



# НПЗП у мультимодальній стратегії контролю гострого болю:

## фокус на німесулід

Гострий біль виникає у госпіталізованих та амбулаторних пацієнтів на певному етапі клінічного перебігу захворювання, завжди супроводжує хірургічні втручання та маніпуляції. Біль запускає складний нейрогормональний каскад, який є токсичним для майже кожної системи органів. Клінічні й соціально-економічні наслідки неконтрольованого болю зумовлені більшою тривалістю перебування в стаціонарі, більшою кількістю повторних госпіталізацій, візитів до лікарів і підвищеним ризиком розвитку стійкого хронічного болю після виписки та використання опіоїдів. Отже, лікування гострого болю має бути пріоритетом клініциста та закладу охорони здоров'я [1].

Останніми десятиліттями окреслилася та набула розвитку концепція покращення контролю болю і зменшення небажаних ефектів від прийому ліків шляхом упровадження мультимодальної анальгезії. Мультимодальна анальгезія як стратегія «раціональної поліпрагмазії» полягає у поєднанні низьких доз ліків із взаємодоповнювальними механізмами дії. Ця стратегія передбачає призначення всім пацієнтам, які відчувають гострий біль, відповідно підібраних неопіоїдних анальгетиків різних класів як альтернативи чи на додаток до опіоїдної терапії, причому застосування ліків відбувається планово, тобто

цілодобово, а не «за потреби» [2, 3].

Таке «меню контролю болю» може містити:

- ацетамінофен (парацетамол) – як універсальний і один із найбезпечніших анальгетиків першої лінії;
- НПЗП – як раціональний вибір за гострого запального болю різного походження;
- ад'ювантні анальгетики для полегшення нейропатичного болю (габапентиноїди, інгібітори зворотного захоплення серотоніну);
- кортикостероїди;
- NMDA-антагоністи;
- центральні альфа-адренергічні агоністи;

• системне застосування анестетиків (лідокаїн внутрішньовенно, інгаляційні анестетики);

- топічні засоби: лідокаїн, НПЗП, капсаїцин у лікарських формах для місцевого застосування);
- регіональні блокади нервів;
- фізичну, когнітивно-поведінкову терапію та інші нефармакологічні методи.

Не кожному пацієнту можна застосовувати вищезазначений арсенал, але кожен хворий, який відчуває біль, є кандидатом для оптимізації мультимодальної анальгезії. При плануванні мультимодальних схем знеболення слід урахувати джерела й особливості болювого синдрому, фактори ризику

несприятливих подій, потенційні лікарські взаємодії та загальний клінічний стан пацієнта [1].

НПЗП претендують бути основою схем мультимодальної анальгезії, оскільки мають численні переваги для контролю гострого болю; майже немає вагомих причин утримуватися від їхнього застосування. НПЗП, у т. ч. селективні інгібітори циклооксигенази 2 типу (ЦОГ-2), чинять сильний знеболювальний ефект у разі гострих болювих синдромів, що перевершує опіоїди при безпосередньому порівнянні в рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях [4]. Імовірно, це пов'язано з основним механізмом дії НПЗП, спрямованим на ключове джерело болю для багатьох гострих хворобливих процесів (синтез прозапальних цитокінів), на відміну від лише втручання в сигналізацію болю, що притаманно опіоїдам [5]. Окрім того, в деяких НПЗП виявлено додаткові (незалежні від ЦОГ) механізми впливу на запальний процес і протекторні властивості, наприклад, щодо суглобового хряща.

**Дія НПЗП спрямована на ключове джерело болю, а не просто на перешкоджання сприйняттю болю, що робить їх одними з найефективніших і важливих анальгетиків, доступних для лікування гострого болю [1].**

Хоча всі НПЗП мають побічні ефекти, масштаби небезпеки часто перебільшені та не підтверджуються опублікованими доказами. Передбачувана токсичність НПЗП, зумовлена їхнім механізмом дії, здебільшого не перешкоджає короточасному використанню для лікування гострого болю, а непередбачувані реакції (ідіосинкразія) виникають у край рідко. Розглянемо деякі з поширених сумнівів щодо безпеки НПЗП.

### Ризик кровотеч унаслідок антитромбоцитарного ефекту

НПЗП у звичайних терапевтичних дозах суттєво не впливають на тривалість кровотечі та післяопераційні кровотечі. Шлунково-кишкові ускладнення внаслідок інгібування простагландинів не посилюються за короточасного

ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ УРГЕНТНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ<sup>3</sup>

Nimesulide  
**Ремесулід® Рапід**

**Rapid** значить швидко\*



ГРАНУЛЬОВАНИЙ ПОРОШОК ВІД БОЛЮ

- Селективний інгібітор, пригнічує активність ЦОГ-2<sup>1</sup>
- Попереджає пошкодження хрящової тканини шляхом інгібування синтезу металопротеїназ<sup>1</sup>
- Пригнічує гіперпродукцію протизапальних цитокінів (інтерлейкін-6, ФНП-а)<sup>1</sup>
- Нема кумулятивного ефекту, не накопичується в організмі при повторному прийомі<sup>2</sup>



1. Катеринчук І.Л., Ярмола Т.І. Гострий і хронічний суглобовий біль: оптимізація терапії нестероїдними протизапальними засобами в загальнолікарській практиці. Практикуючий лікар. - 2014. - № 1. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ремесулід Рапід З. О.Д. Нікітін, д.м.н., професор, Ефективне купірування рецидивуючої ниркової коліки при консервативному лікуванні уролітазу в амбулаторних умовах. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 16 (509), 2021 р. \* - uk.englishlib.org/dictionary/en-uk/rapid.html  
Реклама лікарського засобу. Інформація призначена виключно для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики РП № UA/17626/01/01 Наказ МОЗ №673 від 22.04.2022. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирілівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua/web-сайт: www.farmak.ua  
УКР/ПРОМО/12/2022/РЕМ\_Р/ДМ/001



застосування (<7 днів). У сумнівних випадках ці ризики можна додатково зменшити, обравши селективний інгібітор ЦОГ-2, оскільки антитромбоцитарні ефекти опосередковуються інгібуванням ЦОГ-1 [6, 7].

#### Рекомендація:

не відмовляйтеся від НПЗП за гострого болю через занепокоєння кровотечею, доки використовуються звичайні дози препаратів і короткочасно. Призначення селективного інгібітора ЦОГ-2 або супутніх гастропротекторних засобів можна розглянути в пацієнтів із високим ризиком шлунково-кишкової кровотечі [1].

#### Проблеми із загоєнням ран і зрощенням переломів

Старі дані, отримані на тваринах, і обмежені ретроспективні дослідження свідчать про можливість таких ефектів у НПЗП, однак новіші та якісніші проспективні дослідження цього не підтверджують. НПЗП (особливо селективні інгібітори ЦОГ-2) виявляються ефективними і безпечними для короткочасного застосування в ортопедичній та спінальній хірургії [8].

#### Розрив анастомозу після операції на шлунково-кишковому тракті (ШКТ)

Деякі дослідження свідчать про підвищений ризик розриву анастомозу при застосуванні неселективних НПЗП, але селективні інгібітори ЦОГ-2 не були пов'язані з цим ризиком в останніх метааналізах [9].

#### Рекомендація:

не відмовляйтеся від прийому ЦОГ-2, селективних НПЗП у пацієнтів після хірургічного втручання на ШКТ [1].

#### Великі серцево-судинні події після операції на серці

Селективні інгібітори ЦОГ-2 асоціювалися зі збільшенням частоти великих серцево-судинних подій після хірургічного втручання на серці, ймовірно, через несприятливий вплив на протромботичні шляхи. Слід уникати селективних інгібіторів ЦОГ-2 під час кардіохірургії, однак неселективні НПЗП безпечно використовувалися під час серцевих хірургічних втручань, а селективні інгібітори ЦОГ-2 безпечно застосовувалися в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, яким проводять несерцеві операції [10].

#### Ураження нирок

НПЗП пригнічують простагландин-залежні механізми збереження ниркової перфузії, а також знижують швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у періоди

зниження ниркового кровотоку, підвищуючи ризик гострого та хронічного ураження нирок у групах ризику. Саме тому всіх НПЗП та інгібіторів ЦОГ-2 зазвичай слід уникати пацієнтам із гострим ураженням нирок або хронічною хворобою нирок [11].

#### Німесулід: багатофакторний механізм дії

НПЗП – це хімічно різноманітна група молекул, які мають схожі протизапальні, знеболювальні, жарознижувальні та (за винятком ЦОГ-2-селективних препаратів) антитромбоцитарні властивості. Німесулід, хоча й належить до неселективних НПЗП, має переважну інгібіторну активність щодо ізоферменту ЦОГ-2. Німесулід чинить потужний анагетичний, протизапальний та жарознижувальний ефекти, продемонстровані за >30-річну історію в численних клінічних дослідженнях і для широкого спектра больових станів [1, 12].

**У 2014 році відбулася Міжнародна консенсусна зустріч, присвячена німесуліду в контексті сучасних даних щодо патофізіології та лікування гострого болю. Експерти дійшли такого консенсусу: здатність німесуліду впливати на різні медіатори та внутрішньоклітинні шляхи формування запального болю надають цьому НПЗП унікальний багатофакторний механізм дії [12].**

Комплексна дія німесуліду проти запального болю зумовлена інгібуванням ізоферментів ЦОГ, агрегацією та міграцією нейтрофілів, утворенням і вивільненням гістаміну, утворенням токсичних метаболітів кисню, виробленням фактора активації тромбоцитів

(PAF), синтезом металопротеїназ (ММР), вивільненням цитокіну IL-6, синтезом й виділенням речовин P (SP), транслокацією протеїнінази С у сенсорних нейронах [12].

Що стосується фармакокінетики, то німесулід швидко всмоктується із ШКТ після перорального прийому та розподіляється здебільшого в позаклітинних рідинах. Незначний об'єм розподілу (в межах 0,18-0,39 л/кг) зумовлює відсутність накопичення в різних тканинах і органах. Максимальна концентрація в плазмі ( $C_{max}$ ) досягається через 2-3 год після прийому. Дослідження в пацієнтів з остеоартритом показали, що відносно високі концентрації німесуліду також швидко досягаються в синовіальній рідині, а це свідчить про те, що німесулід також здатен модулювати медіатори запалення на рівні суглобів [13].

Фармакокінетика німесуліду відповідає швидкому початку його знеболювального ефекту. В порівняльному дослідженні німесуліду, диклофенаку, целекоксибу та рофекоксибу в хворих на ревматоїдний артрит усі ці НПЗП після прийому одноразової пероральної дози зменшували запальну гіпералгезію до механічної стимуляції. Проте в разі застосування німесуліду початок дії був швидшим, ніж при використанні інших досліджуваних препаратів; лише в пацієнтів, які отримували німесулід, ефект спостерігався вже через 15 хв після прийому [14].

**Завдяки проведенню >200 клінічних досліджень оцінювали ефективність німесуліду за широкого спектра запальних і больових станів. На основі опублікованих доказів експерти Консенсусної групи щодо ролі німесуліду в лікуванні гострого**

болю дійшли висновку, що цей НПЗП особливо підходить для лікування різних форм гострого запального болю, наприклад скелетно-м'язового/поперекового, післяопераційного/посттравматичного, головного болю і нападів мігрені, включаючи менструальну мігрень, а також при первинній дисменореї, гострому нападі подагри [12].

Застосування німесуліду в межах інструкції – **100 мг 2 р/день упродовж не більше 15 днів** – пов'язано з хорошою переносимістю. Загальний профіль безпеки німесуліду є схожим із таким інших НПЗП, але з меншим ризиком шлунково-кишкової токсичності порівняно з багатьма іншими препаратами цієї групи [12]. Ураження печінки – рідкісна побічна подія, відома для всього класу НПЗП. Повідомлялося про рідкісні та непередбачувані ураження печінки під час терапії німесулідом, тому в січні 2010 року Комітетом Європейського агентства з лікарських засобів для використання людиною (СНМР) було проведено повну оцінку користі та ризику німесуліду. У 2012 році СНМР було підсумовано, що переваги німесуліду переважають ризики при лікуванні пацієнтів із гострим болем і первинною дисменореєю [15]. Останні фармакоепідеміологічні дослідження продемонстрували, що частота реакцій з боку печінки під час застосування німесуліду становить  $\approx 0,1$  на 100 000 пацієнтів, котрі отримували лікування, що відповідає діапазону інших НПЗП, які широко використовуються в клінічній практиці. Німесулід можна вважати цінною альтернативою коксибам через його зіставну ефективність і менший серцево-судинний ризик [12].

#### ЕКСПЕРТНА ДУМКА



**Професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Ольга Євгенівна Коваленко:**

– У наш складний час, коли до споконвічної проблеми болю додається маса інших проблем, привертають увагу прості рішення. Саме вони є гарантом виконання і мають пріоритетне значення вже на рівні первинної ланки медичної допомоги. Лікарі та пацієнти прагнуть швидкого полегшення болю не тільки завдяки ефективності препарату, але й мінімальним коштом, тому все більше звертають увагу на ліки українського виробництва, які за досить переконливий період часу вже заслужили на довіру населення через якість та ефективність. Крім того, як лікарів, так і пацієнтів дуже цікавить питання протипоказань і побічних ефектів, тому зрозуміла інформація до вживання препарату є суттєвою запорукою запобігання негативним наслідкам і невиправданій поліпрагмації.

Ремесулід® Рапід від АТ «Фармак» (Україна) – гранули для оральної суспензії, по 100 мг німесуліду в 1 саше. Цей лікарський засіб показаний для лікування гострого болю різного походження та первинної

дисменореї в дорослих і дітей віком від 12 років. За понад 30 років застосування в клінічній практиці німесулід довів ефективність при больових синдромах широкого спектра: суглобовому синдромі за остеоартриту, ревматоїдного артрити, болю в спині, шиї, лицьових болях, різних видів головного болю, болю, пов'язаного із запаленням при синуситах, отитах, болю до та після стоматологічних втручань тощо.

Лікарська форма Ремесулід® Рапід забезпечує зручність застосування як в амбулаторних умовах, так і в стаціонарі. Швидка абсорбція німесуліду після перорального прийому та початок знеболювальної дії вже в перші 15-20 хв руйнують стереотипи про переваги парентерального введення НПЗП. Ремесулід® Рапід є вдалою альтернативою ін'єкціям для швидкого полегшення гострого болю в будь-якій ситуації, коли пацієнт при свідомості, що розширює можливості до його застосування. Максимальна тривалість курсу лікування німесулідом становить 15 днів, що цілком достатньо для більшості випадків лікування гострого болю, наприклад нападу подагри чи ниркової кольки. Перевага передбачуваної фармакокінетики німесуліду – пацієнти літнього віку, а також діти не потребують корекції дози. Єдиний режим дозування 100 мг 2 р/добу є легким для сприйняття, а також зменшує імовірність неправильного застосування, що підвищує безпеку.

Враховуючи вищевикладене, думаю, що не буде новиною для всіх той факт, що саме цей препарат можна часто побачити не тільки в домашніх, але навіть у «тривожних» аптечках громадян нашої країни, що воює...

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко