

## Нестероидные противовоспалительные препараты

### Конспект врача

История применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) насчитывает почти 140 лет (начиная с синтеза салициловой кислоты в 1860 году). Самый распространенный препарат из этой группы - аспирин - синтезирован в 1898 г. и широко применяется более 100 лет. За это время появились десятки новых препаратов, часть из которых прочно вошла в арсенал врачей, а часть была отвергнута. Врачи и пациенты столкнулись с рядом существенных проблем, как, например, закономерное поражение слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Наиболее часто назначают НПВП ревматологи, поскольку эти препараты являются основой симптоматической терапии большинства ревматических заболеваний суставов и позвоночника. В то же время вряд ли можно найти хотя бы одного практикующего врача - терапевта или хирурга, который ни разу не назначал или не рекомендовал бы препарат из этой группы. Больше того, трудно найти человека, который бы ни разу не принимал тот же аспирин. Таким образом, вопросы, связанные с применением НПВП, затрагивают не только медиков.

### Механизм действия НПВП

Согласно современным представлениям, НПВП обладают целым рядом фармакологических эффектов, из которых главным является ингибирование активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), катализирующего образование простагландинов - мощных медиаторов воспалительного процесса, из арахидоновой кислоты. Этот механизм был обнаружен в 1971 г. английским исследователем J.Vane. В последующем было установлено существование двух изоэнзимов циклооксигеназы - ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 ("конституциональный", или "физиологический", изофермент) индуцирует продукцию простагландинов, обладающих цитопротективным эффектом в отношении слизистой оболочки желудка и регулирующих почечный кровоток, а также тромбосана А<sub>2</sub>, влияющего на агрегацию тромбоцитов. ЦОГ-2 экспрессируется в очагах воспаления и способствует синтезу "провоспалительных" простагландинов. Таким образом, противовоспалительный эффект НПВП связывается с подавлением активности ЦОГ-2, а развитие побочных эффектов - с подавлением ЦОГ-1. В то же время такой полезный эффект, как снижение агрегации тромбоцитов при профилактическом применении аспирина, связан с подавлением активности именно ЦОГ-1.

Большинство НПВП являются неселективными ингибиторами ЦОГ, то есть подавляют активность обеих ее разновидностей. Такие препараты, как мелоксикам, набуметон и нимесулид, селективно ингибируют ЦОГ-2, в значительной степени влияя на ЦОГ-1. Клинические исследования показали, что степень селективности ингибирования ЦОГ-2 коррелирует с безопасностью препарата в отношении гастроинтестинальных осложнений.

В то же время отсутствует четкая взаимосвязь между селективностью ингибирования ЦОГ и эффективностью препарата. Известно, что фармакологические эффекты НПВП не ограничиваются только снижением синтеза простагландинов. Одним из возможных механизмов их действия является подавление активации нейтрофилов в очаге воспаления. Есть данные, позволяющие думать о влиянии НПВП на синтез интерлейкинов 1,2 и 6, а также на молекулы адгезии (L-селектин). НПВП способны вызывать разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях с уменьшением синтеза АТФ и снижением энергообеспечения воспалительной реакции, а также тормозить перекисное окисление липидов. Вероятно, НПВП при рациональном применении способны оказывать более глубокое, чем принято считать, влияние на воспалительный процесс.

### Классификация

НПВП относятся к различным группам в зависимости от химической структуры. Интересен сам по себе факт, что столь химически разнородные соединения имеют единый механизм действия и сходный терапевтический эффект.

В настоящее время в нашей стране наиболее широко применяются препараты из групп: арилкарбоновых кислот - аспирин; арилукусусных кислот - диклофенак (вольтарен, ортофен, диклонат); арилпропионовых кислот - ибупрофен (бруфен, мотрин), флурбипрофен (флугалин, фробен, флюорофен, ансейд), кетопрофен (кетонал, профенид), напроксен (напросин), тиапрофеновая кислота (сургам); индолукусусных кислот - индометацин; эноликовых кислот - фенилбутазон (бугадион), пироксикам (роксикам, фелден), мелоксикам (мовалис).

### Особенности фармакокинетики

Для НПВП характерна высокая биодоступность (90 проц. и более для большинства препаратов) при пероральном приеме. Препараты данной группы на 98-99 проц. связываются с белками плазмы крови, в связи с чем при гипопротенемии возможно повышение риска токсических реакций. В соответствии с особенностями фармакокинетики НПВП могут быть подразделены на короткоживущие (с коротким периодом полужизни в плазме - до 4 часов) и длительноживущие (период полужизни 12 и более часов). Среди наиболее распространенных препаратов большинство (аспирин, диклофенак, ибупрофен, индометацин и др.) относятся к короткоживущим соединениям. Пироксикам, мелоксикам, фенилбутазон относятся к длительноживущим НПВП. Применение длительноживущих препаратов у пациентов со снижением функции почек (при сопутствующей почечной патологии и у пожилых пациентов) может привести к кумуляции и повышению риска побочных эффектов.

## Дозы и лекарственные формы

Для НПВП характерно разнообразие способов введения, а также большая широта применяемых доз, что делает эту группу препаратов весьма удобной для применения в широкой врачебной практике.

Показано, что терапевтическая эффективность некоторых НПВП может быть существенно увеличена при кратковременном (на 2-3 недели) повышении суточной дозы в 2-3 раза по сравнению со средней рекомендуемой (пироксикам - до 60 мг в сутки, флурбипрофен - до 400 мг в сутки) без существенного увеличения частоты побочных эффектов.

Основным путем введения НПВП остается прием per os. Применение НПВП в виде ректальных свеч не имеет особых преимуществ перед пероральным их применением; поскольку биодоступность при этом, как правило, несколько снижается и существует риск развития проктита, свечи целесообразно назначать при невозможности принимать препараты через рот. В последнее время появились лекарственные формы в виде ректальных капсул, что позволяет достигнуть полноценного всасывания при минимальном воздействии на слизистую прямой кишки. Внутримышечное введение НПВП (в первую очередь диклофенака, кеторолака) эффективно и целесообразно в качестве средства купирования острой боли; поскольку для НПВП характерно развитие мышечных некрозов в месте инъекции, длительное (более 2-3 дней) парентеральное применение чревато развитием инфильтратов и нагноений.

Одним из способов улучшить фармакокинетические параметры НПВП является применение пролонгированных форм (ретард). Это позволяет длительно поддерживать терапевтическую концентрацию препарата в крови при одно-двукратном приеме препарата. Наиболее четко пролонгированный эффект проявляется при применении капсул с постепенным высвобождением действующего вещества (sustained-release). Капсула-ретард содержит мелкие гранулы препарата, каждая из которых покрыта полимерной оболочкой. Такая форма обеспечивает пролонгированное всасывание и поддержание в течение суток после однократного приема постоянной стабильно высокой концентрации препарата в плазме крови и в ряде случаев дает существенное усиление обезболивающего эффекта, особенно при ночных болях.

С помощью пролонгированных форм также удается добиться некоторого улучшения переносимости препаратов со стороны ЖКТ. Для пожилых больных немаловажное значение имеет сокращение числа приемов препарата в день - больные просто реже забывают принять лекарство. Наиболее хорошо зарекомендовали себя пролонгированные формы диклофенака (вольтарен-ретард), индометацина (метиндол-ретард), ибупрофена (бруфен-ретард) и флурбипрофена (флугалин-ретард).

С другой стороны, разработан ряд препаратов для быстрого купирования болей - диклофенак-калий (вольтарен-рапид), напроксен-натрий (апранакс), которые при приеме per os оказывают обезболивающий эффект уже через 15-20 минут.

Одним из направлений в разработке новых лекарственных форм НПВП является локальное применение в виде пластыря окклюзионной повязки, например флурбипрофен-LAT (local action transcutaneous). Предполагается, что таким образом можно достичь высокой концентрации препарата в тканях при минимальном системном воздействии и тем самым получить более безопасную альтернативу пероральному приему НПВП.

## Показания и клиническая эффективность

**1. Купирование болей различного происхождения.** Непосредственный обезболивающий эффект НПВП, так же как противовоспалительный, в основном объясняется блокированием синтеза простагландинов как в периферических тканях, так и в ЦНС. Это справедливо и для так называемых ненаркотических анальгетиков, или анальгетиков-антипиретиков (парацетамол, аналгин и др.), которые реально являются НПВП со слабой противовоспалительной активностью.

Способность купировать боли различного происхождения является главным фактором применения НПВП в широкой терапевтической и хирургической практике (при вертеброгенном корешковом синдроме, головной и зубной боли, послеоперационных болях и т.п.). У ряда препаратов (кеторолак, флурбипрофен, лорноксикам) анальгезирующий эффект оказался сравнимым с эффективностью морфина в разовой дозе 10 мг. В отличие от наркотических анальгетиков НПВП не вызывают привыкания и не угнетают дыхательный центр.

Наиболее частой причиной хронических болей в пожилом возрасте является остеоартроз. В связи с тем, что воспалительные реакции синовиальной оболочки и периартикулярных тканей играют важнейшую роль в патогенезе болевого синдрома, НПВП при остеоартрозе в большинстве случаев обеспечивают более выраженный обезболивающий эффект, чем ненаркотические анальгетики, например парацетамол.

Существует довольно распространенное мнение о том, что НПВП необходимо назначать только короткими курсами, максимум на несколько недель, только для снятия болевого синдрома. В то же время характерной особенностью остеоартроза является прогрессирующая дегенерация хряща у лиц пожилого и старческого возраста, клинически проявляющаяся болями, скованностью и ограничением движений в пораженных суставах и по мере прогрессирования явления синовита, и соответственно, болевой синдром становятся все более стойкими. По данным клинических испытаний, проведенных в Институте ревматологии РАМН, у большинства больных остеоартрозом можно достигнуть стабильного снижения уровня болевых ощущений в суставах при относительно длительном (3-6 месяцев) приеме НПВП, особенно в случаях наличия отчетливо клинически определяемого вторичного синовита. При этом суждение об эффективности и переносимости препарата врач может составить за более короткий (1-3 месяца) период наблюдения.

**2. Противовоспалительный эффект.** В качестве противовоспалительных средств НПВП используются наиболее широко при воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, реактивные артриты и др.). Наиболее мощными ингибиторами синтеза простагландинов являются индометацин, диклофенак, флурбипрофен, пироксикам, напроксен. Противовоспалительный эффект средних эффективных доз различных НПВП в целом коррелирует с их

способностью ингибировать ЦОГ, хотя эта зависимость и не является прямой. Согласно экспериментальным данным Я.Сигидина и соавт. (1988), по силе воздействия на острое экссудативное воспаление наиболее распространенные НПВП можно расположить в следующей последовательности: индометацин > флурбипрофен > диклофенак > пироксикам > кетопрофен > напроксен > фенилбутазон > ибупрофен > ацетилсалициловая кислота. Многолетние клинические наблюдения полностью подтверждают экспериментальные данные: при воспалительных артропатиях наиболее часто и успешно используются диклофенак, индометацин, пироксикам, флурбипрофен.

**3. Профилактика тромбозов.** Хорошо известна и широко используется (особенно в кардиологии) способность низких доз аспирина уменьшать вероятность тромбозов. По сути, это "желательный побочный эффект" терапии НПВП, поскольку осуществляется за счет необратимого ингибирования ЦОГ-1 и, соответственно, синтеза тромбоксана A<sub>2</sub> в тромбоцитах. Вообще антиагрегантный эффект характерен для всех неселективных ингибиторов ЦОГ. Так, флурбипрофен является сильным ингибитором агрегации тромбоцитов, которая проявляется при приеме очень небольших разовых доз препарата (4-10 мг). В то же время ингибирование ЦОГ-1 флурбипрофеном и некоторыми другими НПВП, в отличие от аспирина, является обратимым. Известные селективные ингибиторы ЦОГ-2 не обладают клинически значимым антитромботическим эффектом.

**4. Профилактика злокачественных образований.** В мире широко обсуждается возможность проведения химиопрофилактики развития злокачественных опухолей с помощью НПВП. Механизм влияния НПВП на опухолевый рост связывают с подавлением активности ЦОГ-2, которая активно экспрессируется опухолевыми клетками. Ингибируя активность этого фермента и, соответственно, синтез простаноидов, НПВП способны, по-видимому, стимулировать апоптоз (естественную гибель клеток) и подавлять индуцированную онкогенами клеточную пролиферацию (Dubois, 1996, Ristimaki et al., 1997). Имеются убедительные, основанные на достаточно большом клиническом материале, данные о том, что длительный (более года) прием НПВП снижает риск развития злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта (толстой кишки, в том числе рака прямой кишки, пищевода и желудка), легких и молочной железы (Taketo, 1997, Farrow et al., 1998, Vainio, 1998). Поскольку лечение НПВП может приводить к обратному развитию полипов толстой кишки, прием препаратов данной группы рассматривается как серьезный фактор профилактики злокачественных новообразований этой локализации.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 ввиду своей потенциальной безопасности при длительном приеме выступают как весьма многообещающая группа препаратов для профилактического применения.

**5. Другие области применения.** Многочисленные физиологические функции простаноидов обуславливают применение НПВП в различных областях медицины. Известно, что НПВП (индометацин, диклофенак, напроксен, ибупрофен) могут с успехом применяться при первичной дисменорее (снижая вызванное гиперпродукцией простагландинов повышение тонуса матки). Диклофенак, индометацин и флурбипрофен в виде глазных капель применяются в офтальмологической хирургии для контроля воспалительной реакции и ингибирования индуцированного миоза после оперативного лечения катаракты.

Имеются достаточные основания считать, что длительный прием НПВП может оказывать определенный профилактический эффект в отношении снижения познавательной способности у лиц пожилого возраста (Rozzini R. et al., 1996).

Некоторые возможные области применения НПВП кажутся неожиданными. Например, есть сообщения о наличии у ибупрофена определенного клинического эффекта при шистосоматозе, что связывают с влиянием метаболитов арахидоновой кислоты на функционирование кожи церкариев (Farag M.M. et al., 1996).

## **Нежелательные реакции**

**1. НПВП-гастропатии.** Наиболее характерным побочным эффектом при лечении НПВП является эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ (так называемая НПВП-гастропатия). По данным Института ревматологии РАМН, частота эрозивно-язвенного поражения ЖКТ (часто называемого НПВП-индуцированной гастропатией) составляет до 39 проц. от числа всех больных, которым делалась гастроскопия.

Основным механизмом развития НПВП-гастропатий является ингибирование ЦОГ-1, что нарушает синтез желудочной слизи и делает возможным повреждающее воздействие кислого содержимого желудка на его стенку. Кроме этого, существует непосредственный повреждающий эффект НПВП на клетки слизистой желудка с повреждением митохондрий и разобщением окислительного фосфорилирования, что нарушает энергетические процессы в клетке. По-видимому, для образования язв необходимы оба фактора - ингибирование ЦОГ и разобщение окислительного фосфорилирования.

Наиболее часто гастропатии и кровотечения из ЖКТ встречаются, по данным большинства исследований, при лечении индометацином, аспирином (кроме кишечнорастворимых форм), пироксикамом, кетопрофеном, наиболее редко - при лечении ибупрофеном, диклофенаком, флурбипрофеном, а также селективными блокаторами ЦОГ-2. Имеется реальная опасность поражения не только желудка и 12-перстной кишки, но и

тонкой кишки, что может приводить к тяжелой хронической анемии. Поражение кишечника чаще ассоциировалось с приемом индометацина, диклофенака и пироксикама (Davies N. et al., 1996).

Для лечения и профилактики НПВП-гастропатий эффективны антисекреторные препараты: омепразол, H<sub>2</sub>-блокаторы (ранитидин, фамотидин), а также мизопростол (сайтотек) - синтетический аналог простагландина E<sub>1</sub>. Известен комбинированный препарат артротек - комбинация диклофенака натрия и мизопростола. Применение с профилактической целью антацидов и м-холиноблокаторов, по нашим данным, не дает положительных результатов.

**2. Другие побочные эффекты.** Поскольку НПВП являются липофильными веществами и проникают через гематоэнцефалический барьер, большинство из них способно вызывать побочные эффекты со стороны ЦНС, которые по частоте занимают второе место после гастропатий. Наблюдаются головные боли, головокружение (часто при приеме индометацина), лабильность настроения, депрессия, бессонница, могут иметь место снижение слуха (при приеме ацетилсалициловой кислоты у молодых пациентов), судороги (при приеме салицилатов), сонливость, нарушения зрения, поражения периферической нервной системы (при лечении мелоксикамом), описаны редкие случаи асептического менингита (при приеме ибупрофена, индометацина, сулиндака, толметина, наблюдавшиеся преимущественно у больных системной красной волчанкой).

Простагландины оказывают бронходилатирующий эффект, в связи с чем НПВП способны вызывать бронхоспазм, особенно у больных бронхиальной астмой.

Относительно редко наблюдаются побочные эффекты со стороны почек (обратимая почечная недостаточность с повышением уровня креатинина, канальцевый некроз, интерстициальный нефрит, нефротический синдром). Факторами риска для индуцированного НПВП поражения почек являются пожилой возраст, сопутствующие заболевания почек, сердечная недостаточность, прием диуретиков.

Поражение печени встречается редко (в основном при приеме диклофенака при остеоартрозе, аспирин - при ревматоидном артрите) и обычно ограничивается обратимым повышением уровня трансаминаз в крови. Случаи тяжелого поражения печени описаны при лечении фенилбутазоном.

Тяжелые гематологические осложнения (нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия) также характерны для фенилбутазона, лейкопения встречается при приеме индометацина. Другие НПВП вызывают нарушения кроветворения очень редко.

**3. Деградация хряща при артрозе.** Большинство НПВП потенциально способны вызывать супрессию синтеза протеогликанов суставного хряща. Это находит отражение в результатах клинических исследований, которые, начиная с 60-х годов, показали, что на фоне лечения НПВП, особенно индометацином, у больных остеоартрозом может наблюдаться ускорение прогрессирования деградация хряща. Ряд исследований продемонстрировал выраженное прогрессирование патологического процесса при коксартрозе у пациентов, получавших индометацин ("индометациновое бедро"), что приводило, в частности, к необходимости более раннего хирургического лечения.

В то же время методические аспекты проведенных исследований не позволяют достоверно связать быстрое прогрессирование артроза с механизмом действия НПВП. Не исключено, что играет роль развитие "анальгетической артропатии", связанной с тем, что пациенты, достигнув с помощью НПВП обезболивания, необоснованно расширяли двигательный режим. По крайней мере, относительно строгие доказательства отрицательного воздействия на хрящ имеются только для индометацина. По отношению к одному из производных арилпропионовой кислоты (тиапрофеновая кислота - сургам) в контролируемом исследовании показано отсутствие значимого отрицательного влияния на прогрессирование рентгенологических изменений при гонартрозе.

### **Предпочтения в клинической практике**

Диклофенак по праву может считаться лидером среди НПВП по соотношению клинической эффективности, частоте побочных реакций и стоимости. Он обладает выраженным противовоспалительным эффектом, хорошим обезболивающим действием, при этом стабильно занимая ведущие места в клинических исследованиях и мета-анализах, посвященных сравнительной переносимости НПВП. Многолетний положительный опыт применения диклофенака в различных странах мира, обилие доступных лекарственных форм, широкий диапазон допустимых дозировок - все это дает возможность считать диклофенак препаратом первого выбора при большинстве ревматических заболеваний и для купирования болевого синдрома небольшой и средней интенсивности.

Ибупрофен является одним из наиболее хорошо известных лекарственных препаратов, широко применяется в клинической практике с 1969 года. Его анальгезирующее действие при средних терапевтических дозах (1200-1800 мг в день) существенно превосходит собственно противовоспалительное. В связи с этим традиционно основными показаниями к применению ибупрофена являются остеоартроз, тем более что препарат хорошо переносится пожилыми пациентами, а также болевые синдромы различного происхождения. Так, при головной боли напряжения ибупрофен в дозе 400 мг оказался эффективнее, чем прием 1000 мг парацетамола. Ибупрофен обладает хорошим жаропонижающим эффектом. Как и парацетамол, он в виде

сиропа разрешен к применению в детской практике (бруфен-сироп). В США при оценке лечения гипертермии у 83 тыс. детей безопасность применения ибупрофена и парацетамола оказалась равной.

30-летний опыт применения ибупрофена в мировой клинической практике показал, что с этим препаратом связан наименьший риск развития серьезных побочных эффектов, в том числе гастропатий. До настоящего времени, несмотря на появление селективных ингибиторов ЦОГ-2, ибупрофен выступает в роли "золотого стандарта" переносимости, в связи с чем в большинстве стран разрешена безрецептурная продажа этого препарата.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2. Основным ограничением для применения НПВП является реальная опасность развития побочных эффектов, в первую очередь со стороны ЖКТ. Концепция ЦОГ-1/ЦОГ-2 привела к выделению нового класса НПВП - селективных ингибиторов ЦОГ-2, на которые возлагаются большие надежды. К настоящему времени появился целый ряд препаратов, относящихся к различным группам по химической структуре, которые способны ингибировать ЦОГ-2 существенно более выражено, чем ЦОГ-1. Наибольший клинический опыт имеется в отношении мелоксикама (мовалис) и нимесулида (месулид).

Контролируемые клинические испытания показали, что уменьшение частоты серьезных гастроинтестинальных побочных реакций при применении селективных блокаторов ЦОГ-2 действительно имеет место. Те же клинические испытания демонстрировали удовлетворительный противовоспалительный эффект этих препаратов. К сожалению, повседневная практика показывает, что в рекомендуемых дозах мелоксикам и нимесулид подходят больше для лечения остеоартроза и других состояний, не сопровождающихся выраженным болевым синдромом и высокой воспалительной активностью. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 достаточно дороги, что имеет немаловажное значение в настоящее время. В то же время само направление, несомненно, чрезвычайно перспективно. Создание действительно высокоактивного ингибитора ЦОГ-2 было бы существенным прорывом в лечении и профилактике целого ряда распространенных заболеваний.

## **Другие НПВП**

Аспирин - наиболее распространенное из производных салициловой кислоты и наиболее хорошо изучен из НПВП - в последние годы редко употребляется ревматологами в качестве противовоспалительного препарата, что связано с высокой суточной дозой, необходимой для достижения полноценного эффекта (3-4 г) и большой частотой развития гастропатий. Сейчас аспирин чаще применяется в качестве жаропонижающего (у взрослых и детей старше 12 лет; у детей младшего возраста применение аспирина при вирусных инфекциях связано с риском развития синдрома Рея и не рекомендуется) и антитромботического средства. К положительным качествам следует отнести относительно низкую стоимость.

Флурбипрофен (флугалин) создан как модификация ибупрофена. Он является мощным неселективным ингибитором ЦОГ, обладающим выраженным противовоспалительным эффектом и сильным периферическим обезболивающим действием. Флурбипрофен более выражено, чем индометацин и диклофенак, подавляет синтез простагландинов в синовиальной жидкости. Препарат хорошо переносится. При 12-месячном приеме фиксированной дозы препарата (200 мг/сут) частота гастропатий составила около 6 проц. В целом по соотношению эффективности и переносимости флурбипрофен может быть сопоставим с диклофенаком, однако применяется реже.

Индометацин оказывает сильное противовоспалительное действие и высоко эффективен при воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника. При этом препарат более выражено угнетает ЦОГ-1, чем ЦОГ-2, соответственно, наблюдается высокая частота (по данным Я.Сигидина, до 30 проц.) различных побочных реакций, в первую очередь гастроинтестинальных. У большинства больных индометацин оказывает отчетливый клинический эффект при болезни Бехтерева и часто назначается при этом заболевании.

Другие препараты из группы НПВП также обладают своими особенностями, однако применяются не так часто. Их, как правило, используют регулярно пациенты, для которых именно эти препараты либо особенно эффективны, либо особенно хорошо переносятся.

Учитывая широкий спектр НПВП, индивидуальный подбор препарата представляется не только важной, но и вполне осуществимой задачей.

*Дмитрий КАРАТЕЕВ,  
старший научный сотрудник  
Института ревматологии РАМН,  
кандидат медицинских наук.*