

Нестероїдні протизапальні препарати — ефективність чи безпека?

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – один із найпоширеніших класів лікарських засобів у світі, які щодня приймають близько 30 млн осіб. Орієнтовно третина пацієнтів купляють дані препарати без рецепта та застосовують як самолікування без належного нагляду клініцистів. Ці факти спонукали групу вчених К. Куєрматенг et al. додатково дослідити докази щодо ризику виникнення побічних реакцій (ПР), асоційованих із прийманням безрецептурних НПЗП. У метааналізі восьми багаторазових короткочасних рандомізованих контрольованих досліджень вони вивчали профіль безпеки напроксену порівняно із плацебо, ібупрофеном та ацетамінофеном. Пропонуємо до вашої уваги стислий огляд даної роботи, результати якої опубліковані у виданні Current Medical Research and Opinion (2019; Vol. 35 (10): 1671-1676).

Більшість поширених НПЗП є неспецифічними інгібіторами синтезу простагландинів. Вони гальмують ферменти циклооксигенази 2 (ЦОГ-2), що бере участь у процесах запалення та розвитку больового синдрому, а також ЦОГ-1, який задіяний у захисті слизової оболонки шлунку та агрегації тромбоцитів. Отже, часто ПР внаслідок застосування НПЗП пов'язані саме із впливом на шлунково-кишковий тракт (ШКТ), особливо за умови частого приймання, високих доз та тривалого лікування (Lanza et al., 2009; Castellsague et al., 2012; Henry, McGettigan, 2003). Проте, незважаючи на те що більшість препаратів вказаної групи, які відпускають за рецептом, призначають короткими курсами та у нижчих дозах, повідомляється про потенційне зростання ризику виникнення ПР із боку ШКТ (Duong et al., 2014; Goldstein, Syer, 2015; Brune, 2007).

Особливо обережно слід ставитися до призначення НПЗП літнім хворим. Відповідно до статистичних даних, 10-40% осіб після 65 років щодня застосовують

безрецептурні НПЗП (Conaghan, 2012). Такі пацієнти сприйнятливіші до НПЗП-асоційованих ПР через фізіологічні зміни, що відбуваються з віком, зокрема порушення розподілу й метаболізму лікарських засобів, зниження ниркової елімінації тощо (Durrance, 2003). Крім того, більшість хворих похилого віку приймають інші препарати, які можуть додатково підвищувати ризик виникнення ПР, наприклад, із боку ШКТ, серцево-судинної (СС) системи, нирок, печінки (Moore et al., 2015; Barkin et al., 2010; NICE, 2015; Smith, 1989). Тому важливо, аби медичні працівники мали якнайбільше даних щодо профілю безпеки тих чи інших представників класу НПЗП.

Напроксен застосовують для зняття болю і запалення при різних гострих і хронічних станах. У декількох метааналізах вказано, що напроксен має сприятливіший профіль безпеки порівняно із плацебо (Bansal et al., 2001; Derry et al., 2009). Ризик розвитку шлунково-кишкових ПР, асоційованих із його прийманням, класифікується як поміжний (Henry et al., 1996; NICE, 2015).

Мета метааналізу досліджень К. Куєрматенг et al. (2019) полягала у кількісному визначенні частоти ПР, зафіксованих при застосуванні напроксену в дозах, у яких препарат відпускається без рецепта (750-1100 мг/добу).

Матеріали дослідження

У роботі було узагальнено дані восьми багаторазових короткочасних (7-10 днів) рандомізованих контрольованих випробувань, що були проведені між 1992 і 2015 рр. у Канаді та США. Два являли собою відкриті контрольовані дослідження I фази за участю здорових добровольців (n=138), ще два – подвійні засліплені плацебо- та активно контрольовані випробування III фази, що включали осіб із гострими розтягненнями гомілковоступневого суглоба (n=122), і чотири – подвійні засліплені плацебо- та активно контрольовані дослідження IV фази із залученням хворих на остеоартроз коліна або стегна (n=1212). Загалом середній вік учасників становив 55,8 (16-68) року, більшість з яких – жінки (64%).

Критерієм виключення було застосування НПЗП до початку спостереження від 4 годин до 10 днів. У семи випробуваннях порівнювали напроксен із плацебо, в одному – осіб, які приймали напроксен із низькодозованою (81 мг) ацетилсалicyловою кислотою (АСК) як активну групу, та тих, що отримували лише АСК у тому ж дозуванні як контрольну групу. Препаратами порівняння у семи плацебо-контрольованих дослідженнях були: ібупрофен (600-1200 мг/добу), ацетамінофен (4000 мг/добу) або низькодозована АСК (81 мг/добу). Також було виконано аналіз підгруп відповідно до віку (<65 та 65 років), добової дози напроксену, раси та статі.

Результати дослідження

Даний об'єднаний аналіз показав, що профіль безпеки напроксену був зіставним із плацебо. Загалом про ПР повідомили 25% учасників із груп напроксену, 27,6% – плацебо, 22% – ібупрофену, 26,2% – ацетамінофену. Найчастіше повідомлялося про ПР із боку ШКТ (переважно диспепсію, що зустрічалася у 5% випадків), без істотних відмінностей між напроксеном і препаратами порівняння. Спостерігався значно нижчий ризик розладів нервової системи серед хворих, які отримували напроксен, порівняно із такими групи плацебо (5,9 та 11,7% відповідно), особливо щодо болю голови (3,2 та 7,7% відповідно).

Більшість ПР були легкими та помірними у всіх групах, про тяжкі події повідомлялося у 3,8% випадків у групі напроксену, 14,4% – плацебо, 19,2% – ібупрофену та 11,7% – ацетамінофену. Серйозні ПР, які ймовірно були пов'язані з напроксеном, включали три шлунково-кишкові події (біль у животі, діарею, диспепсію) та одну загальну – периферичний набряк у місці введення.

Важливо зазначити, що під час аналізу в осіб старших вікових груп (>65 років), які загалом вже мають підвищені ризики ускладнень, не було виявлено різниці щодо загальної частоти або будь-якого типу ПР порівняно з молодшими учасниками (Durrance, 2003; Barkin et al., 2010). Ці висновки важливі, оскільки саме когорта пацієнтів літнього віку регулярно використовує НПЗП без рецепта (Conaghan, 2012).

Висновки

Таким чином, напроксен за короткочасного приймання в дозах, що відпускаються за рецептом, має схожий профіль безпеки із плацебо незалежно від віку пацієнтів. Дані про безпеку, надані у зазначеному об'єднаному аналізі, допоможуть надалі інформувати медичних працівників та споживачів про будь-які потенційні ризики, пов'язані з використанням даного препарату. Важливо, щоб хворі завжди ретельно дотримувались інструкції з застосування напроксену, як, зокрема, усіх лікарських засобів.

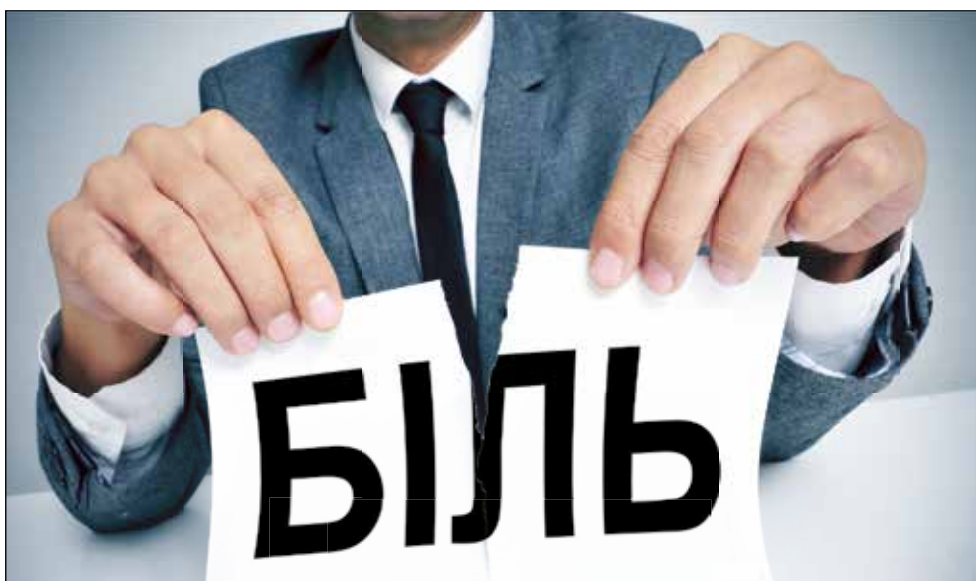
Довідка «ЗУ»

Сукупність даних свідчить про те, що НПЗП, імовірно, підвищують ризик СС-події через їхню селективність до інгібування ЦОГ-1/-2. Проте ступінь пригнічення цих ферментів у різних представників класу НПЗП може суттєво різнитися (FDA, 2005; 2014; Fitzgerald, 2014). Крім того, диференційоване інгібування ізоферментів ЦОГ вважається головним рушієм СС-безпеки НПЗП із більшою селективністю до ЦОГ-2, який корелює з вищим СС-ризиком (Maxwell et al., 2006). Однак ця асоціація не є прямою. Даний ефект принаймні частково залежить від ступеня інгібування ЦОГ-1 (Garcia-Rodriguez et al., 2008). Так, ЦОГ-1 стимулює вироблення тромбоксану А2 (ТХА2), що викликає агрегацію тромбоцитів, звуження просвіту судин і ремоделювання судин та серця (Hochberg et al., 2012). Таким чином, пригнічення ЦОГ-1 пом'якшує вироблення ТХА2 та потенційно знижує ризик СС-події.

У роботі J. Dominick et al. (2016) зазначено, що для більшості неаспіринових НПЗП інгібування ЦОГ-1 є тимчасовим і недостатнім для пригнічення активації тромбоцитів (Patrignani et al., 2011). Виняток становить напроксен, який має тривалий період напіввиведення, пригнічує активність ЦОГ-1 та продукцію ТХА2, що сприяє запобіганню агрегації тромбоцитів і, відповідно, кращому профілю СС-безпеки (Reilly et al., 1987; Capone et al., 2004; Kean et al., 1989). Крім того, відомо, що СС-система реалізує з нирками головний механізм гомеостазу – підтримання артеріального тиску (АТ). Всі НПЗП можуть послаблювати функцію нирок за рахунок пригнічення ЦОГ-1 та/або ЦОГ-2, експресованого в нирках (Weir, 2002). Було висунуто гіпотезу, що зростання СС-ризiku серед пацієнтів, які приймають НПЗП, зумовлене підвищенням АТ через інгібування ЦОГ-2 у нирках (Moore et al., 2014). Напроксен не впливає істотно на збільшення систолічного АТ, що також може сприяти його кращому профілю безпеки (Trelle et al., 2011; Sowers, White et al., 2003).

Завдяки сукупності доказів щодо СС-безпеки напроксену, в настановах Американської асоціації серця (АНА) та Американського коледжу гастроентерології (АСГ) даний препарат визначений як НПЗП вибору для пацієнтів із високим СС-ризиком (Bhatt et al., 2008; Chan et al., 2008; Rostam et al., 2009).

Підготувала **Наталія Нечипорук**



Аналгетичний*
Протизапальний*
Протиревматичний*
Жарознижуючий*



НАПРОФФ

● 275 мг ● 550 мг

Напроксен натрію

*НАПРОФФ. Склад: діюча речовина: напроксен; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 275 мг або 550 мг напроксену натрію. Показання. Головний та зубний біль; мігрень; менструальний біль; біль у м'язах, суглобах та біль у хребті; післятравматичний біль (розтягнення зв'язок, забиття, перенапруження); післяопераційний біль (у травматології, ортопедії, гinekології, хірургічній стоматології); ревматичні захворювання (ревматоїдний артрит, остеоартрит, анкілозний спонділоартрит та подагра). Протипоказання. Підвищена чутливість до напроксену або інших інгредієнтів препарату; бронхіальна астма, уртикарія, інші алергічні реакції, пов'язані із прийомом салicyлатів та інших нестероїдних протизапальних засобів; гострий період чи рецидив виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкової кровотечі; тяжкі порушення функцій печінки та нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв), серцева недостатність. Побічні реакції. Побічні реакції, що найчастіше пов'язані з прийомом великих доз препарату: з боку травної системи: запор, біль у черевній порожнині, нудота, диспепсія, діарея, стоматит. З боку нервової системи: головний біль, вертиго, запаморочення, сонливість. З боку шкіри та її придатків: свербіж, висипання на шкірі, сици, посилене потовиділення, пурпура. З боку органів слуху: шум у вухах. З боку органів зору: розлади зору. З боку серцево-судинної системи: набряк, задишка, відчуття серцебиття. Застосування у період вагітності або годування груддю. Протипоказано застосування препарату у період вагітності або годування груддю. Діти. Не застосовувати дітям віком до 16 років. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. «Біофарма Івон Сан. ве Тіде. А.Ш.», Туреччина. Завник. «Готфарм Лімітед», Велика Британія. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №715 від 13.09.2012 р. РП №ІА/12506/01/01. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №715 від 13.09.2012 р. РП №ІА/12506/01/02.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.