

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

И.В.Василевский

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Приведена современная классификация нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), указаны основные принципы назначения НПВС. Сделан вывод о том, что известные на сегодня данные по клинико-фармакологическим особенностям НПВС свидетельствуют о значимо выраженной клинико-фармакологической гетерогенности лекарственных средств указанной группы. Приведенные результаты ряда исследований позволяют выделить ацеклофенак как препарат, обладающий сбалансированным сочетанием анальгетического, противовоспалительного потенциала, а также хорошей переносимости. Подчеркнуто, что это универсальный анальгетик, который можно применять как для быстрого обезболевания в urgentных ситуациях, так и для длительного контроля боли при хронических ревматических заболеваниях.

Воспаление – один из важнейших патологических процессов, характеризующих многочисленные заболевания. Практически каждый врач использует в повседневной практике нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [3, 5, 14]. Это объясняется их механизмом действия и основными фармакодинамическими эффектами. К основным фармакологическим эффектам НПВС относят: 1) противовоспалительный эффект; 2) обезболивающий (анальгетический) эффект; 3) жаропонижающий (антипиретический) [8, 16].

Нестероидные противовоспалительные средства занимают одно из первых мест по частоте клинического использования, и в настоящее время НПВС по праву относятся к числу наиболее востребованных лекарственных средств (ЛС), применяемых в клинической практике [13, 19]. НПВС являются довольно гетерогенной группой препаратов. Они классифицируются в зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры. Для клинических целей наиболее значимой является классификация ЛС данной группы, основанная на их селективности в отношении изоформ циклооксигеназы (ЦОГ). Как установлено, ключевым элементом механизма фармакологических эффектов НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ), обусловленное ингибированием фермента ЦОГ, основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты (АК) [11, 14, 17].

Большинство препаратов этой группы являются неселективными ингибиторами фермента циклооксигеназы, подавляя действие обеих его разновидностей ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Циклооксигеназа отвечает за выработку простагландинов и тромбксана из арахидоновой кислоты, которая, в свою очередь, образуется из фосфолипидов клеточной стенки за счет фермента фосфолипазы А2. Простагландины

среди прочих функций являются посредниками и регуляторами в развитии воспаления. Арахидоновая кислота, образуемая из мембранных фосфолипидов под влиянием фермента фосфолипазы А2, с одной стороны, – источник медиаторов воспаления (провоспалительных ПГ и лейкотриенов), а, с другой, – из нее синтезируется ряд биологически активных веществ, участвующих в физиологических процессах (простациклин, тромбксан А2, гастропротекторные и вазодилатирующие простагландины и др.). Метаболизм арахидоновой кислоты осуществляется по двум путям:

- 1) циклооксигеназный путь, в результате которого из АК под влиянием ЦОГ образуются простагландины, в том числе простациклин и тромбксан А2;
- 2) липооксигеназный путь, в результате которого из АК под влиянием липооксигеназы образуются лейкотриены.

Простагландины – основные медиаторы воспаления. Они вызывают следующие биологические эффекты: сенсibilизируют ноцирецепторы к медиаторам боли (гистамин, брадикин) и понижают порог болевой чувствительности; повышают чувствительность сосудистой стенки к другим медиаторам воспаления (гистамин, серотонин), вызывая локальное расширение сосудов (покраснение), увеличение сосудистой проницаемости (отек); повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию вторичных пирогенов (ИЛ-1 и др.), образующихся под влиянием микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибки, простейшие) и их токсинов [5, 8, 9].

Как отмечено выше, в основе концепции механизма противовоспалительного, анальгетического и антипиретического эффектов НПВС лежит угнетение синтеза провоспалительных ПГ путем инги-

бирования циклооксигеназы. Ранее были идентифицированы две основные изоформы ЦОГ, которые обозначаются как ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей (хотя в различном количестве) и относится к категории «конститутивных» (структурных) ферментов, регулирующих физиологические эффекты ПГ. Напротив, ЦОГ-2 в норме в большинстве клеток не обнаруживается, но ее экспрессия существенно увеличивается на фоне развития воспаления [14, 15, 19].

Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важнейших механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВС, в то время как подавление ЦОГ-1 оказывает противовоспалительное действие и одновременно негативно сказывается на ряде физиологических процессов (защита слизистой желудочно-кишечного тракта, ренопротективное действие, участие в гемостазе). Следует подчеркнуть, что точка зрения о том, что ЦОГ-1 является «физиологическим», а ЦОГ-2 – «патологическим» ферментом в настоящее время пересматривается [14, 25]. Тем не менее, НПВС условно подразделяются по селективности в отношении изоферментов ЦОГ на неселективные и селективные: а) к селективным ингибиторам ЦОГ-1 относятся ацетилсалициловая кислота в малых дозах; б) к неселективным ингибиторам ЦОГ относят большинство «традиционных» НПВС; в) селективными ингибиторами ЦОГ-2 на сегодняшний день считаются мелоксикам, нимесулид, многочисленная группа коксибов. В табл. 1 представлена классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы.

В последнее время доказано наличие третьей изоформы циклооксигеназы – ЦОГ-3, которая обнаруживается в специфических тканях – коре головного мозга и сердце – и подавляется ацетоминифеном (парацетамолом).

Полагают, что жаропонижающее действие ацетоминифена обусловлено его способностью селективно подавлять синтез простагландинов в центральной нервной системе и снижать уровень простагландинов в цереброспинальной жидкости путем воздействия на ЦОГ-3. С учетом полученных данных профессор Л.Е.Насонов [13] группирует НПВС следующим образом (табл. 2).

Помимо вышеуказанного, существуют и другие механизмы противовоспалительного действия НПВС. В частности, установлен тот факт, что анионные свойства НПВС позволяют им проникать в бислой фосфолипидных мембран иммунокомпетентных клеток и непосредственно влиять на взаимодействие белков, предотвращая клеточную активацию в ранних стадиях воспаления. НПВС повышают уровень внутриклеточного кальция в Т-лимфоцитах, который способствует увеличению пролиферации и синтеза ИЛ-2. Доказано также, что НПВС прерывают активацию нейтрофилов на уровне G-белка.

НПВС обладают умеренным гипосенсибилизирующим действием, обусловленным следующими механизмами: ингибированием простагландинов в очаге воспаления и лейкоцитах, которое приводит к снижению хемотаксиса моноцитов; снижением образования гидрогептанотриеновой кислоты (при этом уменьшается хемотаксис Т-лимфоцитов, эозинофилов и полиморфноядерных лейкоцитов в очаге воспаления); торможением бласттрансформации (деления) лимфоцитов вследствие блокады образования простагландинов. Наиболее выражен гипосенсибилизирующий эффект у индометацина, мефенамовой кислоты, диклофенака и ацетилсалициловой кислоты [8].

Согласно циклооксигеназной концепции, наиболее целесообразным является назначение коротко-

Таблица 1

Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы (*Drugs Therapy Perspectives*, 2000, с дополнениями) [16]

<i>Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1</i>	Аспирин Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак
<i>Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1</i>	Диклофенак Ибупрофен Напроксен и др.
<i>Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2</i>	Лорноксикам
<i>Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2</i>	Мелоксикам Нимесулид
<i>Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2</i>	Целекоксиб Рофекоксиб

Группы НПВП в зависимости от селективности к изоферментам ЦОГ [13]

Группы препаратов	ЛС
Неселективные ингибиторы ЦОГ	«Стандартные» («традиционные») НПВП
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб и др.) Другие ЛС (мелоксикам, нимесулид)
Селективные ингибиторы ЦОГ-3	Ацетоминофен

живущих, быстродействующих и быстро выводящихся из организма НПВС. К таковым, в первую очередь, относят лорноксикам, ибупрофен, диклофенак, ацеклофенак, нимесулид. Несмотря на то, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 отличается большей безопасностью, накапливаются новые литературные сообщения о побочных эффектах указанных ЛС, в частности, развитии у пациентов острой почечной недостаточности, задержке заживления эрозивно-язвенного процесса в желудке, обратимом бесплодии [8, 22].

Следует отметить опасный побочный эффект приема НПВС (особенно при назначении пиразолонов) – гепатотоксичность. Более чем в 30 странах мира применение метамизола (анальгина) резко ограничено или вообще запрещено. Это решение основано на результатах международного исследования по агранулоцитозу (IAAAS), в котором было убедительно продемонстрировано, что при применении метамизола риск развития агранулоцитоза возрастает в 16 раз. Гепатотоксическое действие может развиваться по иммуноаллергическому, токсическому или смешанному механизму. Иммуноаллергические гепатиты наиболее часто развиваются в начале курса лечения НПВС, причем, связь между дозой ЛС и тяжестью клинической симптоматики отсутствует. Токсический гепатит развивается на фоне длительного приема препаратов и, как правило, сопровождается желтухой. Наиболее часто поражения печени, по литературным данным (информационные базы ВОЗ и FDA), регистрируют при использовании нимесулида. В частности, прием нимесулида в 4,6 раза чаще, чем использование диклофенака, осложнялся явлениями гепатотоксичности.

Следует ориентировать практических врачей, что бесконтрольное частое назначение ацетоминофена (парацетамола) у пациентов, особенно у детей раннего возраста (хотя парацетамол в строгом смысле не относится к НПВС, но угнетает синтез ПГ путем селективной блокады ЦОГ-3 в ЦНС непосредственно в гипоталамических центрах терморегуляции и боли), также может приводить к серьезной нежелательной лекарственной реакции – гепатотоксичности с развитием фульминантного гепатита с летальным исходом. Механизм гепатотоксического действия ацетоминофена связан с осо-

бенностями его метаболизма. При увеличении дозы парацетамола возрастает количество гепатотоксичного метаболита N-ацетилбензохинонимина, который ввиду возникающего при этом дефицита глутатиона начинает соединяться с нуклеофильными группами белков гепатоцитов, что в итоге приводит к некрозу ткани печени [5–7].

Согласно современной стратегии лечения боли, врач должен помнить об основных принципах назначения НПВС. Они могут быть суммированы следующим образом:

1) индивидуализированный принцип: дозу, способ введения, лекарственную форму определяют строго индивидуально (особенно у детей!) с учетом интенсивности боли и на основании постоянного мониторинга клинико-лабораторных критериев;

2) «лестничный принцип»: ступенчатое обезболивание при соблюдении унифицированных диагностических подходов;

3) принцип своевременности введения: интервал между введениями определяют по степени тяжести боли и фармакокинетическим особенностям действия лекарственных средств и их лекарственной формы. Возможно использование ЛС длительного действия, которые при необходимости можно дополнять препаратами быстрого действия;

4) принцип адекватности способа введения: предпочтение отдают оральному введению препарата. Это наиболее простой, эффективный и наименее болезненный (психотравмирующий) способ введения [1, 3, 16].

Нестероидные противовоспалительные препараты являются основой медикаментозного лечения при большинстве заболеваний опорно-двигательного аппарата. Они позволяют достаточно быстро остановить воспалительный процесс и снять отек, благодаря чему отступает боль. Проблема боли остается одним из фундаментальных вопросов медицины [1, 4]. Боль сопровождает около 70% всех известных заболеваний. Каждый пятый трудоспособный человек страдает от боли. Распространенность хронической боли в популяции колеблется от 2 до 49%. По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (11,3–40,0%) обращений к врачу. Установлено, что распространенность хронической боли выше сре-

ди женщин, увеличивается с возрастом, зависит от эмоционального состояния, имеет культурные и этнические особенности.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) относятся к числу наиболее важных ЛС, особенно при лечении ревматических заболеваний и поражений опорно-двигательного аппарата. Это определяется уникальным сочетанием противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических свойств, перекрывающих почти весь спектр основных симптомов, наиболее характерных для заболеваний ревматической природы. Такого одновременного сочетания положительных эффектов не наблюдается ни у одного из известных в медицине лекарственных средств [3, 16].

Группа НПВС включает большое количество препаратов, которые различаются по анальгетической и противовоспалительной активности, путям введения препарата в организм, спектру нежелательных явлений и др. В связи с этим подходы к их назначению различаются в зависимости от клинических проявлений заболевания, возраста больных, длительности лечения и т.д. [9]. При этом необходимо учитывать, что при приеме НПВС, особенно длительном, возможно развитие нежелательных явлений – тошноты, неприятных ощущений и болей в эпигастральной области, метеоризма, диареи, а также эрозивно-язвенных поражений, кровотечений и перфораций стенки желудка, 12-перстной кишки и кишечника (развитие НПВП-гастропатии). Назначение НПВС у некоторых пациентов может спровоцировать развитие бронхоспазма, головокружения, бессоницы, нарушение костномозгового кроветворения, которые, впрочем, встречаются нечасто. Некоторые НПВС способствуют повышению артериального давления, на фоне их приема снижается эффективность ингибиторов АПФ, диуретиков и бета-адреноблокаторов [12, 13, 19, 22].

Хронические боли – повод для длительного приема НПВС. При этом врач с позиций клинической фармакологии должен оценить не только эффективность, но и безопасность препаратов для пациента. Для выбора необходимого НПВС требуется учет этиологии заболевания, особенностей механизма действия препарата [1, 3, 4].

На основании литературных данных схематично по определенным свойствам НПВС можно расположить следующим образом [3, 6, 8, 9]:

– по убыванию противовоспалительного действия в порядке ранжирования: индометацин → флурбипрофен → диклофенак (ацеклофенак) → пироксикам → кетопрофен → напроксен → фенилбутазон → ибупрофен → кеторолак → лорноксикам → ацетилсалициловая кислота;

– по убыванию анальгетической активности: лорноксикам → кеторолак → диклофенак (ацек-

лофенак) → индометацин → ибупрофен → ацетилсалициловая кислота → кетопрофен;

– по риску кумуляции и нежелательному лекарственному взаимодействию: пироксикам → ацеклофенак → мелоксикам → кеторолак → ибупрофен → диклофенак → лорноксикам.

При планировании фармакотерапии врач должен учитывать следующее:

1. Противовоспалительное действие НПВС напрямую зависит от их сродства к ЦОГ, а также от уровня кислотности раствора выбранного препарата (информация приводится в инструкциях по применению), обеспечивающей концентрацию в зоне воспаления. Анальгетическое и жаропонижающее действие развивается тем быстрее, чем более нейтральный pH имеет раствор НПВС. Такие препараты быстрее проникают в ЦНС и угнетают центры болевой чувствительности и терморегуляции.

2. Чем короче период полувыведения, тем меньше выражена энтерогепатическая циркуляция, меньше риск кумуляции и нежелательного лекарственного взаимодействия и тем безопаснее НПВС.

Академик РАМН, профессор В.А.Насонова с соавт. [15] констатируют, что «в настоящее время сложилась необычная ситуация. Стремление «усовершенствовать» НПВС привело к появлению селективных ЦОГ-2 ингибиторов, которые обладают существенно лучшей, чем традиционные препараты, переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта. Их внедрение в клиническую практику, несомненно, снизило число НПВП-гастропатий. Однако после знаменитого «кризиса коксибов» и активного обсуждения вопроса о сердечно-сосудистой безопасности НПВС доверие медицинской общественности к новому классу лекарственных средств оказалась подорвано. Таким образом, перед врачами возникла дилемма: возвращаться к «старым, добрым» неселективным НПВС, мирясь с риском развития патологии со стороны ЖКТ, или использовать селективные ЦОГ-2 ингибиторы, которые, по мнению многих мировых экспертов, вызывают сердечно-сосудистые осложнения?».

Указанные выше авторы, являющиеся ведущими специалистами в области ревматологии, сами отвечают на поставленный вопрос. «Ответ на этот вопрос, вероятно, кроется в использовании лекарственных средств с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2. Наиболее удачным представителем этой генерации современных НПВС может считаться ацеклофенак» [15]. По химической структуре данный препарат, как и диклофенак, является производным фенилуксусной кислоты. Отличие ацеклофенака от диклофенака заключается в наличии 2,6-дихлорфениламинной группы, что значительно изменяет фармакологические свойства препарата. Ацеклофенак ингибирует экс-

прессию как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, преимущественный эффект показан в отношении ЦОГ-2, что позволяет препарату приблизиться к селективным ингибиторам ЦОГ-2. Соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для ацеклофенака составляет 0,26, в то время как для целекоксиба (эталонного селективного ингибитора ЦОГ-2) это соотношение равно 0,7 [26]. Сравнительный популяционный анализ частоты желудочно-кишечных кровотечений при приеме различных НПВС у пациентов, по данным наблюдения испанскими специалистами, представлен в табл. 3.

В табл. 4 приведены результаты мета-анализа 28 популяционных исследований относительного риска развития желудочно-кишечных кровотечений за период 1980–2011 гг. с использованием как «старых традиционных» НПВС, так и новых селективных препаратов. Указанное исследование позволяет получить более точную информацию по изучаемому вопросу за счет значительного увеличения числа наблюдаемых пациентов [18].

Реальная клиническая практика, отражением которой являются популяционные исследования (результаты мета-анализа наблюдений за длительный период продолжительностью 21 год), свиде-

тельствует о наименьшем относительном риске развития желудочно-кишечных кровотечений при использовании ацеклофенака в сравнении с другими часто назначаемыми лекарственными средствами из группы НПВС [18].

Одним из побочных эффектов НПВС является их возможное неблагоприятное воздействие на суставной хрящ, что особенно актуально при лечении больных с суставным синдромом (ревматоидный артрит, остеоартроз и др.). Остеоартроз (ОА) является основной нозологической формой дегенеративных заболеваний суставов и наиболее распространенной патологией из группы ревматических болезней. При различных локализациях ОА НПВС выступают в качестве обязательной составляющей программы комплексного лечения пациентов. При этом в разных руководствах подчеркивается необходимость коротких курсов назначения НПВС. Дело в том, что в основе ОА лежит нарушение между анаболическими и катаболическими процессами в тканях сустава, прежде всего – в гиалиновом хряще, где происходят главные патологические изменения. Патогномоничным признаком ОА является дегенерация суставного (гиалинового) хряща, в основе которой лежат недостаточный синтез хонд-

Таблица 3

Риск развития ЖКТ-кровотечения при использовании различных НПВС (мета-анализ 9 популяционных исследований за период 2000–2008 гг.) [21]

Лекарственное средство	Относительный риск развития желудочно-кишечных кровотечений
Ацеклофенак	1,44
Целекоксиб	1,42
Рофекоксиб	2,12
Ибупрофен	2,69
Диклофенак	3,98
Мелоксикам	4,15
Индометацин	5,40
Кетопрофен	5,57
Напроксен	5,63
Пироксикам	9,94
Кеторолак	14,54

Таблица 4

Относительный риск развития ЖКТ-кровотечения при использовании различных НПВС (мета-анализ 28 популяционных исследований за период 1980–2011 гг.) [18]

Лекарственное средство	Относительный риск развития желудочно-кишечных кровотечений
Ацеклофенак	1,43
Целекоксиб	1,45
Ибупрофен	1,84
Диклофенак	3,34
Мелоксикам	3,47
Нимесулид	3,83
Кетопрофен	3,92
Напроксен	4,10
Индометацин	4,14

роцитами протеогликанов и фрагментация протеогликановых агрегатов – важнейших компонентов патологических нарушений при данном заболевании. Несмотря на тот факт, что ОА рассматривается, прежде всего, как дегенеративный процесс, в последнее время появляются убедительные данные о важной роли при указанном заболевании персистирующего воспаления в тканях суставов [27].

Спектр медиаторов, участвующих в развитии воспалительного процесса при остеоартрите довольно большой. Персистирующий воспалительный процесс при ОА локализуется в синовиальной оболочке, хряще, кости, периартикулярных мягких тканях. Медиаторы, участвующие в реализации воспаления при остеоартрите, суммарно могут быть представлены следующим образом [2]:

- провоспалительные цитокины;
- суперсемейство ИЛ: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛF5–ИЛF10;
- фактор некроза опухоли α (ФНО- α);
- онкостатин М (OSM);
- фактор ингибции лейкемии (LIF);
- оксид азота (NO);
- эйкозаноиды (простагландины и лейкотриены);
- протеазоактивированные рецепторы (PARs).

НПВС оказывают различное действие на гиалиновый хрящ, но в основном угнетают его метаболизм. Многочисленные исследования, полученные в эксперименте на модели культуры тканей суставного хряща [2, 24], указывают на различные механизмы воздействия НПВС на метаболизм гиалинового хряща, основными из которых являются:

- торможение метаболической активности хондробластов;
- снижение синтеза протеогликанов, коллагена 2 типа и гиалуроновой кислоты;
- способность к усилению преждевременной гибели хондроцитов;
- усиление дегенерации хряща;
- тенденция к усилению прогрессирования остеоартрита.

Так, некоторые неселективные НПВС (индометацин, ибупрофен и др.) при длительном применении угнетают пролиферацию хондроцитов, вызывая тем самым усиление процессов дегенерации хрящевой ткани. Имеются данные о нарастании частоты деструктивных изменений суставного хряща при приеме индометацина и напроксена, выявляемых рентгенологически [12]. Считается доказанным также различное влияние НПВС на синтез протеогликанов хондроцитами. В частности, J. T. Dingle и M. Parker [20] все НПВС подразделили на 3 группы в зависимости от их влияния на синтез компонентов матрикса хряща *in vitro*: 1) ингибирующие (индометацин, напроксен, ибупрофен), 2) нейтральные (пироксикам) и 3) стимулирующие (ацеклофенак).

Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения показали, что, в отличие от ряда широко применяемых в клинической практике НПВС, ацеклофенак обладает хондропротективным действием, которое складывается из множества его биологических эффектов на метаболизм гиалинового хряща. При остеоартрозе ацеклофенак способствует [2]:

- селективному ингибированию ЦОГ-2 в культуре хондроцитов остеоартрозного хряща;
- стимуляции синтеза протеогликанов, гликозаминогликанов (ГАГ) и гиалуроновой кислоты;
- подавлению ИЛ-1-стимулированной продукции MMPs;
- индукции активности антагониста рецептора ИЛ-1, синтезируемого синовиоцитами и хондроцитами;
- угнетению продукции ИЛ-6 в изолированной ткани хондроцитов, стимулированных ИЛ-1;
- активированию выработки ИЛ-1Ra хондроцитами суставной ткани;
- снижению продукции NO хондроцитами остеоартрозного хряща;
- ингибированию синтеза ИЛ-1 β и ФНО- α в культуре синовиоцитов, выделенных из остеоартрозного сустава;
- торможению апоптоза хондроцитов.

Таким образом, ацеклофенак подавляет синтез важнейших провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО), снижает активность металлопротеиназ, активирует антиметаллопротеиназы, подавляет катаболизм хрящевой ткани, активирует анаболическую активность в хрящевой ткани, стимулирует синтез протеогликанов суставного хряща.

Ранее было проведено ретроспективное исследование, основанное на анализе информации о побочных эффектах применения ацеклофенака, мелоксикама, рофекоксиба в начале первого года их выхода на рынок Великобритании. Сравнивали частоту развития побочных эффектов при приеме ЛС с различным уровнем ЦОГ-2 селективности. Получены следующие результаты:

1. Общая частота побочных эффектов при приеме ацеклофенака была значительно ниже, чем при приеме рофекоксиба и мелоксикама.

2. При приеме ацеклофенака наблюдалось значительно меньшее количество случаев ЖКТ-кровотечений, болей в животе и артериальной гипертензии.

3. Исследователи связывают такой низкий уровень побочных эффектов со стороны ЖКТ при приеме ацеклофенака с преимущественным ингибированием ЦОГ-2. Частота побочных эффектов при приеме ацеклофенака, мелоксикама и рофекоксиба на миллион суточных доз составила: ацеклофенак – 8,7; мелоксикам – 24,8; рофекоксиб – 52,6. (цит. по: A. Raber, J. Heras, A. Cobos Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam and rofecoxib during the first year after marketing in the UK, *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007).

Результаты приведенного исследования наглядно демонстрируют более высокую безопасность ацеклофенака по сравнению с мелоксикамом и рофекоксибом.

А.Е.Каратеев с соавт. [11] констатируют тот факт, что «к сожалению, мелоксикам не оправдал тех надежд, которые на него возлагали, и не стал «безопасным аспирином», которого так ждали клиницисты. Конечно, это добротный, эффективный препарат, обладающий хорошей переносимостью. Но, как показал опыт его длительного применения, существенного снижения опасных осложнений со стороны ЖКТ, прежде всего кровотечений, при его использовании не произошло. Более того, сегодня мы знаем, что этот препарат не является, строго говоря, селективным ингибитором ЦОГ-2 (его селективность не превышает аналогичный показатель для диклофенака)». Далее цитируемые авторы указывают, что «коксибы» существенно реже вызывают язвы, кровотечения и диспепсию, чем «старые» НПВП. Однако полностью исключить возможность развития опасных желудочно-кишечных осложнений при использовании селективных НПВП не удастся, особенно в том случае, если их назначают лицам, имеющим серьезные факторы риска» [11, 19, 22, 25]. На основании многочисленных исследований и собственного практического опыта академик В.А.Насонова с соавт. заключают: «Ацеклофенак вполне может претендовать на место лидера среди традиционных НПВС» [15].

С практической точки зрения заслуживают пристального внимания результаты исследования эффективности ацеклофенака в рамках крупномасштабной европейской программы оценки удовлетворенности врачей и пациентов исходом обезболивающего эффекта ацеклофенака. В исследование были включены 23407 пациентов, испытывающих боль вследствие ревматоидного артрита (РА), остеоартрита (ОА), анкилозирующего спондилита (АС), дорсопатий, а также травм и оперативных вмешательств. Более половины обследуемых не имели выраженной положительной динамики предшествующей терапии с использованием других обезболивающих ЛС, что и определило переход пациентов на прием ацеклофенака. В конце периода наблюдений 85% больных определили эффект ацеклофенака как «очень хороший», а у 32% пациентов боль была купирована полностью. Примечательным было то, что число лиц, испытывающих на момент включения в исследование «сильную» боль сократилось с 41 до 2% [23].

Считаем целесообразным также привести мнение ведущего специалиста России, профессора А.Е.Каратеева, который в обзорной статье по ацеклофенаку указывает: «...можно констатировать, что ацеклофенак является качественным препаратом, обладающим сбалансированным сочетанием

анальгетического, противовоспалительного потенциала, а также хорошей переносимости. Это универсальный анальгетик, который можно применять как для быстрого обезболивания в urgentных ситуациях, так и для длительного контроля боли при хронических ревматических заболеваниях. По фармакологическим свойствам он занимает удачную позицию «золотой середины» между коксибами и неселективными НПВП, что делает его использование целесообразным у подавляющего большинства ревматологических больных» [10].

Таким образом, известные на сегодня основные данные по клинико-фармакологическим особенностям НПВС свидетельствуют о значимо выраженной клинико-фармакологической гетерогенности лекарственных средств указанной группы и требуют от каждого врача необходимости тщательного фармакологического мышления по пациентам, которым планируется назначение данных препаратов. Особое внимание при этом следует уделять детям с их значительными отличиями в параметрах фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, включая и НПВС, пожилым лицам старше 65 лет, а также многочисленным пациентам из группы риска [7, 17, 19, 25].

Литература

1. Алексеев, В.В. Современные представления и основные принципы терапии боли // Русский медицинский журнал. – 2011. – №1. – Спец. выпуск. – С.6–11.
2. Бадокин, В.В. Мультифакторность механизмов действия нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрозе // Современная ревматология. – 2009. – №4. – С.81–88.
3. Балабанова Р.М. Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в практике врача-терапевта // Русский медицинский журнал. – 2013. – №5. – С.265–269.
4. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. – М.: Издательство РАМН, 2012. – 512 с.
5. Василевский, И.В. Клинико-фармакологические подходы к применению современных нестероидных противовоспалительных средств у детей // Актуальные вопросы педиатрии и хирургии. – Минск, 2010. – С.34–37.
6. Василевский, И.В. Клинико-фармакологические подходы к применению современных нестероидных противовоспалительных средств // Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи, новые направления в медицине. – Минск, 2010. – С.428–433.
7. Василевский, И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика / Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. – №6. – С.5–23.
8. Верткин, А.Л. Нестероидные противовоспалительные средства / А.Л.Верткин, В.К.Прозорова,

- Д.А.Сычев // Клиническая фармакология: учеб. / под ред. В.Г.Кукеса. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.727–748.
9. Каратеев, А.Е. Применение НПВП: схематический подход // Русский медицинский журнал. – 2011. – №25. – С.1558–1561.
10. Каратеев, А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина» // Современная ревматология. – 2013. – №2. – С.88–94.
11. Каратеев, А.Е. Краткий курс истории НПВС / А.Е.Каратеев, Ю.П.Успенский, И.Г.Пахомова, Е.Л.Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2012. – №3. – С.101–133.
12. Лиля, А.М. Применение аэртала (ацеклофенака) в клинической практике // Русский медицинский журнал. – 2009. – №4. – С.291–294.
13. Насонов, Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века // Русский медицинский журнал. – 2003. – №7. – С.375–378.
14. Насонов, Е.Л. Современные аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. Лекции для практикующих врачей / Е.Л.Насонов, А.Е.Каратеев. – М., 2007. – С.167–179.
15. Насонова, В.А. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака / В.А.Насонова, А.Е.Каратеев // ARS Medica. – 2010. – №15. – С.4–14.
16. Страчунский, Л.С. Нестероидные противовоспалительные средства (методическое руководство) / Л.С.Страчунский, С.Н.Козлов. – Смоленск: СГМУ, 2000. – 54 с.
17. Цурко, В.В. Ацеклофенак (Аэртал): экспериментальные данные и результаты клинических исследований при суставном синдроме // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – №1. – С.1–4.
18. Castellsague, J. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) / J.Castellsague, N.Riera-Guardia, B.Calingaert [et al.] // Drug Saf. – 2012. – Vol.35 (12). – P.1127–1146.
19. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // The Lancet. – 2013. – V.382. – P.769–779.
20. Dingle, J.T. NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis: a study of the mechanism of action of aceclofenac / J.T.Dingle, M.Parker // Clin. Drug Invest. – 1997. – Vol.14. – P.353–362.
21. Gonzalez, E. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal antiinflammatory drugs / E.Gonzalez, P.Patrigiani, S.Taconelli, L.Rodriguez // Arthr. Rheum. – 2010. – Vol.62 (6). – P.1592–1601.
22. Krum, H. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs / H.Krum, G.Swergold, A.Gammaitoni [et al.] // Cardiovasc. Ther. – 2012. – Vol.30. – P.342–350.
23. Lemmel, E.M. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain / E.M.Lemmel, B.Leeb, J. De Bast [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2002. – Vol.18 (3). – P.146–153.
24. Mastbergen, S.C. Selective COX-2 inhibition is favorable to human early and late stage osteoarthritis cartilage: a human in vitro study / S.C.Mastbergen, J.W.Bijlsma, F.P.Lefeber // Osteoarthritis Cartilage. – 2005. – Vol.13. – P.519–526.
25. New safety advice for diclofenac – CMDh endorses PRAC recommendation. New measures aim to minimize cardiovascular risks // European Medicines Agency. – 2013. – No.380947.
26. Saraf, S. Aceclofenac: a potent Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug // In latest Reviews. – 2006. – Vol.4. – P.119–124.
27. Van den Berg, W.B. Pathophysiology of osteoarthritis // Joint Bone Spine. – 2000. – Vol.67. – P.555–556.

CLINICO-PHARMACOLOGICAL HETEROGENEITY OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

I.V.Vasilevsky

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The current classification of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was presented and basic principles for prescribing NSAIDs were defined. It was concluded that the available data on clinico-pharmacological peculiarities of NSAIDs pointed out a pronounced clinico-pharmacological heterogeneity in this group of drugs. Based on the results of a number of studies, aceclofenac can be identified as a drug with the balanced combination of analgesic, anti-inflammatory potential as well as good tolerance. It was emphasized that it was a universal analgesic that can be used for immediate pain relief in urgent situations, as well as for long-term pain control in chronic rheumatic diseases.