

Гастробезпека терапії нестероїдними протизапальними препаратами у пацієнтів із ревматичними захворюваннями

У вересні 2019 року в Одесі відбулася науково-практична конференція «Ревматологія XXI сторіччя». До вашої уваги представлено огляд озвученої в межах заходу доповіді начальника кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, д. мед. н., професора Галини Василівни Осьодло. Виступ був присвячений актуальному питанню безпеки застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у пацієнтів ревматологічного профілю в аспекті впливу на шлунково-кишковий тракт (ШКТ).

Найважливішими симптоматичними препаратами, які призначають пацієнтам ревматологічного профілю, є НПЗП. Спектр показань для застосування визначається здатністю впливати на характерні симптоми ревматологічних захворювань, як-то гострий/хронічний біль, температурна реакція тощо, та охоплює запальні процеси будь-якого генезу й локалізації (Zeidler et al., 2002). Приймання НПЗП супроводжується низкою побічних ефектів, провідне місце серед яких посідають дистрофічні та запальні зміни слизової оболонки травного каналу, що проявляються ерозіями та виразками шлунка й дванадцятипалої кишки (Свінцицький, 2008).

Гастроінтестинальні ураження

Сьогодні гастроінтестинальна (ГІ) безпека терапії НПЗП являє собою серйозну медичну проблему, адже вони є однією з найбільш затребуваних груп препаратів. Щоденно НПЗП отримують близько 30 млн осіб, при цьому частота ушкоджень верхніх відділів ШКТ (ерозивно-виразкові ураження, перфорації, кровотечі) при регулярному використанні може сягати 30–40%. Загострення виразкової хвороби, гастродуоденіти або гастроезофагеальної рефлюксової хвороби, вказівки на них в анамнезі є обмеженнями для призначення НПЗП (Наумова, 2017).

Відносний ризик (ВР) ушкоджень при використанні НПЗП із тривалим періодом напіввиведення та неселективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) становить 7,2 (<30 днів) та 3,9 (>30 днів), супутньому прийманні антикоагулянтів – 6,4, глюкокортикостероїдів – 2,2. В осіб віком понад 70 років ризик зростає у 5,6 раза, а при застосуванні НПЗП у перші три місяці після призначення (при плануванні тривалої терапії) – удвічі. Надалі відбувається так звана вторинна адаптація гастродуоденальної зони до НПЗП – феномен простагландинової гастропротекції: за 3–4 місяці регулярного приймання вірогідність НПЗП-гастропатій знижується (Свінцицький, 2008).

Також спікер актуалізувала проблему ступенів ризику ГІ-уражень. За рекомендаціями Американської колегії гастроентерологів (ACG), про високий ГІ-ризик свідчать наявність в анамнезі ускладненої виразки гастродуоденальної зони та множинні фактори ризику (>2), про помірний – 1–2 фактори (вік >65 років, приймання НПЗП у високих дозах, неускладнена виразка в анамнезі, одночасне використання АСК, глюкокортикостероїдів, антикоагулянтів). Низьким є ризик за відсутності таких чинників (Lanza et al., 2009).

НПЗП-гастропатії

Серед НПЗП-гастропатій доцільно розрізняти ранні та пізні. Протягом декількох перших днів терапії НПЗП значну роль відіграють місцеві пошкоджувальні ефекти, зумовлені цитопатичною дією самої молекули НПЗП. Як наслідок, з'являються ерозії та неглибокі виразки переважно верхніх відділів шлунка. Здебільшого вони минають самостійно, оскільки слизова оболонка здатна адаптуватися. Безумовно, більшу небезпеку становлять пізні ушкодження. Відстрочені НПЗП-гастропатії найбільш виражені в антральному відділі шлунка (місце колонізації *H. pylori*) та пов'язані з системними проявами терапії – пригніченням синтезу простагландинів (Свінцицький, 1991).

Механізм протизапальної дії НПЗП пов'язаний із пригніченням активності ЦОГ – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти та зниженням синтезу простагландинів. З її метаболітами асоційовані запалення та утворення виразок ШКТ, а 5-ліпоксигеназа спрямовує синтез арахідонової кислоти шляхом лейкотрієнів та відіграє значну роль у генезі побічних симптомів при інгібуванні ЦОГ.

Останнім часом через появу нових фактів щодо значення ЦОГ-залежного синтезу простагландинів у нормі та при патології

думку про те, що ЦОГ-1 є «фізіологічним», а ЦОГ-2 – «патологічним» ферментами переглянуто. Виразну експресію ЦОГ-1 відзначено при патологічних станах, як-то ревматоїдний артрит, остеоартроз, бурсит. Натомість в експериментальних дослідженнях на тваринах показано, що за відсутності в організмі ЦОГ-2 виразність запального процесу ідентична в особин контрольної групи. Отже, доведено фізіологічну роль ЦОГ-2-залежного синтезу простагландинів у процесах: загоєння дефектів слизової оболонки ШКТ; «адаптивної цитопротекції» клітин ШКТ до токсичних речовин; розвитку стресу; регуляції овуляції, судинного тону, функції підшлункової залози та нирок; ремоделювання та регенерації кісткової тканини тощо (Van et al., 2000).

Тому поява коксибів не забезпечила повної ГІ-безпеки. Також вони не виправдали сподівань щодо впливу на серцево-судинну систему. Селективні інгібітори ЦОГ-2 підвищують ризик інфарктів, інсультів і протипоказані при ішемічній хворобі серця, цереброваскулярних та інших судинних порушеннях (ЕМЕА, 2005).

НПЗП зі сприятливим профілем ГІ-безпеки

Якщо розглядати так звані неселективні препарати, то серед них найсприятливіший профіль ГІ-безпеки має диклофенак. Диклофенак є діючою речовиною препарату Диклоберл, який характеризується не тільки широким спектром терапевтичних ефектів, але й наявністю різних лікарських форм. Якщо порівнювати диклофенак із селективними НПЗП, то його ГІ-профіль також виглядає цілком гідно.

У межах дискусії відносно ризиків та переваг було визначено вірогідність ГІ-кровотечі, пов'язаної з використанням коксибів, неселективних НПЗП та АСК або їхніх комбінацій у клінічній практиці. Так, коксиб має менший коефіцієнт ризику ГІ-кровотечі, ніж неселективні НПЗП. Однак при поєднанні з АСК у низькій дозі відмінності між неселективними НПЗП та коксибами зазвичай зникають. Лікування антиагрегантом без АСК чи кардіопротекторним аспірином також пов'язане з вірогідним розвитком кровотеч (Lanas et al., 2006). Тож можна стверджувати, що диклофенак (Диклоберл) є препаратом вибору в пацієнтів, які приймають АСК.

Кровотечі у ШКТ, індуковані НПЗП, антикоагулянтами та антиагрегантами

У багатоцентровому (18 лікарень в Іспанії та Італії) контрольованому дослідженні оцінювали ризик виникнення кровотеч у верхніх відділах ШКТ, пов'язаних із НПЗП та антитромботиками, з акцентом на тих, що були введені останніми роками (ацеклофенак, целекоксиб, декскетопрофен, мелоксикам, німесулід, рофекоксиб). До аналізу «випадок/контроль» було включено 2813 епізодів ГІ-кровотеч

у пацієнтів >18 років та 7193 – контролю. Індивідуальні ризики для кожного НПЗП залежали від дози. Ризик підвищувався в осіб із виразковою хворобою та/або кровотечами у ШКТ в анамнезі, а також тих, хто приймав антитромбоцитарні препарати (АТП).

Дослідники дійшли висновку, що індуковані НПЗП кровотечі з верхніх відділів ШКТ є частою причиною госпіталізацій. Окрім виразкової хвороби в анамнезі, ризик кровотечі залежить від конкретного препарату, дози та супутнього лікування. При цьому не підтверджено, що більша селективність для ЦОГ-2 асоційована з меншим ризиком кровотеч з верхніх відділів ШКТ (Laporte et al., 2004).

Дослідження ризику виникнення ГІ-кровотеч при використанні НПЗП, антикоагулянтів та антиагрегантів показали, що антикоагулянти, АСК у низьких дозах та інші препарати (не-АСК – АТП, 82,3% тієнопіридинів) асоціювалися з нижньою та верхньою ГІ-кровотечею. Ризик був удвічі вищим для антикоагулянтів (ВР 4,2), ніж АСК у низькій дозі (ВР 2,1) чи інших препаратів без АСК-АТП (ВР 2,0). НПЗП також асоціювалися з підвищеною вірогідністю ГІ-кровотеч, особливо з верхніх (ВР 2,6) відділів ШКТ.

Таким чином, антикоагулянти, низькодозована АСК, НПЗП та інші препарати без АСК-АТП асоційовані з підвищеною ймовірністю кровотечі з верхніх та нижніх відділів ШКТ, при цьому найістотніший фактор ризику – приймання антикоагулянтів. Тому слід звернути увагу, що використання інгібіторів протонної помпи (ІПП) на тлі НПЗП, антиагрегантів чи антикоагулянтів пов'язане з меншим ризиком верхніх ГІ-кровотеч (Lanas et al., 2015).

H. pylori як фактор ризику виразкової кровотечі

Доповідкача нагадала, що виразкова хвороба є основною причиною кровотеч у верхніх відділах ШКТ, тоді як інфекція *H. pylori* – головним етіологічним фактором виразкової хвороби. За даними метааналізу, в якому порівнювали ефективність ерадикаційного лікування *H. pylori* та тривалої антисекреторної терапії без ерадикації для запобігання повторним кровотечам, успішна ерадикація *H. pylori* знижувала вірогідність рецидиву кровотечі протягом року порівняно з використанням лише ІПП (Gisbert et al., 2004).

Також показано, що НПЗП, АСК у низькій дозі та інфекція *H. pylori* є трьома незалежними чинниками ризику розвитку виразкової кровотечі. При цьому ВР ГІ-кровотеч за супутнього використання НПЗП та інфекції *H. pylori* передбачав адитивний ефект (ВР 8), тоді як взаємодії з АСК не виявлено (ВР 3,5) (Sostres et al., 2015).

Гепатотоксичність НПЗП

Як відомо, НПЗП притаманна певна гепатотоксичність. Частота епізодів тяжкого ураження печінки при використанні німесуліду становить близько 1 випадку на 100 тис. пацієнтів, тобто є зівставною з такою побічних явищ, що виникають на тлі приймання НПЗП (або нижчою). Користь від зниження ризику тяжких гастродуоденальних ускладнень за використання німесуліду значно перевищує ймовірну небезпеку, пов'язану з рідкісними гепатотоксичними реакціями на препарат (Каратеев, Насонова, 2004).

Порівняльний аналіз ризиків розвитку гострої печінкової недостатності на тлі лікування НПЗП представлений на рисунку. Було продемонстровано найбільш сприятливий гепатологічний профіль диклофенаку та найгірший – кеторолаку (ЕМЕА, 2012).

Профілактика НПЗП-асоційованих гастропатій

За даними метааналізу, в якому порівнювали ефективність ІПП та трьох препаратів (плацебо, герфарнату та фамотидину), у плані профілактики НПЗП-асоційованих гастропатій



Г.В. Осьодло

(виразок та кровотеч з верхніх відділів ШКТ, викликаних АСК) явні переваги показали ІПП (Scheiman, 2013). При лікуванні коморбідних пацієнтів за низького ГІ-ризiku можна використовувати неселективні НПЗП, проте необхідно проводити моніторинг на предмет диспепсії, болю, прихованої крові у калі.

За наявності високої ймовірності серцево-судинних подій варто призначати інші препарати разом з ІПП. При середньому ГІ-ризiku перевагу слід віддавати селективним за ЦОГ-2 НПЗП (німесулід без «прикриття» ІПП або диклофенак разом із ІПП). Для осіб із високим ГІ-ризиком можна використовувати як селективні, так і неселективні НПЗП (ібупрофен, диклофенак чи целекоксиб) виключно «під прикриттям» ІПП. Отже, диклофенак (Диклоберл) можна призначати усім категоріям пацієнтів у монотерапії або в комбінації з ІПП (при середньому і високому ГІ-ризiku).

Ентеро- та колопатії

Доповідкача зауважила, що НПЗП-ентеропатії є частим ускладненням лікування. Вони становлять до 2/3 випадків ушкоджень ШКТ та до 40% усіх тяжких ГІ-ускладнень. Ретроспективне спостереження за ушкодженнями 4524 пацієнтів показало, що використання АСК у високій дозі (1000 мг) щодня протягом 4 років підвищує ризик неспецифічного виразкового ураження ШКТ у 10,7 раза, (Ткач, 2014). Тож наявність у хворого симптомів кишкової диспепсії, зниженого вмісту гемоглобіну та симптомів залізодефіцитної анемії може вказувати на ураження слизової оболонки кишечника.

Ефективність у профілактиці медикаментозних ентеропатій демонструють селективні інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб), деривати простагландинів (мізпростол), цитопротектори (ребаміпід), НПЗП-фосфатидилхолін та пробіотики. Доцільною є гастроінтестинальнопротекція (ребаміпід, еупатилін), кислото-супресія (ІПП), деконтамінація кишківника при розвитку синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) (рифаксимін, прета-пробіотики), а ефективність кислото-супресії (ІПП) переглядається (Ткач, 2014). Тривале застосування ІПП може зумовити появу СНБР. Отже, якщо хворий схильний до ентеро- та колопатій на тлі терапії НПЗП, слід обирати нові медикаментозні стратегії.

Висновки

Таким чином, у запальному процесі беруть участь ЦОГ-1 і ЦОГ-2, при цьому ризики ГІ-ускладнень мінімальні при застосуванні німесуліду (Німесил) та диклофенаку (Диклоберл). За підвищення ризику ГІ-подій та одночасного приймання АСК рекомендовані НПЗП (Диклоберл) та ІПП у стандартній дозі. Перед початком тривалої терапії НПЗП доцільним є тестування на хелікобактерну інфекцію та її лікування за наявності. Профілактика ентеропатій необхідна пацієнтам, які мали клінічно значимі НПЗП-індуковані ушкодження тонкої кишки в анамнезі.

Підготувала **Олександра Демецька**

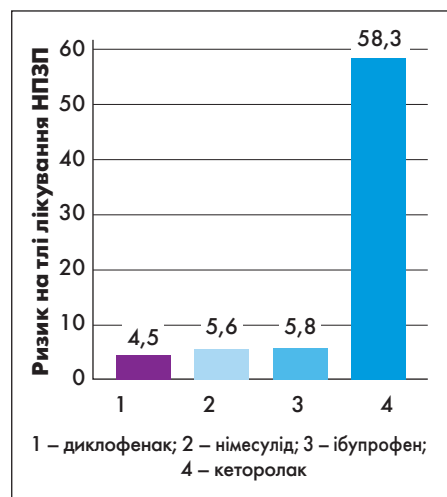


Рисунок. Порівняльний аналіз ризиків розвитку гострої печінкової недостатності на тлі лікування НПЗП

Примітка: Адаптовано за ЕМЕА, 2012.

Диклоберл®

diclofenac sodium



93,9%*

«Золотий» стандарт
протизапальної
терапії!¹

● Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}

● Більша ефективність,
ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2
мелоксикама³

● Показує однакову переносимість в
порівнянні з селективним інгібітором
ЦОГ-2 мелоксикамом⁴

● Не впливає на метаболізм хряща^{5**}

● Можливість індивідуального
підбору дози⁶

● Наявність ін'єкційної форми,
ретардних капсул та ректальних свічок⁶

* інгібування простагландину E₂⁷

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

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад:

Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;

Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (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. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, тонзиліті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна коліки, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

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 рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. 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. Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

РП №UA/9701/01/01, №UA/9701/02/01, №UA/9701/02/02, №UA/9701/04/01

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити капсулами ретард або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад коліки) добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. **Побічні реакції.** Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння та інше. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® №75 №1554 від 05.07.2019, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. В'я Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

1. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78.

2. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

3. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct;37(10):1142.

4. Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo

or diclofenac. Inflamm.res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

5. Blot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413 —1421.

6. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1554 від 05.07.2019, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105). Широкий вибір лікарських форм та дозувань.

7. A Van Hecken, JI Schwartz, M Depre, I De Lepeleire, A Dallob, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arnout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and PJ De Schepper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. 2000; 40: 1109

** Дослідження «in-vitro».

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся 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
UA-DIC-04-2019-V1-PRINT. Затверджено 24.07.2019



BERLIN-CHEMIE
MENARINI