

Самигуллина Л.И., Таминдарова Р.Р.

Рациональный подход к выбору НПВП. мелоксикам и кетопрофен с позиций эффективности и безопасности (обзор литературы)

Кафедра фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа; НИИ пересадки зубов «Витадент», г.Уфа

Samigullina L.I, Tamindarova R.R.

Modern pharmacotherapy of chronic periodontitis (literature review)

Резюме

Целью настоящей работы явилось изучение данных отечественной и зарубежной литературы об эффективности и безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В статье рассматриваются патогенетические механизмы действия НПВП, роль обеих изоформ циклооксигеназы в физиологических условиях и при патологии, особое внимание уделяется нежелательным лекарственным реакциям, связанных с приемом препаратов группы. Приводятся данные клинических исследований, свидетельствующие о низком риске возникновения серьезных побочных эффектов на фоне приема мелоксикама и кетопрофена.

Ключевые слова: НПВП, безопасность, мелоксикам, кетопрофен

Summary

The purpose of the present study was to review the literature on the efficiency and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The pathogenic mechanisms of action of NSAIDs and both isoforms of cyclooxygenase role in physiological and pathological conditions are considered in the article. Special attention is paid to the unwanted effects of NSAIDs. Data of clinical trials, indicating a low risk of serious side effects in patients receiving meloxicam and ketoprofen are provided.

Key words: NSAIDs, safety, meloxicam, ketoprofen

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одной из наиболее широко применяемых групп лекарственных средств во всем мире [1]. Наличие у данных средств противовоспалительного, анальгетического и антипиретического эффектов обуславливает их «популярность» во многих областях медицины, включая ревматологию [2], неврологию [3,4], стоматологию [5,6,7,8,9,10], оториноларингологию [11], хирургию [12], травматологию [13], гинекологию [14] и др.

Группа НПВП включает более 50 веществ различного химического строения, выпускающихся в виде нескольких тысяч разнообразных препаратов в различных лекарственных формах.

В условиях такого многообразия довольно сложной является проблема выбора оптимального НПВП, исходя их позиций не только эффективности, но и безопасности последнего [15, 16, 17].

Общезвестно, что в основе механизма действия НПВП лежит подавление ими циклооксигеназы (ЦОГ)-фермента, под влиянием которой осуществляется метаболизм арахидоновой кислоты в простагландины. При патологии последние участвуют в генезе воспаления,

боли и лихорадки. Соответственно, подавление их образования нестероидными противовоспалительными препаратами и определяет наличие у всех представителей данной группы упомянутых выше фармакологических эффектов.

Общими являются и нежелательные лекарственные реакции, характерные для НПВП: гастротоксичность (ульцерогенный эффект, кровотечение/перфорация язвы), нефротоксичность (снижение почечного кровотока, интерстициальный нефрит, периферические отеки), кардиотоксичность (артериальная гипертензия), гепатотоксичность (повреждение печеночных клеток), нарушения свертывания крови (нарушение агрегации тромбоцитов, повышение риска кровотечений).

В реализации большинства упомянутых осложнений основная роль отводится ингибированию нестероидными противовоспалительными препаратами выработки физиологических простагландинов. Исключение составляют тромбоцитарные эффекты: их связывают с подавлением продукции тромбоксана А₂.

В 1992 году были открыты 2 изоформы циклооксигеназы - ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В 1993 году возникла гипоте-

за о том, что ЦОГ-1 является «хорошей» (способствует синтезу простагландинов, участвующих в физиологических реакциях), а ЦОГ-2- «плохой» (инициирует продукцию патологических простагландинов, ответственных за развитие боли, лихорадки и воспаления) и что, соответственно, фармакологические эффекты НПВП реализуются за счет супрессии ЦОГ-2, а нежелательные - вследствие подавления ЦОГ-1. В 1995 году появилась концепция, что избирательная блокада ЦОГ-2 может повысить эффективность и безопасность НПВП. Таким образом, конец 90-х годов прошлого века ознаменовался широким применением специфических ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов).

Однако результаты, полученные в ходе «массового» назначения последних, не совсем оправдали ожидания: было установлено, что хотя побочные эффекты на фоне ингибиторов ЦОГ-2 и встречаются реже, но принципиально остаются теми же.

Данный парадокс объясняется важной (недооценяемой ранее) физиологической ролью ЦОГ-2- зависимого синтеза простагландинов в заживлении язв верхних отделов ЖКТ, осуществлении цитопroteкции, овуляции, регуляции водно-электролитного баланса и т.д. Именно поэтому подавление физиологических функций ЦОГ-2 также приводит к перечисленным выше нежелательным эффектам.

Кроме того, имеются сведения, что противовоспалительное действие селективных ЦОГ-2 ингибиторов при некоторых вариантах воспаления реализуется только в очень высоких дозах, при которых происходит также супрессия ЦОГ-1, что увеличивает риск их токсичности и, таким образом, нивелирует преимущества [18].

Нельзя «обойти стороной» и данные о том, что прием специфических ЦОГ-2 ингибиторов (коксибов: целекоксиб, рофекоксиб) ассоциируется с повышенным риском тромбообразования и нередко увеличивает количество сердечно-сосудистых осложнений (особенно у лиц с имеющейся кардиоваскулярной патологией) [19, 20, 21]. Предполагают, что в основе этого эффекта лежит блокада данными НПВП ЦОГ-2 зависимого синтеза простагландина (антитромботического фактора) и отсутствие при этом влияния на ЦОГ-1 зависимое образование его антагониста- тромбосана А₂ [22], вследствие чего нарушается баланс в системе простагландин/тромбосан в сторону преобладания эффектов последнего (усиление агрегации тромбоцитов).

Оптимальным решением по минимизированию рисков возникновения побочных эффектов НПВП, связанных с блокадой как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, может быть применение умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2, к которым относится мелоксикам [23].

Препарат оказывает выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие.

Мелоксикам угнетает обе изоформы ЦОГ, однако превалирует его супрессивное влияние на ЦОГ-2, которое в 12 раз превосходит действие на ЦОГ-1 [24]. Кроме того, препарат обладает антиоксидантной активностью [25, 26], подавляет выработку металлопротеиназ, бради-

кинина, субстанции P и провоспалительных цитокинов [27,28].

Благодаря длительному периоду полувыведения (более 20 часов) препарат принимается один раз в сутки, что обеспечивает комплаентность пациентов к лечению.

Особенности химической структуры отличают мелоксикам от специфических ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) по влиянию на агрегацию тромбоцитов. Он взаимодействует с верхней частью канала ЦОГ-2, а коксибы- с боковым карманом канала ЦОГ-2, что определяет менее интенсивное подавление ими выработки тромбосана А [29].

Мелоксикам изучен в более чем 230 клинических исследованиях с участием более 30 000 пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом. Согласно полученным данным, эффективность мелоксикама эквивалентна «традиционным» НПВП, но профиль его гастроинтестинальной безопасности выше по сравнению с ними [30,31].

В ходе российского многоцентрового клинического исследования было показано, что применение мелоксикама у пациентов с высоким риском возникновения нежелательных реакций характеризуется низкой частотой их возникновения и слабой выраженностью [32].

Очень важным является отсутствие сведений кардиоваскулярной токсичности препарата [33]. При мета-анализе клинических исследований увеличения частоты тромбозомболических осложнений на фоне мелоксикама по сравнению с терапией «традиционными» НПВП выявлено не было [34].

Более того, есть указания на то, что прием мелоксикама может повышать эффективность анти тромботической терапии при остром коронарном синдроме [35].

В настоящее время представления о механизмах, лежащих в основе эффективности и токсичности НПВП расширяются и рассматриваются не только с точки зрения ЦОГ-зависимых компонентов, но также и ЦОГ-независимых.

На безопасность неселективных НПВП, помимо степени подавления ими ЦОГ-2, могут влиять и другие фармакологические характеристики. Так, например, препараты, подвергающиеся энтерогепатической циркуляции, продолжительное время контактируют со слизистой ЖКТ, что увеличивает их гастротоксичность [36]. В связи с этим, некоторые фармакологические особенности неселективных НПВП, такие как короткий период полувыведения (до 2-х часов), быстрая абсорбция из ЖКТ и быстрая элиминация из организма, снижают риск возникновения нежелательных лекарственных реакций и делают их более безопасными. Одним из таких препаратов является кетопрофен.

Кетопрофен широко используется в практической медицине 80 стран мира. Препарат обладает самым быстрым и самым мощным анальгетическим действием среди всех НПВП [37] и успешно применяется как в целях купирования острой, так и продолжительного контроля хронической боли [38]. Анальгезирующая активность кетопрофена сравнима с опиоидной и обусловлена

не только ЦОГ-зависимыми, но и ЦОГ-независимыми механизмами: кетопрофен, проникая через гематоэнцефалический барьер, избирательно блокирует NMDA-рецепторы и регулирует выработку субстанции P [39], а также влияет на серотонинергическую антиноцицептивную систему [40].

По силе противовоспалительного эффекта кетопрофен приближается к «золотому стандарту» НПВП-диклофенаку [41]. Его антифлогенное действие также обусловлено ЦОГ-зависимыми и ЦОГ-независимыми механизмами. Установлено, что кетопрофен ингибирует не только циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, но и липоксигеназный, в результате чего подавляется выработка как простагландинов, так и лейкотриенов. Кроме того, препарат обладает выраженной антибрадикининовой активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны, снижает выделение цитокинов, тормозит активность нейтрофилов [42].

Метаанализ 13-ти рандомизированных клинических исследований, проведенный итальянскими авторами, показал в 9-ти из них достоверное преимущество эффективности кетопрофена по сравнению с ибупрофеном и диклофенаком при различных ревматических заболеваниях [43].

Относительно низкий риск возникновения гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений при

длительном применении кетопрофена был продемонстрирован в ряде отечественных [44,45] и зарубежных клинических исследований [46,47]. Серьезные побочные эффекты, требующие отмены препарата регистрируются лишь у 3-4% больных, а общее число нежелательных явлений не превышает аналогичный показатель у лиц, принимающих селективные ЦОГ-2 ингибиторы [48]. По данным, полученным Л.Б.Лазебник и др. (2004), кетопрофен обладает наилучшим соотношением эффективности и безопасности среди неселективных НПВП [49]. Важным свойством кетопрофена является отсутствие негативного влияния на костную ткань, в частности на процессы репарации в ней [50].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что мелоксикам и кетопрофен являются не только эффективными, но безопасными НПВП при длительном системном использовании. ■

Л.И.Самигуллина доцент, канд.мед.наук;
Р.Р.Таминдарова, Кафедра фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа; НИИ пересадки зубов «Витадент», г.Уфа. Автор, ответственный за переписку - Самигуллина Лиана Искандаровна liana_sat@inbox.ru, Адрес: г.Уфа 450076, ул.Пушкина 54, кв.63.

Литература:

1. Awodele O., Fadipe A.O., Adekoya M., Adeyemi O.O. Prescribing Pattern of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs at the Outpatient Pharmacy Department of a University Teaching Hospital in Nigeria. *Ghana Med J* 2015; 49 (1): 25-9.
2. Чичасова Н.В., Имамметдинова Г.Р. Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении заболеваний суставов. *Русс мед журн* 2015; (25): 1491-5.
3. Повереннова И.Е., Золотовская И.А. Острый болевой синдром в фокусе дегенеративно-дистрофического континуума заболеваний позвоночника суставов. *Русс мед журн* 2015; (24): 1455-8.
4. Каратыгина Н.В. Место нестероидных противовоспалительных средств в комплексной терапии мигрени. *Русс мед журн* 2015; (29): 12-5.
5. Arslan H., Topcuglu H., Aladag H. Effectiveness of tenoxicam and ibuprofen for pain prevention following endodontic therapy in comparison to placebo: a randomized double-blind clinical trial. *J Oral Sci* 2011; 53(2): 157-61.
6. Aggarwal V., Singla M., Rizvi A., Miglani S. Comparative evaluation of local infiltration of articaine, articaine plus ketorolac, and dexamethasone on anesthetic efficacy of inferior alveolar nerve block with lidocaine in patients with irreversible pulpitis. *J Endod* 2011; 37(4):445-9.
7. Nussstein J. Preoperative oral use of Ibuprofen or dexamethasone may improve the anesthetic efficacy of an inferior alveolar nerve block in patients diagnosed with irreversible pulpitis. *J Evid Based Dent Pract* 2013; 13(3): 102-3.
8. İşik B., Yaman S., Aktuna S., Turan A. Analgesic efficacy of prophylactic gabapentin and lornoxicam in preventing postendodontic pain. *Pain Med* 2014; 15(12): 2150-5.
9. Parirokh M., Sadr S., Nakhaee N. et al. Comparison between prescription of regular or on-demand ibuprofen on postoperative pain after single-visit root canal treatment of teeth with irreversible pulpitis. *J Endod* 2014; 40(2): 151-4.
10. Applebaum E., Nackley A., Bair E. et al. Genetic Variants in Cyclooxygenase-2 Contribute to Post-treatment Pain among Endodontic Patients. *J Endod* 2015; 41(8):1214-8.
11. Крюков А.И., Туровский А.Б. Лекарственная терапия при острых респираторных заболеваниях. *Русс мед журн* 2012; (9): 462-3.
12. Акименко А.Б., Бобровников А.Э., Титова А.Г. Применение НПВП в амбулаторной хирургической практике. *Русс мед журн*. 2014; (30): 2144-8.
13. Загородний Н.В., Захарян Н.Г., Пантелеева А.С. и др.// Применение Мовалиса в оперативной ортопедии. *Фарматека* 2008; (16): С.1-4.
14. Аполихина И.А., Тетерина Т.А. Скорая помощь при болевых синдромах в гинекологии. *Фарматека* 2014;

- (3); 61-4.
15. Топчий Н.В., Топорков А.С. Оптимизация применения нестероидных противовоспалительных препаратов в общемедицинской практике. *Русс мед журн* 2011; (2): 98-107.
 16. Максимов М.Л. Актуальные вопросы эффективности и безопасности современных нестероидных противовоспалительных препаратов. *Русс мед журн* 2014; (28): 2015-21.
 17. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология* 2015; (1): 4-23.
 18. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л., Имамбетдинова Г.Р. Применение кетопрофена (Кетонал) в медицинской практике. *Фарматека* 2003; (5): -30-2.
 19. Solomon S, Wittes J, Finn P et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation* 2008; 117 (16): 2104-13.
 20. Roumie C., Choma N., Kaltenbach L. et al. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events-stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(11): 1053-63.
 21. Boltone F, Barry W. Postmarketing surveillance of serious adverse events associated with the use of rofecoxib from 1999-2002. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(6): 1535-50.
 22. Simmons D. Variants of cyclooxygenase-1 and their roles in medicine. *Thromb Res* 2003; 110(5-6):265-8.
 23. Каратеев А.Е. Мелоксикам: "золотая середина" нестероидных противовоспалительных препаратов. *Тер архив* 2014; (5): 99-105.
 24. Годзенко А.А. Лечение суставных синдромов у пациентов пожилого возраста. *Русс мед журн* 2011; (25): 1546- 57.
 25. Edfawy M, Hassan M, Mansour A. et al.// Meloxicam modulates oxidative stress status, inhibits prostaglandin E2, and abrogates apoptosis in carbon tetrachloride-induced rat hepatic injury. *Int J Toxicol* 2012; 31(3): 276-86.
 26. Ferrari G., Natera J., Paulina Montaña M. et al. Scavenging of photogenerated ROS by Oxicams. Possible biological and environmental implications. *J Photochem Photobiol B* 2015; 153: 233-9.
 27. de Grauw J., van de Lest C., Brama P et al In vivo effects of meloxicam on inflammatory mediators, MMP activity and cartilage biomarkers in equine joints with acute synovitis. *Equine Vet J* 2009; 41(7): 693-9.
 28. Budsberg S., Stoker A., Johnston S. et al.// In vitro effects of meloxicam on metabolism in articular chondrocytes from dogs with naturally occurring osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2013; 74(9): 1198-205.
 29. Бадюкин В.В. Переносимость и безопасность мелоксикама. *Русс мед журн* 2007; 15(26): 2037-41.
 30. Беляева И.Б., Махуров В.И., Львовская В.А. Эффективность мелоксикама (Мовалис) при ревматических заболеваниях. *Фарматека* 2008; (5): 28-34.
 31. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации*. М: ИМА-пресс 2009; 167 с.
 32. Цветкова Е.С. Оценка эффективности новой схемы применения мовалис при остеоартрозе и ревматоидном артрите (данные многоцентрового российского исследования). *Научно-практическая ревматология* 2005; (2): 29-32.
 33. Каратеев А.Е. Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: сравнение достоинств и недостатков. *Современная ревматология* 2011; (2): С.9-19.
 34. Singh G., Lanes S. Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004; 117:100-6.
 35. Altman R., Luciaridi H., Muntaner J. et al. Efficacy Assessment of Meloxicam, a Preferential Cyclooxygenase-2 Inhibitor, in Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation. The Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) Pilot Study. *Circulation* 2002; 106(2):191-5.
 36. Ушкалова Е.А. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства- новый взгляд на эффективность и безопасность. *Фарматека* 2004; (7): 26-33.
 37. Бадюкин В.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в практике врача поликлиники: клиническая фармакология кетопрофена. *Справочник поликлинического врача* 2007; (4): 53-6.
 38. Каратеев А.Е. Кетопрофен при лечении острой и хронической боли: обзор литературных данных. *Лечащий врач* 2014; (7): 65-9.
 39. Кириенко П.А. Использование кетопрофена в клинической практике (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии* 2006; (3): 46-9.
 40. Каратеев А.Е. Кетопрофен при лечении острой и хронической боли: обзор литературных данных. *Лечащий врач* 2014; (7): 65-9.
 41. Бадюкин В.В. Медикаментозная терапия первичного (идиопатического) остеоартроза. *Русс мед журн* 2003; 11 (5): 243-5.
 42. *Энциклопедия лекарств* 2015. РЛС./ Под ред. Г.Л.Вьюхевского.- РЛС-Медиа, 2015; 1392 с.
 43. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(5): 731-8.
 44. Чичасова Н.В., Имамбетдинова Г.Р., Каратеев А.Е. и др. Эффективность и безопасность кетопрофена (кетонала) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование). *Ревматология* 2001; (1): 46-52.
 45. Осипова Н.А., Петрова В.В., Ермалаев П.М., Бе-

- реснев В.А. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных. *Фарматека* 2006; (6): 74-8.
46. Schattenkirchner M. Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1991; 20(91): 27-36.
47. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Gronroos J. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scan J Gastroenterol* 2007; 42(8): 923-32.
48. Бадюкин В.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в практике врача поликлиники: клиническая фармакология кетопрофена. *Справочник поликлинического врача* 2007; (4): 53-6.
49. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозами. *Русс мед журн* 2004; (14):844-7.
50. Камчатнов П.Р., Сальникова Г.С., Чузунов А.В. Кетопрофен: эффективность и безопасность применения у пациентов с болью в нижней части спины. *Справочник поликлинического врача* 2010; (2): 54-7.