

Ф.Ч. Шахтактинская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Применение топических нестероидных противовоспалительных препаратов в педиатрической практике

Контактная информация:

Шахтактинская Фируза Чингизовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, тел.: (499) 134-20-92

Статья поступила: 14.07.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

В статье рассматривается одна из актуальных проблем практической педиатрии — применение нестероидных противовоспалительных препаратов у детей. Освещены вопросы эффективности и безопасности различных форм нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности, топических форм.

Ключевые слова: боль, нестероидные противовоспалительные средства, диклофенак.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 100–104)

100

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) занимают одно из наиболее важных мест в педиатрической практике. Основными показаниями к применению НПВС у детей являются различные состояния, сопровождающиеся болью, лихорадкой и воспалением при инфекционных заболеваниях, травматических повреждениях, болезнях соединительной ткани, невралгиях, альгодисменорее, головной и зубной боли.

По уровню потребления эти препараты относятся к наиболее популярным лекарствам в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), НПВС по массовости применения занимают 2-е место после антибиотиков, при этом лишь незначительная доля пациентов приобретают противовоспалительные препараты по назначению врача, остальные используют безрецептурные лекарственные формы. Современный фармацевтический рынок предоставляет врачам широкий выбор эффективных НПВС, среди которых имеются оригинальные препараты, а также огромное количество дженериков. Появление на фармацевтическом рынке новых лекарственных средств часто приводит

к опасным для жизни пациентов осложнениям при фармакотерапии, поэтому такие распространенные в повседневной практике препараты должны соответствовать требованиям, предъявляемым к современным НПВС, — быть эффективными и безопасными, особенно в педиатрии [1–3].

Однако, несмотря на несомненную клиническую эффективность, применение НПВС имеет свои ограничения. Это связано прежде всего с тем, что даже кратковременный прием препаратов данной группы в небольших дозах может приводить к развитию побочных эффектов, которые в целом встречаются примерно в каждом четвертом случае, а у 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни [4–7].

Основные факторы, определяющие развитие побочных лекарственных реакций, связаны со свойствами препарата и индивидуальными особенностями пациента. Свойства препарата обусловлены его физико-химическими характеристиками, лекарственной формой, дозой, особенностями фармакокинетики и путями его выведения. При назначении лекарственных средств

F.C. Shakhtatinskaya

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Use of topical non-steroid antiinflammatory drugs in pediatric practice

The article examines one of the most urgent issues of practical pediatrics — use of non-steroid antiinflammatory drugs in children. It gives coverage of efficacy and safety issues of various forms of non-steroid antiinflammatory drugs, topical forms in particular.

Key words: pain, non-steroid antiinflammatory drugs, diclofenac.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 100–104)

не всегда учитываются физические особенности пациента, возраст больного и специфика его патологии.

Согласно принятым положениям, все НПВС обладают обезболивающим, жаропонижающим, противовоспалительным и антиагрегантным действием.

Главным фактором, определяющим действие НПВС, является их способность угнетать синтез простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Простагландины участвуют в нарушении микроциркуляции, развитии отека, повышают болевую чувствительность и гипертермию. Тромбоксан, в свою очередь, является мощным фактором агрегации тромбоцитов. Патологический эффект простагландинов усиливают свободные радикалы, которые образуются при ферментном окислении арахидоновой кислоты и повреждении клеточных мембран [1, 3, 5, 6].

Роль обеих изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1, ЦОГ-2) в превращениях арахидоновой кислоты в нормальных и патологических условиях различна. Так, ЦОГ-1 постоянно присутствует в тканях, и с ее участием образуются простагландины, выполняющие протективные функции в слизистой оболочке желудка, эндотелии, регулирующие почечный кровоток. С ингибированием ЦОГ-1 и снижением регулирующих физиологических эффектов ПГ связаны побочные действия НПВС [6, 8, 9].

ЦОГ-2 в норме обнаруживается в незначительных количествах. Синтез ЦОГ-2 происходит в макрофагах, моноцитах, синовиоцитах, фибробластах, хондроцитах, эндотелиальных клетках под влиянием факторов, активирующихся при воспалении, таких как цитокины (фактор некроза опухоли и др.), свободнорадикальные формы кислорода, липополисахариды, активатор тканевого плазминогена, митогенные факторы и др.

При воспалении уровень ЦОГ значительно увеличивается. Увеличение ЦОГ-1 происходит в 2–4 раза, тогда как ЦОГ-2 увеличивается при воспалении более существенно — в 10–80 раз, в связи с чем ЦОГ-2 считают патологическим ферментом (табл.). Столь значительное увеличение ЦОГ, особенно ЦОГ-2, приводит к увеличению ПГ и проявлению их негативного воздействия на организм [6, 8, 10, 11].

Соотношение активности НПВС в плане блокирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен препарат в отношении ЦОГ-2 и, тем самым, менее токсичен (для мелоксикама — 0,33, для диклофенака — 2,2, для теноксикама — 15, для пироксикама — 33, для индометацина — 107) [5, 8, 12, 13].

Терапевтический эффект НПВС связан с возможностью тормозить активность ЦОГ, таким образом влиять на синтез простагландинов с последующим уменьшением или прекращением воспаления. Противовоспалительное действие НПВС тем выше, чем выше их сродство к ЦОГ, выше концентрация НПВС в воспаленной ткани (в частности, синовиальной жидкости) и кислотность раствора препарата, способствующая созданию более высокой концентрации в зоне воспаления. По убыванию противовоспалительного действия НПВС можно расположить таким образом: *индометацин > диклофенак > пироксикам > кетопрофен > лорноксикам > ибупрофен > кеторолак > ацетилсалициловая кислота*.

Анальгетическое и жаропонижающее действие развивается тем быстрее, чем нейтральнее pH в растворе

НПВС. Такие препараты быстрее проникают в центральную нервную систему и угнетают таламические центры болевой чувствительности и центр терморегуляции. По убыванию анальгетической активности НПВС можно расположить так: *лорноксикам > кеторолак > диклофенак > индометацин > ибупрофен > ацетилсалициловая кислота > кетопрофен* [1, 2, 4, 6, 13, 14].

При этом НПВС существенно различаются по профилю безопасности, поскольку могут обладать гастротоксическим, гепатотоксическим, нефротоксическим, гематотоксическим, нейротоксическим эффектами, вызывать аллергические реакции, оказывать негативное влияние на иммунную систему и гемостаз.

Гастроинтестинальные реакции как проявление нежелательных реакций на прием НПВС являются наиболее частыми и общими для данного класса лекарственных препаратов. Медико-социальная значимость гастроинтестинальных осложнений при терапии НПВС такова, что ревматологи часто называют НПВС-гастропатию «второй ревматической болезнью».

Использование НПВС далеко не всегда формирует НПВС-гастропатию, значительно чаще больные предъявляют жалобы на диспепсию (гастралгии, тошноту, ощущение тяжести и «распирания» в эпигастрии и др.). Хотя это состояние не является угрожающим для жизни пациентов, но серьезно влияет на качество жизни и нередко становится причиной отмены НПВС (у 8–10% больных) [3, 5, 6, 15, 16].

Таким образом, при назначении данной группы препаратов необходимо учитывать факторы риска тяжелых поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других побочных эффектов.

Нефротоксичность является второй по значимости группой нежелательных реакций НПВС и обусловлена системным неселективным подавлением синтеза простагландинов, что способствует сужению просвета сосудов и снижению почечного кровотока. В результате создаются условия для быстрого развития ишемии почек, снижения скорости клубочковой фильтрации и объема диуреза. Нарушения водно-электролитного обмена проявляются задержкой воды в организме, отеками, гипернатриемией, гиперкалиемией, ростом уровня креатинина в сыворотке, повышением артериального давления.

Таблица. Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы (по «Drugs Therapy Perspectives», 2000, с дополнениями)

Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Аспирин Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак Ибупрофен Напроксен и др.
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Этодолак Мелоксикам Нимесулид Набуметон
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб

Гепатотоксичность при использовании НПВС проявляется нечасто. В 1–4% случаев может наблюдаться бессимптомное умеренное повышение уровня печеночных ферментов [2, 9, 15, 17].

В тех случаях, когда заболевание требует длительного использования НПВС, рекомендуется исследование печеночных ферментов по истечении 2–3 мес от начала терапии.

Учитывая риск возникновения серьезных побочных реакций НПВС или уже наличия указания о ранее выявленных нежелательных эффектах, особенно в детской практике, препараты данной группы должны назначаться с особой осторожностью. Группа риска по возникновению побочных реакций НПВС-терапии — это дети с бронхиальной астмой и какими-либо рецидивирующими приступами обструкции, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, склонностью к кровотечениям, с заболеваниями печени, нарушением функции почек.

В случае выбора НПВС, особенно для длительной терапии или пациентам, ранее проявившим побочные реакции от НПВС-терапии, необходимо учитывать селективность препарата. Она не определяет эффективность, но влияет на его токсичность. НПВС с коротким периодом полувыведения (1–2 ч — ибупрофен, диклофенак) переносятся лучше индометацина, напроксена, пироксикама.

Так, на сегодняшний день мы можем говорить о том, что среди неселективных НПВС наименьший риск развития ЖКТ-осложнений показан для диклофенака, ибупрофена и ацеклофенака, при этом диклофенак демонстрирует наилучшую суммарную переносимость, поскольку достоверно реже вызывает диспепсию [5, 6, 8, 11].

Первоначально диклофенак применялся главным образом в лечении ревматических заболеваний, где важны оба компонента: выраженный противовоспалительный и мощный анальгетический эффект, но в последующем область применения препарата существенно расширилась. В настоящее время диклофенак применяется в хирургии, травматологии и спортивной медицине (при поражении опорно-двигательного аппарата, повреждении мягких тканей (ушибах, растяжениях), для постоперационного обезболивания), в неврологии (для лечения боли в спине, туннельных синдромов, мигрени), в гинекологии (при дисменорее, аднекситах), в онкологии в качестве средства первой степени обезболивания (по рекомендациям ВОЗ). Внутримышечное введение диклофенака натрия — эффективный метод борьбы с почечной и печеночной коликой. Специальная лекарственная форма препарата в виде капель нашла применение в офтальмологии. Врачи общей практики также назначают данное средство при различных болевых синдромах.

В попытке уменьшить системные побочные эффекты НПВС были разработаны лекарственные формы диклофенака для местного применения. Идея создания лекарственной формы для местного применения заключалась в том, что доставка активного вещества непосредственно в область повреждения уменьшит боль и воспаление, при этом будет снижен и риск желудочно-кишечных осложнений. Кроме того, предполагалось, что низкая абсорбция диклофенака в системный кровоток при локальном применении устранил риск повреждения печени (гепатотоксичность).

Можно выделить четыре основных критерия, которые лежат в основе выбора лекарственной формы препарата — эффективность, безопасность, удобство применения и стоимость. Эти характеристики взаимосвязаны и во многом обусловлены фармакокинетикой лекарственного средства. Рассмотрим с точки зрения этих критериев обоснованность применения топической формы диклофенака. Безусловно, главным, ради чего применяется лекарственный препарат, является его эффективность. К сожалению, побочные эффекты многих эффективных лекарственных препаратов ограничивают их применение [2, 4, 6, 10, 14].

Имеющиеся исследования показали, что лекарственные формы диклофенака для местного применения не уступают по эффективности препаратам для приема внутрь. Особенно удобна и нашла широкое распространение в лечении значительного спектра острых болевых синдромов комбинированная форма препарата Диклоран Плюс, местное анальгезирующее, противовоспалительное и противоотечное действие которого обусловлено свойствами компонентов, входящих в его состав.

Входящие в состав комбинированной формы препарата диклофенак натрия и метилсалицилат являются НПВС, механизм действия которых связан с подавлением синтеза простагландинов: уменьшение боли, снижение отека и воспаления в суставах, сокращение времени утренней скованности и увеличение объема движений.

Основным активным веществом льняного масла, также входящим в состав комбинированной формы препарата, является альфа-линоленовая кислота (этиловый эфир ненасыщенной жирной кислоты), которая обладает противовоспалительным действием. Ментол в составе геля вызывает раздражение нервных окончаний, при наружном применении оказывает местное раздражающее и слабовыраженное анальгезирующее действие. При наружном применении диклофенак натрия и метилсалицилат быстро абсорбируются и проникают в подкожную клетчатку, мышечную ткань и суставную капсулу.

Показания к применению Диклоран Плюс:

- заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, остеоартроз периферических суставов и позвоночника, ревматические поражения мягких тканей;
- миалгии ревматического и неревматического происхождения;
- травматические повреждения мягких тканей.

Препарат разрешен к применению взрослым и детям старше 6 лет: его наносят на кожу пораженной области 3–4 раза в сут и слегка втирают. Разовая доза составляет 2–4 г. Необходимое количество препарата зависит от размера болезненной зоны.

Препарат следует наносить только на неповрежденную кожу, избегая попадания на открытые раны; не рекомендован под окклюзионную повязку.

Однако, применение топических форм диклофенака не ограничивается острой болью. При периартропатиях, тендинитах, туннельных синдромах, где лечение длится несколько недель, иногда месяцев, наружные формы также удобны, поскольку при этих нарушениях более актуален локальный эффект лекарства. При этом достичь терапевтического эффекта удается при существенно

меньшем риске развития побочных эффектов, чем при применении препарата внутрь.

Более высокий профиль безопасности локальной формы диклофенака делает его привлекательным для применения при хронических болевых синдромах, когда требуется длительный прием препарата и повышается риск развития системных осложнений.

Таким образом, важнейший критерий выбора НПВС у детей — безопасность. В первую очередь, она должна оцениваться по риску развития НПВС-гастропатии, кардиоваскулярных осложнений и частоте диспепсии. Первые два параметра (серьезные осложнения со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы) имеют принципиальное значение, поскольку отражают основные «класс-специфические» осложнения, свойственные всем НПВС и составляющие реальную угрозу жизни больных. Диспепсия не является прямо жизнеугрожающим осложнением; тем не менее, неприятные симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ — наиболее частое проявление негативного действия НПВС на человеческий организм. Именно диспепсия зачастую становится основным субъективным критерием переносимости НПВС для больных и также является наиболее распространенной причиной прерывания лечения.

Серьезные НПВС-ассоциированные осложнения со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы являются патологией, которую можно прогнозировать и успешно предотвратить. Соответственно, основным методом, позволяющим обеспечить максимально безопасное

использование НПВС, является четкая оценка вероятности осложнений и назначение наиболее безопасных препаратов.

Целесообразность применения диклофенака в форме для топических аппликаций основана на его фармакокинетическом профиле. Диклофенак способен проникать через кожу и достигать ткани-мишени в концентрациях, достаточных для проявления клинического эффекта.

Низкий уровень распределения диклофенака в сочетании с коротким периодом полувыведения, кислотность молекулы обеспечивают его преимущественное распределение в зоне повреждения, в воспаленной и болезненной зонах: мягких тканях, суставах, синовиальной жидкости. Этим обусловлена его высокая эффективность и безопасность. Клинические исследования указывают на то, что диклофенак обладает быстрым действием, эффективно снижая боль и воспаление при ряде острых, а также хронических болевых синдромов.

Диклофенак в виде аппликаций для местного применения не менее эффективен, чем ряд других НПВС для приема внутрь (ибупрофен, напроксен). Важным показателем терапевтического действия геля Диклоран Плюс является возможность снижения дозы перорально применяемых НПВС.

Таким образом, диклофенак для топического применения, представленный в виде комбинированного препарата, является эффективным средством в лечении широкого круга болевых и воспалительных нарушений, встречающихся в педиатрической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н. Эффективность и безопасность применения нестероидных противовоспалительных средств: мелоксикам (Мовалис). *Фарматека*. 2008; 2.
2. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Рациональное применение и алгоритм выбора жаропонижающих лекарственных средств у детей. *Русский медицинский журнал*. 2004; 12 (7).
3. Штрыголь С.Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов — селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2. *Провизор*. 2005. Вып. 2.
4. Блохин Б.М. Лечение лихорадки у детей. *Русский медицинский журнал*. 2004; 12 (13).
5. Зупанец И.А. Критерии выбора нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ненаркотических анальгетиков. *Провизор*. 2005. Вып. 2.
6. Щекина Е.Г., Дроговоз С.М., Страшный В.В. НПВС — проблемы безопасности. *Провизор*. 2003. Вып. 4.
7. Malmstrom K., Fricke J., Kotey P., Kress B., Morrison B. A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery: a single-center, randomized, double-blind, placebo- and active-comparator-controlled, parallel-group, single-dose study using the dental impaction pain model. *ClinTher*. 2002, 24 (10): 1549–1560.
8. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Москва: ИМА-ПРЕСС*. 2009. 167 с.
9. Radhofer-Welte S., Dittrich P., Simin M., Branbjerg P. Comparative bioavailability of lornoxicam as single doses of quick-release tablet, standard tablet and intramuscular injection: a randomized, open-label, crossover phase I study in healthy volunteers. *Clin Drug Investig*. 2008; 28 (6): 345–351.
10. Cheung R., Krishnaswami S., Kowalski K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *ClinTher*. 2007; 29 (Suppl.): 2498–2510.
11. Wright J., Price S., Watson W. NSAID use and efficacy in the emergency department: single doses of oral ibuprofen versus intramuscular ketorolac. *Ann Pharmacother*. 1994, 28 (3): 309–312.
12. Никишина И.П., Родионовская С.Р., Малиевский В.А. и др. Применение нимесулида в педиатрической практике. *Consilium medicum. Педиатрия*. 2006; 8 (1).
13. Prado J., Daza R., Chumbes O., Chumbes O., Loayza I., Huicho L. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: a randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J*. 2006, 124 (3): 135–140.
14. Brown C.R., Moodie J.E., Dickie G., Wild V.M., Smith B.A., Clarke P.J., Evans S.A., Bynum L.J. Analgesic efficacy and safety of single-dose oral and intramuscular ketorolac tromethamine for postoperative pain. *Pharmacotherapy*. 1990, 10: 59–70.
15. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени. *Consilium medicum. Справочник поликлинического врача*. 2008; 8.
16. Moore N. Diclofenac potassium 12.5 mg tablets for mild to moderate pain and fever: a re-view of its pharmacology, clinical efficacy and safety. *Clin Drug Investig*. 2007; 27 (3): 163–195.
17. Chan F., Wong V., Suen B., Wu J.C., Ching J.Y., Hung L.C. et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007; 369: 1621–1626.