

Нестероїдні протизапальні препарати: докази ефективності, факти, міфи

Терапія болю є одним із першочергових завдань медичної допомоги і посідає важливе місце в роботі лікарів багатьох спеціальностей. У червні в Одесі відбулася науково-практична конференція «НЕПіКа: неврологія, ендокринологія, психіатрія і кардіологія». Єлизавета Давидівна Єгудіна, д. мед. н., професорка, лікарка-ревматологиня МЦ «Клініка сучасної ревматології» (м. Київ), на основі особистого досвіду, даних наукових аналізів та світових досліджень озвучила рекомендації щодо безпеки застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і розвіяла міфи, пов'язані з цими ліками.

Біль — прояв гострих захворювань, травм і хронічних патологій, що істотно знижує якість життя, працездатність і соціальну активність пацієнтів. Найпотужнішим інструментом анальгетичної терапії є НПЗП. Препарати цієї групи мають відомий механізм дії, доведену ефективність, зручні у застосуванні й доступні. При деяких хронічних ревматичних захворюваннях НПЗП відіграють роль патогенетичних засобів, зупиняючи прогресування хвороби. Адаже пацієнти з ускладненими ревматичними патологіями приймають їх роками. У разі призначення НПЗП лікар має звертати увагу на моніторинг їх побічних дій.

Класифікація та особливості застосування НПЗП

До традиційних НПЗП відносяться неселективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) диклофенак, індометацин, ібупрофен, кеторолак, кетопрофен та напроксен. Селективні інгібітори ЦОГ-2, які меншою мірою впливають на ЦОГ-1, включають лорноксикам, мелоксикам, набуметон і німесулід. Високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби) практично не діють на ЦОГ-1 (парексикс, рофекоксикс, целексикс, еторикоксикс).

Тривалість використання НПЗП передбачає такі аспекти, як:

- короткострокове лікування;
- хронічна терапія — пацієнт приймає НПЗП упродовж принаймні чотирьох тижнів незалежно від регулярності чи дозування;
- постійне лікування — особи зі спондилоартритом;
- лікування на вимогу — хворі на остеоартрит приймають НПЗП, орієнтуючись на ступінь болювого синдрому.

Кумулятивна частота побічних ефектів залежить від тривалості застосування НПЗП. При короткостроковому

прийманні, наприклад для купірування гострого подагричного нападу, гострого неспецифічного болю у спині, при загостренні остеоартриту, показане призначення препаратів, що мають найбільшу протизапальну та знеболювальну активність. Адаже у такому разі тривалість використання НПЗП є найменшою і, відповідно, кількість побічних дій — мінімальною.

Диклофенак як золотий стандарт лікування болювого синдрому

Нині диклофенак вважається золотим стандартом у лікуванні болювого синдрому, оскільки максимально пригнічує синтез простагландину E2 (PGE2). Застосування диклофенаку дозволяє знизити рівень PGE2 на 93%, що значно (майже на 20%) ефективніше, ніж аналогічні показники як для селективних інгібіторів ЦОГ-2 рофекоксибу та мелоксикаму, так і неселективних — ібупрофену й напроксену. Крім того, диклофенак дієвіший, ніж мелоксикам відповідно до клінічних показників.

У процесі дослідження MELISSA для зменшення болю пацієнти отримували терапію диклофенаком і мелоксикамом. Учасники групи мелоксикаму на 38% частіше відмовлялися від лікування через його неефективність (80 із 4635 осіб) порівняно з тими, хто використовував диклофенак (48 із 4688 осіб) (Hecken et al., 2000). У таблиці 1 наведено порівняння особливостей застосування диклофенаку та мелоксикаму.

Який же спосіб введення диклофенаку при купіруванні болювого синдрому вважається найбільш ефективним? Було проведено огляд даних 26 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), в яких порівнювали ефект різних методів введення НПЗП: внутрішньовенного (в/в), внутрішньом'язового (в/м), внутрішньоранового, ректальних свічок та перорального приймання. Показання для призначення НПЗП включали скелетном'язові захворювання, післяопераційний біль, ниркову коліку та дисменорею. За отриманими результатами, істотних відмінностей в анальгетичній дії різних лікарських форм НПЗП не спостерігалось. Однак було показано, що в/в використання НПЗП порівняно із пероральним виявилось ефективнішим при знеболенні ниркової коліки (Combe et al., 2001).

Слід зазначити, що при інтенсивному гострому болю, як-от травми, хірургічні втручання, ниркова та біліарна коліки, гострий неспецифічний біль у спині й гострий



Є.Д. Єгудіна

подагричний артрит, швидкість знеболення може мати принципове значення. У цій ситуації перевагу варто віддавати в/в або в/м ін'єкціям НПЗП. Проте таке застосування НПЗП має бути короткостроковим. Після зняття гострого болю можна перейти до використання ректальних свічок чи пероральних форм НПЗП (Motov et al., 2017; Fraquelli et al., 2016).

Порівняння НПЗП та парацетамолу

Оцінка результатів двох однотипних перехресних 12-тижневих досліджень показала, що НПЗП мають значно виразніші знеболювальні властивості, ніж парацетамол чи ібупрофен. Тому 2020 р. у рекомендаціях щодо лікування остеоартриту диклофенак був визнаний найдієвішим препаратом, а парацетамол — менш ефективним зі значною кількістю побічних ефектів.

Сумарна ефективність диклофенаку, оцінена за динамікою індексу виразності остеоартрозу університетів Західного Онтаріо і МакМастера (WOMAC), виявилася приблизно на 40% вищою, ніж парацетамолу ($p < 0,05$). Диклофенак продемонстрував виразніший ефект, ніж парацетамол або ібупрофен для післяопераційної анальгезії у дорослих із видаленням зубів і обробкою глибоких порожнин, оперованих під місцевою анестезією (Gazal, AL-Samadani, 2017).

Основні ускладнення, пов'язані з НПЗП Необхідність контролю АГ та АТ

За результатами дослідження PRECISION, в якому взяв участь 24 081 пацієнт, тривале застосування НПЗП асоціювалося з відносно низькою частотою розвитку тяжкої артеріальної гіпертензії (АГ), що потребувала госпіталізації. Серед НПЗП, які найчастіше викликали підвищення артеріального тиску (АТ), були ібупрофен, еторикоксикс і рофекоксикс. Під час приймання целексикабу й напроксену зростання АТ відбувалося вкрай рідко — у 0,3; 0,4 і 0,5% випадків. Збільшення тяжкості АГ було виразнішим у пацієнтів, які отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II (Nissen et al., 2016).

Враховуючи дані дослідження PRECISION, мультидисциплінарна команда нефрологів, терапевтів, кардіологів, ендокринологів і ревматологів надала рекомендації щодо моніторингу АТ на тлі використання НПЗП:

1. Слід вимірювати АТ до початку приймання НПЗП.
2. Потрібно повторно вимірювати АТ через чотири тижні після початку застосування НПЗП (або раніше, якщо показано).
3. Варто проводити моніторинг АТ у домашніх умовах (ведення щоденника АТ).
4. Необхідний самоконтроль затримки рідини за допомогою зважування та перевірки наявності набряку гомілок і стоп.

Приймання НПЗП асоційоване із розвитком серцевої недостатності й атеросклеротичних судинних подій. Ризик особливо зростає на тлі тривалого приймання еторикоксибу, найнижчий — при використанні целексикабу та напроксену (Bally et al., 2017).

У таблиці 2 наведений алгоритм призначення НПЗП пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями.

Табл. 1. Особливості застосування диклофенаку та мелоксикаму	
Диклофенак, 75 мг / 3 мл	Мелоксикам, 15 мг / 1,5 мл
Має прямі показання щодо застосування при гострих станах: • гострих нападах подагри • ниркової та біліарної коліках • болю та набряку після травм і операцій • тяжких нападах мігрені	Не слід застосовувати для лікування пацієнтів, які потребують полегшення гострого болю

Табл. 2. Алгоритм призначення НПЗП пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями		
Серцево-судинний ризик	Визначення	Вибір НПЗП
Дуже високий	• Ішемічна судинна подія в анамнезі (перенесений інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, ревааскуляризація коронарних та інших артерій, гостре порушення мозкового кровообігу, транзиторна ішемічна атака) • Клінічно виражена ішемічна хвороба серця • Аневризма аорти • Захворювання периферичних артерій • Серцева недостатність ФК 3-4 за NYHA • Документально підтверджений атеросклероз сонних і коронарних артерій • Наявність ускладнень ЦД 2-го типу з ураженням органів-мішеней, ХХН 4-го ступеня (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²)	Уникати хронічної терапії НПЗП
Високий	• Значно підвищені фактори ризику • Вміст холестерину ≥ 8 ммоль/л або ЛПНЩ > 6 ммоль/л, або АТ $\geq 180/100$ мм рт. ст. • ХХН (ШКФ = 30-59 мл/хв/1,73 м²) • ЦД 2-го типу без ураження органів-мішеней (за винятком молодих пацієнтів із ЦД 1-го типу без факторів ризику)	Застосовувати НПЗП з обережністю, у мінімальних дозах, коротким курсом
Помірний	Ризик за SCORE ≥ 1 -<5%	Застосовувати з обережністю будь-які НПЗП
Низький	Ризик за SCORE <1%	Застосовувати будь-які НПЗП

Примітки: ФК — функціональний клас, NYHA — Нью-Йоркська асоціація серця, ЦД — цукровий діабет, ХХН — хронічна хвороба нирок, ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації, ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності, SCORE — шкала систематичної оцінки коронарного ризику.

Адаптовано за S. Cheuk-Chun, 2020

Гастроінтестинальні ризики

Диспепсія — найпоширеніше небажане явище, що виникає у 20-30% хворих, які регулярно приймають НПЗП. Цей стан не загрожує життю, але істотно впливає на його якість і є основним суб’єктивним критерієм переносимості НПЗП. Через диспепсію більш ніж 10% хворих припиняють застосовувати призначені НПЗП (Mallen et al., 2011).

Рекомендації щодо використання НПЗП у пацієнтів із різними гастроінтестинальними ризиками та їх профілактики:

1. Для лікування диспепсії, пов’язаної з прийманням НПЗП, слід використовувати інгібітори протонної помпи (ІПП). Метааналіз даних 30 досліджень показав, що комбінація неселективних НПЗП та ІПП знижує ризик диспепсії на 66%, тоді як приймання лише селективних НПЗП — на 12%. Однак у такій клінічній ситуації не рекомендовано застосовувати антациди або антагоністи H₂-рецепторів. За результатами систематичного огляду шести РКД, ІПП були ефективнішими, ніж антагоністи H₂-рецепторів або антациди для лікування неспецифічної НПЗП-диспепсії (Cheuk-Chun et al., 2020).

2. Для профілактики ускладнень з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту особам із помірним ризиком виразкової хвороби необхідно призначати терапію комбінацією неселективних НПЗП та ІПП або селективних НПЗП. Пацієнтам із високим ризиком розвитку виразкової хвороби рекомендоване сумісне застосування селективних НПЗП та ІПП. За даними S. Cheuk-Chun et al. (2020), кумулятивна частота рецидивних виразкових кровотеч за 18 місяців становила 5,6% у групі ціелекоксиб + омепразол і 12,3% — напроксен + омепразол.

3. Пацієнтам із залізодефіцитною анемією через незрозумілі причини, які потребують призначення НПЗП, рекомендовано використовувати селективні НПЗП та спрямувати їх на консультацію до гастроентеролога. Близько 10-15% осіб, які тривалий час приймають аспірин чи інші НПЗП, мають залізодефіцитну анемію, імовірно пов’язану з гастроінтестинальною кровотечею легкого ступеня тяжкості (Cheuk-Chun et al., 2020).

Серед факторів ризику розвитку НПЗП-гастропатій варто відзначити такі (Chintse Reumations Data Center, 2017):

Табл. 3. Алгоритм призначення НПЗП для запобігання гастроінтестинальним ускладненням		
Гастроінтестинальний ризик	Визначення	Вибір НПЗП
Високий	Пацієнт з анамнезом раніше ускладненої виразки шлунка або дванадцятипалої кишки; одночасне застосування аспірину (низькі й високі дози), антиагрегантів, кортикостероїдів	Терапія селективними НПЗП + ІПП
Помірний	Наявність одного або двох із таких факторів ризику: вік від 65 років, неускладнена виразка шлунка або дванадцятипалої кишки в анамнезі; інфікованість <i>H. pylori</i> , диспепсія, куріння	Терапія неселективними НПЗП + ІПП або селективними НПЗП
Низький	Відсутність факторів ризику	Терапія будь-якими НПЗП

- виразковий анамнез;
- наявність в анамнезі шлунково-кишкових кровотеч;
- супутнє приймання препаратів, що впливають на систему згортання крові (зокрема низькодозового аспірину);
- наявність *Helicobacter pylori* й одночасне приймання НПЗП підвищують ризик шлунково-кишкових кровотеч у 6,13 раза;
- ерадикація *H. pylori* дозволяє істотно знизити ризик розвитку НПЗП-гастропатій (після і без неї частота виразок становила 6,4 та 11,8% відповідно);
- похилий вік (>65 років);
- куріння;
- приймання глюкокортикоїдів;
- наявність диспепсії в анамнезі.

Алгоритм призначення НПЗП з метою запобігання гастроінтестинальним ускладненням представлений у таблиці 3.

Гепатотоксичні та нефротоксичні ризики

Усі НПЗП можуть викликати порушення функції печінки. Частота гепатотоксичних реакцій, що супроводжуються клінічно вираженим холестазом або розвитком гострої печінкової недостатності, становить ≤1 випадку на 10 тис. пацієнто-років (Unzueta, Vargas, 2013).

Згідно з результатами європейського епідеміологічного дослідження за участю 400 тис. осіб, які приймали НПЗП, не відзначено істотних відмінностей щодо гепатотоксичності німесулідів та низки інших препаратів цієї групи, таких як диклофенак та ібупрофен,

порівняно з іншими НПЗП (Traversa et al., 2003; Donati et al., 2016). У популяційному дослідженні (2010-2014), яке включало 2232 пацієнтів, науковці прагнули проаналізувати гепатотоксичні ризики (розвиток гострої патології печінки). Було показано, що сумарний ризик для НПЗП становив 1,89%, німесулідів — 2,1%, ібупрофену — 1,92%, диклофенаку — 1,5%, парацетамолу — 2,97% (Traversa et al., 2003; Donati et al., 2016).

Рекомендації щодо використання НПЗП для запобігання їх нефротоксичному впливу (Cheuk-Chun et al., 2020):

1. Слід уникати приймання НПЗП пацієнтам із тяжкою хронічною хворобою нирок (ХХН) 4-го та 5-го ступеня.

2. У всіх пацієнтів перед початком терапії НПЗП необхідно визначити швидкість клубочкової фільтрації для оцінки функції нирок.

3. Потрібно провести моніторинг ниркової функції через один тиждень після початку використання НПЗП.

Таким чином, НПЗП є потужним й ефективним інструментом анальгетичної та протизапальної терапії. Досліджений механізм дії, доведена ефективність, безпека (за дотримання належних рекомендацій), зручність у застосуванні й доступність роблять НПЗП препаратами першої лінії терапії при травмах, хірургічних втручаннях, ниркових та біліарних коліках, болю у спині, артриті та багатьох інших захворюваннях.

Підготувала Людмила Тепла



Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123

Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Неврология. Психиатрия.
Психотерапия»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Неврология, психиатрия, психотерапия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Неврология, психиатрия, психотерапия»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

Диклоберл®

diclofenac sodium



ДИКЛОФЕНАК № 1 В УКРАЇНІ¹



✓ «ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ
ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ²

✓ ТОРПЕДОПОДІБНІ
СУПОЗИТОРІЇ³

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.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. 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. Напади мігрені. Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингитозиліті, отиті.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, що перелічені у розділі «Склад». Активна форма виразкової хвороби/кровотече або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП. Гостра виразка шлунка або кишечника, кровотеча або перфорація. Тяжкі порушення функції печінки або нирок, печінкова недостатність, ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV); ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак. Проктит. **Специб застосування та дози.**

Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідної для контролю симптомів. Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення. Супозиторії потрібно вводити у пряму кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечника. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу. Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості до застосування препарату вдень призначати Диклоберл® 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг). При первинній дисменорей добову дозу підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг/добу. Початкова доза може бути 50-100 мг/добу, але з рази необхідності її можна збільшити впродовж кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг/добу. Застосування препарату слід починати після виникнення перших больових симптомів і продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, диспепсія, виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, ексема, еритема, реакції підвищеної чутливості, такі як висипання на шкірі та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансамінз у крові, психотичні розлади, депресія, відчуття тривоги, безсоння, нічні жахіття та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236). Перед призначенням обов'яз-

ково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Виробник.** Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина. № UA/9701/02/02, № UA/9701/02/02

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб 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.

1. За результатами розробного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 р.р., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research».

2. 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 Jan;28(1):163-78.

3. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236).

UA-DIC-02-2020-V1-Visual. Затверджено 03.03.2020



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**