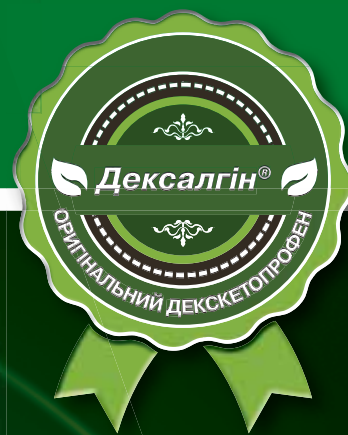


Симптоматичне лікування гострого болю^{1, 2, 3, *}

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА^{3, 4, 5} та ЕФЕКТИВНА^{1, 6, 7, 8, 9, 10}
знеболювальна дія



Інформація про рецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТХ M01A E17.

ДЕКСАЛГІН®. **Склад:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкритої плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з їжею сповільнює всмоктування лікарського засобу, тому при гострому болі рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/01/01. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С. А. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона. 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. **Склад:** 1 мл розчину для ін'єкцій/інфузій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій/інфузій. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок середнього або важкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводити через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ** призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, РП № UA/3764/01/01. **Виробник.** Альфасігма С.П.А. вул. Енріко Фермі, 1- 65020 Аланно (Пескара), Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. **Склад:** декскетопрофену трометамолу; 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короткочасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчиніть весь вміст 1 пакета у склянки води та добре перемішайте для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Дексалгін® саше призначений тільки для короткочасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/02/01. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С. А. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/01/01. ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/02/01. ³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, РП № UA/3764/01/01. ⁴ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dextetopropfen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139- 152. ⁵ Barbanjo MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dextetopropfen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dextetopropfen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dextetopropfen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001, 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dextetopropfen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dextetopropfen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dextetopropfen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52.

*Показання: Симптоматичне лікування гострого болю від легкого до помірного (Дексалгін® і Дексалгін® саше) і від помірного до сильного (Дексалгін® ін'єкт) болю.

Пацієнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функцій нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів Дексалгін® від 03.03.2023 р. № 428, Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, а саме з повним переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Дексалгін® ін'єкт призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне. Дексалгін® ін'єкт призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Дексалгін® саше призначений тільки для короткочасного застосування, необхідного для усунення симптомів.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГімбХ". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29.
Тел: +38 (044) 494 33 88.
UA-Dex-03-2024-V1-Press. Останній перегляд 26.01.2024.

Сучасний погляд на безпеку нестероїдних протизапальних препаратів у лікуванні больового синдрому

За матеріалами майстер-класу «Терапевтичні горизонти-2025»

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є ключовими засобами в лікуванні больового синдрому різного генезу. Однак їхнє застосування потребує обережності з огляду на ризики, пов'язані з розвитком небажаних явищ. У сучасних рекомендаціях фахівці закликають до індивідуального підбору терапії та врахування профілю безпеки кожного препарату для зниження можливих побічних ефектів. Під час 2-денного майстер-класу у форматі онлайн «Терапевтичні горизонти-2025», що відбувся 25-26 січня, завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Іван Іванович Лісний виступив із доповіддю «Сучасний погляд на безпеку НПЗП у лікуванні больового синдрому», в якій детально зупинився на ризиках застосування НПЗП у клінічній практиці.



І.І. Лісний

Біль – важливий фактор ризику серцево-судинних ускладнень. Нелікований біль збільшує частоту серцевих скорочень, підвищує артеріальний тиск, підсилює нейрогуморальну активацію. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, $\approx 1,5$ млрд людей у світі страждають через хронічний біль, 152 млн – через біль у спині.

У поєднанні з вимушеною іммобілізацією НПЗП у пацієнтів із захворюваннями суглобів ще більше підвищують серцево-судинний ризик, який у результаті потенційно може перевершувати передбачуваний ризик, пов'язаний із прийманням знеболювальних лікарських засобів.

Щороку >70 млн людей у США приймають НПЗП. На ці препарати витрачається 6,8 млрд дол./рік у всьому світі (Warmer et al., 1999; Bleumink et al., 2003).

Основні побічні ефекти НПЗП, які необхідно враховувати при їхньому призначенні, можуть проявлятися з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної системи, нирок, на тлі комбінованої терапії (поєднання НПЗП та антикоагулянтів, ацетилсаліцилової кислоти (АСК) тощо), крім того, існують ризики тромбоемболічних ускладнень на тлі приймання ЦОГ-2-селективних НПЗП.

Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту

З боку ШКТ НПЗП найчастіше провокують розвиток шлунково-кишкових кровотеч (ШКК). Так, згідно з даними досліджень на тлі приймання АСК ШКК розвиваються в 50% випадків, індометацину – в 30%, диклофенаку – в 26%; глюкокортикоїдів – 14% (Пономарьова, 2003).

За даними J.R. Laporte та співавт. (2004), найбільший відсоток ШКК спостерігався в групі приймання кеторолаку (24,7%), а найменший – у групі застосування німесуліді (3,2%).

До чинників ризику розвитку НПЗП-гастропатії належать (Grampton & Regior, 2009):

- вік >65 років;
- тяжке ураження ШКТ в анамнезі (виразки, кровотечі, перфорації);
- застосування високих доз НПЗП;
- поєднане приймання ≥ 2 препаратів цієї групи (включно з низькими дозами АСК);
- одночасне приймання антикоагулянтів і глюкокортикоїдів;
- коморбідні захворювання (серцево-судинна патологія тощо);
- інфекція *Helicobacter pylori*.

НПЗП можуть спричиняти ускладнення з боку серцево-судинної системи: знижувати ефективність гіпотензивних препаратів, підвищувати ризик інфаркту міокарда (ІМ), внутрішньомозкових кровотеч і летальність.

За результатами кількох досліджень засвідчено наявність підвищеного ризику тромботичних серцево-судинних подій, у т. ч. тромбоемболічних ускладнень, пов'язаних із використанням низки окремих препаратів групи НПЗП (Brophy et al., 2007; Gislason et al., 2006; McGettigan et al., 2011).

У чинних рекомендаціях спеціалісти не радять використовувати деякі НПЗП пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями. Проте, згідно з результатами досліджень, НПЗП приймали ≈ 10 -15% хворих із серцево-судинним

ризиком, до 10% пацієнтів – із хронічною нирковою недостатністю, ішемічною хворобою серця, а після ІМ застосовували НПЗП, які їм не рекомендовані (Lanas et al., 2011).

Деякі НПЗП можуть зменшувати ефективність гіпотензивних препаратів; наприклад, індометацин зменшує ефективність еналаприлу майже на 45% при одночасному прийманні (Polonia et al., 1993). Крім того, існують свідчення того, що індометацин, піроксикам і напроксен у середніх терапевтичних дозах та ібупрофен у високих дозах зменшують ефективність β -адреноблокаторів й інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (Johnston et al., 1994). Деякі НПЗП можуть безпосередньо сприяти розвитку артеріальної гіпертензії (АГ). Так, при застосуванні диклофенаку в дозі 150 мг/добу АГ розвивалася в 2,6% осіб, цефекоксиду 800 мг/добу – у 2,7%; ібупрофен у добовій дозі 3200 мг у 4,2% випадків може провокувати розвиток АГ (Silvestein et al., 2000).

Результати дослідження A. Arfe та L. Scotti (2016) продемонстрували підвищений ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності при застосуванні окремих НПЗП.

Побічні ефекти з боку нирок

На тлі застосування НПЗП можуть спостерігатися серйозні побічні ефекти з боку нирок, які складають від 1-5 до 20% для пацієнтів із групи ризику через наявність супутніх захворювань (Whelton, 1991; Breyer, 2001; Bush, 1991). Частота розвитку гострої ниркової недостатності (ГНН) складає 0,5-1%. Водночас за це відповідальні два механізми – розвиток інтерстиціального нефриту на тлі безпосереднього впливу НПЗП і зниження ниркового кровотоку, зумовлене пригніченням синтезу судинорозширювальних простагландинів (Ulinski, 2004). У літературі найчастіше повідомляється про НПЗП-асоційовану ГНН із кеторолаком, індометацином, напроксеном та ібупрофеном, крім того, описано випадки розвитку ГНН за приймання цефекоксибу, рофекоксибу, вальдекоксибу (Buck, 1996; Chan, 1987; Ezra, 1986; Graham, 2001; Wolf, 2000; Szalat, 2004).

Частота нефротичного синдрому з інтерстиціальним нефритом становить $<0,1\%$; після відміни НПЗП має зворотний характер. До факторів, що сприяють розвитку нефротичного синдрому, належать наявність автоімунного захворювання в анамнезі та старіння. Відомо, що всі НПЗП можуть зумовлювати нефротичний синдром, однак частота його виникнення є найвищою в разі застосування фенпрофену.

Частота ниркового папілярного некрозу, частою причиною якого є приймання ібупрофену, напроксену, флурбіпрофену, індометацину, може сягати 0,54-12% (Kovacevic, 2003; Atta, 1997). Також описано випадки розвитку папілярного некрозу на тлі приймання цефекоксибу (Akhund, 2003).

Гіперкаліємія також може асоціюватися із застосуванням НПЗП, як-от ібупрофен, піроксикам, напроксен, індометацин. Варто зазначити, що індометацин здатен сприяти гіперкаліємії навіть у здорових осіб (Ray, 1988; Marasco, 1987; Miller, 1984).

У метааналізі C. Lefebvre (2019), який містив 14 досліджень із загальною кількістю ≈ 50 тис. хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), продемонстровано, що 8-21% осіб із ХХН приймали той чи інший НПЗП. Водночас у рекомендаціях міжнародного консенсусу надано пораду уникати

НПЗП людям із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) <30 мл/хв/1,73 м² та уникати тривалого застосування при рШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м² через можливе погіршення функції нирок. Отже, незважаючи на рекомендації не застосовувати НПЗП при ХХН, значна частка пацієнтів із ХХН все-таки продовжує отримувати їх.

Порушення функції нирок спричинило припинення лікування в 0,4-2,3% пацієнтів, які отримували еторикоксид 90 і 60 мг/добу та 0,4-1,0% на тлі приймання диклофенаку в дозі 150 мг/добу (Cannon, 2006).

Пацієнти із ХХН мають вищий ризик розвитку ШКК порівняно із загальною популяцією. Так, у дослідженнях продемонстровано, що порівняно з особами із рШКФ ≥ 60 мл/хв/м² ризик госпіталізації з ШКК є на 50% вищим в осіб із ХХН III ст. і в 7 разів вищим у пацієнтів із IV або V стадією ХХН (Ishigami, 2016). Така ситуація пояснюється вищим початковим ризиком, а також через супутнє призначення пацієнтам із ХХН інших препаратів, які підвищують ризик кровотечі (Barnett, 2012).

Комбіноване приймання НПЗП та антикоагулянтів, АСК тощо

В дослідженні A.-M. Schjeming (2015) продемонстровано значне зростання ризику розвитку кровотечі при поєднаному застосуванні НПЗП та антикоагулянтів.

У науковій розвідці A. Polzin і T. Zeus (2013) досліджували застосування метамізолу натрію в хворих, котрі на постійній основі приймали АСК як антитромбоцитарну терапію. Показано, що призначення метамізолу таким пацієнтам значно знижувало антитромбоцитарний ефект АСК, а також також значно збільшувало ризик тромбозу й ІМ.

Частота великих кровотеч значно збільшувалася за приймання НПЗП із дабігатраном ($p<0,0001$) (Kent, 2018). Але спільне застосування декскетопрофену і профілактичних доз низькомолекулярних гепаринів у післяопераційному періоді не впливало на параметри коагуляції.

Ризик розвитку венозних тромбоемболічних ускладнень є вищим за приймання селективних інгібіторів ЦОГ-2, ніж неселективних (Ungprasert, 2015).

У дослідженні T. Lee (2016) засвідчено, що ризик розвитку венозних тромбоемболій підвищувався на тлі приймання диклофенаку, ібупрофену, мелоксикаму, коксибів, але не напроксену, в пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба.

Механізми розвитку побічної дії НПЗП

Професор І.І. Лісовий нагадав, що ЦОГ-1 є практично в усіх тканинах і бере участь у регуляції фізіологічних функцій за допомогою синтезу фізіологічних простагландинів (PG) із арахідонової кислоти. ЦОГ-1 відповідає за захист слизових оболонок, агрегацію тромбоцитів, регуляцію ниркового кровотоку, формування больового відчуття і набряку тканин (PG E2, PG F2).

У нормі ЦОГ-2 загалом не виявляється в тканинах, але її рівень зростає у десятки та сотні разів у процесах запалення. Однак у деяких тканинах (ендотелій, мозок, кісткова тканина, репродуктивна система) ЦОГ-2 виконує роль ферменту, який регулює фізіологічні функції

(у клітинах ендотелію ЦОГ-2 стимулює синтез PG I2 – простагліну). Основна антикоагулянтна функція простагліну полягає у тому, що в місцях спонтанної репарації ендотелію короткочасно утворюються ділянки судин без ендотелію, де тканинний фактор (тканинний тромбопластин, який у нормі знаходиться субендотеліально) може безпосередньо взаємодіяти з Va- та VIIa-факторами згортання крові із запуском каскаду згортання і тромбоутворення. Проте в нормі цей процес не супроводжується пристінковим тромбоутворенням, адже ділянки без ендотелію покриває хмарка простагліну, яка перешкоджає контакту тканинного тромбопластину з активованими факторами згортання крові. Отже, ЦОГ-2 завдяки стимуляції продукції PG I2 в ендотеліоцитах сприяє їхній регенерації та захищає у такий спосіб судинну стінку і судини від тромбозу.

У міру наростання пригнічення ЦОГ-2 зменшується продукування ендотеліоцитами PG I2, що зумовлює активацію тромбоцитів, звуження судин, порушення репарації ендотелію, взаємодію тканинного фактора із циркулюючими в крові Va- та VIIa-факторами згортання крові, адгезію тромбоцитів до ушкодженого ендотелію з вивільненням кров'яного тромбопластину й запуском процесу згортання крові та тромбоутворення.

Зменшення загального синтезу простагліну ендотеліоцитами на тлі збереженого ЦОГ-1-залежного синтезу тромбоксану A2 тромбоцитами зумовлює порушення балансу PG I2/Tx A2, отже, й активацію агрегації та адгезії тромбоцитів, підвищення тромбоутворення. Це може спричинити ІМ, цереброваскулярні ішемічні розлади, раптову коронарну смерть.

Згідно з даними огляду бази Cochrane, неселективні НПЗП і коксиби мають однакову ефективність за гострого болю (рівень доказів I). Водночас швидкість розвитку аналгетичного ефекту декскетопрофену була втричі більшою порівняно з кетопрофеном та в 4 рази – порівняно з трамадолом (Kuemmerle et al., 1998). Дані інших досліджень свідчать про те, що декскетопрофен зумовлює достатній рівень аналгезії, яка еквівалентна інгібіторам ЦОГ-2 (Magdi & Moon, 2018).

За порівняння ефективності декскетопрофену та диклофенаку в лікуванні неспецифічного болю в нижній ділянці спини виявлено, що застосування декскетопрофену спричиняє швидше повернення до повної фізичної активності та стрімкіше відновлення працездатності (Brzezinski, 2018).

За порівняння декскетопрофену із трамадолом продемонстровано швидше досягнення адекватної аналгезії у групі декскетопрофену. Необхідність у додатковому знеболенні виявилася меншою в групі декскетопрофену протягом перших 3 днів (Соловйова, 2018).

Порівняння декскетопрофену з кетопрофеном засвідчило сприятливіший профіль безпеки й ефективності декскетопрофену (Nagaba, 2018).

У систематичному огляді R.A. Moore (2018) виявлено, що декскетопрофен був щонайменше таким самим ефективним, як й інші НПЗП і комбінації парацетамол/опіоїд, але частота відміни декскетопрофену через розвиток несприятливих ефектів виявилася нижчою порівняно з кетопрофеном/трамадолом.

Отже, декскетопрофен видається оптимальною опцією лікування гострого больового синдрому з огляду на його ефективність та задовільний профіль безпеки.

Підготувала Людмила Суржко

