

Нестероидные противовоспалительные препараты в практике врача: международный опыт

30 сентября в г. Казани (Россия) прошла лекция на тему «НПВП в практике врача». С докладом выступил почетный профессор кафедры биомедицинских наук университета Шеффилда (Великобритания), доктор Ким Рейнсфорд.



В очаге воспаления, например в воспаленном суставе, находятся рецепторы боли, и провоспалительные медиаторы, которые в большом количестве вырабатываются в области воспаления и воздействуют на эти рецепторы. Болевой сигнал передается по восходящим нервным путям в спинной мозг и затем в центр боли в таламусе, где осуществляется его распознавание, обработка и модуляция. Из головного мозга сигнал передается по нисходящим путям в дорсальные рога спинного мозга, где происходит его дальнейшая реализация. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ингибируют ключевой медиатор воспаления — циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) в дорсальных рогах спинного мозга и выходящих нервных центрах, а также посредством различных механизмов (например, повышая концентрацию эндогенных опиоидов) подавляют нисходящие болевые сигналы, что в совокупности обеспечивает обезболивающий эффект этих лекарственных средств.

Следует отметить, что не все НПВП и анальгетики обладают одинаковой активностью в устранении боли. Так, на моделях облегчения боли при хирургическом вмешательстве, а именно экстракции зуба, ученые из Оксфордской группы по изучению боли продемонстрировали, что такие препараты, как эторикоксиб и декскетопрофен, значительно эффективнее парацетамола и ацетилсалициловой кислоты, о чем свидетельствовал меньший показатель NNT (количество пациентов, которым необходимо назначить препарат для облегчения боли не менее чем на 50%).

В то же время нельзя не учитывать широкий спектр побочных эффектов, которые могут возникать при лечении НПВП. К таким эффектам относятся (в порядке убывания частоты): желудочно-кишечные симптомы (тошнота, диарея, боль в животе); кожные высыпания, зуд, эритема; нарушения функции почек и печени; астма и другие нарушения дыхания; желудочно-кишечные язвы и кровотечения; расстройства со стороны центральной нервной системы и др. Частота вышеуказанных побочных действий существенно отличается как при использовании различных представителей НПВП, так между различными пациентами.

Как положительные, так и отрицательные эффекты НПВП связаны с их влиянием на продукцию простагландинов, лейкотриенов и тромбоксана. Ключевая задача при назначении НПВП состоит в том, чтобы найти золотую середину между благоприятным действием и нежелательными эффектами, часть из которых обусловлена воздействием на лейкотриены. Около 20 лет назад было выявлено, что за синтез простагландинов и тромбоксана отвечают два фермента — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Впоследствии многие фармацевтические компании сосредоточились на разработке препаратов, которые бы позволяли селективно ингибировать ЦОГ-2, преимущественно отвечающую за реализацию провоспалительных эффектов и выработку медиаторов боли, и при этом не оказывали существенного влияния на ЦОГ-1, ответственную за многие побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. В итоге были синтезированы коксибы — НПВП, высокоселективные в отношении ЦОГ-2. В краткосрочных

исследованиях было показано, что препараты этой группы позволяют эффективно контролировать боль и уменьшать воспаление и редко вызывают побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако в последующем, как это часто бывает при лечении хронических заболеваний, было установлено, что применение коксибов может приводить к ряду неожиданных последствий. Отчасти это связано с тем, что основной механизм действия коксибов — подавление ЦОГ-2 — отвечает только за часть воспаления и реализации боли. Так, при ингибировании ЦОГ-2 с помощью коксибов большее количество арахидоновой кислоты становится доступным в виде субстрата для 5-липоксигеназы, в результате чего происходит патологическое повышение синтеза лейкотриенов с развитием соответствующих побочных эффектов.

Согласно современной концепции в зависимости от родства к изоформам ЦОГ НПВП делятся на селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы), преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам) и неселективные НПВП. В клинической практике при использовании коксибов возникают вопросы, касающиеся неязвенных осложнений со стороны ЖКТ, а также сердечно-сосудистых, почечных и печеночных побочных эффектов. Одним из первых представителей коксибов был рофекоксиб, разработанный в США. В крупном исследовании VIGOR рофекоксиб сравнивался с неселективным НПВП напроксеном. Несмотря на уменьшение частоты язвенных осложнений, в группе рофекоксиба часто регистрировали боль в животе, а также неблагоприятные сердечно-сосудистые, почечные и печеночные события. Повышение риска развития инфаркта миокарда при лечении рофекоксибом было настолько серьезным, что в сентябре 2004 г. этот препарат был отозван с рынка.

Также возникают вопросы при использовании другого известного препарата группы коксибов — целекоксиба. В частности, результаты крупного исследования CLASS показали, что целекоксиб по эффективности не превосходит диклофенак и лишь немногим лучше, чем ибупрофен, при этом сочетанное применение целекоксиба с низкими дозами аспирина приводило к повышению риска развития осложнений со стороны ЖКТ до такого же уровня, как и при лечении неселективными НПВП.

В 2011 г. S. Trelle и соавт. опубликовали результаты метаанализа 31 РКИ (суммарно 116 429 больных), в котором изучалась безопасность целекоксиба, эторикоксиба, лумиракоксиба и рофекоксиба; контролем служили

различные неселективные НПВП и плацебо. Критерием оценки являлся риск развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти. В соответствии с полученными данными ни один НПВП нельзя считать полностью безопасным. Так, риск инфаркта миокарда на фоне приема целекоксиба оказался выше, чем при приеме эторикоксиба, а также препаратов сравнения диклофенака и напроксена, но ниже, чем у ибупрофена. Целекоксиб практически не повышал риск развития ишемического инсульта (в отличие от эторикоксиба, напроксена, диклофенака и ибупрофена), однако при использовании целекоксиба значительно повышался риск сердечно-сосудистой смерти, особенно в сравнении с напроксеном.

При лечении НПВП риск развития побочных эффектов со стороны ЖКТ зависит не только от дозы препарата, но и от времени его полужизни в плазме. В этом отношении хорошим примером является нимесулид, который, обладая коротким периодом полувыведения, характеризуется высокой гастроинтестинальной безопасностью.

В настоящее время в центре внимания находится вопрос гепатотоксичности НПВП. Помимо дозы и длительности приема препарата, факторами риска развития побочных реакций со стороны печени при лечении НПВП являются пол и возраст пациента, характер питания, наличие хронических заболеваний печени, сопутствующий прием других гепатотоксических препаратов, фармакогенетические особенности пациента и др. Также существуют связанные с желудком факторы, от которых зависит действие НПВП на печень. Эти факторы включают лекарственную форму препарата, наличие пептической язвы и инфекции *Helicobacter pylori*, а также употребление алкоголя. Следует отметить, что инфекция *H. pylori* ассоциирована не только с поражением ЖКТ, но и с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как острый коронарный синдром и поражение периферических сосудов. Кроме того, *H. pylori* обнаруживается в атеросклеротических бляшках и стенке аорты, способствует развитию эндотелиальной дисфункции и обладает проагрегационным действием на тромбоциты.

Недавно были опубликованы результаты масштабного исследования SALT, охватившего около 10 тыс. участников из 52 клиник европейских стран Европы (Gulmez S.E. et al., 2013). Было установлено, что риск развития острой печеночной недостаточности, потребовавшей трансплантации печени, для всех НПВП, включая нимесулид, был примерно одинаковым; в то же время этот риск был значительно повышен при использовании парацетамола.

В целом, если рассматривать триаду основных проявлений токсичности НПВП (табл.), то становится очевидным, что наиболее безопасными препаратами являются ибупрофен и нимесулид. Неблагоприятные реакции со стороны печени больше всего характерны для диклофенака и парацетамола. Несмотря на ограниченный объем данных, во всех имеющихся исследованиях была продемонстрирована высокая сердечно-сосудистая безопасность нимесулида*.

Следует отметить, что терапевтическая эффективность нимесулида — преимущественно ингибитора ЦОГ-2 — обеспечивается не только подавлением ЦОГ-2, но и рядом важных ЦОГ-независимых эффектов, что делает этот препарат уникальным представителем класса НПВП. В частности, в исследованиях было продемонстрировано, что нимесулид ингибирует хемотаксис и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов; подавляет продукцию свободных радикалов, фактора некроза опухоли и провоспалительных цитокинов; предотвращает апоптоз хондроцитов (хондропротекторное действие). Выраженная обезболивающая активность нимесулида, превышающая таковую многих НПВП, частично обеспечивается за счет подавления центральных механизмов боли.

Также важны уникальные химические свойства нимесулида. Этот препарат характеризуется высоким значением константы диссоциации и поэтому оказывает менее выраженное повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ. Кроме того, фармакокинетика нимесулида в отличие от других НПВП мало зависит от влияния таких факторов, как пол, возраст и характер питания.

Вышеуказанные фармакологические и химические свойства нимесулида реализуются, в частности, в быстром достижении обезболивающего эффекта. Так, в сравнительном исследовании с целекоксибом и рофекоксибом интенсивность боли у пациентов с остеоартритом уменьшалась быстрее всего при назначении нимесулида, при этом преимущество нимесулида по выраженности анальгетического действия над препаратами сравнения становилось достоверным уже через 15 мин после приема и сохранялось до конца наблюдения.

Помимо более быстрого наступления обезболивающего эффекта, нимесулид также характеризуется длительным сохранением этого эффекта на высоком уровне. Долгосрочная эффективность нимесулида относительно уменьшения боли частично может объясняться способностью препарата накапливаться в синовиальной жидкости. Кроме того, нимесулид значительно снижает концентрацию субстанции P, играющей важную роль в физиологии боли, и концентрацию провоспалительного медиатора интерлейкина-6. Эти эффекты нимесулида выражены достоверно сильнее, чем у целекоксиба.

В заключение, необходимо отметить, что нимесулид представляет собой безопасный лекарственный препарат, который применяется во всем мире для облегчения состояний, сопровождающихся болью. Преимуществами нимесулида являются быстрое обезболивающее действие, эффективный контроль воспалительной боли за счет многофакторного ЦОГ-независимого воздействия, низкий риск желудочно-кишечных побочных эффектов, стабильная фармакокинетика, а также доказанная клиническая эффективность при остеоартрите, дисменорее и других состояниях, ассоциированных с болью.

* В Украине зарегистрирован препарат Нимесил компании «Берлин-Хеми».

По материалам medusovka.ru

Подготовил Алексей Терещенко

