

НПВП: что нового в начале XXI века?

13-14 марта в г. Виннице состоялась конференция «Терапевтичні читання 2014: здобутки та напрями розвитку». В рамках мероприятия заведуюча кафедрой клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (г. Харків), доктор медичних наук, професор Анна Владимировна Зайченко представила доклад, посвященный современным взглядам на рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с позиций клинической фармакологии.

— Одной из наиболее распространенных проблем, с которой приходится сталкиваться врачу в своей практической деятельности, является купирование болевого синдрома. Еще 200 лет назад врачи обходились всего сотней лекарственных средств, которые использовались для терапии всех известных на то время заболеваний. В конце XIX в. была синтезирована ацетилсалициловая кислота — первый представитель группы НПВП. К концу XX в. было разработано 25 молекул НПВП и выпущено огромное количество генериков, что поставило врача перед нелегким выбором. В связи с этим медицина вынуждена была разработать жесткие стандартизированные подходы, основанные на достаточных доказательствах эффективности и безопасности того или иного лекарственного средства. Сегодня мы стоим на пороге новой эпохи — эпохи постгеномных технологий. Расшировка генома человека привела к пониманию индивидуальности каждого пациента на генетико-биологическом

и молекулярном уровнях. Стандартизированный подход в медицине необходим для ограничения тех или иных методик лечения, однако подбор конкретных препаратов должен проводиться сугубо индивидуально с учетом генетических особенностей пациента. Таким образом, сегодня медицина вплотную подошла к проблеме персонализированного лечения каждого пациента. Такой подход описан как медицина четырех «П»: персонализированная, предсказательная, профилактическая, партнерская (L.E. Hood, 2008). Персонализированная медицина уже располагается рядом инструментов (фармакогенетическое тестирование, фармакотранскриптомные технологии), которые пока кажутся экзотическими, однако в ближайшее время получат широкое распространение. Эти методики позволяют подбирать наиболее эффективные препараты для конкретного больного, прогнозировать риск побочных действий и опасных нежелательных реакций у пациента.



А.В. Зайченко

Известны 3 формы ЦОГ: ЦОГ-1 — физиологическая, или конститутивная, которая определяется в норме во всех здоровых органах и тканях; ЦОГ-2 — индуцибельная, или патологическая, играющая важную роль в развитии воспалительной реакции; а также ЦОГ-3, которой сегодня отводится важное значение в развитии пирогенной реакции. В основе современной классификации НПВП лежит способность влиять на различные изоформы ЦОГ. Так, выраженной селективностью в отношении ЦОГ-1 обладают ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, декскетопрофен, пироксикам, теносикам, сулиндак, кеторолак. Умеренной селективностью в отношении ЦОГ-1 обладают диклофенак, ацеклофенак, ибупрофен, дексипрофен, флурбипрофен, напроксен, лорноксикам. Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2 характерна для мелоксикама, этодолака, нимесулида, набуметона. Выраженной селективностью в отношении ЦОГ-2 обладают коксибы: эторикоксид, целекоксид, рофекоксид, парекоксид. Средства, угнетающие ЦОГ-3, вынесены отдельную группу препаратов-антипиретиков (парацетамол, метамизол).

Частота и выраженность основных побочных эффектов НПВП напрямую зависят от селективности действия на изоферменты ЦОГ. Угнетение ЦОГ-1 под воздействием неселективных НПВП сопряжено с развитием нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, прежде всего гастропатий (эрозий и язв желудка). Это имеет большое значение в тех ситуациях, когда требуется регулярный и длительный прием препарата. Механизм язвенно-эрозивного действия НПВП связан с прямым химическим воздействием как на слизистую оболочку желудка (большинство НПВП по химической природе являются слабыми кислотами), так и на ЦОГ-1. Угнетение ЦОГ-1 приводит к снижению выработки защитных простагландинов (в частности, ПГЕ₂) и защитного слизистого барьера. В результате образуются дефекты слизистой оболочки — язвы и эрозии. Их важной клинической особенностью является возможность бессимптомного течения вплоть до развития перфорации и большого кровотечения, что объясняется обезболивающим действием НПВП. Сверхселективные ингибиторы ЦОГ-2 были разработаны с целью решить данную проблему. И действительно, побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при назначении коксибов практически не наблюдается. Однако эти препараты при длительном применении продемонстрировали высокий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов. Это связано с развитием гиперкоагуляции и повышенного тромбообразования: в исследованиях на фоне приема этих препаратов показано увеличение частоты тромботических

Мировой фармацевтический рынок сегодня значительно перенасыщен — используется более 350 тыс. лекарств; в Украине зарегистрировано более 14,7 тыс. лекарственных средств. При этом соотношение оригинальных молекул к генерикам составляет приблизительно 1:75. Так, диклофенак может иметь до 75 генерических версий, однако доказанная биоэквивалентность оригинальному средству имеет место далеко не у всех генерических препаратов. Другим важным аспектом современной фармакологии является фармакологическая агрессия. Большое количество лекарственных средств, доступных для лечения разнообразных заболеваний, приводит к тому, что врачебный лист назначений может содержать в среднем от 5 до 10 различных лекарственных препаратов. Учитывая тот факт, что многие лекарственные средства (ацетилсалициловая кислота, некоторые антибактериальные препараты, а также средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему) имеют 3-5 активных метаболитов, спрогнозировать характер лекарственных взаимодействий между ними практически не представляется возможным. В связи с этим актуальным остается вопрос оптимального выбора лекарственного средства, обладающего максимальной эффективностью и в то же время безопасного для пациента.

Сегодня сложно представить, какова была бы эффективность медицины в отсутствие болеутоляющих средств. Эти препараты востребованы во всех отраслях медицины и являются одними из самых назначаемых в мире. Среди классов обезболивающих средств выделяют опиоидные анальгетики, НПВП, антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики. По частоте назначения НПВП занимают лидирующие позиции наряду с опиоидами (последние достаточно широко назначаются в западных странах). Наиболее назначаемыми в мире НПВП являются ибупрофен, диклофенак, напроксен, мелоксикам, целекоксид.

Доступность НПВП в Украине высока — практически все представители указанного класса зарегистрированы в нашей стране и продаются в розничной аптечной сети. При этом на каждый оригинальный препарат приходится в среднем 7,5 генерических. Однако, несмотря на доступность этих средств, анализ назначения НПВП в нашей стране говорит о том, что практически врачи отдают предпочтение в основном неселективному НПВП с невысокой противовоспалительной эффективностью, но мощным обезболивающим потенциалом. Часто назначают препараты с высоким риском токсичности (из группы высокого риска), генерики без доказанной биоэквивалентности, опасные комбинации лекарственных средств. К сожалению, сложившаяся ситуация приводит к нежелательным последствиям. Так, НПВП в Украине входят в тройку лидеров по количеству летальных исходов вследствие побочных реакций. За период с 2011 по 2013 г. было зафиксировано 5 случаев смерти в результате побочных реакций на НПВП. Это говорит о том, насколько важно при назначении НПВП обращать внимание на профиль безопасности выписываемого препарата.

Как известно, триадой своих эффектов НПВП обязаны способности ингибировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ).

ОПТИМАЛЬНЫЙ БАЛАНС МЕЖДУ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И БЕЗОПАСНОСТЬЮ¹⁻⁵

КОГДА РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ ВАЖЕН
МОВАЛІС®
МЕЛОКСИКАМ



Скорочено інформація про препарат Моваліс®

Склад: діюча речовина: 1,5 мл препарату містить 15 мг мелоксикаму; 1 таблетка містить мелоксикаму 7,5 мг або 15 мг. **Лікарська форма:** Розчин для ін'єкцій; таблетки. **Фармакологічна група:** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ: M01A С04. **Позначення:** Таблетки: Королівський символічний лікування остеоартрозу. Діагностика симптоматичне лікування ревматоїдного артрити та системного спонділіту. Розчин для ін'єкцій: Королівський символічний лікування гострого запального артрити та системного спонділіту, вагітні перенесли та реактивний артрит. **Застосування:** не вказано. **Протипоказання:** Спонтанна кровотеча або інші складові алергічного синдрому, або до останнього року з подібної дії, також не НПВП, опіорні наркотики не слід призначати паралельно, у всіх випадках симптоми астми, носові полипи, опіорні наркотики не слід призначати паралельно чи в анамнезі НПВП. Протипоказання: діти та підлітки віком до 18 років (для таблеток) та до 18 років (для розчину для ін'єкцій); шлуночково-кишкове кровотеча або перфорация, початок з попередньою терапією НПВП в анамнезі; остеохондроз або ризик розвитку остеохондрозу (для обох форм окремо); підтверджені випадки виразки або кровотечі; також печінкова недостатність, також ниркова недостатність, без

застосування діалізу; шлуночково-кишкове кровотечі, цереброваскулярне кровотечі в анамнезі або інші порушення згортання крові; також серцева недостатність, лікування протизапальних біологічних препаратів (БІО) додатково для розчину для ін'єкцій; ризик розвитку обох окремих захворювань: опіорної залежності, через можливі зв'язки внутрішньої мозкової речовини. **Таблетки:** **Таблетки:** Більшість побічних ефектів, що спостерігаються, шлуночково-кишкове подразнення. Може спостерігатися печінка, ниркова, нефрорная або внутрішньочеревна кровотеча (див. Ризик «Специфічності застосування»). Також можливі ризики і інші явища: набряк та затримання у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції. **Категорія відповідності:** За ризиком: **Виробник:** Розчин для ін'єкцій: Сінтеза, Фрэнсіс, Берлінгер Інґельгейм, Елсона, СА, Італія. **Таблетки:** Берлінгер Інґельгейм, Елсона А.Е., Фрэнсіс. **Регістраційні посвідчення:** Розчин для ін'єкцій: UA/2683/03/01. Таблетки: UA/2682/02/01; UA/2682/02/02. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату Моваліс®.** Інформація для розширення у спеціалізованій літературі, призначеної виключно для спеціалістів у галузі спортивної медицини, а також для розширення між спеціалістами, конференціями, симпозіумами та інших наукових заходах з медичної тематики.

Boehringer Ingelheim

осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда. Вероятной причиной является отсутствие у коксибов способности блокировать ЦОГ-1, а следовательно, проявлять аспириноподобные антиагрегантные свойства. Таким образом, препарат выбора из группы НПВП должен представлять собой золотую середину между достаточной эффективностью и высокой безопасностью.

Таким НПВП на отечественном ранке сегодня является препарат мелоксикама Мовалис («Берингер Ингельхайм»). Воздействуя преимущественно на ЦОГ-2, Мовалис, тем не менее, сохраняет способность ингибировать ЦОГ-1, что обеспечивает его высокую активность при воспалении и оптимальный профиль безопасности в сравнении с традиционными (неселективными) НПВП и коксибами. Препарат представлен на рынке более 18 лет и доказал свою эффективность более чем в 230 исследованиях. Мовалис выпускается в инъекционной и пероральной лекарственных формах и имеет удобный режим дозирования: 7,5-15 мг/сут однократно. Немаловажен тот факт, что Мовалис — оригинальный препарат, качество которого гарантировано авторитетной фармацевтической компанией. Главный недостаток генерических лекарственных средств — качественная неоднородность. Несмотря на невысокую цену, назначение таких препаратов в итоге может оборачиваться значительными дополнительными затратами из-за побочных реакций и осложнений. Соотношение количества побочных явлений со стороны оригинальных и генерических препаратов составляет 1:7 (11,8% у оригинальных препаратов против 88,2% у генериков). Кроме того, назначение генерических лекарственных средств нередко требует больших доз для достижения эффекта, увеличиваются сроки и частота госпитализаций, пациенты нуждаются в дополнительных обследованиях, связанных с побочными реакциями и осложнениями. В связи с этим выбор в пользу оригинального препарата — это гарантия эффективности при оптимальной безопасности.

Таким образом, современная медицина сменила парадигму стандартизированного лечения на персонализированный подход. В ближайшие годы разработки фармакогенетики позволят подбирать препараты, максимально эффективные для больного при минимальном риске развития нежелательных реакций. Однако пока выбор лекарственных средств по-прежнему осуществляется исходя из доказанной эффективности и безопасности того или иного препарата. Современный рынок обезболивающих средств перенасыщен, и в течение следующих 14 лет ожидается его рост в среднем на 1,8%. Согласно прогнозам, возрастет доля рынка моноклональных антител к фактору роста нервов, к 2018 г. ожидается выведение на рынок нового класса препаратов для лечения нейропатической боли — селективных модуляторов ионных каналов. Несмотря на появление новых классов обезболивающих средств, которые будут разработаны и выпущены в течение следующего десятилетия, как опиоидные анальгетики, так и НПВП сохраняют свои позиции в стандартных схемах лечения. А значит, выбор оптимального по эффективности и безопасности НПВП остается первоочередной задачей врача в лечении болевых синдромов сегодня и в ближайшее десятилетие.

Подготовила Мария Маковецкая

3v

Глубокоуважаемый Юрий Михайлович!

Ровно 20 лет назад Вы стали отцом-основателем и идейным вдохновителем ежегодной весенней конференции для терапевтов и специалистов общей практики — семейной медицины, постоянным гостем и партнером которой является «Медицина газета «Здоров'я України». Сегодня мы тоже хотим удивить Вас, открыв несколько тайн. Вы, наверное, даже не догадываетесь, что...

✦ **Посещение гостеприимного Подолья и организованных Вами мероприятий оживляет наш рабочий процесс,**

потому что каждая такая поездка — это яркий неповторимый праздник, который мы впоследствии с удовольствием вспоминаем в суете текущих дел.

✦ **Из-за Вашей организационной деятельности повышается нагрузка на сотрудников пограничной службы Украины,**

ведь в период проведения конференции, изначально задуманной как мероприятие для отечественных специалистов, наблюдается массовый приезд в Украину ведущих зарубежных экспертов.



✦ **В настоящее время в больницах страны регулярно происходит уничтожение**

вызывающих различные заболевания патогенных микроорганизмов, в которых задействованы враги, обученные Вами принципам рациональной антибиотикотерапии.



✦ **Первые упоминания о Вас в литературных источниках относятся к началу XX века, в частности, Лион Фейхтвангер писал:**

«Талантливый человек талантлив во всем» и Вы успешно доказываете это собственным примером — как профессионал в медицине, мудрый наставник молодых докторов, человек с поразительным чувством юмора и стилем, известный писатель и, главное, наш хороший друг и единомышленник!



Искренне поздравляем с первым 20-летием
Вашего детища!
Вдохновения и удачи Вам в дальнейших свершениях!
Коллектив «Медицинської газети «Здоров'я України»