УДК 615.035.2

РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НПВП – БАЛАНС ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

^{1,2}Журавлева М.В., ^{1,2}Кукес В.Г., ^{1,2}Прокофьев А.Б., ^{1,2}Сереброва С.Ю.,
^{1,2}Городецкая Г.И., ²Бердникова Н.Г.

¹ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России;

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, e-mail: mvzhuravleva@mail.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее востребованных лекарственных средств (ЛС). В статье приводится обзор данных по механизму действия, фармакокинетике, классификации, эффективности, безопасности, основным лекарственным взаимодействиям НПВП. Несмотря на несомненную клиническую эффективность, применение НПВП имеет свои ограничения. Это связано с тем, что даже кратковременный прием этих препаратов в небольших дозах может приводить к развитию нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Подчеркивается важность безопасности применения НПВП у пациентов с коморбидной патологией. Например, у пациентов, одновременно принимающих антигипертензивные средства и диуретики, НПВП могут снижать эффективность данных препаратов, способствовать увеличению АД. Выбор НПВП необходимо осуществлять с учетом индивидуальных особенностей пациента, фармакологических свойств ЛП, клинической картины заболевания, наличия факторов риска развития НЛР и межлекарственного взаимодействия.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП, механизм действия, эффективность, классификация, безопасность лекарственных средств, взаимодействие лекарственных средств, коморбидная патология

RATIONAL USE OF NSAIDS – BALANCE OF EFFICIENCY AND SAFETY (REVIEW)

^{1,2}Zhuravleva M.V., ^{1,2}Kukes V.G., ^{1,2}Prokofiev A.B., ^{1,2}Serebrova S.Yu.,
^{1,2}Gorodetskaya G.I., ²Berdnikova N.G.

¹Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»,
Ministry of Health of the Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, State Budgetary Educational Institution, Moscow,
e-mail: mvzhuravleva@mail.ru

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most popular medicines. The article provides an overview of the data on the mechanism of action, pharmacokinetics, classification, efficiency, safety, the main NSAIDs drug interactions. Despite the obvious clinical efficacy, use of NSAIDs has its limitations. This is due to the fact that even a short-term reception of these drugs in small doses, can lead to adverse drug reactions (ADRs). The article emphasizes the importance of the NSAIDs safe use in patients with comorbid pathology. For example, NSAIDs may reduce the effectiveness of drugs and increase blood pressure in case of patients concurrently receiving diuretics and antihypertensives. Selection of NSAIDs should be implemented taking into account the individual characteristics of the patient, the pharmacological properties of the NSAIDs, the clinical picture of the disease, the presence of risk factors, ADRs and drug-drug interactions.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, the mechanism of action, efficacy, classification, drug safety, drug interactions, comorbid pathology

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее востребованных лекарственных препаратов (ЛП). Они представляют важное значение для практического здравоохранения, и относятся к наиболее часто применяемым препаратам в повседневной врачебной практике, причем многие из них отпускаются без рецепта врача, т.е. легко доступны для населения. Более тридцати миллионов человек в мире ежедневно принимают НПВП, причем 40% этих пациентов имеют возраст старше 60 лет [1]. По прогнозам, это количество будет только возрастать по мере общего старения населения развитых стран, и, соответственно, увеличения распространенности заболеваний,

при которых применяются НПВП. В первую очередь это дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата и ревматические поражения мягких тканей, что имеет не только медицинское, но и большое социальное значение, т.к. приводит к длительной потере трудоспособности и инвалидности [3, 4]. По сравнению с другими классами противовоспалительных средств (глюкокортикоиды, препараты базисного лечения) НПВП – наиболее востребованы в клинической практике, их применяют в большинстве случаев воспаления как препараты I ряда. Широкое применение НПВП обусловлено их высокой активностью, быстрым развитием эффекта и относительно высокой безопасностью. Кроме того, эти

средства вызывают не только симптоматический болеутоляющий эффект, уменьшают скованность и повышают подвижность суставов, но и оказывают патогенетическое действие, ограничивая повреждающее влияние простаноидных медиаторов воспаления [9, 10].

Наличие пациентов с коморбидной патологией требует осторожности при назначении НПВП у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой, почечной патологии, заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта. Для повышения эффективности лечения рекомендуется применять препараты класса НПВП в самых низких эффективных дозах и наиболее коротким по длительности курсом [2, 3].

Основные показания для применения НПВП представляют широкий спектр воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата в т.ч. ревматоидный, псориатический, ювенильный хронический артрит, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), остеоартроз, подагрический артрит, бурсит, тендовагинит. НПВП применяются в основном в качестве симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, что не влияет на прогрессирование заболевания. Анальгетический эффект группы НПВП обусловил их применение при болевом синдроме различной локализации: головная (в т.ч. мигренозная) и зубная боль, люмбаго, ишиалгия, оссалгия, невралгия, миалгия, артралгия, радикулит, болевой синдром при онкологических заболеваниях, посттравматический и послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся воспалением. НПВП применяют при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР органов с выраженным болевым синдромом (в составе комплексной терапии): фарингит, тонзиллит, отит, лихорадочный синдром при «простудных» заболеваниях и гриппе.

Одной из наиболее распространенных форм заболеваний опорно-двигательного аппарата, наряду с такими заболеваниями как рак, туберкулез, сахарный диабет, патология сердечно-сосудистой системы, одно из первых мест среди причин потери трудоспособности и инвалидности занимает остеоартроз (ОА) [6, 7]. Наиболее характерными симптомами ОА являются постоянные боли в области суставов, что предполагает назначение НПВП с высоким анальгетическим индексом и хорошей переносимостью [1, 14].

Важнейшим вопросом современной фармакотерапии является не только эффективность, но и безопасность ЛС. Выделяют

большую группу заболеваний, при которых нарушение равновесия между факторами агрессии желудочного содержимого и защитными факторами слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, являются классическим представлением о патогенезе эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на всем его протяжении. К ним относятся не только язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), но и язвы, ассоциированные с приемом лекарственных средств, к которым в первую очередь необходимо отнести ЛП класса НПВП [8, 11].

Выявлена важная роль простагландинов в поддержании базального уровня секреции бикарбонатов [2, 3].

Доказано, что длительный прием некоторых групп ЛП является важным повреждающим фактором слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 13]. Так, НПВП (ацетилсалициловая кислота, индометацин, кеторолак, диклофенак, и др.) и глюкокортикостероидные препараты способствуют угнетению защитных факторов, первые за счет подавления синтеза простагландинов, вторые за счет влияния на процессы микроциркуляции, регенерации и стимуляции секреции соляной кислоты и пепсина. Поэтому актуальной задачей рациональной фармакотерапии пациентов, страдающих полиморбидными состояниями и сочетанием заболеваний опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта, является возможность стратификации риска развития осложнений при совместном применении препаратов класса НПВП [5, 13].

Механизм действия НПВП достаточно хорошо изучен. Широкое применение НПВП объясняется их универсальным спектром действия. Они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами и приносят облегчение больным с соответствующими симптомами, которые отмечаются при многих заболеваниях.

В первую очередь, благодаря их анальгетической активности, они одновременно составляют и группу ненаркотических (неопиатных) анальгетиков. Важно, что начав лечение с НПВП, больные ревматическими заболеваниями очень редко (не более чем в 10% случаев) переходят на прием простых анальгетиков [2, 6]. При этом, едва ли в клинической медицине можно отметить другой, столь частый и разнообразный по характеру проявлений и причинам феномен, как боль. Изначально она может формироваться как важная защитная биологическая реакция

организма. Однако, сильная, или длительно существующая боль сама формирует очаги патологического возбуждения, усиливающие функционально-морфологические изменения в органах и костно-мышечных образованиях. Важно подчеркнуть, что острая боль – это симптом, а хроническая боль может стать, по существу, самостоятельным заболеванием.

Эксперты разных стран едины во мнении, что различия в эффективности НПВП в качестве обезболивающих и противовоспалительных препаратов относительно невелики. Обзоры нескольких десятков клинических исследований различных препаратов этой группы при остеоартрозе, ревматоидном артрите, дорсопатии не дают существенных оснований ранжировать эти препараты по степени их эффективности [7].

Действие анальгетиков направлено на предупреждение и уменьшение активации первичных афферентов «альгетиками» и подавление передачи болевого импульса на сегментарном и супрасегментарном уровнях [1, 12]. Возможен профилактический подход к защите пациента от действия операционной травмы путем назначения НПВП до операции [4, 5]. Механизм данного эффекта связан с предотвращением центральной гиперсенситизации нейронов задних рогов спинного мозга, воздействием НПВП на периферические и центральные механизмы появления и развития острой боли, тем самым предупреждая патологические нейропластические изменения в спинном мозге. Это предусматривает исключение вероятности перехода физиологической боли в патологическую (нейропатическую). При этом НПВП могут рассматриваться как патогенетические средства, что значительно расширяет и трансформирует представление о препаратах этой группы не только в качестве средств симптоматической терапии.

Сегодня арсенал НПВП достаточно широк. Препараты этой группы традиционно разделяют по их химическому строению. Однако данная классификация не характеризует свойства различных групп средств. Для понимания особенностей действия препаратов и правильного применения их в клинической практике важно знать различия в механизме действия тех или иных НПВП и, соответственно, классифицировать их по механизму действия.

По современным представлениям, ключевой и наиболее общий механизм противовоспалительного действия НПВП – угнетение ими биосинтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты [2, 12].

На основании этих данных в последние десятилетия достигнуты значительные успехи в изучении механизма действия НПВП. Так, в начале 1970-х гг. Дж.Р. Вэйн с коллегами показал, что болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное действия ацетилсалициловой кислоты обусловлены подавлением ею синтеза ПГ [14]. Он же показал, что НПВП снижают продукцию ПГ за счет ингибирования ЦОГ, и это действие – основной механизм действия НПВП. В сложном комплексе реакций, составляющих воспалительный процесс, участвуют многочисленные биологически активные вещества, которые определяются как медиаторы воспаления. В их число входят белки и полипептиды (кинины и калликреины), лейкоцитарные факторы (факторы хемотаксиса, интерлейкины, антикейлоны и др.), белки системы комплемента; биогенные амины (гистамин и серотонин) и продукты метаболизма арахидоновой кислоты – эйкозаноиды (простагландины, простациклин, тромбоксаны) и лейкотриены.

НПВП оказывают угнетающее влияние на образование и проявление эффектов многих из перечисленных факторов [3, 8]. Однако влияние препаратов на активность белков и биогенных аминов в основном относят к вторичным эффектам. По современным представлениям, ключевой и наиболее общий механизм противовоспалительного действия НПВП – угнетение ими биосинтеза простагландинов из арахидоновой кислоты [3, 8].

Еще в 1970-х гг. была высказана версия о существовании разных типов ЦОГ, а затем и открытие двух изоформ ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [13]. ЦОГ-1 постоянно экспрессируется и функционирует в тканях и органах и участвует преимущественно в регуляции физиологических процессов. Экспрессия ЦОГ-2 (уровень активности которой низкий в физиологических условиях весьма низкой) индуцируется цитокинами при повреждении или воспалении тканей, с ее активностью связывают синтез флогенных ПГ [1].

Синтез этих изоферментов регулируется различными генами, они отличаются по молекулярной структуре и обладают разной (хотя и частично перекрещивающейся) функциональной активностью, отражающей их различную роль в реализации «физиологических» и «патологических» эффектов ПГ. Открытие изоформ ЦОГ имело не только важное теоретическое, но и большое практическое значение. Во-первых, оно позволило объяснить причины эффективности и токсичности (прежде всего гастроэнтерологической) «стандартных» НПВП, которая

в первую очередь связана с подавлением активности обеих изоформ ЦОГ. Во-вторых, предоставило экспериментальное обоснование для разработки «новых» НПВП, так называемых ингибиторов (селективных или специфических) ЦОГ-2, обладающих более низкой гастроэнтерологической токсичностью, чем «стандартные» НПВП. В процессе этих исследований был частично расшифрован механизм действия «простого» анальгетика парацетамола, точкой приложения которого оказалась еще одна изоформа ЦОГ (ЦОГ-3), преимущественно локализуемая в клетках коры головного мозга. Это позволило классифицировать ненаркотические анальгетики не по их химическим свойствам, а по фармакологическим (ЦОГ-зависимым) механизмам действия. Синтез более новых препаратов (в т.ч. коксибов) базируется на данных о структурной и функциональной гетерогенности ЦОГ.

Результаты многочисленных широкомасштабных контролируемых испытаний (соответствуют критериям категории А «медицины, основанной на доказательствах»), а также большой опыт применения ЦОГ-2 ингибиторов в клинической практике свидетельствуют, что основная задача, которая ставилась при разработке ингибиторов ЦОГ-2 – снижение гастроэнтерологической токсичности, решена весьма успешно:

- в большинстве случаев ингибиторы ЦОГ-2 не уступают по эффективности «стандартным» НПВП как при острых (первичная дисменорея, «хирургические» боли и др.), так и хронических (остеоартроз, ревматоидный артрит) болях;

- ингибиторы ЦОГ-2 реже вызывают тяжелые (требующие госпитализации) гастроэнтерологические побочные эффекты (кровотечение, перфорация, обструкция), чем «стандартные» НПВП.

При выборе НПВП следует принимать во внимание:

- наличие (и характер) факторов риска побочных эффектов;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- совместимость НПВП с другими лекарственными препаратами.

С одной стороны, способность НПВП ингибировать синтез ПГ, участвующих в развитии патологического процесса, определяет их противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие. С другой стороны, нежелательные, побочные эффекты НПВП, такие как эрозии и язвенные поражения ЖКТ, желудочные кровотечения и нарушения функций почек, развиваются также вследствие угнетения образования эйкозаноидов – простаглицина (ПГ-I₂), ПГ-E₂ и тромбксана

A₂. Так, язвеногенная активность НПВП вызвана нарушением физиологических функций ПГ-E₂ и простаглицина в слизистой оболочке желудка [2, 10]. Оба гормона выполняют здесь защитную, гастропротективную функцию: стимулируют продукцию слизи, ингибируют секрецию соляной кислоты и улучшают питание тканей за счет расширения сосудов и улучшения микроциркуляции [5, 11]. Поэтому при приеме НПВП подавление синтеза ПГ приводит к развитию эрозий слизистой оболочки и ее язвеному поражению.

В настоящее время целесообразно классифицировать НПВП по их ингибирующей активности в отношении разных изоформ ЦОГ, или, иными словами, по механизму действия.

По данным многих исследований [4, 6] большинство НПВП в равной степени ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2. По избирательности действия в отношении ингибирования обеих изоформ ЦОГ выделяют селективные и неселективные НПВП. Неселективные в одинаковой степени подавляют оба изофермента, селективные – преимущественно угнетают ЦОГ-2. Некоторые авторы отмечают, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 менее эффективны при боли, связанной с воспалительными поражениями суставов и позвоночника, чем неселективные НПВП.

Ингибирование ЦОГ-2 рассматривается, как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а ЦОГ-1 – развития нежелательных лекарственных реакций [6, 15].

Очевидно, что наиболее высокой противовоспалительной активностью по-прежнему обладают неселективные ингибиторы ЦОГ, такие как диклофенак, индометацин, кетопрофен, ацеклофенак. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 обеспечивают сравнимую с традиционными НПВП анальгезию, но не превосходят их и по болеутоляющей активности [9].

Соотношение активности НПВП по степени блокирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен препарат в отношении ЦОГ-2 и, тем самым, менее токсичен. Например, для нимесулида она составляет 0,22; для мелоксикама 0,33; диклофенака – 2,2; пироксикама – 33; индометацина – 107 [8]. В исследованиях было показано, что после приема 100 мг ацеклофенака активность ЦОГ-2 в нейтрофилах человека блокируется более чем на 97%, а активность ЦОГ-1 только на 46%; при приеме 75 мг диклофенака это соотношение составляло 97% и 82% соответственно [3, 4].

Для ряда НПВП отмечают также хондропротективный, антигистаминовый и антибрадикининовый эффекты, что в ряде случаев также позволяет отнести НПВП к средствам базисной фармакотерапии. Даже при заболеваниях, считавшихся ранее дегенеративными (ОА, дорсопатия), показано развитие воспалительного процесса и продукции цитокинов (интерлейкинов -ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- альфа)), медиаторов боли и воспаления таких как простагландины (ПГ- E2) и др.

Классификация НПВП

Общепринятой считается классификация НПВП по механизму действия. Так, к селективным ингибиторам ЦОГ-1 относится ацетилсалициловая кислота в низких дозах (0,1–0,2 в сутки).

Неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (нНПВП) считаются:

- ацетилсалициловая кислота в высоких дозах (1,0–3,0 в сутки и более); фенилбутазон; ибупрофен; кетопрофен; напроксен; нифлумовая кислота; пироксикам; лорноксикам; диклофенак; ацеклофенак; индометацин и ряд других НПВП.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (сНПВП)

- мелоксикам; нимесулид.

Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (сНПВП)

- целекоксиб; эторикокиб.

Селективные ингибиторы ЦОГ-3

- ацетаминофен; метамизол натрия.

Необходимо отметить, что исследования избирательности действия НПВП продолжаются.

Фармакокинетика НПВП

Фармакокинетика НПВП – весьма важная характеристика, поскольку влияет и на фармакодинамику препаратов.

При пероральном приеме все препараты этой группы хорошо (до 80–90% и более) абсорбируются в верхних отделах кишечника, однако скорость всасывания и время достижения максимальной концентрации в плазме могут значительно отличаться у отдельных препаратов.

Большинство НПВП – производные слабых органических кислот. Благодаря кислотным свойствам эти препараты (и/или их метаболиты) обладают высоким сродством к белкам – связываются с белками плазмы более чем на 90%. Высокое сродство к белкам плазмы – причина конкурентного вытеснения из связи с альбуминами лекарственных средств других групп.

Метаболизм НПВП протекает в основном в печени путем глюкуронирования.

Ряд препаратов (диклофенак, ацеклофенак, ибупрофен, пироксикам, целекоксиб) предварительно гидроксилируется при участии цитохрома P-450 (преимущественно изоферментов семейства CYP 2C9). Метаболиты и остаточные количества препарата в неизменной форме выводятся почками с мочой и, в меньшей степени, печенью с желчью [1, 3].

Показатели T_{1/2} препарата в плазме и в очаге воспаления (например, в полости сустава) тоже различны, в частности, для диклофенака они составляют 2–3 ч и 8 ч, соответственно. Поэтому длительность противовоспалительного эффекта не всегда коррелирует с клиренсом препарата из плазмы.

Такие НПВП, как диклофенак, кетопрофен, ацеклофенак, ибупрофен – весьма активные, но относительно безопасные средства в связи с особенностями их распределения и метаболизма. Эти особенности заключаются в накоплении и длительном присутствии препаратов в воспаленной ткани и, одновременно, быстром клиренсе их из центрального компартмента, включая кровь, сосудистую стенку, сердце и почки, что уменьшает возможность развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [15].

Побочные эффекты НПВП

Несмотря на несомненную клиническую эффективность, применение НПВП имеет свои ограничения. Это связано с тем, что даже кратковременный прием этих препаратов в небольших дозах может приводить к развитию НЛР, которые в целом встречаются примерно в 25% случаев, а у 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни [10]. Особенно высок риск НЛР у лиц пожилого и старческого возраста, которые составляют более 60% потребителей НПВП.

Значительная часть этих пациентов имеют одно, а чаще, несколько сопутствующих заболеваний (артериальную гипертонию, сахарный диабет, стенокардию и др.), что существенно повышает риск развития осложнений проводимой фармакотерапии.

Оценка безопасности включает регистрацию любых нежелательных явлений (НЯ) независимо от их связи с исследуемым препаратом, зарегистрированных после подписания пациентом согласия на участие в исследовании.

В настоящее время стало очевидным, что до 50% всех атипичных фармакологических ответов: неэффективность лекарственного средства или нежелательные лекарственные реакции могут быть также связаны с генетическими особенностями пациентов. Эти ге-

нетические особенности представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств, называемые полиморфными маркерами или аллельными вариантами. Для НПВП таким геном-кандидатом является CYP2C9, кодирующий основной фермент биотрансформации НПВП в печени. Поэтому в последние годы особое внимание привлечено к проблеме безопасного применения НПВП, при этом основным негативным свойством всех препаратов этой группы является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (табл. 1).

У 30-40% больных, получающих НПВП, отмечаются диспепсические расстройства, у 10-20% – эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2-5% – кровотечения и перфорации [1, 4]. У пациентов с умеренными/сильными болями, у которых парацетамол заведомо не эффективен, более обосновано применение комбинации высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2, которые не уступают по эффективности «стандартным» НПВП, и ингибиторов протонной помпы или мизопростола.

Все НПВП («стандартные» и ЦОГ-2 ингибиторы) потенциально могут оказывать негативное влияние на функцию почек и систему кровообращения. В целом эти осложнения встречаются примерно у 1-5% пациентов (то есть с такой же частотой, как и гастроэнтерологические побочные эффекты) и нередко требуют стационарного лечения. НПВП ингибируют в почках синтез простагландинов, которые участвуют в поддержании почечной перфузии. Применение НПВП у пациентов со сниженным почечным кровотоком или уменьшенным ОЦК может привести к декомпенсации скрыто протекающей почечной недостаточности. После отмены НПВП функция почек обычно восстанавливается до исходного уровня. Их риск особенно высок у лиц пожилого и старческого возраста (часто имеющих «скрытую» сердечную или почечную недостаточность) или страдающих соответствующими сопутствующими заболеваниями. В наибольшей степени риску развития этой реакции подвержены пациенты, у которых отмечается дегидратация, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром или острые нарушения функции почек. У таких пациентов в начале терапии следует тщательно контролировать диурез и функцию почек. Поэтому применение любых НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и патологией почек должно проводиться с особой осторожностью.

Проблема сердечно-сосудистой безопасности НПВП особенно актуальна при ревматических заболеваниях, при которых системный воспалительный процесс ассоциируется с увеличением риска сосудистых катастроф (инфаркт миокарда и инсульт) независимо от «классических» факторов риска атеротромбоза.

Примерно у 10-20% пациентов, страдающих бронхиальной астмой, наблюдается гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте и НПВП, проявляющаяся тяжелым обострением астмы. Установлено, что более селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб) обладают меньшей перекрестной реактивностью с ацетилсалициловой кислотой и НПВП в отношении индукции обострения астмы и являются препаратами «выбора» у этой категории пациентов.

Несмотря на выявленные новые противопоказания и риски, традиционные НПВП и селективные ЦОГ-2 ингибиторы остаются важными средствами лечения боли, воспаления и лихорадки. Оценивая безопасность НПВП, необходимо помнить, что такие факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, курение, и лишний вес гораздо более опасны для развития осложнений, чем применение препаратов.

Взаимодействие НПВП

Эффективность и безопасность применения неселективных и селективных ЛП класса НПВП необходимо прогнозировать с точки зрения изучения взаимодействия лекарственных средств. Так, у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретические средства, перенесших серьезные хирургические вмешательства, которые ведут к гиповолемии, НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты) могут снижать эффективность данных групп ЛС, способствовать увеличению АД и ухудшать общую выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью [1, 4, 15].

К основным группам ЛС с которыми необходимо учитывать взаимодействие при назначении НПВП достаточно многочисленны. Наиболее важное клиническое значение имеют совместное применение НПВП и следующих групп ЛС:

– пероральные антикоагулянты, тромболитические средства (группа кумаринов, тиклопидин, тромболитики, гепарины, варфарин) антитромбоцитарные ЛП, ингибиторы обратного захвата серотонина из-за повышенного риска развития кровотечений;

Таблица 1

Побочные эффекты, отмечаемые при приеме НПВП

Орган или система органов	Побочные эффекты, отмечаемые при приеме НПВП	Частота встречаемости, %
ЖКТ	Тошнота, рвота, диарея, запор; эрозии и пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки; эзофагит; стриктуры	10–50
	Желудочно-кишечные кровотечения; эрозии тонкой кишки	1–5
Печень	Токсические поражения печени, гепатит, печеночная недостаточность	1–5
Сердечно-сосудистая система	Повышение АД, задержка жидкости и увеличение ОЦК	1–5
Почки	Нефропатия, нарушение клубочковой фильтрации и функций канальцев, задержка жидкости в организме, отеки, снижение выведения натрия под действием диуретиков, интерстициальный нефрит	1–5
Кровь	Анемия, в том числе Кумбса; угнетение кроветворения в костном мозге – лейкопения и агранулоцитоз; нарушение агрегации тромбоцитов	< 1
Дыхательная	Обострение бронхиальной астмы у пациентов с ринитом, носовыми полипами и крапивницей (синдром Видаля)	< 1
ЦНС	Головная боль, спутанность сознания, галлюцинации, депрессия, тремор, шум в ушах, головокружение, токсическая амблиопия;	1–5
	Асептический менингит	0,01
Иммунная	Гиперчувствительность: крапивница, кожная сыпь, зуд, пневмонит	< 1
Прочие	Ототоксичность, стоматит, васкулит, бесплодие, повреждение хрящевой ткани	< 1

– ГКС, салицилаты- способствуют повышенному риску язвообразования и желудочно-кишечных кровотечений;

– метотрексат в дозе выше 15 мг\неделю из-за повышения токсичности метатрексата, особенно у больных с хронической болезнью почек (ХБП);

– антигипертензивные ЛС (бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, вазодилаторы, диуретики), что ведет к уменьшению антигипертензивного эффекта вследствие ингибирования синтеза ПГ;

– антагонисты рецепторов ангиотензина II, иАПФ вследствие уменьшения клубочковой фильтрации, что может привести к острой почечной недостаточности;

– циклоспорин за счет ингибирования синтеза ПГ усиливает нефротоксичность;

– производные сульфонилмочевины, нагтеглинид, пробенецид требуют тщательного

контроля уровня глюкозы крови из-за опасности гипогликемии, что связано с ингибированием СУР 2С9, СУР 3А4;

– препараты лития дают повышение собственной концентрации с развитием побочных реакций;

Основные возможные взаимодействия класса НПВП приведены в табл. 2.

«Эталонным» препаратом из группы не-селективных НПВП остается диклофенак. Диклофенак натрия повышает концентрацию в плазме дигоксина, препаратов Li+, снижает эффект диуретиков, на фоне калийсберегающих диуретиков усиливается риск развития гиперкалиемии; на фоне антикоагулянтов, антиагрегантных и тромболитических ЛС (алтеплаза, стрептокиназа, урокиназа) повышается риск развития кровотечений (чаще ЖКТ). Уменьшает эффект гипотензивных и снотворных ЛС. Увеличивает вероятность возникно-

вения побочных эффектов др. НПВП и ГКС (кровотечения в ЖКТ), токсичность метотрексата и нефротоксичность циклоспорина (за счет повышения их концентрации в плазме). АСК снижает концентрацию диклофенака в крови. Уменьшает эффект гипогликемических ЛС. Парацетамол повышает риск развития нефротоксичных эффектов диклофенака. Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, вальпроевая кислота и пликамицин увеличивают частоту развития гипопротромбинемии. Циклоспорин и препараты Аи повышают влияние диклофенака на синтез ПГ в почках, что проявляется повышением нефротоксичности. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина повышают риск развития кровотечений из ЖКТ. Одновременное назначение с этанолом, колхицином, кортикотропином и препаратами зверобоя продырявленного повышает риск развития кровотечений в ЖКТ. ЛС, вызывающие фотосенсибилизацию, повышают сенсибилизирующее действие диклофенака к УФ-облучению. ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию в плазме диклофенака, тем самым повышая его эффективность и токсичность. Антибактериальные ЛС из группы хинолона – риск развития судорог [2, 5, 13].

К препаратам, обладающим условной дозозависимой селективностью можно отнести Мелоксикам, который также обладает широким спектром клинически значимых взаимодействий, которые являются сопоставимыми с другими нНПВП.

Так, при одновременном приеме с другими НПВП повышается риск развития язвенных поражений ЖКТ и желудочно-кишечного кровотечения; снижает эффективность внутриматочных контрацептивов, гипотензивных лекарственных средств; непрямым антикоагулянты, тиклопидин, гепарин, тромболитики повышают риск кровотечений; метотрексат усиливает миелодепрессивное действие; диуретики повышают риск развития нарушений функции почек; циклоспорин усиливает нефротоксическое действие; колестирамин ускоряет выведение. Миелотоксичные лекарственные средства усиливают проявления гематотоксичности препарата.

Мелоксикам, как и другие НПВП может уменьшать канальцевую секрецию метотрексата, что повышает его концентрацию в плазме и гематологическую токсичность, фармакокинетика метотрексата при этом не меняется. В связи с этим одновременный прием Мелоксикама и метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя не рекомендуется. Риск развития взаимодействия между НПВП и метотрексатом может иметь место и у пациентов, применяющих метотрексат в низких дозах, особенно у пациентов с на-

рушением функции почек, что требует постоянного контроля за числом клеток крови и за функцией почек. При совместном применении мелоксикама и метотрексата в течение 3 дней возрастает риск повышения токсичности последнего.

К НПВП высокоселективного ряда относят коксибы. Наиболее изучен и широко применяется препарат Целекоксиб. Исследования *in vitro* показали, что целекоксиб хотя и не является субстратом CYP2D6, но ингибирует его активность. Поэтому существует вероятность лекарственного взаимодействия *in vivo* с препаратами, метаболизм которых связан с цитохромом CYP2D6.

При одновременном приеме с варфарином и другими антикоагулянтами возможно увеличение протромбинового времени.

Важное значение имеет взаимодействие с флуконазолом (ингибитор CYP2C9), при этом целекоксиб следует назначать в наименьшей рекомендованной дозе, кетоконазол (ингибитор CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм целекоксиба.

Ингибирование синтеза ПГ может уменьшить эффект ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензина II. Это взаимодействие следует принимать во внимание при назначении целекоксиба при совместном приеме препаратов, при этом не отмечалось значительного фармакодинамического взаимодействия с лизиноприлом в отношении влияния на АД.

Не отмечалось клинически значимого взаимодействия между целекоксибом и антацидами (алюминий и магний), они снижают степень всасывания целекоксиба на 10%, однако это не вызывает клинически значимых эффектов. Не отмечено клинически значимого взаимодействия с омепразолом, метотрексатом, глибенкламидом, фенитоином или толбутамидом.

Целекоксиб не влияет на антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты, поэтому его нельзя рассматривать как замену ацетилсалициловой кислоты, назначаемой для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Следует избегать одновременного применения целекоксиба с другими НПВП (не содержащими ацетилсалициловую кислоту). Препарат снижает эффективность урикозурических средств, что необходимо учитывать при терапии больших подагрой.

При одновременном применении с препаратами, ингибирующими активность изофермента CYP2C9, в т.ч. с флуконазолом, возможно значительное повышение концентрации целекоксиба в плазме и риск побочных эффектов.

Таблица 2

Взаимодействие НПВП

Группа лекарственных средств	Результат взаимодействия	Рекомендация
бета-адреноблокаторы	Снижение антигипертензивного эффекта	Контролировать АД, не назначать индометацин
Диуретики (тиазидные и петлевые)	Снижение натрийуретического и антигипертензивного эффекта диуретиков	Контролировать АД, может потребоваться коррекция дозы диуретиков
Ингибиторы АПФ	Снижение антигипертензивного эффекта, повышение риска нефротоксичности и гиперкалиемии	Использовать другие классы гипотензивных средств, при применении контролировать АД, функцию почек, уровень калия
Калийсберегающие диуретики	Снижение функции почек	Контролировать функцию почек, уровень калия
Непрямые антикоагулянты	Повышение риска кровотечения из ЖКТ	Динамическое наблюдение
Фторхинолоны	Повышение риска судорог	Контролировать побочные эффекты
Другие НПВП (включая малые дозы аспирина)	Повышение риска кровотечения из ЖКТ	То же
Гидралазин	Снижение антигипертензивного эффекта	Контролировать АД
Метотрексат	Снижение выделения метотрексата почками	Избегать комбинации с НПВП, особенно при использовании больших доз препарата
Циклоспорин	Повышение уровня диклофенака в сыворотке крови, потенцирование нарушения функции почек	Контролировать функцию почек; назначать минимально возможную дозу диклофенака
Периферические вазодилататоры	Снижение гипотензивного эффекта	Увеличить дозу гипотензивных препаратов

Применение препаратов из класса НПВП совместно с диуретиками может приводить к задержке натрия, калия и воды, а также к снижению натрийуретического действия мочегонных средств. В результате этого у предрасположенных пациентов возможно усиление признаков сердечной недостаточности или гипертензии. Поэтому необходим тщательный контроль состояния таких пациентов, необходимо поддерживать адекватную гидратацию и до начала лечения необходимо исследование функции почек [3, 6, 7].

Применение препаратов класса НПВП требует оценки факторов риска класс-специфических эффектов и осложнений, возможных противопоказаний к применению. Наиболее рационально осуществлять выбор препарата с учетом индивидуальных особенностей пациента, фармакологических свойств лекарственного препарата, клинической картины заболевания, наличия факторов риска развития НЛР и межлекарственного взаимодействия.

Заключение

Рациональная фармакотерапия пациентов с коморбидной патологией, страдающих

как заболеваниями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, так и патологией опорно-двигательного аппарата, необходимость проведения симптоматической терапии болевого и воспалительного синдромом должна проводиться с учетом персонализированного подхода к пациенту и рациональном выборе лекарственных средств.

Наиболее отчетливо это проявляется при приеме НПВП, ГКС, бензодиазепинов, антибиотиков (фторхинолоны, макролиды, цефалоспорины), противотуберкулезных средств (изониазид и др.), теофиллина, дигоксина, хинидина, варфарина, фенитоина, препаратов железа, гипогликемических ЛС и др.

Всестороннее изучение препаратов класса НПВП с учетом их основных фармакокинетических, фармакодинамических свойств, профиля эффективности и безопасности, позволит улучшить прогноз заболевания, повысить приверженность больного к проводимой терапии и качество жизни пациента.

Перспективным является развитие и поддержание системы фармаконадзора в нашей стране, для достоверной оценки

всех серьезных НЛР на фоне применения НПВП и в том числе влияния на функциональное состояние различных органов и систем. При этом важное значение имеет оценка имеет фармакоэкономического профиля ЛС, что позволяет обеспечить доступными препаратами из класса НПВП всех нуждающихся пациентов.

Применение препаратов на основе принципов доказательной медицины, комплексная оценка лекарственного взаимодействия, а также всесторонняя оценка факторов риска НЛР являются основой для проведения экспертизы новых лекарственных препаратов из группы НПВП, позволит повысить эффективность и безопасность фармакотерапии с применением НПВП в широкой клинической практике.

Список литературы

1. Игнатов Ю.Д., Кукес В.Г., Мазуров В.И. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и соавт. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
3. Каратеев А.Е., Журавлева М.В., Алексеев В.В. и др. Эффективность комбинации лекарственных форм кетопрофена лизиновой соли (Артрозилен) у пациентов с мышечно-скелетной болью в клинической практике. Исследование КУЛОН (Кетопрофен: удовлетворенность лечением и оценка нежелательных явлений) // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22. – № 4. – С. 23–30.
4. Насонов Е.Л. Перспективы применения нового нестероидного противовоспалительного препарата нимесулид. // Клини. фармакол. Терапия. – 1999. – Т. 8 – № 1. – С. 65-69.
5. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы 2 и воспаления: перспективы применения препарата целебрекс. // Российская ревматология. – 1999. – № 4. – С. 2-13.
6. Фоломеева О.М., Эрдес Ш. Социальные аспекты ревматических заболеваний в России. Современные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний. – М., 2006. – С. 14-20.
7. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Боль. Практическое руководство для врачей. – М.: ПАМН, 2012.
8. Brooks P.M., Day R.O. Nonsteroidal antiinflammatory drugs – differences and similarities // N. Engl. J. Med. – 1991. – № 324. – P. 1716-1725.
9. Champion G.D, Feng P.H., Azuma T. et al. NSAID-induced gastrointestinal damage // Drugs. – 1997. – № 53. – P. 6-19.
10. Espinosa L., Lipani J., Poland M., Wallin B. Perforations, ulcers and bleeds in a large, randomized, multicenter trial of namubetone compared with diclofenac, ibuprofen, naproxen and piroxicam // Rev. Esp. Reumatol. – 1993. – № 20 (suppl. I). – P. 324.
11. Insel P.A. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. – 9th ed. McGraw-Hill. – 1996. – P. 617-657.
12. Gillis J.C., Brogden R.N. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management // Drugs. – 1997. – № 53. – P. 139-188.
13. Guslandi M. Gastric toxicity of antiplatelet therapy with low-dose aspirin // Drugs. – 1997. – № 53. – P. 1-5.
14. Laurence D.R., Bennett P.N. Clinical Pharmacology. 7th ed. Churchill Livingstone. – 1992.
15. Lee Y.C. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis // Curr. Rheumatol. Rep. – 2013. – Vol. 15. – № 1. – P. 300.
16. Perneger T.V., Whelton P.K., Klag M.J. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // N. Engl. J. Med. – 1994. – № 331: – P. 1675-1712.