Порівняння ефективності та профілю безпеки комплексу піроксикаму з β-циклодекстрином, піроксикаму й інших НПЗП щодо гастроінтестинальних порушень

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – група ліків, що забезпечують ефективний знеболювальний та протизапальний ефекти. Проте їхнє використання пов'язане з широким спектром побічних реакцій, найпоширеніші з яких – із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Ризик серцево-судинних (СС) подій також зростає, що ще більше ускладнює завдання лікарів при виборі протизапальної терапії. Профілактичні стратегії вкрай важливі, особливо у пацієнтів похилого віку, що входять до групи підвищеного ризику розвитку несприятливих ефектів. Однак гастропротекція часто є недостатньою, а прихильність хворих до лікування загалом низька. Тож оптимальним підходом вважається пошук ліків із мінімальною токсичністю щодо ШКТ або її відсутністю. C. Scarpignato було проаналізовано фармакологічну активність комплексу піроксикаму з β-циклодекстрином (РВС) порівняно з піроксикамом та іншими НПЗП. Представляємо до вашої уваги огляд отриманих результатів, опублікований у виданні Current Medicinal Chemistry (2013; 20 (19): 2415-2437).

Профілактичні стратегії включають призначення НПЗП у найнижчій ефективній дозі, комбіновану терапію з гастропротекторним препаратом, використання селективного інгібітора циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) тощо (Chan et al., 2008; Lanza et al., 2009). Проте відомо, що НПЗП чинять негативний вплив на більшість захисних механізмів слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК). Вони спричиняють фізико-хімічне порушення та системне пригнічення захисту слизового бар'єра шлунка шляхом інгібування активності ЦОГ слизової оболонки ШКТ. На додачу, за даними рандомізованих клінічних (РКД) та обсерваційних досліджень, виявлено підвищену вірогідність СС-ускладнень, асоційовану з селективними інгібіторами ЦОГ-2. Незважаючи на те, що вона може варіювати залежно від дози та індивідуального СС-ризику в пацієнта, деякі традиційні НПЗП також його підвищують (McGettigan, Henry, 2006; Kearney et al., 2006; Trelle et al., 2011). Крім того, НПЗП пов'язані з імовірністю розвитку реноваскулярної гіпертензії (Hunt et al., 2009). Тож важливим є пошук альтернативних препаратів із порівнянною протизапальною, знеболювальною активністю та прийнятним профілем безпеки щодо гастроінтестинальних (ГІ), СС-подій, із боку шкіри тощо.

Клінічні характеристики піроксикаму

Піроксикам – НПЗП, що впродовж тривалого часу добре зарекомендував себе як дієвий засіб для терапії захворювань опорно-рухового апарату по всьому світу. Згідно з результатами метааналізу 75 РКД за участю 33 286 пацієнтів, в яких порівнювали піроксикам з іншими широко застосовуваними НПЗП при лікуванні даних патологій, виявлено вищу ефективність піроксикаму (Richy et al., 2009). Загальна безпека та вплив на ШКТ, асоційовані з даним препаратом, є зіставними (а іноді й кращими) із традиційними НПЗП. За даними кокранівського огляду Edwards et al. (2000), ефективність піроксикаму аналогічна такій інших НПЗП та внутрішньом'язового (в/м) морфіну при використанні як разової пероральної дози для лікування помірного та сильного післяопераційного болю. На додаток, за даними обсерваційних досліджень, піроксикам не пов'язаний зі значним зростанням ризику виникнення гострого інфаркту міокарда чи інсульту (McGettigan, Henry, 2011; Helin-Salmivaara et al., 2006; Shau et al., 2012). До того ж профіль безпеки препарату щодо функції печінки є кращим за такий інших НПЗП та зіставним стосовно несприятливих реакцій із боку шкіри (Richy et al., 2009; Traversa et al., 2003). Проте, незважаючи на переважно хорошу переносимість піроксикаму, при його застосуванні досить поширені несприятливі ГІ-ефекти.

Показано, що етерифікація кислотами НПЗП пригнічує їхню гастротоксичність без згубного ефекту на протизапальну активність. Іншим способом зменшити негативний вплив НПЗП на ШКТ є утворення циклодекстринами комплексів включення (зокрема β-циклодекстрином). Це сприяє швидшому початку дії НПЗП після перорального приймання, поліпшенню переносимості та зниженню ризику ШКТ-ускладнень. Одним із таких лікарських засобів є РВС.

Особливості використання комплексу піроксикаму з β-циклодекстрином

Фізико-хімічні властивості РВС

РВС являє собою молекулярний комплекс НПЗП групи оксикамів піроксикаму та циклічного олігосахариду β-циклодекстрину у співвідношенні 1:2,5. РВС містить еквівалент 20 мг піроксикаму в 191,2 мг комплексної молекули (Woodcock et al., 1993). Доклінічні та клінічні дослідженння РВС демонструють, що піроксикам у вигляді комплексу з β-циклодекстрином має кращий вплив на верхні відділи ШКТ, ніж вільний піроксикам. При цьому він зберігає всі анальгетичні та протизапальні властивості вихідної сполуки. РВС швидко абсорбується із ШКТ у кров, що свідчить про скорочення часу контакту зі слизовою шлунка та швидший початок знеболювальної активності. Дослідження безпеки β-циклодекстрину, проведені на тваринах, показали, що він практично не токсичний і не демонструє виразного канцерогенного потенціалу (Toyoda et al., 1997; Irie, Uekama, 1997).

Фармакологічна активність РВС за даними доклінічних випробувань

У низці експериментальних досліджень порівнювали протизапальну активність РВС та вихідної сполуки на різних моделях індукованого запалення у гризунів. Отримані дані показали, що включення β-циклодекстрину не зменшувало, а навпаки, посилювало протизапальний ефект піроксикаму, принаймні у деяких експериментальних умовах (Bersani Amado et al., 1995). Також було встановлено, що переносимість РВС щодо ШКТ виявилася кращою порівняно з вільним піроксикамом. Протективні ефекти β-циклодекстрину на слизову оболонку шлунка були підтверджені у гризунів на експериментальній моделі виразки шлунка, спричиненої холодовим навантаженням (Alsarra et al., 2010).

Фармакологічна активність РВС за даними клінічних досліджень

У серії випробувань проводили оцінку переносимості РВС щодо впливу на верхні відділи ШКТ. У відкритому дослідженні здорових суб'єктів випадковим чином розподілили для лікування РВС, піроксикамом, індометацином та плацебо протягом 14 днів з оцінкою їхнього стану шляхом виконання ендоскопії верхніх відділів ШКТ (Santucci et al., 1992). Бал за шкалою Ланца для оцінки ураження слизової оболонки шлунка у групі РВС був значно нижчим, ніж при використанні піроксикаму або індометацину. Крім того, у подвійному сліпому випробуванні Patoia et al. (1989) аналізували слизову оболонку шлунка та ДПК до та після лікування РВС, піроксикамом чи плацебо у 21 здорового добровольця. У групі піроксикаму через виразні негативні симптоми з боку ШКТ та порушення моторики стравоходу або дефекти у шлунку й ДПК четверо із семи учасників достроково припинили дослідження, тоді як ті, хто отримував РВС або плацебо, завершили курс терапії. Тож результати зазначених робіт показують, що короткочасне лікування РВС менш шкідливе, ніж піроксикам та індометацин для слизової оболонки шлунка.

У межах дослідження на тлі використання радіонуклідного сканування для діагностики виразкової хвороби 53 осіб з остеоартрозом рандомізували для отримання терапії РВС або піроксикамом протягом 30 днів. Після проведення сцинтіграфії з сукральфатом, міченим 99mTc, серед 26 пацієнтів, які приймали РВС, у п'ятьох було виявлено позитивні результати, тоді як при застосуванні піроксикаму – в 10 із 27 (Nervetti et al., 1991). Як свідчать Scarpignato et al. (1995), порушення слизового бар'єра шлунка пов'язане зі збільшенням так званої різниці потенціалів ШКТ, яка все частіше використовується як показник цілісності слизової оболонки. Santucci et al. (1992) показали, що підвищення цього параметра після одноразового перорального приймання РВС (20 мг) було менш значущим, ніж на піроксикамі (20 мг) або індометацині (100 мг). Таким чином, подразнення шлунка при терапії пероральним РВС є мінімальним і відповідає результатам короткочасних ендоскопічних досліджень (Bjarnason et al., 2007).

Порівняльна ефективність РВС, піроксикаму й інших НПЗП при різних клінічних станах

Ревматичні захворювання та інші порушення опорно-рухового апарату

Профіль безпеки широко використовуваних класів лікарських засобів – простих і більш потужних анальгетиків (як-от парацетамол та опіоїди відповідно), НПЗП, ад'ювантних препаратів тощо, для терапії ревматичних хвороб й інших порушень опорно-рухового апарату слід ретельно контролювати щодо пов'язаних із ними побічних ефектів. У рекомендаціях Американського коледжу ревматології (ACR, 2000), Американського товариства з лікування болю (APS, 2002) та Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2002) зазначено, що парацетамол має бути анальгетиком першої лінії для ефективного лікування болю. Проте метааналіз Zhang et al. (2004) показав, що він менш ефективний щодо полегшення болю, ніж протизапальні препарати. На додачу, для парацетамолу характерні гірший профіль безпеки щодо впливу на ШКТ та СС-систему, а також гепатотоксичність (особливо у дозах >4 г/добу) (Graham et al., 2010).

За даними випробувань, РВС був так само ефективний, як порівняльні НПЗП піроксикам, теноксикам, диклофенак та набуметон щодо полегшення болю протягом 2-12 тижнів. У трьох дослідженнях РВС показав швидший початок ефекту і виразнішу анальгетичну дію, ніж інші НПЗП (Riccieri et al., 1990). Ambanelli et al. (1990) вивчали ефект РВС та піроксикаму в 203 пацієнтів за 12 тижнів. Обидва препарати знижували біль порівняно з вихідним показником, але суттєвих відмінностей щодо ефективності знеболення не виявлено. Tamburro et al. (1989) довели, що при застосуванні перорального РВС у 60 пацієнтів спостерігалися зіставні початок, ступінь і тривалість анальгетичної активності з в/м диклофенаком або кетопрофеном, але виразніша анальгетична активність, ніж у диклофенаку. Також РВС був ефективнішим за набуметон при лікуванні набряку суглобів через 2 та 4 тижні, а також щодо полегшення спонтанного болю, болючості при пасивних рухах та функціонального обмеження через чотири тижні. За результатами тривалішого дослідження, яке включало 107 пацієнтів, ефективність РВС була зіставна з такою диклофенаку після шести місяців терапії (La Montagna et al., 1998).

Довідка «ЗУ»

В Україні комплекс піроксикаму з β-циклодекстрином (РВС) представлений препаратом **Брексін** компанії Amaxa Pharma. Згідно з даними досліджень та метааналізів, Брексін має зіставну або вищу ефективність, ніж інші НПЗП при різних клінічних станах та хороший профіль безпеки щодо розвитку СС-ускладнень. Окрім того, завдяки інноваційній технології молекулярної інкапсуляції «хазяїн – гість», Брексін швидко абсорбується із ШКТ у кров, що свідчить про скорочення часу контакту зі слизовою шлунка та швидший початок знеболювальної активності. Таким чином, Брексін – це НПЗП для ефективного лікування запальних і дегенеративно-дистрофічних захворювань, в якому потужна протизапальна та виразна знеболювальна дія поєднані з покращеним профілем безпеки.

Первинна дисменорея

Оскільки простагландини та лейкотрієни відіграють важливу роль у розвитку симптомів дисменореї, НПЗП є найпоширенішими препаратами для фармакотерапії цього стану (Zahradnik et al., 2010). За даними кокранівського огляду Marjoribanks et al. (2010), що включав 73 РКД, НПЗП виявилися значно ефективнішими щодо полегшення болю, ніж парацетамол і плацебо. Завдяки швидшій анальгетичній активності та тривалішій дії, РВС може бути оптимальним методом лікування у зазначених клінічній умовах. У двох багатоцентрових перехресних випробуваннях пероральний РВС виявився ефективнішим, ніж плацебо та настільки ж ефективним, як напроксен натрію та ібупрофен для купірування болю в животі у 93 жінок із первинною дисменореєю. Настання анальгетичного ефекту було більш ніж удвічі швидшим при лікуванні РВС порівняно з піроксикамом. Тривалість знеболення на РВС також була значно більшою, ніж у групах ібупрофену чи плацебо (Dawood, 1999).

Післяопераційний біль

Погано контрольований і стійкий післяопераційний біль може підвищити ризик виникнення хронічного болю, спричинити затримання видужання, розвиток легеневої дисфункції та гіпоксії, обмеження рухливості з наступним збільшенням імовірності тромбоемболії. Пацієнтам, які перенесли незначну операцію, можна призначати пероральні анальгетики, такі як НПЗП, трамадол та/або оксикодон. У хворих після серйозніших хірургічних інтервенцій зазвичай слід застосовувати парентеральні опіоїди або місцеві анальгетики, іноді у комбінації. З метою мінімізації несприятливих наслідків (як-от седативний ефект, пригнічення дихання, нудота, блювання) потребу в парентеральних опіоїдах можна зменшити за допомогою одночасного приймання НПЗП (Elia et al., 2005).

У межах випробування РВС показав зіставну анальгетичну ефективність із в/м піроксикамом і теноксикамом щодо полегшення післяопераційного болю (Martens, 1994). РВС асоціювався із тривалішим знеболювальним ефектом, ніж в/м теноксикам. За даними Lauretti et al. (1997), комбінація РВС і трамадолу забезпечувала кращу знеболювальну дію, ніж лише трамадол чи плацебо у 48 пацієнтів, які отримували періопераційну мультимодальну аналгезію.

Інші больові стани

У перехресному дослідженні 30 пацієнтів із первинним головним болем отримували лікування РВС у формі саше, що привело до швидкого зниження ступеня болю протягом однієї години, а ефект за 3-годинний період, як правило, був більшим, ніж при використанні саше напроксену (Giacovazzo et al., 1990). В осіб із болем у попереку РВС по 20 мг/добу мав швидший та виразніший анальгетичний ефект і більшу тривалість купірування болю, ніж 200 мг етодолаку двічі на день. Наприкінці лікування (7-й день) симптоми болю зникли більш ніж у 70 та 40% хворих, які отримували РВС й етодолак відповідно. Серед осіб із тяжкими спортивними травмами РВС сприяв значущому полегшенню болю порівняно з напроксеном натрію (Ganzit et al., 1989).

Висновки

Варто зауважити, що вибір безпечного НПЗП із мінімізацією ризику розвитку СС-подій має бути пріоритетним. Також важливо зменшити негативний вплив НПЗП на верхній відділ ШКТ. Піроксикам є активним компонентом РВС, а отже, пов'язані з ними несприятливі ефекти є зіставними. Однак РВС швидше абсорбується із ШКТ, що забезпечує покращену короткочасну переносимість препарату. До того ж підтверджено хороший профіль безпеки РВС щодо впливу на ШКТ та розвитку СС-ускладнень. Таким чином, з огляду на доведені ефективність та безпеку, РВС слід розглядати як оптимальну альтернативу піроксикаму та, зокрема, корисний додатковий засіб до терапевтичних стратегій при різних клінічних станах.

Підготувала ***Олена Коробка***

БРЕКСІН®

AMAXA

Технологія **«Хазяїн-Гість»**
отримала Нобелівську премію[1]

Потужне знеболювання[2]

- **Потужна протизапальна дія[3]**
- **Покращений профіль безпеки[4,5]**
- **Зручність у застосуванні – 1 таблетка 1 раз на добу[6]**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Брексін. Склад: діюча речовина: piroxicam; 1 таблетка містить піроксикаму-бетадексу 191,2 мг, що еквівалентно 20 мг піроксикаму; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований; натрію крохмаль-гліколят (тип А); магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний водний; кросповідон. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична трупа. Нестероїдні протизапальні та протиревматичн засоби. Код АТХ М01А С01. Клінічні характеристики. Показання. Симптоматичне лкування: - остеоартриту; - ревматоїдного артриту; - хвороби Бехтєрєва (анкілозуючого спондилоартриту). Протипоказання. Підвищена чутливість до ацетилсаліцилової кислоти та до інших нестероїдних та протиревматичних засобів (перехресна чутливкть), у яких останнє викликало прояви астми, кропив'янки, риніту, або набряку Квінке. Підвищена чутливість до активної речовини або до допоміжних речовин, попередніх шкірних реакціях (незалежно від ступеня тяжкості) у відповідь на застосування піроксикаму та інших нестероїдних протизапальних та протиревматичних засобів (НППЗ), інших лікарських засобів. Наявність в анамнезі шлунково-кишкових виразок, кровотеч та перфорацій. Шлунково-кишкові розлади, які призводять до кровотечі такі як неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, рак шлунково-кишкового тракту або дивертикуліт в анамнезі. Виразка у стадії загострення, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту або шлунково-кишкова кровотеча. Одночасне застосування з іншими НППЗ, включаючи селективні ЦОГ-2 інгібітори і ацетилсаліцилову кислоту у болезаспокійливих дозах. Одночасне застосування з антикоагулянтами. Попередні серйозні алергічні реакції будь-якого типу на лікарські засоби, особливо шкірні реакції, такі як мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. Порушення кровотворення. Геморагічний діатез. Цереброваскулярні або інші види активної кровотечі. Тяжка ниркова та печінкова недостатність. Тяжка серцева недостатність. Спосіб застосування та дози. Таблетки необхідно ковтати не розжовуючи, під час або одразу після прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю води. Дорослим. Максимальна рекомендована добова доза становить 20 мг. Рекомендується у якості початкової дози і в якості підтримуючої дози приймати 20 мг 1 раз на добу. Рекомендована доза може бути знижена до 10 мг (половина таблетки), залежно від ефекту лікування. Таблетки підлягають розподілу для індивідуального підбору дози. Побічні реакції можна звести до мінімуму, застосовуючи мінімальну ефективну дозу впродовж найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Виробник. К'єзі Фармацеутиці С.п.А., Італія/Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italy МІцезнаходження: Віа Палермо, 26/А, 43122, Парма, Італія/Via Palermo, 26/A, 43122, Parma, Italy. Заявник. К'єЗі Фармас'ютікелз ГмбХ, Австрія/Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Austria. Р.П. в Україні № UA/4636/01/01 від 18.02.2015. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах медичної тематики.

Посилання: [1] Banerjee R, Chakraborty H, Sarkar M. Host-guest complexation of oxicam NSAIDs with beta-cyclodextrin. Biopolymers. 2004 Nov; 75(4):355-65. [2] Riccieri V, Spadaro A, Zoppini A. Use of the piroxicam-cyclodextrin complex in osteoarthritic diseases: a controlled study vs diclofenac sodium. Archivio di Medicina Interna 1990; 42(3/4): 189-199. [3] Gabriele Bianchi Porro — PβC Collections published in July 1995 by Arti Grafiche M/ Bazzi S.p.A. — Milan. [4] Mattar J and Lemmel EM. Focus on in. Ammatory diseases and pain treatment. 1997; 1(2): 14-18. [5] McGettigan P, Henry D (2011) Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. PLoS Med 8(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098. [6] Інструкція для медичного застосування препарату Брексін. [7] Acerbi D, Lebacq E, Rondelli, Stockis A, Ventura P. Rapid oral absorption pro— le of piroxicam from its beta-cyclodextrin complex. Drug Invest 1990; 2 Suppl.4: 50-55.