

От чего зависит профиль безопасности противовоспалительной терапии: взгляд эксперта

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одна из наиболее часто назначаемых групп лекарств. Тем не менее вопросы безопасности данных средств и сопряженных с их приемом рисков не сходят со страниц ведущих профильных изданий мира.



Корреспондент нашего издания побеседовал на эту тему с **профессором кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктором медицинских наук Натальей Владимировной Бездетко**. По мнению профессора, иногда врачи даже не представляют, какое опасное оружие находится у них в руках, поскольку побочные эффекты лекарственных препаратов занимают 4–6-е место среди всех причин смерти (Lazagou J. et al., 1998).

От каких факторов зависит профиль безопасности НПВП?

— Глобальными факторами, определяющими профиль безопасности НПВП, являются селективность ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ), а именно отдельных ее изоформ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2; фармакокинетические свойства; индивидуальная химическая структура действующего вещества. Механизм действия всех НПВП универсален: блокируя ЦОГ, эти лекарства противодействуют запуску каскада образования из арахидоновой кислоты тромбоксанов, лейкотриенов, простагландинов и других биоактивных веществ.

Почему врачу общего профиля и узкому специалисту важно знать особенности фармакокинетики НПВП? Каким образом последняя влияет на эффективность и безопасность лечения?

— Фармакокинетика — это путь лекарства после попадания в организм человека. Основные фармакокинетические процессы включают всасывание из места введения, достижение оптимальной концентрации в крови, взаимодействие с органами-мишенями, биотрансформацию (образование активных и неактивных метаболитов), выведение. Один из наиболее важных для практикующего врача фармакокинетических параметров — это скорость всасывания и достижения в общем кровотоке концентрации, необходимой для терапевтического действия. Согласно инструкциям по медицинскому применению, для целекоксиба этот показатель составляет приблизительно 3 ч, для нимесулида — 2–3 ч, для мелоксикама — 5–6 ч, для диклофенака — 2 ч, для лорноксикама (Ксефокам, «Такеда ГмбХ», Австрия) — 1–2 ч. Благодаря использованию пероральных форм с модифицированным высвобождением удается сократить этот период до 30 мин, например у Ксефокама Рапид (очень близко к таким показателям при внутримышечном введении). Высокая скорость всасывания позволяет быстрее обеспечивать обезболивающий эффект.

Еще один ключевой показатель — биодоступность, т. е. часть дозы препарата, достигающая общего кровотока. Биодоступность диклофенака — всего лишь приблизительно 50%, ибупрофена — 80–100%, мелоксикама — 90%, лорноксикама (Ксефокама) — 90–100%.

Для практической медицины также имеет значение, каким путем осуществляется метаболизм (биотрансформация) лекарственного препарата в печени и какие образуются при этом метаболиты. Глобальной стратегией реакций биотрансформации лекарств в печени является повышение гидрофильных свойств исходной молекулы, ее способности растворяться в воде для скорейшего выведения почками. Вопреки расхожему мнению, образующиеся в результате реакций биотрансформации метаболиты далеко не всегда являются абсолютно безвредными веществами. Так, например, НПВП амидопирин, который в свое время был очень популярен среди врачей, не используется в клинической практике, так как в процессе метаболизма образовывал канцерогенный нитрозоамин. В результате метаболизма диклофенака образуется несколько биологически активных фенольных соединений.

При выборе НПВП следует также учитывать период полувыведения. Ранее считалось, что необходимо отдавать предпочтение препаратам с длительным периодом

полувыведения, поскольку они требуют менее частого приема и дольше находятся в организме. Теперь взгляды несколько изменились. Чем дольше препарат пребывает в системном кровотоке, тем больше у него времени не только для основного (обезболивающего и/или противовоспалительного) действия, но и для проявления нежелательных побочных эффектов. В то же время в процессе развития воспалительной реакции происходит сдвиг pH среды в кислую сторону, в результате чего НПВП (производные слабых кислот) накапливаются именно в очаге воспаления и задерживаются там дольше, чем в общем кровотоке. Препараты с более коротким периодом полувыведения быстрее выводятся из организма, перестанут оказывать возможные нежелательные эффекты, но непосредственно в очаге воспаления свое действие будут продолжать. Период полувыведения лорноксикама (Ксефокама) короче (3–4 ч), чем у целекоксиба (10–11 ч) и мелоксикама (20–22 ч).

Общеизвестно, что НПВП могут приводить к развитию тяжелых побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Насколько отличается риск подобных осложнений у разных НПВП и с чем он связан?

— Симптомы со стороны ЖКТ наблюдаются примерно у 40% лиц, применяющих НПВП. Наиболее частыми жалобами являются изжога и другие следствия гастроэзофагального рефлюкса, а также диспептические явления (дискомфорт в эпигастрии, тошнота после употребления пищи, раннее ощущение насыщения) (Larkai N. et al., 1987). Тем не менее у >50% пациентов с серьезными язвенными осложнениями терапии НПВП отсутствуют какие-либо симптомы (Larkai N. et al., 1987; Armstrong C.P., Blower A.L., 1987).

Риск поражения ЖКТ значительно отличается для разных НПВП. Главной причиной таких отличий является соотношение ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 у каждой молекулы НПВП. Определенное значение имеет также период полувыведения, который у лорноксикама достаточно короткий, что позволяет восстанавливаться концентрации «защитных» простагландинов в слизистой ЖКТ. В исследовании S.J. Warrington и соавт. (1990) было показано, что потери крови с калом на фоне применения лорноксикама у здоровых мужчин были меньшими, чем в условиях употребления индометацина. По данным метаанализа 50 рандомизированных клинических исследований, лорноксикам (Ксефокам) показал более низкий риск развития побочных эффектов при сопоставлении со всеми активными препаратами сравнения (Parada S. et al., 2016). Таким образом, лорноксикам сочетает высокую мощность подкласса оксикамов и улучшенный профиль гастроинтестинальной безопасности (Radhofer-Welte S., Rabasseda X., 2000).

Если у пациента наблюдаются сопутствующие заболевания ЖКТ, какой тактики должен придерживаться врач при назначении НПВП? Существует ли необходимость в медикаментозной профилактике обострений?

— Для каждого пациента следует индивидуально подбирать НПВП в зависимости от существующих рисков. Например, для больного с сердечной недостаточностью не рекомендованы высокоселективные ЦОГ-2 коксибы. Пациентам с пептической язвой в анамнезе противопоказаны НПВП с выраженным влиянием на ЦОГ-1. Для профилактики НПВП-индуцированных поражений ЖКТ применяются ингибиторы протонной помпы.

Насколько высок риск развития гепатотоксичности и побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании различных НПВП?

— Поражения печени, ассоциированные с НПВП, могут варьировать от асимптоматического повышения сывороточных аминотрансфераз и гепатита с наличием желтухи до фульминантной печеночной недостаточности и даже смерти (Sarges P. et al., 2016). НПВП-гепатопатия чаще развивается на фоне длительного приема НПВП в высоких дозах, у больных с сопутствующими заболеваниями гепатобилиарной

системы. По результатам ряда исследований, основанных на популяционном анализе и оценке спонтанных сообщений о клинических наблюдениях, подобные патологические состояния возникают преимущественно на фоне приема диклофенака и рофекоксиба (Rostom A. et al., 2005).

Именно из-за гепатотоксичности нимесулид никогда не был представлен на фармацевтическом рынке некоторых стран и подлежал запрету в других (Bessone F., 2010). Одной из частых причин тяжелого поражения печени, требующего в некоторых случаях пересадки этого органа, может также являться нерациональное применение парацетамола (Gulmez S.E. et al., 2013). Следует отметить, что в отечественных инструкциях по применению парацетамола указано, что допустимая доза составляет 1 г 4 р/сут, в то время как европейские рекомендации с 2016 г. советуют не превышать дневную дозу 1 г, а американские — 650 мг на протяжении не более 3 дней.

Масштабный метаанализ S. Parata и соавт. (2016), включавший 50 клинических исследований с участием более 11 тыс. пациентов, показал, что побочные реакции лорноксикама со стороны печени были крайне редки и составляли 0,1% случаев применения препарата.

Побочные реакции от приема НПВП развиваются сразу или есть отсроченные побочные явления?

— Вероятность развития большинства побочных реакций при приеме НПВП зависит от состояния пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний в настоящее время и в анамнезе, имеющихся факторов риска, дозы и длительности применения НПВП. Например, желудочно-кишечное кровотечение на фоне приема напроксена у пациента с пептической язвой в анамнезе может развиться уже после нескольких доз. Однако следует помнить, что риск развития побочных эффектов сохраняется повышенным еще некоторое время после прекращения использования лекарственного средства.

В своем недавнем выступлении на I Украинском стоматологическом конгрессе «Интегрирована медицина та стоматологія» Вы отметили, что существуют новые данные о вероятной связи эпизодического приема НПВП и временного бесплодия. Расскажите, пожалуйста, на каком этапе находятся исследования по данному вопросу и стоит ли практикующим врачам принимать во внимание эту вероятную взаимосвязь при назначении НПВП.

— Да, сообщения о связи НПВП с бесплодием, в частности женским, существуют. Важная причина женского бесплодия — овуляторная дисфункция. Показано, что НПВП угнетают овуляцию у всех исследованных млекопитающих. По мнению ученых, причина этого заключается в том, что ЦОГ-2 выступает ферментом, лимитирующим скорость синтеза простагландинов. Угнетение ЦОГ-2 влияет на овуляцию, оплодотворение и имплантацию яйцеклетки, поэтому терапия НПВП может быть важной причиной бесплодия, на которую часто не обращают внимания. Морфологические исследования на крысах показали, что употребление индометацина в преовуляторном периоде ведет к аномалиям овуляции вследствие нарушения пространственной ориентации разрыва фолликула яичника (Gaytan M. et al., 2006). В исследовании N.C. McCann и соавт. (2013) назначение пероральных препаратов мелоксикама макакам сопровождалось значительным снижением частоты беременностей после однократного полового контакта: 6,5 против 33,3%.

Какими преимуществами обладает лорноксикам по сравнению с другими НПВП? Как эти преимущества связаны с фармакокинетикой и особенностями действия на ЦОГ?

— Лорноксикам (Ксефокам) характеризуется равносильным ингибированием обеих изоформ ЦОГ. Сбалансированное влияние на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 сопровождается более низким риском кардиоваскулярных побочных эффектов по сравнению с селективными ингибиторами ЦОГ-2, а также меньшим риском побочных эффектов со стороны ЖКТ по сравнению с другими НПВП (Parada S. et al., 2016).

Продолжение на стр. 18.

От чего зависит профиль безопасности противовоспалительной терапии: взгляд эксперта

Продолжение. Начало на стр. 17.

В последнем случае, вероятно, имеет значение короткий период полувыведения лорноксикама.

? Вы говорили, что лорноксикам может стимулировать выработку эндорфинов. Как это помогает пациенту избавиться от боли?

— Действительно, лорноксикам (Ксефокам) стимулирует продукцию эндогенного динарфина и β-эндорфина (Kullich W., Klein G. Akt. Rheumatol. 1992; 17: 128-132). Эти вещества активируют собственную антиноцицептивную систему организма, запуская таким образом эндогенные механизмы противодействия боли.

? В каких группах пациентов применение Ксефокама может быть предпочтительным, учитывая его фармакокинетику, механизм действия и профиль безопасности?

— Ксефокам эффективен при послеоперационном обезболивании. В терапевтических дозировках этот препарат не уступает морфину в дозе 20 мг, обладая при этом более благоприятным профилем безопасности (Norholt S.E. et al., 1996). Лорноксикам (Ксефокам) также широко изучен в стоматологии. Показано, что лорноксикам в дозе 8 мг оказывает анальгетическое воздействие, сопоставимое с ибупрофеном в дозе 400 мг (Lustenberger F., 2011). В исследовании I.M. Moisa и соавт. (2017) назначение лорноксикама до хирургического удаления зуба мудрости позволяло отсрочить послеоперационное применение анальгетиков на 1 ч, а также уменьшить дозу принимаемого для анальгезии парацетамола в 2 раза.

? Расскажите, пожалуйста, о дополнительных (независимых от ЦОГ) свойствах Ксефокама.

— Кроме уже упоминавшейся стимуляции выработки эндорфинов, лорноксикам (Ксефокам)

подавляет образование интерлейкина-6 (мощного провоспалительного агента) и угнетает синтез оксида азота, усиливающего воспаление (Berg J. et al., 1999). Изученные теми же авторами пироксикам, диклофенак, ибупрофен, кеторолак и напроксен оказывали значительно менее выраженное воздействие на образование NO (Berg J. et al., 1999). Таким образом, Ксефокам имеет анальгетическое и противовоспалительное действие, влияя одновременно на несколько важных патогенетических механизмов.

? Прием НПВП уменьшает плотность хрящевой ткани. Что известно по этому поводу о Ксефокаме?

— Действительно, некоторые НПВП негативно влияют на состояние суставного хряща. Например, показано, что кеторолак in vitro обладает выраженным хондротоксичным действием (Abrams G.D. et al., 2017). Касательно лорноксикама (Ксефокам) данные о неблагоприятном воздействии отсутствуют.

? Когда мы говорим, что Ксефокам оригинальный, что это дает пациенту?

— Оригинальные препараты — это именно те лекарства, которые были всесторонне изучены в доклинических и клинических исследованиях и зарегистрированы на основании полного досье.

? В каких недавних исследованиях изучались безопасность и эффективность лорноксикама по сравнению с плацебо и другими НПВП?

— Лорноксикам (Ксефокам) обладает обширной доказательной базой и продолжает изучаться. В проведенных за последние 5 лет исследованиях были получены следующие результаты: лорноксикам обеспечивает выраженный анальгетический эффект при почечной колике (Soylu A. et al., 2019), первичной дисменорее (Patel J.C. et al., 2015), ревматоидном артрите

(Mohd A.H. et al., 2014), после торакотомии (Jin J. et al., 2019), после тонзиллотомии (Abdel-Ghaffar H.S. et al., 2015), при различных эндодонтических вмешательствах (Isik B. et al., 2014).

Исследование G. Isola и соавт. (2019) показало, что лорноксикам более эффективно уменьшает послеоперационную боль после стоматологических хирургических вмешательств, чем флурбипрофен и плацебо. S. Mustafa-Mikhail и соавт. (2017) обнаружили, что лорноксикам является более действенным, чем парацетамол, в купировании боли после кюретажа при проведении хирургического аборта. Аналогичные закономерности выявили S. Bilir и соавт. (2016), но уже при оперативных вмешательствах на поясничном отделе позвоночника. Назначение лорноксикама после ортопедических операций позволяет уменьшить дозу употребляемых опиоидов (Sivrikoz N. et al., 2014). Многие авторы отмечают аналогичную или даже более высокую эффективность, но лучшие безопасность и переносимость лорноксикама по сравнению с трамадолом (Yucel A. et al., 2016; Abdelhalim A.A. et al., 2014). Возможно также сочетание лорноксикама с трамадолом, что позволяет достичь более эффективного контроля боли на фоне меньшего количества побочных действий, чем при повышении дозы последнего (Kilickaya R. et al., 2015).

? Можно ли на основании вышеизложенных аргументов сформулировать определенные принципы безопасности, которых следует придерживаться практикующему врачу при выборе НПВП?

— Иллюзия безопасности НПВП приводит к их неконтролируемому применению. Важно помнить, что при назначении НПВП следует учитывать индивидуальные риски пациента, его анамнез, сопутствующие заболевания, а также тщательно анализировать фармакокинетические показатели медикаментов. Любой НПВП рекомендуется назначать в строгом соответствии с инструкцией, в минимальной эффективной дозе на протяжении минимального количества дней.

Подготовила **Лариса Стрильчук**

При содействии ООО «Такеда Украина».
UA/XEF/0319/0017



НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л. ШУПИКА
МГО «МІЖНАРОДНА АСОЦІАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я СУСПІЛЬСТВА»

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

**ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
НА ЗАСАДАХ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ**
(ДО ВСЕСВІТНЬОГО ДНЯ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ)

Шановні друзі!

Інститут сімейної медицини НМАПО імені П. Л. Шупика запрошує Вас взяти участь в якості партнера у проведенні науково-практичної конференції з міжнародною участю на тему: «Проблеми та перспективи первинної медичної допомоги на засадах сімейної медицини (до Всесвітнього дня сімейного лікаря)». Організатором даної конференції є Інститут сімейної медицини НМАПО імені П. Л. Шупика, співорганізатором – МГО Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства».

Наукова тематика конференції: сучасний розвиток сімейної медицини в Україні; новітні напрямки та технології в практиці сімейного лікаря; актуальні

питання первинної медичної допомоги в загальній системі охорони здоров'я щодо формування та збереження здоров'я населення; новітні підходи до освіти сімейних лікарів. В якості доповідачів конференції запрошуються провідні вчені з країн Європи, Молдови, Киргизії, Казахстану.

Учасники конференції - практикуючі лікарі первинної медичної допомоги (лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі-педіатри, лікарі терапевти), лікарі інших спеціальностей та фахівці з питань організації і забезпечення лікувально-профілактичної допомоги в загальній практиці – сімейній медицині, головні спеціалісти та завідувачі профільних кафедр та викладачі.

З повагою, директор Інституту сімейної медицини НМАПО імені П. Л. Шупика, професор Шекера О.Г.

**16-17
травня
2019**

Місце проведення:
м. Київ, вул. Госпітальна, 12, «Конгрес Холл»

АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю

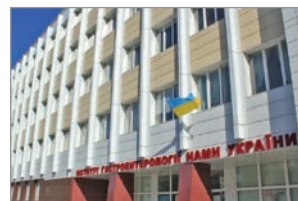
VII Наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології

13-14 червня, м. Дніпро

Місце проведення: діловий центр «Менора»
(вул. Шолом-Алейхема, 4/26).

Наукова програма

- Епідеміологія захворювань органів травлення
- Етіологія та патогенез, профілактика, діагностика та лікування захворювань органів травлення
- Новітні технології хірургічного лікування патології органів травлення
- Дитяча гастроентерологія
- Нутриціологія та лікувальне харчування



Науковий керівник — директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор Ю.М. Степанов.

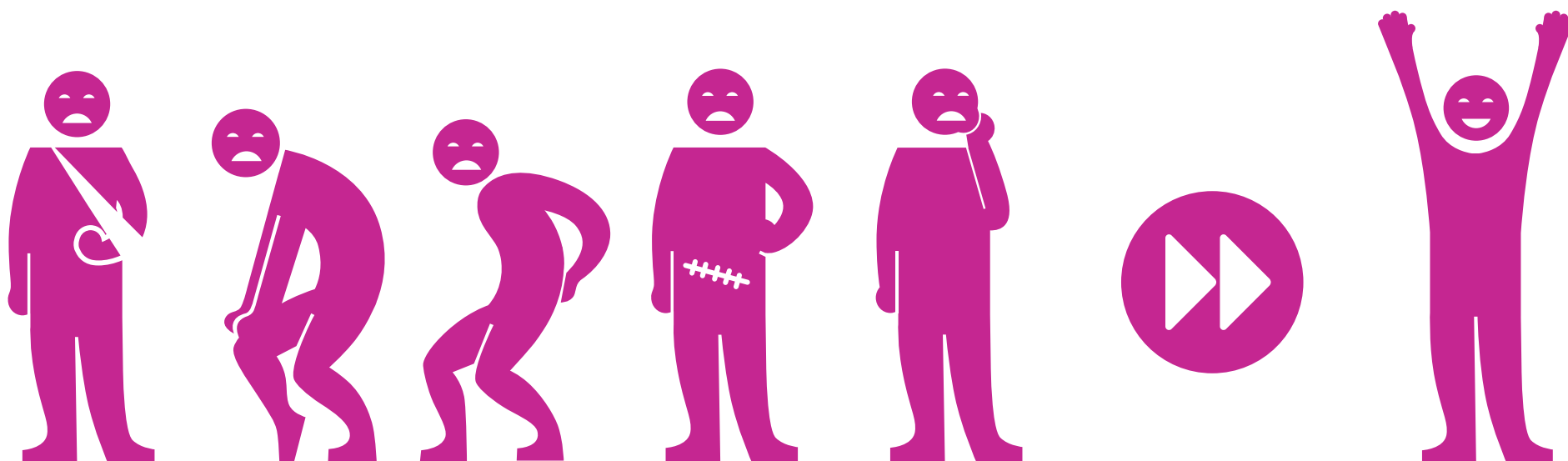
У рамках сесії відбудеться засідання експертної групи з лікування хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту «Наступність між консервативним та хірургічним лікуванням ХЗК» за участю провідних колопроктологів та гастроентерологів України.

Оргкомітет

В.І. Діденко, e-mail: vladdidenko23@gmail.com;
тел.: +380 (50) 056-78-42; +380 (96) 727-90-60
Н.Г. Гравіровська, e-mail: gastro.grav@gmail.com;
тел.: +380 (50) 134-92-54; +38 (098) 828-45-47

Ксефокам

лорноксикам



Оригинальный¹ НПВП европейского качества
для купирования боли и снятия воспаления²



Быстрое управление болью³⁻⁵

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. Действующее вещество. Lornoxicam. **Лекарственная форма.** Ксефокам, порошок для раствора для инъекций по 8 мг; Ксефокам, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 4 мг; Ксефокам, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 8 мг; Ксефокам® Репид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 8 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Оксикамы. Код АТХ M01A C05. **Показания.** Ксефокам, порошок для раствора для инъекций по 8 мг: кратковременное лечение острой боли легкой и умеренной степени; Ксефокам, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 4 мг или по 8 мг: кратковременное лечение острой боли легкой и умеренной степени, симптоматическое облегчение боли и воспаления при остеоартрите, симптоматическое облегчение боли и воспаления при ревматоидном артрите; Ксефокам® Репид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 8 мг: кратковременное лечение острой боли легкой и умеренной степени. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к лорноксикаму или к компонентам препарата, тромбоцитопения, гиперчувствительность к другим НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту, тяжелая форма сердечной недостаточности, желудочно-кишечные кровотечения, церебрально-сосудистые или другие кровотечения, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация язвы в анамнезе, связанные с предшествующей терапией НПВП, активная рецидивирующая язва желудка/кровотечение или рецидивирующая язва желудка/кровотечение в анамнезе, тяжелая форма печеночной и почечной недостаточности, III триместр беременности. **Фармакологические свойства.** Лорноксикам является нестероидным противовоспалительным средством с анальгезитивными свойствами и принадлежит к классу оксикамов. Механизм действия лорноксикама основывается, главным образом, на ингибировании синтеза простагландинов (ингибирование циклооксигеназы), что приводит к десенсибилизации периферических болевых рецепторов и ингибированию воспаления. **Побочные реакции.** Тошнота, диспепсия, расстройство пищеварения, боль в животе, рвота, диарея, легкая кратковременная головная боль, головокружение. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Ксефокам, порошок для раствора для инъекций по 8 мг: Такеда Австрия ГмбХ, Австрия. Ксефокам, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 4 мг или по 8 мг, Ксефокам® Репид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 8 мг: Такеда ГмбХ, место производства Ораниенбург, Германия. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/2593/03/01, №UA/2593/02/01, №UA/10245/01/01, №UA/10245/01/02. Полная информация о лекарственном средстве содержится в инструкции для медицинского применения. Информация для медицинских и фармацевтических работников для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Такеда Украина» по тел. (044) 390-09-09.

1. Rx index® — Довідник еквівалентності лікарських засобів. Спеціалізоване медичне видання для фахівців / за ред. І.А. Зупанця, В.П. Черниха. 2-е вид. доп. та перероб. — Київ : Фармацевт Практик, 2017. — [848] с. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. 3. Norholt S.E. et al. Pain. 1996; 67: 335-43. 4. Arslan M. et al. Agri 2006;18(2):27-33. 5. Yakhno N. et al. Clin Drug Invest. 2006; 26: 266-77.

НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат.

UA/XEF/0618/0024

ООО «Такеда Украина»: 03110, г. Киев, ул. Соломенская, дом 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

