НПЗП у лікуванні больових синдромів: на першому місці – питання безпеки

Найпопулярнішим інструментом аналгетичної терапії в медичній практиці завдяки поєднанню ефективності, безпеки, доступності та зручності застосування є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Вони швидко й ефективно долають гострі больові синдроми (БС), а в лікуванні деяких хронічних захворювань (зокрема, ревматичних) відіграють роль не тільки симптомомодифікувальної, а й патогенетичної терапії, сповільнюють прогресування патологічного процесу.

Якщо передбачувана тривалість лікування НПЗП ≥4 тиж (навіть у разі епізодичного чи прийому ліків на вимогу), вважається, що пацієнт застосовує НПЗП хронічно; це асоціюється зі збільшенням ризику розвитку побічних ефектів. Безпека цього класу засобів і стратегії профілактики НПЗП-асоційованих побічних ефектів регулярно стають темою для обговорення під час спеціалізованих медичних заходів.

Ефективність і безпека НПЗП: розвіюємо міфи

Вибору НПЗП з огляду на ефективність і безпеку в терапевтичній практиці присвятила online-доповідь у рамках Міжнародного науково-практичного форуму «Сучасна сімейна медицина в розрізі різних спеціальностей, експертна думка» (25-26 листопада 2020 року) **доктор медичних наук, професор Єлизавета Давидівна Єгудіна**.

– Однією з найважливіших характеристик НПЗП, що визначає їхній протизапальний потенціал і значно впливає на профіль безпеки, є селективність щодо ізоформ ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Цей показник оцінюють за співвідношенням ступеня інгібування ЦОГ-1 до ЦОГ-2: якщо коефіцієнт >1:5, НПЗП вважається селективним, >1:50 – високоселективним.

До неселективних НПЗП належать диклофенак, ібупрофен, індометацин, кеторолак, кетопрофен, напроксен тощо; до селективних інгібіторів ЦОГ-2, що менше впливають на ЦОГ-1, – лорноксикам, мелоксикам, набуметон, німесулід тощо; до високоселективних інгібіторів ЦОГ-2, що в терапевтичних дозах практично не діють на ЦОГ-1, – парекоксиб, рофекоксиб, целекоксиб, еторикоксиб тощо.

Доведено, що за тривалого/постійного застосування НПЗП (доволі поширена ситуація в практиці ревматолога) зростає кумулятивна частота появи побічних ефектів, тому правильний вибір препарату з позиції «користь/ризик» є вкрай важливим. Для короткострокового/епізодичного прийому за інтенсивного БС (наприклад, у разі гострого подагричного артриту (ГПА), гострого БС у нижній ділянці спини (БНС) тощо) рекомендуються засоби з потужною дією. У метааналізі W. Stam і співавт. (29 досліджень, >18 тис. пацієнтів) установлено, що максимальну знеболювальну активність за остеоартрозу (ОА) мали диклофенак і еторикоксиб. Метааналіз 74 досліджень (>58 тис. учасників), проведений B.R. da Costa та співавт. (2017), теж продемонстрував максимальний знеболювальний ефект диклофенаку 150 мг і еторикоксибу 60 мг, а також підтвердив, що цей ефект є дозозалежним. Аналгетичну активність напроксену, мелоксикаму науковці оцінюють як значно нижчу, що слід ураховувати при терапії гострих БС.

Таблиця 1. **Основні ускладнення, пов'язані з використанням НПЗП**

Ускладнення	Частота (на 100 пацієнтів на рік)	Основний механізм	Клінічні прояви	Діагностика
НПЗП-диспепсія	10-40	Контактна дія НПЗП, підвищення проникності слизової оболонки для іонів H^+	Біль у шлунку, нудота, тяжкість в епігастрії після прийому НПЗП (окрім печії та рефлюксу)	Відсутність змін (морфологічного субстрату) при ЕГДС
НПЗП-гастропатія	0,5-1	Блокада ЦОГ-1 і пригнічення синтезу ПГ, зменшення захисного потенціалу слизової оболонки, ушкодження її кислотним умістом шлунка	Виразка шлунка та 12-палої кишки, кровотеча, перфорації, стриктура верхніх відділів шлунково-кишкового тракту	Зміни при ЕГДС (морфологічний субстрат присутній). ⓘ Ризик виникнення гастропатії знижує попередня ерадикація *Helicobacter pylori*, що слід ураховувати при плануванні тривалого лікування НПЗП
НПЗП-ентеропатія	0,5-1	Блокада ЦОГ-1 і пригнічення синтезу ПГ, підвищення проникності слизової оболонки, пов'язане з транслокацією бактерій	Симптоми ЗДА й гіпоальбумінемії на тлі відсутності проявів НПЗП-гастропатії	Відеокапсульна ендоскопія, маркери запалення кишечнику (кальпротектин тощо), консультація гастроентеролога
АГ	2-10	Блокада ЦОГ-2, зниження синтезу ПГ та ПЦ	Підвищення АТ, зменшення ефективності ІАПФ, БРА (але не антагоністів кальцію!)	Моніторування АТ, добовий моніторинг АТ
Тромбоемболічні ускладнення	0,5-1	Посилення тромбоутворення через блокаду ЦОГ-2 та зниження синтезу ПЦ	Інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, раптова коронарна смерть	Погіршення перебігу ішемічної хвороби серця на тлі НПЗП-терапії
НПЗП-нефропатія	≈1	Зниження ЦОГ-1/ЦОГ-2-залежного синтезу ПГ та ПЦ	Затримка рідини, зниження ШКФ, розвиток гострого ураження нирок, прогресування хронічної хвороби нирок	Контроль ШКФ, загальний аналіз сечі

Примітки: ЕГДС – езофагогастродуоденоскопія; ЗДА – залізодефіцитна анемія; АГ – артеріальна гіпертензія; ПЦ – простацикліни; АТ – артеріальний тиск; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Істотних відмінностей в ефективності знеболення при різних способах застосування НПЗП (пероральному прийомі, внутрішньовенному (в/в), внутрішньом'язовому (в/м), внутрішньораневому введенні, використанні ректальних супозиторіїв) немає, за винятком переваги в/в уведення в разі ниркової кольки (Combe B. et al., 2001). Введення НПЗП в/в, в/м може розглядатись як короткочасна опція за гострого БС високої інтенсивності, зокрема в разі травм, ниркової та біліарної кольок, при хірургічних втручаннях, ГПА тощо (Motov S. et al., 2017; Fraquelli M. et al., 2016).

Золотим стандартом знеболення серед НПЗП вважається диклофенак; він максимально ефективно пригнічує синтез прозапального простагландину (ПГ) E_2 (на 93%, що перевищує показники рофекоксибу, мелоксикаму, ібупрофену, напроксену), а в дослідженні MELISSA продемонстрував кращу ефективність порівняно з мелоксикамом (Hawkey C. et al., 1998; Hecken A. et al., 2000). Початок дії диклофенаку (75 мг / 3 мл) спостерігається вже через 20 хв, максимальна концентрація в синовіальній рідині – через 2-4 год і підтримується приблизно 12 год (для мелоксикаму в/м 1,5 мл – 60-90 хв і 5-6 год відповідно).

Також для лікування гострого БС широко використовується німесулід. Висока концентрація препарату в крові відзначається вже через 30 хв, а знеболювальний і протизапальний ефекти реалізуються через 1-3 год після прийому.

Для тривалого використання (лікування ревматоїдного артриту, анкілозивного спондиліту) раджу обирати НПЗП із нижчим аналгетичним потенціалом, але кращим профілем безпеки. Також варто брати до уваги зміну парадигми стосовно призначення парацетамолу: в настановах із лікування ОА (2017) його рекомендували як засіб першочергового вибору, проте в останньому документі, що з'явився торік, ступінь доказовості рекомендації змінився із «сильний» на «дуже слабкий». Знеболювальна активність парацетамолу досить низька, а ризик гепатотоксичної дії є високим. Недоцільно застосовувати комбінацію парацетамолу та НПЗП в одній таблетці через потенційне збільшення ризику гепатотоксичності.

Слід розуміти, що повністю безпечних НПЗП не існує: кожному представнику класу притаманні гастро-, кардіо-, нефро- та гепатотоксичність. Основні НПЗП-асоційовані ускладнення наведено в таблиці 1.

Максимальне підвищення АТ фіксується через 4 тиж прийому НПЗП. Для контролю АГ рекомендуються регулярний моніторинг показників, оцінка затримки рідини. Якщо пацієнт уже отримує ІАПФ/БРА, не варто збільшувати їхню дозу; краще доповнити терапію антагоністами кальцію, адже вони є препаратами вибору в описаній ситуації.

Усі НПЗП збільшують імовірність серцево-судинних ускладнень: із максимальним ризиком асоціюється прийом еторикоксибу (1,97), меншим (за порядком зменшення) – етодолак, індометацин, диклофенак, рофекоксиб, мелоксикам, ібупрофен, целекоксиб, напроксен (Varas-Lorenzo C. et al., 2013). У пацієнтів із дуже високим серцево-судинним ризиком (ССР) краще уникати тривалої терапії НПЗП; із високим ССР – застосовувати їх з обережністю, в мінімальних дозах нетривалими курсами; з помірним ССР – обережно, в стандартних дозах; із низьким ССР дозволяється прийом будь-яких НПЗП

Продовження на стор. 52.

НПЗП у лікуванні больових синдромів: на першому місці – питання безпеки

Продовження. Початок на стор. 3.

(Cheuk-Chun Szeto et al., 2020).Деякі неселективні НПЗП (ібупрофен, напроксен, індометацин) здатні конкурувати з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) за зв'язування з ЦОГ-1 і нівелювати її кардіопротекторний ефект (Capone M.L. et al., 2005). Взаємодії кетопрофену, целекоксибу, диклофенаку й мелоксикаму з АСК не зафіксовано. Щоб уникнути можливої взаємодії, краще приймати АСК та НПЗП з інтервалом щонайменше 2 год або використовувати НПЗП із режимом застосування 1 р/добу та розділяти їх з АСК у часі. Якщо пацієнт приймає подвійну антиагрегантну терапію, то дозу та тривалість застосування НПЗП слід мінімізувати, а для запобігання появі гастроінтестинальних кровотеч – призначити інгібітори протонної помпи (ІПП).

Для лікування НПЗП-диспепсії рекомендовано ІПП, тоді як використання антацидів і блокаторів H_2-рецепторів небажане (Cheuk-Chun Szeto et al., 2020). Із метою запобігання НПЗП-гастропатії в пацієнтів із високим гастроінтестинальним ризиком рекомендується застосування селективних НПЗП + ІПП; помірним – неселективних НПЗП + ІПП або селективних НПЗП; низьким – допускається призначення будь-яких НПЗП. При ЗДА краще віддавати перевагу селективним НПЗП (Cheuk-Chun Szeto et al., 2020).

Усі НПЗП здатні зумовлювати порушення функції печінки (із зіставною частотою). В епідеміологічному дослідженні, що об'єднувало 400 тис. осіб, які приймали НПЗП, не виявили істотних відмінностей між німесулідом, диклофенаком, ібупрофеном та іншими препаратами групи щодо гепатотоксичного впливу (Traversa G. et al., 2003). Отримані дані допомогли розвіяти міф про високу гепатотоксичність і небезпеку німесуліду. Вказують на хорошу переносимість німесуліду й дані Європейського агентства з лікарських засобів (EMA, 2012, 2015): препарат визнано одним із 5 найбезпечніших для печінки НПЗП (разом із целекоксибом, диклофенаком, кетопрофеном, напроксеном); сприятливим із позиції впливу на гастроінтестинальний тракт і серцево-судинну систему (Cheuk-Chun Szeto et al., 2020).

Нефротоксичні реакції на тлі терапії НПЗП трапляються рідко, проте всі представники класу можуть провокувати порушення роботи нирок; даних на користь якогось із препаратів у ракурсі нефротоксичності немає. Пацієнтам із тяжкою хронічною нирковою недостатністю, а також помірною на тлі антигіпертензивної терапії (ІАПФ/БРА/діуретики) слід уникати прийому НПЗП; рекомендується моніторинг функції нирок до старту терапії та через тиждень від початку лікування, а також у разі затримки рідини та клінічних ознак погіршення функції нирок.

Тактика призначення НПЗП при БНС

Професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Марина Анатоліївна Тріщинська під час виступу в рамках онлайн-заходу «Клініко-практичні аспекти в сучасній неврології» (24 листопада 2020 року) розглянула питання діагностики та лікування БС, зокрема БНС.

– Гострий біль (≈80% випадків) з'являється в результаті ушкодження тканин і триває <3 міс, має захисну роль, зникає після загоєння рани / ліквідації травми, швидко усувається на тлі терапії аналгетиками. Його класифікують як симптом – сигнал небезпеки. Хронічний біль (20% випадків) зберігається після усунення початкового ушкодження (існує незалежно від нього), триває >3 міс, не чинить захисної функції та не усувається за допомогою аналгетиків, спричиняє адаптацію й інвалідизацію, погіршує якість життя пацієнтів.

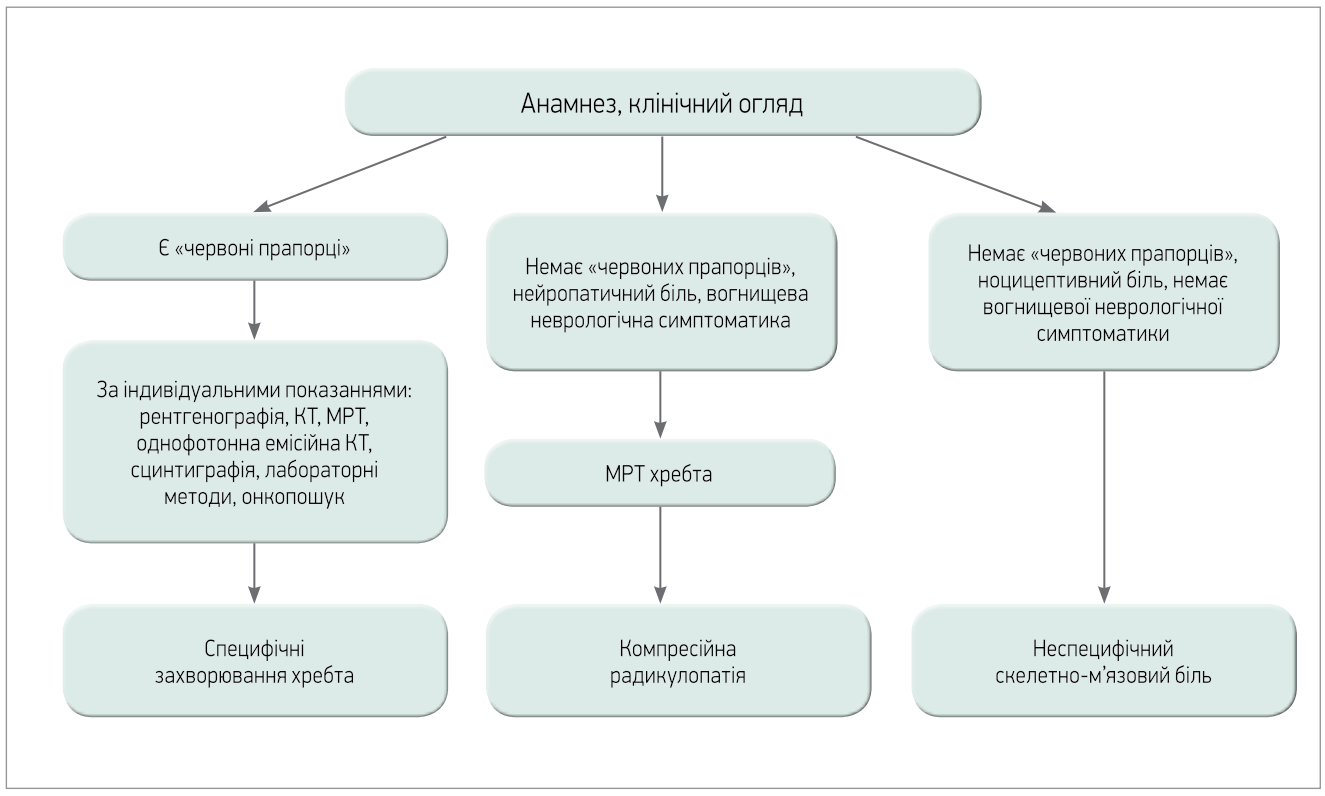


Рис. Алгоритм діагностики хронічного БНС

Примітки: КТ – комп'ютерна томографія; МРТ – магнітно-резонансна томографія.

Різні механізми появи болю взаємодоповнюються, умовно кажучи, «передають естафету» один одному. Якщо не усунути гострий БС вчасно, він трансформується в хронічний.

Залежно від етіології виокремлюють декілька варіантів болю в спині (табл. 2).

Таблиця 2. **Етіологічні варіанти болю в спині**

Неспецифічний біль у спині (85%)	Біль, пов'язаний з ураженням корінця (7%)	Біль, зумовлений специфічними причинами (≈8%)
✓ Міогенні порушення (спазми, мікротравматизація, ішемізація паравертебральних м'язів – м'язово-тонічний синдром, міофасціальний синдром) ✓ Фасетковий синдром	Грижа диска, спондильоз, стеноз каналу	Злоякісні новоутворення, інфекція, перелом, синдром кінського хвоста

Алгоритм діагностики хронічного БНС наведено на рисунку.

Обрання терапевтичної тактики залежить від виду БС і наявності т. зв. жовтих прапорців, які є факторами хронізації болю. У разі гострого БС краще віддати перевагу короткочасному прийому препаратів з інтенсивною дією; хронічного – тривалому застосуванню засобів, які мають помірну активність. Комплексне лікування включає НПЗП, локальне введення місцевих анестетиків, міорелаксанти, вітаміни групи В (B_1, B_6, B_{12} у комплексі), лікувальну гімнастику, хірургічні втручання. Відповідно до світових рекомендацій (O'Connell N.E., Cook C.E. et al., 2017) НПЗП є золотим стандартом для усунення як гострих, так і хронічних БНС.

Найпоширеніші ускладнення НПЗП-терапії – гастроінтестинальні. Щоб запобігти їхній появі, слід виявляти та корегувати фактори ризику шлунково-кишкових кровотеч; здійснювати ерадикацію *H. pylori* перед тривалим лікуванням НПЗП; використовувати НПЗП із мінімальною гастротоксичністю та в оптимальних дозуваннях, комбінувати їх з ІПП, проводити максимально нетривалі курси терапії.

Високою ефективністю та відносно сприятливим гастроінтестинальним профілем характеризується диклофенак. У пацієнтів високого ризику повторних шлунково-кишкових кровотеч комбінація диклофенаку 75 мг + омепразолу 20 мг виявилася зіставною за ефективністю та переносимістю з терапією целекоксибом 200 мг. НПЗП із константою кислотної дисоціації ≈4, до яких належить і диклофенак, мають гідрофільну/ліпофільну полярність, активно переміщаються в зону запалення, здатні проникати в усі тканини.

У клінічній практиці я широко використовую диклофенак, зокрема призначаю різні форми препарату Диклоберл® («Берлін-Хемі»). За невідкладних станів для швидкого усунення БС рекомендую застосовувати Диклоберл® N 75 мг в/м: максимальна концентрація препарату в крові досягається через 20 хв, а ефект триває протягом 4 год. Диклоберл® ретард (капсули повільного вивільнення, 100 мг диклофенаку) призначений для контролю БС помірної інтенсивності (патологія суглобів, вивихи тощо) та підходить для тривалого застосування, використовується 1 р/добу: максимальна концентрація в крові спостерігається через 5 год після прийому, підтримується протягом 24 год. Хочу акцентувати увагу на такій допоміжній речовині препарату Диклоберл® ретард, як еудрагіт (кополімер амонію метакрилату). Його наявність сприяє доставці діючої речовини в усі відділи шлунково-кишкового тракту, досягненню високих концентрацій препарату в крові, пролонгації дії.

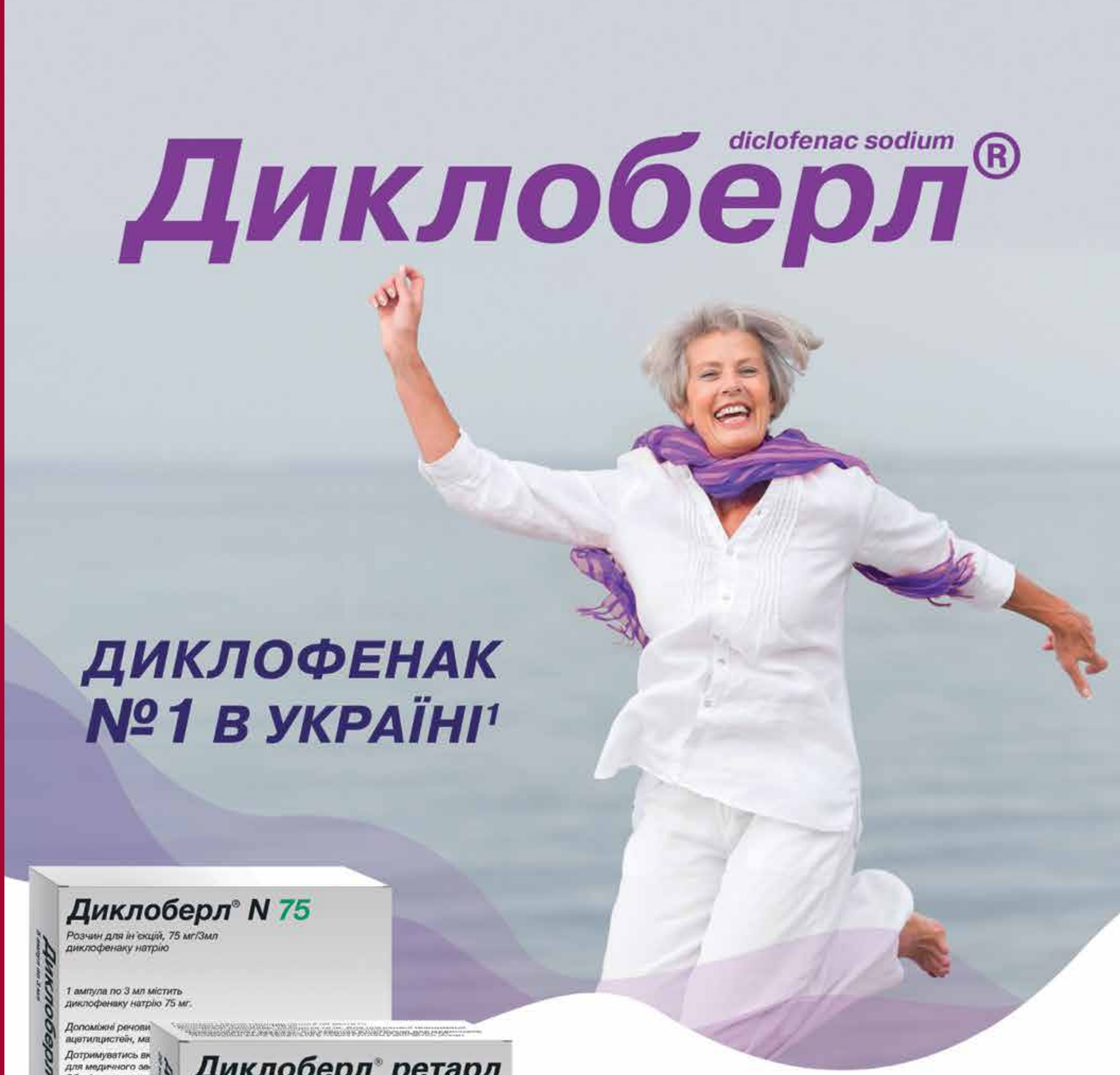
Диклоберл® у формі супозиторіїв для ректального введення (50 і 100 мг) використовується з метою усунення БС на тлі урологічної та гінекологічної патологій. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 1 год після прийому, підтримується протягом 5 год.

Наразі НПЗП – одна з найпопулярніших категорій ліків як серед пацієнтів, так і в колі медичних спеціалістів. Зворотний бік використання цих високоефективних засобів – широкий спектр побічних ефектів. Саме в майстерному управлінні ризиками полягає ключове завдання клініцистів. І правильний вибір НПЗП у конкретній клінічній ситуації – обов'язкова умова для успішного балансування між «допомогти» та «не нашкодити».

Підготувала ***Олександра Марченко***

Диклоберл®

diclofenac sodium



ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ[1]

- «ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ[2]
- СЕРЕДНЯ МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ДОСЯГАЄТЬСЯ ЧЕРЕЗ 20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ[3]*

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А В05. **Склад:** Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (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. Диклоберл® N75

Препарат при внутрішньомязовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та біліарної колік; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Диклоберл Ретард

Полегшення болю та зменшення запалення різного ступеня при різних станах, включаючи: патологію суглобів: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, гострі напади подагри; гострі м'язово-скелетні захворювання, такі як періартрит (наприклад, плечолопаткового періартрит), тендиніт, тендовагініт, бурсит; інші патологічні стани, спричинені травмами, у тому числі переломи, біль у попереку, розтягнення, вивихи, ортопедичні, стоматологічні та інші незначні оперативні втручання.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). 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 та інше.

Спосіб застосування та доза.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. Дорослі. Лікування Диклоберлом® N75 слід здійснювати у вигляді одноразової ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у день ін'єкції. Діти. Диклоберл® N75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям..

Диклоберл® ретард. Дозу слід підбирати індивідуально, починаючи з мінімальної ефективної дози, та слід застосовувати впродовж найкоротшого терміну. Рекомендована початкова доза диклофенаку для дорослих становить 75-150 мг на добу (1 капсула Диклоберл®ретард 100 мг) залежно від вираженості симптомів захворювання. При тривалій терапії, як правило, достатнім є застосування 1 капсули Диклоберл® ретард 100 мг на добу. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені впродовж ночі або вранці, Диклоберл® ретард необхідно застосовувати ввечері. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг. Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи, запивати рідиною, бажано під час їжі. Діти: Диклоберл® ретард 100 мг не рекомендований для застосування дітям.

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, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечнику з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №1562 від 08/07/2020, Диклоберл®ретард 100 мг від 06.03.2020 №630). Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату.

Виробник. Диклоберл®ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина, № UA/9701/04/01. Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (FI), Італія. РП №UA/9701/01/01.

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 звертайтесь 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 роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі М01А В05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 р., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmXplorer"/"Фармстандарт" компанії "Proxima Research". 2. Pavelka K. A comparison of the therapeutic e cacy 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):163-788. 3. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1562 від 08/07/2020).

* Фармакологічні властивості.

UA-DIC-07-2020-V1-Visual. Затверджено 24.07.2020.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI