



# Эволюция представлений о безопасности НПВП

*Широкая востребованность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) обусловлена их универсальным противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Они с успехом применяются в терапии острой и хронической боли при широком круге заболеваний и патологических состояний. Однако в настоящее время большое значение придается безопасности НПВП. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Сандоз», были представлены данные новейших клинических исследований, в которых оценивались эффективность и переносимость НПВП.*



Д.м.н.  
А.Е. Каратеев

**Н**естероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – эффективный, надежный и удобный инструмент контроля боли, связанной с повреждением и воспалением. В то же время известно, что они могут вызывать серьезные осложнения, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По мнению д.м.н. Андрея Евгеньевича КАРАТЕЕВА (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва), для того чтобы предупредить развитие нежелательных реакций, необходимо учитывать механизм действия НПВП, факторы риска развития побочных эффектов и способы их коррекции.

## Желудочно-кишечный риск – оценивая селективность нестероидных противовоспалительных препаратов

В основе действия НПВП – подавление синтеза простагландинов, медиаторов боли и воспаления, за счет ингибирования активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ – ключевой фермент метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов. В последние годы были открыты два основных изофермента ЦОГ. ЦОГ-1 – структурный фермент, обеспечивает синтез простагландинов, регулирующих физиологическую активность клеток. ЦОГ-2 – индуцируемая форма, играет основную роль при патологии, а также принимает участие в синтезе простагландинов, вовлеченных в процессы воспаления и клеточной пролиферации.

По современным представлениям, положительные терапевтические эффекты НПВП связаны с их способностью ингибировать ЦОГ-2, а наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов и др.) – с подавлением активности ЦОГ-1. Известно, что ЦОГ-1 регулирует синтез гомеостатических и цитопротективных про-

стагландинов в слизистой оболочке ЖКТ<sup>1</sup>. НПВП блокируют ЦОГ-1, в результате значительно снижается устойчивость слизистой и потенцируется ее повреждение под влиянием кислотно-пептического фактора. Для НПВП-индуцированных гастропатий типично повреждение слизистой верхних отделов ЖКТ с формированием эрозий и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки и развитием опасных, угрожающих жизни пациента осложнений: желудочно-кишечных кровотечений, перфорации язв, нарушения проходимости ЖКТ. Следует отметить, что патогенез НПВП-индуцированных гастропатий определяется их системным, а не локальным воздействием на слизистую ЖКТ. Поэтому кишечнорастворимые формы НПВП и лекарственные средства для приготовления растворов, ректальные свечи и инъекционные формы НПВП так же вызывают развитие язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, как и обычные таблетки. НПВП-индуцированные гастропатии возникают на ранних сроках от начала приема лекарственных про-

<sup>1</sup> Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Клинические рекомендации. М.: ИМА-Пресс, 2015.



## Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

средств (первые две недели) и имеют склонность к рецидивам. Частота выявления язв и множественных эрозий в группе пациентов с ревматическими заболеваниями, принимающих НПВП более года и имеющих НПВП-индуцированные язвы в анамнезе, составила 40% (6,5% в группе пациентов, у которых на фоне приема НПВП ранее не определялись подобные изменения)<sup>2</sup>. Поэтому пациенты, впервые начинающие прием НПВП, и пациенты, которые уже перенесли ЖКТ-осложнения, требуют особого внимания со стороны лечащего врача.

НПВП-энтеропатия – еще одно осложнение со стороны ЖКТ. Развитие этого осложнения связано с повышением проницаемости кишечной стенки, делающей ее менее устойчивой к внешним факторам, и перемещением бактерий и их компонентов с развитием хронического воспаления. Наиболее частый симптом этой патологии – малозаметная кровопотеря. Ее источником могут быть труднодиагностируемые изменения слизистой тощей и подвздошной кишки, приводящие к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии, которая представляет существенную угрозу здоровью. Она ассоциируется со снижением кислородной емкости крови, уменьшением устойчивости к нагрузкам и в конечном счете повышением риска кардиоваскулярных катастроф. Это подтверждает метаанализ 51 рандомизированного исследования (n = 50 116), в котором наличие анемии резко повышало риск сердечно-сосудис-

тых осложнений у пациентов, принимавших НПВП<sup>3</sup>. Так, у пациентов с клинически выраженным снижением гемоглобина (более 20 г/л) частота инфаркта миокарда составила 0,6%, в то время как у пациентов, не имевших признаков анемии, – 0,2%. Аналогично прогрессирование ишемической болезни сердца было отмечено у 1,2 и 0,3% больных.

Менее опасное, но наиболее частое осложнение, связанное с приемом НПВП, – НПВП-ассоциированная диспепсия. Обычно этим термином обозначают все неприятные симптомы, возникающие со стороны верхних отделов ЖКТ, кроме изжоги и рефлюкса. Диспепсия не угрожает жизни больных, но существенно влияет на качество жизни и является основным субъективным критерием переносимости НПВП. Именно из-за диспепсии более 10% больных прекращают прием препаратов.

Какие НПВП можно считать безопасными в отношении развития желудочно-кишечных осложнений? Говоря о неселективных НПВП, А.Е. Каратеев привел в пример кетопрофен, который обладает мощным и быстрым эффектом, имеет хороший профиль безопасности и уже более 45 лет используется в клинической практике. При сравнении риска развития желудочно-кишечных осложнений на фоне различных НПВП кетопрофен превзошел по безопасности более селективные НПВП<sup>4</sup>. Кетопрофен продемонстрировал благоприятное соотношение по показателю «риск – польза» при остеоартрите (19 880 пациентов старше 60 лет). Общую эффектив-

ность лечения пациенты оценили как 70,7%, а безопасность – как 60,8%. Частота побочных эффектов составила 13,5%, на долю серьезных желудочно-кишечных осложнений пришлось всего 0,03%<sup>5</sup>.

Мощным обезболивающим противовоспалительным потенциалом и высоким уровнем ЖКТ-безопасности характеризуется эторикоксиб – наиболее селективный ЦОГ-2-ингибитор (соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/2 – 344). Риск развития желудочно-кишечных осложнений при приеме эторикоксиба не выше, чем на фоне плацебо, и на 40–50% ниже, чем при использовании неселективных НПВП. Частота развития язв желудка на фоне эторикоксиба была в 2,1 раза ниже, чем у ибупрофена, и в 3,4 раза ниже, чем у напроксена (оба неселективные НПВП)<sup>6</sup>.

Отличную переносимость эторикоксиба подтвердила программа MEDAL – самое крупное и длительное исследование НПВП в мире<sup>7</sup>. 34 701 пациент с остеоартритом/ревматоидным артритом в среднем в течение полутора лет непрерывно принимали НПВП: эторикоксиб в дозе 60 или 90 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. Дизайн MEDAL моделировал реальную клиническую практику и допускал использование гастропротекторов при серьезных факторах риска осложнений со стороны ЖКТ и аспирина в низкой дозе при сердечно-сосудистых факторах риска. При сравнимой эффективности общая частота осложнений со стороны ЖКТ на фоне эторикоксиба оказалась ниже, чем на фоне приема диклофенака, –

Неврология

<sup>2</sup> Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска // Терапевтический архив. 2008. № 5. С. 62–66.

<sup>3</sup> Sands G., Shell B., Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database // Open Rheumatol. J. 2012. Vol. 6. P. 44–49.

<sup>4</sup> Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Grönroos J.M. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: a case-control study in a general population // Scand. J. Gastroenterol. 2007. Vol. 42. № 8. P. 923–932.

<sup>5</sup> Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients // Scand. J. Rheumatol. Suppl. 1989. Vol. 83. P. 21–27.

<sup>6</sup> Hunt R.H., Harper S., Watson D.J. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 8. P. 1725–1733.

<sup>7</sup> Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9549. P. 1771–1781.



1,0 и 1,4% соответственно ( $p < 0,001$ ). Число отмен терапии из-за осложнений со стороны ЖКТ также было значительно ниже в группе эторикоксиба и достигало (в зависимости от дозы и диагноза) 8,6%, в то время как в группе диклофенака составило 11,2% ( $p < 0,001$ ).

Завершая выступление, А.Е. Каратеев отметил, что НПВП были

и остаются основным классом анальгетиков, которые широко используются при самых разных ситуациях. Предупредить развитие осложнений со стороны ЖКТ (НПВП-гастропатию, НПВП-энтеропатию, НПВП-диспепсию) можно путем назначения НПВП с высоким профилем ЖКТ-безопасности. Например, кетопро-

фен (Кетонал®) лучше переносится и реже вызывает осложнения со стороны ЖКТ, чем многие традиционные НПВП. Применение эторикоксиба (Костарокса) – селективного ЦОГ-2-ингибитора существенно снижает риск желудочно-кишечных осложнений в сравнении с любыми неселективными НПВП.



Д.м.н.  
Д.С. Новикова

**К**акой НПВП рекомендовать пациенту с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском для контроля болевого синдрома? Как снизить риск возможных сердечно-сосудистых осложнений при длительном использовании НПВП? Какие НПВП назначить, если пациент уже принимает антиагреганты и антикоагулянты? По мнению д.м.н. Дианы Сергеевны НОВИКОВОЙ (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва), проблема развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП стоит очень остро, потому что многие пациенты, вынужденные длительно принимать эти препараты, одновременно стра-

### Сердечно-сосудистая безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов: есть ли выход из лабиринта?

дают от хронических болезней сердечно-сосудистой системы.

Согласно последним данным, риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и осложнений в виде кровотечений не зависит от ЦОГ-селективности и продолжительности использования НПВП<sup>8</sup>. Эти результаты подтверждает крупнейший мета-анализ 2013 г. Его авторы обобщили результаты 280 плацебоконтролируемых клинических исследований НПВП и 474 работ, в которых НПВП сравнивались между собой<sup>9</sup>. У больных, принимавших селективные НПВП, сердечно-сосудистые катастрофы возникали с такой же частотой, как и у пациентов, принимавших неселективные НПВП. Увеличение сердечно-сосудистого риска не зависело от исходного статуса пациента (имеющего/не имеющего сердечно-сосудистые риски).

В финском исследовании риск развития сердечно-сосудистых нарушений был чуть выше при применении индометацина, ибупрофена, диклофенака, напроксена, эторикоксиба и рофекоксиба, чуть ниже – при приеме кетопрофена и цефекоксиба<sup>10</sup>. Схожие результаты получены в исследова-

нии SOS Project: наименьший риск сердечно-сосудистых осложнений наблюдался при приеме кетопрофена и цефекоксиба, а наибольший – при использовании кеторолака, индометацина, диклофенака, эторикоксиба и рофекоксиба<sup>11</sup>.

В исследовании PRECISION цефекоксиб, ибупрофен и напроксен продемонстрировали сопоставимые показатели кардиоваскулярной безопасности у пациентов с остеоартритом/ревматоидным артритом и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений<sup>12</sup>. Частота случаев сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта была ниже в группе пациентов, принимающих цефекоксиб, – 2,3% (2,7% в группе ибупрофена, 2,5% в группе напроксена). Однако доза цефекоксиба была невысока – до 200 мг/сут. Информация о безопасности этого препарата в более высоких дозах у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском отсутствует.

Можно ли назначать НПВП пациентам с инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью или инсультом в анамнезе? Исследования

<sup>8</sup> Ross S.J., Elgendy I.Y., Bavry A.A. Cardiovascular safety and bleeding risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory medications in patients with cardiovascular disease // *Curr. Cardiol. Rep.* 2017. Vol. 19. № 1. ID 8.

<sup>9</sup> Bhalal N., Emberson J., Merhi A. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // *Lancet.* 2013. Vol. 382. № 9894. P. 769–779.

<sup>10</sup> Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. № 14. P. 1657–1663.

<sup>11</sup> Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study // *BMJ.* 2016. Vol. 354. ID i4857.

<sup>12</sup> Nissen S.E., Yeomans N.D., Solomon D.H. et al. PRECISION trial investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 26. P. 2519–2529.



## Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

показали, что терапия НПВП на момент развития инфаркта миокарда ассоциируется с худшими исходами (повторным инфарктом, смертью), развитием мерцательной аритмии вне зависимости от конкретного НПВП. Сочетанный прием антитромботических препаратов и НПВП значительно увеличивает риск кровотечений, который может быть снижен при приеме ингибиторов протонной помпы.

НПВП крайне не рекомендуется применять у пациентов с сердечной недостаточностью, поскольку ингибирование простаноидов приводит к снижению клубочковой фильтрации, задержке натрия и воды, что ассоциируется с ухудшением течения сердечной недостаточности, увеличением риска инфаркта миокарда и смерти. Комбинация мочегонных препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и НПВП увеличивает риск острой почечной недостаточности. Однако можно выделить препараты, более опасные при сердечной недостаточности (кеторолак, эторикоксиб, индометацин, рофекоксиб) и менее опасные (кетопрофен, ацеклофенак, мелоксикам, целекоксиб)<sup>11</sup>.

Использование аспирина, оральных антикоагулянтов при профилактике тромботических осложнений, лече-

нии инфаркта миокарда в сочетании с любыми НПВП ассоциируется с дозозависимым увеличением абсолютного риска серьезных кровотечений в 1,5–4 раза. Следует отметить, что некоторые НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин) могут конкурировать с аспирином за связывание с активным центром ЦОГ-1 и нивелировать его антиагрегантный эффект.

В 2016 г. опубликовано несколько консенсусов по применению НПВП у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском<sup>13</sup>. В них указано, что все НПВП приводят к развитию и дестабилизации артериальной гипертензии, сердечной и почечной недостаточности, дозозависимо увеличивают риск инфаркта, инсульта и мерцательной аритмии. На фоне НПВП снижается эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, сартанов, мочегонных средств и бета-адреноблокаторов. В комбинации с мочегонными препаратами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/антагонистами рецепторов ангиотензина НПВП увеличивают риск острой почечной недостаточности.

Однако не все так однозначно. Конечно, назначение НПВП пациентам с хроническими воспалительными ревматическими заболеваниями должно проводиться

с осторожностью, особенно при документированных сердечно-сосудистых заболеваниях и их традиционных факторах риска. Однако, как отметила Д.С. Новикова, нельзя автоматически избегать назначения НПВП, ожидая развития сердечно-сосудистых осложнений. Более того, есть данные, что у пациентов с хроническими воспалительными артритными противовоспалительный эффект НПВП может компенсировать увеличение сердечно-сосудистого риска. Так, у пациентов с воспалением и повышенным уровнем С-реактивного белка НПВП снижали риск первого инфаркта миокарда<sup>14</sup>. Согласно результатам другого исследования, недостаточно частый прием НПВП коррелировал с ростом смертности у пациентов с анкилозирующим спондилитом<sup>15</sup>. Таким образом, следует индивидуально оценивать возможность использования НПВП, принимая во внимание результаты клинических исследований, согласно которым можно выделить препараты менее и более безопасные в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений, а также учитывать тот факт, что некоторые НПВП могут корректировать сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями.

Неврология

### Фармакокинетика

#### нестероидных противовоспалительных препаратов

**Ф**армакокинетические свойства (период полувыведения, биодоступность, концентрация в плазме крови, объем распределения) наиболее известных НПВП проанализировал к.м.н. Олег Павлович ОСТРОВЕРХОВ (Астраханский государственный медицинский университет).

С помощью такого показателя, как период полувыведения, можно оценить время, необходимое для полного удаления вещества из организма, и рассчитать интервал между введениями. Средства с продолжительным периодом полувыведения, например теноксикам (72 часа) или пироксикам (50 часов), характеризуются



К.м.н.  
О.П. Островерхов

<sup>13</sup> Pirlamarla P., Bond R.M. FDA labeling of NSAIDs: review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease // Trends Cardiovasc. Med. 2016. Vol. 26. № 8. P. 675–680.

<sup>14</sup> Zingler G., Hermann B., Fischer T., Herdegen T. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2016. Vol. 9. № 11. P. 1479–1492.

<sup>15</sup> Bakland G., Gran J.T., Nossent J.C. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 11. P. 1921–1925.



медленным и долгим эффектом, а также могут накапливаться в организме. Лекарственные средства с коротким периодом полувыведения, например кетопрофен (два часа), оказывают быстрое и вместе с тем кратковременное действие. Чем короче период полувыведения, тем меньше выражена энтерогепатическая циркуляция, меньше риск кумуляции и нежелательного лекарственного взаимодействия и безопаснее препарат. По мнению докладчика, пациентам с желудочно-кишечной или сердечно-сосудистой патологией лучше назначать препараты с коротким периодом полувыведения.

Биодоступность, которая отражает количество неизмененного действующего вещества, достигающего системного кровотока (степень всасывания), относительно исходной дозы лекарственного средства, у большинства НПВП высока и находится в пределах 80–100%.

Под концентрацией лекарства в плазме крови понимают сумму свободной и связанной с белками его фракций. Лекарственные вещества связываются главным образом с альбуминами, в меньшей степени – липопротеинами, гамма-глобулинами и форменными элементами крови (эритроцитами). По этому показателю НПВП в целом не различаются. Однако надо помнить, что связывание с белками может уменьшаться при заболеваниях печени, почек, сепсисе, повышенном уровне билирубина, остаточного азота, жирных кислот и др., одновременном введении нескольких препаратов (что актуально для полиморбидных больных), недоношенных новорожденных и пожилых людей. На распределение лекарственных средств в организме, помимо связывания с белками плазмы крови, влияют и другие факторы: относительная масса мышечной ткани, жира, внеклеточной жидкости, общее содержание воды в орга-

низме. Распределение лекарственного средства с учетом всех факторов характеризуется таким фармакокинетическим показателем, как объем распределения. Это условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения в нем лекарственного средства, обнаруживаемого в терапевтической концентрации в плазме крови. Если объем распределения меньше 0,5 л/кг, препарат находится преимущественно в плазме крови и внеклеточной жидкости, если больше – во всей водной фазе и маловаскуляризованных тканях. Если объем распределения более 1 л/кг – вещество преимущественно содержится в липидах, мышцах и других тканях. Большинство НПВП имеют малый объем распределения – до 0,5 л/кг. Однако, например, объем распределения цефекоксиба составляет 5 л/кг, следовательно, длительная терапия таким препаратом нежелательна, особенно у пациентов с гастродуоденальными или сердечно-сосудистыми рисками. В этой связи преимущество будет за эторикоксибом, близким к цефекоксибу по механизму действия, но имеющим меньший объем распределения – 1,171 л/кг, а значит, более благоприятный профиль безопасности.

НПВП метаболизируются в основном в печени. Этот процесс можно, хотя и несколько условно, разделить на три фазы. Первая фаза – метаболизм (окисление, восстановление, гидролиз, гидратация, дегалогенизация) с участием цитохрома P450 (CYP). Вторая фаза – биотрансформация (соединение с глутатионом или аминокислотами, метилирование, ацетилирование и т.д.), которой подвергаются лекарства или их метаболиты. Третья фаза – активный транспорт и экскреция биотрансформированных продуктов с желчью и мочой.

Цитохром P450 представляет группу ферментов, не только осуществляющих метаболизм

лекарственных веществ и других ксенобиотиков, но и участвующих в синтезе глюкокортикоидных гормонов, желчных кислот, простаноидов (тромбоксана A<sub>2</sub>, простациклина I<sub>2</sub>), холестерина. Все лекарственные средства можно разделить на три группы по отношению к системе цитохрома P450: субстраты (например, НПВП), индукторы (рифампицин, барбитураты и др.) и ингибиторы (сульфаниламидные антибиотики, флуконазол, миконазол, сертралин, амиодарон и др.).

Совместное применение ингибиторов и субстратов приводит к угнетению метаболизма последних, в результате могут возникать нежелательные лекарственные реакции (вплоть до интоксикации). А следствием совместного применения субстратов может стать конкурентное связывание с непредсказуемым изменением конечной концентрации лекарственного вещества. О.П. Островерхов привел следующий пример. Пациент с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, мерцательной аритмией и эректильной дисфункцией обратился по поводу боли в суставах. Стоит вопрос о назначении ему НПВП. Пациент уже принимает варфарин, лозартан, глибенкламид и силденафил (все субстраты CYP2C9). НПВП, будучи субстратом CYP2C9, может изменять метаболизм других субстратов CYP2C9, конкурируя за связывание с изоферментом. Например, при сочетанном приеме НПВП и варфарина увеличивается риск желудочно-кишечных кровотечений. Совместное применение НПВП и пероральных гипогликемических препаратов ведет к потенцированию гипогликемии на фоне глибенкламида, ее усилению на фоне глимепирида, усилению гипогликемического действия метформина, увеличению концентрации свободной фракции глипизида в крови.



## Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

Применение НПВП с фторхинолонами, включая ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, может увеличить риск стимуляции центральной нервной системы и возникновения судорог. Следствием одновременного назначения НПВП и сердечных гликозидов могут стать усугубление сердечной недостаточности, снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации сердечных гликозидов в плазме крови. Такие лекарственные взаимодействия необходимо учитывать, поскольку они могут привести к возникновению непредсказуемых побочных эффектов. Более подробно фармакодинамические свойства НПВП и их значение для клинической практики О.П. Островерхов проанализировал на примере кетопрофена. Кетопрофен имеет небольшой период полувыведения – менее двух часов, что дает быстрый, но кратковременный эффект, не позволяя препарату накапливаться в организме. Высокая биодоступность при приеме внутрь (90%) обеспечивает максимальный эффект препарата в стандартной дозе. Максимальная концентра-

ция препарата в плазме ( $C_{max}$ ) до введения второй дозы составляет около 1,3 часа, что свидетельствует о сравнительно быстром достижении необходимых фармакодинамических эффектов. Объем распределения кетопрофена – 0,1 кг/л, благодаря чему он хорошо распределяется по органам и тканям, при этом не накапливаясь. Этим достигается дополнительная безопасность лечения коморбидных пациентов. Кетопрофен подвергается интенсивному метаболизму при действии микросомальных ферментов печени без образования активных метаболитов. Продукты метаболизма – безопасные и нетоксичные соединения кетопрофена с глюкуроновой кислотой – выводятся почками. Как отметил докладчик, даже специалисты часто путают кетопрофен с кеторолаком, несмотря на то что это два разных действующих вещества с различными фармакокинетическими характеристиками. Например, период полувыведения из плазмы у кетопрофена – два часа, а у кеторолака триметамина – 3,5–9,2 часа. Риск ЖКТ-кровотечений на фоне кетопрофена в пять раз меньше, чем на фоне кеторолака –

Кетопрофен (Кетонал®) имеет небольшой период полувыведения – менее двух часов, что дает быстрый, но кратковременный эффект, не позволяя препарату накапливаться в организме. Высокая биодоступность при приеме внутрь (90%) обеспечивает максимальный эффект при приеме препарата в стандартной дозе

5,11 и 25,80% соответственно. Кроме того, известно, что кеторолак характеризуется негативными лекарственными взаимодействиями: усиливает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических препаратов, повышает концентрацию в плазме крови верапамила и нифедипина. Завершая выступление, О.П. Островерхов призвал назначать НПВП, руководствуясь не только состоянием пациента и лечением, которое он уже принимает, но и фармакокинетическими свойствами и индивидуальными характеристиками препаратов.

### Заключение

Для того чтобы получить максимальную пользу и минимизировать нежелательные последствия приема НПВП, необходимо осознанно подходить к выбору препарата. С одной стороны, опасность развития любых нежелательных реакций (со стороны и сердечно-сосудистой системы, и ЖКТ) определяется индивидуальными параметрами лекарственного средства, его биохимическими свойствами, особенностями фармакокинетики, а также зависит от дозы. С другой стороны, НПВП часто назначаются лицам старшего возраста, имеющим коморбидные заболевания и, соответственно, большое ко-

личество факторов риска. Таким образом, выбор конкретного препарата должен проводиться с учетом клинической ситуации. Кетонал® (кетопрофен) – эффективный и проверенный временем препарат группы НПВП, может назначаться при умеренном и высоком риске желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Благодаря тому что Кетонал® имеет парентеральные, пероральные, местные формы выпуска, его можно использовать для ступенчатой терапии как острых, так и хронических болевых синдромов. При невыраженной боли

можно начать терапию с Кетонал® ДУО – удобной формы 24-часового действия, которая позволяет купировать боль легкой или умеренной интенсивности в течение суток.

Костарокс (эторикоксиб) – первый в России дженерик эторикоксиба – НПВП, который зарекомендовал себя как эффективное средство для купирования боли в неврологической и ревматологической практике. В исследованиях эторикоксиб продемонстрировал хорошую переносимость, в том числе при длительном применении, существенно повышая качество жизни и при этом вызывая значительно меньше нежелательных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП. \*