

Ю.С. Рудик, д.м.н., С.Н. Пивовар, к.м.н., отдел клинической фармакологии и фармакотерапии  
ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

# Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются надежным и удобным инструментом, позволяющим добиться быстрого улучшения состояния здоровья и повышения качества жизни пациентов с болевым синдромом.**

Использование НПВП без учета их фармакологических свойств и индивидуальных особенностей пациента нередко становится не только поводом для разочарования в эффективности указанных лекарственных средств, но и причиной развития опасных и угрожающих жизни осложнений.

Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых сравнивали эффективность и безопасность неселективных и селективных НПВП, показали, что при ревматоидном артрите (РА) длительное использование препаратов этой группы приводит к значимому уменьшению выраженности боли и улучшению общего самочувствия у 60-70% больных. В то же время применение НПВП при РА следует рассматривать как преимущественно симптоматическую терапию, поскольку даже при длительном использовании в высоких дозах эти препараты не замедляют прогрессирование заболевания.

НПВП – препараты первой линии для купирования боли и воспаления при анкилозирующем спондилоартрите. Кроме того, в ряде клинических работ было показано, что длительный непрерывный прием НПВП способен замедлить прогрессирование дегенеративных изменений в позвоночнике (по данным рентгенографии).

НПВП относят к препаратам выбора для фармакотерапии таких ревматических заболеваний, как боль в нижней части спины и поражения мягких тканей ревматической природы (плечелопаточный периартрит, тендиниты, бурситы и др.). Рациональное использование НПВП в качестве монотерапии при этих патологических состояниях в ряде случаев позволяет добиться значимого уменьшения выраженности боли в суставах. Особое значение имеет применение НПВП для купирования острого подагрического артрита, при котором использование высоких доз препаратов данной группы рассматривают как наиболее целесообразный и эффективный способ терапевтического вмешательства.

При остеоартрозе использование НПВП в составе комплексной терапии позволяет достичь быстрого симптоматического улучшения и повысить качество жизни пациентов. Имеются теоретические обоснования патогенетического эффекта НПВП при остеоартрозе, а также клинические данные, подтверждающие замедление деструкции хряща при использовании отдельных препаратов этой группы. Тем не менее целесообразность назначения НПВП при остеоартрозе в качестве патогенетического средства на фоне

отсутствия клинической симптоматики не подтверждена.

По данным РКИ, все препараты этой группы в эквивалентных дозах оказывают сопоставимое терапевтическое действие. Помимо ингибирования простагландинов, выявлены и другие механизмы действия некоторых НПВП, в частности диклофенака.

В экспериментальном исследовании было показано, что диклофенак натрия может в некоторой степени препятствовать миграции лейкоцитов в очаг воспаления, влиять на баланс цитокинов, снижая концентрацию интерлейкина-6 и повышая содержание интерлейкина-10. Такое изменение соотношения этих цитокинов способствует купированию воспалительного процесса. Уменьшение выработки свободных кислородных радикалов, происходящее под влиянием диклофенака натрия, также может способствовать снижению активности воспалительного процесса и ограничению его повреждающего действия на ткани.

Диклофенак оказывает комплексное воздействие на различные механизмы восприятия болевых ощущений, обеспечивая эффективное подавление болевого синдрома различной этиологии, центральное и периферическое антиноцицептивное воздействие. Центральная анальгетическая активность диклофенака натрия опосредована опиоидными рецепторами, о чем свидетельствует тот факт, что указанный эффект блокируется налоксоном. Локальный антиноцицептивный эффект диклофенака натрия, вероятно, связан не только с подавлением синтеза простагландинов, поскольку на нескольких экспериментальных моделях болевого синдрома местное применение таких ингибиторов синтеза простагландинов, как индометацин и целекоксиб, в отличие от назначения диклофенака натрия не позволяло достичь значимого анальгетического эффекта. Периферическое обезболивающее воздействие диклофенака натрия не связано с опиоидным эффектом, поскольку не устраняется налоксоном. В то же время применение соединений, блокирующих образование NO и активацию гуанилатциклазы, подавляло анальгетическое воздействие диклофенака натрия. В культуре клеток мозжечка крысы диклофенак натрия усиливал активность калиевых каналов, повышая выход калия из клетки. Эти результаты позволяют предположить, что периферический антиноцицептивный эффект диклофенака натрия может быть связан с активацией нескольких типов калиевых каналов, происходящей с участием NO и цГМФ.

В большинстве клинических работ, показавших хороший эффект НПВП, предполагалось непрерывное использование этих препаратов в средних или высоких терапевтических дозах. Нет четких данных о том, насколько эффективно при РЗ использование низких доз НПВП в режиме по требованию. С другой стороны, нет убедительных доказательств, подтверждающих более мощное анальгетическое и противовоспалительное действие при использовании высоких доз НПВП. Поэтому использовать эти препараты в дозах, превышающих рекомендованные, не целесообразно, особенно с учетом возможного повышения риска развития нежелательных эффектов.

## Переносимость НПВП

У некоторых пациентов опасные осложнения могут возникать даже при кратковременном приеме небольших доз НПВП. При этом наиболее частые из нежелательных эффектов НПВП, такие как поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, связаны с подавлением активности циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1).

В феврале 2009 г. Американская коллегия гастроэнтерологов выпустила рекомендации по профилактике осложнений, связанных с приемом НПВП (F.L. Lanza et al., 2009). Риск развития нежелательных явлений повышается в следующих случаях:

- при наличии осложнений со стороны ЖКТ в анамнезе, в пожилом возрасте (у пациентов старше 65 лет риск повышен в 5 раз), при одновременном приеме кортикостероидов (в 4 раза), антикоагулянтов (в 12 раз), других НПВП, в т. ч. аспирина в низких дозах (в 4 раза), на фоне тяжелых хронических заболеваний, в частности сердечно-сосудистых (риск повышается в 2 раза);

- в случае применения НПВП с высоким ulcerогенным потенциалом (сулиндак, пироксикам, кеторолак); менее опасны ибупрофен, набуметон, мелоксикам, этодолак;

- у пациентов, инфицированных *H. pylori* (риск развития желудочно-кишечных кровотечений для сочетания приема НПВП и наличия *H. pylori* в 6 раз выше, чем в обычных условиях).

Стратификация риска: высокий риск – осложненная язва в анамнезе, если наличие более 2 факторов умеренного риска (см. ниже); умеренный риск (1-2 фактора риска) – возраст старше 65 лет; применение высоких доз НПВП; неосложненная язва в анамнезе; одновременный прием аспирина (в т. ч. в низких дозах), других антиагрегантов (клопидогреля), кортикостероидов или антикоагулянтов. Независимым дополнительным фактором риска является инфицированность *H. pylori*.



Ю.С. Рудик

## Стратегии профилактики осложнений

1. Очень высокий риск (недавнее осложнение язвенной болезни): не назначать НПВП либо применять ингибиторы ЦОГ-2 + мизопростол или ингибиторы протонной помпы (ИПП).

2. Высокий риск: ингибиторы ЦОГ-2 + мизопростол или ИПП.

3. Умеренный риск: ингибиторы ЦОГ-2 либо неселективные НПВП + мизопростол или ИПП.

4. При наличии сердечно-сосудистых заболеваний и показаний к назначению аспирина, низком и умеренном риске развития язвы целесообразно назначать напроксен + мизопростол или ИПП; при высоком риске язвы от назначения НПВП следует воздержаться.

5. У пациентов, которым требуется длительный курс лечения НПВП, целесообразно проводить исследование на наличие *H. pylori* и при положительном его результате осуществлять эрадикационную терапию. Необходимость одновременного с НПВП назначения гастропротекторов после проведения эрадикационной терапии зависит от степени риска развития осложнений у конкретного пациента. Следует помнить, что назначение НПВП в форме суппозиторий или в виде инъекций не уменьшает риска развития НПВП-гастропатии. Нет данных о том, что риск осложнений со стороны ЖКТ может быть уменьшен при использовании определенных пищевых продуктов, фитопрепаратов при выполнении рекомендации запивать таблетки молоком, киселем и т. п. В отличие от мизопростол и ИПП до настоящего времени не доказано, что риск развития желудочно-кишечных кровотечений и перфорации язв уменьшается при использовании блокаторов  $H_2$ -рецепторов.

Прием НПВП может приводить к повышению артериального давления (АД), дестабилизации сердечной недостаточности (СН), повышению риска развития сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, внезапной коронарной смерти). Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний можно рассматривать как класс-специфический побочный эффект всех НПВП. Однако прием НПВП увеличивает риск развития указанных патологий в меньшей степени, чем другие традиционные факторы кардиоваскулярного риска.

Основной метод профилактики кардиоваскулярных осложнений у больных с ревматическими заболеваниями – рациональное использование НПВП, учитывая особенности клинической ситуации и возможное наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы. Следует подробно информировать пациентов

о возможных побочных эффектах НПВП. Лицам с высоким риском кардиоваскулярных осложнений (КВО) можно назначать НПВП только по строгим показаниям и под тщательным медицинским контролем. У данного контингента больных целесообразно проводить мониторинг на предмет КВО на протяжении всего периода приема НПВП. Необходимо помнить, что риск КВО существенно повышается при длительном приеме НПВП в высоких дозах. У больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, на фоне приема НПВП может возникнуть необходимость в коррекции антигипертензивной терапии и комплексной терапии СН. При наличии факторов риска КВО на фоне приема НПВП необходимо назначать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК). По данным экспериментальных исследований, некоторые НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин) могут конкурировать с АСК за связывание с активным центром ЦОГ-1 и блокировать его антиагрегантное действие. Эти данные подтверждаются результатами эпидемиологического исследования с использованием базы данных California Medicaid за 1999-2004 гг. Было показано, что применение АСК уменьшает риск развития инфаркта миокарда на фоне лечения рофекоксибом, целекоксибом, мелоксикамом, в то же время положительного влияния приема АСК на риск развития инфаркта миокарда у лиц, принимавших индометацин и ибупрофен, не отмечено.

#### Рекомендации по применению НПВП

Многие врачи считают, что при парентеральном применении НПВП оказывают более мощное анальгетическое действие в сравнении с использованием таблетированных форм. Не вызывает сомнения тот факт, что внутривенное введение НПВП, обеспечивающее достижение пиковой концентрации лекарства в плазме крови в первые же минуты, оказывает максимально быстрый терапевтический эффект. Но к подобному способу применения НПВП врачи терапевтических специальностей прибегают достаточно редко. К тому же немногие представители группы НПВП, имеющиеся на фармакологическом рынке в виде растворов для парентерального применения, разрешены для внутривенного введения.

Оправданием подобной практики является представление не только о большей эффективности, но и лучшей переносимости этих препаратов при парентеральном применении. Высокая биодоступность современных пероральных форм НПВП обеспечивает стабильную терапевтическую концентрацию действующего вещества в плазме.

Современные таблетированные формы НПВП характеризуются не только высокой биодоступностью, но и минимальным временем всасывания действующего вещества. Так, в конце прошлого века в клиническую практику была введена новая соль диклофенака – калиевая. Препараты калиевой соли при приеме внутрь быстро создают высокую концентрацию в плазме крови. Отличительной особенностью этой соли является также хорошая растворимость в воде, что позволяет изготавливать лекарственную форму с быстрым высвобождением действующего вещества. Уже через 10 мин после применения

Наличие факторов риска	Необходимый контроль
Факторы риска НПВП-гастропатии отсутствуют	Общий анализ крови, оценка активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ), креатинин, контроль АД один раз в 3 мес при непрерывном приеме НПВП в средних и высоких дозах. Оценка субъективных жалоб при каждом визите пациента (возникновение или усиление симптомов со стороны ЖКТ, отеков и т. д.). При наличии признаков патологии ЖКТ – проведение эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопии, капсульной эндоскопии, колоноскопии), анализ кала на скрытую кровь
Факторы риска НПВП-гастропатии	Дополнительно к п. 1: эзофагогастродуоденоскопия через 1 мес после начала приема НПВП. При обнаружении признаков НПВП-гастропатии определить наличие <i>H. pylori</i> любым методом в соответствии с имеющимися стандартами диагностики этого микроорганизма. Общий анализ крови 1 раз в мес
Патология сердечно-сосудистой системы	Дополнительно к п. 1, 2: контроль АД при каждом визите (не реже 1 раза в мес). ЭКГ 1 раз в мес. При приеме вместе с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента сывороточный креатинин необходимо определять каждые 3 нед. Оценка субъективных жалоб (боли за грудиной, нарастание одышки, отеков, нарушения ритма сердца и т. д.). При наличии показаний – дополнительные методы исследования состояния сердца и сосудов
Нарушение функции почек и/или возраст старше 65 лет	Перед началом приема НПВП определить клиренс креатинина. У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин или протеинурией использовать НПВП с особой осторожностью
Другие тяжелые сопутствующие заболевания	Возможность назначения НПВП следует согласовать с врачами соответствующих специальностей. Дополнительно к п. 1-3 необходимо обеспечить регулярное обследование по стандартам диагностики соответствующих органов и систем (по согласованию с врачами-специалистами)
Беременность	Системное назначение НПВП может представлять серьезный риск для матери и ребенка, поэтому возможно лишь по жизненным показаниям и по согласованию со специалистом (акушером-гинекологом), наблюдающим пациентку

диклофенак обнаруживается в крови и ингибирует высвобождение медиаторов воспаления, купируя таким образом боль (концентрация в крови достигает максимума через 40-50 мин после приема препарата). Анальгезирующий эффект диклофенака калия проявляется уже через 20-30 мин (при использовании некоторых других НПВП – через 1-3 ч). Скорость наступления обезболивающего эффекта при пероральном приеме диклофенака калия сопоставима с таковой при внутримышечном применении диклофенака натрия. Длительность обезболивания составляет около 6 ч. Благодаря высокой биодоступности калиевая соль диклофенака оказывает меньший раздражающий эффект на слизистую оболочку желудка (Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк, 2010).

Диклофенак калия (Раптен рапид, Stada, Нижфарм) является эффективным и безопасным НПВП, характеризуется быстрым всасыванием из ЖКТ; коротким периодом полувыведения (около 4 ч); отсутствием кумуляции в организме.

Раптен рапид может быть рекомендован для быстрого купирования болевого синдрома в остром периоде с последующим переходом на другой анальгетик, что особенно актуально у пациентов с травматическими повреждениями. При необходимости быстрого обезболивающего эффекта (в случае ушиба, растяжения, острой боли в спине, послеоперационной боли) необходимо применять препарат в форме раствора для инъекций (Раптен 75). Следует помнить, что рекомендованная продолжительность парентерального применения не должна превышать 2 дня, в дальнейшем следует перейти на пероральный прием. При необходимости более длительного назначения препарата применяют Раптен ретард, содержащий 100 мг диклофенака натрия. Это лекарственное средство назначают 1 раз в сутки. Применение данной лекарственной формы показано при хронических болевых синдромах в ревматологической и травматологической практике.

В ряде случаев более быстрого и эффективного уменьшения выраженности болевого синдрома, а также снижения дозировок таблетированных форм можно достичь путем местного применения диклофенака (препарат Раптен гель). Это особенно важно при наличии противопоказаний к лекарственным препаратам общего действия или их плохой переносимости.

Актуальным вопросом является применение НПВП в виде ректальных суппозиторий. Имеются данные, что такой путь введения НПВП сопровождается анальгетическим эффектом, сопоставимым по скорости с таковым при внутримышечном введении. Теоретически ректальное (как и парентеральное) введение НПВП позволяет избежать начального снижения концентрации препарата в крови из-за элиминации его печенью (феномен первого прохождения). Тем не менее четких доказательств в отношении преимуществ ректальных свечей по скорости наступления и выраженности терапевтического действия в сравнении с формами для приема внутрь до настоящего времени не получено (M. Davis et al., 2002). Ректальное введение НПВП

может приводить к тяжелым местным осложнениям со стороны дистальных отделов пищеварительного тракта – проктиту, изъязвлению слизистой оболочки прямой кишки и ректальному кровотечению (N. Arya et al., 2004). Основным показанием для использования НПВП в виде ректальных суппозиторий является невозможность перорального приема этих препаратов.

Таким образом, НПВП – эффективные лекарственные средства для купирования болевого синдрома. При назначении НПВП врач должен принимать во внимание противопоказания и предупреждения, заявленные компанией-производителем, контролировать их (табл.) и учитывать индивидуальные особенности пациента.

3

## Раптовий біль?

**ПОТУЖНИЙ  
УДАР ПО БОЛЮ,  
ПЕРЕВІРЕНИЙ  
ЧАСОМ**

**При будь-якому виді болю:**

- ✓ Швидко
- ✓ Надійно
- ✓ Безпечно
- ✓ Зручно

## Раптен!

**Нemofarm**

Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів. РПЛ № UA/4806/01/01 від 05.03.07 № 103, № UA/1785/01/01 від 28.07.09 № 540, № UA/1785/02/01 від 07.03.08 № 119, № UA/1785/03/01 від 30.05.08 № 282, видана МОЗ України. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендацій дот. Зберігати у місці недоступному для дітей. Виробник: «Нemofarm», Сербія. Представництво в Україні: Київ, вул. Велика Васильківська 9/2 офіс. 52