинических эффектов системных НПВП целесообразно добавление локальных НПВП, в первую очередь кетопрофена, который демонстрирует высокую эффективность и низкий риск системных побочных реакций, сопоставимый с плацебо.

Список литературы находится в редакции.
Український ревматологічний журнал,
2018, № 1 (71).