А.И.ДУБИКОВ, д.м.н., Городской ревматологический центр, ГКБ №2, Владивосток

Нестероидные противовоспалительные препараты:

ВОЗВРАЩАЯСЬ К ОСНОВАМ

Дискуссия, развернувшаяся в последние несколько лет вокруг группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), и в частности вокруг высокоселективных блокаторов циклооксигеназы-2 (с-ЦОГ-2 блокаторы), существенно повлияла на популярность этих лекарств среди широкого круга врачей. Снижение частоты назначения с-ЦОГ-2 блокаторов (исключительно группы коксибов), последовавшее вслед за утверждениями об их высокой опасности для больных, имеющих риск развития сердечно-сосудистых осложнений, вызвало замешательство среди практикующих врачей и привело к путанице при назначения НПВП [17].

Высокая эффективность этой группы препаратов (как с-ЦОГ-2 блокаторов, так и традиционных НПВП) при воспалении распространяется не только на болезни опорно-двигательного аппарата, но и на патологические процессы в области центральной нервной, мочеполовой, сердечно-сосудистой систем, органах дыхания и канцерогенезе [1]. Известно, что системная воспалительная реакция зачастую приводит к летальному исходу, а иммунное воспаление может легко перейти грань между поддержанием здоровья и причинением ему тяжелого вреда. В связи с этим хотелось бы вновь обратиться к вопросам о том, что необходимо знать врачу о факторах, влияющих на эффективность НПВП, и которые он должен непременно учитывать при назначении этих препаратов, и существует ли перспектива изменить эмпирический подход в назначении НПВП на подход, основанный на объективных клинических и параклинических критериях? Ответы на эти вопросы обеспечивают рациональность фармакотерапии НПВП и помогают избежать нежелательных эффектов, которые существуют, но, к сожалению, нередко используются как инструмент «маркетинговых войн» фармацевтических компаний.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НПВП

Сравнительные клинические исследования в целом показывают отсутствие или незначительное превосходство противовоспалительного эффекта, который оказывают одни НПВП по сравнению с другими [13]. Например, по данным некоторых клинических испытаний, не было выявлено достоверных различий между эффективностью аспирина и других НПВП при лечении больных ревматоидным артритом (РА) [20]. Тем не менее эти различия становятся очевидными при анализе отдельных клинических случаев [1]. Следовательно, следует развенчать миф о наличии «образцово-показательного» НПВП и подбирать препарат индивидуально с учетом особенностей конкретного больного и его заболевания.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ НПВП В СРАВНИТЕЛЬНЫХ ИСПЫТАНИЯХ

Противовоспалительный эффект различных НПВП может отличаться в зависимости от их дозирования. К сожалению, в большинстве сравнительных исследований применяются фиксированные дозы препаратов, что не позволяет сделать достоверные выводы о характере ответа на тот или иной препарат. Очень важно избегать недооценки концепции «доза-эффект», особенно при сравнении различных препаратов одной фармакологической группы [21].

В качестве примера приведем исследование E.Huskisson и соавт. [27], которые сравнили эффективность четырех НПВП: напроксена (500 мг/сут.), фенопрофена (2400 мг/сут.), ибупрофена (1200 мг/сут.), кетопрофена (150 мг/сут.). Авторы пришли к выводу о большей эффективности напроксена и фенопрофена, что могло быть обусловлено неэквивалентно заниженными суточными дозами ибупрофена и кетопрофена. Поэтому следует тщательно оценивать результаты любых клинических исследований по сравнительной эффективности НПВП, обращая особое внимание на режим дозирования.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА НА НПВП

Несмотря на проблемы, связанные с интерпретацией данных сравнительных клинических испытаний НПВП у больных РА, анкилозирующим спондилоартритом (АС), не вызывает сомнений тот факт, что в среднем различные НПВП оказывают одинаковый

терапевтический эффект при соответствующем режиме дозирования. Однако весьма впечатляет отмеченная в некоторых исследованиях разница между индивидуальными ответами на применение препаратов отдельных больных [21, 27, 43, 50].

В частности D.Scott и соавт. не обнаружили значимых различий в общем ответе больных на фиксированные дозы, но выявили существенные колебания чувствительности пациентов к различным НПВП. D.Scott и соавт. [43] завершают статистический анализ словами: «Некоторым пациентам особенно хорошо подходят отдельные НПВП и не подходят другие». Таких больных можно условно обозначить терминами «ответчики» и «неответчики» на лечение НПВП. C.Wasner и соавт. пришли к тем же выводам при наблюдении за больными РА и АС [50]. Интересно, что многие больные продолжали прием НПВП, которым отдали предпочтение во время исследования, в течение длительного времени после его окончания. Многие пациенты распознали под коммерческими названиями препараты, которые они принимали в исследовании, проведенном C.Wasner, без названий. Приблизительно 50% больных отвечают на прием первого НПВП, 25% «неответчиков» — второго и 10% — третьего [12]. Значимые предпочтения, которые оказывали больные определенным НПВП, были отмечены E.Huskisson и соавт. [27] и E.Gall и соавт. [21], но, к сожалению, получили только поверхностную оценку. Авторы предложили расценивать этот феномен как возможную гипотезу. Однако полученные в различных исследованиях результаты совпадают и отражают широко распространенную точку зрения практических ревматологов о том, что каждый больной может давать наилучший ответ на прием определенного НПВП, что представляется клинически значимым для некоторых пациентов.

Мы присоединяемся к точке зрения авторов, которые приводят три возможных объяснения индивидуальных различий в ответе на прием НПВП. Во-первых, несмотря на общие физико-химические характеристики, каждый НПВП обладает уникальными особенностями, что может иметь клинические последствия. Во-вторых, ответ на НПВП может зависеть от режима дозирования, что связано, прежде всего, с фармакокинетикой конкретного препарата. В-третьих, фармакодинамические особенности, физико-химические свойства и механизм действия НПВП могут не совпадать с механизмами развития заболевания у конкретного больного. Рассмотрим эти аспекты более подробно.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НПВП

Соотношение токсичность/эффективность (терапевтический индекс) варьирует среди НПВП, что, возможно, является следствием особенностей их физико-химических свойств. Например, более жирорастворимые НПВП легко проникают в центральную нервную систему и тем самым обеспечивают больший центральный эффект. Считают, что анальгетический эффект во многом может быть обусловлен липофильностью НПВП [40]. В то же время такие побочные эффекты, как головная боль, депрессия, умеренные нарушения когнитивных функций более выражены у НПВП с преобладающей липофильностью (зомепирака, толметина, ибупрофена, флурбипрофена, кетопрофена) и часто недооцениваются при назначении этих препаратов.

Поскольку НПВП являются слабыми кислотами, то для эффективного проникновения препаратов в клетку имеет значение pH окружающей среды: чем среда кислее, тем больше захват клеткой НПВП и потенциальные клеточные эффекты [6]. Этот факт следует особенно учитывать при назначении таблетированных форм НПВП, поскольку кислотность желудочной среды может существенно влиять на их всасывание. Так, одновременное назначение НПВП с антацидами приведет к снижению противовоспалительной эффективности. Кишечнорастворимая оболочка, которой покрыты некоторые НПВП (вольтарен, индометацин, кетопрофен, аспирин и др.), сокращает количество геморрагий в желудке и двенадцатиперстной кишке [10, 36]. Вместе с тем она увеличивает время экспозиции НПВП в дистальном отделе кишечника, где эндоскопический мониторинг наиболее труден. Следствием этого могут быть более тяжелые осложнения терапии НПВП. В одном из исследований в краевых зонах язвенных дефектов и стриктур кишечника были обнаружены фрагменты диклофенака натрия [8, 52]. То же самое можно сказать и о таблетированных формах НПВП с длительным освобождением активного вещества. Таким образом, применение различных видов таблетированных форм не снижает риск желудочно-кишечных осложнений, но меняет их локализацию.

Возвращаясь к роли pH окружающей среды, следует отметить, что pH синовиальной среды у больных РА более кислая, чем pH крови или синовиальной жидкости невоспаленных суставов [42]. Можно ожидать, что эффективность большинства НПВП зависит от степени их концентрации в синовиальной жидкости, что следует учитывать при назначении препаратов.

Многие НПВП обладают особым физико-химическим свойством — иметь несколько изоформ. Этот феномен, при котором трехмерное репозиционирование дает возможность получить несколько форм одной и той же молекулы, получил название хиральности. Различают S- и R-изоформы. Считают, что S-изомеры обладают всеми активными фармакологическими свойствами НПВП. Многие из НПВП представляют собой рацематы — смесь из S- и R-изомеров, а

напроксен — единственный чистый S-изомер. Фенопрофен и ибупрофен подвергаются инверсии неактивного R-изомера в активный S-изомер. Этодолак и кеторолак имеют более низкую концентрацию в плазме активного S-изомера и большую — неактивного R-изомера [16, 29].

Чистые изоформы имеют большую водорастворимость, чем рацематы [15]. Поэтому они могут быстрее абсорбироваться и, соответственно, оказывать быстрый анальгетический эффект. При купировании острой боли и лихорадки чистые изомеры могут иметь преимущество перед рацематами.

Таким образом, перед назначением любого НПВП следует тщательно ознакомиться с его физико-химическими свойствами, включая липофильность, степень возможной концентрации в синовиальной жидкости, феномен хиральности, характер таблетированной (капсулированной) формы, поскольку каждая из вышеперечисленных позиций может быть клинически значима.

НЕКОТОРЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НПВП

Абсорбция. Особое внимание следует обратить на препараты, способные снижать уровень кислотности желудочной среды. Например, антагонисты Н2-рецепторов, антациды, ингибиторы протонной помпы повышают pH среды, тем самым снижая всасывание НПВП. Нельзя забывать и о том, что присутствие пищи в желудке повышает pH содержимого с 1—3 до 3—5, тем самым уменьшая кислотность, что сказывается на концентрации ионизированной формы НПВП. Достижение пика концентрации препарата при этом замедляется. Все это в большей степени касается непролонгированных форм НПВП.

Возраст и сопутствующая ему дисфункция желудочно-кишечного тракта едва ли влияют на всасывание НПВП, поскольку абсорбция препаратов происходит путем пассивной диффузии. В то же время такие заболевания, как болезнь Крона, язвенный колит, дивертикулез кишечника, влияют и на пассаж НПВП, и на их всасывание [32].

Абсорбция может изменять скорость превращения неактивных R-изоформ НПВП в активные S-изоформы. Интересные данные получены в отношении ибупрофена: чем дольше неактивная форма находится в кишечнике, тем выше концентрация активной формы препарата в плазме [30]. Очевидно, что в таких случаях следует отдать предпочтение приему препарата во время или сразу после еды.

Распределение в плазме. Характерной особенностью НПВП является то, что он активно связывается с альбумином (> 90%) и только небольшая часть препарата остается в несвязанной форме. Очень важно помнить, что именно эта, не связанная с альбумином плазмы часть НПВП является активной и определяет как терапевтические, так и токсические эффекты препарата. Очень высокое связывание с альбумином плазмы характерно для салицилатов, ибупрофена, напроксена. Поэтому любые состояния, сопровождающиеся снижением количества альбумина или возможности связываться с ним, ведут к увеличению риска развития побочных эффектов.

Так, у больных РА с высокой степенью активности часто развивается вторичная гипоальбуминемия, что необходимо учитывать при назначении НПВП [48]. В комплексных схемах лечения часто используются препараты, конкурирующие за центры связывания с альбумином, что также может привести к увеличению концентрации несвязанной (свободной) фракции НПВП в плазме.

Накопление в синовиальной жидкости. Начало и продолжительность действия НПВП зачастую более тесно связаны с уровнем концентрации препаратов не в плазме, а в синовиальной жидкости. Оптимальная частота приема НПВП чаще зависит от периода полужизни препаратов в синовиальной жидкости, а не в плазме. Например, двукратный прием в течение суток ибупрофена, кетопрофена, диклофенака натрия или индометацина столь же эффективен, как и более частый прием [28]. Фармакокинетика НПВП в синовиальной среде суставов очень важна для определения тактики назначения препаратов, но, к сожалению, очень мало исследована.

Эффекты, обусловленные зависимостью «доза-концентрация». Поскольку НПВП существуют в плазме в двух основных формах (связанной и несвязанной с альбумином) — и активной формой является несвязанная фракция, то можно ожидать, что основные эффекты будут определяться не общей концентрацией препарата в плазме, а концентрацией его несвязанной (свободной) формы. Непонимание этого факта может привести к проявлению всего спектра токсических эффектов препарата. Например, было выявлено, что концентрация несвязанного напроксена выше у лиц пожилого возраста и больных в активной фазе РА, а концентрация связанного соответствовала таковой у здоровых лиц [47]. Таким образом, в связи с тем, что в старших возрастных группах наполовину снижена способность экскреции напроксена, эту особенность необходимо учитывать при дозировании препарата.

Зависимость «концентрация-эффект». Взаимоотношения между концентрацией НПВП в биологической матрице и их эффективностью или токсичностью являются клинически значимыми, но, к сожалению, мало исследованными. Даже отсутствие корреляции между концентрацией и эффектом НПВП не отменяет наличия существенных взаимоотношений между ними. Речь должна идти, прежде всего, о концентрации несвязанных с альбумином фракций НПВП. Подобного рода данные были получены в

отношении напроксена [14]. Уменьшение длительности утренней скованности зависело от концентрации несвязанного напроксена в синовиальной жидкости [3]. Подобного рода данные были получены в отношении ибупрофена, при этом концентрация активной S-изоформы коррелировала с суставными индексами [4].

Зависимость «концентрация-эффект» не является линейной по отношению к наступлению противовоспалительного эффекта и аналгезии. Так, антипиретический эффект ибупрофена наступает только спустя 1—3 часа после достижения пика концентрации [31].

Взаимоотношения концентрации и эффективности НПВП чрезвычайно важны для прогноза наступления токсических эффектов. Ряд исследований подтвердил зависимость нежелательных реакций от концентрации НПВП [11, 54]. Это следует учитывать при замене одного НПВП на другой. Сложность фармакокинетических и фармакодинамических взаимоотношений определяет необходимость сделать паузу перед приемом последующего НПВП, длительность которой должна составлять не менее трех периодов полувыведения отмененного препарата.

Таким образом, знание некоторых фармакокинетических особенностей группы НПВП может помочь предсказать ответы на применение препарата у разных больных и должно учитывать полный спектр особенностей пациента и его заболевания: возраст, состояние желудочно-кишечного тракта, степень активности основного заболевания, наличие белковой недостаточности, прием ЛС других групп, способность НПВП накапливаться в синовиальной жидкости, степень его связывания с альбумином плазмы.

Метаболизм и выведение. Большинство НПВП метаболизируются в печени тремя путями: окислением, связыванием или комбинацией первого и второго пути. Время выведения НПВП из плазмы варьируется очень широко и составляет от 15 мин. до 70 ч, что определяет частоту назначения препаратов и время наступления эффекта. Различают НПВП с коротким периодом полужизни — до 4 ч (диклофенак натрия, ибупрофен, кетопрофен, фенопрофен) и с длительным периодом полужизни — более 12 ч (фенилбутазон, пироксикам). У первой группы препаратов эффект должен оцениваться не ранее чем через несколько дней, а у второй — через 2—3 нед. У НПВП со средним периодом полужизни — от 4 до 12 ч (напроксен, сулиндак) максимальный эффект наступает через неделю.

Основные пути выведения НПВП — экскреция с желчью и мочой. Причем некоторые препараты при выделении с желчью подвергаются повторному всасыванию в кишечнике и вновь попадают в печень. Некоторые авторы считают, что такой путь выведения способствует длительной экспозиции препарата (диклофенака, индометацина, сулиндака) в кишечнике и частому развитию НПВП-индуцированной энтеропатии [51]. Безусловно, врач должен учитывать эти особенности при назначении препарата.

Заболевания почек и снижение их функции в пожилом возрасте могут снизить клиренс НПВП, особенно тех, основной путь выведения которых связан с почками, у этой категории больных. Однако большинство НПВП имеют несколько путей метаболизма и выведения. Клиренс НПВП, подвергающихся окислению, таких как пироксикам и ибупрофен, существенно не меняется с возрастом и при повреждении почек [49]. Тем не менее при заболевании почек их следует назначать с осторожностью, особенно у лиц пожилого возраста. Кетопрофен и напроксен, вследствие особенностей их метаболизма, могут накапливаться при почечной недостаточности, поэтому следует избегать назначать их больным с хронической почечной недостаточностью и пациентам старших возрастных групп [39].

При дисфункции печени может замедляться скорость метаболизма НПВП, поэтому препараты, основной метаболический путь которых связан с окислением в печени, должны назначаться больным с данной патологией в меньших дозах. При тяжелых поражениях печеночной паренхимы назначение таких препаратов (ибупрофена, пироксикама, теноксикама, диклофенака, флюрбипрофена, сулиндака, набуметона) противопоказано [5].

ЦОГ-2 СЕЛЕКТИВНЫЕ НПВП

С момента волюнтаристского исключения рофекоксиба с фармацевтического рынка дискуссии о с-ЦОГ-2 блокаторах носили в большей степени эмоциональный, чем научный характер. Препараты этой группы подтвердили концепцию желудочно-кишечной безопасности, которая было положена в основу идеологии их синтеза. Недавние исследования убедительно показали, что при приеме с-ЦОГ-2 блокаторов в тонкой кишке развивается значительно меньше повреждений, чем при приеме традиционных НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы [34, 35, 38]. В частности, целекоксиб вызывал меньшее повреждение слизистой кишечника по сравнению с напроксеном в комбинации с омепразолом и в большей степени сокращал риск повторных кровотечений по сравнению с диклофенаком и омепразолом [7, 22]. Помимо этого, преимуществом данной группы препаратов является их хорошая переносимость больными с аспириновой астмой [9, 45, 46, 53].

Основной упрек в адрес с-ЦОГ-2 блокаторов заключается в их способности значительно увеличивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Между тем мета-анализ 138 (опубликованных и неопубликованных) рандомизированных исследо-

ваний показал, что частота развития неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы одинакова в группе традиционных НПВП и в группе с-ЦОГ-2 блокаторов [33]. Более того, эпидемиологические исследования случай-контроль вывели увеличение риска развития инфаркта миокарда у больных, принимающих традиционные НПВП [25, 44]. Таким образом, нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы у больных, принимающих НПВП любой группы, следует считать классспецифическим эффектом, характерным для всей группы препаратов в целом.

Кратко отметим некоторые основные особенности, связанные с этим классспецифическим эффектом. Теоретически в основе подобного рода событий может лежать дисбаланс между выработкой простациклина, вследствие блокады ЦОГ-2, и синтезом тромбоксана (происходящим при участии ЦОГ-1). Простациклин и тромбоксан антагонистичны в сосудистых эффектах. В последнее время отмечают еще один возможный, нетромбоцитарный по своему происхождению механизм: супрессия синтеза тромбомодулина, антагониста тромбина в гладкомышечных клетках вследствие блокады ЦОГ-2 [41], что обеспечивает молекулярные механизмы протромботических эффектов с-ЦОГ-2 блокаторов. Важным является тот факт, что увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений становилось очевидным только после довольно длительного приема с-ЦОГ-2 блокаторов (в течение 18 мес. и более).

Небольшой процент больных с первоначально невысоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений постепенно приобретал более высокую степень риска, достигающего в определенной временной точке клинической значимости (инфаркт миокарда, инсульт) [18]. В течение этого «латентного периода» протромбогенные и проатерогенные эффекты тромбоксана и тромбина достигают опасного уровня. Следовательно, основная задача клиницистов состоит в том, чтобы определить исходную группу пациентов, у которых на фоне приема традиционных НПВП и с-ЦОГ-2 блокаторов увеличится риск сердечно-сосудистых осложнений. В качестве такого биохимического маркера предполагается определение уровня В-типа натрийуретического гормона (NT-pro BNP) [24]. Сочетание подобного рода маркеров с традиционными маркерами активного атерогенеза (С-реактивным белком, липидным спектром) и функциональными параметрами (артериальным давлением, УЗИ сосудов) позволит выделить группу риска среди пациентов и проводить целенаправленные профилактические мероприятия вплоть до отмены препарата.

Не у всех больных с исходно неблагоприятным фоном при приеме с-ЦОГ-2 блокаторов будет отмечаться одинаковый спектр нежелательных эффектов. Выявлены вариации ответа на прием препарата между больными, и даже у одного и того же больного, в течение суток, что связано с циркадными колебаниями активности метаболических ферментов, определяющих фармакокинетику и фармакодинамику препарата [19, 26].

Кроме того, обнаружены определенные закономерности в экспрессии генов, кодирующих синтез ЦОГ-1 и ЦОГ-2 ферментов, что обусловливает различный ответ у пациентов с одной и той же патологией на прием неселективных НПВП и с-ЦОГ-2 блокаторов. Например, в раннем послеоперационном периоде у некоторых больных резко возрастает экспрессия гена PTGS2, отвечающего за синтез ЦОГ-2. Для таких больных самым эффективным препаратом, обладающим анальгетическим и противовоспалительным эффектом, оказался с-ЦОГ-2 блокатор [37].

Таким образом, нельзя считать неизбежным наступление сердечно-сосудистых осложнений при назначении с-ЦОГ-2 блокаторов. События эти если и наступают, то не сразу после начала приема препарата, что позволяет уверенно назначать эту группу НПВП на короткие и средние сроки больным, особенно с риском желудочно-кишечных осложнений. К группе риска относятся пациенты с наличием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, высоким уровнем липопротеидов низкой и очень низкой плотности, перманентно повышенным уровнем С-реактивного белка, с признаками утолщения интимы магистральных сосудов, протромботическими сдвигами в коагулограмме; женщины, принимающие гормональные контрацептивы, женщины ановулянты, больные с врожденным дефицитом фактора Лейдена V, поэтому при назначении НПВП за ними необходимо вести тщательное наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Признавая большую значимость доказательной медицины, мы намеренно не привели широко известные рандомизированные исследования и метаанализы, посвященные НПВП, и отсылаем всех заинтересованных лиц к клиническим рекомендациям, изданным под эгидой Ассоциации ревматологов России [2], в которых эта тема всеобъемлюще освещена. Нам хотелось остановиться на вопросах, знание которых поможет врачу найти индивидуальный подход при выборе НПВП, основанный на индивидуальных особенностях препарата, больного и заболевания, и назначении его с максимальной безопасностью для пациента.

Список литературы Вы можете запросить в редакции.