

А.В. Мелешкина,
к.м.н., ассистент кафедры детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

С.Н. Чебышева,
к.м.н., доцент кафедры детских болезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

A.V. Meleshkina,
PhD, assistant of the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSMU

S.N. Chebysheva,
PhD, associate prof. of the chair of childhood diseases
of the I.M. Sechenov First MSMU

К ВОПРОСАМ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО РЕВМАТОЛОГА: ВОЗМОЖНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

TO THE PROBLEMS OF SAFE USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PEDIATRIC RHEUMATOLOGIST PRACTICE: OPPORTUNITIES IN LOCAL THERAPY

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Светлана Николаевна Чебышева, доцент кафедры
детских болезней
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19
Телефон: 8 (499) 248–64–79
E-mail: kaf-child@mma.ru
Статья поступила в редакцию: 27.02.2014
Статья принята к печати: 11.03.2014

CONTACT INFORMATION:

Svetlana Nikolaevna Chebysheva, associate prof. of the chair of
childhood diseases
Address: 19 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435
Tel.: 8 (499) 248–64–79
E-mail: kaf-child@mma.ru
The article received: 27.02.2014
The article approved for publication: 11.03.2014

Аннотация. Статья посвящена вопросам локальной терапии в практике детского ревматолога. Отдельно рассматриваются возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Особое внимание уделяется как эффективности, так и безопасности медикаментозного лечения болевого и воспалительного синдромов при ревматических заболеваниях.

Annotation. The article deals with local therapy in the practice of pediatric rheumatologist. Separately considered the possibility of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Particular attention is paid to the effectiveness and safety of pharmacological treatment of pain and inflammatory syndromes in rheumatic diseases.

Ключевые слова. Детская ревматология, терапия, нестероидные противовоспалительные препараты.

Keywords. Pediatric rheumatology, therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

В связи со значительным нарастанием распространенности заболеваний опорно-двигательного аппарата среди детского населения первое десятилетие нового века было объявлено Всемирной организацией здравоохранения десятилетием по борьбе с костно-суставными заболеваниями [1]. Значительное место среди них занимают ревматические болезни суставов у детей. Самые характерные симптомы этих болезней — воспаление и боль в пораженных суставах. Хотя этиотропной терапии ревматических заболеваний в настоящее время нет, успехи современной патогенетической терапии несомненны. Тем не менее, лечению болевого синдрома, причиняющего наибольшие страдания пациенту, уделяется большое внима-

ние. При ревматических процессах в качестве симптоматической терапии наиболее широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они способны уменьшить или купировать боль и воспаление, однако обладают рядом побочных эффектов, самым частым из которых является поражение желудочно-кишечного тракта. При длительном применении НПВП может развиваться тубулоинтерстициальный нефрит. Кроме того, описаны их гепатотоксичность и способность вызывать агранулоцитоз. Поэтому поиск путей оптимизации терапии НПВП, направленный на снижение побочных эффектов, продолжает оставаться актуальной проблемой детской ревматологии.

Самыми распространенными заболеваниями суставов в детском возрасте являются ювенильный (юношеский) идиопатический артрит, включающий в себя несколько вариантов течения, ювенильный спондилоартрит; часто встречаются реактивные постинфекционные артропатии.

В Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) юношеский артрит включен в рубрику M08:

M08.0 — юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (РФ+ и РФ-);

M08.2 — юношеский (ювенильный) артрит с системным началом;

M08.3 — юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный);

M08.4 — пауциартикулярный юношеский (ювенильный) артрит;

M08.8 — другие ювенильные артриты;

M08.9 — юношеский артрит неустановленный.

Какими разными ни казались бы ревматические заболевания, ведущим симптомом процесса является острая или хроническая боль. Механизмы боли при всех ревматических заболеваниях схожи, и чаще всего обусловлены развитием воспалительной реакции в суставах и околоуставных структурах. Воспалительная реакция связана с каскадным процессом активации «провоспалительных» медиаторов — цитокинов (интерлейкинов-1, -6, ФНО-альфа и др.), простагландинов, при участии других «провоспалительных» агентов, например, брадикинина, серотанина, гистамина, оксида азота. Лучшее всего изучен периферический механизм боли, связанный с активацией неинкапсулированных нервных окончаний (ноцицепторов) вазоактивными веществами и "провоспалительными" медиаторами, синтез которых определяет характерную для артритов корреляцию между интенсивностью болей и воспаления. Действие этих веществ также повышает чувствительность ноцицепторов к последующим раздражениям [2].

В лечении болевого и воспалительного синдромов при ревматических заболеваниях ведущая роль принадлежит нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Хотя эти вещества и не способны предотвратить деструкцию сустава, они приносят значительное облегчение состояния пациента, являясь «терапевтическим мостиком» при подборе базисной антиревматической терапии. Незаменимы они в лечении посттравматических последствий повреждения околоуставных структур, острых реактивных артритов, обострений хронических ревматических процессов.

Нестероидные противовоспалительные препараты известны с 1893 г. Немецкий химик Феликс Хоффман, отец которого страдал тяжелым ревматоидным артритом, осуществил синтез ацетилсалициловой кислоты и предложил ее для медицинского

применения. В дальнейшем этот препарат получил торговое название «Аспирин». Следствием этого открытия стало создание нового класса лекарств — нестероидных противовоспалительных препаратов, которые вот уже более 100 лет используются в медицине.

Во второй половине двадцатого века в медицинскую практику вошли многие высокоэффективные препараты этой группы, такие как индометацин, ибупрофен, напроксен, диклофенак натрия и др. В последние годы синтезирован новый класс НПВП — селективные ЦОГ-2 блокаторы.

В группу НПВП объединены более 50 веществ различного химического строения, которые выпускаются в виде нескольких тысяч разнообразных многокомпонентных и комбинированных лекарственных форм (таблетки, свечи, гели, ампульные растворы и др.). НПВП объединяют не только некоторые элементы химической структуры, но и сходство механизмов действия.

В основе механизма действия всех этих препаратов лежит торможение каскада арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), что ограничивает синтез простагландинов (ПГ). Около столетия с момента появления первых НПВП потребовалось, чтобы установить этот механизм. Его открытие, сделанное в 1971 г. и удостоенное Нобелевской премии по физиологии и медицине, принадлежит группе британских ученых под руководством Джона Вейна [3]. Простагландины играют не только центральную роль в развитии воспаления, но и оказывают важное влияние на течение различных физиологических реакций. У человека они принимают участие в процессах свертывания крови, метаболизма кости, роста и развития нервов, заживления ран, функционирования почек, поддержания уровня микроциркуляции и тонуса сосудов, развития иммунных реакций и др. С позиций патогенеза воспаления, механизмов действия и побочных эффектов НПВП принципиально важно, что ЦОГ существует в виде как минимум двух изоформ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Их роль в превращениях арахидоновой кислоты в нормальных и патологических условиях различна. ЦОГ-1 является конститутивным ферментом, т. е. синтезируется под влиянием физиологических стимулов и присутствует в клетках постоянно. Она катализирует синтез простагландинов, простаглицлина и тромбксана, которые регулируют тонус сосудов, интенсивность микроциркуляции, деление клеток слизистой оболочки ЖКТ, выделительную функцию почек и др. ЦОГ-2 является индуцибельной, т. е. синтез ее активируется в условиях воспаления под воздействием цитокинов, свободных радикалов кислорода и др. В здоровом организме она присутствует лишь в следовых количествах. Именно ЦОГ-2 играет ключевую роль в образовании т. наз. «про-

воспалительных» простагландинов, поэтому с ее торможением в основном связано терапевтическое действие НПВП. Идея избирательного подавления синтеза провоспалительных простагландинов нашла свое воплощение в создании селективных ингибиторов ЦОГ.

Все эффекты НПВП, как основные, так и побочные, в основном являются следствием ингибирования активности простагландинов. Основными эффектами НПВП являются противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действия. Они подавляют преимущественно экссудативную фазу воспаления, а некоторые препараты этой группы, например, диклофенак, действуют также на фазу пролиферации. Также НПВП тормозят миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, снижают агрегацию тромбоцитов, обладают вторичным небольшим иммуносупрессивным эффектом: снижая проницаемость капилляров, затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном и контакт антител с субстратом. Наряду с ингибированием синтеза ПГ имеются данные о других механизмах анальгетической активности НПВП. К ним относятся: центральное опиоидноподобное антиноцицептивное действие: блокада NMDA-рецепторов (увеличение синтеза кинурениновой кислоты), изменение конформации α -субъединиц G-белка, подавление афферентных болевых сигналов (нейрокинины, глутамат), увеличение содержания 5-гидрокситриптамина [4].

Основным негативным свойством всех НПВП является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ, обусловленных устранением гастропротекторной роли простагландинов, снижением пролиферативной способности слизистой оболочки ЖКТ, ухудшением микроциркуляции в ней. В настоящее время выделен специфический синдром — НПВП-гастродуоденопатия [5]. К НПВП-гастропатиям относят нарушения пищеварения, гастроэзофагальный рефлюкс, эрозии верхних отделов ЖКТ, гастродуоденит, эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки, тонкой и толстой кишок, геморагии и кровотечения, а также перфорации желудка и кишечника. Наибольшей гастротоксичностью обладают аспирин, кетопрофен, пироксикам, наименьшей — диклофенак и напроксен [6]. В детском возрасте часто наблюдается отсутствие или минимальное количество жалоб со стороны ЖКТ даже при выраженных изменениях в этой области, что может быть связано с анальгезирующим действием препаратов. По данным исследования, проведенном в ревматологическом отделении Клиники детских болезней 2001 — 2004 гг., выяснилось, что только менее трети детей предъявляли жалобы на боли в животе; самым частым клиническим симптомом была обложенность языка. Однако при ЭГДС отсутствие измене-

ний слизистой оболочки было только у 3% детей, у остальных 97% обнаруживались те или иные патологические изменения, а у почти 30% пациентов — эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Поэтому у больных, длительно принимающих НПВП, обязательно проведение ЭГДС раз в 6 месяцев [7].

Поражение почек, встречающееся при использовании НПВП, называют НПВП-ассоциированным тубулоинтерстициальным нефритом. Реже встречаются другие побочные эффекты НПВП: гематотоксичность, коагулопатия, гепатотоксичность. Так, в работе Е.С. Жолобовой с соавторами (2010 г.) было показано, что у 7,2% детей на фоне приема НПВП наблюдается повышение уровня трансаминаз [8]. Среди побочных эффектов могут отмечаться реакция гиперчувствительности и бронхоспазм.

Необходимо отметить, что хронический характер более часто вынуждает пациентов принимать нестероидные противовоспалительные препараты длительно, а иногда непрерывно в течение многих лет. Поэтому в вопросах применения НПВП особое внимание уделяется не только эффективности, но и безопасности медикаментозного лечения болевого и воспалительного синдромов при ревматических заболеваниях.

Одним из важных путей профилактики побочных эффектов НПВП, в т. ч. гастротоксичности, является, во-первых, индивидуальный подбор препарата; во-вторых, соблюдение правил назначения и дозировки. Так, необходимо начинать с наименьшей дозы, при хорошей переносимости через 2–3 дня дозу можно повысить. Побочные эффекты НПВП суммируются, поэтому следует избегать одновременного назначения нескольких препаратов. Следует принимать НПВП во время или сразу после еды. Это правило касается не только пероральных форм препаратов, но и любых других, т. к. препараты действуют системно. После приема НПВП в течение 30 минут желательнее не ложиться в целях профилактики эзофагита. Курсовое назначение НПВП должно сопровождаться осуществляться на фоне приема антисекреторных препаратов; в детском возрасте предпочтительно применение ингибиторов протонной помпы [7]. При использовании НПВП в ревматологии нужно помнить о том, что развитие противовоспалительного эффекта отстает по времени от анальгезирующего. Обезболивание может происходить уже в первые часы после приема, в то время как противовоспалительное действие появляется только на 10–14 день постоянного регулярного приема, а при назначении напроксена и оксикамов еще позднее — на 2–4 неделе приема. При тяжелых системных проявлениях от назначения НПВП следует воздержаться, так как они могут спровоцировать развитие синдрома активации макрофагов [9].

Одним из способов профилактики побочных эффектов НПВП является использование селективных ЦОГ-2 блокаторов. В нашей стране зарегистрированы и применяются такие препараты, как мелоксикам (таблетированная и инъекционная формы разрешены с 12 лет), нимесулид, целекоксиб. Вследствие преимущественно селективного блокирования «провоспалительной» ЦОГ-2 эти препараты значительно снижают риск нежелательных явлений «обычных» НПВП. Однако, учитывая быстрое достижение равновесного связывания с альбумином, уровень НПВП в кровяном русле в меньшей степени влияет на эффективность, чем на токсичность. Поэтому увеличение дозы «стандартных» НПВП больше рекомендуемой приводит к нарастанию токсичности, но не эффективности лечения. Это касается и преимущественных ингибиторов ЦОГ-2, прием которых в высоких дозах ведет к потере селективности в отношении ингибции ЦОГ-2 [10].

Учитывая вышеизложенное, большое преимущество имеют НПВП для локального применения: мази, кремы, гели, которые создают максимум концентрации в местах их нанесения и практически не попадают в системный кровоток. Существует множество работ, убедительно доказывающих клиническую эффективность и безопасность локальных форм НПВП [11, 12]. Подтверждением клинической эффективности локальной терапии НПВП также является исследование R.A. Moore и соавт., в котором был проведен анализ результатов 86 (в том числе плацебо-контролируемых) исследований НПВП в виде мазей, геля, крема, аэрозоля или их комбинаций у 10 160 больных. Исследование убедительно показало, что локальные НПВП более эффективны, чем плацебо, причем при острых болях эффект более выражен в первую неделю, при хронических — во вторую неделю лечения. Побочные эффекты, как локальные, так и системные, встречаются так же редко, как при плацебо [13, 14]. Вопрос сравнительной эффективности перорального и локального применения НПВП изучался и в работе Tugwell P. и соавт. на группе больных гонартрозом. 622 больных гонартрозом в течение 12 недель получали или локальную форму диклофенака (раствор) или принимали этот препарат внутрь в дозе 150 мг/сут. При использовании диклофенака внутрь отмечался несколько больший, но статистически недостоверный эффект, одновременно при применении локальной формы диклофенака осложнения со стороны ЖКТ, такие, как диспепсия и диарея, отмечались значительно реже. Кроме того, при пероральном приеме диклофенака достоверно чаще отмечалось снижение гемоглобина, повышение АЛТ и креатинина [15].

В настоящее время в России зарегистрировано и применяется большое количество средств для

локальной терапии (в частности, зарегистрировано около 10 препаратов, содержащих диклофенак). Они различаются между собой по содержащимся в них НПВП; существуют препараты, в которых НПВП дополнено наличием вспомогательных компонентов, усиливающих эффект основного лекарства.

Таким образом, локальная терапия НПВП является существенным дополнением к системным нестероидным противовоспалительным препаратам, позволяет снизить дозу последних, а в ряде случаев — отменить совсем. Использование местных НПВП — один из путей снижения риска возникновения побочных эффектов этих веществ, а значит, и улучшения качества жизни ревматологических пациентов.

Список литературы

1. Самсыгина Г.А., Щербакова М.Ю. Ревматология и кардиология детского возраста. *М. Медпрактика.* 2004. 744 с.
[Samsygina G.A., Scherbakova M.Yu. Rheumatology and pediatric cardiology. *М. Medpraktika.* 2004. 744 p.]
2. Насонов Е.Л. Анальгетические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: баланс эффективности и безопасности // *Consilium Medicum.* 2001; 5: 209–215.
[Nasonov E.L. Analgesic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for diseases of the musculoskeletal system: the balance of efficacy and safety // *Consilium Medicum.* 2001; 5: 209–215.]
3. Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as mechanism of action for aspirin-like drugs // 1971; 231: 232–235.
4. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога // *Consilium Medicum.* 2000; 2 (12): 101–109.
[Nasonov E.L., Nasonova V.A. Pharmacotherapy of pain: a view of the rheumatologist // *Consilium Medicum.* 2000; 2 (12): 101–109.]
5. Никишина И.П., Кузьмина Н.Н., Каратеев А.Е. НПВП-индуцированные гастродуоденопатии у детей с ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение // *Научно-практическая ревматология.* 2000; 1: 42–48.
[Nikishina I.P., Kuz'mina N.N., Karateev A.E. NSAID-induced gastroduodenopatis in children with rheumatic diseases: diagnosis and treatment // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2000; 1: 42–48.]
6. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. 2000–2009 НИИАХ СГМА.
[Strachunsky L.S., Kozlov S.N., Nasonov E.L. Nonsteroidal anti-inflammatory agents. Methodical manual. 2000–2009 SRAKh SSMA.]

7. Жолобова Е.С. и др. Безопасность использования Мелоксикама (Мовалиса) в сравнении с некоторыми противовоспалительными препаратами в лечении ювенильных артритов // Вопросы современной педиатрии. 2010; 9 (2): 34–40.
[Zholobova E.S. et al. The safe use of Meloxicam (Movalis) in comparison with some anti-inflammatory drugs in the treatment of juvenile arthritis // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2010; 9 (2): 34–40.]
8. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Ювенильный ревматоидный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе // Лечащий врач. 2011; 8: 24–40.
[Alekseeva E.I., Bzarova T.M. Juvenile rheumatoid arthritis: possible medical and non-medical treatment at the present stage // *Lechaschij vrach*. 2011; 8: 24–40.]
9. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы-2 — решенные и не решенные проблемы // Клин. фармакол. терапия. 2000; 1: 57–64.
[Nasonov E.L. Specific inhibitors of cyclooxygenase-2 — solved and unsolved problems // *Klin. farmakol. terapiya*. 2000; 1: 57–64.]
10. Baraf H., Gloth F., Barthel H., et al. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs Aging*. 2011, 28(1): 27–40.
11. Massey T., Derry S., Moore R., McQuay H. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(6):CD007402.
12. Балабанова Р.М., Каптаева А.К. Эффективность и безопасность локальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов // *Consilium medicum*. 2006; 2 (4): 65–68.
[Balabanova R.M., Kaptaeva A.K. Efficacy and safety of local forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Consilium medicum*. 2006; 2 (4): 65–68.]
13. Mason L., Moore R., Edwards J., et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004, 5: 28.
14. Tugwell P., Wells G., Shainhouse J. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2004, 31(10): 2002–2012.