

# Побічні ефекти нестероїдних протизапальних препаратів і вибір оптимального засобу у практиці сімейного лікаря

**Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) посідають друге місце за частотою клінічного застосування, поступаючись лише антибактеріальним лікарським засобам. Це пояснюється їх вираженим протибільовим і протизапальним ефектом, тобто здатністю усувати симптоми, що супроводжують більшість різноманітних захворювань. В Україні, як і в усьому світі, постійно зростає кількість осіб, яким призначають чи які самостійно приймають НПЗП, оскільки хронічне запалення і больовий синдром – супутники багатьох захворювань, а НПЗП є доступними засобами, значну частину яких в аптечній мережі відпускають без рецепта. Характерно, що досить часто виявленню побічних ефектів НПЗП не приділяють належної уваги, відзначаючи їх лише за наявності значного ускладнення.**

У проведеному нами дослідженні було відзначено, що при цілеспрямованому обстеженні хворих побічні ефекти НПЗП виявляються майже втричі частіше, ніж загалом у пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні та приймають НПЗП (рис.1).

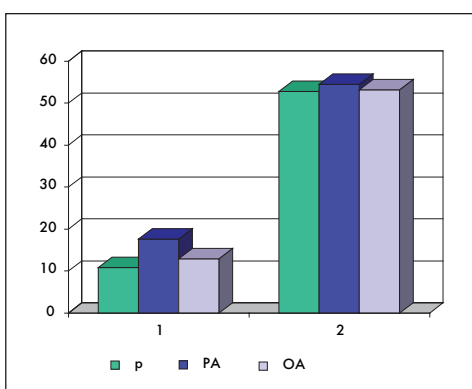


Рис. 1. Порівняльний аналіз уражень гастродуоденальної зони, індукованих НПЗП у хворих на ревматизм (Р), ревматоїдний артрит (РА) і остеоартроз (ОА) при нецілеспрямованому (1) і цілеспрямованому (2) обстеженні

## Особливості механізму дії НПЗП

Провідною складовою механізму дії НПЗП є пригнічення синтезу простагландинів (ПГ) з арахідонової кислоти шляхом інгібування ферменту циклооксигенази (ПГ-синтетази).

З'ясовано, що існує як мінімум два ізоферменти циклооксигенази, які інгібуються НПЗП. Перший ізофермент – циклооксигеназа (ЦОГ) 1 контролює продукцію простагландинів, які забезпечують цілісність слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, регулюють функцію тромбоцитів і нирковий кровообіг, а ЦОГ-2 бере участь у синтезі простагландинів при запаленні. ЦОГ-2 у нормі відсутня й утворюється лише під дією тканинних факторів, які ініціюють запальну реакцію (цитокіни, лейкотрієни, фактор некрозу пухлин  $\alpha$  та ін.) (рис. 2).

Вважають, що протизапальна дія НПЗП зумовлена інгібуванням ЦОГ-2, а їх небажані реакції – інгібуванням ЦОГ-1. Співвідношення активності НПЗП стосовно блокування ЦОГ-1/ЦОГ-2 дозволяє судити про їх потенційну токсичність. Чим меншою є ця величина, тим препарат є більш селективним щодо ЦОГ-2. Так, наприклад, селективність для мелоксикаму становить 0,33, для диклофенаку – 2,2, для піроксикаму – 33, для індометацину – 107.

Протизапальну дію НПЗП також пов'язують із:

- гальмуванням перекисного окислення ліпідів, стабілізацією мембран лізосом (попередження пошкодження клітинних структур);
- зменшенням утворення АТФ (знижується енергозабезпечення запальної реакції);
- гальмуванням агрегації нейтрофілів (порушується вивільнення з них медіаторів запалення);

– гальмуванням продукції ревматоїдного фактора у хворих на ревматоїдний артрит.

## Побічні ефекти НПЗП

**Шлунково-кишковий тракт (гастротоксичність).** Основними негативними властивостями усіх НПЗП є високий ризик розвитку побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту. У 30-40% хворих, які приймають НПЗП, відзначають диспепсичні розлади, у 10-20% – ерозії та виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, у 2-5% – кровотечі і перфорації. Виділено окремий синдром НПЗП-гастродуоденопатії. Він лише частково пов'язаний з прямим локальним впливом НПЗП на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту (більшість НПЗП є органічними кислотами), а зумовлений переважно пригніченням ізоферменту ЦОГ-1 у результаті системної дії препаратів. Тому гастротоксичність може проявлятися за будь-якого шляху введення НПЗП.

Ураження слизової оболонки шлунка має три етапи:

- гальмування синтезу простагландинів у слизовій оболонці;
- зменшення опосередкованої простагландінами продукції захисного слизу і бікарбонатів;
- поява ерозій і виразок, які можуть ускладнюватися кровотечами або перфорацією.

Клінічні симптоми при НПЗП-гастропатіях відсутні майже у 60% пацієнтів, особливо у людей літнього і похилого віку, тому часто наявність ураження слизової оболонки встановлюють лише під час проведення фіброгастродуоденоскопії. У той самий час у багатьох пацієнтів зі скаргами диспепсичного характеру ендоскопічно не виявляють уражень слизової оболонки. Відсутність клінічної симптоматики при НПЗП-гастропатіях пов'язують з анальгезуючою дією препаратів. Тому хворих, особливо похилого віку, у яких при тривалому прийомі НПЗП не відзначають небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту, розглядають як групу підвищеного ризику розвитку серйозних побічних проявів НПЗП-гастропатії (кровотеча, перфорація, виражена анемія), яка потребує



Рис. 2. Клінічні ефекти селективних і неселективних інгібіторів циклооксигенази

особливо ретельного контролю з проведенням ендоскопічних досліджень.

Фактори ризику гастротоксичності: стать (частіше у жінок), вік понад 60 років, куріння, зловживання алкоголем, сімейний виразковий анамнез, супутні важкі серцево-судинні захворювання, супутній прийом глюкокортикоїдів, імуносупресантів, антикоагулянтів, тривала терапія НПЗП, великі дози або одночасний прийом двох і більше НПЗП. Найбільшу гастротоксичність мають ацетилсаліцилова кислота (АСК), індометацин і піроксикам.

Можливими проявами уражень слизової кишки, зумовлених прийомом НПЗП, є:

- приховані та маніфестні кровотечі;
- перфорації;
- діафрагмоподібні стриктури;
- обструкції;
- гострий коліт;
- загострення хронічних захворювань кишечника;
- НПЗП-індукована гастропатія (кишкова кровотеча, втрата білка і синдром мальабсорбції);
- коліт;
- проктит і ректальні кровотечі.

**Сечостатева система (нефротоксичність).** Нефротоксичність є другою за значенням групою побічних реакцій НПЗП. Встановлено два основних механізми негативного впливу НПЗП на нирки.

• Шляхом блокади синтезу ПГ  $E_2$  і простагліну в нирках НПЗП викликають звуження судин і погіршення ниркового кровообігу. Це веде до розвитку ішемічних змін у нирках, зниження клубочкової фільтрації й об'єму діурезу. У результаті можуть відбуватися порушення водно-електролітного обміну: затримка води, набряки, гіпертерімія, гіперкаліємія, збільшення рівня креатиніну в сироватці крові, підвищення артеріального тиску. Найбільш виражений негативний вплив на нирковий кровообіг мають індометацин і фенілбутазон.

• НПЗП можуть здійснювати прямий вплив на паренхіму нирок, викликаючи інтерстиціальний нефрит. Найбільш небезпечним у цьому випадку є прийом фенацетину. Можливе значне ураження нирок аж до розвитку важкої ниркової недостатності. Описані випадки розвитку гострого алергічного інтерстиціального нефриту.

До факторів ризику нефротоксичності відносять: вік понад 65 років, цироз печінки, попередню ниркову патологію, зниження об'єму циркулюючої крові, тривалий прийом НПЗП, супутній прийом діуретиків.

Побічні ефекти НПЗП також можуть бути зумовлені особливостями структури і функції нирок, зокрема наявністю ЦОГ-1 у петлі Генле та збиральних трубочках

і ЦОГ-2, яка відіграє важливу роль у регуляції ниркового кровообігу – у судинній системі нирок, медулярних інтерстиціальних клітинах, особливо у людей похилого віку. Описано випадки ниркової дисплазії у дітей, матері яких приймали німесулід під час вагітності. У ситуаціях з перевантаженням нирок блокування дії простагландинів може мати небажані наслідки. Можна прогнозувати, що з широким використанням високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб) зростатиме кількість осіб з побічними нирковими ефектами.

**Кровотворна система (гематотоксичність).** Гематотоксичність найбільш характерна для піразолідонів і піразолонів. Найбільш грізні ускладнення при їх застосуванні – апластична анемія й агранулоцитоз.

**Система гемостазу (коагулопатія).** НПЗП гальмують агрегацію тромбоцитів і здійснюють помірний антикоагулянтний ефект за рахунок гальмування утворення протромбіну у печінці. У результаті може розвинути кровотеча, частіше у шлунково-кишковому тракті.

**Гепато-біліарна система (гепатотоксичність).** Можуть відзначитися зміни активності трансаміназ та інших ферментів. У важких випадках – жовтяниця, гепатит.

**Нервова система (церебротоксичність).** У період розвитку мозку дитини синтез простагландинів у ньому здійснюється переважно ЦОГ-2. Експериментально доведено, що експресія ЦОГ-2 пов'язана із судомами. Блокада ЦОГ-2 у постсинаптичних центрах потенційно може змінювати формування пам'яті.

**Реакції гіперчутливості (алергія).** Висипка, набряк Квінке, анафілактичний шок, синдроми Лайелла і Стівенса-Джонсона, алергічний інтерстиціальний нефрит і шкірні прояви частіше відзначають при використанні піразолонів і піразолідонів.

**Бронхоспазм.** Як правило, бронхоспазм розвивається у хворих на бронхіальну астму і частіше при прийомі АСК. Його причинами можуть бути алергічні механізми, а також гальмування синтезу ПГ  $E_2$ , який є ендogenous бронходилататором.

**Вплив на гормональний баланс, вагітність і пологи.** При нормальному циклі менструація ініціюється підвищенням рівня ПГ  $E_2$ , який викликає скорочення міометрія і відокремлення децидуальної оболонки матки. Фізіологічний і психологічний дискомфорт можна значно зменшити прийомом НПЗП. Підвищення контрольованого ЦОГ-2 синтезу простагландинів пришвидшує овуляцію. Відносно селективні інгібітори ЦОГ-2 здатні зменшити реєми і попередити загибель плода. Показанням для застосування НПЗП є усунення больового синдрому при дисменорей, пов'язаного з підвищенням тону матки внаслідок гіперпродукції ПГ  $F_{2\alpha}$ . Оскільки терапія НПЗП призводить до масивної індуції пухлинних клітин, їх доцільно призначати пацієнткам з дифузними дисгормональними захворюваннями молочних залоз.

Продовження на стор. 54.

І.П. Катеренчук, д.м.н., професор, завідувач кафедри госпітальної терапії Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава

# Побічні ефекти нестероїдних протизапальних препаратів і вибір оптимального засобу у практиці сімейного лікаря

Продовження. Початок на стор. 52.

Пролонгація вагітності та сповільнення пологів. Цей ефект пов'язаний з тим, що ПГ E<sub>2</sub> і F<sub>2α</sub>) стимулюють міометрій.

## Попередження побічних ефектів НПЗП

**Шлунково-кишковий тракт.** Хворих треба ознайомити із симптомами ураження шлунково-кишкового тракту. Кожні 1-3 міс необхідно проводити аналіз калу на приховану кров. Періодично виконувати фіброгастроудоденоскопію.

Ректальні свічки з НПЗП доцільно використовувати у хворих, які перенесли операції на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, і у пацієнтів, які одночасно отримують декілька медикаментозних засобів. Їх не можна застосовувати при запаленні прямої кишки і після недавнього перенесених аноректальних кровотеч.

Заходи з лабораторного контролю при тривалому прийомі НПЗП наведено у таблиці.

швидше усуває рефлюкси, больовий синдром і порушення травлення.

Блокатори H<sub>2</sub>-гістамінорецепторів здатні попередити утворення дуоденальних виразок, але, як правило, не ефективні щодо виразок шлунка. Однак є дані, що високі дози фамотидину (40 мг двічі на добу) знижують частоту розвитку шлункових і дуоденальних виразок.

Цитопротекторний препарат суцральфат не зменшує ризик розвитку виразок шлунка, його ефект стосовно виразок дванадцятипалої кишки до кінця не з'ясований.

## II. Зміна тактики призначення НПЗП, яка передбачає:

- зниження дози;
- перехід на парентеральне, ректальне або місцеве введення;
- використання кишковорозчинних медикаментозних форм;
- застосування проліків (наприклад, суліндаку).

Таблиця. Лабораторний контроль при тривалому призначенні НПЗП

Дослідження	Кожні 2-3 тиж	Кожні 1-3 міс
Клінічний аналіз крові	+	
Клінічний аналіз сечі	+	
Аналіз калу на приховану кров		+
Кліренс креатиніну		+
Функціональні проби печінки		+

**Видільна система.** Необхідно стежити за появою набряків, вимірювати артеріальний тиск, особливо у хворих з гіпертензією. Один раз на 3 тиж треба проводити загальний аналіз сечі. Кожні 1-3 міс потрібно визначити рівень креатиніну сироватки і розраховувати його кліренс.

**Гепатобіліарна система.** При тривалому призначенні НПЗП необхідно своєчасно виявляти клінічні ознаки ураження печінки. Кожні 1-3 міс треба контролювати функцію печінки, визначити активність трансамінази.

**Кровотворна система.** Поряд з клінічним спостереженням один раз на 2-3 тиж потрібно проводити клінічний аналіз крові. Особливий контроль необхідний при призначенні похідних піразолону та піразолідоу.

## Можливості сімейного лікаря щодо покращення переносимості НПЗП

**I. Одночасне призначення препаратів, які захищають слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.** За даними контрольованих клінічних досліджень, високою ефективністю володіє синтетичний аналог ПГ E<sub>2</sub> – мізопростол, прийом якого дозволяє попередити розвиток виразок як у шлунку, так і в дванадцятипалій кишці. Випускаються комбіновані препарати, до складу яких входять НПЗП і мізопростол.

Інгібітор протонної помпи омепразол має приблизно таку саму ефективність, як і мізопростол, але краще переноситься,

Однак через те що НПЗП-гастропатія є не стільки місцевою, скільки системною реакцією, ці підходи не розв'язують проблеми.

**III. Застосування селективних НПЗП.** Зважаючи на те що існує два ізоферменти циклооксигенази, які блокуються НПЗП – ЦОГ-2, яка відповідає за продукцію простагландинів при запаленні, та ЦОГ-1, яка контролює продукцію простагландинів, що підтримують цілісність слизової оболонки гастродуоденальної зони, нирковий кровообіг і функцію тромбоцитів, логічно, що селективні інгібітори ЦОГ-2 мають викликати менше небажаних реакцій.

Такими препаратами є мелоксикам і набуметон. Контрольовані дослідження, проведені у хворих на ревматоїдний артрит і остеоартроз, засвідчили, що вони переносяться краще, ніж диклофенак, піроксикам, ібупрофен і напроксен, не поступаючись їм за ефективністю.

Розвиток виразки шлунка у хворого потребує відміни НПЗП і застосування противиразкових засобів. Продовження прийому НПЗП при ревматоїдному артриті можливе лише при паралельному прийомі мізопростолу і за регулярного ендоскопічного контролю.

## Правила призначення і дозування НПЗП

**Індивідуалізація вибору препарату.** Для кожного хворого необхідно вибрати найбільш ефективний препарат з найкращою переносимістю. Чутливість хворих до НПЗП може варіювати у широких межах,

тому неефективність одного з препаратів ще не свідчить про неефективність групи в цілому. Призначаючи НПЗП ревматологічним хворим, а також замінюючи один протизапальний препарат іншим, необхідно враховувати, що розвиток протизапального ефекту відстає у часі від анальгезуючого. Анальгезуючий ефект розвивається у перші години, тоді як протизапальний – через 10-14 днів регулярного прийому, а при призначенні деяких препаратів (напроксену) – на 2-4-му тижні.

**Дозування.** Новий для конкретного хворого препарат необхідно призначити спочатку у найменшій дозі. За хорошої переносимості через 2-3 дні дозу підвищують. Терапевтичні дози НПЗП знаходяться у широкому діапазоні, причому в останні роки намітилася тенденція до збільшення разових і добових доз препаратів, які відзначаються хорошою переносимістю (напроксен, ібупрофен), при збереженні обмежень на максимальні дози аспірину, індометацину, фенілбутазону, піроксикаму. У деяких хворих лікувальний ефект досягається лише при використанні надто високих доз НПЗП.

**Години прийому.** За тривалого курсового призначення НПЗП приймають після їди. Для досягнення швидкого анальгезуючого або жарознижувального ефекту доцільно їх призначати за 30 хв до або через 2 год після їди, запиваючи 1/2-1 склянкою води. Після цього протягом 15 хв бажано не лягати з метою профілактики розвитку езофагіту. Час прийому НПЗП може визначитися також періодом максимальної вираженості симптомів захворювання (біль, скутість у суглобах), тобто з урахуванням хронофармакології препаратів. Разом з тим можна не дотримуватися загальноприйнятого режиму прийому препаратів (3 рази на добу) і призначати НПЗП у найбільш сприятливий час, що часто дозволяє досягти більшого лікувального ефекту при меншій добовій дозі. У разі вираженої вранішньої скутості доцільним є якомога більш ранній (безпосередньо після прокидання) прийом НПЗП, які швидко всмоктуються, або призначення тривалодіючих препаратів на ніч.

**Монотерапія.** Одночасне призначення двох і більше НПЗП недоцільно з таких причин:

- ефективність таких комбінацій не доведена;
- у деяких подібних випадках відзначається зниження концентрації препаратів у крові (наприклад, аспірин знижує концентрацію індометацину, диклофенаку, ібупрофену, напроксену, піроксикаму), що призводить до ослаблення ефекту;
- зростає небезпека розвитку побічних реакцій. Винятком є можливість поєднання парацетамолу з іншим НПЗП для підсилення анальгезуючого ефекту.

У деяких хворих два НПЗП можна призначати у рідкий період доби, швидкої дії (що швидко всмоктуються) – вранці й удень, а тривалої дії – увечері.

## Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Досить часто хворим, які приймають НПЗП, призначають інші лікарські засоби. При цьому обов'язково необхідно враховувати можливість їхньої взаємодії. Так, НПЗП можуть підсилювати дію прямих антикоагулянтів і пероральних гіпоглікемічних засобів. У той час, вони ослаблюють ефект антигіпертензивних засобів, підвищують токсичність антибіотиків-аміноглікозидів, дигоксину й інших лікарських засобів. Необхідно уникати одночасного прийому діуретиків через ослаблення їх діуретичного ефекту, з одного боку, а з іншого – ризику розвитку ниркової недостатності. Найбільш

небезпечною є комбінація індометацину з триамтереном.

Деякі препарати, призначені одночасно з НПЗП, можуть впливати на їх фармакокінетику і фармакодинаміку:

– алюмінійумісні антациди і холестираміні ослаблюють всмоктування НПЗП у шлунково-кишковому тракті. Тому супутнє призначення таких антацидів може потребувати збільшення дози НПЗП, а між прийомами холестираміну і НПЗП необхідні інтервали не менше 4 год;

– натрію бікарбонат посилює всмоктування НПЗП у шлунково-кишковому тракті;

– протизапальну дію НПЗП посилюють глюкокортикоїди і базисні препарати повільної дії (препарати золота, амінохіноліни);

– анальгезуючий ефект НПЗП посилюють наркотичні анальгетики і седативні засоби.

У зв'язку з низкою побічних ефектів, притаманних майже усім НПЗП, перед сімейним лікарем стоїть практичне завдання – визначити найбільш оптимальний і безпечний НПЗП, який можна широко використовувати у практичній діяльності. Таким вимогам найбільше відповідає селективний інгібітор циклооксигенази 2 – мелоксикам.

## Чому лікарі обирають мелоксикам?

Мелоксикам розроблений і впроваджений у практичну діяльність у 90-ті роки ХХ сторіччя. Уже з самого початку впровадження цього препарату було відзначено його суттєвий вплив на зниження частоти розвитку гастроінтестинальних ускладнень порівняно з іншими НПЗП. Так, у проведеному метааналізі 12 досліджень, до якого було залучено понад 20 тис. пацієнтів, відзначено значне зниження ризику виникнення серйозних гастроінтестинальних ускладнень (виразок, перфорацій, кровотеч) (36% і 48% порівняно з терапією диклофенаком натрію, піроксикамом, напроксеном). При проведенні порівняльного аналізу з диклофенаком і піроксикамом не відзначено достовірних відмінностей щодо розвитку кардіоваскулярних побічних реакцій і порушень функції нирок.

В іншому дослідженні при проведенні порівняльного аналізу з піроксикамом і АСК у пацієнтів із захворюваннями ревматичного генезу було відзначено високий профіль безпеки, меншу токсичність і хорошу переносимість.

Висока ефективність і профіль безпеки мелоксикаму встановлені у численних рандомізованих дослідженнях, проведених в Україні й інших країнах.

При порівнянні мелоксикаму з диклофенаком натрію та піроксикамом у разі тривалого їх застосування було відзначено більш високий профіль безпеки мелоксикаму завдяки його меншій гепато- і нефротоксичності.

Перевагою й важливою особливістю мелоксикаму є ще й те, що він майже не має негативного впливу за одночасного застосування із серцевими глікозидами, аденоблокаторами, діуретиками, цитостатиками. Це має істотне значення при призначенні таких лікарських засобів пацієнтам з відповідними захворюваннями. Мелоксикам можна застосовувати перорально, внутрішньом'язово й ректально. Препарат випускається вітчизняною фармакологічною промисловістю під торговою назвою Ревмоксикам (ВАТ «Фармак») у вигляді таблеток по 7,5 і 15 мг та 1% розчину 1,5 мл, а також у ректальних супозиторіях по 15 мг.

Список літератури знаходиться в редакції.