

БЕЗПЕЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НПЗП У РЕВМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Резюме

У представленому огляді проведено аналіз досліджень по застосуванню нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у ревматологічній практиці. Зокрема визначена роль і місце набуметону в лікуванні хворих ревматологічного профілю.

Ключові слова

Ревматологія, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), набуметон, побічні реакції.

В епоху розвитку високих технологій та наукового підходу до медицини, ми все частіше говоримо про НПЗП. Ці лікарські засоби використовуються в ревматології більше століття. Проте натепер виникла необхідність у розробці чіткої концепції їх терапевтичного застосування з урахуванням їх переваг та недоліків [1].

У ревматології НПЗП є надзвичайно важливим класом лікарських засобів, які показані всім пацієнтам із больовим та запальним синдромом при патології суглобів та хребта, що призводить до зниження якості життя пацієнтів [4].

Проблема болю взагалі в осіб літнього віку за останні роки привертає до себе увагу у зв'язку з високим ростом вживання анальгетиків, НПЗП та частим розвитком побічних реакцій, у першу чергу з боку шлунково-кишкового тракту, майже до таких загрозливих життю, як шлунково-кишкові кровотечі, перфорації та виразкові утворення, а також із боку серцево-судинних ускладнень, таких, як підвищення артеріального тиску, інфарктів та інші [2].

Вибір того або іншого НПЗП залежить від багатьох факторів: з боку самого препарату (ефективність, толерантність, безпека, зручність дозування, форма випуску, ціна) і з боку пацієнта (індивідуальна чутливість, основні захворювання, вік, супутні захворювання, переносимість інших лікарських засобів). Завдяки своїй протизапальній і знеболюючій дії, НПЗП приймають довгостроково - протягом багатьох місяців і років, що призводить до виникнення цілого ряду побічних ефектів, у першу чергу з боку шлунково-кишкового тракту. Тому сьогодні актуальним залишається питання вибору найбільш безпечного та ефективного НПЗП, що не впливає на стан слизової оболонки травного тракту при тривалому прийомі, особли-

во в людей літнього віку [3], а також серцево-судинну системи [6, 8].

У сучасній ревматологічній практиці використовуються переважно ті препарати, які підтвердили свій достатній клінічний ефект і задовільну переносимість [7, 11].

«Золотим стандартом» серед НПЗП у ревматологічній практиці довгий час вважався диклофенак. Він має помірну селективність відносно ЦОГ-2 (співвідношення інгібуючої активності щодо цього ферменту і його фізіологічної ізоформи ЦОГ-1 становить приблизно 1:1), цей препарат поєднує високу знеболюючу і протизапальну активність і володіє цілком задовільною, порівняно з більшістю інших НПЗП, переносимістю і надалі залишається сучасним світовим стандартом лікування [25].

У дозі 50 міліграм 2-3 рази на добу диклофенак має високу анальгетичну активність при ОА [4], тому за відсутності спеціальних протипоказань саме з диклофенаку починають терапію ОА. Диклофенак застосовують для лікування помірного і сильного болю, як гострого, так і хронічного, а в низьких дозах і у вигляді мазей і гелів – при слабких суглобових болях. Однак, навіть короткий прийом диклофенаку в невеликих дозах може призвести до розвитку побічних ефектів, які в цілому зустрічаються приблизно в 25% випадків, а у 5% хворих можуть спричинити важкі наслідки для життя пацієнтів [4, 7, 10]. Особливо високий ризик побічної дії спостерігається в людей похилого віку, які складають біля 60% «споживачів» НПЗП [2], тому за останні роки особлива увага приділяється проблемі їх безпечного застосування.

Так, у 1994 р. Henry D. і співр. провели аналіз всіх доступних їм даних за частотою розвитку шлунково-кишкових кровотеч і перфорації виразок при використанні різних НПЗП, що дозволило

авторам представити градацію основних представників цієї лікарської групи залежно від ризику розвитку небезпечних ШКТ-ускладнень. Диклофенак займав у цьому списку почесне друге місце, лише в 2 рази перевищуючи по токсичності найбільш безпечний на ті часи препарат з групи н-НПЗП – ібупрофен і далеко залишивши позаду такі популярні ліки, як індометацин, піроксикам і кетопрофен [18, 36]. Наступні дослідження підтвердили це співвідношення. Так, у популярному дослідженні Lanjas A. і співр. (2006) серед н-НПЗП ризик розвитку шлунково-кишкових ускладнень на тлі прийому диклофенаку та ібупрофену також виявився в кілька разів менший, ніж при використанні трьох зазначених вище препаратів [7]. При цьому необхідно відзначити, що ібупрофен є відносно безпечним засобом лише при використанні його в низьких, анальгетичних дозах (до 1600 мг/добу).

Про безпеку лікарського препарату дуже важлива думка самих пацієнтів і думка ця ґрунтується, насамперед, на його суб'єктивній переносимості. Адже в реальній клінічній практиці ризик розвитку НПЗП-гастропатій – безсимптомних виразок і щодо рідкісних, загрозливих для життя ускладнень – кровотеч і перфорації (ця патологія виникає, на щастя, менш ніж в 1 з 100 хворих протягом року регулярного прийому НПЗП) турбує пацієнтів менше, ніж поява вираженої диспепсії. Болі в епігастральній області, тяжкість і нудота виникають як мінімум у кожного п'ятого хворого, що одержує НПЗП (за нашими даними, більше 30%), причому самі хворі визначають чіткий взаємозв'язок між розвитком цих симптомів і прийомом ліків. Важливо відзначити, що при призначенні будь якого НПЗП для попередження небажаних побічних явищ із боку ШКТ потрібне застосування інгібіторів протонної помпи.

Іншим аспектом проблеми безпеки диклофенаку є підвищення ризику кардіоваскулярних катастроф. Так, згідно з даними, отриманими Mc Gettigan P. і Henry D. (2006) у ході мета-аналізу найбільш великих спостережень і когортних досліджень НПЗП, застосування диклофенаку асоціюється з найбільшим ризиком розвитку інфаркту міокарда, порівняно з іншими популярними н-НПЗП. Для диклофенаку ризик цього важкого ускладнення склав 1,4, у той час як для напроксену-0,97, для піроксикаму-1,06, для ібупрофену-1,07 і для індометацину-1,3 [12, 13].

Певну тривогу при використанні диклофенаку викликає можливість розвитку такого рідкісного, але потенційно загрозливого життю ускладнення, як гострий медикаментозний гепатит і гостра печінкова недостатність [1]. Ще в 1995 р. медичним контролюючим органом США (FDA) були представлені дані аналізу 180 випадків серйозних ускладнень з боку печінки при використанні цього препарату.

Таким чином, можна зробити висновок, що на сьогоднішній день диклофенак не може вважатися істинним «золотим стандартом» серед н-НПЗП, насамперед тому, що досить висока частота небажаних ефектів, що виникають на тлі прийому цього препарату, вже не відповідає сучасним уявленням про безпечну анальгетичну терапію.

Цілеспрямовані дослідження, що проводилися в останні роки, привели до створення засобів нової групи – так званих коксибів, які претендують на зовсім особливе місце в класі НПЗП. Розробники позиціонують їх як специфічні інгібітори ЦОГ-2. Першим таким препаратом, впровадженим в клінічну практику, став целекоксиб. В Україні целекоксиб вперше був зареєстрований в 2001 році (Целебрекс, Pharmacia). Звичайно, відрив коксибів від інших НПЗП за вибіркової щодо ЦОГ-2 – це скоріше кількісний, ніж якісний стрибок. *In vitro* ступінь спорідненості целекоксибу по відношенню до ЦОГ-2 залежно від методики визначення в 10-3000 разів вища, ніж до ЦОГ-1, що значно перевершує показники таких інгібіторів ЦОГ-2, як мелоксикам і німесулід. Вважають, що подібна «розбірливість» коксибів пов'язана з унікальною стереометричною структурою молекул [15, 16]. Від традиційних НПЗП їх відрізняє наявність ригідного бічного ланцюга, який здатен проникати всередину гідрофільної бічної порожнини молекули ЦОГ-2 і, тим самим, неконкурентно блокувати активний центр цього ізоферменту. До того ж вибірковість коксибів мало залежить від концентрації, тоді як в інших НПЗП вона відносна і проявляється головним чином у концентраціях, що не перевищують терапевтичні. Таким чином, видається справедливим визначення коксибів саме як специфічних інгібіторів ЦОГ-2. Однак ступінь вибіркової таких НПЗП *in vitro* або в експерименті – далеко не найважливіша грань проблеми, і цікавить практичних фахівців остільки, оскільки є чинником, що визначає клінічну безпечність препарату.

За протизапальною і анальгетичною активністю коксиби не поступаються «класичним» НПЗП. Дуже показові в цьому плані результати багаточетового дослідження CLASS (the Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study), згідно з якими застосування целекоксибу у хворих на ревматоїдний артрит і остеоартрит протягом 6 міс. по 400 мг 2 рази на добу (що перевищує максимальні дози, схвалені для лікування даних захворювань відповідно у 2 і 4 рази), тим не менш набагато рідше супроводжувалося розвитком виразок верхніх відділів ШКТ і їх ускладнень (перфорація, кровотеча), ніж застосування ібупрофену або диклофенаку в терапевтичних дозах [17, 19, 21]. Це робить коксиби засобом вибору в пацієнтів із підвищеним ризиком гастроінтестинальних ускладнень.

Загальновизнаними показаннями до застосування коксибів у даний час є остеоартрит і ревма-

тоїдний артрит. Поліпшення якості життя та фізичної активності пацієнтів із даною патологією при застосуванні коксибів порівняти з ефектом таких широко застосовуваних НПЗП, як напроксен і диклофенак, але при цьому коксиби значно перевершують зазначені препарати з безпеки. Суттєвих відмінностей із клінічної ефективності між цефексоксибом і рофексоксибом не виявлено [23, 30].

Питання про серцево-судинну безпеку специфічних інгібіторів ЦОГ-2 виник після оприлюднення результатів дослідження VIGOR, аналіз якого продемонстрував більш високу частоту розвитку інфаркту міокарда в пацієнтів із ревматоїдним артритом, які отримували інгібітор ЦОГ-2 рофексоксиб (0,5 %), порівняно з традиційним НПЗП напроксеном (0,1%) ($p < 0,05$) [24, 25, 29, 31]. На підставі мета-аналізу результатів клінічних випробувань рофексоксибу і цефексоксибу було висловлено припущення, що тромбоз є клас – специфічним побічним ефектом інгібіторів ЦОГ-2 [14]. Теоретичним обґрунтуванням для цього послужили дані про те, що інгібітори ЦОГ-2 пригнічують ЦОГ-2-залежний синтез простагландину клітинами судинного ендотелію, не впливаючи при цьому на продукцію тромбоксану. Імовірно, подібний дисбаланс між синтезом «протромбогенних» (тромбоксан) і «антитромбогенних» (простагландин) простагландинів у бік переважання перших і міг стати фактором підвищеного ризику тромбозів. Відлунням дискусії про те, наскільки позитивні (із погляду зниження ризику шлункових ерозій і кровотеч) властивості інгібіторів ЦОГ-2 переважають негативні, пов'язані зі збільшенням ризику тромботичних ускладнень [18, 24, 34], знайшли своє відображення в рішенні Європейського комітету з патентованих лікарських препаратів CPMP (входить до складу Європейського комітету з патентування лікарських препаратів, ЕМЕА) внести відповідні застереження в інструкції з клінічного застосування нових коксибів (вальдекоксиб та ін.)

З урахуванням специфіки механізму дії коксибів робилися також припущення про можливе підвищення частоти інших серцево-судинних і ниркових ускладнень (інсульт, периферичні набряки і артеріальна гіпертензія) при їх застосуванні. Однак при аналізі бази даних, що включала більше 13000 пацієнтів, які отримували цефексоксиб, і результатів дослідження CLASS підвищення частоти ускладнень, пов'язаних із судинним тромбозом різної локалізації (інфаркт, інсульт) виявлено не було [28, 37, 38].

Однак, незважаючи на широкомасштабні дослідження останніх років, в яких були отримані оптимістичні результати про відсутність у коксибів негативних кардіоваскулярних і ниркових ефектів, проблема вимагає подальшого вивчення. Актуальними залишаються рекомендації Національного інституту клінічних переваг Великобританії

[32, 35], згідно з якими селективні або специфічні інгібітори ЦОГ-2 не слід розглядати в якості НПЗП для рутинного застосування, дотримуючись обережності при їх призначенні хворим із серцево-судинними захворюваннями і патологією нирок.

Велике значення НПЗП мають для лікування хворих на остеоартроз (ОА). Безумовно, сучасна концепція лікування цього захворювання засновується на комбінованому застосуванні немедикаментозних і фармакологічних методів із метою пригнічення прогресування деструкції суглобового хряща. Проте хронічна суглобова біль при ОА є першим та найбільш важливим симптомом, і його зменшення – першочергове завдання ревматолога.

Представником класу НПЗП із неселективним пригніченням ЦОГ є Набуметон (Nabumetone), механізм дії якого пов'язаний із блокадою циклооксигенази, що призводить до порушення метаболізму арахідонової кислоти та зниження концентрації простагландинів, тромбоксанів. Вважають, що набуметон належить до селективних інгібіторів ЦОГ-2. Чинить протизапальну, анальгезуючу та меншою мірою жарознижуючу дію. Після всмоктування в кишечнику потрапляє в печінку, де утворюється основний активний метаболіт – 6-метокси-2-нафтилоцтова кислота (6-MNA), що має значну перевагу за антициклооксигенною активністю вихідної речовини. Таким чином, набуметон можна розглядати як проліки. На відміну від більшості НПЗП 6-MNA пригнічує активність ЦОГ-2 більшою мірою, ніж ЦОГ-1. ЦОГ-1 виявляють у різних органах та тканинах, вона бере участь в утворенні простагландинів, що забезпечують нормальні фізіологічні функції організму. ЦОГ-2 у значних кількостях виявляють у вогнищі запалення, вона сприяє накопиченню простагландинів, які є медіаторами запальної реакції. Завдяки вищевказаним обставинам при застосуванні набуметону рідше виникають побічні ефекти, обумовлені пригніченням синтезу простагландинів у різних органах, ніж при застосуванні інших НПЗП, що пригнічують активність ЦОГ-1 та ЦОГ-2 приблизно однаковою мірою.

Набуметон у ревматології широко застосовується для лікування пацієнтів з остеоартрозом (ОА), ревматоїдним артритом (РА), анкілозним спондилоартритом. Оптимальна лікарська доза препарату для хворих на ОА складає 1 г на добу. Терапевтична відповідь перевершує плацебо і подібних неселективних інгібіторів ЦОГ. У пацієнтів на РА прийом набуметону 1 г перед сном є оптимальним, при недостатній ефективності додатково можна рекомендувати 0,5-1 г вранці. У порівняльному дослідженні з аспірином (ацетилсаліцилова кислота), диклофенаком, піроксикамом, ібупрофеном та напроксеном набуметон показав достатню клінічну ефективність у хворих на РА [2, 6, 20]. Клінічні випробування і десяти-

ліття застосування в усьому світі підтверджують безпечність даного препарату навіть при довгостроковому застосуванні, як правило, препарат добре переноситься пацієнтами похилого віку. Із побічних ефектів найбільш частими були діарея, диспепсія, головний біль, болі в животі і нудота. Деякі дослідження показують низький рівень серйозних ускладнень таких, як перфорація та кровотеча. Це пояснювалося, головним чином тим, що набуметон не має кислих хімічних властивостей і має переваги у пригніченні ЦОГ-2, а не ЦОГ-1, тобто його профіль безпечності на шлунково-кишковий тракт є вищим порівняно з іншими НПЗП [3]. Через його метаболіт 6-MNA, набуметон має вплив на агрегацію тромбоцитів, але не впливає на час кровотечі в клінічних дослідженнях. Крім того, кілька короткострокових досліджень показали що препарат практично не впливає на функцію нирок [27].

Рофекоксиб і набуметон були розроблені, щоб забезпечити шлунково-кишкові переваги порівняно з традиційними НПЗП. Однак, існують обмеження

порівняльної інформації цих 2-х препаратів, що продемонстровано в дослідженні хворих на ОА.

НПЗП необхідно призначати з особливим застереженням пацієнтам із наявністю хвороб шлунково-кишкового тракту та шлунково-кишковими кровотечами в анамнезі. Ризик виникнення ускладнень із боку ШКТ у таких пацієнтів збільшується в 10 разів. Інші фактори, які підвищують ризик кровотеч у пацієнтів, що приймають НПЗП є одночасне застосування пероральних кортикостероїдів або антикоагулянтів. Куріння, вживання алкоголю, похилий вік та поганий загальний стан здоров'я потребують особливої обережності в лікуванні цієї категорії населення.

Щоб звести до мінімуму потенційний ризик розвитку ускладнень, призначати НПЗП необхідно в мінімально ефективній дозі протягом найкоротшого терміну. Лікарі повинні ретельно проводити моніторинг лікування таких пацієнтів. Для хворих із високим ризиком ускладнень, необхідно розглянути альтернативну терапію не пов'язану з прийомом НПЗП.

Повний перелік літератури знаходиться в редакції

Перший та єдиний в Україні селективний інгібітор ЦОГ 2 з представників некіслотних похідних

НАБУМЕТОН

СІНМЕТОН

- Набуметон володіє високим рівнем переносимості*
- Щадний вплив на слизову оболонку шлунку**
- Володіє низьким кардіоваскулярним ризиком***

Покази:

Остеохондроз
Гострий остеоартрит
Хронічний остеоартрит
Ревматоїдний артрит
Ревматизм м'яких тканин
Анкілозуючий спондилоартрит



*Випереджаючи
можливості!*



Сінметон таблетки 500 мг № 10
 Сінметон таблетки 750 мг № 10

SİNMEDIC
 БЕЗМЕЖНА ТУРБОТА ПРО ЗДОРОВ'Я

* J Allergy Clin Immunol. 2007 Apr;119(4):960-4. Epub 2007 Feb 9. ** J Pharm Biomed Anal. 2013 Jun; 80:164-72. doi:10.1016/j.jpba.2013.03.006. Epub 2013 Mar 19. *** J Clin Rheumatol. Weaver AL Messner RP Storms 2006 Feb;12 (1): 17-25. Treatment of patients with osteoarthritis with rofecoxib compared with nabumetone.

Інформація про препарат Сінметон. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. СІНМЕТОН (SYNMETON) Склад: набуметона 500 мг або 750 мг. Свідчення: гострий остеоартрит, хронічний остеоартрит, ревматоїдний артрит, ревматизм м'яких тканин, анкілозуючий спондилоартрит. Протипоказання: Підвищена чутливість до набуметону, наявність астми, висипу та інших алергічних реакцій, виразкова хвороба шлунка та / або 12П кишки в стадії загострення, тяжкі порушення печінки / нирок; геморагічний діатез. Період вагітності і годування груддю. Дитячий вік. Спосіб застосування та дози: Разова доза для дорослих становить 500 мг - 750 мг або 1 г на ніч. Рекомендована початкова доза становить 500 - 750 мг 1 раз на добу під час або після їжі. Максимальна добова доза - 2 г. Побічні реакції: Сонливість, альбумінурія, азотемія, стоматит, головний біль, лейкопенія, запаморочення, гранулоцитопенія, свербіж, анемія. Повний перелік побічних дій в інструкції по застосуванню. Категорія відпуску: За рецептом. З повною інформацією Ви можете ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату. Р.Л. № UA10667/01/01, № UA10667/01/02. Виробник: Сінмедик Лабораторі, Індія. ТОВ «Сінмедик ЛТД» г. Київ, вул. Скорського 8. Тел. +380 (044) 456 99 33.