

І.Ю. Головач, д.м.н., професор, клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

Диклофенак натрію у терапії суглобового синдрому

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) вже понад 100 років активно використовуються у медичній практиці. Саме ця група препаратів посідає провідне місце у фармакотерапії багатьох захворювань, зокрема ревматологічних, із метою корекції болювого і суглобового синдромів [1, 4]. У наш час відомо більше 70 хімічних речовин різної структури, що демонструють протизапальну, анальгетичну, жарознижувальну дію та за своїми властивостями відносяться до групи НПЗП. Ацетилсаліцилова кислота – перший лікарський засіб, який полегшував симптоми ревматичних захворювань, – з'явився наприкінці XIX ст. І тільки у 50-70-ті роки XX ст. було досягнуто значного прогресу в терапії ревматичних хвороб: створено перші НПЗП. З середини 1950-х до початку 1960-х років провідне місце на ринку протиревматичних препаратів посідав фенілбутазон, згодом у клінічну практику було впроваджено індометацин, а в середині 1970-х років з'явився диклофенак, який став стандартом терапії ревматичних захворювань і до цього часу утримує лідируючі позиції [3].

1966 р. у дослідницькій лабораторії компанії Geigy Alfred Sallmann отримав високоактивну речовину GP 45840, яка увійшла в історію ревматології під назвою «диклофенак». В експериментах на тваринах було продемонстровано, що ця діюча речовина володіє вираженими знеболювальними, протизапальними і жарознижувальними властивостями [14]. У клінічній практиці диклофенак використовують з 1971 року, нині його визнано золотим стандартом у ревматології. Серед найбільш ефективних НПЗП він є кращим за поєднанням вираженого протизапального і знеболювального ефектів та хорошого профілю безпеки [2, 3, 9]. Безумовні переваги диклофенаку – різноманітність лікарських форм, швидка знеболювальна дія, можливість комбінації пероральних і форм для місцевого застосування [7]. Диклофенак пригнічує як ексудативну, так і проліферативну фази запалення, що дає змогу використовувати його під час лікування багатьох захворювань кістково-м'язової системи [5].

Механізм дії диклофенаку добре вивчено [2]. Він блокує обидва ізоферменти циклооксигенази – ЦОГ (більшою мірою ЦОГ-2). Інгібування ЦОГ-1 у разі застосування диклофенаку є менш вираженим порівняно з таким на фоні терапії ібупрофеном і напроксеном, у зв'язку з чим ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) виникають рідше. Разом з тим здатність пригнічувати ЦОГ-1 (хоча і менш виражено, ніж інші неселективні НПЗП) може пояснити більшу ефективність диклофенаку порівняно із селективними ЦОГ-2 інгібіторами (коксиби), коли у патогенезі захворювання бере участь і ЦОГ-1 (наприклад, при ревматоїдному артриті). Диклофенак менш виражено, ніж целекоксиб, еторикоксиб і рофекоксиб, пригнічує ЦОГ-2, що сприяє зменшенню ризику серцево-судинних ускладнень [11]. Такий збалансований ефект диклофенаку забезпечує поєднання високої терапевтичної активності та хорошої переносимості лікування.

Окрім інгібування простагландинів, виявлено й інші механізми дії диклофенаку. Під час експериментального дослідження було доведено, що диклофенак натрію може перешкоджати міграції лейкоцитів у вогнище запалення [5]. Певною мірою препарат може впливати і на баланс цитокінів, знижуючи концентрацію інтерлейкіну-6 і підвищуючи вміст інтерлейкіну-10. Така зміна співвідношення цих речовин сприяє уповільненню секреції протизапальних факторів. Зменшення виділення вільних кисневих радикалів, яке відбувається під впливом диклофенаку натрію, також може сприяти зниженню активності запального процесу [10].

Крім вираженої протизапальної активності, диклофенак натрію має потужний анальгетичний потенціал, не пов'язаний з його впливом на запалення. Препарат здійснює комплексний вплив на різні механізми сприйняття болювих відчуттів, забезпечуючи ефективне пригнічення болювого синдрому різної етіології, а також центральний і периферичний антиноцицептивний вплив [2, 6].

Центральна анальгетична активність диклофенаку натрію опосередкована опіоїдними рецепторами, що підтверджує блокада цього ефекту у разі застосування налоксону. Він, імовірно, пов'язаний із впливом диклофенаку натрію на обмін триптофану. Припускають, що місцевий антиноцицептивний ефект диклофенаку натрію пов'язаний не тільки із пригніченням синтезу простагландинів (на

кількох експериментальних моделях болювого синдрому місцево застосування таких інгібіторів синтезу простагландинів, як індометацин і целекоксиб, на відміну від диклофенаку натрію не давало змоги досягти значного анальгетичного ефекту). Периферичний знеболювальний вплив диклофенаку натрію не пов'язаний із дією на опіоїдні рецептори. Водночас застосування з'єднань, які блокують утворення NO й активацію гуанілатциклази, пригнічувало анальгетичну дію диклофенаку натрію. Ці результати дають змогу припустити, що периферичний антиноцицептивний ефект препарату може бути пов'язаний з активацією декількох типів калієвих каналів, яка відбувається за участі NO і гуанозинцикломонофосфат (цГМФ) [6].

Позитивні якості диклофенаку зумовлені оптимальним поєднанням фізико-хімічних і структурних характеристик, здатністю проникати і накопичуватися у вогнищах запалення. Диклофенак є швидкодіючим НПЗП із нетривалим періодом напіввиведення, що відповідає сучасним вимогам до застосування як селективних, так і неселективних інгібіторів ЦОГ. Диклофенак натрію характеризується такими фізико-хімічними властивостями:

- порівняно низька константа кислотності (рKa=4,14);
- висока абсорбція за будь-якого шляху введення препарату;
- високий ступінь зв'язування з білками плазми (до 99,7%);
- швидка екскреція (через 2-3 год; із сечею до 60% і з жовчю).

При цьому максимальна пікова концентрація у плазмі досягається через 1-2 год після застосування таблетки 50 мг, через 1 год – у разі використання свічок і через 20-30 хв після внутрішньом'язового введення. Вживання їжі не впливає на швидкість абсорбції, що дуже важливо, оскільки бажано, щоб хворі, які систематично лікуються НПЗП, вживали їжі під час або після їди. Відсутність акумуляції й ентропечінової рециркуляції, швидкий початок дії внаслідок швидкого всмоктування, накопичення у зоні запалення також відносять до переваг цього препарату. Виняток становлять ретардні форми диклофенаку, пікова концентрація яких (і, отже, початок дії) досягається через 2-3 год і триває 20 год і довше, що дає змогу хворим із хронічним болювим синдромом запального і неzapального генезу застосовувати цю лікарську форму препарату один раз на добу [5, 9].

Не менш важливою характеристикою диклофенаку є широкий спектр дозувань і фармакологічних форм, що дало можливість розширити показання до застосування й індивідуалізувати терапію. Так, призначаючи хворому диклофенак у формі таблеток, покритих оболонкою, що сприяє швидкому всмоктуванню, або внутрішньом'язові ін'єкції, лікар має можливість швидко усувати гострий біль різного генезу – зубний біль, ниркову кольку, мігрень, подагричний артрит. Ін'єкційні форми диклофенаку рекомендовані до застосування у разі гострого болю у спині та для післяопераційного знеболення. Ретардні форми диклофенаку приймають 1 раз на добу, що, безсумнівно, сприяє підвищенню комплаєнсу; застосування супозиторіїв асоційоване зі зниженням ризику виникнення ускладнень із боку ШКТ. Супозиторії часто застосовують у комбінованій терапії: протягом дня хворий отримує або

ін'єкції, або таблетки, а на ніч – свічки, що створює кращий терапевтичний ефект завдяки підтриманню необхідної концентрації препарату у крові. Гелеві й мазеві форми диклофенаку широко використовуються за наявності посттравматичного запалення (удари, розтягнення), бурситів, тендовагінітів, періартритів, різноманітної патології м'язів тканин. Спеціальна лікарська форма диклофенаку у вигляді крапель знайшла застосування в офтальмології.

Переваги лікарської форми диклофенаку у вигляді ректальних супозиторіїв і гелю такі:

- збалансована активність щодо інгібіції ЦОГ-1 і ЦОГ-2;
- нетривалий період напіввиведення із плазми (1-2 год) без кумуляції;
- відсутність негативного впливу на хрящову тканину;
- швидкий розподіл і всмоктування активної речовини і, відповідно, швидке досягнення знеболювального ефекту;
- можливість уникнути ускладнень (гастропатії, м'язових некрозів, інфільтратів у місцях ін'єкції тощо);
- більш тривала терапевтична дія;
- фармакологічна індивідуальність, оптимальна температура плавлення, стабільність під час зберігання.

У останні десятиліття зростає увага до диклофенаку як до золотого стандарту серед неселективних НПЗП за співвідношенням користь/ризик порівняно з новими селективними ЦОГ-2-інгібіторами, які з'явилися на ринку в середині 90-х років минулого століття. Так, в одному з досліджень диклофенаку (50 мг 3 рази на добу) і целекоксибу (100 мг 2 рази на добу) у хворих на остеоартроз (ОА) відзначено еквівалентний позитивний ефект щодо початку анальгетичного ефекту і його тривалості, аналіз функціональної активності з боку суглобів за критеріями WOMAC був кращим у групі диклофенаку. До кінця шостої тижня лікування він зменшився на 21,4%, у групі целекоксибу – на 18,8% [13]. Водночас треба підкреслити, що автори називають диклофенак сучасним світлим стандартом у лікуванні. Варто зазначити, що доза диклофенаку була вищою від загальноприйнятої при ОА (рекомендується не більше 100 мг), з чим, можливо, пов'язана деяка перевага шлунково-кишкової толерантності целекоксибу.

Інший селективний препарат – рофекоксиб також порівнювали з диклофенаком у 784 хворих із ОА у разі призначення у групах по 12,5 і 25 мг на добу, а диклофенак – 150 мг на добу. Рандомізоване дослідження тривало один рік. Відзначено дещо більшу ефективність диклофенаку стосовно зниження інтенсивності болю і скрутості у суглобах, а також збільшення фізичної активності хворих. Кількість хворих, які припинили лікування через діарею, диспепсію і біль в епігастрії, співставна (4,6, 3,1, 3,7% пацієнтів, які отримували відповідно рофекоксиб 12,5 і 25 мг і диклофенак 150 мг); важкі ускладнення з боку ШКТ, такі як кровотеча і гостра виразка, в усіх групах були відсутні. Розвиток інфаркту міокарда відмічено з однаковою частотою (0,4%) в обох групах, які отримували рофекоксиб 12,5 і 25 мг, і дещо частіше (0,7%) у пацієнтів, що застосовували диклофенак [8].

У останньому огляді порівняльної ефективності НПЗП й інших сучасних знеболювальних засобів при ОА (проаналізовано 263 статті, знайдені у літературі) підкреслено виняткову ефективність саме диклофенаку в лікуванні болювих синдромів. Його дієвість і



І.Ю. Головач

переносимість порівнювали із селективними інгібіторами ЦОГ-2 (еторикоксибом, целекоксибом, рофекоксибом, думіракоксибом), неселективними НПЗП (ацеклофенаком, етодолаком, лорноксикамом, декскетопрофеном, німесулідом і набуметоном), а також з парацетамолом, трамадолом, діасереїном, китайськими рослинними лікарськими засобами і харчовими добавками касторової олії. Дослідники зробили висновок, що ефективність диклофенаку є незаперечною і він залишається таким ефективним, як і нові ліки, що останнім часом застосовують під час лікування ОА. Аналіз наявних даних показує, що диклофенак продовжує залишатися еталоном фармакологічного лікування ОА [15].

Диклофенаку властива хороша переносимість, яка оптимально поєднується з вираженим анальгетичним і протизапальним впливом [9]; за відсутності протипоказань його можна застосовувати упродовж тривалого часу. Дослідження підтвердили, що лікування диклофенаком (Вольтареном) у досить високих дозах (150 мг) за тривалого застосування (до 8 міс і більше) добре переносили пацієнти [5]. Зрозуміло, що диклофенак, як і будь-який інший НПЗП, може мати побічні ефекти і протипоказання. Однак треба зазначити, що побічні ефекти, насамперед виникнення виразок слизової оболонки ШКТ, частіше розвиваються в осіб, у яких присутні фактори ризику.

До факторів ризику ураження ШКТ належать:

- вік понад 65 років;
- виразкова хвороба в анамнезі;
- вживання їжі, яка підвищує шлункову секрецію (гострої, жирної, солоної);
- великі дози або одночасне застосування декількох НПЗП;
- супутня терапія глюкокортикоїдами;
- жіноча стать (виявлено підвищену чутливість жінок до цієї групи препаратів);
- куріння;
- вживання алкоголю;
- інфікованість H. pylori.

У зв'язку з цим лікування необхідно починати з найменшої рекомендованої дози, особливо у групах ризику. В осіб, які відносяться до груп ризику, добова доза диклофенаку має становити не більше ніж 100 мг, перевагу слід надавати лікарським формам диклофенаку, які найменше взаємодіють із ШКТ, і призначати його або в дозі 50 мг 2 рази на добу, або по 25 мг 4 рази на добу. У разі тривалого застосування препарату необхідно утримуватися від вживання алкоголю, оскільки диклофенак теж метаболізується у печінці. У разі появи скарг з боку ШКТ необхідно провести фіброгастроудоденоскопію, а за систематичного використання диклофенаку цю процедуру потрібно призначати кожні 4-6 міс (НПЗП-гастропатії часто бувають безсимптомними, або «німими»).

Із моменту впровадження диклофенаку у клінічну практику минуло вже близько 40 років. За цей час з'явилося багато нових НПЗП. Це значно розширило можливості надання ефективної допомоги хворим, оскільки індивідуальна реакція на лікування є досить варіабельною. Утім диклофенак у лікувальному арсеналі посідає особливе місце: він залишається золотим стандартом, згідно з яким оцінюють ефективність і переносимість нових НПЗП [2, 5]. Поєднання високої ефективності, хорошої переносимості й різноманітності лікарських форм препарату дають змогу підібрати оптимальну терапію за наявності болювих і запальних синдромів, особливо в ревматологічній практиці.

