

Г.О. Проценко

ДУ «Національний науковий центр
«Інституту кардіології
ім. академіка М.Д. Стражеска»
НАМН України

БЕЗПЕЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НПЗП У РЕВМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Резюме

У представленому огляді проведено аналіз досліджень по застосуванню нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у ревматологічній практиці. Зокрема визначена роль і місце набуметону в лікуванні хворих ревматологічного профілю.

Ключові слова

Ревматологія, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), набуметон, побічні реакції.

В епоху розвитку високих технологій та наукового підходу до медицини ми все частіше говоримо про нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Ці лікарські засоби використовуються в ревматології більше століття. Проте натеper виникла необхідність у розробці чіткої концепції їх терапевтичного застосування з урахуванням їх переваг та недоліків [1].

У ревматології НПЗП є надзвичайно важливим класом лікарських засобів, які показані всім пацієнтам із больовим та запальним синдромом при патології суглобів та хребта, що призводить до зниження якості життя пацієнтів [4].

Проблема болю взагалі в осіб літнього віку за останні роки привертає до себе увагу у зв'язку з високим ростом вживання анальгетиків, НПЗП та частим розвитком побічних реакцій, у першу чергу з боку шлунково-кишкового тракту, майже до таких загрозливих життю, як шлунково-кишкові кровотечі, перфорації та виразкові утворення, а також із боку серцево-судинних ускладнень, таких, як підвищення артеріального тиску, інфарктів та інші [2].

Вибір того або іншого НПЗП залежить від багатьох факторів: з боку самого препарату (ефективність, толерантність, безпека, зручність дозування, форма випуску, ціна) і з боку пацієнта (індивідуальна чутливість, основні захворювання, вік, супутні захворювання, переносимість інших лікарських засобів). Завдяки своїй протизапальній і знеболюючій дії, НПЗП приймають довгостроково - протягом багатьох місяців і років, що призводить до виникнення цілого ряду побічних ефектів, у першу чергу з боку шлунково-кишкового тракту. Тому сьогодні актуальним залишається питання вибору найбільш безпечного та ефективного НПЗП, що не впливає на стан слизової оболонки травного тракту при тривалому прийомі, особли-

во в людей літнього віку [3], а також серцево-судинну систему [6, 8].

У сучасній ревматологічній практиці використовуються переважно ті препарати, які підтвердили свій достатній клінічний ефект і задовільну переносимість [7, 11].

«Золотим стандартом» серед НПЗП у ревматологічній практиці довгий час вважав

авторам надати градацію основних представників цієї лікарської групи залежно від ризику розвитку небезпечних ШКТ-ускладнень. Диклофенак займав у цьому списку почесне друге місце, лише у 2 рази перевищуючи за токсичністю найбільш безпечний на ті часи препарат з групи н-НПЗП – ібупрофен і далеко залишивши позаду такі популярні ліки, як індометацин, піроксикам і кетопрофен [18, 36]. Наступні дослідження підтвердили це співвідношення. Так, у популяційному дослідженні Lanais A. і співр. (2006) серед н-НПЗП ризик розвитку шлунково-кишкових ускладнень на тлі прийому диклофенаку та ібупрофену також виявився в кілька разів менший, ніж при використанні трьох зазначених вище препаратів [7]. При цьому необхідно відзначити, що ібупрофен є відносно безпечним засобом лише при використанні його в низьких, анальгетичних дозах (до 1600 мг/добу).

Про безпеку лікарського препарату дуже важлива думка самих пацієнтів і думка ця ґрунтується, насамперед, на його суб'єктивній переносимості. Адже в реальній клінічній практиці ризик розвитку НПЗП-гастропатій – безсимптомних виразок і щодо рідкісних, загрозливих для життя ускладнень – кровотеч і перфорації (ця патологія виникає, на щастя, менш ніж в 1 з 100 хворих протягом року регулярного прийому НПЗП) турбує пацієнтів менше, ніж поява вираженої диспепсії. Болі в епігастральній області, тяжкість і нудота виникають як мінімум у кожного п'ятого хворого, що одержує НПЗП (за нашими даними, більше 30%), причому самі хворі визначають чіткий взаємозв'язок між розвитком цих симптомів і прийомом ліків. Важливо відзначити, що при призначенні будь якого НПЗП для попередження небажаних побічних явищ із боку ШКТ потрібне застосування інгібіторів протонної помпи.

Іншим аспектом проблеми безпеки диклофенаку є підвищення ризику кардіоваскулярних катастроф. Так, згідно з даними, отриманими Mc Gettigan P. і Henry D. (2006) у ході мета-аналізу найбільш великих спостережень і когортних досліджень НПЗП, застосування диклофенаку асоціюється з найбільшим ризиком розвитку інфаркту міокарда, порівняно з іншими популярними н-НПЗП. Для диклофенаку ризик цього важкого ускладнення склав 1,4, у той час як для напроксену-0,97, для піроксикаму-1,06, для ібупрофену-1,07 і для індометацину-1,3 [12, 13].

Певну тривогу при використанні диклофенаку викликає можливість розвитку такого рідкісного, але потенційно загрозливого для життя ускладнення, як гострий медикаментозний гепатит і гостра печінкова недостатність [1]. Ще в 1995 р. медичним контролюючим органом США (FDA) були представлені дані аналізу 180 випадків серйозних ускладнень з боку печінки при використанні цього препарату.

Таким чином, можна зробити висновок, що на сьогоднішній день диклофенак не може вважатися істинним «золотим стандартом» серед н-НПЗП, насамперед тому, що досить висока частота небажаних ефектів, що виникають на тлі прийому цього препар

тоїдний артрит. Поліпшення якості життя та фізичної активності пацієнтів із даною патологією при застосуванні коксибів слід порівняти з ефектом таких широко застосовуваних НПЗП, як напроксен і диклофенак, але при цьому коксиби значно перевершують зазначені препарати з безпеки. Суттєвих відмінностей із клінічної ефективності між целекоксибом і рофекоксибом не виявлено [23, 30].

Питання про серцево-судинну безпеку специфічних інгібіторів ЦОГ-2 виникло після оприлюднення результатів дослідження VIGOR, аналіз якого продемонстрував більш високу частоту розвитку інфаркту міокарда в пацієнтів із ревматоїдним артритом, які отримували інгібітор ЦОГ-2 рофекоксиб (0,5 %), порівняно з традиційним НПЗП напроксеном (0,1%) ($p < 0,05$) [24, 25, 29, 31]. На підставі мета-аналізу результатів клінічних випробувань рофекоксибу і целекоксибу було висловлено припущення, що тромбоз є клас – специфічним побічним ефектом інгібіторів ЦОГ-2 [14]. Теоретичним обґрунтуванням для цього послужили дані про те, що інгібітори ЦОГ-2 пригнічують ЦОГ-2-залежний синтез простагландину клітинами судинного ендотелію, не впливаючи при цьому на продукцію тромбоксану. Імовірно, подібний дисбаланс між синтезом «протромбогенних» (тромбоксан) і «антитромбогенних» (простагландин) простагландинів у бік переважання перших і міг стати фактором підвищеного ризику тромбозів. Відлунням дискусії про те, наскільки позитивні (із погляду зниження ризику шлункових ерозій і кровотеч) властивості інгібіторів ЦОГ-2 переважають негативні, пов'язані зі збільшенням ризику тромботичних ускладнень [18, 24, 34], знайшли своє відображення в рішенні Європейського комітету з патентованих лікарських препаратів CPMP (входить до складу Європейського комітету з патентування лікарських препаратів, EMEA) внести відповідні застереження в інструкції з клінічного застосування нових коксибів (вальдекоксиб та ін.)

З урахуванням специфіки механізму дії коксибів робилися також припущення про можливе підвищення частоти інших серцево-судинних і ниркових ускладнень (інсульт, периферичні набряки і артеріальна гіпертензія) при їх застосуванні. Однак при аналізі бази даних, що включала більше 13000 пацієнтів, які отримували целекоксиб, і результатів дослідження CLASS підвищення частоти ускладнень, пов'язаних із судинним тромбозом різної локалізації (інфаркт, інсульт) виявлено не було [28, 37, 38].

Однак, незважаючи на широкомасштабні дослідження останніх років, в яких були отримані оптимістичні результати про відсутність у коксибів негативних кардіоваскулярних і ниркових ефектів, проблема вимагає подальшого вивчення. Актуальними залишаються рекомендації Національного інституту клінічних переваг Великобританії

[32, 35], згідно з якими селективні або специфічні інгібітори ЦОГ-2 не слід розглядати в якості НПЗП для рутинного застосування, дотримуючись обережності при їх призначенні хворим із серцево-судинними захворюваннями і патологією нирок.

Велике знач

ліття застосування в усьому світі підтверджують безпечність даного препарату навіть при довгостроковому застосуванні, як правило, препарат добре переноситься пацієнтами похилого віку. Із побічних ефектів найбільш частими були діарея, диспепсія, головний біль, болі в животі і нудота. Деякі дослідження показують низький рівень серйозних ускладнень таких, як перфорація та кровотеча. Це пояснювалося, головним чином тим, що набуметон не має кислих хімічних властивостей і має переваги у пригніченні ЦОГ-2, а не ЦОГ-1, тобто його профіль безпечності на шлунково-кишковий тракт є вищим порівняно з іншими НПЗП [3]. Через його метаболіт 6-MNA, набуметон має вплив на агрегацію тромбоцитів, але не впливає на час кровотечі в клінічних дослідженнях. Крім того, кілька короткострокових досліджень показали, що препарат практично не впливає на функцію нирок [27].

Рофекоксиб і набуметон були розроблені, щоб забезпечити шлунково-кишкові переваги порівняно з традиційними НПЗП. Однак, існують обмеження

порівняльної інформації цих 2-х препаратів, що продемонстровано в дослідженні хворих на ОА.

НПЗП необхідно призначати з особливим застереженням пацієнтам із наявністю хвороб шлунково-кишкового тракту та шлунково-кишковими кровотечами в анамнезі. Ризик виникнення ускладнень із боку ШКТ у таких пацієнтів збільшується в 10 разів. Інші фактори, які підвищують ризик кровотеч у пацієнтів, що приймають НПЗП є одночасне застосування пероральних кортикостероїдів або антикоагулянтів. Куріння, вживання алкоголю, похилий вік та поганий загальний стан здоров'я потребують особливої обережності в лікуванні цієї категорії населення.

Щоб звести до мінімуму потенційний ризик розвитку ускладнень, призначати НПЗП необхідно в мінімально ефективній дозі протягом найкоротшого терміну. Лікарі повинні ретельно проводити моніторинг лікування таких пацієнтів. Для хворих із високим ризиком ускладнень, необхідно розглянути альтернативну терапію не пов'язану з прийомом НПЗП.

Список використаної літератури

1. Викторов А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? / А.П. Викторов // Украинский медицинский часопис. - 2003. - № 1(33). - С. 79-89.
2. Викторов А.П. (2003) Безопасность современных НПВП: между Сциллой и Харибдой. Украинский ревматологический журнал, 4(10): С. 12-22.
3. Вікторів О.П. Проблеми застосування анальгетиків-антиіпиретиків відповідно до критеріїв їх безпеки / Вікторів О.П., Кучер В.Г., Кашуба О.В. //