

ЕФЕКТИВНЕ Й БЕЗПЕЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ В ПРАКТИЦІ ТЕРАПЕВТА

Мороз Г.З. — доктор медичних наук,
професор, Заслужений лікар
України

- 30 млн. людей щоденно приймають НПЗП і при цьому переважає безконтрольне (безрецептурне) застосування цих засобів.
- У більшості випадків (до 60%) їх приймають особи похилого віку.
- Частота розвитку побічних реакцій при призначенні НПЗП складає від 23 до 63 %
- Щороку зростає кількість госпіталізацій та смертей, обумовлених побічними ефектами НПЗП, перш за все - гастропатіями, а також економічні затрати на лікування
- В США затрати на лікування пацієнтів з індукованими НПЗП-гастропатіями перевищує 1 млрд. доларів на рік
- Кількість померлих від шлунково-кишкових уражень, обумовлених НПЗП в світі відповідає смертності від СНІДу
- В Україні НПЗП зумовлюють 46,5% всіх побічних ефектів фармакотерапії.

КЛАСИФІКАЦІЯ НПЗП

(Зупанець І.А., та співав. 2002)

- 1.Селективні інгібітори ЦОГ-1 (ацетилсаліцилова кислота в низьких дозах)**
- 2. Інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (більшість сучасних НПЗП: диклофенак натрію, ібупрофен, індометацин та ін.)**
- 3. Селективні інгібітори ЦОГ-2 (німесулід, мелоксикам)**
- 4. Специфічні інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб)**

Загальні протипокази для призначення НПЗП:

- загострення виразкової хвороби, гастриту;
- захворювання, які супроводжуються зниженням зсідання крові (гемофілія),
- кровотечі (шлунково-кишкові, легеневі, маткові та ін.);
- гемоцитопенії;
- алергічні реакції на препарат будь-якої з груп НПЗП (існує значний ризик перехресної алергічної реакції)

Фактори ризику розвитку побічних реакцій при терапії НПЗП:

- вік (старше 65 років);
- наявність патології шлунково-кишкового тракту в анамнезі (пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкові кровотечі);
- прийом НПЗП в високих дозах;
- одночасний прийом декількох НПЗП;
- одночасне призначення глюкокортикоїдів;
- довготривале (більше 3 міс.) призначення НПЗП;
- комплексна терапія з використанням антикоагулянтів й антиагрегантів.

Вірогідні фактори ризику:

- наявність ревматоїдного артриту;
- жіноча стать;
- куріння тютюну;
- вживання алкоголю;
- інфікованість *Helicobacter pylori*.

НПЗП-ГАСТРОПАТІЯ

НПЗП-гастропатія складає більш ніж 90% в загальній структурі побічних ефектів. Популяційні дослідження показують, що щорічно з ускладненнями госпіталізують 1-2% хворих, які лікуються НПЗП, а у 10% з них виникають летальні кровотечі.

- НПЗП-гастропатія найчастіше виникає при призначенні індометацину, піроксикаму
- У більшості випадків (до 50%) розвиток НПЗП-гастропатій безсимптомний, а тому може бути пропущеним лікарем і хворим. Відсутність болю у разі розвитку гастропатій можна

пояснити знеболюючим ефектом НПЗП

- відсутня асоціація між диспепсією і ендоскопічними знахідками, характерними для гастропатії.

Патогенез НПЗП –гастропатії має стадійність:

- Протягом перших декількох днів значна роль належить «місцевим» рН-залежним механізмам ураження
 - В подальшому проявляються системі ЦОГ-1 ефекти (простагландин–залежні):
 - погіршення кровотоку в стінці шлунка (Pg I2)
 - зниження секреції бікарбонатів і слизу в антральному відділі шлунка та підсилення кислотопродукції (PGE2)
 - гальмування клітинної проліферації, синтезу поверхневоактивних фосфоліпідів
 - дестабілізація SH-компонентів клітинних мембран,
 - активація лейкоцитів

- Найбільш виражені ці зміни в антральному відділі шлунка (більша кількість простагландинових рецепторів). З часом розвивається «вторинна адаптація» і за 3-4 міс. регулярного прийому ризик НПЗП-гастропатій суттєво знижується

- Вірогідність шлунково-кишкової кровотечі збільшується у пацієнтів, які приймають інгібітори зворотнього захвату серотоніну і, можливо, інгібітори кальцієвих каналів.

НПВП-ентероколопатії

Механізми НПЗП-асоційованих ентеропатій обумовлені:

- прямим ураженням слизової оболонки кишечника (особливо при використанні кишечнорозчинних форм), що призводить до підвищення проникності слизової оболонки для потенційно патогенних факторів (бактерій, їх токсинів, жовчних кислот).
- порушення мікроциркуляції
- транслокація кишкової мікрофлори в слизову оболонку тонкого кишечника
- Основними проявами НПЗП-ентеропатій являються ерозивно-виразкові враження слизової оболонки і формування стенозів.
- Частота виявлення ускладнених НПЗП-ентеропатій складає 0,5-1,4 %. Ризик зростає при використанні неселективних НПЗП.

- **Перебіг частіше безсимптомний або малосимптомний**

Найчастіше НПЗП-ентеропатія маніфестує своїми ускладненнями: хронічною залізодефіцитною анемією і гіпопротеїнемією.

Використання кишковорозчинних форм препаратів підвищує ризик розвитку НПЗП-ентеропатій.

Все це потребує від лікаря прискіпливого моніторингу побічних ефектів НПЗП, за влучним виразом N.M. Davies «from mouth to anus».



Слизистая тонкой кишки в норме
(капсульная энтероскопия)



НПВП-ассоциированная колопатия



Дифференциальные структуры
тонкой кишки

НПЗП-нефротоксичність

Найбільш частими побічними ефектами НПЗП з боку нирок є транзиторна й помірно виражена затримка рідини й електролітів, а також гостра ішемічна ниркова недостатність

- Порушення ниркової регуляції артеріального тиску обумовлено двома основними причинами – підвищенням ниркового судинного опору, переважно еферентного і зменшенням ниркової екскреції натрію, внаслідок збільшення інтенсивності його канальцевої реабсорбції (простагландини E-1 і E-2 – обумовлюють натрійуретичний ефект).

- Необхідно враховувати що НПЗП можуть зменшувати ефект гіпотензивних препаратів перш за все блокаторів ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиків, бета-адреноблокаторів. Вплив НПЗП на ефективність гіпотензивної терапії пов'язаний з блокадою синтезу простагландинів в нирках і може значно відрізнитись у кожного конкретного хворого.

- Ниркові ефекти коксибів аналогічні таким неселективних НПЗП

Ризик-фактори нефропатій при прийомі НПЗП:

- захворювання нирок, серцева недостатність, печінкова недостатність
- терапія діуретиками, інгібіторами АПФ
- похилий вік

НПЗП-гепатотоксичність

- Зустрічається рідко, не залежить від ЦОГ-селективності препарату
- Непередбачувана і часто асимптомна
- Механізми ураження: гепатоцелюлярний, холестатичний
 - Найбільш гепатотоксичні: суліндак, німесулід, диклофенак

Ризик-фактори НПЗП-гепатотоксичності

- похилий вік
- знижена функція нирок
- поліпрагмазія
- високі дози і тривалий прийом НПЗП
- гіпоальбумінемія

НПЗП і серцева недостатність

- Ризик прогресування серцевої недостатності у осіб, які приймають НПЗП в 10 разів вищий, в порівнянні з плацебо
- Прийом НПЗП вдвічі збільшує ризик госпіталізації у пацієнтів з СН
- Ризик декомпенсації СН у пацієнтів з «прихованою» СН на фоні прийому НПЗП відповідає ризику розвитку шлунково-кишкових ускладнень.

Вірогідність розвитку побічних ефектів НПЗП, в основному, обумовлена системним впливом препаратів і тому ректальне та внутрішньом'язове їх введення **не має суттєвих переваг для попередження побічних реакцій в порівнянні з пероральним!!!**

Більше значення має доза препарату й тривалість прийому .

- **Серед найбільш ефективних НПЗП диклофенак натрію лишається стандартом, з урахуванням вираженої протизапальної й знеболюючої дії з задовільною переносимістю. Диклофенак натрію (вольтарен, олфен, диклак, диклоберл, ортофен та ін.) призначають в дозі до 75-100 мг в день. Ретардну форму – 100 мг - не призначати. Зверніть увагу в Україні ринку тільки ортофен в дозі - 25 мг**
- **Виражений і швидкий знеболюючий ефект має калієва сіль диклофенаку (вольтарен-рапід), який можна використовувати коротким курсом з подальшим переходом на інші знеболюючі препарати**



1 г геля содержит диклофенака натрия в пересчете на 100% вещество 50 мг;
Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат (Е 218), **масло мяты перечной**, карбомер, глицерин, макрогол 400, этанол (96%), **диметилсульфоксид**, раствор аммиака 15%, вода очищенная.

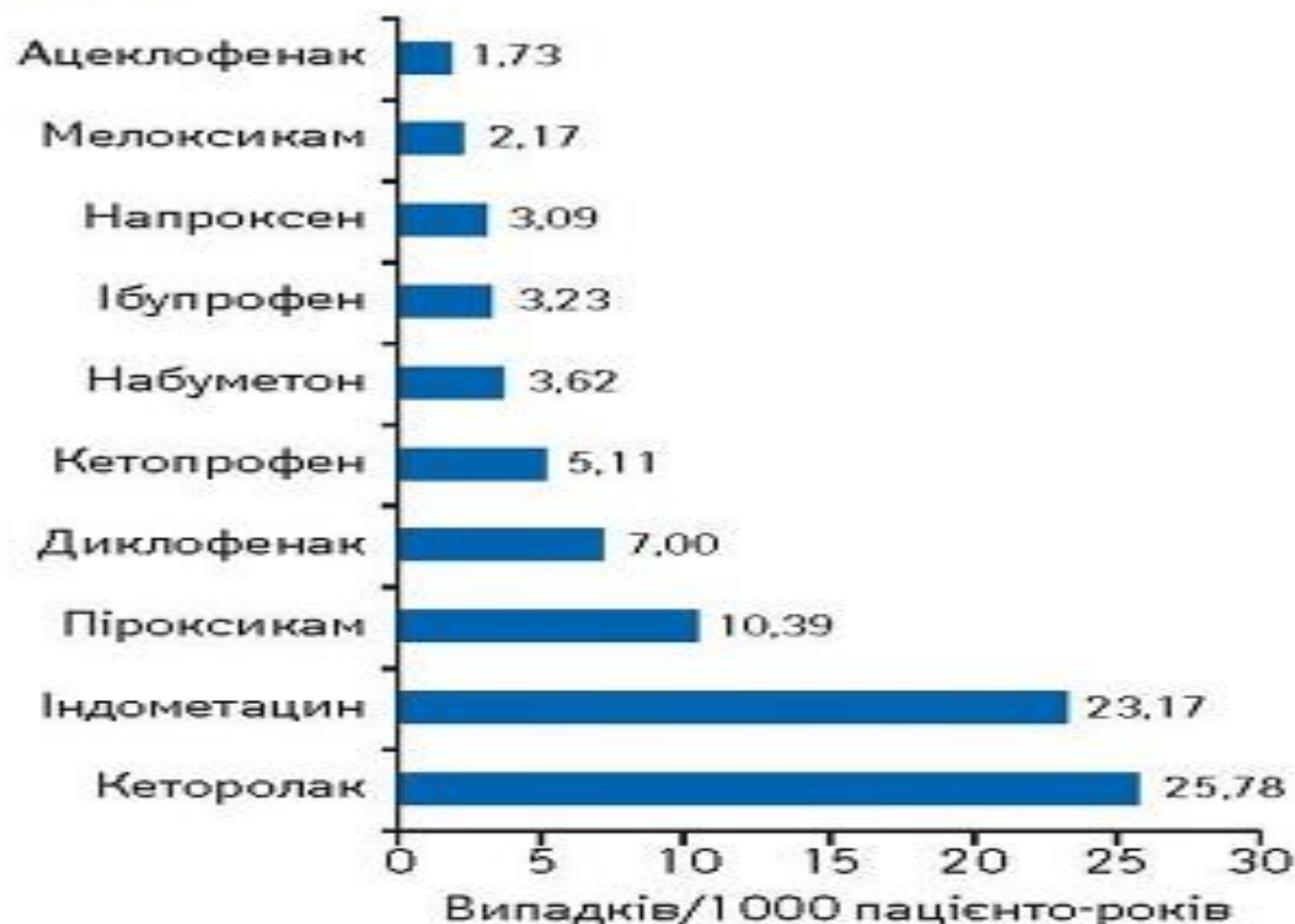
Ацеклофенак (аертал, діклотол, інфенак) — похідне фенілацетилової кислоти, що є представником проміжної групи (виділеної окремими авторами) «переважно селективних інгібіторів ЦОГ-2».

В Україні ацеклофенак представлений зокрема препаратом Діклотол® (таблетки по 100 мг) виробництва компанії «Кусум».

Висока ефективність, хороша переносимість та позитивний вплив на метаболізм хряща зумовлені його незначним впливом на ЦОГ-1 (блокування 46% порівняно з 82% для диклофенаку) за умови збереження впливу на ЦОГ-2 (97%) та впливом на синтез інших цитокінів (ІЛ-6, агрекан).

Додатковими перевагами ацеклофенаку є висока (близько 100%) біодоступність, зіставна фармакокінетика при застосуванні в різних вікових групах, можливість поєднання з діуретиками, гіпоглікемічними препаратами та непрямими антикоагулянтами.

Рис. 3



Частота розвитку кровотечі з верхніх відділів ШКТ при застосуванні НПЗП

Амтолметин гуацил (найзилат)

Амтолметин гуацил (АМГ)- похідне фенілоцтової кислоти.

- Наявність ванілінової групи сприяє активації репаративних процесів у слизовій оболонці.
- Метаболіт АМГ гваякол - стимулює підвищення NO в слизовій оболонці.
- АМГ – стимулює синтез бікарбонату в слизовій оболонці шлунка
- АМГ – пригнічує агрегацію тромбоцитів

Мелоксикам Німесулід

- необхідно враховувати, що збільшення дози препарату призводить до збільшення частоти побічних реакцій, в тому числі й шлунково-кишкових кровотеч. Так за даними проведеного в 2001 році метааналізу 35 досліджень, які включили 27039 пацієнтів було показано, що частота шлунково-кишкових кровотеч, перфорацій на 100 людино-років склали для мелоксикаму в дозі 7,5мг - 0,3, 15 мг – 0,6; 22,5 – 1,0, 30 мг – 6,7, для диклофенаку – 1,3 (Яременко О. 2002).
- Німесулід не рекомендується призначати хворим з патологією печінки та дітям.

Коксиби

- Етирококсиб (Аркоксія) – швидкий, тривалий знеболюючий ефект. Прийом 1 раз на добу (таб. 60 мг, 90 мг, 120 мг)
- Прийом мінімальної дози АРКОКСІЯ 60 мг по ефективності знеболювання зіставимо з прийомом максимальної дози 150 мг диклофенаку
- 120 мг АРКОКСІЯ після ортопедичних операцій має більш виражену знеболюючу дію, ніж 200 мг трамадолу
- ОА - 60 мг 1 раз на добу;
- гострий напад подагри- 120 мг 1 раз на добу;
- дозування при хронічному болі не повинно перевищувати 60 мг 1 раз на добу.

При призначенні специфічних блокаторів ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб) у хворих похилого віку з патологією серцево-судинної системи доцільно продовжити прийом аспірину в низьких дозах для попередження розвитку тромбоемболічних ускладнень.

- **Справедливим є твердження, що не існує ні одного безпечного нестероїдного протизапального препарату, включаючи й інгібітори ЦОГ-2**

Для зменшення ризику побічних ефектів

НПЗП рекомендується

- поєднувати місцеве лікування (фізіотерапія, НПЗП у вигляді гелів) та ортопедичні засоби з пероральним прийомом препаратів в безпечних дозах.
- у хворих на остеоартроз доцільно використовувати НПЗП одночасно з хондропротекторами (хондроїтин сульфат, гліюзамін сульфат), що дозволить зменшити дозу НПЗП й ризик побічних ефектів і одночасно досягти знеболюючого ефекту.
- у хворих з больовим синдромом у разі остеоартрозу, остеохондрозу, травматичного ураження зв'язок і м'язів позитивний клінічний ефект можна досягти при комбінованому прийомі безпечних доз НПЗП і міорелаксантів (сирдалуд, мідокалм).

Для профілактики загострення виразкової
хвороби шлунка та дванадцятипалої
кишки призначають

Інгібітори протонної помпи (пантопразол,
рабепразол мають перевагу – не
метаболізуються в системі цитохромоксидази),
можливе використання мізопростолу , хоча їх
ефективність недостатня!

Призначення антацидів не попереджає розвиток
ускладнень, а тільки затушовує клінічні прояви,
що перешкоджає своєчасній діагностиці
ускладнень

Для лікування і профілактики НПЗП-індукованих ентеропатій використовують

- Селективні інгібітори ЦОГ-2
- Простагландини (мізопростол)
- Цитопротектори (ребаміпід)
- Антибактеріальні препарати (метронідазол тощо)
- Пробіотики
- Сульфосалазин

Ребаміпід (Мукоген)

Ребаміпід – цитопротектор, репаративний ефект якого обумовлений експресією ЦОГ-2 , підвищує ендogenousний вміст простагландинів E2 та I2, що забезпечує підвищений синтез глікопротеїнів слизу та плейотропний ефект щодо відновлення слизової оболонки

Ребаміпирид попереджає розвиток НПЗП-індукованих гастро- і ентеропатій (дані метааналізу 2013 р.)

Для контролю за можливими побічними реакціями при лікуванні НПЗП в поліклінічних умовах рекомендовано:

- а) призначати загальний аналіз крові й сечі та аналіз випорожнень на приховану кров - раз на 3-4 тижні;**
- б) біохімічне дослідження крові раз на 1- 3 місяці;**
- в) при наявності показів проводити ендоскопію з метою оцінки ульцерогенності НПЗП на протязі 1-3 місяців прийому, коли ризик розвитку виразки максимальний.**

Для покращення поінформованості хворого щодо профілактики побічних ефектів при прийомі нестероїдних протизапальних препаратів можна рекомендувати впровадження «Пам'ятки для пацієнта»

Пам'ятка для пацієнта

- *Нестероїдні протизапальні препарати – це ефективні лікарські засоби, які за певних умов можуть викликати небезпечні побічні ефекти. Щоб попередити побічні ефекти рекомендується:*
- 1. Проінформувати лікаря про всі фармакологічні препарати, які ви приймаєте в даний час або про зміни в лікуванні.
- 2. Обов'язково попередьте лікаря, якщо Ви хворіли на виразкову хворобу шлунка, дванадцятипалої кишки, ерозивний гастрит, жовтяницю, чи хвороби нирок і крові.
- 3. Дотримуйтеся режиму праці й відпочинку, уникайте стресових перевантажень.
- 4. Виконуйте рекомендації лікаря щодо дози та частоти прийому препарату.
- 5. Препарат краще приймати під час їжі.

- 6. Дотримуйтеся режиму харчування, не допускайте довготривалих перерв між прийомами їжі, уникайте гострих, з надлишком солі та смажених страв.
- 7. Ефективність лікування підвищиться при дотриманні протизапальної дієти, яка містить морську рибу, овочі, фрукти та обмежує вживання тваринних жирів і солодощів.
- 8. Паління тютюну та вживання алкоголю значно підвищує ризик виникнення побічних ефектів, тому рекомендується припинити паління та вживання алкоголю на весь період лікування.
- 9. Рекомендується контролювати артеріальний тиск та масу тіла й інформувати лікаря у разі їх зміни.
- 10. У разі появи больових відчуттів в ділянці живота, печії чи забарвлених в чорний колір випорожнень, рекомендується терміново звернутися до лікаря. Не займайтесь самолікуванням!

**Лечить лекарствами нужно
тогда, когда не лечить нельзя**

**Если препарат лишен каких-
либо побочных эффектов, то
следует выяснить, есть ли у
него какие-либо эффекты
вообще**

Вотчал Б.Е.

