

І.П. Катеренчук, Т.І. Ярмола

*ВДНЗУ «Українська медична
стоматологічна академія»,
м. Полтава*

ГОСТРИЙ І ХРОНІЧНИЙ СУГЛОВОВИЙ БІЛЬ: ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ В ЗАГАЛЬНОЛІКАРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ

Резюме

В оглядовій статті наведено результати аналізу літературних джерел з оптимізації терапії нестероїдними протизапальними засобами в загальнолікарській практиці. Проведений аналіз засвідчив, що терапія гострого та хронічного суглобового болю має свої особливості. Із найбільш ефективних і безпечних нестероїдних протизапальних засобів найдоцільніше в терапії гострого суглобового болю використовувати німесулід, а в терапії хронічного суглобового болю – мелоксикам.

Ключові слова

Суглобовий біль, німесулід, мелоксикам.

Біль є найпоширенішою причиною, яка змушує пацієнта звертатися до лікаря. Відомо, що біль супроводжує близько 70% усіх відомих захворювань, а поширеність хронічного болю в популяції коливається від 2 до 49% [30].

Відповідно до міжнародної класифікації (1994) гострий перебіг больового синдрому діагностується при його тривалості до 12 тижнів, хронічний - понад 12 тижнів. У 30% випадків тимчасова непрацездатність і в 10% - інвалідизація хворих пов'язані з ревматичними захворюваннями.

Хвороби опорно-рухового апарату є соціально обтяжливим фактором, займаючи друге місце по днях і третє - за випадками тимчасової непрацездатності серед усіх класів хвороб. Найбільш універсальні патологічні механізми, що лежать в основі ревматичних хвороб, - це біль і запалення. Запалення ініціює вивільнення низки медіаторів болю - серотоніну, брадикініну, тромбоксанів, лейкотрієнів, простагландинів і гістаміну.

Причини появи болю в різних структурах опорно-рухового апарату – різноманітні. Найбільш часто поява болю пов'язана з розвитком хронічного запалення в синовіальній оболонці.

При травмах, мікрокристалічних артропатіях, інфекційному ураженні суглобів може розвинути-

ся гострий артрит, який характеризується вираженим гострим болям. Наслідком травми може стати гострий асептичний моноартрит. Мікротравматизація часто призводить до гострого болю в спині [23]. Біль, що супроводжує ураження суглобів і періартикулярних тканин при ревматоїдному артриті (РА), остеоартрозі (ОА), анкілозуючому спондилоартриті, серонегативному спондилоартриті частіше носить хронічний характер.

Ревматичні захворювання, що супроводжуються гострим та хронічним болям, є досить розповсюдженими, їх частота невпинно зростає, особливо серед населення розвинених країн [44].

Актуальність проблеми терапії гострого та хронічного болю в ревматологічних хворих визначається ще й тим, що частка осіб із проявами суглобового синдрому найбільша серед осіб похилого віку, які ведуть малорухомий спосіб життя, мають надмірну масу тіла та низку супутніх захворювань.

Зважаючи на зростання числа осіб похилого та старечого віку, існує припущення, що протягом наступних 20 років частка осіб зі скелетно-м'язовою патологією може досягти третини від загальної популяції [47]. Тому проблема болю, пов'язаного з ревматичними захворюваннями (РЗ), - дуже актуальна для суспільства та є предметом серйозного вивчення.

Біль є найбільш універсальним проявом РЗ і основною проблемою для більшості пацієнтів, які знаходяться під наглядом сімейного лікаря чи рев-

матолога. Водночас сприйняття болю кожним пацієнтом є індивідуальним і багатокомпонентним. Провідними факторами, що визначають сприйняття болю, визначені патофізіологічні параметри захворювання, психологічний статус і генетичні особливості пацієнта. У кожному конкретному випадку механізми формування болю перебувають у стані динамічного розвитку і з часом можуть зазнавати істотних змін [62].

Пусковим фактором розвитку хронічного болю при РЗ зазвичай є запальні зміни [51]. Хронічний біль, що супроводжує РЗ, являє собою сумарний результат дії патологічних стимулів, обумовлених пошкодженням тканин опорно-рухового апарату і активацією нейрогенних механізмів. Наявність хронічного болю є причиною виникнення інших змін, таких як порушення сну, стомлюваність, депресія. Ця симптоматика, у свою чергу, погіршує стан хворого, істотно знижує якість життя і негативно впливає на результати лікування. Наявність різних механізмів, що підтримують хронічний біль, обумовлює призначення комплексної терапії, що впливає на різні ланки патогенезу.

План лікування повинен розроблятися індивідуально, з урахуванням особливостей, властивих даному пацієнтові. При виборі терапії необхідно враховувати характер болю, психосоціальні параметри та ризик виникнення несприятливих реакцій, пов'язаних із медикаментами.

Ключове значення, безумовно, мають конкретна нозологічна діагностика та оцінка характеру наявних у хворого змін опорно-рухового апарату.

Найбільш часто в комплексній терапії гострого та хронічного болю при ревматичних захворюваннях використовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) - універсальні анальгетики, які з успіхом застосовуються у всіх галузях медицини в тих випадках, коли перед лікарем стоїть завдання боротьби з гострим або хронічним болем. Поєднання знеболювального та протизапального потенціалу (унікальне для цього класу ліків), зручність застосування та ефективність зробили НПЗП незамінним інструментом як для ургентної анальгезії, так і для тривалого контролю симптомів при хронічних захворюваннях опорно-рухового апарату [4,19].

НПЗП відіграють провідну роль у лікуванні гострого та хронічного болю, незважаючи на те, що їх тривале використання пов'язано з ризиком несприятливих реакцій [2]. Частота вживання НПЗП збільшується з віком: від 10 до 40% людей старше 65 років щодня отримують ці ліки [55]. Препарати цієї групи істотно розрізняються за своїм хімічним складом і фармакокінетичними властивостями, але всі вони володіють анальгетичною, протизапальною та жарознижувальною дією. У цілому НПЗП характеризуються високою біодоступністю після прийому всередину. Вони добре абсорбуються з шлунково-кишкового тракту, але швидкість цієї абсорбції в різних препаратів варіює

[11]. Істотно розрізняється і швидкість їх виведення з організму. За цією ознакою всі НПЗП можна поділити на засоби з коротким (< 6 год) і тривалим періодами напіввиведення. Ті препарати, які швидше виводяться з організму, хворі приймають зазвичай кожні 6-8 год, а препарати з повільним виведенням - 1 або 2 рази на добу.

Механізм дії НПЗП був з'ясований у 1971 р., коли було показано, що вони пригнічують біосинтез простагландинів, блокуючи взаємодію арахідонової кислоти з активною ділянкою ферменту ЦОГ. Пізніше були виявлені дві ізоформи цього ферменту - ЦОГ-1 і ЦОГ-2, і розроблені препарати, що вибірково блокують активність ЦОГ-2. Їх застосування дозволяє отримати знеболювальний і протизапальний ефекти з меншим ризиком уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони [10].

Більш безпечними НПЗП є короткоживучі засоби (швидко всмоктуються і швидко елімінуються, що не акумулюються при порушенні метаболічних процесів, у тому числі в пацієнтів похилого віку). Таким вимогам відповідає селективний інгібітор ЦОГ-2 німесулід. Він є одним із найбільш широко використовуваних препаратів групи селективних НПЗП. За анальгетичною, протизапальною та жарознижувальною дією німесулід не поступається неселективним НПЗП, а за деякими даними, навіть дещо їх перевершує [16].

Німесулід - вдалий засіб для усунення гострого болю, оскільки його висока біодоступність дозволяє домогтися швидкого клінічного ефекту. Повний знеболювальний і протизапальний ефект німесуліду відзначається через 1-3 години після прийому [16, 24, 65].

Механізм дії німесуліду включає такі ланки:

- пригнічення активності циклооксигенази-2;
- попередження брадикінін-цитокінової стимуляції нервів шляхом вивільнення фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α);
- пригнічення послідовності сигнальної трансдукції, яка є активатором інтегрину;
- блокування вивільнення гістаміну з базофілів гранулоцитів і опасистих клітин;
- пригнічення супероксидних радикалів, вивільнених стимульованими гранулоцитами шляхом пригнічення протейнінази і фосфодіестерази IV;
- попередження пошкодження хрящової тканини шляхом інгібування синтезу металопротеїнази;
- пригнічення активності протеаз;
- інгібування синтезу фактора активації тромбоцитів, ІЛ1.

Німесулід належить до короткоживучих НПЗП. Період напіввиведення складає від 1,8 до 4,7 год, що сприяє зниженню частоти побічних ефектів препарату. При пероральному прийомі німесулід швидко і практично повністю абсорбується незалежно від прийому їжі. Німесулід відрізняється швидким досягненням максимальної концентрації. Вже через 30 хв після перорального прийому

концентрація препарату в плазмі крові та синовіальній рідині досягає 25-80% від максимальної, що обумовлює високу швидкість настання анальгетичного ефекту. Завдяки біохімічним властивостям німесулід легко потрапляє у вогнище запалення. Концентрація вільного німесуліду безпосередньо у вогнищі запалення (особливо в тканині суглоба), де рН середовища нижчий, може бути набагато вище, ніж його плазмова концентрація [66].

Чисельні дані свідчать про ефективність і безпеку терапії німесулідом. Є серйозні підстави припускати, що німесулід має низку фармакологічних ефектів, незалежних від клас-специфічного впливу на ЦОГ-2. Зокрема, він пригнічує гіперпродукцію головних прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6, ФНП- α), знижує активність металопротеїназ (відповідальних, зокрема, за руйнування глікопротеїнового комплексу хрящової тканини при ОА), забезпечує антигістамінний ефект. Серед ЦОГ-2-асоційованих ефектів німесуліду слід особливо відзначити здатність пригнічувати фермент фосфодіестеразу IV і, тим самим, знижувати активність макрофагів і нейтрофілів, що відіграють у патогенезі гострої запальної реакції важливу роль [24, 65].

Ефективність німесуліду для купірування гострого та хронічного болю при РЗ підтверджується серією клінічних випробувань. Так, є дані про його використання при післяопераційному знеболюванні. Наприклад, у дослідженні А. Binning et al., 94 пацієнтам, що перенесли артроскопічну операцію, як анальгетик на 3 дні призначали німесулід 200 мг, напроксен 1000 мг або плацебо. Згідно з результатами дослідження, обидва НПЗП демонстрували перевагу над плацебо. Але німесулід забезпечував більш високий знеболюючий ефект у перші 6 год після операції, ніж препарат контролю [26].

При гострому ревматичному запаленні навколосуглобових м'яких тканин він демонструє хороший терапевтичний потенціал, порівняний або більш виражений, ніж дія високих доз «традиційних» НПЗП – диклофенаку та напроксену. Зокрема, W. Wober et al. провели дослідження, у ході якого 122 пацієнти з бурситом і тендинітом протягом 14 днів приймали німесулід 200 мг/добу або диклофенак 150 мг/добу. При цьому «хороша» або «відмінна» відповідь на лікування дещо частіше відзначалась у осіб, які приймали німесулід, – 82,3% порівняно з 78,0% у групі диклофенаку. Суб'єктивна оцінка переносимості призначених ліків демонструвала ще більш значиму перевагу німесуліду: 96,8% хворих оцінили його переносимість як «хорошу» або «відмінну», у той час як аналогічні оцінки диклофенаку дали лише 72,9% ($p < 0,05$) [71].

Німесулід ефективно діє при гострому болю в нижній частині спини. За даними клінічного випробування, проведеного фінськими вченими ($n=102$), німесулід у дозі 100 мг 2 рази/добу перевершував ібупрофен у дозі 600 мг 3 рази/добу як по вираженості знеболювального ефекту, так і по відновленню функції хребта. До 10-го дня терапії

використання німесуліду забезпечило покращання функціональної активності більш ніж у 2 рази. Серед хворих, які отримували німесулід, індекс Освестрі знизився в середньому з 38 до 15 балів (-23), а при прийомі ібупрофену – із 35 до 20 балів (-15), $p = 0,02$. При цьому німесулід викликав побічні ефекти з боку ШКТ майже у 2 рази рідше (7 і 13% відповідно), ніж препарат контролю [64].

Великий інтерес представляє робота сербських вчених L. Konstantinovic et al., які вивчали ефективність низькоенергетичної лазерної терапії при гострому болю в нижній частині спини, який супроводжувався люмбоішіалгією. Автори оцінювали дію лазеротерапії у хворих, які одночасно приймали німесулід у дозі 200 мг/добу. Усього в дослідження були включені 546 хворих, що склали 3 групи. Пацієнти 1-ї групи отримували німесулід + лазеротерапію, у 2-й групі – тільки німесулід, а в 3-й – поєднання цього препарату і імітованої лазеротерапії (плацебо). Згідно отриманим даними, у 1-й групі ефект був максимальним – рівень знеболювання достовірно переважав результати, отримані у 2-х контрольних групах. Проте, дуже цікаво відзначити той факт, що німесулід сам по собі (2-а група) і в комбінації з плацебо лазера забезпечував вельми істотне зменшення не тільки «механічного» болю в спині, але й радикального (нейропатичного). У середньому больові відчуття в спині в пацієнтів кожної групи зменшилися на 44, 18 і 22 мм, а в носі – на 33, 17 і 20 мм (по візуально-аналоговій шкалі). Переносимість лікування була дуже хорошою – ні лазеротерапія, ні прийом німесуліду не призвели до розвитку будь-яких серйозних ускладнень [52]. Німесулід довів свою ефективність не тільки при гострому болю, але й як вдалий засіб для купірування основних симптомів при РЗ, таких як ОА. Так, P. Locker et al. провели порівняння німесуліду 200 мг або етодолаку 600 мг у 199 хворих ОА у ході 3-місячного дослідження. Лікувальна дія німесуліду виявилася більш ефективною – її оцінили як «хорошу» або «чудову» 80% хворих, і лише 68% дали аналогічну оцінку етодолаку [59].

У 6-місячному дослідженні E. Huskisson et al. німесулід у дозі 200 мг/добу порівнювався з диклофенаком у дозі 150 мг/добу у 279 хворих ОА. Ефективність препаратів, яка оцінювалася за динамікою самопочуття пацієнтів і функціональним індексом Лекена, була практично однаковою. Але переносимість німесуліду була значно краще: так, шлунково-кишкові ускладнення були відзначені у 36% хворих, які отримували цей препарат, і в 47%, що приймали диклофенак ($p < 0,05$) [50].

У тривалому (12 міс.) і масштабному дослідженні ефективності німесуліду при ОА, проведеному W. Kriegel et al., препаратом порівняння був напроксен у дозі 750 мг, а число учасників склало 370. Результати цієї роботи виявилися близькими до даних, які отримали E. Huskisson et al. Ефективність обох препаратів виявилась порівняною, хоча

німесулід показав деяку перевагу: так, динаміка сумарного індексу WOMAC до моменту закінчення дослідження склала 22,5 і 19,9% відповідно. У порівнянні з напроксеном частота ускладнень на тлі прийому німесуліду була нижчою – 54,5 і 47,5% відповідно [53]. Слід особливо відзначити, що в даних роботах при використанні німесуліду не було відмічено серйозних кардіоваскулярних ускладнень.

Однією з найбільш цінних для реальної клінічної практики переваг німесуліду є гарна його переносимість шлунково-кишковим трактом (ШКТ). Адже саме ураження травної системи, яка відноситься до числа клас-специфічних ускладнень НПЗП, є одним із головних параметрів, що визначають співвідношення ризику та користі для цього класу знеболювальних засобів.

Серед робіт, що підтверджують хорошу переносимість німесуліду, слід виділити дослідження F. Bradbury. Він оцінив частоту ШКТ-ускладнень при використанні диклофенаку (n=3553), німесуліду (n=3807) та ібупрофену (n=1470) в реальній клінічній практиці. Загальна частота цієї патології на фоні прийому німесуліду була значно нижчою, ніж при прийомі диклофенаку, – 12,1%, але не відрізнялася від цього показника при використанні ібупрофену – 8,1 і 8,6% [29].

Досить низький ризик ускладнень у ШКТ при використанні німесуліду був також показаний у роботі італійських епідеміологів A. Conforti et al., які провели аналіз 10608 спонтанних повідомлень про серйозні побічні ефекти (1988-2000 рр.), пов'язані з прийомом різних НПЗП. Німесулід був причиною розвитку тих чи інших ускладнень із боку ШКТ у 2 рази рідше, ніж інші НПЗП. Число спонтанних повідомлень про проблеми, пов'язані з цим препаратом, склало лише 10,4% від їх загального числа. При цьому частка повідомлень про ускладнення при використанні диклофенаку склала 21,2%, кетопрофену – 21,7%, а піроксикаму – 18,6% випадків [34].

У масштабному епідеміологічному дослідженні J. Laporte et al. оцінювалася небезпека розвитку ШКТ-кровотечі на тлі прийому різних НПЗП. Матеріал для дослідження був отриманий при аналізі причин 2813 епізодів цього ускладнення та стану

7193 пацієнтів в якості контролю. Німесулід виявився більш безпечним, ніж багато інших популярних в Європі НПЗП: так, відносний ризик кровотечі для німесуліду склав 3,2, для диклофенаку – 3,7, для мелоксикаму – 5,7, а для рофекоксибу – 7,2 [56].

У 2013 р. були опубліковані дані нового європейського популяційного дослідження, яке підтвердило відносну безпеку німесуліду щодо розвитку виразок і кровотеч верхніх відділів ШКТ. J. Castellsague et al. оцінили ризик розвитку серйозних гастроентерологічних ускладнень в одній з областей Італії за період із 2001 по 2008 р. Усього в цій області було зафіксовано 588827 осіб, які отримували різні НПЗП, і відзначений 3031 епізод серйозних гастроентерологічних ускладнень. Сумарно НПЗП значимо підвищували ризик розвитку патології ШКТ – ЗР 3,28 (довірчий інтервал 2,86-3,71). Однак індивідуальні значення цього ризику суттєво різнилися. Німесулід демонстрував найбільш низький ризик, так само як селективні ЦОГ-2 інгібітори целекоксиб і рофекоксиб [32]. Питання порівняльного ризику розвитку інфаркту міокарда при використанні німесуліду висвітлений лише в одній великій роботі, проведеній фінськими вченими. У ході цього масштабного дослідження було проаналізовано 33309 епізодів інфаркту міокарда, при цьому контроль, відповідно за статтю та віком, склала 138949 осіб. Згідно з отриманими результатами, ЗР інфаркту для німесуліду склав 1,69. Це значення було близьким до відповідного показника, визначеного для мелоксикаму, набуметону, етодалаку і неселективних НПЗП [43].

Дані про ефективність і безпеку німесуліду містяться в таблиці.

Для тривалої терапії хронічного суглобового болю доцільним є використання мелоксикаму, який позитивно впливає на запальні процеси й вираженість больового синдрому та володіє антипиретичною активністю. Більше 99% мелоксикаму зв'язується з білками, причому 40-50% його концентрації у плазмі визначається в синовіальній рідині, що дозволяє активно впливати на запальний процес в тканинах суглоба. Період напіввиведення даного препарату складає 20 год, що дозволяє одноразово вводити його протягом доби. Мелоксикам виводиться з організму через ки-

Таблиця. Результати досліджень по вивченню ефективності і безпеки застосування німесуліду

ЕФЕКТИВНІСТЬ	
Насонов Е.Л. [15]	Німесулід ефективний при захворюваннях опорно-рухового апарату, головному болі, дисменореї. За анальгетичною активністю німесулід не поступається індометацину, диклофенаку, піроксикаму
Кудаева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. [12]	Більш швидкий і виражений ефект німесуліду в порівнянні з диклофенаком був продемонстрований при купіруванні гострого подагричного артриту і ураженні періартикулярних тканин
Wober W., Rahlts V., Buchl N. et al. [71]	Підтверджена висока ефективність німесуліду при лікуванні як гострого, так і хронічного болю. Висока анальгетична ефективність німесуліду показана при гострих травмах, після хірургічних втручань, при гострому болю в нижній частині спини
Famey J.P. [40]	Німесулід вкрай рідко викликає посилення бронхоспазму у хворих, що страждають на бронхіальну астму та гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП, завдяки чому є одним із препаратів вибору (серед селективних НПЗП) для цих хворих

Mikherjee P., Rachita C., Aisen P.S., Pasineti G.M. [61]	Відмінною особливістю німесуліді є відсутність негативної дії на хрящ, що обумовлено механізмом його дії: здатністю впливати на апоптоз хондроцитів інгібувати ІЛ-1 у культурі синовіальних фібробластів і металопротеїназ, що дає змогу застосовувати його в пацієнтів із ОА
Bianchi M., Brogginі M., Balzarini P. et al. [25]	У пацієнтів із гонартрозом проведено оцінку впливу препаратів на найважливіший медіатор болю (субстанцію Р). Результати засвідчили, що німесулід перевершував цефеккоксиб не тільки по клінічній ефективності, оціненої як «гарна» або «дуже гарна» 77,3% і 50,0% хворих (p<0,05), але й за впливу на концентрацію субстанції Р
Camu F., Shi L., Vanlesberghe C. [31]	Особливістю цього препарату є його здатність, крім блокади ЦОГ-2, інгібувати фосфодіестеразу ІV і металопротеїнази, ферментів, які відіграють важливу роль у процесі активації нейтрофілів і фагоцитів, приймаючих участь у розвитку запалення, що дозволяє прогнозувати його високу ефективність при ураженні суглобів, що супроводжується гострим синовітом
Барскова В.Г., Якунина І.А., Насонова В.А. [3]	Німесулід швидко купірує основні прояви гострого подагричного артриту, у т.ч. й при поліартикулярному ураженні. При тривалому артриті препарат був ефективний навіть у тих хворих, у яких використання інших НПЗП (диклофенак) не призвело до значимого поліпшення стану
Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. и др. [7]	Німесулід у дозі 200 мг і 400 мг при ранньому ревматоїдному артриті (n=268), більш ефективний щодо купірування болю і зменшення числа запалених суглобів, ніж диклофенак у дозі 100 мг і 200 мг
Kulich W., Niksic F., Klein G. [54]	Здатність німесуліді інгібувати активність металопротеїназ, що відіграють ключову роль у процесі деградації суглобового хряща, робить перспективним використання цього препарату при остеоартрози. Показано позитивний вплив прийому німесуліді на деградацію хряща у хворих з ОА колінних і кульшових суглобів, що оцінювався по зміні концентрації маркерів катаболізму хрящової тканини
БЕЗПЕКА	
Mele G., Memeo A., Mellesi L., Gatti F. [60]	У багатоцентровому дослідженні, в якому брало участь 12607 пацієнтів із різними РЗ і ортопедичними захворюваннями, на фоні лікування німесулідом 400-200 мг/добу протягом 21 дня частота розвитку побічних ефектів склала 6,8%. При спеціальному аналізі з участю 8354 пацієнтів старше 60 років виявилось, що частота побічних ефектів дорівнювала 8,9% і не відрізнялася від такої в загальній популяції хворих
Pochobradsky M.G., Mele G., Beretta A., [63]	Частота побічних явищ при лікуванні німесулідом коливається в межах 6,8-36% із чіткою залежністю від дози і тривалості прийому препарату. Зокрема, при аналізі результатів декількох клінічних випробувань, що включали 22938 хворих ОА, які лікувалися німесулідом у дозі 100-400 мг протягом 5-21 дня (у середньому 12 днів), загальна частота побічних реакцій становила 8,2%
Насонов Л., 2002	Німесулід характеризується високою гастроентерологічною безпекою
Tavares I.A., Borrelli F., Welsh N.J. [68]	Низьку частоту ураження ШКТ на тлі лікування німесулідом пов'язують не тільки з ЦОГ-2-селективністю препарату, а й з антигістамінною дією, що призводить до зниження секреції соляної кислоти в шлунку
Каратеев А.Е. [6]	За даними ретроспективного аналізу частоти ерозивно-виразкових ускладнень при прийомі диклофенаку і ЦОГ-2-селективних НПЗП, підтверджено низький ризик розвитку гастропатій на тлі прийому німесуліді
Laporte J., Ibanez L., Vidal X., Leone R. [56]	Результати дослідження, в якому оцінювали ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч, показали, що відносний ризик кровотечі для німесуліді склав 3,2, для диклофенаку – 3,7, для мелоксикаму – 5,7
Минушкин О.Н. [14]	У когортному дослідженні вивчали безпечність застосування німесуліді в дозі 200 мг/добу, який протягом 1-3 міс. приймали понад 600 хворих. Сумарна частота шлунково-кишкових ускладнень склала 9%, причому не було виявлено жодного випадку розвитку шлунково-кишкової кровотечі або перфорації виразки
Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. [8]	У пацієнтів, що приймали німесулід 200 мг/добу, протягом 2-х місяців спостереження число рецидивів склало лише 5,6%, у той час як у контрольній групі, які отримували диклофенак 100 мг у свічках – 33,3%
Laporte J., Ibanez L., Vidal X., Leone R. [56] Rainsford K. [65]	Пацієнти, які страждають ОА, схильні до високого ризику розвитку ШКТ – ускладнень у зв'язку з віком, частим розвитком судинної, кардіальної, ренальної патології і необхідністю вдаватися до супутньої терапії. Німесулід використовувався в цієї категорії хворих у добовій дозі 200 мг, що забезпечувало досягнення клінічного ефекту у 87-93% хворих при гарній переносимості відносно ШКТ
Helin-Salmivaara A., Virtanen A. et al. [43]	Значення відносного ризику інфаркту міокарда для німесуліді склало 1,69, що було співставимим з аналогічним показником для мелоксикаму, набуметону і неселективних НПЗП
Warrington S.J., Ravic M., Dawnay A. [70]	За даними метааналізу, німесулід не викликає побічні реакції з боку нирок. Виявилось, що на 100 тис. пацієнтів, які приймали німесулід, за 10 років відзначено тільки 11 випадків можливого зв'язку ниркових ускладнень з прийомом препарату, з яких тільки в чотирьох проводилася монотерапія німесулідом
Leone R., Conforti A., Chiotto E. et al. [58]	Аналіз даних літератури вказує на те, що гепатотоксичність німесуліді не вище, ніж у багатьох інших представників класу НПЗП. Так, при призначенні німесуліді коротким курсом (не більше 30 днів) підвищення рівня АЛТ і АСТ у 2 рази і більше відзначається лише в 0,4% хворих, а при тривалому багатомісячному прийомі частота подібних змін не перевищує 1,5%
Каратеев А.Е., Насонова В.А. [9]	У пацієнтів із подагричним артритом на тлі використання німесуліді в добовій дозі від 100 до 400 мг була відсутня негативна динаміка біохімічних показників крові, які б свідчили про ураження печінкових клітин або холестаза
Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., et al. [69]	Сумарна частота гепатопатій у хворих, які приймали НПЗП, склала 29,8 на 100000 пацієнто-років. Відносний ризик розвитку патології печінки склав 1,4, порівняно з пацієнтами, які не приймали НПЗП більше 12 місяців. Аналіз частоти інцидентів гепатотоксичних реакцій, пов'язаних з певними НПЗП, показав, що їх частота на фоні прийому німесуліді склала 35,3 на 100000 чоловіко-років, що було нижче, ніж на фоні прийому диклофенаку, кеторолаку та ібупрофену – 39,2, 66,8, 44,6 на 100 тис. пацієнто-років відповідно

Boelsterli U. [28]	За даними проспективних досліджень ефективності та переносимості цього препарату, зміни лабораторних біохімічних показників, що свідчать про патологію печінки, зустрічаються не частіше, ніж при використанні інших НПЗП. Так, при використанні німесулід коротким, не більше 30 днів, курсом, підвищення АЛТ і АСТ у 2 і більше разів відзначається лише в 0,4% хворих. При тривалому прийомі препарату (до року) частота виявлення подібних змін не перевищує 1,5%
Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. [7]	При дослідженні ефективності високих доз НПЗП при ранньому ревматоїдному артриті відзначено підвищення АЛТ більш ніж у 2 рази в пацієнтів, які отримували німесулід по 400 мг протягом 4 тижнів (n=72) відзначалося лише в 4,2% (4,8% при використанні диклофенаку 200 мг). При цьому слід врахувати, що у 12,5% із цих пацієнтів початково була супутня патологія гепатобіліарної системи

шечник і нирки приблизно в рівній пропорції. Він рідше викликає небажані явища з боку шлунково-кишкового тракту, ніж диклофенак, піроксикам і напроксен. Хоча мелоксикам інгібує тромбоксан А, проте цей вплив недостатній для впливу на функцію тромбоцитів.

Препарат має кумулятивну властивість: максимальна концентрація досягається на 3-5-й день прийому.

У численних рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) ефективність і безпека мелоксикаму ретельно вивчені. У 2001 р. був наведений детальний аналіз отриманих даних, заснованих на аналізі 2084 хворих із різними захворюваннями, які лікувалися мелоксикамом. Групу контролю склали 13080 пацієнтів, що приймали інші НПЗП, 1397 – плацебо [35].

Досить висока клінічна ефективність мелоксикаму спостерігалась у хворих на РА, анкілозуючий спондиліт (АС), ОА. За даними Європейського багатоцентрового плацебо-контрольованого дослідження, мелоксикам показав більш високу протизапальну ефективність порівняно з плацебо у хворих на РА [57]. При проведенні довгострокових досліджень, в яких порівнювали ефективність різних доз мелоксикаму, диклофенаку, напроксену й плацебо у хворих на РА, був отриманий аналогічний результат [48,72].

На тлі терапії мелоксикамом поліпшення наступало через 2 тижні після початку лікування і зберігалось протягом 18 міс. Так, інтенсивність болю в суглобах (ВАШ, мм знизилася у 2 рази і через 1,5 року після початку терапії залишалася на такому ж рівні. На тлі прийому 7,5 і 15 мг мелоксикаму динаміка всіх досліджуваних параметрів була більш вираженою, ніж при застосуванні плацебо, а при лікуванні диклофенаком позитивна динаміка виявлена тільки по 3 з 5 параметрів. По ефективності мелоксикам не уступав таким традиційним НПЗП як диклофенак, напроксен і піроксикам.

Хороші результати лікування мелоксикамом отримані у хворих на АС у довгостроковому 12-місячному дослідженні. Терапевтична активність мелоксикаму в дозі 15 мг була порівняна з такою 20 мг піроксикаму. Підвищення дози до 22,5 мг/добу не супроводжувалося наростанням протизапальної та знеболювальної дії препарату. На відміну від піроксикаму мелоксикам сприяв поліпшенню функціонального індексу Доугадоса [38, 39].

Атака подагричного артриту, як відомо, супроводжується вираженим больовим синдромом,

припухлістю та почервонінням уражених суглобів. НПЗП у цьому випадку є препаратами вибору. Згідно з опублікованими у 2004 р. із результатами дослідження, на тлі прийому мелоксикаму в дозі 15 мг/добу в 60% хворих спостерігався анальгетичний ефект вже на 3-й день терапії, а небажані явища відзначені у 28,6% хворих, у тому числі в 4,8% – у шлунково-кишковому тракті [33].

НПЗП здійснюють позитивний вплив на всі прояви ОА, тому більшість пацієнтів із цим захворюванням вимушені приймати їх практично постійно. НПЗП здатні не тільки зменшувати біль у суглобах, але й пригнічувати ексудативні явища і відновлювати обсяг рухів в уражених суглобах, тобто впливати на основні суб'єктивні та об'єктивні симптоми ОА. Аналізу ефективності та безпеки мелоксикаму при ОА присвячено найбільшу кількість клінічних досліджень.

Багато досліджень, в яких оцінювалася ефективність мелоксикаму при ОА, були мультицентровими, проспективними, подвійними сліпими і виконувалися за єдиним протоколом [36, 42, 46].

При цьому в порівняльному аспекті вивчали мелоксикам, диклофенак і піроксикам як у короткострокових, так і у відносно довгострокових випробуваннях. Виявилось, що всі НПЗП порівняні за ефективністю. У 12-тижневому дослідженні мелоксикам у дозі 7,5 і 15 мг/добу виявився настільки ж ефективним, як і диклофенак у дозі 100 мг. У цьому контрольованому випробуванні частина хворих приймали 3,75 мг/добу мелоксикаму. Така невелика доза по терапевтичному потенціалу була вище плацебо, хоча відмінність виявилася статистично недостовірною. Результати цього дослідження переконливо показали дозозалежну дію препарату.

У дослідженнях MELISSA і SELECT, в яких порівнювали мелоксикам у стандартній для лікування ОА дозі (7,5 мг/добу) з диклофенаком (100 мг/добу) і піроксикамом (20 мг/добу), були отримані переконливі дані про ефективність мелоксикаму [36, 42]. Мелоксикам виявився однаковим по ефективності диклофенаком і піроксикамом, що виражалось в зниженні інтенсивності болю в суглобах, поліпшенні стану та об'єктивних ознак ураження суглобів і підтверджуючого оцінкою ефективності терапії на думку лікаря і хворого. Частота відміни препарату у зв'язку з низькою ефективністю у всіх трьох групах хворих була незначною і не перевищувала 1,7%.

У США проведено велике РКД, присвячене вивченню порівняльної ефективності НПЗП [41].

Аналізу піддано 1309 хворих, 67% з яких склали жінки, середній вік – 64 роки, а середня тривалість захворювання – 9 років. Мелоксикам у дозі 7,5 мг/добу приймали 662 хворих, інші НПЗП, включаючи диклофенак, напроксен, ібупрофен, етодолак, піроксикам, суліндак, целекоксиб, рофекоксиб – 647 пацієнтів. На тлі прийому мелоксикаму терапія була успішною у 66,8% хворих, при застосуванні інших НПЗП – тільки у 45%.

Доцільність введення мелоксикаму в комплексну терапію ОА диктується двома обставинами – доброю переносимістю і позитивною дією на метаболізм гіалінового хряща, що є первинним і основним плацдармом розвитку патологічного процесу при цьому захворюванні.

Призначення НПЗП пов'язано з ризиком розвитку ускладнень, що є однією з найбільш важливих ятрогенних проблем. Особливо часто доводиться стикатися з гастротоксичністю. НПЗП-гастропатія багато в чому пов'язана з тривалістю дії окремих препаратів, відмінностями в їх системній абсорбції, кислотністю шлункового соку, а насамперед – із виразністю пригнічення синтезу простагландинів. При прийомі ЦОГ-неселективних препаратів у 30% хворих розвивається шлункова і кишкова непереносимість, у 15% – ендоскопічно підтвержені виразки шлунка, у 1,7% – перфорації або геморагії. При цьому зазначені тяжкі небажані явища протікають субклінічно, без болю або диспептичних порушень, що ускладнює їх своєчасну діагностику, а в частини хворих вони призводять до летального результату. Толерантність мелоксикаму та інших нестероїдних протизапальних засобів при ревматичних захворюваннях оцінювалася в Європейському фармакоепідеміологічному мультицентровому проспективному дослідженні [35].

Хворі з окремих центрів були рандомізовані в групи залежно від основних параметрів патологічного процесу. Тривалість терапії становила 6 міс. На тлі прийому мелоксикаму достовірно рідше зустрічалися такі небажані явища, як абдомінальний біль, гастрит, диспепсія, а шлунково-кишкові кровотечі зареєстровані тільки у 2 із 2530 хворих, у той час як інші НПЗП призвели до такого ускладнення в 10 із 1996 пацієнтів.

У 4-тижневому дослідженні MELISSA аналізували переносимість мелоксикаму 7,5 мг/добу і диклофенаку 100 мг/добу в 9323 хворих на ОА. У цьому дослідженні взяли участь 27 країн [22, 42]. Загальна переносимість мелоксикаму за оцінкою лікарів виявилася хорошою (у 91% випадків) і задовільною (у 9%), а переносимість диклофенаку – хорошою (у 84%), задовільною (у 9%) і незадовільною (у 7%). У дослідженні SELECT порівнювали мелоксикам у дозі 7,5 мг/добу з піроксикамом у дозі 20 мг/добу у 8227 хворих на ОА. Загальне число шлунково-кишкових небажаних явищ виявлено в 10,2% хворих, які отримували терапію мелоксикамом, і в 15,2% пацієнтів, які лікувалися піроксикамом [36].

Порівняно з традиційними НПЗП мелоксикам має більш сприятливий профіль не тільки шлунково-кишкової безпеки, а й гепато- і нефротоксичності [22, 36]. Він достовірно рідше викликав підвищення рівня сироваткових амінотрансфераз порівняно з диклофенаком. Так, при прийомі мелоксикаму підвищення АСТ зареєстровано в 3% хворих, АЛТ – у 2%, а при призначенні диклофенаку – у 9 і 2% відповідно. Підвищення рівня креатиніну і сечовини відзначалося тільки при лікуванні диклофенаком.

Останнім часом з'ясовано, що чим вище селективність НПЗП, тим частіше розвиваються кардіоваскулярні і церебральні тромботичні ускладнення [21]. У першу чергу це відноситься до специфічних інгібіторів ЦОГ 2 – коксибів. За даними D. Lay-ton і співавт. [22], кардіоваскулярні тромботичні ускладнення при тривалому лікуванні мелоксикамом спостерігаються у 0,1% хворих, целекоксибом – у 0,16% і рофекоксибом – у 0,14%, а цереброваскулярні ускладнення – у 0,27; 0,39 і 0,48% відповідно.

Мелоксикам структурно відрізняється від коксибів, чим можна пояснити різний вплив цих препаратів на агрегацію тромбоцитів. Мелоксикам зв'язується з верхньою частиною каналу ЦОГ-2 і має збалансований профіль ЦОГ-2-селективності. Як відомо, високоселективні коксиби, пов'язані з боковою частиною каналу ЦОГ-2, слабкіше інгібують тромбоксан, що і пояснює підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень, так як тромбоксан бере активну участь в агрегації тромбоцитів. Мелоксикам не тільки не володіє кардіотоксичністю, але й, навпаки, у хворих на РА з ІХС сприяє більш рідкому виникненню аритмій і зменшенню тривалості ішемії міокарда порівняно з аналогічними показниками в пацієнтів, які отримують не-селективні інгібітори ЦОГ [13].

У 2004 р. G. Singh і співавт. [67] опублікували дані про вивчення ризику розвитку серйозних шлунково-кишкових і тромбоемболічних ускладнень на тлі лікування різними дозами мелоксикаму. Проаналізовано 28 клінічних досліджень, в яких брали участь 24196 хворих. Із них 10158 пацієнтів отримували мелоксикам у дозі 7,5 мг/добу і 2960 – 15 мг/добу; 5283 хворих – диклофенак у дозі 100 мг/добу і 181 – 150 мг/добу; 5371 пацієнт – піроксикам 20 мг/добу; 243 хворих – напроксен у дозі 500 мг 2 рази на день. Тривалість терапії становила до 60 днів. У пацієнтів, що приймали мелоксикам у дозі 7,5 мг/добу, ризик розвитку серйозних гастроінтестинальних ускладнень склав 0,03%, що значно нижче, ніж у хворих, які перебували на терапії диклофенаком, напроксеном або піроксикамом ($p < 0,02$). При прийомі мелоксикаму в дозі 15 мг/добу ризик розвитку таких ускладнень був достовірно нижче, ніж на фоні лікування піроксикамом ($p = 0,03$). Ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих, які отримували мелоксикам у різних дозах, виявився достовірно нижчим, ніж при прийомі диклофенаку, і таким же, як при прийомі піроксикаму та напрок-

сену. Автори дійшли висновку, що мелоксикам характеризується кращим профілем безпеки в плані розвитку гастроінтестинальних і тромбоемболічних ускладнень порівняно з іншими НПЗП.

Деякі НПЗП можуть негативно впливати на синтез матриксу хряща й, тим самим, сприяти прогресуванню ОА, інші є хондронейтральними, треті володіють хондропротективними властивостями. Так, індометацин пригнічує синтез протеогліканів, колагену II типу і гіалуронової кислоти хондроцитами гіалінового хряща, а також сприяє передчасній загибелі хондроцитів [37]. E.C. Huskisson і співавт. [48] у PCI оцінювали ширину суглобової щілини у 812 хворих на ОА колінних суглобів. На тлі лікування індометацином звуження щілини спостерігалось в 47% хворих, при прийомі плацебо - тільки у 22%. Є спостереження, згідно з якими застосування індометацину у хворих на ОА швидше призводить до значного порушення функції кульшового суглоба і подальшого його протезування порівняно з тими хворими, які лікувалися традиційними анальгетиками.

Однак деякі НПЗП стимулюють анаболічну функцію хрящової тканини шляхом інгібування впливу на продукцію інтерлейкіну 1 (ІЛ-1) і експресію рецептора цього цитокіну. НПЗП сприяють інтенсифікації синтезу факторів росту, включаючи трансформуючий фактор росту 1, інгібують деградацію агрекану і, тим самим, уповільнюють катаболізм хряща, нейтралізують дію металлопротеїназ і гальмують апоптоз хондроцитів [37, 45].

Вплив мелоксикаму на хрящову тканину активно вивчався в експерименті та клінічній практиці. Численні дослідження *in vitro* показали, що він підвищує синтез протеогліканів в експлантаті хряща, отриманого від хворих із різним ступенем тяжкості ОА, а також гальмує апоптоз хондроцитів [27, 37]. Цей препарат не викликає експресію прозапальних цитокінів, насамперед ІЛ-1. Таким чином, мелоксикам можна вважати не хондронейтральним засобом, як вважали раніше, а НПЗП із виразною хондропротективною дією. Зазначені властивості препарату отримали підтвердження і в клінічних дослідженнях.

Тривале (18 міс.) лікування хворих на ОА парацетамолом, хондроїтину сульфатом, глікозаміну сульфатом і мелоксикамом показало, що істотне прогресування захворювання за даними рентгенологічного дослідження та магнітно-резонансної томографії (МРТ) спостерігалось у хворих, які приймали простий анальгетик – парацетамол. Подальше звуження суглобової щілини спостерігалось й у хворих, які лікувалися структурними аналогами хряща, хоча достовірно меншою мірою, ніж при лікуванні парацетамолом. Ефективність мелоксикаму, обумовлена за індексами WOMAC і Лекена, і, що більш важливо, за результатами динамічного вивчення даних рентгенологічного дослідження та МРТ, виявилася майже такою ж, як і при лікуванні хондропротективними препаратами [5].

Таким чином, мелоксикам має виразну проти-запальну та анальгетичну дію, відрізняється гарною переносимістю. Ці властивості сприяли його впровадженню в комплексну терапію багатьох ревматичних захворювань. Особливо цікавим видається вплив мелоксикаму на гіаліновий хрящ, що дозволяє розглядати його як потенційний хондропротективний і доступний засіб.

Мелоксикам використовують не лише перорально, але й парентерально, а також використовують ректальне введення свічок.

Як зазначалось вище, основними критеріями, які визначають ефективність використання НПЗП, є ефективність, безпека й доступність за ціною. Саме цим високим критеріям відповідають препарати національної фармацевтичної індустрії, які випускаються ПАТ «Фармак» – Ремесулід® (німесулід) та Ревмоксикам® (мелоксикам).

Ремесулід® випускається в таблетках у дозі 100 мг, Ревмоксикам® у таблетках по 7,5 і 15 мг, розчині для ін'єкцій 1%-1,1,5 мл та у свічках у дозі 15 мг. Застосування свічок може бути найбільш доцільним при супутній патології органів малого тазу, гінекологічній патології або після оперативних втручань [1].

Таким чином, в арсеналі лікаря загальної практики чи лікаря ревматолога є доступні за ціною та високоєфективні вітчизняні медикаментозні засоби для усунення гострого й хронічного суглобового болю.

Список літератури знаходиться в редакції

Надійшла до редакції 10.01.2014

THE ACUTE AND CHRONIC ARTICULAR PAIN: THE OPTIMIZATION OF THERAPY IN GENERAL PRACTICE BY USING NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

I.P. Katerenchuk, T.I. Yarmola

Summary

The provided analyses evaluates that the treatment of acute and chronic articular pain has its own features. Nimesulide is preferred for the treatment of acute articular pain and meloxicam is preferred for the treatment of chronic articular pain when choosing from the group of the most effective and safe non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: articular pain, nimesulide, meloxicam.