

Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении болевых синдромов. Особенности кетопрофена

О.В.Котова

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Боль является жизненно важным, биологически обоснованным феноменом, в нормальных условиях играющим роль важнейшего физиологического механизма защиты. Она мобилизует необходимые для выживания организма функциональные системы, позволяющие преодолеть вредоносные воздействия, ее спровоцировавшие.

Около 90% всех заболеваний связано с болью. По данным Всемирной организации здравоохранения, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (до 40%) обращений к врачу в системе первичной медицинской помощи [1].

При болевых синдромах разной этиологии нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся по уровню потребления к наиболее популярным лекарствам в мире [2]. У врача обычно не возникает сомнений в необходимости применения НПВП при боли разной интенсивности, воспалении, лихорадке.

Классификация НПВП по селективности в отношении разных форм циклооксигеназы

Все НПВП можно разделить на четыре группы, при этом деление на «преимущественные» и «специфические» ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2 является во многом условным [3]:

- 1) селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты);
- 2) неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство «стандартных» НПВП);
- 3) преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам);
- 4) специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы).

Циклооксигеназа

Эффективность и безопасность НПВП напрямую зависит от селективности действия на изоферменты ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые были выделены в 1992 г. [4, 5]. Подавление активности ЦОГ дает противовоспалительный, анальгетический и жаропонижающий эффект. Изофермент ЦОГ-1 является физиологическим ферментом, постоянно присутствующим во многих тканях (тромбоцитах, сосудистом эндотелии, слизистой оболочке желудка, почечных канальцах) и является тем изоферментом, который работает не только в условиях воспаления, но и обеспечивает физиологические процессы в организме – образующиеся с участием ЦОГ-1 простагландины (ПГ) выполняют защитные функции в слизистой оболочке желудка, эндотелии, регулируют кровоток в почках. Синтез ЦОГ-1 сравнительно мало (в 2–4 раза) повышается при воспалении [6].

ЦОГ-2 в здоровом организме содержится в очень малых количествах в головном мозге, костях, органах женской половой системы и почках [7]. Синтез ЦОГ-2 происходит в макрофагах, моноцитах, синовиоцитах, фибробластах, хондроцитах, эндотелиальных клетках

под влиянием факторов, активирующихся при воспалении, таких как цитокины (интерлейкины – ИЛ, фактор некроза опухоли), свободные радикалы кислорода, липополисахариды, активатор тканевого плазминогена, митогенные факторы и др. Высокая активность ЦОГ-2 наблюдается также в раковых клетках и атеросклеротических бляшках, где фермент, соответственно, тормозит естественные процессы апоптоза и способствует атерогенезу. Уровень ЦОГ-2 существенно (в 10–80 раз) увеличивается при воспалении, в связи с чем ее считают патологическим ферментом. ЦОГ-2 играет ключевую роль в образовании так называемых провоспалительных ПГ, поэтому ее ингибирование лежит в основе терапевтического действия НПВП [8].

С ингибированием ЦОГ-1 и ослаблением физиологической роли ПГ связаны побочные эффекты НПВП, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Они обусловлены устранением гастропротективной функции ПГЕ₂, снижением пролиферативной способности клеток слизистой оболочки ЖКТ, ухудшением микроциркуляции в ней. Кровотечения на фоне НПВП бывают вследствие снижения количества тромбоцитов и их агрегационной способности (так как подавляется синтез тромбосана) [9, 10].

Основные фармакологические эффекты НПВП

К основным эффектам НПВП относят противовоспалительный, анальгезирующий, жаропонижающий, антиагрегационный, иммуносупрессивный [11].

Противовоспалительный эффект. НПВП подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее мощные препараты – кетопрофен (Кетонал®), индометацин, диклофенак, фенилбутазон – действуют также на фазу пролиферации (уменьшая синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудативную фазу. На фазу альтерации НПВП практически не влияют. По противовоспалительной активности все НПВП уступают глюкокортикоидам, которые, ингибируя фермент фосфолипазу А₂, тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование как ПГ, так и лейкотриенов, также являющихся важнейшими медиаторами воспаления.

Анальгезирующий эффект. В большей степени проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВП менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия препаратам группы морфина (наркотическим анальгетикам). В то же время в ряде контролируемых исследований показана достаточно высокая анальгетическая активность кетопрофена (Кетонал®), диклофенака при коликах и послеоперационных болях. Эффективность НПВП при почечной колике, возникающей у больных мочекаменной болезнью, во многом связана с торможением продукции ПГЕ₂ в почках, снижением почечного кровото-

ка и образования мочи. Это ведет к уменьшению давления в почечных лоханках и мочеточниках выше места обструкции и обеспечивает длительный анальгезирующий эффект. Преимуществом НПВП перед наркотическими анальгетиками является то, что они не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость.

Жаропонижающий эффект. НПВП действуют только при лихорадке. На нормальную температуру тела не влияют, чем отличаются от «гипотермических» средств (хлорпромазин и др.). Выраженное жаропонижающее действие оказывают многие НПВП, например, кетопрофен (Кетонал®), многообразие форм которого позволяет подобрать дозу любому пациенту, а также ибупрофен.

Антиагрегационный эффект. В результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью обладает ацетилсалициловая кислота, которая необратимо подавляет способность тромбоцита к агрегации на всю продолжительность его жизни (7 дней). Антиагрегационный эффект других НПВП является обратимым. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

Иммуносупрессивный эффект. Выражен умеренно, проявляется при длительном применении и имеет «вторичный» характер: снижая проницаемость капилляров, НПВП затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном и контакт антител с субстратом.

Особенности кетопрофена

Кетопрофен (Кетонал®) – это НПВП из семейства производных пропионовой кислоты с обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием, имеющий ряд преимуществ перед многими НПВП [12, 13]. Основные особенности кетопрофена (Кетонал®):

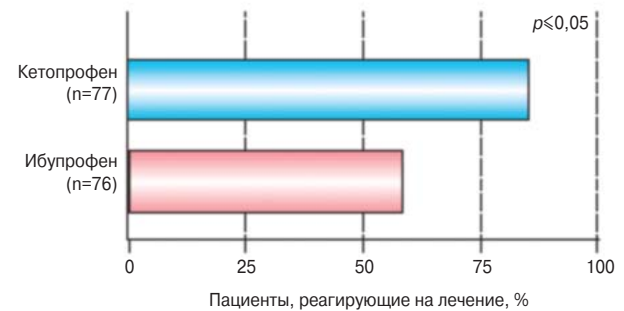
- Выраженный противовоспалительный эффект.
- Центральный (подавляет экспрессию ЦОГ-2 в задних рогах спинного мозга и ЦНС) и периферический (сбалансированно влияет на ЦОГ-1/ЦОГ-2) механизмы анальгетического действия.
- Существенное снижение потребности в опиоидных анальгетиках.
- Минимальное влияние на сердечно-сосудистую систему.
- Благоприятное влияние на суставы (стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, ингибирует ИЛ-1-зависимое торможение синтеза глюкозаминогликанов) [12, 13].
- Короткий период полувыведения и высокой безопасностью по сравнению со многими другими НПВП.
- Быстрый и выраженный болеутоляющий эффект [12, 13].

Кроме этого кетопрофен блокирует рецепторы возбуждающих аминокислот и этим самым предотвращает перевозбуждение центральных ноцицептивных структур; селективно угнетает активацию нейтрофилов, вызванную хемокином ИЛ-8 [12, 13].

Для потребителя важно, что Кетонал® характеризуется многообразием лекарственных форм (таблетки, капсулы, ретардированные формы, ампулы, свечи, крем 5%) и благоприятным соотношением цена/качество.

Широко применение кетопрофена (Кетонал®) в клинической практике, в частности в неврологии, обосновано еще и особенностями его фармакокинетики – быстрым всасыванием из ЖКТ и хорошим проникновением в соединительную ткань и синовиальную жидкость, где стабильные концентрации препарата сохраняются до 30 ч.

Оценка анальгетической эффективности кетопрофена в сравнении с ибупрофеном.



Оценка анальгетической эффективности кетопрофена в сравнении с ибупрофеном. Многоцентровое двойное слепое исследование у 165 пациентов со спортивными посттравматическими симптомами боли. После 7 дней лечения снижение боли составило более 50% на кетопрофен у 76% (доза 50 мг 3 раза в сутки) и ибупрофен – у 58% больных (600 мг 2 раза в сутки).

В сравнительном многоцентровом исследовании оценивали эффективность и переносимость кетопрофена и диклофенака натрия при острой ревматической и травматической патологии. У 180 пациентов, принимавших кетопрофен либо диклофенак в течение 15 дней (сначала в форме внутримышечных инъекций, затем перорально), отмечено снижение симптомов боли. Кетопрофен признан более эффективным как анальгетик, используемый при большинстве патологических состояний. Исследование также показало, что кетопрофен переносится лучше, чем диклофенак [14].

Для сравнения обезболивающего эффекта 1-недельного приема кетопрофена (50 мг 3 раза в сутки перорально) и ибупрофена (600 мг 2 раза в сутки перорально) проведено многоцентровое двойное слепое исследование с участием 165 пациентов со спортивными травмами. У этих пациентов полученные травмы вызвали ряд болезненных поражений, таких как тендинит или теносиновит, эпикондилит, травматический бурсит, растяжение связок или ушиб. Полученные результаты показали, что уже после первого (перорального) приема кетопрофен значительно быстрее уменьшает боль (на 1,1 ч) по сравнению с ибупрофеном. Выяснилось также, что максимальный балл снижения боли у кетопрофена намного выше. В течение 6 ч у 76% пациентов, принимавших кетопрофен, отмечено 50% снижение боли; у тех, кто принимал ибупрофен, этот показатель составил 58% ($p < 0,05$). Максимальная степень снижения боли при приеме кетопрофена достигалась быстрее, чем при приеме ибупрофена (см. рисунок) [15].

В сравнительном 1-недельном исследовании эффективности и переносимости внутримышечного использования кетопрофена и индометацина принимали участие 115 пациентов с острой болью в нижней части спины. Результаты исследования показали, что кетопрофен значительно снижает общую (глобальную) боль и обеспечивает более устойчивое обезболивание, чем индометацин. Кроме того, следует отметить, что уже через 1 ч после приема в группе кетопрофена значительное ослабление боли почувствовали больше пациентов, чем в группе, принимавшей индометацин (61 и 46,9% соответственно) [16].

Кетонал® хорошо переносится, побочные эффекты наблюдаются в основном со стороны ЖКТ в виде диспепсических расстройств.

В зависимости от интенсивности боли и выраженности воспаления препарат назначают внутрь и ректально 100–200 мг/сут в 2–3 приема, причем прием таблеток или капсул можно сочетать с использованием свечей, например, 1 капсула (50 мг) утром и днем и 1 свеча

(100 мг) вечером. При чрезвычайно интенсивной боли возможно применение Кетонала внутримышечно – по 100 мг 1–2 раза в сутки и внутривенно по 100–200 мг в 100 мл физиологического раствора натрия хлорида в течение 0,5–1 ч.

Таким образом, учитывая высокую эффективность и безопасность Кетонала, врач может рекомендовать его широкому кругу пациентов при заболеваниях, требующих мощной противовоспалительной и противоболевой терапии.

Литература

1. Алексеев В.В. Нестероидный противовоспалительный препарат кетопрофен в лечении неврогенных болевых синдромов. *Справ. поликлин. врача.* 2007; 5 (7): 23–5.
2. Pirmobamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15–8.
3. Насонова В.А. Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века. *РМЖ.* 2000; 8 (17): 714–7.
4. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 3: 247–58.
5. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992; 89: 7384–88.
6. Seibert K, Zhang Y, Leaby K et al. Distribution of COX-1 and COX-2 in normal and inflamed tissues. *Adv Exp Med Biol* 1997; 400A: 167–70.
7. Mitchell JA, Warner TD. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1121–32.
8. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular and molecular biology. *Ann Rev Biochem* 2000; 69: 145–82.
9. Radford MG, Holley KE, Grande JP et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 1996; 276: 466–8.
10. Котова О.В. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов: соотношение эффективности/безопасность. *Cons. Med.* 2012; 1: 79–82.
11. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. *Методическое пособие.* Смоленск, 2006.
12. McCormack KJ, Brune K. Dissociation between the anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a survey of their analgesic efficacy. *Drugs* 1991; 41: 533–47.
13. Бадюкин В.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в практике врача поликлиники: клиническая фармакология кетопрофена. *Справ. поликлин. врача.* 2007; 4: 53–6.
14. Jokhio IA, Siddiqui KA, Waraich T et al. Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions. *J Pak Med Assoc* 1998; 48: 373–6.
15. Robbins D, Taylor MAH, Brown MD, McIlwain H. Ketoprofen versus ibuprofen for acute sports injuries: are there differences between nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *Curr Ther Res* 1990; 48: 780–9.
16. Levernieux J, Beasley N, Seze S. Comparative study between injectable ketoprofen and indometacin in the treatment of lomboradicular pain. *Rev Int Rhumatol* 1986; 16: 171–75.

