М.М. Селюк, **М.М. Козачок**, **М.І. Омеляшко**, Українська військово-медична академія, м. Київ;
О.В. Селюк, Військово-медичний клінічний центр професійної патології особового складу Збройних сил України, м. Ірпінь

Користь та ризик призначення НПЗП: чи є золота середина?

М.М. Селюк

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) належать до тих лікарських засобів, без яких не може обійтися жодний фахівець. Це один з основних класів препаратів, призначених для втамування як гострого, так і хронічного больового синдрому. Крім того, НПЗП є препаратами з вираженим протизапальним ефектом. Застосування діючих речовин НПЗП має багатовікову історію, упродовж століть ці сполуки постійно підтверджували свою ефективність.

Терапевтична активність НПЗП пов'язана із запобіганням розвитку або зниженням інтенсивності запалення, впливаючи на метаболізм арахідонової кислоти. Окрім того, протизапальна дія може бути асоційована з гальмуванням перекисного окислення ліпідів, стабілізацією мембран лізосом та зменшенням активності нейтрофілів (порушення вивільнення медіаторів запалення).

Так звані традиційні НПЗП мають низку спільних хімічних і фармакологічних властивостей. Будучи слабкими органічними кислотами, вони добре абсорбуються в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), утворюють тісний зв'язок з альбуміном і мають приблизно однаковий обсяг розподілу. Гіпоальбумінемія супроводжується збільшенням сироваткової концентрації вільного препарату і може обумовлювати збільшення токсичності.

Аналгетична дія НПЗП опосередкована декількома механізмами, проте основним є пригнічення синтезу простагландинів (ПГЕ2, ПГF2, ПГІ2).

Саме біль є головним клінічним синдромом у лікарській практиці та виникає при різних захворюваннях. Больовий синдром може бути гострим, підгострим та хронічним. 10-20% гострого болю переходить у хронічну форму, що суттєво впливає не лише на якість життя пацієнта, але й на перебіг супутніх станів та на тривалість життя. Поширеність цього синдрому призводить до повної або часткової втрати працездатності, що й визначає високу актуальність і соціальну значимість цієї проблеми. Для успішного лікування больового синдрому необхідним є вирішення двох основних завдань: ефект повинен бути максимально швидким, а лікування – максимально безпечним. Давно відомо, що біль та запалення взаємопов'язані. Незамінними засобами для пригнічення запалення, болю та лихоманки до теперішнього часу залишаються НПЗП.

Показаннями до застосування НПЗП є дуже широке коло як гострих, так і хронічних патологічних станів. По-перше, це гострий (хронічний) м'язово-кістовий, суглобовий біль: остеоартроз, ревматоїдний артрит, спондилоартрит, неспецифічний біль у спині, подагра, різні за походженням тендиніти, тендовагініти, бурсити. НПЗП – незамінний супровід роботи стоматолога, хірурга (післяопераційний біль, зняття ниркової або біліарної коліки), гінеколога. НПЗП ефективні при головному болю напруження та мігрені. Застосовують їх також і в онкології (як компонент паліативної знеболювальної терапії).

Але завжди постає питання щодо балансу між ефективністю та безпечністю препарату. Сучасні НПЗП класифікуються залежно від переважного впливу на циклооксигеназу (ЦОГ-1 та ЦОГ-2), що й зумовлює як її ефективність, так і безпечність. Довгий час точилися суперечки стосовно побічних ефектів різних класів НПЗП, але сьогодні можна говорити, що неселективні НПЗП мають найбільший профіль ефективності та безпечності як при коротких курсах лікування, так і при тривалій терапії.

Порівняльні клінічні дослідження неселективних та селективних НПЗП (рофекоксиб, целекоксиб) показали значимість судинних ефектів у пацієнтів з підвищеним ризиком кардіоваскулярних ускладнень, наприклад, в осіб похилого віку, які страждають на супутню артеріальну гіпертонію, ішемічну хворобу серця, цукровий діабет з рідкісними, але все ж описаними, інфарктами та інсультами при призначенні НПЗП, що висунуло проблему додаткового прийому НПЗП у процесі лікування профілактичними дозами ацетилсаліцилової кислоти. Виявилося, що індометацин та ібупрофен можуть конкурувати з ацетилсаліциловою кислотою у зв'язуванні з активним центром ЦОГ-1 і скасовувати антиагрегантний ефект останньої. Однак диклофенаку цей ефект не властивий, тобто для хворих, які потребують лікування НПЗП і мають фактор ризику тромбозу, диклофенак може бути препаратом вибору. З огляду на той факт, що не тільки простагландини, але і лейкотрієни є важливими медіаторами, які визначають гіпералгезію і запалення, цікавими є дані, що диклофенак не тільки пригнічує активність ЦОГ-1 і ЦОГ-2, а й впливає на ліпоксигеназний шлях, пригнічуючи вивільнення арахідонової кислоти і, відповідно, лейкотрієнів [2, 3].

Більш того, виявилося, що інгібітори ЦОГ-2 блокують деякі форми експериментального запалення тільки в дуже високих дозах, у яких вони втрачають свої ЦОГ-2 специфічні властивості, а в стандартних дозах не впливають на деякі важливі компоненти запального процесу (лейкоцитарна інфільтрація тощо) [4, 5].

Саме ці властивості високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 змушують медичні спільноти деяких країн регламентувати прийом цих препаратів. Згідно з рекомендаціями «хворих на ішемічну хворобу серця або цереброваскулярну хворобу, які лікуються будь-яким з інгібіторів ЦОГ-2, слід при першій можливості перевести на альтернативний (ЦОГ-2 неселективний) засіб» [6, 7].

Отже, незважаючи на появу нового класу протизапальних засобів – специфічних інгібіторів ЦОГ-2, навряд чи клінічна практика зможе обійтися без широкого застосування традиційних НПЗП. З огляду на те, що НПЗП – препарати, які в більшості випадків приймають пацієнти похилого віку і до того ж тривало, лікар повинен враховувати не тільки ефект, але й можливість розвитку загрозливих для життя ускладнень.

Серед НПЗП, які і раніше, лідером залишається диклофенак. Він надійно займає позиції золотого стандарту [8]. Цей препарат є одним з найбільш вивчених НПЗП, вважається кращим представником цього класу й успішно застосовується вже понад 25 років. Поєднання чудового протизапального і знеболювального ефектів при хорошій переносимості обумовили лідерські позиції диклофенаку в групі НПЗП.

Диклофенак – це органічна кислота з порівняно низьким pH, завдяки чому він активно зв'язується з білками плазми і накопичується саме у вогнищі запалення. Окрім того, в зарубіжних та вітчизняних публікаціях висвітлюється питання про імуномодулюючі та антибактеріальні властивості диклофенаку, що, власне, й зумовлює більш ефективну дію препарату при всіх видах запалення [9-11].

Особливу увагу сьогодні привертає диклофенак калієва сіль, оскільки саме ця хімічна сполука найбільш швидко проникає в ділянку ураження, що й сприяє максимально швидкому клінічному ефекту. За однакової ефективності пероральна форма диклофенаку калію діє так само швидко, як і внутрішньом'язова ін'єкція диклофенаку натрію. Тривалість знеболювання становить близько 6 годин. Завдяки кращому всмоктуванню і високому ступеню біодоступності диклофенак калієва сіль має менший подразнювальний ефект на слизову оболонку шлунка (що має велику перевагу при прийомі per os).

Найбільш застосовуваний диклофенак при лікуванні остеоартрозу (ОА). Передусім це зумовлено поширеністю захворювання та високою ефективністю і безпечністю саме диклофенаку.

Зважаючи на уніфікований протокол з лікування ОА, починають призначення НПЗП саме з місцевих форм [15]. Такий підхід довів свою ефективність та повну безпечність, і тому всі сучасні настанови на першому етапі рекомендують застосування місцевої терапії, а за потреби підсилення лікування – комбінувати таблетовані форми та гелі. Така стратегія сприяє можливості швидкого досягнення адекватного терапевтичного ефекту, використовуючи при цьому більш низькі дози таблетованих форм НПЗП та зменшуючи негативний плив, перш за все на ШКТ. Отже, згідно з протоколами лікування ОА, місцеві НПЗП можуть призначатися як у монотерапії, так і в комбінації з таблетованими формами (при вираженому больовому синдромі).

За даними досліджень, НПЗП для місцевого застосування є безпечними, оскільки при їх застосуванні системного кровотоку досягає не більше 10% активної речовини [16, 17].

Серед місцевих форм НПЗП безперечну перевагу мають комбіновані препарати. Завдяки синергічній дії різних активних речовин підсилюється клінічний ефект засобу і спостерігається максимальна швидкість його реалізації. Вітчизняні лікарі мають унікальну можливість використовувати багатокомпонентний гель Фламідез. До складу цього лікарського засобу входять диклофенак натрію (як було обґрунтовано вище,

найкращий серед НПЗП) та ментол і метилсаліцилат. Метилсаліцилат – протизапальний лікарський засіб, який швидко всмоктується через шкіру, нормалізує підвищену проникність капілярів та покращує процеси мікроциркуляції, завдяки чому зменшує вираженість проявів запалення, набряку, інфільтрації та болю.

Інший компонент – ментол – сприяє кращому проникненню діючих речовин через шкіру, здатен розширювати судини та створює відчуття прохолоди, чим забезпечує додатковий ефект – відволікання. Усі ці властивості підсилюють ефект основних діючих речовин.

Перевагою Фламідезу як місцевого НПЗП є його основа – гель. На відміну від мазі гель глибше проникає в тканини, не подразнює шкіру, не закупорює пори.

Таким чином, застосування місцевих форм НПЗП має низку суттєвих переваг. По-перше, це забезпечення високої концентрації діючих речовин у місці нанесення (швидка ти тривала дія), по-друге, потужна дія безпосередньо в ділянці ушкодження та слабо виражена системна дія, що зменшує ймовірність виникнення побічних ефектів. Отже, гель Фламідез – високоефективний та безпечний препарат для місцевого застосування при лікуванні міозиту, фіброзиту, ішіасу, розтягнення м'язів і сухожиль, травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату, болю в м'язах та суглобах при великих фізичних навантаженнях, запальних і дегенеративних захворюваннях суглобів, ревматичних ураженнях опорно-рухового апарату: бурситі, артриті, тендосиновіті, тендиніті.

Таким чином, можна з упевненістю призначати Фламідез гель пацієнтам різних вікових груп починаючи з 14 років, отримуючи високу ефективність та гарантовану хорошу переносимість.

Проте в тих випадках, коли швидко усунути больовий синдром і відновити фізичну працездатність за допомогою гелю не вдається, як препарат першого ряду експерти Європейської протиревматичної ліги (EULAR) рекомендують ацетамінофен (парацетамол). Такої ж думки дотримуються й фахівці Американського коледжу ревматології (ACR). Для прискорення клінічного ефекту поєднують місцеве застосування НПЗП із таблетованими формами, які застосовують як у вигляді монотерапії, так і як комбіноване призначення.

Як зазначалося вище, препаратом першого ряду є парацетамол. Якщо парацетамол або місцеві НПЗП забезпечують недостатнє полегшення болю при ОА, то слід додати пероральний НПЗП [15]. Саме для цього були створені багатокомпонентні таблетовані НПЗП – препарат Фламідез, до складу якого входять парацетамол, диклофенак калію та серратіопептидаза у вигляді гранул з кишковорозчинним покриттям, які містять 15 мг серратіопептидази, що еквівалентно ферментній активності 30 000 ОД.

Оскільки пероральна форма диклофенаку калію діє так само швидко, як і внутрішньом'язова ін'єкція диклофенаку натрію, то при пероральному застосуванні настає швидкий і потужний фармакологічний ефект. А комбінація цього лікарського засобу з парацетамолом підвищує ефективність та дає можливість зменшити дози основних компонентів.

Додаткової ефективності вдалося досягти завдяки серратіопептидазі. Серратіопептидаза – це фермент, що виявляє протеолітичну дію і швидко розщеплює брадикінін, фібрин та інші медіатори запалення. Таким чином, додатково підсилюється протизапальна та протинабрякова дія.

Отже, використання препарату Фламідез дозволяє досягти високої ефективності лікування за короткий час, а вже надалі продовжувати підтримуючу терапію, застосовуючи Фламідез гель.

Зрештою ми підійшли до основного питання: а чи є золота середина при призначенні НПЗП? Чи можемо ми гарантувати високу ефективність при хорошій переносимості лікування? Чи зможе пацієнт, з огляду на фармакоекономіку, придбати потрібні лікарські засоби? Чи швидко настане терапевтичний ефект?

Сьогодні ми цілком упевнено відповідаємо: так!

Отже, використовуючи дві високоефективні форми комбінованих НПЗП (Фламідез таблетки та гель), лікарі мають можливість призначати раціональну терапію залежно від ступеня запального процесу та вираженості симптомів захворювання. Таке лікування забезпечує високу ефективність та має хорошу переносимість.

Література знаходиться в редакції.

ФЛАМІДЕЗ®
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою
НЕВІДКЛАДНА ДОПОМОГА
при болю, запаленні та набряку

ДИКЛОФЕНАК КАЛІЯ:*
аналгетичний ефект настає вже через 20-40 хвилин

СЕРРАТІОПЕПТИДАЗА:**
• зменшує набряк і покращує мікроциркуляцію
• підвищує біодоступність НПВС в зоні запалення

ПАРАЦЕТАМОЛ:**
Препарат першої лінії для знеболення при ОА

ПОКАЗАННЯ:
• Гострий біль (міозит, міалгія, головний, зубний, корінцевий синдром)
• При ревматоїдному артриті, остеоартрозі, гострих нападах подагри
• При первинній дисменореї, аднекситі, фаринготонзиліті, отиті

*Викторов А. П., Лукьянчук В И, Мамчур В И , Пиняжко О Р Комбинированные препараты УНПВЛС: новые технологии фармакотерапии болевого синдрома. Український медичний часопис. № 5(73) IX - X 2009 г. **Деримедвідь Л.В., Верейтинова В.П. Комбиновані нестероїдні протизапальні засоби із серратіопептидазою у фармакотерапії запальних захворювань. Практикуючий лікарь ISSN 2413-5461? №4, 2016. Діючі речовини: 1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, диклофенаку калію 50 мг, серратіопептидази у вигляді гранул з кишковорозчинним покриттям, які містять 15 мг серратіопептидази, що еквівалентно ферментній активності 30 000 ОД на 1 таблетку. Показання. Гострий біль (міозит, міалгія, головний, зубний, корінцевий синдром), при ревматичному ураженні м'яких тканин, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондиліті, остеоартрозі, спондилоартриті, гострих нападах подагри, первинній дисменореї, аднекситі, фаринготонзиліті, отиті. Категорія відпуску. За рецептом. Номер реєстраційного посвідчення: UA/7061/01/01 Термін дії посвідчення: з 18.01.2013 по 18.01.2018 Наказ МОЗ №973 від 15.09.2016 Для отримання більш повної інформації про препарат Фламідез Ви можете ознайомитись з інструкцією .

РУХАЙТЕСЬ ВІЛЬНО - ЖИВІТЬ ПОВНОЦІННО!

ПОКАЗАННЯ:
• Місцеве лікування розтягнення м'язів і сухожиль, травматичних ушкоджень опорно-рухового апарату
• Біль у м'язах та суглобах при великих фізичних навантаженнях, запальних і дегенеративних захворюваннях суглобів
• Ревматичні ураження опорно-рухового апарату

*Інструкція до медичного застосування препарату "Фламідез гель". Склад лікарського засобу; діючі речовини: 1 г гелю містить диклофенаку діетиламіну 11,6 мг (еквівалентно диклофенаку натрію 10 мг), метилсаліцилату 100 мг, ментолу 50 мг; допоміжні речовини: спирт бензиловий; карбопол 934; пропіленгліколь; кислота лимонна, моногідрат; спирт ізопропіловий; динатрію едетат; олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована, діетиламін; вода очищена. Лікарська форма. Гель. Напівпрозора м'яка маса. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення: UA/12794/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 07.03.2013 по 07.03.2018 .Наказ МОЗ№ 424 від 12.04.2017. Виробник: Енк юб Етікалз Прайвіт Лімітед, Індія. Для отримання більш повної інформації про препарат Фламідез гель, Ви можете ознайомитись з інструкцією.

Інформація для розповсюдження серед медичних та фармацевтичних працівників на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Organosyn