

О.П. Вікторів, ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України, м. Київ

Знову про цей знайомий та новий диклофенак

Аналіз частоти призначень лікарями нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) свідчить, що диклофенак залишається найуживанішим препаратом цієї групи. Незважаючи на насиченість ринку десятками найменувань НПЗП (в Україні з урахуванням торгових назв та лікарських форм дозволено до медичного застосування близько 600 НПЗП), диклофенак активно продається в аптечній мережі, його популярність підтверджується численими призначеннями як в госпітальних умовах, так і амбулаторно. До цього часу за своїми фармакотерапевтичними властивостями та очікуваними небажаними реакціями цей лікарський засіб (ЛЗ) найбільш відомий та зрозумілий різним за фахом практикуючим лікарям. Незважаючи на появу та впровадження нових представників НПЗП, диклофенак (вперше зареєстрований у Японії в 1974 р.) є ефективним препаратом, що за своїми фармакологічними та терапевтичними властивостями справедливо вважається еталоном у співвідношенні користь/ризик серед НПЗП.

На час свого створення та впровадження диклофенак став прообразом сучасних вимог до ідеального НПЗП за критеріями раціональної фармакотерапії:

- сильний (потужний) терапевтичний потенціал (висока терапевтична ефективність);
- добра переносимість (достатній рівень);
- короткий період напіввиведення ($t_{1/2}$);
- достатня терапевтична широта (мінімальна терапевтична доза/максимальна терапевтична доза);
- відсутність токсичного впливу на хрящову та кісткову тканину.

Диклофенак – один з найбезпечніших НПЗП. Його достатня переносимість встановлена ще в 1986 р. на підставі узагальнення 15-річного досвіду застосування в клінічній практиці у 100 тис. пацієнтів, а також у численних контрольованих та неконтрольованих дослідженнях (С.В. Моисеев, 2008).

За своєю активною та тривалою анальгетичною дією у разі курсового прийому препарат переважає багатьох своїх попередників із групи НПЗП та їх сучасних представників (табл.). Крім того, він може, за певних обставин, успішно конкурувати з анальгетиками-опіоїдами, що дозволяє не тільки досягти необхідного терапевтичного ефекту, а й уникнути несприятливих побічних реакцій (ПР), притаманних опіоїдам, або суттєво знизити

НПЗП широко використовують для лікування болю різної локалізації, особливо групу неселективних інгібіторів ЦОГ, які відрізняються високою знеболювальною та протизапальною активністю. Їх застосування не викликає суттєвого впливу на ймовірність формування хронічного болювого синдрому та характер подальшого перебігу захворювання. Найбільший ефект НПЗП спостерігається у пацієнтів з локальним болюм у нижній частині спини, менший – при корінцевому синдромі.

Протизапальна, анальгезуюча та протигарячкова (антипиретична) дія диклофенаку є відповідним еталоном під час пошуку та розробки нових НПЗП.

В основі цих ефектів лежить властивість диклофенаку (рис. 1) блокувати активність ферменту циклооксигенази та, відповідно, синтез простагландинів (доведено зниження їх концентрації в сечі, слизовій оболонці шлунка та синовіальній рідині). У цій площині знаходяться покази до медичного застосування препарату: запальні ревматичні захворювання, артрити, усунення болювого синдрому при всіх видах ушкоджень м'яких тканин, післяродовий період (якщо мати не годую немохло грудним молоком), первинна та вторинна дисменорея, різні стоматологічні процедури, період після хірургічних втручань, ниркові та печінкові кольки тощо.



О.П. Вікторів

фармакодинамічних ефектів передбачають можливість розвитку ПР при його медичному застосуванні. Останнє вимагає постійної оцінки безпеки препарату, щоб адекватно уявити його місце в сучасній фармакотерапії ревматичних та інших захворювань, у патогенезі яких суттєву роль відіграє запалення, що супроводжується болювим синдромом.

Властивість НПЗП блокувати утворення захисних простагландинів у слизовій оболонці шлунка іноді стає причиною виникнення виразок, ерозій та шлунково-кишкових кровотеч. Установлено (Ю.Б. Білоусов

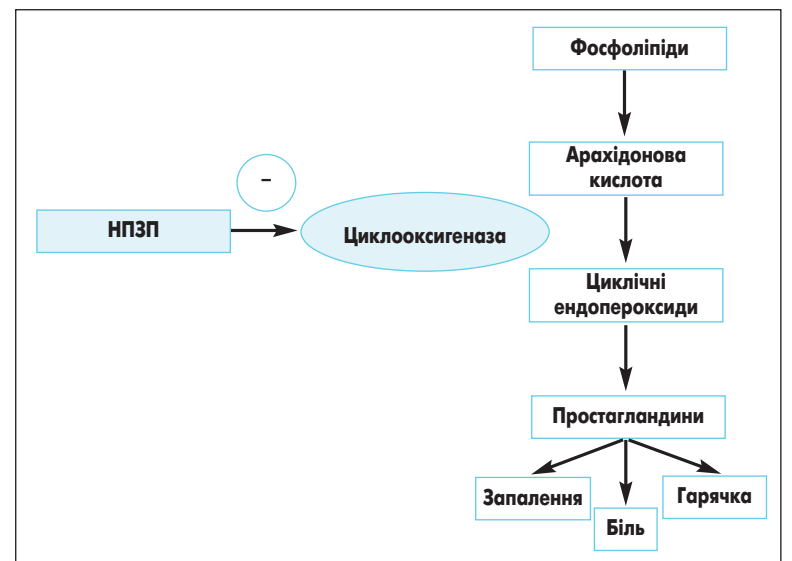


Рис. 1. Вплив НПЗП на біосинтез простагландинів

Таблиця. Показник анальгетичної ефективності Оксфордської ліги (систематизована інформація щодо деяких подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень НПЗП у пацієнтів з помірним та вираженим болюм)

ЛЗ, разова доза (мг)	Кількість пацієнтів	Не менше 50% знеболювання (%)	NNT
Вальдекосиб 40	475	73	1,6
Вальдекосиб 20	204	68	1,7
Диклофенак 100	411	67	1,9
Рофекоксиб 50	1900	63	1,9
Люміракоксиб 400	252	56	2,1
Парацетамол 1000 + Кодеїн 60	197	57	2,2
Парекоксиб 40 (в/в)	349	63	2,2
Диклофенак 50	738	63	2,3
Ібупрофен 400	4703	56	2,4
Кеторолак 10	790	50	2,6
Піроксикам 20	280	63	2,7
Парекоксиб 20 (в/в)	346	50	3
Кеторолак 30 (в/м)	359	53	3,4

Примітка. NNT (number-needed-to-treat) – кількість пацієнтів, яким необхідно призначити анальгетик, щоб досягти 50% полегшення болю в одного з них на 4-6-годинний період (без ефекту плацебо). Чим нижчий NNT, тим ефективніший анальгетик. Найбільш ефективні препарати мають NNT, близький до 2.

дозу і термін застосування останніх. Цей факт має особливе значення при оперативних втручаннях, які умовно відносять до помірних травматичних і мало травматичних (Е.С. Горобець, 2005).

Визнаний стандартом у лікуванні захворювань опорно-рухового апарату та сполучної тканини, диклофенак є одним з найбільш призначуваних препаратів при цій патології, адже кожен третій мешканець світу вживає НПЗП. Разом з тим механізм його дії та низка

і співавт., 2004), що 50% усіх гострих шлунково-кишкових кровотеч пов'язані з прийомом НПЗП, з яких 84% зумовлені використанням безрецептурним форм.

Відмічено, що **парентеральне або ректальне застосування не знижує ризик виникнення зазначених кровотеч, тому що НПЗП викликають системне пригнічення синтезу простагландинів**. Ймовірність цієї небажаної реакції підвищується у пацієнтів з серцево-судинною, печінковою та нирковою недостатністю.

За даними Державного фармакологічного центру МОЗ України, хворим ревматологічного профілю, пацієнтам із захворюваннями суглобів у разі виникнення ПР відміняли препарати диклофенаку натрію у 62% випадків, мелоксикаму – у 74%, індометацину – у 79,1% відповідно.

Метааналіз підтвердив, що диклофенак у терапевтичних дозах не асоціюється з підвищенням ризиком диспептичних явищ (D. Henry et al., 1996).

Небажані реакції, що виникають під час застосування НПЗП (неселективних, селективних або високоселективних), нерідко потребують відповідного фармакотерапевтичного «прикриття» та інших лікувально-профілактичних заходів.

Продовження прийому НПЗП, наприклад, при ревматоїдному артриті, можливе тільки у разі призначення

Продовження на стор. 26.

О.П. Вікторів, ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України, м. Київ

Знову про цей знайомий та новий диклофенак

Продовження. Початок на стор. 25.

мізопростолю або омепразолу за регулярного ендоскопічного контролю.

Науковий висновок ЕМЕА (European Medicines Agency) на підставі багатьох клінічних досліджень (APC, PreSAP, APPROVE) та даних декількох метааналізів стверджує, що **для більшості пацієнтів тромботичний ризик, можливість розвитку інфаркту міокарда та церебро-васкулярних ускладнень незначні**.

Існує обґрунтований погляд, що «традиційні» НПЗП з точки зору кардіоваскулярних ускладнень безпечніші, ніж селективні інгібітори ЦОГ-2 (T.D. Warner, J.A. Mitchell, 2008):

- як селективні, так і неселективні НПЗП дозозалежно знижують концентрацію метаболітів P₆J₂ в сечі та підвищують артеріальний тиск, що підвищує розвиток тромбозу;

- інгібіція тромбоцитарної ЦОГ-1 дозозалежно знижує реактивність тромбоцитів, що може знижувати ризик тромбозів.

Ризик підтверджується при тривалому застосуванні традиційних НПЗП, але статистичних розбіжностей, наприклад, між диклофенаком, ібупрофеном та напроксеном не встановлено (T.-P. Staa et al., 2008).

Для сучасного лікаря важливим є розуміння того факту, що іноді навіть найсучасніші ЛЗ можуть індукувати ризик важких ускладнень у пацієнтів з супутніми захворюваннями. Дані останніх років свідчать про те, що у пацієнтів похилого та старечого віку із супутньою серцево-судинною патологією за наявності високого ризику тромбозів, повторних інфарктів та інсультів доцільним є призначення неселективних НПЗП, які добре зарекомендували себе з точки зору як ефективності, так і безпеки за багаторічними та багатоцентровими спостереженнями. Таким «добрим старим знайомим» є диклофенак.

В останні роки суттєве значення в справі вирішення проблем раціонального використання ліків має удосконалення технологій виробництва препаратів. Нові технології дозволяють підвищити їх безпеку при медичному застосуванні, тобто вплинути таким чином, щоб зменшити ризик виникнення та розвитку ПР. Останнє повною мірою стосується препаратів групи НПЗП, зокрема засобів, у яких диклофенак є основною активною речовиною. Створення диклофенаку дозволило підвищити безпеку протизапальної/аналгетичної терапії, однак пошуки шляхів її подальшого покращання тривають і дотепер. Спочатку це стосувалося лікарських форм препарату для зовнішнього застосування: мазі з диклофенаком замінили гелі, майже одночасно була впроваджена рідка форма для ін'єкцій.

З клінічної точки зору безумовною перевагою стало розмаїття дозувань і лікарських форм диклофенаку: капсули (ректальні, пролонгованої дії), ректальні супозиторії, розчини для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення, що дозволило індивідуалізувати терапію. Здавалося, що таким чином системні ПР, наприклад гастропатії, будуть суттєво зменшені або навіть усунені. На жаль, у повному обсязі цього не відбулось.

З іншого боку необхідність зручної терапії для сучасних пацієнтів значною мірою впливає на створення нових форм ЛЗ, використання яких надає можливість пацієнтам вести активний, звичайний для них спосіб життя. Перевагами нових форм є зручний прийом, незалежність від маніпуляцій, швидкість настання аналгетичного ефекту та тривала протизапальна дія.

Одним з таких інноваційних препаратів є Наклофен Дуо компанії «КРКА» – диклофенак, що випускається у вигляді капсул, які містять 25 мг гранул рапідної (швидкодіючої) та 50 мг гранул пролонгованої форми диклофенаку.

Оригінальна за своєю технологією лікарська форма «дуо» забезпечує захист ШКТ, швидкий аналгетичний ефект та тривалу протизапальну дію препарату.

Внаслідок розчинення желатинової капсули в шлунку з неї вивільняються гранули (пелети) (рис. 2).

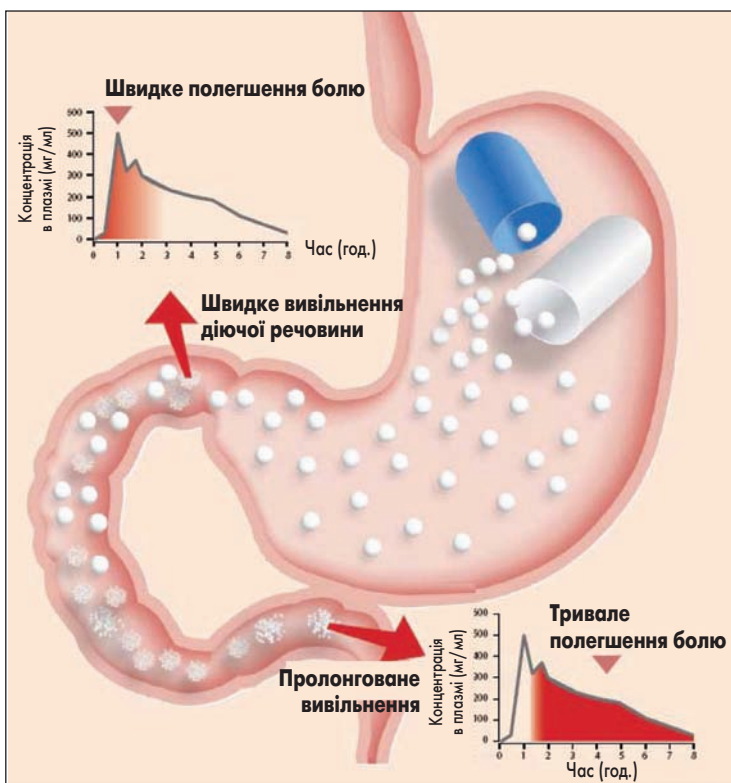


Рис. 2. Розподіл гранул у ШКТ, місце абсорбції диклофенаку та концентрації препарату в плазмі

При цьому сам диклофенак не вивільнюється в кислому середовищі шлунка завдяки кислотостійкій оболонці гранул швидкої дії. Мікророзмір гранул забезпечує їх швидке просування зі шлунка до кишечника, до місця своєї абсорбції, тому ефект проявляється значно швидше, ніж у звичайної таблетованої форми.

50 мг диклофенаку, який міститься у гранулах пролонгованої дії, завдяки спеціальному шару вивільняється та абсорбується через 1,5-2 години у тонкому кишечнику, що забезпечує тривалу знеболюючу дію та протизапальний ефект.

Завдяки невеликому розміру гранули проходять крізь пілоричний сфінктер набагато швидше, ніж звичайні таблетки.

Максимальна концентрація диклофенаку в плазмі досягається вже через 30-60 хвилин після прийому капсули, однак терапевтична концентрація зберігається вдвічі довше, ніж після звичайних таблеток диклофенаку.

Випуск активної речовини в значній кількості гранул забезпечує її рівномірний розподіл по всьому травному тракту. Як наслідок, вдається запобігти високим

локальним концентраціям активної речовини по ходу травного тракту та досягти кращої переносимості диклофенаку натрію. В той же час відсутність високих пікових концентрацій знижує частоту небажаних системних реакцій.

Таким чином, **рапідна частина Наклофена Дуо забезпечує швидкий аналгетичний ефект, а ретардна – тривалу протизапальну та знеболюючу дію**. Препарат забезпечує терапевтичну концентрацію в плазмі протягом тривалого часу без суттєвих відхилень між мінімальним та максимальним рівнем після введення кожної дози.

Метаболізм Наклофена в печінці, виведення з сечею та жовчю без утворення активних метаболітів дозволяє ефективно використовувати його в осіб похилого та старечого віку. Безпека лікування підкріплюється відсутністю кумуляції в організмі після повторного прийому.

Висока клінічна ефективність та переносимість Наклофена Дуо доведена результатами клінічного дослідження, проведеного за участі 840 пацієнтів з дегенеративними та запальними захворюваннями суглобів, що супроводжувалися больовим синдромом (остеоартроз, ревматоїдний артрит, спондилоз, періартрит та інші ревматоїдні стани). Суттєве зменшення інтенсивності болю спостерігалось через 15 діб лікування Наклофеном Дуо, а статистично значиме покращання спостерігалось вже на 5-й день лікування. На час завершення дослідження **у 96,14% пацієнтів суглобовий больовий синдром зник або значно зменшився** (рис. 3).

На початку 80-х років минулого сторіччя ВООЗ сформулювала головні вимоги до лікарського засобу: ефективність, безпечність, доступність та прийнятність для пацієнта. За всю багаторічну історію медичного застосування Наклофен став препаратом, максимально наближеним до цих вимог. Можна з великою впевненістю стверджувати, що серед лікарів різного профілю і серед пацієнтів увявлення про його переваги та недоліки, можливості раціонального підходу до фармакотерапії виходячи із критерію користь/ризик не складають великої таємниці. Цінова доступність для пацієнтів препаратів диклофенаку, можливість у разі необхідності призначити його навіть пацієнтам з групи ризику завдяки чітко розробленій та впровадженій протягом останніх десятиріч сучасній концепції «прикриття», стали потужними факторами, які вплинули на збереження за диклофенаком титулу еталону НПЗП. Ось чому

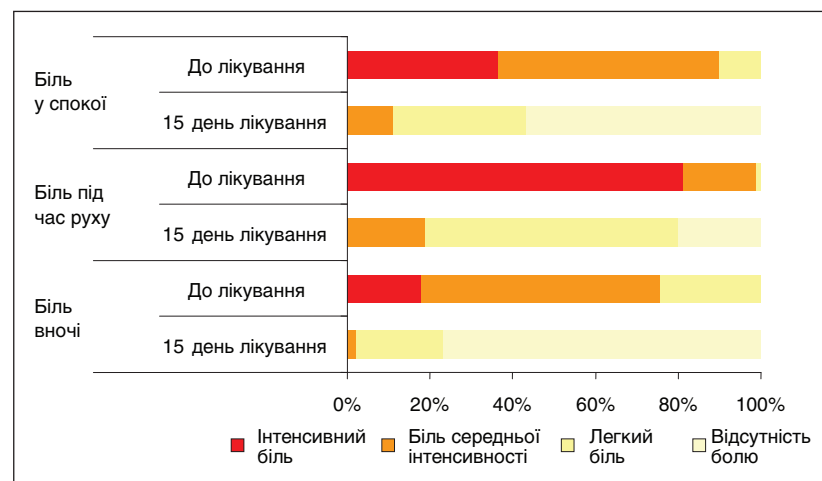


Рис. 3. Виразність болю до і після лікування в трьох різних ситуаціях

в Україні він до цього часу займає провідні позиції за частотою призначень серед НПЗП усіх генерацій.

Видатний вчений, фундатор світової медичної науки Клод Бернар стверджував, що «факт сам по собі – ніщо. Цінність його надбання існує тільки у тому випадку, коли він підкреслює якусь ідею або підтверджує доказ». Все це повною мірою відноситься до нашого «доброго старого знайомого» – диклофенаку.

Список літератури знаходиться в редакції.