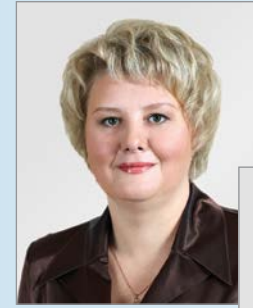




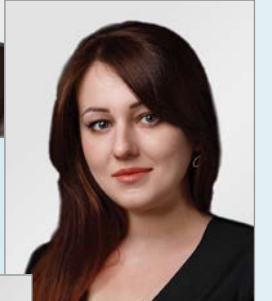
Л.В. Деримедвідь, д.м.н., професор кафедри фармакології та фармакотерапії Національного фармацевтичного університету;
Т.О. Брюханова, к.б.н., доцент кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету;
Д.В. Литкін, к.б.н., заступник директора з наукової роботи Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків

Сучасні аспекти менеджменту пацієнтів із болем у суглобах та хребті

У сучасній медичній практиці однією з актуальних проблем залишається менеджмент пацієнтів із болем у суглобах та хребті. Відповідно до сучасних клініко-епідеміологічних даних, захворювання хребта та суглобів належать до 5 основних причин звернень до лікаря щодо хронічних захворювань, а також залишаються однією з найпоширеніших причин госпіталізації пацієнтів [1-3].



Л.В. Деримедвідь



Т.О. Брюханова



Д.В. Литкін

Важливо зазначити, що біль у спині – переважна скарга пацієнтів працездатного віку (окремі джерела свідчать, що до 75% звернень припадає на вікову категорію 30-59 років), тоді як біль у суглобах у більшості випадків асоційований з остеоартритом (ОА), котрий є поширенішим серед осіб старшої вікової групи [2, 4]. Отже, больовий синдром охоплює практично всі вікові групи пацієнтів, обмежує функціональну активність та працездатність, суттєво знижує якість життя, що й опосередковує значну медико-соціальну значущість.

Як зазначалося вище, основною причиною суглобового болю залишається ОА – гетерогенне деструктивно-дегенеративне хронічне захворювання із запальним компонентом, що характеризується ураженням практично всіх структурних компонентів суглоба (хряща, субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули та навколосуглобових м'язів) [2-4]. На сьогодні поширеність ОА, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, складає ≈7% населення та має тенденцію до зростання. Особливість патології – постійне прогресування хондродеструкції, що обтяжує виразність больового синдрому та потребує ескалації терапії [2].

Оскільки біль у разі ОА має переважно механічний характер (виникає та/або посилюється за фізичного навантаження на уражений суглоб і зменшується в стані спокою), в пацієнтів постійно існує потреба в прийомі лікарських засобів для усунення больового синдрому, адже від цього залежить їхня фізична активність [2, 4]. Водночас актуальним питанням залишається вибір раціональної фармакотерапії, що має бути розпочата на якнайранішому етапі захворювання для запобігання незворотним змінам у суглобових структурах, які потребують хірургічного лікування. З огляду на особливості патогенезу ОА фармакологічна корекція має бути спрямована на усунення запалення за допомогою нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), а також пригнічення хондродеструкції хондропротекторами на основі складових компонентів хряща (глюкозаміну та хондроїтинсульфату) [2, 5, 6].

На відміну від ОА пік захворюваності на дорсалгію переважно припадає на працездатний вік (поширеність складає 60-90%) та є однією з найчастіших причин звернення по медичну допомогу і госпіталізації серед пацієнтів молодого й середнього віку [7-9].

За походженням дорсалгію класифікують на вертеброгенну та невертеброгенну (залежно від ключових факторів, що сприяють її виникненню). Одна з найпоширеніших причин вертеброгенного болю – остеохондроз хребта, наслідком якого є рефлекторний м'язово-тонічний або корінцевий больовий синдром. Сучасні уявлення про патогенез дорсалгії базуються на тому, що основними причинами болю є м'язовий спазм і функціональне блокування фасеточних суглобів або ОА цих суглобів [10-13]. Отже, до розвитку больового синдрому залучається не лише деструктивно-дегенеративний компонент, а і прозапальний стан, який потребує призначення відповідної терапії. У клінічних рекомендаціях і настановах із лікування дорсалгії передбачено застосування НПЗП як засобів патогенетичної терапії, що забезпечують ефективне нівелювання больового синдрому – провідної скарги пацієнтів, котра найбільшою мірою обмежує функціональну активність [11, 12].

Отже, комплексна терапія больового синдрому на тлі захворювань суглобів і хребта має містити препарати, що чинять потужний протизапальний вплив, зокрема здатні гасити біль, який є провідною скаргою пацієнтів та основною причиною звернення по медичну допомогу через суттєве зниження якості життя [10-12].

Не викликає сумніву, що в сучасній клінічній практиці фармакотерапевтична стратегія базується винятково на засадах доказової медицини. В оглядах настанов і клінічних рекомендацій / настанов із лікування ОА та болю в спині НПЗП розглянуто як ключову групу препаратів із найвищим рівнем доказовості для усунення запалення та больового синдрому, який його супроводжує. Слід зазначити, що у випадку лікування ОА препаратами першої лінії є хондропротектори, оскільки саме вони гальмують прогресування хондродеструкції, але їх застосування може бути найефективнішим саме на ранніх етапах патології, коли до лікаря звертається лише незначний відсоток пацієнтів [11, 13]. Водночас більшість хворих звертаються до спеціаліста за наявності больового синдрому, який і є лідером скарг серед пацієнтів з ОА. На цьому етапі перебігу захворювання доцільним є включення до схем терапії саме НПЗП із метою реалізації їхньої протизапальної дії та гасування болю [3-6].

За болем у спині в переважній більшості настанов рекомендовано застосовувати НПЗП як терапію першої лінії, оскільки вони, за даними численних клінічних досліджень, мають найвищий клас доказовості щодо усунення больового синдрому. Крім того, НПЗП – єдина група лікарських засобів, показаних для терапії як гострого, так і хронічного больового синдрому в пацієнтів із захворюваннями хребта [8-10, 13].

НПЗП можуть розглядатися як універсальна група препаратів, здатних чинити позитивний лікувальний вплив щодо основних складових патогенезу больового синдрому на тлі захворювань ревматологічного профілю, зокрема на тлі патологій хребта та суглобів. Важливим також є можливість їх комбінованого застосування з іншими групами лікарських засобів для забезпечення комплексної фармакологічної корекції.

На сучасному фармацевтичному ринку представлено доволі широкий арсенал лікарських засобів групи НПЗП, які мають відмінності, обумовлені зокрема, але не винятково:

- особливостями їхнього молекулярного механізму дії (селективність відносно інгібування ізоформ ферменту циклооксигенази (ЦОГ-1 та ЦОГ-2);
- впливом на біосинтез компонентів хряща (хондротоксичні, хондронейтральні НПЗП);
- фізико-хімічними та фармакокінетичними властивостями молекули (кислотні властивості молекули, особливості біотрансформації – проліки чи активний метаболіт, період напіввиведення та кратність прийому тощо) [3-5, 11, 13].

Розуміння цих відмінностей – ключ до раціонального вибору препарату серед НПЗП з урахуванням класу доказовості для кожної клінічної ситуації задля досягнення максимальної ефективності терапії та врахування профілю безпеки лікарського засобу для пацієнта.

Відповідно до даних наукової літератури, одна з найчастіших причин відміни терапії НПЗП – розвиток небажаних побічних ефектів, спектр і виразність яких дуже суттєво відрізняються не лише всередині групи НПЗП, а й залежать від індивідуальних особливостей пацієнта (віку, наявності супутніх патологій, фармакогенетичних факторів, індивідуальної непереносимості препаратів тощо). З огляду на те що прийом

НПЗП зазвичай не є епізодичним і передбачає курсове лікування (в окремих випадках – тривале), важливий фактор безпеки фармакотерапії – урахування зазначених особливостей [14].

НПЗП – група препаратів, яка застосовується в клінічній практиці вже досить тривалий час; за цей період уявлення щодо їхнього профілю безпеки постійно доповнюються новими даними й оновлюються, результатом чого є безперервний перегляд схем фармакотерапії, які включають ці засоби [3-6].

Після відкриття молекулярного механізму дії НПЗП та їхнього активного впровадження в практику сформовано стійке уявлення, що безпека НПЗП визначається винятково селективністю їхнього інгібувального впливу щодо ізоформ ЦОГ. Останнє базувалося на тому, що ізоформа ЦОГ-1 вважалася винятково фізіологічним, конституційним ферментом, інгібування якого супроводжується розвитком небажаних побічних ефектів терапії (гастротоксичності, нефротоксичності, порушень з боку системи зсідання крові тощо). Ізоформа ЦОГ-2 вважалася винятково патологічним ферментом, який синтезується в організмі у відповідь на ушкодження фосфоліпідів клітинних мембран за дії різних факторів та обумовлює формування запального стану внаслідок деградації арахідонової кислоти до простагландинів, простагландинів і тромбоксанів. Така концепція стала підґрунтям для створення нового класу НПЗП – селективних інгібіторів ЦОГ-2, які вважалися безпечнішими засобами, оскільки набагато рідше викликали «типові» побічні реакції: НПЗП-гастро- та нефропатію [15, 16].

Однак подальші постмаркетингові дослідження селективних інгібіторів ЦОГ-2 виявили наявність високого кардіоваскулярного ризику для цієї групи препаратів. Одним із перших широкомасштабних досліджень, яке поклато початок «кризі коксібів», стало випробування VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research, 2000-2001), під час проведення якого виявлено, що терапія ревматоїдного артриту рофекоксибом (доза 50 мг) супроводжувалася зростанням частоти інфаркту міокарда в 5 разів порівняно з напроксеном, а частота церебральних тромбоемболій від рофекоксibu (0,48%), цефеккоксibu (0,39%) проти мелоксикаму (0,27%) також була вищою в 1,23-1,77 раза, причому ці ускладнення проявлялися після 8-12 міс терапії. Наслідком стало відкликання із фармацевтичного ринку в 2004 р. рофекоксibu,



який достовірно збільшував ризик інсультів, серцевих нападів та інших фатальних кардіоваскулярних подій у пацієнтів за тривалого використання [17, 18].

Отримані дані послугували обґрунтуванням для подальшого дослідження молекулярних механізмів, що лежать в основі кардіотоксичності селективних інгібіторів ЦОГ-2. Зокрема, сучасна концепція ізоформ ЦОГ передбачає, що ЦОГ-2 не є винятково патологічною ізоформою ферменту та синтезується за фізіологічних умов у судинах у відповідь на механічну дію току крові. Крім того, в низці випробувань виявлено, що селективне інгібування ЦОГ-2 опосередкованого синтезу вазодилатувального простагліцину (P_gI₂) в ендотелії судин супроводжується активацією тромбоцитарного синтезу, що спричиняє подальший дисбаланс P_gI₂/TxA₂, наслідком чого є активація тромбоутворення (оскільки в тромбоцитах переважає ЦОГ-1, яка за цих умов не інгібується). Фізіологічна роль P_gI₂ полягає не лише в реалізації антиагрегантного впливу; він чинить також антикоагулянтну дію та розчиняє уже утворені тромби. Порушення балансу P_gI₂/TxA₂ зумовлює підвищений ризик тромбоутворення та спазм судин, наслідком чого і є кардіоваскулярні ускладнення. З огляду на те що селективні інгібітори ЦОГ-1 (ацетилсаліцилова кислота) чинять виразний антиагрегантний вплив, а селективні інгібітори ЦОГ-2 – проагрегантний, оптимальною є помірна селективність препаратів щодо інгібування ізоформ ЦОГ (у цьому випадку встановлюватиметься динамічна рівновага P_gI₂/TxA₂, що забезпечує кращий профіль безпеки препарату) [19-21]. Отже, наразі концепція вибору оптимального НПЗП включає виразність його протизапальної дії (вона є вираженішою в препаратів із переважним впливом на ЦОГ-2) за сприятливого профілю безпеки (відсутність гастро-, нефро-, кардіо-, хондротоксичності), в т. ч. за тривалого застосування, оскільки більшість захворювань ревматологічного профілю мають хронічний характер. Найбезпечнішими на сьогодні вважають НПЗП із переважним впливом на ЦОГ-2, але не високоселективні (через ризик кардіотоксичності), зокрема набуметон [22].

Фізіологічна роль ЦОГ-2 не обмежується лише регуляцією судинного тону та системи зсідання крові; ензим теж відіграє важливу роль у модуляції функціонального стану юкстагломерулярного апарату нирок, а також необхідний для регуляції ендокринної системи (особливо гонад, епіфізу, синтезу тиреоїдних гормонів, інсуліну та глюкагону) [19, 20].

ЦОГ-2 через продукцію ейкозаноїдів, зокрема P_gE₂, впливає на метаболізм остеобластів, що свідчить про її роль у нормальному функціонуванні кісткової системи. В низці досліджень виявлено стимулювальний вплив на ангиогенез і метаболізм есенціальних жирних кислот, зокрема лінолевої та ліноленової [19, 20].

З огляду на виявлені механізми кардіотоксичного впливу селективних інгібіторів ЦОГ-2 наступним кроком була оцінка переважних ризиків при зіставленні гастро- та кардіотоксичності препаратів. Із цією метою реалізовано програму MEDAL (2007), у якій оцінка частоти серйозних побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (виразки, перфорація, кровотечі) та кардіоваскулярної системи проводилася в пацієнтів із ревматоїдним артритом та ОА (терапія тривала 18 міс; n=34 701 пацієнт). Виявлено, що на тлі еторикоксибу (60-90 мг/добу) частота гастротоксичних побічних ефектів складала до 1%, на тлі диклофенаку (150 мг/добу) – до 1,4% (p<0,001); частота

кардіоваскулярних ускладнень та цереброваскулярних патологій не відрізнялася та складала 1,9/1,9% та 0,53/0,48% відповідно. Кількість кишкових кровотеч незалежно від корекції інгібіторами протонної помпи була однаковою, і це дозволило дійти висновку, що проблема гастротоксичності НПЗП не вирішується селективністю щодо ЦОГ [23, 24].

У низці метааналізів підтверджено, що кардіотоксичні ефекти селективних інгібіторів ЦОГ-2 посилюються за наявності в анамнезі серцево-судинних патологій, зокрема артеріальної гіпертензії. Питання взаємодії коксибів з антигіпертензивними засобами залишається відкритим, оскільки результати для різних препаратів є дуже суперечливими, отже, целекоксиб не змінював

рівня артеріального тиску на тлі застосування інгібіторів АПФ, β-блокаторів, антагоністів кальцію, але не вальдекоксиб, який кардіологами рекомендується призначати лише за нагальної потреби [21, 23, 24].

Слід зауважити, що еторикоксиб чинив негативний вплив на артеріальний тиск. Порівняння проводилося між еторикоксибом і диклофенаком – середнє підвищення систолічного артеріального тиску складало 3,4-3,6/1,0-1,5 та 0,9-1,9/0,0-0,5 мм рт. ст. відповідно. Терапію було перервано через розвиток дестабілізації артеріального тиску в 2,2-2,5% пацієнтів, які отримували еторикоксиб, а також в 0,7-1,6% хворих, котрі отримували диклофенак [24]. Водночас на сьогодні еторикоксиб не схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування

та лікарських засобів (FDA) для застосування в США внаслідок недостатньої доказової бази щодо безпеки [25].

В епідеміологічному дослідженні, присвяченому проблемі порівняльної серцево-судинної безпеки, проаналізовано частоту кардіоваскулярних катастроф у 1 028 427 умовно здорових жителів Данії, які за 5 років до включення до аналізу не госпіталізувалися щодо будь-якого захворювання. З 1997 по 2005 р. майже половині з них хоча б один раз призначали НПЗП: 301 001 обстежений отримували ібупрофен, 172 362 – диклофенак, 40 904 – напроксен, 16 079 – рофекоксиб і 15 599 – целекоксиб. Серед цих пацієнтів від

Продовження на стор. 28.

СІНМЕТОН

НАБУМЕТОН 750 мг, 500 мг

ВИСОКИЙ ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ СЕРЕД НПЗП**

НАБУМЕТОН:

- ✓ Є НЕКИСЛОТНИМ НПЗП*
- ✓ НЕ МАЄ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ НА МЕТАБОЛІЗМ ХРЯЩА*



КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НАБУМЕТОНУ ЩОДО АРТРОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ:*

- на **59%** ЗМЕНШЕННЯ БОЛЮ (ЗА ШКАЛОЮ ВАШ)
- на **55,7%** БОЛЬОВОГО ІНДЕКСУ РІЧІ
- на **77%** СУГЛОВОВОГО ІНДЕКСУ
- на **78,6%** ЗАПАЛЬНОГО ІНДЕКСУ
- на **29,2%** ТЯЖКОСТІ ГОНАРТРОЗУ (ЗА ІНДЕКСОМ М. LEQUESNE)
- у **91,6%** хворих ЗМЕНШЕННЯ РАНКОВОЇ СКУТОСТІ

* Дермедвідь Л.В., Брюханова Т.О., Литкін Д.В. Сучасні аспекти менеджменту пацієнтів із болем у суглобах та хребті. Здоров'я України, №20 (2023)

** Інструкція для медичного застосування ЛЗ Сінметон.

СІНМЕТОН: РП №UA/10667/01/01, №UA/10667/01/02; термін дії: необмежений з 31.10.2019.

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

ORGANOSYN



Л.В. Деримедвідь, д.м.н., професор кафедри фармакології та фармакотерапії Національного фармацевтичного університету;
Т.О. Брюханова, к.б.н., доцент кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету;

Д.В. Литнін, к.б.н., заступник директора з наукової роботи Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків

Сучасні аспекти менеджменту пацієнтів із болем у суглобах та хребті

Продовження. Початок на стор. 26.

патології серцево-судинної системи померли 2204 особи. Зіставлення частоти серцево-судинних ускладнень у пацієнтів, які отримували та не одержували НПЗП, дозволило авторам визначити відносний ризик (ВР) розвитку цієї патології для різних препаратів. Так, ризик смерті від кардіоваскулярних причин не був підвищеним для напроксену, ібупрофену та цефекоксибу – 0,84 (довірчий інтервал (ДІ) 0,50-1,42), 1,08 (ДІ 0,90-1,29) і 0,92 (ДІ 0,56-1,51) відповідно, але виявився значно вищим для рофекоксибу – 1,66 (ДІ 1,06-2,59) і особливо для диклофенаку – 1,91 (ДІ 1,62-2,42). Ризик коронарної смерті та нефатального інфаркту міокарда був підвищений для ібупрофену, диклофенаку та обох коксибів – 1,52; 1,82; 1,72; 1,93 відповідно. Лише прийом напроксену не асоціювався з підвищенням цього ризику (0,98) [21].

З огляду на те що практично всі захворювання опорно-рухового апарату на різних етапах патогенезу супроводжуються деструктивно-дегенеративними змінами хряща, важливим аспектом терапії є хондробезпека НПЗП, яка визначається впливом препарату на метаболізм глікозаміногліканів (ГАГ) – структурних компонентів хрящової тканини. Відповідно до даних клінічних досліджень, хондротоксичність НПЗП певною мірою корелює зі ступенем селективності до ЦОГ: переважний вплив на ЦОГ-1 практично завжди асоційований із суттєвим пригніченням синтезу ГАГ і посиленням катаболічних процесів (індометацин, ацеклофенак, ацетилсаліцилова кислота), тоді як помірно селективний вплив щодо ЦОГ-2 асоційований із переважно хондронейтральними властивостями (набуметон, мелоксикам). Для набуметону доведено відсутність негативного впливу на метаболізм компонентів хряща та колагенових волокон як у здоровому суглобі, так і в суглобі, що має деструктивно-дегенеративні зміни, обумовлені ОА чи іншими патологіями ревматологічного профілю навіть за тривалого використання [14].

Не менш важливим питанням безпеки НПЗП є їхній вплив на функціональний стан печінки та гепатотоксична дія. Відповідно до даних низки досліджень, найвираженіша гепатотоксичність характерна для суліндаку, німесуліду, індометацину, меншою мірою виражена для диклофенаку та деяких коксибів (але посилюється при збільшенні дози, тривалості лікування та наявності супутніх патологій печінки в анамнезі) [14, 26].

Безпека набуметону оцінювалася в рамках різних за дизайном якісно спланованих клінічних досліджень. Зокрема, з 1677 пацієнтів, які отримували набуметон під час клінічних випробувань у США, у 1524 тривалість терапії склала щонайменше 1 міс, у 1327 – 3 міс, у 929 – 1 рік і в 750 – до 2 років; >300 хворих отримували лікування набуметонем протягом ≥ 5 років. Найчастіші побічні реакції – прояви з боку ШКТ. Відсоток пацієнтів, які припинили терапію через ці побічні ефекти, становив 1,3% (діарея), 0,8% (диспепсія) і 1,1% (біль у животі), за даними подвійного сліпого клінічного дослідження у США за участю 930 осіб, які отримували набуметон протягом 6 міс.

Із 1677 пацієнтів, котрі отримували набуметон у контрольованому відкритому дослідженні (1140 перебували на спостереженні протягом 1 року та 927 – упродовж 2 років), сукупна частота випадків пептичної виразки становила 0,3% через 3-6 міс, 0,5% – через 1 рік і 0,8% – через 2 роки, що переконливо свідчить про сприятливий профіль безпеки препарату [22].

Відомо, що одна із серйозних проблем за терапії НПЗП – перехресна непереносимість препаратів цієї групи, що суттєво обмежує їх застосування в осіб, які мали в анамнезі алергічні реакції (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, риніт, загострення бронхіальної астми та/або бронхоспазм) на інгібітори ЦОГ. У дослідженні за участю 70 пацієнтів із непереносимістю НПЗП в анамнезі набуметон і мелоксикам добре переносилися переважно більшістю пацієнтів – 94,3% (доза – 1 г), 83,6% (доза – 2 г) для набуметону. Результати цього випробування узгоджуються з даними щодо сприятливого профілю безпеки набуметону та є додатковим свідченням хорошої переносимості навіть у пацієнтів з алергією на НПЗП в анамнезі [27].

Особливість молекули набуметону – його фармакокінетичні характеристики, які суттєво вирізняють його серед інших препаратів групи. Як відомо, більшість НПЗП – похідні кислот, що мають різну за виразністю (але переважно подразнювальну) дію на слизову оболонку ШКТ за перорального прийому, а це створює додаткові передумови для розвитку функціональної диспепсії, зниження якості життя пацієнтів. Набуметон не чинить місцевопозрадної дії, оскільки має слабколузні властивості (є некіслотним НПЗП). Препарат перетворюється на активний метаболіт – 6-метокси-2 нафтилацетинову кислоту (6-MNA) вже після біотрансформації у печінці. 6-MNA – основний метаболіт препарату, який чинить вираженіший інгібувальний вплив щодо ізоформ ЦОГ, ніж набуметон. Отже, препарат після метаболізму набуває кислотних властивостей, що дозволяє йому швидко проникати до тканини суглоба й ефективно взаємодіяти із ферментом ЦОГ (взаємодія можлива лише для кислот, оскільки субстратом ферменту є арахідонова кислота), блокуючи його дію, але не чинити топічної подразнювальної дії на ШКТ [22, 28].

Зазначені дані узгоджуються з результатами 5 ендоскопічно контрольованих досліджень, у яких порівнювали набуметон (102 пацієнти, доза – 1-1,5 г/добу) з напроксеном (110 хворих, доза – 0,5-1 г/добу): було підтверджено, що набуметон значно рідше зумовлював виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, ніж напроксен.

Набуметон має тривалу історію успішного застосування в клінічній практиці, зокрема в ревматології для терапії ОА, ревматоїдного артриту, болю при захворюваннях хребта, анкілозуювального спондилоартриту тощо.

Важливим є наявність значної кількості результатів рандомізованих клінічних досліджень, що проводилися за участю значної кількості пацієнтів на дореєстраційному етапі та продовжують проводитися як постмаркетингові: їхні дані об'єктивно свідчать про високу клінічну ефективність, хорошу переносимість та сприятливий профіль

безпеки препарату (навіть за умов тривалого застосування) [22, 28].

Так, у низці контрольованих досліджень, які проводилися за участю пацієнтів з ОА та ревматоїдним артритом, показали, що набуметон за переносимістю перевищував піроксикам, ібупрофен і напроксен, не поступаючи їм за ефективністю щодо зменшення болю та запалення.

Також слід зазначити, що для набуметону не виявлено негативного впливу на систему крові; зокрема, за результатами досліджень, проведених на здорових добровольцях, не спостерігалося впливу на колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів і час кровотечі [22, 28].

У низці подвійних сліпих досліджень (результати яких вважають найоб'єктивнішими) за участю пацієнтів із ревматоїдним артритом та ОА тривалістю до 6 міс продемонстровано, що набуметон у дозі 1-2 г/день не поступається за ефективністю добовим дозам НПЗП, які використовувалися для порівняння: 3600 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК), 1600 мг ібупрофену, 75-150 мг індометацину, 100 мг диклофенаку і 500-1000 мг напроксену. Довгострокові подальші випробування тривалістю до 8 років показали, що набуметон добре переноситься пацієнтами [22, 28].

У хворих з ОА колінних суглобів доведено клінічну ефективність набуметону (препарат Сінметон) щодо артрологічного статусу: зменшення болю на 59% (за шкалою ВАШ); болювого індексу Річі – на 55,7%, суглобового – на 77%, запального – на 78,6%; тяжкості гонартрозу за індексом М. Lequesne – на 29,2%; зменшення ранкової скрутності відзначалося в 91,6% хворих, збільшилася обсяг згинання в колінних суглобах. Зазначені зміни також підтверджено інструментальними (УЗД) і лабораторними дослідженнями (показник ШОЕ).

В рамках цього самого випробування оцінено пролонговане використання набуметону (Сінметон) у дозі 1 г/добу протягом 30 днів у хворих із дорсалгіями, що зумовлювало зниження болювого синдрому й запальних явищ [4].

У клінічному дослідженні за участю 60 пацієнтів із синовітом на тлі ОА колінних суглобів застосовували набуметон (Сінметон) у дозі 500 мг 2 р/добу. Результати оцінювали на 14-16-й день, спостереження проводили терміном до 1 міс. Спостерігався позитивний вплив препарату щодо артрологічного статусу (підтверджено додатково інструментальними та лабораторними методами). Крім того, після проведеного лікування на 14-16-й день при використанні набуметону в 5 (12,2%) пацієнтів двобічний процес перейшов в однібічний. У всіх хворих відзначено хорошу переносимість препарату [6]. Наведені результати свідчать про доцільність використання набуметону в комплексній терапії ОА та болю в спині.

З огляду на те що в патогенезі ОА та дорсалгії наявні деструктивно-дегенеративні зміни хрящів, не викликає сумніву, що терапія має містити не лише протизапальні та знеболювальні засоби, а й хондропротектори на основі глюкозаміну і хондроїтинсульфату, здатних суттєво попереджати прогресування хондродеструкції (найефективніше на ранніх етапах патології, проте

їх застосування є доцільним на будь-якій стадії захворювання). В низці досліджень продемонстровано, що комплексне використання НПЗП і хондропротекторів є раціональним, оскільки дозволяє знизити дозу чи тривалість прийому протизапального засобу та в перспективі зменшити ризики, пов'язані з їх довготривалим застосуванням [6, 22, 28].

Дослідження використання комбінації препаратів Протекон (глюкозаміну сульфат, хондроїтинсульфат) та Сінметон (набуметон, 750 мг 2 р/добу) проводилося за участю 40 хворих із дорсалгією. Результати свідчать про ефективність комбінації препаратів у комплексній терапії болювого вертеброгенного синдрому. Функціональний стан пацієнтів визначався за шкалою WOMAC (Western Ontario and Universities Osteoarthritis Index), причому на етапі актуального болювого синдрому одночасне поєднання препаратів посилювало аналгетичний ефект НПЗП і загальний клінічний ефект. Зазначені результати свідчать про доцільність застосування набуметону в комбінації з хондропротекторами для збільшення ефективності терапії та зменшення ризику побічних ефектів протизапальної терапії [10].

Отже, біль у суглобах та хребті – нагальна проблема фармакотерапії, що потребує раціонального підходу, який базується на принципах доказової медицини, дозволяє забезпечити ефективний менеджмент основних складових патології (болю, запалення, хондродеструкції, обмеження функціональності тощо). Вищезазначене обумовлює необхідність застосування НПЗП, здатних ефективно пригнічувати запалення та чинити аналгетичну дію. Проте основним обмеженням для їх застосування є безпека терапії для пацієнта. Найоптимальнішими на сьогодні вважаються НПЗП із помірно селективним впливом на ЦОГ-2, які чинять достатньо потужний протизапальний ефект, але при цьому не проявляють кардіотоксичності, типової для селективних інгібіторів ЦОГ-2, а також значно меншою мірою проявляють побічні реакції, характерні для препаратів із переважним впливом на ЦОГ-1 (гастро-, нефро-, хондротоксичність). Один із представників помірно селективних інгібіторів ЦОГ-2 – набуметон, який має суттєву доказову базу ефективності за ОА та дорсалгії, а також сприятливий профіль безпеки. Крім того, він є одним із небагатьох некіслотних НПЗП, що практично нівелює місцево подразнювальну дію на ШКТ. Важливим є також наявність результатів клінічних досліджень, які демонструють доцільність комплексного використання набуметону та хондропротекторів, що дозволяє скоротити тривалість лікування, дозу НПЗП, досягти значиміших результатів фармакотерапії.

Список літератури знаходиться в редакції.