

Рациональный выбор нестероидных противовоспалительных препаратов в длительной терапии остеоартрита

Остеоартрит (ОА) — хроническое дегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим нарушением целостности хрящевой и костной ткани в околосуставном пространстве. Сопровождается значительной воспалительной реакцией и дисрегуляцией цитокинового каскада, которым часто сопутствует болевой синдром разной степени интенсивности. Распространенность ОА в мировой популяции составляет приблизительно 10%. В Украине этот показатель значительно ниже, что, вероятно всего, связано с недостаточной диагностикой и склонностью украинских пациентов к самолечению. С возрастом частота встречаемости ОА увеличивается с 14% в 45-50 лет до 95% после 65 лет и приводит к инвалидизации больных.

Несмотря на то что ОА — это дегенеративное заболевание, оно сопровождается выраженной воспалительной реакцией с развитием синовита и болевого синдрома. Провоспалительные цитокины, в свою очередь, способствуют патологическим изменениям хряща и дегенерации межклеточного матрикса с прогрессированием заболевания. Поэтому длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА патогенетически обосновано с учетом их антипиретического, противовоспалительного и анальгезирующего эффектов.

НПВП имеют наибольшую доказательную базу (93 из 100% возможных) в лечении ОА согласно рекомендациям Международного научного общества по изучению ОА (OARSI — The Osteoarthritis Research Society International) (2008). Это наиболее широко назначаемая группа препаратов — 80% врачей всех специальностей используют в своей практике НПВП, а 30 млн больных в мире принимают их ежедневно. Вместе с тем НПВП обуславливают широкий спектр осложнений, которые в Украине составляют >40% от всех побочных эффектов фармакотерапии. Среди осложнений — не только гастропатии, но и сердечно-сосудистые катастрофы, нефропатии, прогрессирующие дистрофические изменения хрящевой ткани и другие. Выбор препарата группы НПВП для лечения ОА осложняется тем, что основная часть больных — это люди старшего и пожилого возраста с коморбидной патологией, а это не только увеличивает риски побочных эффектов, но и требует индивидуального подбора препарата с учетом профиля его безопасности и совместимости с другими лекарственными средствами, которые получает пациент. Причем безопасность терапии НПВП выходит на первый план ввиду необходимости их длительного приема — пациенты не могут отказаться от противовоспалительного лечения из-за выраженности болевого синдрома и ограничения функциональной активности на фоне ОА.

Основные эффекты НПВП обусловлены подавлением циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), ответственных за синтез простагландинов, простаглицлина и тромбоксана из арахидоновой кислоты (АК). Сегодня существует более 70 различных по структуре препаратов НПВП с выраженными клиническими и побочными эффектами. Открытие индометацина в 1960 г. положило начало более глубокому изучению этой группы препаратов и синтезу большого количества новых соединений, в том числе и селективно подавляющих ЦОГ-2, что должно было нивелировать выраженность и частоту нежелательных явлений. Однако исследования последних лет продемонстрировали, что НПВП ингибируют синтез простагландинов не только в периферических тканях, но и в центральной нервной системе (ЦНС). Это обеспечивает разностороннее влияние препаратов этой группы, но в полной мере не объясняет широкий спектр действия, и в некоторых ситуациях приоритетным является применение неселективных НПВП.

Помимо НПВП в терапии ОА используются также парацетамол и опиоидные анальгетики. Для ОА характерен ноцицептивный механизм боли, при умеренном проявлении которой целесообразно начинать лечение с наиболее дешевого и доступного парацетамола, влияющего преимущественно на ЦОГ-3, представленную в ЦНС. Именно с центральным действием связан его антипиретический и обезболивающий эффект. Парацетамол также является слабым ингибитором ЦОГ-2, но его противовоспалительная активность недостаточно выражена, поэтому у пациентов с ОА этот препарат чаще всего либо бесполезен, либо неэффективен.

Механизм действия НПВП

В метаболизме АК принимают участие две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Обе они активируют синтез простагландинов, но имеют некоторые отличительные особенности.

ЦОГ-1 — конституциональный фермент, представлен во всех органах и тканях в норме, регулирует синтез физиологических простагландинов.

ЦОГ-2 — практически не определяется в норме, но уровень ее возрастает в сотни раз при активном

воспалительном процессе. В то же время в некоторых органах и тканях она, наряду с ЦОГ-1, принимает участие в регуляции физиологических процессов.

До недавнего времени считалось, что развитие воспалительного и болевого синдромов связано исключительно с ЦОГ-2, а ЦОГ-1 отвечает за физиологические функции. Поэтому использование селективных ЦОГ-2 НПВП казалось более разумным. Однако выяснилось, что обе изоформы перекрестно принимают участие как в физиологических, так и в воспалительных процессах, так что прием неселективных НПВП в ряде случаев представляется более правильным и оправданным. Так, например, ЦОГ-2 непосредственно участвует в восстановлении слизистой оболочки желудка, а ЦОГ-1 может активировать синтез провоспалительных цитокинов. Вместе с тем, на фоне подавления обеих изоформ ЦОГ, увеличивается метаболизм АК через липооксигеназный путь, с продукцией противовоспалительных липоксинов и гастротоксических лейкотриенов. Поэтому они, наряду с простагландинами, также играют важную роль в развитии воспаления. С этой точки зрения прием некоторых неселективных НПВП, в частности диклофенака, следует рассматривать как более предпочтительный. Он подавляет не только активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, но и липооксигеназный путь метаболизма АК, а соответственно, снижает продукцию лейкотриенов.

Эффективность и безопасность диклофенака в терапии ОА с позиции доказательной медицины

Что касается эффективности и безопасности диклофенака, интерес представляют опубликованные в июле 2017 года результаты метаанализа, осуществленного R. Bruno da Costa и соавт.

Целью ученых была оценка сравнительной эффективности различных НПВП и их доз в терапии боли при ОА коленных и тазобедренных суставов (с учетом того, что это основа лечения данного заболевания). Для этого были отобраны рандомизированные исследования, опубликованные в Кокрановской библиотеке из базы данных CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) в период с января 1980-го по февраль 2015 года. Во всех исследованиях с количеством участников не менее 100 оценивали сравнительную эффективность у них НПВП, парацетамола и плацебо. Конечными точками стали интенсивность боли и функциональная активность. Оценка проводилась в семи временных точках. Для исключения случайных лечебных эффектов были использованы мультивариантные байесовские модели. Препараты с использованием разной суточной дозы рассматривались отдельно. Для оценки потенциальной зависимости эффекта от дозы препарата применялась модель логлинейности и пропорциональности рисков.

Было изучено 8973 публикации, из которых в финальный анализ включены 76 рандомизированных исследований с общим количеством пациентов 58451.

Проведена оценка 23 пересечений для 7 различных НПВП, парацетамола в стандартной суточной дозе и плацебо. По результатам анализа 6 схем терапии продемонстрировали достоверно большую эффективность в снижении интенсивности боли по сравнению с плацебо:

- диклофенак — 150 мг/сут;
- эторикоксиб в трех дозах — 30 мг, 60 мг и 90 мг в сутки;
- рофекоксиб в двух дозах — 25 мг и 50 мг в сутки.

Среди максимально разрешенных доз наибольшую эффективность показали диклофенак 150 мг/сут и эторикоксиб 60 мг/сут, причем со 100% вероятностью достижения по меньшей мере минимального клинического эффекта.

Монотерапия парацетамолом вне зависимости от используемой дозы неэффективна у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов. Наиболее результативная и доступная стратегия терапии, с точки зрения снижения интенсивности боли и улучшения функциональной активности, — это диклофенак в дозе 150 мг/сут. Тем не менее для использования результатов проведенного метаанализа в своей клинической практике необходимо учитывать профиль безопасности у каждого пациента

в зависимости от наличия коморбидной патологии и сопутствующей терапии.

Диклофенак в терапии ОА

Диклофенак оказывает наиболее выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие среди всех НПВП, включая селективные. Он превосходит остальные препараты по своему анальгетическому эффекту и занимает 3-е место, после индометацина и флурбипрофена, в качестве противовоспалительного средства. Нередко диклофенак назначают в послеоперационном периоде из-за его хорошего обезболивания, которое в ряде случаев выше, чем у опиоидных анальгетиков. При этом частота побочных эффектов у диклофенака в 2 раза ниже — соответственно, выше его безопасность. Поэтому он был и остается золотым стандартом в лечении ревматических заболеваний. Хорошо изученный и давно введенный в клиническую практику, именно он служит основой для сравнения в клинических испытаниях при разработке новых НПВП, в т. ч. и селективных.

Диклофенак в равной степени подавляет выработку ЦОГ-1 и ЦОГ-2, поэтому является более безопасным с точки зрения ulcerогенеза и влияния на сердечно-сосудистые события, занимая промежуточное место среди других НПВП по степени риска. Так, например, селективные НПВП (коксибы) повышают риск сердечно-сосудистых событий значительно больше, чем неселективный диклофенак, однако частота развития язвенной болезни достоверно не отличается между селективными и некоторыми неселективными препаратами (диклофенак, ибупрофен). Вероятнее всего, это связано с низким антиагрегантным эффектом коксибов, что диктует необходимость их приема с малыми дозами ацетилсалициловой кислоты, а это повышает риск развития нежелательных явлений. Кроме этого, токсичность препаратов также связана с их длительным периодом полувыведения, поэтому НПВП короткого действия более предпочтительны.

В клинической практике используются соли диклофенака (натриевая и калиевая), повышающие биодоступность действующего вещества. Ретардная форма диклофенака натрия (Диклоберл®, компания «Берлин Хем», Германия) хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и активно связывается с белками плазмы (на 99%), быстро достигая очага воспаления и оказывая анальгезирующий эффект уже через 20-30 мин при пероральном приеме. Интересно то, что механизм подавления боли на фоне приема Диклоберла опосредован не только ингибированием ЦОГ. Он сдерживает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, изменяет соотношение интерлейкинов (ИЛ-8 и ИЛ-10), что способствует снижению интенсивности воспаления и боли. Также диклофенак натрия может уменьшать восприятие боли за счет повышения продукции триптофана в ЦНС и активации калиевых каналов в периферических тканях.

Противовоспалительное действие развивается несколько позже по сравнению с анальгетическим вследствие роста концентрации препарата в синовиальной жидкости. Но отличительной особенностью диклофенака натрия является его способность селективно накапливаться в очаге воспаления и кумулироваться. При этом период полувыведения из плазмы составляет 2 ч, а высокая концентрация в синовиальной жидкости сохраняется еще 12 ч. Короткий период полувыведения снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и нефропатий, поскольку их частота ассоциирована именно с высоким уровнем НПВП в плазме крови. С этой точки зрения Диклоберл® представляет особый интерес, так как обеспечивает постепенное поступление активного вещества без достижения его пиковой концентрации в плазме крови по сравнению с непrolонгированными формами, что также повышает профиль безопасности этого препарата.

Еще одно преимущество Диклоберла — это отсутствие негативного влияния на метаболизм хрящевой ткани. Более того, в терапевтических дозах он стимулирует деление хондроцитов и препятствует прогрессированию ОА.

Несмотря на длительный опыт применения НПВП, существует ряд вопросов, требующих проведения дополнительных исследований. Сегодня использование селективных НПВП с целью снижения рисков побочных эффектов не кажется столь очевидным. Диклофенак был и остается золотым стандартом в лечении пациентов с ревматическими заболеваниями благодаря своей эффективности и хорошей переносимости, в том числе у пожилых пациентов.

Подготовила Ирина Чумак

Диклоберл®

diclofenac sodium

ВАШ
ВИБІР®

93,9%*

„Золотий” стандарт
протизапальної терапії!¹



- Збалансований інгібітор ЦОГ²**
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща⁵**
- Можливість індивідуального підбору дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁶
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастро-інтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

* інгібування простагландину E₂⁸

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад:
Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, включаючи спонділоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗП). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® пігулки, супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад коліки) добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад супозиторіями) до максимальної сумарної дозової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахи, сновидіння, безсоння.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

¹ Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1): 163-78.

² Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

³ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct;37(10): 1142.

⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Velicourt P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm. res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

⁵ Blot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413 — 1421.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**