

**О.П. Борткевич**  
**А.П. Виктор**

Национальный научный  
центр «Институт кардиологии  
им. Н.Д. Стражеско»  
АМН Украины

## ВАЖНОСТЬ РАЦИОНАЛЬНОЙ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

### ОЛЕГ ПЕТРОВИЧ БОРТКЕВИЧ

*Ведущий научный сотрудник Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, главный ревматолог МЗ Украины, доктор медицинских наук профессор*

В 2000–2010 гг. под эгидой Организации Объединенных Наций, Всемирной организации здравоохранения, при поддержке правительств 120 стран мира и более чем 750 международных организаций проводится Международная декада, посвященная костно-мышечным заболеваниям. (The Bone and Joint Dekade 2000–2010). По своей распространенности и клинико-социальным последствиям эти заболевания конкурируют с сердечно-сосудистыми.

Поражение суставов и позвоночника при ревматических заболеваниях сопровождается умеренно выраженными, но стойкими болевыми ощущениями, интенсивность которых определенным образом меняется в течение суток. Именно боль является тем фактором, который наиболее серьезно снижает качество жизни пациентов, а также заставляет их обращаться к врачу.

Традиционно в ревматологии выделяют два основных вида артралгии — воспалительную и механическую. Боль в суставах воспалительного генеза характерна при хроническом артрите. Она усиливается ночью и утром, часто сопровождается утренней скованностью. После разминки выраженность боли и скованность уменьшаются. Симптоматика такого рода характерна для воспалительного процесса, возникающего в результате реакции иммунной системы на чужеродный антиген, когда иммунный ответ не обеспечивает элиминацию повреждающего фактора, и он персистирует в организме, поддерживая хроническое течение патологического процесса. В пораженном суставе накапливаются нейтрофильные гранулоциты, лимфоциты, макрофаги, которые вырабатывают провоспалительные цитокины, простагландины, лейкотриены, свободные кислородные радикалы и другие соединения, являющиеся медиаторами воспаления.

Разновидностью воспалительной артралгии является болевой синдром при микрокристаллическом артрите. Типичный представитель этой группы заболеваний — подагрический артрит. Он развивается в результате фагоцитоза микрокристаллов урата натрия нейтрофильными гранулоцитами с высвобождением протеолитических ферментов, кислородных радикалов, простагландинов. Этот процесс индуцирует внезапное возникновение резкой боли, которая чаще

появляется ночью или рано утром, приводя к практически полной обездвиженности пораженного сустава. Артралгия сопровождается припухлостью сустава и гиперемией кожи над ним. Обычно такие явления стихают через несколько дней.

Боль механического генеза характерна для дегенеративного поражения суставов у пациентов с остеоартрозом. Она более выражена в конце дня и в первой половине ночи, уменьшается к утру. После физической нагрузки боль усиливается, в покое стихает. Разновидностью механической боли является стартовая боль, возникающая непосредственно в начале движения и стихающая по мере его продолжения. Болевой синдром при остеоартрозе может быть отчасти связан с трабекулярными микропереломами и венозным застоном в костной ткани. Однако существенную роль в его возникновении, очевидно, играет развитие хронического воспалительного процесса.

Следует отметить, что при ревматических заболеваниях интенсивность болевых ощущений далеко не всегда коррелирует с выраженностью других признаков воспаления. Выраженный болевой синдром возможен при практически полном отсутствии деформации суставов и нормальных показателях лабораторных тестов. Можно предположить, что в подобных случаях интенсивность болевых ощущений может нарастать за счет таких факторов, как нарушение микроциркуляции, мышечный спазм, снижение порога болевой чувствительности.

Таким образом, отличительная черта ревматической боли — тесная связь с воспалением, которое в той или иной форме сопровождает все ревматические болезни. Воспалительный процесс при ревматических заболеваниях возникает как реакция организма на действие различных повреждающих агентов и в большинстве случаев приобретает хроническое течение вследствие постоянной патогенной стимуляции. Особенности его развития и локализации определяют своеобразие клинической картины в рамках каждой конкретной нозологической формы.

Боль при ревматических заболеваниях имеет как периферическое, так и центральное происхождение. В передаче боли принимают участие два типа нервных волокон, так называемые быстрые миелинизированные А-дельта-волокна (острая локализованная боль) и медленные немиелинизированные С-волокна (плохо локализованная тупая боль), проводящие импульсы через спинной мозг в ретикулярную формацию и таламус. Затем болевые импульсы распространяют-

ся в гипоталамус и близлежащие отделы коры головного мозга (в лобные и височные доли).

Болевая нейротрансмиссия осуществляется многими медиаторами, к наиболее важным из которых относятся субстанцию Р (нейрокинин-1), глутамат, а также нейрокинин А и В, пептид, связанный с геном кальцитонина, аспартат и др. В свою очередь субстанция Р является важным модулятором воспаления. Субстанция Р индуцирует синтез провоспалительных медиаторов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли и др.). На уровне спинного мозга восходящая ноцицептивная система дифференцируется от нисходящей антиноцицептивной, в функционировании которой важное значение имеет серотонин. Тесная связь между путями проведения боли, ретикулярной формацией и корой головного мозга создает нейроанатомическую основу аффективного компонента боли. Боль ассоциируется с широким спектром автономных и эмоциональных нарушений. При этом хронический стресс, вызывая тревогу и депрессию, снижает болевой порог, тем самым оказывая негативное влияние на восприятие боли.

Многообразие причин, вызывающих боль, обуславливает применение препаратов разных фармакологических групп для лечения пациентов, в ревматологии в первую очередь — для достижения анальгезирующего эффекта.

Одной из наиболее важных и сложных задач ревматолога является выбор эффективного и безопасного лечения для пациентов с ревматическими заболеваниями. Выбор препарата с противовоспалительным и анальгезирующим действием является одним из важных звеньев в подборе оптимальной схемы лечения. При этом необходимо учитывать следующие основные моменты:

1. Различные причины, приводящие к возникновению клинической симптоматики (травма, дегенерация хряща, воспаление, инфекция, врожденная дисплазия, остеопороз и др.).

2. Разнообразный генез болевого синдрома (воспалительный, механический, сосудистый, невралгический и др.).

3. Повышение частоты возникновения боли в опорно-двигательном аппарате с возрастом, то есть у больных, нередко имеющих сопутствующую патологию и нуждающихся в комплексном медикаментозном лечении при коморбидных состояниях.

4. Хронический характер большинства заболеваний опорно-двигательного аппарата, что требует применения не только эффективных, но и безопасных методов лечения.

Цель симптоматической терапии в данном случае — улучшение качества жизни пациента в результате устранения боли, поддержания двигательной активности. Препарат должен обеспечивать достижение максимально быстрого эффекта, необходимо гибкое использование различных лекарственных форм (таблетки, капсулы, мази, кремы, суппозитории и др.) с учетом клинической ситуации. При хронической патологии требуется длительное применение лекарственных средств. Это обуславливает необходимость благоприятного профиля безопасности

препарата с учетом сопутствующей патологии, а также учета взаимодействия анальгетического препарата с другими медикаментами, применяемыми по поводу сопутствующей патологии.

Ведущей группой, широко применяемой для лечения при таких состояниях, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — это лекарственные средства различной химической структуры, оказывающие противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие и не имеющие наркотического потенциала. Обезболивающее действие ненаркотических анальгетиков развивается, как правило, через 0,5–2 ч после их приема и проявляется преимущественно при умеренном болевом синдроме. Средства этой группы практически неэффективны при боли, обусловленной тяжелой травмой, полостными оперативными вмешательствами и др.

Анальгезирующий эффект НПВП является прежде всего следствием их противовоспалительного действия, то есть связан, с одной стороны, с уменьшением образования медиаторов воспаления, которые проявляют и свойства аллогенных веществ (кининов, простагландинов, цитокинов, нейропептидов и др.), а с другой — с уменьшением отека тканей в очаге воспаления и ослаблением механического сдавливания ноцицепторов в нем. Ключевым моментом в противовоспалительном действии НПВП является ингибирование ими фермента циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин и тромбоксан. Идентифицировано две основные изоформы ЦОГ, обозначаемые как ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Эти изоферменты играют различную (хотя и перекрещивающуюся) роль в регуляции многих физиологических, адаптационных и патофизиологических процессов, протекающих в организме человека.

Однако применение НПВП оказывает достаточно известные негативные эффекты. Большинство из средств этой группы выявляют такое побочное действие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), как различные побочные реакции (диспепсия, эрозии, язвы, которые могут осложняться кровотечением), почки (снижение экскреции натрия, отрицательное воздействие при длительном применении на интерстиций почек), на микроциркуляцию и агрегацию тромбоцитов, бронхи (бронхоспазм). Кроме того, имеются сведения, что частота развития побочных реакций со стороны ЖКТ на фоне применения НПВП выше у больных с поражением опорно-двигательного аппарата, чем у пациентов с иными видами хронической боли. Эти побочные реакции НПВП связаны с основным механизмом их действия — подавление синтеза обеих изоформ ЦОГ в каскаде арахидоновой кислоты, ответственных за синтез как провоспалительных (ЦОГ-2), так и физиологически значимых (ЦОГ-1) простагландинов.

Для снижения частоты развития и интенсивности побочных реакций при применении НПВП следует придерживаться следующих основных принципов: начинать выбор препарата с наименее токсичного; постепенно титровать дозу; регулярно контролировать эффективность терапии; проводить подбор оптимального препарата каждому больному; назначать

НПВП в соответствии с суточным ритмом боли; учитывать фармакокинетику препаратов; дозировать НПВП с учетом лекарственных взаимодействий, наличия патологии печени, почек, сердечно-сосудистой системы; не назначать одновременно два и более НПВП независимо от пути их введения.

Среди классических НПВП наиболее переносимыми являются ибупрофен и флурбипрофен — производные пропионовой кислоты. Препарат кетопрофен (Кетонал, «Сандоз», Швейцария) также относится к группе производных пропионовой кислоты, в которую входят наиболее безопасные НПВП, как и иные пропионаты, он имеет короткий период полураспада — около 2 ч, быстро всасывается и элиминируется. Однако выраженный анальгезирующий эффект Кетонала позволял предполагать у него и чрезвычайную степень подавления не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1. Это привело к тому, что Кетонал стали использовать для купирования острого болевого синдрома в хирургии, онкологии, гинекологии.

В ревматологической практике Кетонал стали широко применять в последние годы.

По своей противовоспалительной активности кетопрофен близок к «золотому стандарту» НПВП — диклофенаку, тогда как по анальгезирующему эффекту превосходит диклофенак и индометацин, сила его обезболивающего действия сопоставима с морфином (Homeril J.L. et al., 1994).

За счет высокой жирорастворимости Кетонал быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. Поэтому мощный болеутоляющий эффект Кетонала связывают именно с центральным воздействием, которое реализуется на уровне задних рогов спинного мозга. Кроме того, препарат оказывает непосредственное влияние на таламические центры болевой чувствительности, которое связано, по-видимому, с угнетением синтеза простагландинов в центральной нервной системе. Периферическое противовоспалительное действие аналогично другим НПВП.

Стали известны и другие особенности фармакодинамики и фармакокинетики Кетонала — быстрая абсорбция в ЖКТ, легкое проникновение в полость сустава и длительная задержка препарата в синовиальной жидкости, что в сочетании с коротким периодом полувыведения и быстрой элиминацией препарата снижает риск развития серьезных побочных проявлений.

По данным, представленным российскими коллегами Н.В. Чичасовой, М.Б. Насоновой, Е.Л. Насоновым (2003) на основании проведенного ими клинико-эндоскопического исследования эффективности и переносимости, при применении различных форм Кетонала частота развития положительного эффекта у пациентов ревматологического профиля составила 87% при использовании таблетированной формы, 79% — внутримышечных инъекций и 100% — в форме 5% крема. При этом частота повреждения слизистой оболочки ЖКТ на фоне применения Кетонала была сопоставима с таковой при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Следует также отметить, что хороших результатов можно достичь при локальной накожной терапии

у пациентов с артритом НПВП и их комбинациями с лекарственными препаратами других групп. Это является не только разумным дополнением к системно назначаемым анальгетическим и противовоспалительным средствам, позволяющим уменьшить их количество благодаря более высокой биодоступности препарата к патологическому очагу, а в ряде случаев вообще обойтись без них, что наряду с экономией лекарств общего действия способствует улучшению общей переносимости терапии, а в некоторых случаях может рассматриваться и как эффективная альтернатива внутрисуставному или периартикулярному лечению глюкокортикостероидами. Кетонал в форме 5% крема является хорошим примером применения препарата для местной терапии.

Таким образом, современный врач располагает достаточным арсеналом лекарственных препаратов, при правильном назначении способных существенно уменьшить выраженность боли, улучшить состояние пациентов и функциональную активность суставов и качество жизни в целом.

### АЛЕКСЕЙ ПАВЛОВИЧ ВИКТОРОВ

*Заведующий отделом клинической фармакологии с лабораторией функциональной диагностики Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, профессор*

В начале 80-х годов XX в. Всемирная организация здравоохранения сформулировала основные требования к современному лекарственному средству: эффективность, безопасность, доступность и приемлемость для пациента.

Соотношение польза/риск является главным критерием при проведении рациональной индивидуальной фармакотерапии согласно принципам доказательной медицины.

Одним из ярких представителей группы НПВП является Кетонал. Важно то, что этот препарат имеет благоприятный профиль безопасности. Его отличается меньшее количество побочных реакций, характерных для группы НПВП, особенно со стороны ЖКТ, что делает этот препарат предпочтительным для применения у пациентов старшей возрастной группы.

По имеющимся данным о побочных реакциях, связанных с применением Кетонала у нас в стране, примерно в половине случаев регистрировали аллергические реакции. Вероятно, здесь речь идет о гипердиагностике, ведь по данным Всемирной организации здравоохранения доля истинных аллергических побочных реакций составляет около 20%. Многие зарегистрированные случаи таких реакций в нашей стране даже нельзя подтвердить — это требует исследования активности иммуноглобулина Е в день появления реакции, что часто невозможно. Также регистрировали и другие побочные реакции, например общие сердечно-сосудистые, в частности повышение артериального давления. Однако в целом профиль безопасности Кетонала достаточно благоприятный в сравнении с другими представителями группы НПВП.

Немаловажной является перспектива проведения исследований эффективности и безопасности лекарственных средств в масштабах нашей страны в услови-

ях реального медицинского применения, ведь эти данные будут более наглядными и показательными, лучше характеризовать безопасность препарата именно в местных условиях, с учетом характерных финансовых, ментальных особенностей, традиционного уровня комплаентности.

Применительно к Кетоналу такие исследования проводили в России под руководством Н.В. Чичасова, М.Б. Насоновой, Е.Л. Насонова (2003) на базе кафедры ревматологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Цель работы — 3-месячное исследование эффективности, переносимости и гастроэнтерологической токсичности (по данным эндоскопии) Кетонала у больных ревматоидным артритом.

Результаты исследования свидетельствуют об удовлетворительной переносимости Кетонала. Субъективные гастроэнтерологические побочные реакции, обусловившие отмену препарата, выявлены у 5 пациентов из 24, главным образом при приеме Кетонала ретард. Это соответствует данным литературы о частоте диспепсии (5–20%) на фоне лечения другими НПВП, в том числе селективными и специфическими ингибиторами ЦОГ-2. Частота развития эрозивного гастрита на фоне лечения Кетоналом (20%) по данным эндоскопии не превышает таковую (10–25%) соответствующих проявлений на фоне лечения другими НПВП (Чичасова Н.В. и соавт., 2003).

Сходные результаты относительно хорошей переносимости кетопрофена получены и другими авторами. По данным X. Le Loet (1989), которые оценивали безопасность кетопрофена у 19 800 больных остеоартритом или ревматоидным артритом (возраст большинства — около 60 лет), отличная переносимость препарата зарегистрирована в 60 (8%) случаях, а плохая — только у 5,1% больных. В целом побочные реакции выявлены в 15,3% случаев, лечение было прекращено у 4,5% пациентов. Примечательно, что общая частота развития побочных реакций у лиц пожилого возраста соответствовала таковой у больных молодого возраста.

По данным S. Arone (1989), проведенном длительное (12 мес) исследование переносимости кетопрофена у 465 больных ревматоидным артритом и остеоартрозом в возрасте 62–95 лет. Частота развития гастроэнтерологических побочных реакций составила 18%, у 4% пациентов зарегистрированы побочные реакции со стороны центральной нервной системы, у 2% — поражение кожи. Среди 13,3% больных, прекративших лечение, в 11,2% случаев это было связано с поражением ЖКТ. Не отмечено связи между развитием побочных реакций, возрастом и кумулятивной дозой.

В исследовании M. Schattenkirchner (1991) подытожил результаты многоцентрового испытания кетопрофена у 823 больных (620 женщин и 203 мужчины) в возрасте старше 62 лет (средний возраст — 72 года) в течение 12 мес. К концу исследования 63,3% пациентов продолжали принимать препарат. Какую-либо побочную реакцию отмечали у 38,2% больных, в большинстве случаев — поражение ЖКТ (28,2%). Однако тяжелое поражение ЖКТ выявлено только у 1,7% больных. Все побочные реакции обычно развились в течение первых 3 мес. Примечательно, что в целом частота тяжелого поражения ЖКТ (1,7%) была ниже, чем на фоне

лечения другими НПВП (2–4%). Ни у кого из больных не зарегистрированы другие тяжелые побочные реакции, описанные на фоне лечения НПВП, такие как гепатит, поражение глаз, нарушение кровотока, кожные реакции (синдром Лайелла и синдром Стивенса — Джонсона), связанные с лечением кетопрофеном.

Следует также отметить, что заранее прогнозировать реакцию пациента на то или иное лекарственное средство не представляется возможным, и поиск оптимального решения осуществляется эмпирически методом проб и ошибок. Фактически в каждом отдельно взятом случае проводится небольшое клиническое испытание, в котором перечень тестируемых препаратов определяется в основном личным опытом врача и финансовыми возможностями здравоохранения и пациента.

Вопрос комплаентности также является немаловажным, и в нашей стране очень часто он является решающим для результатов терапии.

Остановимся еще на одной важной проблеме, официально определенной Всемирной организацией здравоохранения, — ответственном самолечении. Это явление очень часто становится причиной неадекватного применения препаратов и полипрагмазии и, естественно, ведет к увеличению количества развития побочных реакций. Именно в ситуации самолечения риск возникновения побочных реакций наиболее высок. Безрецептурные анальгетики — лекарственные средства, зачастую используемые пациентами для самолечения. Даже если самолечением занимается человек, который подробно изучил информацию о своей болезни и о лекарственном средстве, его компетентности в таких тонких и сложных вопросах, как фармакокинетика и фармакодинамика препарата, обычно недостаточно для принятия решения о максимально правильно соотношении польза/риск.

Поэтому только назначение лекарственного средства специалистом, который хорошо разбирается в механизмах действия препаратов и их фармакокинетике и фармакодинамике, ознакомился с историей болезни и индивидуальными особенностями пациента, а также со стандартами и требованиями к лечению данной патологии и гибким творческим подходом к этим вопросам может гарантировать безопасность применения лекарственного средства. Риск возникновения побочных реакций всегда сопровождает фармакотерапию, но рациональный подход врача к лечению больных делает его минимальным, естественно, при условии соблюдения назначенного лечения пациентом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Чичасова Н.В., Имамединова Г.П., Каратеев А.Е., Степанец О.В., Насонова М.Б., Насонов Е.Л. (2003). Эффективность и безопасность кетопрофена (Кетонал) при ревматоидном артрите (Клинико-эндоскопическое исследование). Ревматология, иммунология, 5: 68.
- Arone S. (1989) Long term study of ketoprofen SR in elderly patients. Scand. J. Rheumatol., 83(Suppl.): 15–19.
- Homeril J.L. et al. (1994) Ketoprofen for pain after hip and knee arthroplasty. Br. J. Anaesthet., 72: 383–387.
- Le Loet X. (1989) Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients. Scand. J. Rheumatol., 83(Suppl.): 21–27.
- Schattenkirchner M. (1991) Long-term safety of ketoprofen in an elderly population of arthritic patients. Scand. J. Rheumatol., 91(Suppl.): 27–36.