

Связь между селективностью НПВП и их эффективностью. Перспективы длительного лечения

С проблемой воспаления сталкивается каждый врач в своей клинической практике. Для того чтобы эффективно помочь пациенту избавиться от боли, сопровождающей воспаление, и ускорить выздоровление, необходимо разобраться в механизмах развития воспалительного процесса и знать о свойствах нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Воспаление — защитная реакция организма на повреждение; в его развитии важная роль принадлежит ферменту циклооксигеназе (ЦОГ). Известны несколько изоформ ЦОГ, сходных по структуре, но выполняющих разные функции и включающиеся в разные фазы воспаления. Так, ЦОГ-1 находится почти во всех здоровых тканях, участвует в синтезе физиологических простагландинов, образующихся в организме в физиологических условиях и регулирующих работу органов. ЦОГ-1 имеет важное значение в инициации процесса воспаления. ЦОГ-2 появляется в очаге воспаления спустя 72 ч после повреждения мембран клеток. Именно она отвечает за синтез провоспалительных простагландинов и регулирует развитие гиперемии, боли, отека, иммунного ответа (табл. 1). ЦОГ-3 находится в гипоталамусе и отвечает за синтез простагландинов в центральной нервной системе. Они ответственны за повышение температуры тела и проведение болевых импульсов и не участвуют в воспалении.

Для купирования воспаления, как правило, применяют НПВП. Они отличаются между собой по способности угнетать различные изоформы ЦОГ, что определяет их фармакологические эффекты. Чем селективнее НПВП к ЦОГ-2 — тем более выражено противовоспалительное действие, менее выражено влияние на синтез физиологических простагландинов, а значит, более благоприятен профиль безопасности препарата.

НПВП условно разделяют на три группы, исходя из точки их приложения. 1-я группа — неселективные препараты (ибупрофен, диклофенак, индометацин и др.), в большей мере блокирующие ЦОГ-1, нежели ЦОГ-2, и нарушающие образование не только патологических, но и физиологических простагландинов в тканях. Это объясняет их основные побочные эффекты, например язвенное поражение ЖКТ, нарушение функции почек. 2-я группа — преимущественно селективные к ЦОГ-2. К ним относят мелоксикам, синтезированный с целью

снижения гастроинтестинальной токсичности. 3-я группа — высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 — коксибы. Их преимущества связаны с резким снижением риска поражения ЖКТ, они проявляют высокую противовоспалительную и анальгезирующую активность. Однако установлено, что высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 повышают частоту сердечно-сосудистых осложнений, таких как тромбоз. К высокоселективным ЦОГ-1-ингибиторам относят ацетилсалициловую кислоту, однако ввиду высокой гастротоксичности и других побочных эффектов ее применение как противовоспалительного средства в настоящее время ограничено (табл. 2).

Итак, сильное угнетение ЦОГ-1 вызывает гастротоксичность, а высокая селективность в отношении ЦОГ-2 — высокий риск тромбоза. Следовательно, необходимо, чтобы НПВП избирательно влиял как на ЦОГ-1, так и на ЦОГ-2 (рис. 1)¹. Как установлено, в терапевтических дозах противовоспалительная активность НПВП примерно одинакова, однако имеются существенные отличия в их безопасности.

Острая боль требует применения неселективных НПВП, поскольку в 1-е сутки в очаге воспаления доминирует ЦОГ-1. Хроническая боль сопровождается активацией ЦОГ-2 и образованием большого количества провоспалительных простагландинов, поэтому акцент смещается на более высокую селективность преимущественно селективных или высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2. В случае хронического воспаления, например при остеоартрите, необходима длительная терапия НПВП. Какой же НПВП будет оптимальным выбором в данном случае, с учетом селективности, эффективности и безопасности? На этот вопрос дают ответ результаты исследования IMPROVE (Impact of Meloxicam on Prescription Regimens in Osteoarthritis Versus Everyday care)². В 6-месячном рандомизированном открытом параллельном клиническом исследовании приняли участие >1300 пациентов с остеоартритом тазобедренных, коленных суставов, суставов позвоночника и кистей. Их разделили на две группы:

- 1-я — 662 пациента, получавших лечение мелоксикамом (Мовалис®) в дозе 7,5 мг 1 раз в сутки, но при необходимости дозу увеличивали до 15 мг/сут;
- 2-я — 647 пациентов, получавших любой другой НПВП на выбор врача в терапевтической суточной дозе.

Таблица 1. Изоформы ЦОГ, влияющие на воспаление

ЦОГ-1	ЦОГ-2
Конститутивная, физиологическая	Индукцибельная, патологическая
Присутствует во всех здоровых органах и тканях	Появляется только в очаге воспаления под влиянием цитокинов
Важная роль на начальных фазах воспаления	Важная роль в фазе разрешения воспаления
Основная роль в агрегации тромбоцитов	Не играет роли в агрегации тромбоцитов
Усиливает образование факторов защиты слизистой оболочки ЖКТ*	Усиливает заживление язвы
Несущественное влияние на овуляцию, имплантацию	Существенное влияние на овуляцию, имплантацию, перинатальный нефрогенез
Существенное влияние на родовую деятельность	Компенсаторное влияние на родовую деятельность

*Здесь и далее: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 2. Классификация НПВП по активности к изоформам ЦОГ

Препарат	ЦОГ-1 (конститутивная)	ЦОГ-2 (индукцибельная)
Кеторолак	Сильное влияние	Посредственное влияние
Диклофенак	Сильное влияние	Сильное влияние
Ибупрофен и другие неселективные НПВП	Сильное влияние	Сильное влияние
Ацетилсалициловая кислота (в низких дозах)	Сильное влияние	—
Нимесулид	Посредственное влияние	Сильное влияние
Мелоксикам	Посредственное влияние	Сильное влияние
Коксибы	—	Сильное влияние
	↓	↓
	Синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка, тромбоцитах, почках	Синтез простагландинов в основном очаге воспаления

¹García Rodríguez L.A., Tacconelli S., Patrignani P. (2008) Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 52(20): 1628–1636.

²Gagnier P., Hwang E. (2002) Meloxicam versus usual care NSAIDs for the treatment of osteoarthritis in a usual care setting. The results of the IMPROVE trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 61(Suppl. 1): 421.

