

Т.С. Силантьева
Г.П. Иванова
Т.М. Костюченко
М.Ф. Полудненко
Е.П. Цуцарина

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика
 6-я Клиническая больница
 г. Киева

ФЛУРБИПРОФЕН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА

В статье представлены данные об эпидемиологии, основных клинических проявлениях остеоартроза. Дана характеристика флурбипрофена, его анальгезирующий, противовоспалительный эффект, влияние на хрящ, данные о частоте побочных эффектов. Приведены результаты собственных наблюдений о влиянии флурбипрофена на симптомы остеоартроза у пациентов с гонартрозом.

Ключевые слова:

остеоартроз, лечение, нестероидные противовоспалительные препараты, флурбипрофен.

Остеоартроз (ОА) относится к ревматическим заболеваниям костно-мышечной системы и сегодня его рассматривают как гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, при которых в патологический процесс вовлекаются все компоненты сустава, в первую очередь, суставной хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, капсула, связки, околоуставные мышцы (Altman R. et al., 1986; Коваленко В.М., Борткевич О.П., 2010).

ОА — одно из самых распространенных и наиболее частых заболеваний суставов, являющееся причиной обращения к семейному врачу или терапевту. Среди заболеваний суставов эта патология занимает 1-е место (70–80%). В последние годы во всех странах мира отмечается постоянный рост числа больных ОА, чему способствует увеличение длительности и повышение темпа жизни. Заболеваемость ОА среди населения всех стран составляет 8,2 на 100 тыс. жителей, распространенность — 20% населения земного шара. В Украине в 2011 г. распространенность артроза составила 33,1%, от всех заболеваний костно-мышечной системы, в том числе среди трудоспособного населения — 18,5%, что превысило соответствующий показатель 2007 г. на 7,8%. В целом распространенность ОА составляет от 11 до 12%. Заболеваемость артрозом в 2011 г. в Украине составила 227 661 человек (605,6 на 100 тыс. населения), а распространенность — 1 290 509 (3432,7 на 100 тыс. населения) (Коваленко В.М., Корнацкий В.М., 2012). Социальное значение ОА определяется не только фактом значительного распространения этой патологии, но и тем, что он существенно снижает качество жизни человека, часто приводит к временной нетрудоспособности, а впоследствии — к инвалидизации.

Заболеваемость ОА повышается с возрастом. Поэтому ОА является «привилегией» лиц старшего возраста (40–60 лет). В этом возрасте обычно имеет место ассоциация ряда заболеваний, ухудшающих качество жизни человека и ограничива-

ющих возможности терапии. ОА одинаково часто диагностируют у мужчин и у женщин, однако существует разница в преимущественной локализации процесса — у женщин чаще поражаются коленные суставы, кисти, у мужчин — тазобедренные суставы.

ОА возникает в результате взаимодействия ряда механических и биологических факторов. Развитию заболевания способствуют чрезмерная нагрузка на суставы, избыточная масса тела и ожирение, пожилой возраст, женский пол, дефицит эстрогенов в постменопаузальный период, травмы суставов, врожденные и приобретенные воспалительные, микрокристаллические заболевания суставов и др. Многими исследователями подчеркивается важная роль генетической предрасположенности, выражающаяся в дефекте гена коллагена типа II, главного структурного компонента матрикса хряща. При ОА наблюдается сложный комплекс дегенеративных процессов в хряще, воспалительных реакций с вовлечением системы цитокинов и активацией протеолитических ферментов в синовиальной оболочке, патологические процессы в субхондральной кости (van den Berg W.B., 2000; Бур'янов О.А., 2009; Коваленко В.М., Борткевич О.П., 2010; Казимирко В.К. и соавт., 2011). Используемый в англоязычной литературе термин «остеоартрит» отражает значение воспалительного компонента при данном заболевании.

Разрушение матриксных компонентов соединительной ткани при ОА является серьезным обстоятельством, которое вызывает прогрессирующее разрушение сустава. Сегодня очевидно, что главными медиаторами деструкции и воспаления, ведущих к дегенерации суставного хряща, являются интерлейкин (ИЛ)-1 β , фактор некроза опухоли (ФНО)-альфа, простагландин E₂ (Яременко О.В., 2003; Коваленко В.М., Борткевич О.П., 2010). В хондроцитах под влиянием медиаторов активируется синтез и секреция металлопротеиназ и NO — синтетазы, что ведет к повреждению

протеингликан-коллагенового матрикса хряща, высвобождению фосфолипидов из мембран и, следовательно, арахидонової кислоти, простагландинів, лейкотриєнів. Это служит пусковым механизмом в развитии воспалительной реакции и ведет к полной потере хрящевого протеогликана как путем стимулирования деградации протеогликанов, так и путем подавления его синтеза и, через активацию коллагеназы, деградацию коллагена. Апоптоз клеток хряща, играющий основную роль в развитии ОА, обусловлен перекисным окислением липидов и выходом цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, связано с появлением свободных радикалов в митохондриях (Blanco F. J. et al., 2004). Показано, что оксид азота может быть посредником для некоторых катаболических реакций, вызванных ИЛ-1 β в хондроцитах, таких как подавление синтеза протеогликанов, индукция апоптоза, активация экспрессии гена коллагеназы и ингибирование клеточной пролиферации.

Одним из основных клинических проявлений, а часто и дебютных, при ОА является боль. Механизм возникновения боли сложен и обусловлен взаимодействием нескольких факторов. Появление боли может быть связано с повреждением суставного хряща, околосуставных тканей, реактивным синовитом, раздражением периоста остеофитами. Преходящий болевой синдром «механического» характера, при котором боль исчезает во время отдыха, свидетельствует об уменьшении амортизационной способности хряща к нагрузкам и характерен для начальных этапов ОА. Присоединение воспалительного компонента — главная причина хронической суставной боли. Возникновение боли в покое, усиление боли в положении стоя и при нагрузке, припухлость сустава за счет небольшого выпота, утренняя скованность, крепитация свидетельствуют о воспалении. Боль по утрам и утренняя стартовая боль наблюдаются при длительном воспалении и связаны с трением поврежденных суставных поверхностей. Локальный болевой синдром, беспокоящий пациента при определенных движениях, чаще всего связан с развитием бурситов, тендобурситов. Боль мышечного типа, возникающая при рефлекторном спазме нагрузочных мышц, сопровождается синовитом. Тупая, постоянная ночная боль объясняется венозным стазом, гиперемией в субхондральной кости. При ОА основным механизмом развития боли является ноцицептивный. В то же время возможна и боль невропатического характера, о чем свидетельствуют такие проявления, как жгучая боль, жжение, онемение, покалывание — симптомы нейропатической боли. Лекарственные препараты для купирования боли назначают с учетом предполагаемых механизмов формирования ее в каждом конкретном случае.

Хроническая боль, являясь по сути защитно-приспособительным механизмом, снижает качество жизни пациента, а также вызывает психоэмоциональные нарушения, способствующие снижению трудоспособности, социальной активности, приводит к регионарным и системным на-

рушениям микроциркуляции, является причиной вторичных иммунных депрессий, нарушает деятельность висцеральных систем, вызывая комплекс дезадаптивных реакций. Особенно она опасна для больных пожилого возраста и лиц с коморбидными заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Терапевтическая тактика при ОА направлена на уменьшение выраженности боли, улучшение функционального состояния сустава, замедление дальнейшего разрушения хряща.

Выраженный болевой синдром вынуждает больных, страдающих ОА, более или менее регулярно применять препараты, купирующие боль. При остром преходящем умеренном болевом синдроме без признаков воспаления пациентам назначают ненаркотический анальгетик парацетамол. Основой лечения при хроническом болевом синдроме у пациентов с ОА, обусловленном, в первую очередь, воспалением, в настоящее время считают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), помогающие решать такие задачи в терапии ОА, как устранение болевого синдрома и явлений воспаления, что является патогенетическим при хронической боли. Следовательно, НПВП позволяют повысить качество жизни больных. Эти рекомендации базируются на данных многочисленных исследований и согласно им сегодня НПВП являются препаратами первой линии в Европейских рекомендациях по лечению боли, подобная практика имеет место и в США (Коваленко В.М., 2009; Коваленко В.М., Борткевич О.П., 2010).

История создания НПВП уходит в доисторические времена, когда пациенты в качестве обезболивающих средств использовали листья мирта, листья и кору ивы, мелиссу. Первый НПВП был синтезирован лишь во второй половине XIX века (ацетилсалициловая кислота) и почти через 100 лет, во второй половине XX века, появляются большинство применяемых в настоящее время НПВП — неселективных, а с 1999 г. — селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2. Механизм действия НПВП посредством угнетения синтеза простагландинов из арахидонової кислоти при помощи обратимого ингибирования активности ЦОГ как в периферических тканях, так и в структурах центральной нервной системы, открытый Джоном Вейном, сегодня дополнен многими новыми данными. Это и данные о наличии двух, а на сегодня, видимо, трех изоформ ЦОГ, ключевой роли в образовании провоспалительных протеогликанов ЦОГ-2, ингибирование которой лежит в основе терапевтического действия НПВП.

По избирательности действия в отношении ингибирования обеих изоформ ЦОГ выделяют селективные и неселективные НПВП. Неселективные в одинаковой степени подавляют оба изофермента, селективные — преимущественно угнетают ЦОГ-2. Некоторые авторы отмечают, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 менее эффективны при боли, связанной с воспалительными поражениями суставов и позвоночника, нежели неселективные НПВП. Следу-

ет также учитывать, что селективность всех НПВП относительно *in vivo* и зависит от характеристик вводимых фармакологических веществ и их доз. Именно поэтому многие побочные реакции, зачастую сопровождающие применение неселективных представителей класса НПВП, в определенной степени свойственны и многим селективным препаратам. Имеются сообщения о том, что, возможно, НПВП способны оказывать не только симптоматическое, но и патогенетическое лечебное действие путем модулирования системы цитокинов и повышения уровня ингибиторов протеолитических ферментов. Известно, что некоторые НПВП, например индометацин, могут подавлять синтез протеогликанов суставного хряща. Выявлены особенности влияния ЦОГ-2-ингибиторов на сердечно-сосудистую систему (Шуба Н.М., 2006; Викторова А.П., 2009).

Многoletний опыт применения НПВП при ОА, а также большое количество клинических исследований, проведенных за эти годы, выявивших положительные и отрицательные стороны этих препаратов, позволили выработать основные требования, предъявляемые к ним. Наиболее важными из них являются выраженность противовоспалительного и анальгезирующего эффекта в сочетании с максимальной безопасностью. При этом важным критерием выбора лекарственного средства является уникальный баланс польза/риск для каждого из классов препаратов (Насонова В.А., 2002). Неудовлетворенность результатами применения НПВП обуславливает потребность поиска новых препаратов или возвращения вновь к тем, которые когда-то были изучены.

Среди НПВП, применяемых при лечении пациентов с ОА, одно из основных мест принадлежит производным пропионовой кислоты (ибупрофен, флурбипрофен, напроксен, кетопрофен) (Насонова В.А., 1995; Насонов Е.Л., 1996). Препараты этой группы, в первую очередь ибупрофен, считаются классическими средствами лечения при ОА, поскольку они отличаются достаточным противовоспалительным действием, хорошим обезболивающим эффектом, большим диапазоном лечебных доз и удовлетворительной переносимостью. Кроме того, у производных пропионовой кислоты имеется ряд других положительных свойств. В.А. Насонова (1996) высказывала мнение о производных арилпропионовой кислоты как о препаратах первого ряда при ОА.

Флурбипрофен, (RS)-2-(2-фторбифенил-4-ил) пропионовая кислота, был создан в Великобритании (в исследовательском отделе компании Boots pharmaceuticals) в 1965 г. и является достаточно хорошо изученным представителем группы производных пропионовой кислоты. Клиническое применение препарата разрешено с 1977 г. Опыт применения флурбипрофена при ОА в мире насчитывает более 30 лет. За этот период были изучены его анальгезирующий, противовоспалительный эффект, переносимость и безопасность при кратковременном и длитель-

ном применении. В России впервые апробирован в Институте ревматологии (Сигидин Я.А. и соавт. 1995; Каратеев Д.Е., 1998). В Украине препарат зарегистрирован в 2009 г., поступил на реализацию в марте 2012 г.

Еще в конце 1980-х годов в 9 клиниках Великобритании, Нидерландов и Бельгии проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование флурбипрофена у больных с артрозом коленных суставов. При 3-недельном лечении улучшение наблюдалось у 51% пациентов (симптомы полностью исчезли у 11%). Эти данные подтверждены и в последующих исследованиях. Так, в двойных слепых и перекрестных исследованиях показано, что флурбипрофен существенно превосходит плацебо и ацетилсалициловую кислоту, сопоставим по анальгезирующему эффекту с индометацином, диклофенаком, напроксеном (Stubbs D., Fremantle B., 1989). Суммарная оценка эффективности препарата на основании 55 клинических испытаний, проведенных с 1973 по 1990 г. с участием 3209 пациентов (Renes J. et al., 1995), показывает, что флурбипрофен по сравнению с другими НПВП продемонстрировал более высокую эффективность в 22% исследований и меньшую — только в 2% исследований. Флурбипрофен обладает мощными противовоспалительными, анальгезирующими, жаропонижающими свойствами (Wu H. et al., 2009). Исследования показали, что анальгезия наступает быстро, уже через 30 мин, эффект сохраняется около 12 ч. Противовоспалительный эффект препарата выявляется уже через 24–48 ч, максимально он выражен на 2–3-й неделе лечения, в то время как у ибупрофена, этодолака он наступает на 7-е сутки, у напроксена — на 14-е сутки. Флурбипрофен — один из наиболее мощных ингибиторов синтеза простагландинов среди основных НПВП. В этом отношении он не уступает диклофенаку, пироксикаму, напроксену, кетопрофену (Каневская М.З. и соавт., 1995). В кратковременных клинических испытаниях (при длительности лечения больных ОА от 1 до 12 нед) в 30% случаев он был эффективнее и в 70% случаев был равен по эффективности другим НПВП (диклофенак, фенилбутазон). По данным С.А. Саундерс и соавторов (1995), ни в одном случае препарат сравнения не превосходил флурбипрофен.

Кроме противовоспалительного действия, флурбипрофен обладает выраженным анальгезирующим эффектом, который был многократно продемонстрирован на таких стандартных моделях, как зубная боль, дисменорея, послеоперационная боль. В клинических исследованиях обезболивающий эффект флурбипрофена в дозе 100 мг наступал через 30 мин и был сопоставим с таковым при внутримышечном введении 10 мг морфина сульфата (De Lia J.E., et al., 1986). Первый опыт применения препарата в России подтвердил выраженное анальгезирующее действие препарата в дозе 300–400 мг/сут. В отдельных случаях флурбипрофен устранял боль «подобно действию наркоза» (Сигидин Я.А.,

1995). На большом клиническом материале показано, что флурбипрофен в дозе 150–300 мг/сут по эффективности сопоставим с ацетилсалициловой кислотой 3600–4000 мг/сут, индометацином 75–150 мг/сут, диклофенаком 150 мг/сут. По наблюдению Я.А. Сигидина и соавторов (1988), наиболее выраженный клинический эффект флурбипрофена отмечали именно при ОА.

Флурбипрофен, наряду с ибупрофеном, диклофенаком, напроксеном, относится к группе НПВП с умеренной селективностью в отношении к ЦОГ-1. Он ингибирует ЦОГ-2, ответственную за синтез простагландинов, регулирующих развитие воспаления и восприятие боли, а также умеренно блокирует ЦОГ-1, постоянно активный фермент, ответственный за множество физиологических функций. Механизм действия флурбипрофена обусловлен повышением синтеза эндоканнабиноидов в центральной нервной системе, ингибированием ЦОГ-2 и снижением синтеза простагландинов E_2 в спинном мозгу, а также в месте повреждения (Seidel K. et al., 2003; Bishay P. et al., 2010).

Флурбипрофен уменьшает проявления не только ноцицептивной, но и нейропатической боли. Если ингибирование ЦОГ-2 и простагландина E_2 является основным механизмом для ингибирующего действия флурбипрофена, анальгезирующий эффект препарата в значительной степени связан с его воздействием на афферентные нервы и снижением выраженности центростремительных болевых импульсов. Таким образом, флурбипрофен уменьшает проявления как ноцицептивной, так и нейропатической боли, этот эффект является дозозависимым и сопоставим с эффектом габапентина. При этом флурбипрофен лишен побочных эффектов (привыкание, нарушение памяти и др.), характерных для каннабиноидов и антиконвульсантов (Ates M. et al., 2003; Seidel K. et al., 2003; Bishay P. et al., 2010).

Известно, что некоторые НПВП способствуют разрушению суставного хряща путем ингибирования биосинтеза протеогликанов, имеющих решающее значение для поддержания вязкоупругих функций этой ткани. Как правило, эрозия хряща при ОА первоначально вызвана снижением содержания протеогликанов, а затем разрушением коллагеновых волокон. Недавно высказано предположение, что некоторые НПВП могут защитить от разрушения хрящ и кости при ОА. Некоторые производные арилпропионовой кислоты, в том числе флурбипрофен, не вызывают ухудшения состояния хряща по экспериментальным и клиническим данным (Gishen P. et al., 1995; Quintero M. et al., 1996). Производные 2-арилпропионовых кислот или «профены» по химическому составу являются слабыми кислотами и благодаря хиральному атому углерода на боковой цепи пропионовой кислоты существуют в виде энантиомерных пар, с (R, S)-изомерами, которые, в первую очередь, отвечают за ингибирование образования простагландина и воспалительных процессов. Большинство из этих кислот по-прежнему используются в качестве раце-

мата, хотя известно, что (R, S)-форма является более эффективной при ингибировании ЦОГ, это аргумент в пользу флурбипрофена [(R, S)-2-(2-фтор-4-бифенилил) пропионовая кислота].

Показано, что флурбипрофен, в качестве (R)- и (S)-энантиомеров и рас, подавляет на 41,1; 65,5 и 52,12% соответственно выделение протеогликанов, индуцированное ИЛ-1 β . Причина того, почему (R)- и в основном (S)-флурбипрофен эффективно подавляет выделение протеогликанов, не изучена. Вероятно, он может препятствовать образованию ключевых ферментов металлопротеиназы, вызывающих патологическое разрушение хряща. Также показано, что (R)- и (S)-флурбипрофен в равной степени подавляет образование оксида азота, индуцированное ИЛ-1, и что (S)-флурбипрофен, по сравнению с (R)-флурбипрофеном, в большей степени снижает распад протеогликанов человеческого суставного хряща (Gishen P. et al., 1995; Quintero M. et al., 1996).

Вполне вероятно, что терапевтический эффект флурбипрофена при РА и/или ОА обусловлен, по крайней мере частично, хондропротекторными действиями, которые в основном свидетельствуют в пользу (S)-флурбипрофена, вместе с известным ингибирующим действием образования простагландина E_2 (Panico M. et al., 2003).

Флурбипрофен относится к группе короткоживущих НПВП. Он быстро и хорошо всасывается при приеме внутрь. Связь с белками плазмы крови составляет >90%. Метаболизируется в печени. Максимальная концентрация препарата при однократном приеме внутрь натощак достигается через 0,5–2 ч (в среднем — 1,5 ч), период полувыведения составляет 3,8–6 ч (Kaiser D.G., 1986). Это является благоприятным фактором, поскольку высокая скорость выведения флурбипрофена предотвращает накопление препарата при возрастном замедлении элиминации НПВП, в то время как при применении ряда других препаратов, таких как индометацин, напроксен и кетопрофен, может наблюдаться кумуляция и повышение риска токсических реакций у пациентов пожилого возраста. Препарат принимают *per os* по 50–100 мг 2–3 раза в сутки (максимум — 300 мг/сут). Применение препарата 2 раза в сутки обеспечивает сохранение терапевтической концентрации флурбипрофена в синовиальной жидкости (Smith R. et al., 1987).

Побочные реакции при применении НПВП по частоте, согласно данным ВОЗ, занимают второе место после антибактериальных препаратов. По данным Государственного фармакологического центра МОЗ Украины, появление побочных реакций при применении НПВП у лиц с заболеваниями суставов требовало отмены препаратов при применении диклофенака натрия — у 65,2% пациентов, нимесулида — у 51,2%, мелоксикама — у 74,3%, индометацина — у 79,1% лиц (Викторов А.П., 2009).

Одной из важнейших проблем, возникающих при лечении НПВП, является НПВП-гастропатии, частота которых, по данным Института ревматологии РАМН (Российская Федерация, Москва), дости-

гает 39% (Насонов Е.Н., 1996) Хотя флурбипрофен, являясь неселективным ингибитором ЦОГ, и, как и другие НПВП, может вызывать развитие гастропатии, на практике, однако, она отмечается достаточно редко. Серьезные неблагоприятные реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при лечении флурбипрофеном развивались в 2 раза реже, чем при лечении ацетилсалициловой кислотой, а частота отмены из-за неблагоприятных реакций была приблизительно в 2 раза ниже, чем при лечении индометацином и была сопоставимой с таковой ибупрофена и напроксена (Richy F., 2007). Флурбипрофен — один из самых безопасных НПВП относительно риска развития желудочно-кишечных кровотечений (табл. 1) (Garcia R.L.A. et al., 1994). Вероятно, это можно объяснить отсутствием выраженного местного повреждающего действия флурбипрофена на слизистую оболочку ЖКТ с разобщением окислительного фосфорилирования и нарушением энергетического обмена в клетках, которые являются начальным звеном НПВП-гастропатии.

Таблица 1

Риск развития желудочно-кишечных кровотечений при применении НПВП

Лекарственное средство	Риск кровотечения, баллов
Наркотические анальгетики	1
Флурбипрофен	2,9
Напроксен	3,1
Диклофенак	3,9
Кетопрофен	5,4
Индометацин	6,3
Пироксикам	18

Лекарственные поражения печени при применении НПВП являются проявлением иммунных, аллергических, метаболических и смешанных реакций и наблюдаются с частотой 1 на 10 тыс. (Althal G.P. et al., 1998) как при применении селективных, так и неселективных препаратов.

В целом флурбипрофен, в отличие от ряда других распространенных НПВП (ацетилсалициловая кислота, индометацин, фенилбутазон, пироксикам), реже вызывает серьезные побочные реакции как со стороны ЖКТ, так и нервной системы, почек, печени, костного мозга, а также аллергические реакции, и относится к наиболее безопасным препаратам среди НПВП (табл. 2). Частота отмены флурбипрофена из-за непереносимости (5,4%) была ниже, чем препаратов сравнения (7,1%).

Таблица 2

Неблагоприятные реакции лекарств в течение первых 5 лет продажи в Великобритании

Препарат	Серьезные неблагоприятные реакции (на 1 млн назначений) всего
Индометацин	н/д
Ибупрофен	13,2
Флурбипрофен	35,8
Кетопрофен	38,6
Диклофенак	39,4
Напроксен	41,1
Сулиндак	54,3
Пироксикам	68,1

Неселективные препараты не стимулируют окислительную модификацию липопротеидов низкой плотности, что присуще сульфоновым ингибиторам ЦОГ-2 и не повышают риск атерогенеза. ЦОГ-2-селективные препараты повышают риск возникновения сердечно-сосудистых тромботических осложнений. У лиц, применявших ибупрофен, отмечали на 38% более низкий риск развития болезни Паркинсона (Gao X. et al., 2010).

Важно изучить побочные эффекты препарата и при длительном применении. Рандомизированное клиническое исследование, проведенное в Институте ревматологии РАМН, показало, что длительная терапия флурбипрофеном дозе 200 мг/сут в форме таблеток (по 100 мг 2 раза в сутки) у больных ОА (в основном гонартрозом) была эффективной, через 12 мес выраженность боли уменьшилась в 66% случаев, усилилась только в 7% и не изменилась — в 27%. По оценке врачей, состояние больных улучшилось в 44% случаев, ухудшилось — в 12% и не изменилось — в 44%. 70,5% больных завершили 12-месячный курс лечения. Флурбипрофен был отменен из-за побочных эффектов у 10 (16,4%) пациентов, из-за недостаточной эффективности — у 3 (4,9%). Частота гастропатии, подтвержденной эндоскопически, при 12-месячном наблюдении составила 6,6% (4 случая). В 70% случаев побочные эффекты (как со стороны ЖКТ, так и другие) развивались в течение первых 4 мес лечения. При наличии хорошего обезболивающего и противовоспалительного эффекта терапии флурбипрофеном можно продолжать в течение многих месяцев, не опасаясь ослабления лечебного действия. При этом эффективность и безопасность препарата у конкретного пациента врач может оценить за более короткий срок (1–3 мес). При хорошей переносимости в первые 3–4 мес более продолжительное (6–12 мес) применение флурбипрофена не сопровождалось существенным повышением риска осложнений со стороны ЖКТ (Каратеев Д.Е. и соавт., 1997).

Нами проведено исследование, цель которого — оценить эффективность, переносимость и безопасность препарата флурбипрофен при лечении пациентов с ОА коленных суставов II и III степени по Kellgren — Lawrence с болевым синдромом и симптомами воспаления. Наблюдались 26 больных первичным ОА. Из них 18 женщин и 8 мужчин, возраст пациентов колебался от 46 до 78 лет, средний возраст пациентов составил 59 лет при средней длительности болезни 10 лет. Диагноз устанавливали в соответствии со стандартами диагностики и лечения ревматических заболеваний Американской коллегии ревматологов. Ни у одного из обследованных не установлен язвенный анамнез или хронический гастрит. Другие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца диагностирована у 12, артериальная гипертензия — у 10 пациентов. Не было ни одного пациента, перенесшего инфаркт миокарда.

Флурбипрофен (Мажезик-Сановель) назначали в дозе 200 мг/сут в форме таблеток (по 100 мг 2 раза в сутки). Продолжительность лечения составляла от 7 дней до 3 нед. При усилении выраженности боли допускалось нерегулярное применение парацетамола в умеренных дозах в качестве дополнительного анальгетика. В соответствии с существующими рекомендациями больным назначали ингибиторы протонной помпы. В ходе лечения оценивали динамику следующих параметров: выраженность болевого синдрома с помощью анкеты ВАШ, определение альгофункционального состояния коленных суставов с помощью индекса Лекена, шкал WOMAS, выраженность синовита, активность воспаления по количеству С-реактивного белка, оценивали функцию печени по содержанию АлАТ и АсАТ.

До проведения терапии у всех пациентов был зафиксирован выраженный болевой синдром в суставах при движениях, утренняя скованность. Боль в покое отмечали 76,5% обследованных. Выраженное нарушение функции пораженных суставов отмечали 23 больных. У всех участников исследования отмечали явления синовита.

Динамика основных клинических показателей подтвердила анальгезирующее и противовоспалительное действие флурбипрофена. У 6 больных ОА II стадии заболевания и у 2 с ОА III стадии — болевой синдром был купирован на 2-е сутки после начала терапии. Все остальные пациенты отмечали уменьшение выраженности боли, явлений синовита, улучшение функции суставов чаще к 4–5-му дню терапии. У большинства участников ОА в течение первых 2 нед лечения наступило улучшение. Эффективность была определена как очень хорошая у 10 больных, хорошая — у 14, удовлетворительная — у 2.

Установлено, что флурбипрофен хорошо переносится больными. По оценке участников исследования, переносимость была хорошая у 96,4%, у 3,6% — удовлетворительная. Ни в одном случае не возникло осложнений со стороны ЖКТ. Не отмечено аллергических реакций либо обострения других сопутствующих заболеваний. Ни одному больному не было необходимости корректировать антигипертензивную терапию.

Таким образом, флурбипрофен является эффективным и достаточно безопасным препаратом для лечения пациентов с ОА. Он обладает рядом положительных качеств, которые делают его весьма ценным препаратом именно при этой патологии: быстрый выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект, отсутствие отрицательного действия на хрящ, относительно низкая частота гастропатий и других нежелательных реакций, особенности фармакокинетики, делающие применение препарата у людей пожилого возраста более безопасным. Все это позволяет считать флурбипрофен одним из средств выбора лечения у пациентов с ОА. Он существенно уменьшает выраженность болевого синдрома и воспаления и, как следствие этого, повышает дви-

гательную активность больного. Следовательно, он улучшает качество жизни больных ОА.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Бабак О.Я., Біловол О.М., Чекман І.С. (ред.)** (2008) Клінічна фармакологія: Підручник. Медицина, Київ, 768 с.
- Бур'янов О.А.** (2009) Остеоартроз: питання патогенезу, діагностики та лікування. Здоров'я України, 23(228): 30–32.
- Викторов А.П.** (2009) Подводные камни терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Взгляд клинического фармаколога. Здоров'я України, 3: 67–68.
- Казимирко В.К., Коваленко В.М., Флегонтова В.В.** (2011) Инволюционный остеоартроз и остеопороз. Издатель Заславский А.Ю., Донецк, 724 с.
- Каневская М.З., Чичасова Н.В., Френкель В.Е. и др.** (1995) Флугалин при ревматоидном артрите по данным клинико-инструментального исследования. Клин. ревматол., 2: 65–67.
- Каратеев Д.Е.** (1998) Применение флурбипрофена при остеоартрозе. Клин. фармакол. и тер., 7(2): 87–92.
- Каратеев Д.Е., Насонова В.А., Донован С. и др.** (1997) Длительное применение флурбипрофена при ревматоидном артрите: 12-месячное контролируемое исследование. Клин. ревматол., 1: 37–40.
- Коваленко В.М.** (2009) Ревматичні захворювання: сучасні тенденції фармакотерапії. Укр. ревматол. журн., 3(37): 5–11.
- Коваленко В.М., Борткевич О.П.** (2010) Остеоартроз: Практик. руководство. МОРИОН, Киев, 592 с.
- Коваленко В.М., Корнацький В.М.** (2012) Динамика стану здоров'я народу України та регіональні особливості (Аналітично-статистичний посібник). Київ, 211 с.
- Насонов Е.Л.** (1996) Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М-Сити, Москва, 345 с.
- Насонова В.А.** (2002) Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. РМЖ, 6: 302–306.
- Насонова В.А.** (1995) Производные пропионовой (акрилпропионовой) кислоты в ревматологии. Клин. ревматология, 2: 60–64.
- Саундерс С., Хиггинс К., Донован С.** (1995) Флугалин (Флурбипрофен, Boots Pharmaceuticals): сравнительные критерии эффективности при классических ревматических болезнях Клин. ревматол., 2: 50–56.
- Сигидин Я.А. и др.** (1988) Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов. Медицина, Москва, 240 с.
- Сигидин Я.А., Муравьев Ю.В.** (1988) Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов. Медицина, Москва, 240 с.
- Шуба Н.М.** (2006) Эффекты НПВП, не обусловленные ингибцией циклооксигеназы-2. Мистецтво лікування, 9(35): 79–81.
- Яременко О.Б.** (2003) Сучасна медикаментозна терапія остеоартрозу. Укр. ревматол. журн., 3(13): 24–32.
- Aithal G.P., Rawlins M.D., Day Ch.P.** (1999) Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region. DMJ, 319: 1541.
- Altman R., Asch E., Bloch D. et al.** (1986) Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum., 29: 1039–1049.
- Ates M., Hamza M., Seidel K. et al.** (2003) Intrathecally applied flurbiprofen produces an endocannabinoid-dependent antinociception in the rat formalin test. Eur. J. Neurosci., 17(3): 597–604.
- Bishay P., Schmidt H., Marian C. et al.** (2010) R-flurbiprofen reduces neuropathic pain in rodents by restoring endogenous cannabinoids. PLoS One., 13(5): e10628.
- Blanco F.J., Lopez M.J., Maneiro E.** (2004). Mitochondrial dysfunction in osteoarthritis. Rheumatology, 4: 715–728.
- De Lia J.E. et al.** (1986) Am. J. Med., 80 (Suppl. 3A): 60–64.

Gao X. (2010) American Academy of Neurology 62nd Annual Meeting: Abstract 1347. Presented April 10–17.

Garcia RLA et al. (1994) Lancet, 343: 769–772.

Gishen P. et al. (1995) Rheumatology in Europe, 24 (Suppl. 3): 331.

Kaiser D.G., Brooks C.D., Lomen P.L. (1986) Pharmacokinetics of flurbiprofen. Am. J. Med., 80 (3A): 10–15.

Panico M., Cardile V., Vittorio F. et al. (2003) Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS: www.sciencedirect.com

Quintero M. et al. (1996) Rheumatology in Europe, 25 (Suppl. 1): 111.

Renes J., Donovan S., Higgins C., Saunders C. (1995) Rheumatology in Europe, 24 (Suppl. 3): 222.

Richy F., Rabenda V., Mawet A., Reginster J.Y. (2007) Flurbiprofen in the symptomatic management of rheumatoid arthritis: a valuable alternative. Inter. J. Clin. Pract., 61(8): 1396–1406.

Seidel K., Hamza M., Ates M. et al. (2003) Flurbiprofen inhibits capsaicin induced calcitonin gene related peptide release from rat spinal cord via an endocannabinoid dependent mechanism. Neurosci Lett., 338(2): 99–102.

Smith R. et al. (1987) Flurbiprofen. In: Nonsteroidal antiinflammatory drugs. Mechanisms and clinical use. Eds Lewis A., Furst D. Marcel Deker: 393–418.

Stubbs D., Freman B. (1989) Curr. Ther. Res., 46(3): 11–28.

van den Berg W.B. (2000) Pathophysiology of osteoarthritis. J. Bone Spine, 67: 555–556.

Wu H., Chen Z., Sun G. et al. (2009) Intravenous flurbiprofen axetil can increase analgesic effect in refractory cancer pain. J. Exp. Clin. Cancer. Res., 28: 33.

ФЛУРБІПРОФЕН ПРИ ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ

*Т.С. Силантьєва, Г.П. Іванова,
Т.М. Костюченко, М.Ф. Полудненко,
О.П. Цуцаріна*

Резюме. У статті містяться дані про епідеміологію, основні клінічні прояви остеоартрозу. Наведено характеристику флурбіпрофену,

його анальгезивний, протизапальний ефект, вплив на хрящ, дані про частоту побічних ефектів. Наведено результати власних спостережень про вплив флурбіпрофену на симптоми остеоартрозу в пацієнтів із гонартрозом.

Ключові слова: остеоартроз, лікування, нестероїдні протизапальні препарати, флурбіпрофен.

FLURBIPROFEN IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

*T.S. Silantieva, H.P. Ivanova,
T.M. Kostuchenko, M.F. Poludnenko,
E.P. Cucazina*

Summary. This article provides information on the epidemiology, major clinical manifestations of osteoarthritis. The characteristic of flurbiprofen its analgesic and anti-inflammatory effects, effects on cartilage and information about the frequency of side effects is given. In this article we provide the results of our own observations on the impact of flurbiprofen on symptoms of osteoarthritis in patients with gonarthrosis.

Key words: osteoarthritis, treatment, nonsteroidal anti-inflammatory drugs flurbiprofen.

Адрес для переписки:

Силантьєва Татьяна Сергеевна
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л.Шупика

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. МАЖЕЗИК-Сановель

Р.с. UA/10349/01/01 от 21.12.2009 г. **Состав:** 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит флурбипрофена 100 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Нестероидные противовоспалительные препараты. **Код АТС.** M01A E09. Фармакологические свойства. Флурбипрофен — мощный нестероидный противовоспалительный препарат с анальгезирующими свойствами. Механизм его действия связан с выраженным ингибированием синтеза простагландинов за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ 1-го и 2-го типа), что приводит к уменьшению выраженности воспаления, гиперемии, отека и боли. **Показания.** Головная боль, зубная боль, невралгия, дисменорея, неотложная и долгосрочная симптоматическая терапия при ревматоидном артрите, остеоартрите, анкилозирующем спондилите, острый подагрический артрит, артралгия, артроз, люмбаго, острый радикулит, уменьшение выраженности боли и воспаления после хирургических вмешательств, в посттравматический период

при травмах мягких тканей, в отоларингологии, стоматологии. **Побочные эффекты.** При применении в рекомендованных дозах могут развиваться временные побочные эффекты легкой степени тяжести. *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* диспепсия, тошнота, рвота, диарея, гастропатия, абдоминальная боль, нарушение функции печени, при длительном применении — изъязвление слизистой оболочки, кровотечение; *со стороны сердечно-сосудистой системы:* повышение артериального давления, тахикардия, сердечная недостаточность; *со стороны органов кроветворения:* редко — анемия, агранулоцитоз, лейкопения; *со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, сонливость, астения, депрессия, амнезия, тремор, возбуждение; *со стороны мочевыделительной системы:* тубулоинтерстициальный нефрит, отечный синдром, нарушение функции почек; *аллергические реакции:* сыпь на коже, зуд, крапивница, бронхоспазм, фотосенсибилизация, отек Квинке, анафилактический шок; *прочие:* снижение слуха, усиление потоотделения.

Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции по медицинскому применению.