

Використання нестероїдних протизапальних засобів в ортопедії та травматології: вибір препаратів з оптимальним співвідношенням ефективності й безпеки

На щорічній науково-практичній конференції «Впровадження наукових розробок у практику охорони здоров'я», що була проведена на базі ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» та зібрала провідних вітчизняних фахівців у галузі ортопедії та травматології й практикуючих лікарів з цієї спеціальності, багато уваги було приділено лікуванню запальних і дегенеративних захворювань суглобів і травм з акцентом на питаннях ефективності й безпеки нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Огляд цих доповідей пропонуємо до уваги читачів.

Загальний погляд на проблему ефективності й безпеки НПЗП представив член-кореспондент НАМН і НАН України, завідувач кафедри фармакології з курсом клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Іван Сергійович Чекман.



— НПЗП являють собою велику фармакологічну групу, що складається з більш ніж 70 різних за хімічною будовою лікарських засобів, яких об'єднують властивості чинити переважно протизапальну, анагезивну, жарознижувальну та антиагрегантну дію.

Запропоновано кілька класифікацій НПЗП — за хімічною структурою, за кодом АТС тощо, але найбільш популярною та важливою з практичної точки зору є класифікація за впливом на різні ізоформи циклооксигенази (ЦОГ). Згідно з цією класифікацією НПЗП поділяють на:

- селективні інгібітори ЦОГ-1 (низькі дози ацетилсаліцилової кислоти);
- неселективні інгібітори ЦОГ (диклофенак, ібупрофен, піроксикам, індометацин та ін.);
- селективні інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, німесулід);
- високоселективні (специфічні) інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб).

Основні фармакологічні ефекти НПЗП (протизапальний, анагезивний, жарознижувальний) реалізуються за рахунок пригнічення ЦОГ-2, тоді як з блокуванням ЦОГ-1 пов'язують розвиток побічних ефектів, переважно з боку шлунково-кишкового тракту (диспепсичні розлади, ерозії та виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, кровотечі й перфорації), що найбільш характерно для неселективних інгібіторів ЦОГ. Також до побічних ефектів НПЗП відносять нефротоксичність, гепатотоксичність, гематотоксичність, хондротоксичність.

Лідуючі позиції в рекомендаціях з лікування болю та артриту/артрозу Американської асоціації болю (APS, 2002), Американської колегії ревматологів (ACR, 2000) та Європейської протиревматичної ліги (EULAR, 2009) займають селективні інгібітори ЦОГ-2 — мелоксикам, німесулід.

За хімічною структурою мелоксикам є похідним енолікової кислоти, за фармакодинамікою — НПЗП з вираженою протизапальною активністю. З 1995 року він зареєстрований у 102 країнах світу, з 1996 року — в Україні. Основними показаннями для застосування мелоксикаму є симптоми ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, больовий синдром при остеоартрозі. Препарат можна використовувати в різних клінічних ситуаціях завдяки двом лікарським формам — таблеткам та розчину для ін'єкцій.

Ефективність і безпечність мелоксикаму доведені з дотриманням сучасних вимог доказової медицини у понад 230 клінічних контрольованих дослідженнях тривалістю до 1,5 року. Результати цих досліджень підкріплені багаторічним досвідом використання в реальній клінічній практиці.

Ефективність мелоксикаму при різноманітних захворюваннях опорно-рухового апарату (остеохондроз хребта, коксартроз, гонартроз, хвороба Бехтерева,

адгезивний капсуліт, периартроз суглобів стопи й променево-зап'ясткового суглобу) продемонстрували у власному дослідженні й українські вчені (Г.В. Гайко та ін., рис. 1).

Доведено, що мелоксикам у дозах 7,5 і 15 мг співставний за протизапальною та знеболювальною активністю з диклофенаком 100 мг SR і піроксикамом 20 мг. Проте важливою перевагою мелоксикаму перед традиційними неселективними НПЗП

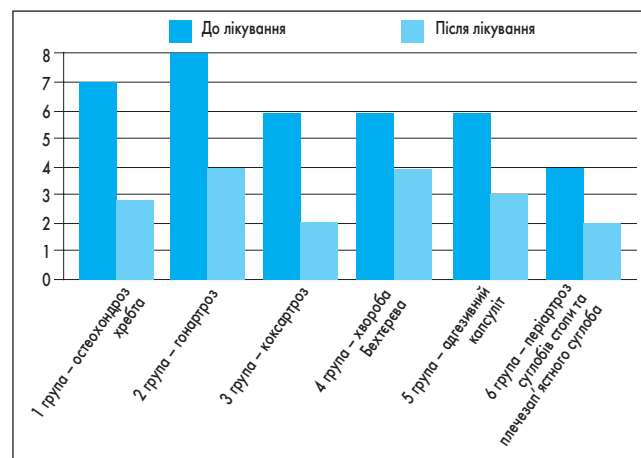


Рис. 1. Результати використання препарату мелоксикам при запальних та дегенеративних захворюваннях опорно-рухового апарату

є більш низька частота побічних ефектів, перш за все гастроінтестинальних. Так, у дослідженні MELISSA було показано, що частота небажаних явищ загалом та гастроінтестинальних розладів зокрема достовірно менша при лікуванні мелоксикамом порівняно з диклофенаком. Переваги мелоксикаму над піроксикамом щодо профілю безпеки були продемонстровані в дослідженні SELECT. Цікаво, що частота небажаних явищ з боку серцево-судинної системи, а саме вони є слабким місцем профілю безпеки класу коксибів (високоселективних інгібіторів ЦОГ-2), при використанні мелоксикаму в дослідженнях MELISSA й SELECT була не вища, ніж при прийомі традиційних НПЗП (диклофенаку, піроксикаму).

Оскільки питання кардіоваскулярної безпеки гостро стоїть для специфічних інгібіторів ЦОГ-2, вона була детально вивчена й для селективних ЦОГ-2, зокрема для мелоксикаму. Був проведений об'єднаний аналіз 35 досліджень з вивчення мелоксикаму тривалістю не менше 3 тижнів із загальною кількістю пацієнтів 27 039 (35% у віці 65 років і старше), з них мелоксикам отримували 15 071 хворий, препарат порівняння (диклофенак, напроксен або піроксикам) — 11 078, плацебо — 736 (G. Singh, G. Triadafilopoulos, 2001). Цей аналіз підтвердив, що мелоксикам не підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда, серцевої недостатності, набряків та артеріальної гіпертензії порівняно з іншими НПЗП (рис. 2). Завдяки високому рівню кардіоваскулярної безпеки мелоксикам можна використовувати в тому числі у осіб похилого віку з супутньою серцево-судинною патологією. Як і очікувалось, частота гастроінтестинальних небажаних явищ у цьому аналізі була значно нижчою при використанні мелоксикаму, ніж при застосуванні диклофенаку, піроксикаму й напроксену (рис. 3).

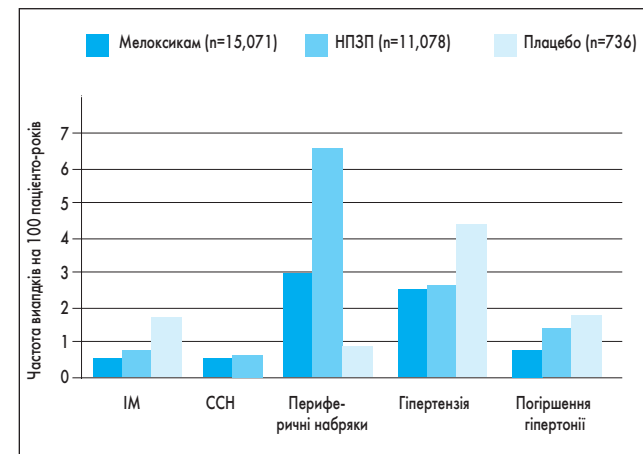


Рис. 2. Частота небажаних явищ з боку серцево-судинної системи при використанні НПЗП (G. Singh, G. Triadafilopoulos, 2001)



Рис. 3. Частота небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту при використанні НПЗП (G. Singh, G. Triadafilopoulos, 2001)

Мелоксикам зручний у використанні й добре переноситься пацієнтами. Завдяки особливостям фармакокінетики (висока біодоступність, період напіввиведення близько 20 год) знеболювальний ефект при прийомі мелоксикаму розвивається дуже швидко (приблизно через 30-50 хв) і довго триває. Препарат можна приймати лише один раз на добу, що забезпечує кращий комплаєнс. Щодо переносимості, то на більш низькій частоті гастроінтестинальних побічних ефектів не закінчуються переваги мелоксикаму порівняно з традиційними НПЗП. Доведено, що мелоксикам краще переноситься при внутрішньому'язовому введенні, ніж диклофенак чи піроксикам. В експериментальних дослідженнях було показано, що після введення диклофенаку або піроксикаму у м'язі виникала зона некрозу, тоді як після введення мелоксикаму такого не відбувалося (P. Stei et al., 1996). Клінічне дослідження з внутрішньо'язовим введенням також показало кращу переносимість мелоксикаму порівняно з піроксикамом. Так, у групі піроксикаму підвищувався рівень креатинінфосфокінази, тоді як у групі мелоксикаму він був стабільний. До того ж, у групі мелоксикаму було менше випадків почервоніння шкіри в місці ін'єкції та краще загальний показник місцевої переносимості.

Слід також зазначити, що більшість НПЗП добре проникають у синовіальну рідину й можуть мати негативний вплив на морфологію та фізіологію хряща. Так, у клінічних дослідженнях встановлено, що деякі неселективні НПЗП погіршують перебіг остеоартрозу при тривалому застосуванні. Ацетилсаліцилова кислота, індометацин та фенілбутазон пригнічують синтез глікозаміногліканів, що є структурними елементами хрящової тканини. При цьому патологічна дія більш виражена при ураженому хрящі, ніж при здоровому. Мелоксикам не хондротоксичний, що є ще однією перевагою цього препарату в ортопедо-травматологічній практиці.

Підсумовуючи викладене вище, можна зазначити такі переваги препарату мелоксикам:

- доведена висока протизапальна та знеболювальна активність, що не поступається диклофенаку;
- швидке зменшення болю (через 30-50 хв) і тривалий ефект;
- зручність прийому (1 раз на добу), наявність пероральної та парентеральної лікарських форми;
- високий рівень безпеки, добра переносимість.

Тему безпеки НПЗП продовжив **завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Анатолій Станіславович Свінціцький.**



— НПЗП мають широке коло застосування у різних галузях медицини. У ревматологічній практиці немає жодного захворювання, за якого б не використовувалися НПЗП. Проте слід мати на увазі, що прийом НПЗП може призводити до розвитку низки ускладнень, у першу чергу з боку шлунково-кишкового тракту.

Більш високий ризик НПЗП-гастроентеропатій відмічається у хворих похилого віку, за наявності захворювань шлунково-кишкового тракту в анамнезі та іншої супутньої патології, у разі сумісного застосування НПЗП з глюкокортикоїдами чи антикоагулянтами, а також при використанні високих доз НПЗП.

Найбільша частота ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту відмічається у перші три місяці прийому НПЗП. У разі більш тривалого прийому цієї групи препаратів у терапевтичних дозах відбувається поступова адаптація слизової оболонки шлунково-кишкового тракту до їх токсичного впливу, і вірогідність гастроінтестинальних ускладнень суттєво зменшується.

Існують ЦОГ-залежні (системні, після всмоктування в системний кровообіг) та ЦОГ-незалежні механізми розвитку НПЗП-гастропатій. Слід зазначити, що через ЦОГ-залежні механізми (пригнічення синтезу захисних простагландинів) ушкоджуючу дію чинять не тільки пероральні, а й парентеральні та ректальні форми НПЗП і таблетки, покриті кишковорозчинною оболонкою. До ЦОГ-незалежних механізмів розвитку НПЗП-гастроентеропатій відноситься безпосередній ушкоджуючий вплив НПЗП як слабких кислот на слизову оболонку шлунка, який є дозозалежним. Певну роль відіграє активація нейтрофілів, їх адгезія та формування судинних тромбозів. Відомо, що соляна кислота порушує гомеостаз і агрегацію тромбоцитів крові, процес загоєння ерозій і виразок, виликаних НПЗП, гальмує синтез цитопротекторних простагландинів та зменшує кровотечу в слизовій оболонці, що частково зумовлюється активацією нейтрофілів і безпосередньою пошкоджуючою дією на судинний епітелій продуктів їх метаболізму. Одночасно з порушенням шлункової мікроциркуляції відбувається вивільнення LTB-4, фактора некрозу пухлини, що посилює цитотоксичний вплив НПЗП.

Ризик гастроінтестинальних небажаних явищ значно залежить від класу застосовуваних НПЗП. Використання сучасних селективних і високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 характеризується менш вираженим негативним впливом на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту порівняно з неселективними НПЗП. Однак не слід забувати, що лікування високоселективними інгібіторами ЦОГ-2 призводить до зростання ризику кардіоваскулярних ускладнень за рахунок активації тромбоутворення.

У клінічній практиці одним із перших селективних інгібіторів ЦОГ-2 почали широко застосовувати мелоксикам. Багаторічний досвід використання цього препарату продемонстрував його високу гастроінтестинальну безпеку, підтверджену численними дослідженнями.

Узагальнений аналіз 35 клінічних досліджень за участі 27 039 пацієнтів допоміг з'ясувати, що прийом мелоксикаму супроводжується значно меншою частотою клінічно значущих побічних явищ з боку

шлунково-кишкового тракту (включаючи перфорації та кровотечі) порівняно з іншими НПЗП (G. Singh et al., 2001).

У 28-денному дослідженні MELISSA (n=9323), у якому порівнювали гастроінтестинальну безпеку мелоксикаму в дозі 7,5 мг/добу внутрішньо та диклофенаку 100 мг/добу внутрішньо, у групі мелоксикаму спостерігалася достовірно менша частота таких побічних ефектів, а саме: диспепсія (p<0,001), абдомінальний біль (p<0,001), нудота та блювання (p<0,05), діарея (p<0,001). У групі пацієнтів, що отримували мелоксикам, загальна кількість днів госпіталізації з приводу побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту становила 5 днів, у той час як у групі диклофенаку цей показник становив 121 день (Hawkey et al., 1998).

За даними метааналізу F. Degnir et al. (2001), що включив результати рандомізованих подвійних сліпих досліджень за участі хворих з остеоартрозом, гастроінтестинальна безпека мелоксикаму в дозах 7,5 та 15 мг/добу не відрізнялася від плацебо.

Слід зазначити, що мелоксикам характеризується також низькою гепатотоксичністю. При вивченні співвідношення повідомлень про випадки печінкової недостатності на тлі прийому різних НПЗП за даними ВООЗ (3-й квартал 2003 р.) не було зафіксовано випадків печінкової недостатності при використанні мелоксикаму. Найвищим цей показник виявився на фоні терапії бромфенаком (2,24), німесулідом (0,38), суліндаком (0,28).

Призначаючи НПЗП необхідно обов'язково враховувати їх характер взаємодії з іншими медикаментозними засобами. Наприклад, у сучасних схемах лікування ревматоїдного артриту та псоріатичного артриту препаратом першої лінії є метотрексат. Даний препарат дозволяє досягти вираженого клінічного ефекту лише через 3-5 міс, а це вимагає застосування НПЗП на перших етапах лікування. Водночас застосування НПЗП призводить до порушення виведення метотрексату з організму та зростанню його токсичності, що потребує корекції дози метотрексату або відміни НПЗП. НПЗП (бутадіон, ацетилсаліцилова кислота) при комбінованому прийомі з антикоагулянтами призводять до підвищення ризику геморагій. НПЗП знижують сечогінний ефект петлевих діуретиків, а також гіпотензивну дію антигіпертензивних засобів. Одночасний прийом глюкокортикоїдів з НПЗП може призводити до посилення гастротоксичної дії останніх. НПЗП призводять до зниження виведення аміноглікозидів з організму і можливості інтоксикації, що потрібно обов'язково враховувати при застосуванні аміноглікозидних антибіотиків. Не рекомендується поєднання кількох НПЗП, оскільки така комбінація призводить до посилення побічної дії без суттєвого підвищення протизапального ефекту.

Тривалий час гостро стояло питання безпеки застосування НПЗП за наявності хелікобактерної інфекції. Це питання добре висвітлено в рекомендаціях Маастрихту 4. На сьогодні доведено, що Н. рулогі асоціюється з підвищенням ризику ускладнених і неускладнених гастроудоденальних виразок, пов'язаних з прийомом НПЗП та низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (рівень доказів 2a, B). Ерадикація Н. рулогі знижує ризик ускладнених і неускладнених гастроудоденальних виразок, пов'язаних з прийомом НПЗП та низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (1b, A). Таким чином, ерадикація Н. рулогі рекомендована перед початком терапії НПЗП і є обов'язковою при наявності виразкової хвороби в анамнезі (1b, A). Водночас однократна ерадикація Н. рулогі не знижує частоту гастроудоденальних виразок у пацієнтів, які протягом тривалого часу приймають НПЗП. У даному випадку необхідно продовжувати курс лікування інгібіторами протонної помпи та ерадикацію Н. рулогі (1b, A).

Власним досвідом застосування мелоксикаму у спортсменів поділився **співробітник ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. М.І. Ситенка НАМН України», кандидат медичних наук Павло Васильович Болховітін.**

— Спортсмени ушкодження опорно-рухового апарату мають деякі особливості, що впливають на перебіг запального процесу:



- поєднання гострої травми з хронічною мікротравматизацією;
- вплив засобів захисту та екіпіровки;
- швидкість надання першої допомоги;
- можливість попередньої забороненої або некваліфікованої терапії (допінг, харчові добавки, спортивне харчування, використання препаратів для тварин);

— психологічні аспекти.

У спортсменів можуть бути як гострі травми, так і загострення хронічних запальних захворювань опорно-рухового апарату, що не є дивиною для спортсменів. Є навіть специфічні для окремих видів спорту захворювання — «лікоть тенісиста» (латеральний епіконділіт плеча), «лікоть гравця у гольф» (медіальний епіконділіт плеча) тощо.

Для лікування гострих травм та загострень хронічних захворювань опорно-рухового апарату у спортсменів використовують частіше за все НПЗП. Але слід пам'ятати, що у разі лікування цієї категорії пацієнтів до препарату висуваються особливі вимоги — швидкість розвитку ефекту та його тривалість, швидка нормалізація функції ураженого сегменту опорно-рухового апарату, високий рівень безпеки, зручність використання. Ми провели дослідження з вивчення ефективності й безпеки препарату мелоксикам (розчину для ін'єкцій) під час його використання при травмах у спортсменів (футболістів, хокеїстів та баскетболістів).

Більшість учасників дослідження високо оцінили протизапальну та знеболювальну ефективність мелоксикаму зі швидкості регресу ознак запалення (біль, набряк, почервоніння, місцеве підвищення температури).

Щодо відновлення функції ураженого суглоба, то використання мелоксикаму дозволило 41,7% спортсменів взагалі не переривати тренування, у 20,8% реабілітація зайняла 2 дні, у 33,3% — 2-7 днів, лише у 4,2% — більше 7 днів (рис. 4).

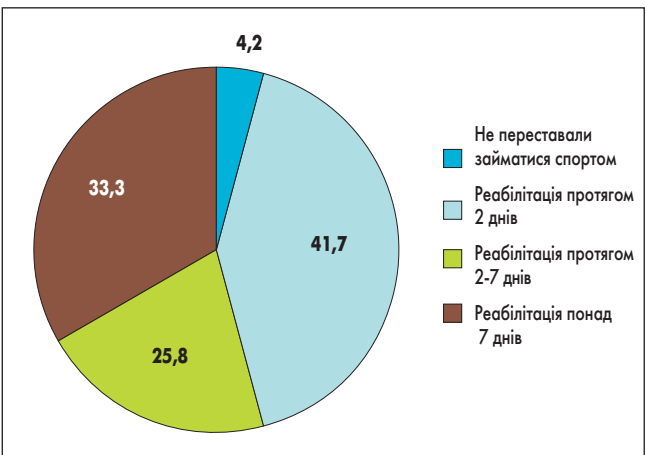


Рис. 4. Швидкість реабілітації спортсменів після травм при використанні мелоксикаму

Не було зареєстровано жодного випадку небажаних явищ.

Отже на підставі світового досвіду й результатів власного дослідження можа виділити такі переваги препарату мелоксикам для використання у спортивній травматології:

- є одним з найбільш ефективних й безпечних НПЗП;
- володіє швидкою й вираженою анальгезуючою дією, що є дуже цінним у разі надання невідкладної допомоги спортсменам з травмами;
- дає можливість скоротити термін реабілітації пацієнтів з пошкодженням суглобів;
- дозволяє проводити лікування численних спортивних травм без переривання тренувального процесу чи змагань;
- не має негативного впливу на самопочуття спортсменів, особливо необхідно відмітити відсутність неприємних відчуттів у місці внутрішньом'язової ін'єкції.

Таким чином, травми суглобів у спортсменів потребують протизапальної терапії, а мелоксикам є високоефективним й безпечним НПЗП для використання у спортивній травматології.

Підготувала **Наталя Міщенко**

