Список литературы

1. Лиджиева Р. Ц. Специфические белки нервной ткани в оценке проницаемости ГЭБ при коматозных состояниях у детей : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук. М., 1990. 24 с.
2. Мищенко В. А., Горюхина О. А. Структура, проницаемость гематоэнцефалического барьера и перспективы доставки через него лекарственных средств // Журнал неврологии и психиатрии. 1996. Т. 96, № 4. С. 116—128.
3. Bates D. A new look at the effectiveness of natalizumab in multiple sclerosis // International Journal of Neurological. 2011. No. 7 (46). C. 21—29.
4. Claudio L., Raine C. S., Brosnan C. F. Evidence of persistent blood-brain barrier abnormalities in chronic-progressive multiple sclerosis // Acta Neuropathology. 1995. Vol. 90, No. 3. P. 228—238.
5. Vascular aspects of multiple sclerosis / [M. D'haeseleer, M. Cambron, L. Vanopdenbosch, J. De Keyser] // The Lancet neurol. 2012. No. 8 (41). P. 26—37.
6. Havla J., Gerdes L. A., Meinl I. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate // J. Neurol. 2011. No. 58 (9). P. 1665—1669.
7. Nag S. The Blood-Brain Barrier: Biology and Research Protocols // Springer, Methods in Molecular Biology. 2011. Vol. 686. P. 518.

Надійшла до редакції 23.05.2018 р.

ВАСИЛОВСКИЙ Виталий Вадимович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник отдела нейроинфекций и рассеянного склероза Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина

VASYLOVSKYI Vitalii, MD, PhD, Research Associate Professor, Leading Researcher of the Department Neuroinfections and Multiple Sclerosis of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

УДК [615.275.3:615.015.11+615.038]:616-009.7:616-036.11+616.036.12

І. Ю. Головач

КЛІНІЧНІ, ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ЕКОНОМІЧНІ ПЕРЕВАГИ НАПРОКСЕНУ В ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ І ХРОНІЧНИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ

И. Ю. Головач

Клинические, фармакологические и экономические преимущества напроксена в лечении острых и хронических болевых синдромов

I. Yu. Golovach

Clinical, pharmacological and economic advantages related to treatment of acute and chronic pain syndrome

В статті наведено переваги клінічного застосування напроксену при гострому та хронічному больовому синдромі. Сьогодні напроксен розглядають як препарат вибору під час лікування пацієнтів із наявним серцево-судинним ризиком. Призначення напроксену в комбінації з інгібіторами протонної помпи було визнано найбільш доцільним підходом для купірування болю у пацієнтів з поєднанням помірного/високого кардіоваскулярного ризику і помірного ризику шлунково-кишкових ускладнень. Розглянуті клінічні та фармакологічні переваги застосування напроксену в різних клінічних ситуаціях.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, біль, напроксен, кардіоваскулярний ризик

В статье представлены преимущества клинического применения напроксена при остром и хроническом болевом синдроме. Сегодня напроксен рассматривают как препарат выбора при лечении пациентов с имеющимся сердечно-сосудистым риском. Назначение напроксена в комбинации с ингибиторами протонной помпы было признано наиболее целесообразным подходом для купирования боли у пациентов с сочетанием умеренного/высокого кардиоваскулярного риска и умеренного риска желудочно-кишечных осложнений. Рассмотрены клинические и фармакологические преимущества применения напроксена в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, боль, напроксен, кардиоваскулярный риск

The article presents the advantages of clinical use of naproxen in acute and chronic pain syndrome. Today, naproxen is considered as a drug of choice in the treatment of patients with existing cardiovascular risk. The administration of naproxen in combination with proton pump inhibitors has been recognized as the most appropriate approach for relieving pain in patients with a combination of moderate/high cardiovascular risk and a moderate risk of gastrointestinal complications. The clinical and pharmacological advantages of using naproxen in various clinical situations are examined

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, pain, naproxen, cardiovascular risk

Ефективний контроль болю і запалення — принципове завдання при менеджменті пацієнтів, які страждають на захворювання опорно-рухової системи [1, 5]. Основним напрямком фармакотерапії ревматичних захворювань, безумовно, є патогенетична терапія, проте навіть найбільш потужні й сучасні патогенетичні засоби не дозволяють досягти повного і, головне, швидкого купірування основних симптомів хвороби. При цьому біль часто є найтяжчим проявом патології суглобів і хребта, що визначає ступінь страждань і соціальні втрати. До того ж є вагомі докази того, що хронічний біль не тільки погіршує якість життя, але, виступаючи в ролі серйозного фактора ризику прогресування патології серцево-судинної системи, істотно підвищує ймовірність загибелі пацієнтів від гострих серцево-судинних подій [27, 43].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) стають найважливішим інструментом анальгетичної та протизапальної терапії в ревматологічній практиці. Унікальна комбінація знеболювального, протизапального і жарознижувального ефектів визначає очевидну перевагу цих препаратів порівняно з іншими анальгетиками, наприклад, такими як парацетамол і опіоїди. НПЗП залишаються особливо затребуваними саме в ревматології, де займають принципову позицію як основний засіб симптоматичної терапії при гострих і хронічних захворюваннях опорно-рухового апарату як запального, так і дегенеративного характеру [4]. Важливо підкреслити, що біль — не тільки неприємний для пацієнта симптом і клінічний орієнтир для оцінювання ефективності ліку-

© Головач І. Ю., 2018

вання, а й фактор, який значною мірою визначає віддалені результати патологічного процесу [25].

В останні роки простежується чітка тенденція розглядати НПЗП як вельми ефективний, але досить небезпечний симптоматичний знеболювальний засіб. Така позиція визначалася, найперше, побоюваннями розвитку гастроінтестинальних, кардіоваскулярних та ниркових ускладнень. Дійсно, на жаль, НПЗП здатні спричиняти серйозні системні побічні ефекти, що істотно ускладнює їх застосування в реальній клінічній практиці. Головними ускладненнями, характерними для всіх представників цього класу, є НПЗП-гастропатія (її основні прояви — виникнення виразок, перфорацій і кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту) та підвищення ризику розвитку кардіоваскулярних катастроф — інфаркту міокарда, інсульту і коронарної смерті [7]. Ці побічні ефекти належать до класспецифічних, більшою чи меншою мірою властиві всім НПЗП і пов'язані з їх впливом на синтез ейкозаноїдів (метаболітів арахідонової кислоти) — простагландинів, простацикліну і тромбоксану A_2 ($ТхА_2$) [4]. Водночас, добре відомо, що здебільшого серйозні ускладнення НПЗП як з боку шлунково-кишкового тракту, так і серцево-судинної системи, виникають у осіб, що мають відповідні фактори ризику. Тому сучасна концепція безпечного застосування НПЗП передбачає насамперед комплексне врахування цих факторів і застосування відповідних методів профілактики в тому разі, якщо ймовірність розвитку небажаних подій оцінюється як досить висока. При цьому треба враховувати, що здебільшого пацієнти, які потребують регулярного прийому НПЗП, — особи похилого віку, у яких є декілька супутніх захворювань, а відтак, поєднаний ризик кардіоваскулярних і шлунково-кишкових ускладнень [15, 44].

Застосування НПЗП в ревматології отримало суттєвого поширення в лікуванні як гострого, так і хронічного болю і запалення. Особливості фармакокінетики НПЗП дозволяють купірувати біль через 15—20 хвилин від прийому, досягаючи разючого ефекту при гострому болю, а також тривало (роками) з високою дієвістю використовувати їх при хронічних больових синдромах. Їх значення є особливо великим у світлі сучасних уявлень про негативний вплив болю на організм людини. Відтак, значного поширення та затребуваності отримали ті НПЗП, що проявляють ефективність при різних клінічних ситуаціях, при гострих і хронічних станах, у знятті гострого запалення та корекції хронічного болю [2]. Саме тому у цієї роботі ми вирішили надати порівняльну характеристику трьох найбільш популярних за споживанням діючих речовин після диклофенаку та ібупрофену — німесуліду, мелоксикаму та напроксену.

Уже понад 40 років напроксен з успіхом застосовується в 25 країнах Європи, в Америці і Канаді та залишається одним з НПЗП, що найчастіше призначають. Особливості фармакокінетики препарату дозволяють швидко й ефективно вплинути на больовий синдром. Напроксен — похідне 2-арілпропіонової кислоти — належить до «традиційних» неселективних НПЗП (нНПЗП). Співвідношення ЦОГ-1/ЦОГ-2-інгібуючих концентрацій для нього становить близько1:10. Напроксен відрізняє стабільна фармакодинаміка: у нього висока біодоступність (95 % при пероральному прийомі) і досить тривалий період напіввиведення (12 годин), що дозволяє досягати рівноважної концентрації препарату в плазмі крові за умови прийому 500 мг 2 рази на добу протягом 4—5 днів. Максимальна концентрація препарату в крові досягається через 3 години після прийому. Препарат метаболізується в печінці за участю цитохрому Р450 (ферменти 2С9 і 1А2) до неактивного продукту 6-десметілнапроксену і після зв'язування глюкуронідом виводиться з організму нирками.

Велика кількість рандомізованих клінічних досліджень, що проводилися із середини 70-х років минулого століття, довела дієвість напроксену в усіх клінічних ситуаціях, у яких доцільно застосовувати НПЗП: від мігрені до хірургічного (післяопераційного) болю. Напроксен успішно пройшов порівняння з родинними препаратами різної хімічної структури. При цьому він не поступався препаратам контролю або ж перевершував їх за ефективністю і загалом мав істотно кращу переносимість [2, 10, 40, 41]. Сьогодні напроксен найчастіше використовують як препарат порівняння при випробуванні «фармацевтичних новинок», при цьому переваги напроксену залишаються незмінними [6]. Прикладом цього є результати останнього дослідження PRECISION, в якому напроксен не поступався за ефективністю сучасному селективному ЦОГ-2-інгібітору целекоксибу [33].

Напроксен з успіхом застосовують для купірування гострого болю, зокрема, при гострих травмах, після хірургічних операцій, для купірування мігрені, дисменореї, ниркової кольки тощо. Отже, клінічні випробування демонструють, що препарат є одним з найбільш вдалих засобів для ургентного знеболювання. C. Derry та співавт. [17] був проведений метааналіз 15 рандомізованих клінічних випробувань (n = 1509), в яких оцінювали ефективність одноразового прийому напроксену для купірування гострого болю. Він достовірно перевершував препарати порівняння. Особливо наочною стала перевага напроксену як швидкодіючого анальгетика при його порівнянні з опіоїдними препаратами. R. L. Simmons та співавт. [39] вивчали ефективність напроксену і комбінованого опіоїдного препарату декспропоксифену в комбінації з парацетамолом у 184 осіб зі спортивними травмами. До кінця 7-денного періоду лікування напроксен не тільки продемонстрував кращий результат у плані знеболювання і відновлення функції, але і значно меншу частоту небажаних реакцій.

В одному з останніх Кокранівських оглядів [32] був проведений порівняльний аналіз ефективності 41 орального анальгетику при гострому післяопераційному болю. При цьому було проаналізовано понад 460 окремих досліджень, 39 Кокранівських оглядів із загальною кількістю близько 50 тис. пацієнтів. Дослідники включали тільки високоякісні випробування стандартизованого дизайну і звітності про результати. У дослідженнях повідомлялося як про ефективність, так і про шкоду. Для оцінювання дієвості лікування використовували показник NNT (Number Needed to Treat, в укр. перекладі — кількість хворих, яких необхідно лікувати) — це кількість хворих, яких необхідно лікувати певним методом протягом певного часу, щоб досягти певного успішного результату або запобігти одному несприятливому результату. Цей показник дозволяє виявити переваги застосовуваного лікування порівняно з його відсутністю (контрольна група) [16]. NNT кількісно відображає клінічну цінність терапії. На відміну від численних інших статистичних показників, NNT можна безпосередньо застосовувати у роботі з пацієнтами. NNT становить величину, зворотно пропорційну зниженню абсолютного ризику при втручанні, тобто різницю результатів лікування в основній та контрольній групах. Низьке значення NNT відображає більш виражені клінічні відмінності між порівнюваними

втручаннями [31]. NNT, що дорівнює 2 або 3, вказує на дуже високу ефективність лікування (різниця з контрольною групою від 30 % до 50 %). Препарати з найнижчими показниками NNT наведені в табл. 1.

Таблиця 1. **Препарати з найнижчими показниками кількості пацієнтів, яких необхідно лікувати**

Оральний анальгетик	NNT	95 % ДІ
Ібупрофен 400 мг	2,5	1,4—2,6
Диклофенак 50 мг	2,7	1,4—3,0
Еторикоксиб 120 мг	1,9	1,7—2,1
Кодеїн 60 мг із парацетамолом 1000 мг	2,2	1,8—2,9
Целекоксиб 400 мг	2,5	2,2—2,9
Напроксен 500/550 мг	2,7	2,3—3,3

Примітка. ДІ — довірчий інтервал

Декілька препаратів продемонстрували значну тривалість протибольової дії (понад 8 годин). Цей перелік включав еторикоксиб у дозі 120 мг, дифлунізал 500 мг, оксикодон 10 мг з парацетамолом 650 мг, напроксен 500/550 мг і целекоксиб 400 мг. Проте, не всі пацієнти відчували гарне полегшення болю, а для багатьох комбінацій препаратів і доз принаймні половина людей, які використовували їх, не досягала 50 % максимального полегшення болю протягом 4—6 годин. Деякі препарати також оцінювалися в огляді, утім вони не мали достатньо доступних даних для розрахунку NNT: мелоксикам, набуметон, суліндак, теноксикам, тіапрофенова кислота, акеметацин та нефопам. Відсутність розрахунків NNT для відомих в Україні речовин, як-от мелоксикам та німесулід пов'язано із недостатністю відкритої інформації щодо ефективності цих речовин, а також тим, що ці речовини рідко використовують у світових рандомізованих клінічних дослідженнях через їх досить обмежене використання на теренах Америки та Європи. «Якщо відсутні докази ефективності, ці препарати, ймовірно, не потрібно використовувати для лікування гострого болю», — зазначили автори в огляді [32].

В оглядовій статті C. K. S. Ong та співавт. [34] представлена Шкала Оксфордської Ліги щодо розрахунку показника NNT, що отримано з систематичних оглядів рандомізованих клінічних випробувань у пацієнтів з помірним і сильним болем в післяопераційному періоді після стоматологічних, ортопедичних, гінекологічних і загальних хірургічних втручань. До уваги брали результати щодо 50 % зниження болю впродовж щонайменше 4—6 годин. Показник NNT для різних доз напроксену коливався в діапазоні 2,3—3,0, що нижче показника у відомих знеболювальних засобів, як-от кетолорак, трамадол, парацетамол (в монотерапії та в комбінаціях), оксидолон та аспірин.

Напроксен проявляє також високу ефективність у лікуванні хронічних больових синдромів. Найчастіше із хронічним болем у ревматологічній практиці лікарі стикаються при остеоартриті. Больовий синдром при остеоартриті характеризується гетерогенністю і мультимодальністю, оскільки джерелом больових відчуттів можуть бути різні суглобові структури — субхондральна кістка, синовіальна оболонка, сухожилля, зв'язки, м'язи, а також поєднанням болю механічного, запального і нейропатичного характеру, що спричиняє його тривалий хронічний перебіг [1].

Напроксен проявляє виражену дієвість при остеоартриті, що було продемонстровано у масштабному дослідженні J. Reginster та співавт. [37]. У ньому взяли участь 997 хворих на остеоартрит; упродовж 138 тижнів пацієнти отримували еторикоксиб 60 мг/добу або напроксен 1000 мг/добу. Лікувальний потенціал обох НПЗП не відрізнявся: зокрема, больовий індекс за WOMAC, який початково становив 67 мм у кожній групі, через рік знизився до 29 і 28 мм, а наприкінці дослідження (через 138 тижнів) — до 33 і 34 мм. Дієвість напроксену при ревматоїдному артриті продемонстрована також у декількох рандомізованих порівняльних дослідженнях. Зокрема, у дослідженні E. Collantes та співавт. [14] 891 хворий на ревматоїдний артрит впродовж 12 тижнів щодня отримували 1000 мг напроксену, 90 мг еторикоксибу або плацебо. Ефективність обох НПЗП виявилася однаковою: кількість пацієнтів, які відповіли на лікування, за критерієм ACR20 становила 58 і 59 (41 — у групі плацебо). Численні дослідження підтвердили ефективність напроксену в лікуванні хронічних больових синдромів при ревматоїдному артриті, анкілозивному спондиліті і спондилоартритах [2].

Вибір лікарського засобу серед доступних НПЗП диктується передусім профілем безпеки з урахуванням різних факторів ризику, супутніх захворювань пацієнта та медичних умов. З цього погляду виникає питання індивідуального оцінювання ризику розвитку побічних ефектів у пацієнтів, яким призначають нестероїдні протизапальні засоби, а також вибору препарату з найменшим індексом кардіо- та гастротоксичності.

Головним достоїнством напроксену, що виокремлюють його серед усіх інших НПЗП (крім аспірину), є мінімальний ризик розвитку кардіоваскулярних катастроф. Це особливо актуально в контексті використання в геріатричної практиці, через те що здебільшого літні пацієнти мають супутні захворювання серцево-судинної системи. Ця перевага напроксену, найімовірніше, визначається його здатністю глибоко і тривало, хоча й зворотно, блокувати активність ЦОГ-1 і тим самим практично повністю пригнічувати синтез $ТхА_2$ у тромбоцитах. За даними клінічних випробувань, цей ефект спостерігається навіть за низьких доз напроксену [28]. Цей ефект (аналогічний ефекту низьких доз аспірину) значною мірою компенсує протромботичний вплив, властивий усім НПЗП, що пов'язаний з їхньою головною фармакологічною дією — блокадою ЦОГ-2 [12].

Здатність напроксену стійко пригнічувати синтез $ТхА_2$ підтверджена низкою експериментальних робіт. Зокрема, M. Schiff та співавт. (2009) показали, що у здорових добровольців після використання цього препарату протягом 7 днів (у дозі 550 мг 2 рази або 220 мг 2—3 рази на добу) концентрація $ТхА_2$ знижується на 98 %. Цей ефект був аналогічний дії аспірину 81 мг/добу [38]. Отже, щодо вираженості блокади синтезу $ТхА_2$, напроксен перевершує всі інші ліки з групи НПЗП, за винятком аспірину.

Головним доказом відносної «кардіобезпеки» напроксену є дані клінічних випробувань та досвіду його застосування в реальній клінічній практиці, відображенням якої є популяційні дослідження. Таким доказом є результати метааналізу 31 рандомізованих клінічних досліджень (сумарно 116 429 хворих), в яких визначали кардіоваскулярну безпеку неселективних НПЗП (препарати порівняння — напроксен, диклофенак, ібупрофен) та селективних НПЗП, контролем було плацебо. Критерієм оцінки була частота епізодів інфаркту міокарда, інсульту та смерті

внаслідок кардіоваскулярних причин. Найважливіший показник — ризик летального наслідку через інфаркт міокарда або інсульт, а також сумарний ризик ускладнень (кількість нефатальних інфарктів міокарда + нефатальних інсультів + усіх випадків загибелі через кардіоваскулярні катастрофи) виявився найменшим саме для напроксену [42]. Останні дослідження підтвердили сприятливий профіль напроксену щодо кардіобезпеки порівняно з іншими НПЗП [19]. У останніх рекомендаціях, наприклад у рекомендаціях ESCEO'2016 з лікування остеоартриту колінних суглобів, чітко вказано, що за наявності кардіоваскулярного ризику препаратом вибору має бути напроксен [35]. Водночас, призначення селективних інгібіторів ЦОГ-2 треба уникати у пацієнтів із наявним, особливо високим серцево-судинним ризиком. Нагадаємо, що такими пацієнтами є особи із індексом SCORE більш ніж 5 %, наявним цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, ішемічною хворобою серця та перенесеним інфарктом міокарда.

Щодо ризику виникнення інфаркту міокарда при прийомі НПЗП, то в дослідженні A. Helin-Salmivaara (2006) [21] проведено порівняння різних діючих речовин, зокрема напроксену, мелоксикаму та німесуліду. При оцінюванні ризику виникнення поточних інфарктів міокарда під час прийому НПЗП для напроксену цей показник становить 1,33 (1,16—1,51), для німесуліду — 1,81 (1,58—2,09), для мелоксикаму — 1,46 (1,20—1,76). Отже, в численних дослідженнях доведено сприятливий профіль кардіоваскулярної безпеки напроксену, а також у порівняльному аспекті з найбільш часто вживаними препаратами.

Стосовно гастротоксичності, то добре відомо, що прийом пероральних НПЗП асоціюється з 3—5-разовим підвищенням ризику виникнення гастроінтестинальних ускладнень, включаючи найзагрозливіші — кровотечі та перфорації [22]. Гастроінтестинальна токсичність НПЗП пов'язана зі ступенем і тривалістю блокади ЦОГ-1 та топічним впливом на слизову оболонку шлунка і кишечника. Ендоскопічні дослідження демонструють, що шлункові та дуоденальні виразки виникають у 15—30 % пацієнтів, що регулярно приймають НПЗП [26].

Систематичні огляди та метааналізи наводять різний і варіативний ризик виникнення ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту серед НПЗП. Зокрема, найвищий ризик виникнення шлунково-кишкових ускладнень властивий піроксикаму (7,4), кеторолаку (11,5) та азапропазону (18,5), найнижчий — ацеклофенаку (1,4), целекоксибу (1,5) та ібупрофену (1,8) [13, 30]. У цьому переліку напроксен займає проміжне місце з показником відносного ризику 4,1. Зазначається також, що зі збільшенням дози НПЗП підвищується й ризик шлунково-кишкових ускладнень. Відтак, відповідно до останніх рекомендацій, прийом нНПЗП треба поєднувати з застосуванням інгібіторів протонної помпи (ІПП), а у разі наявності середнього і високого ризику виникнення гастроінтестинальних ускладнень, то і прийомом селективних НПЗП [36].

В таблиці 2 наведений ризик виникнення гастроінтестинальних ускладнень при застосуванні НПЗП на підставі аналізу когортних досліджень та досліджень типу випадок-контроль [34].

Серед неселективних НПЗП найменший гастроінтестинальний ризик встановлений у ібупрофену; диклофенак і напроксен мають проміжні ризики, а піроксикам та азопропазон — найвищі [34].

Таблиця 2. **Відносний ризик (Relative Risk) гастроінтестинальних ускладнень при застосуванні НПЗП (порівняно з ібупрофеном)** [22, 29]

Препарат	Дослідження випадок-контроль [22]	Когортні дослідження [29]
Ібупрофен	1,0	1,0
Фенопрофен	1,6 (1,0—2,5)	3,1 (0,7—13,0)
Аспірин	1,6 (1,3—2,0)	—
Диклофенак	1,8 (1,4—2,3)	1,4 (0,7—2,6)
Суліндак	2,1 (1,6—2,7)	—
Дифлюсинал	2,2 (1,2—4,1)	—
Напроксен	2,2 (1,7—2,9)	1,4 (0,9—2,5)
Індометацин	2,4 (1,9—3,1)	1,3 (0,7—2,3)
Толметин	3,0 (1,8—4,9)	—
Піроксикам	3,8 (2,7—5,2)	2,8 (1,8—4,4)
Кетопрофен	4,2 (2,7—6,4)	1,3 (0,7—2,6)
Азопропазон	9,2 (2,0—21,0)	4,1 (2,5—6,7)

Примітка. У дужках наведено 95 % довірчий інтервал

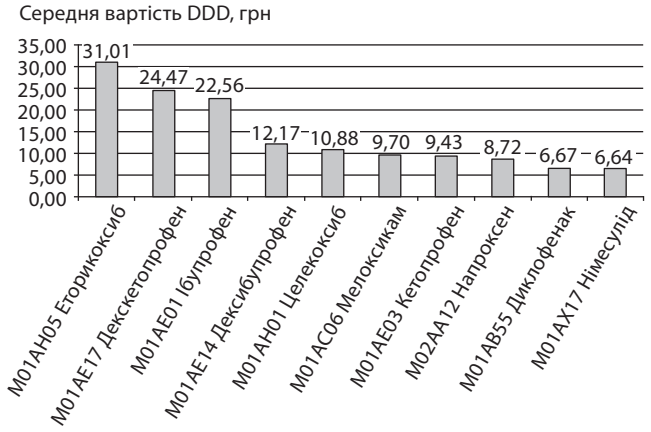
Треба зазначити, що прямих порівнянь гастротоксичності напроксену із гастробезпекою мелоксикаму чи німесуліду немає. Щодо німесуліду, можливо, це пов'язано із обмеженням терміну його використання — до 14 днів, тоді як напроксен рекомендується як для коротких курсів лікування, так і для тривалих.

Нарада експертів Європейської спільноти ревматологів (EULAR) також визнала застосування саме напроксену в комбінації з інгібіторами протонної помпи найбільш прийнятним у тому разі, коли ймовірність розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи оцінюється як висока [11]. Отже, призначення напроксену в комбінації з ІПП було визнано найбільш доцільним підходом для купірування болю у пацієнтів з поєднанням помірного/високого кардіоваскулярного ризику і помірного ризику шлунково-кишкових ускладнень [5].

Безумовно, насамперед лікарський препарат групи НПЗП повинен ефективно розв'язувати проблему болю та запалення, бути оптимальним за профілем безпеки для пацієнта залежно від особливостей його анамнезу, та на сьогодні можемо стверджувати, що прихильність до призначеної терапії, а отже і її безпосередня ефективність залежить також і від фінансової доступності ліків для хворого. Для порівняння цього критерію було вирішено скористатися показником ціни за DDD (визначена добова доза) у гривні. Підтримуюча добова доза (Defined Daily Dose — DDD) — середня підтримуюча доза лікарського засобу на добу, розрахована на пацієнта з масою тіла 70 кг і нормальними функціями органів і систем, з урахуванням реально застосовуваних доз лікарського засобу, що використовують за його основним показанням у дорослих пацієнтів. DDD є своєрідною «технічної» одиницею вимірювання, яка дозволяє орієнтовно оцінювати «інтенсивність» використання лікарських засобів в конкретній групі або популяціях. Дані про споживання лікарських засобів в певному географічному регіоні або популяції зазвичай подають як кількість DDD/1000 жителів/добу або кількість DDD/житель/рік. Перший спосіб частіше використовують для оцінювання споживання лікарських засобів, що застосовують постійно або тривалими курсами (наприклад, пероральні

цукрознижувальні препарати), і дає уявлення про частку населення, що отримує цей вид лікування. Наприклад, споживання метформіну, рівне 20DDD/1000 хворих на цукровий діабет/добу, означає, що близько 2 % пацієнтів щодня приймають цей препарат [8, 9].

На рисунку наведено порівняння DDD різних діючих речовин НПЗП залежно від роздрібної ціни препаратів цих речовин на фармацевтичному ринку України за період січень — травень 2018 року (за даними інформаційно-аналітичної бази Системи дослідження фармацевтичного ринку «PharmXplorer» компанії «Proxima Research»). Отже, вартість одного дня лікування може суттєво відрізнятися залежно від діючої речовини. Водночас, попри певну новизну речовини напроксену для українського ринку, вартість лікування препаратами цієї групи входить у трійку лідерів за доступністю для пацієнта (поряд із диклофенаком і німесулідом) [3].



Показник роздрібна ціна DDD (грн) найбільш поширених НПЗП на українському ринку за період січень — травень 2018 року

Маючи хороший профіль кардіоваскулярної безпеки та контрольовану за допомогою ІПП гастроінтестинальну безпеку, напроксен залишається препаратом вибору в багатьох клінічних ситуаціях. Крім того, препарат можна використовувати коротким курсом у разі гострих больових синдромів, а також має показання до тривалого використання при хронічному болю.

Застосування німесуліду здебільшого обмежено гострими больовими синдромами або ж загостренням хронічних станів, оскільки тривалість його застосування обмежена 14 днями за рекомендаціями Європейського медичного агентства та інструкцією до клінічного застосування у зв'язку із можливими побічними реакціями. Комітет лікарських засобів для людського використання (CHMP) Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) дійшов висновку, що переваги системних препаратів, що містять німесуліди, і далі переважують свої ризики при лікуванні пацієнтів з гострими болями та первинною дисменореєю. Проте ці ліки більше не варто використовувати для симптоматичного лікування остеоартриту [18].

Щодо мелоксикаму, незважаючи на його відносну селективність щодо ЦОГ-2, він має достатньо високий ризик гастроінтестинальних і кардіоваскулярних ускладнень, за частотою останніх він вірогідно перевищує напроксен. Останніми роками з'явилися також повідомлення щодо високої ниркової токсичності мелоксикаму стосовно виникнення епізодів гострої ниркової недостатності [20, 24]. За цим показником він майже втричі перевищує напроксен. При цьому мелоксикам позиціонується як препарат для лікування хронічного болю.

У медичній практиці все ширше використовують перевірений часом препарат «Налгезін® форте». На сьогодні «Налгезін® форте» — єдиний в Україні європейський препарат напроксену у вигляді солі натрію. Завдяки цій перевазі, таблетки Налгезін® форте швидко розчиняються і всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, що забезпечує швидке настання знеболювального ефекту. Водночас, це дієвий знеболювальний препарат, який довів свій терапевтичний потенціал в ролі як ургентного анальгетика, так і засобу для тривалого лікування хронічного болю. Особливості фармакокінетики [12, 38], доступність препарату, можливість використання при різних клінічних ситуаціях [2, 17, 28], безпечність при тривалому використанні [7, 33, 42] дозволяють рекомендувати цей препарат до ширшого використання в реальній клінічній практиці.

Список літератури

1. Головач И. Ю. Стратегические решения в отношении безопасности и возможности длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами при остеоартрите // Травма. 2017. Т. 18, № 4. С. 27—34. DOI: 10.22141/1608-1706.4.18.2017.109341.

2. Головач І. Ю. Ефективність та доцільність застосування напроксену при різних клінічних ситуаціях // Укр. неврол. журнал. 2017; 8(94): 65—70. DOI: 10.22141/2224-0713.8.94.2017.120703.

3. Дані національної аналітичної системи «Моріон», компанії «ProximaResearch», за період січень — травень 2018, станом на липень 2018 р.

4. Каратеев А. Е. Количественная и качественная оценка риска осложнений при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов как основа формирования рекомендаций по их контролю и профилактике // Современная ревматология. 2014; 8 (1): 64—72. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-1-64-72.

5. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» / Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. [и др.] // Там же. 2015; 9 (1): 4—24. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.

6. Муравьев Ю. В. Почему исследование комплексной безопасности целекоксиба при артритах, названное PRECISION, является последним по счету, а не по значимости? // Научно-практ. ревматология. 2017; 55 (3): 324—326. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-324-326

7. Олюнин Ю. А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском // Там же. 2017; 5 (3): 321—323. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-321-323.

8. Рачина С. А., Андреева А. С., Беденков А. В. ATC/DDD методология: основные принципы и практическое использование в исследованиях потребления лекарственных средств // Клиническая фармакология и терапия. 2002; 11: 44—48.

9. Чеберда А. Е. Исследования потребления лекарственных средств // Качественная клиническая практика. 2017; 1: 42—45.

10. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis / Bombardier C., Laine L., Reicin A. [et al.] // N. Engl. J. Med. 2000; 343(21): 1520—1528. DOI: 10.1056/NEJM200011233432103.

11. The appropriate use of non-steroidal antiinflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel / Burmester G., Lanas A., Biasucci L. [et al.] // Ann Rheum Dis. 2011; 70(5): 818—22. DOI: 10.1136/ard.2010. 128660.

12. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects / Capone M. L., Tacconelli S., Sciulli M. G. [et al.] // Circulation. 2004; 109: 1468—1471. DOI: 10.1161/01.CIR.0000124715.27937.78.

13. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) / Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. [et al.] // Drug Saf. 2012; 35: 1127—1146. DOI: 10.2165/11633470-000000000-00000.

14. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis / Collantes E., Curtis S. P., Lee K. W. [et al.] // BMC Fam. Pract. 2002; 3: 10.

15. Conaghan P. G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity // Rheumatol. Int. 2012; 32(6): 1491—1502. DOI: 10.1007/s00296-011-2263-6.

16. Cook R. J., Sackett D. L. The number needed to treat: a clinically userul measure of treatment effect // BMJ. 1995; 310: 452—454.

17. Derry C., Derry S., Moore R. A., McQuay H. J. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2009; 1: CD00423. DOI: 10.1002/14651858.CD004234.pub3.

18. European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines. Use to be restricted to treatment of acute pain and primary dysmenorrhoea. 23/06/2011. URL : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/06/news_detail_001285.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

19. Fanella A., Ghisi D., Aprile P. L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications // Ther Adv Drug Saf. 2017; 8(6): 173—182. DOI: 10.1177/2042098617690485.

20. Fine M. Quantifying the impact of NSAID-associated adverse events // Am J Manag Care. 2013; 19 (14 Suppl): 267—272.

21. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland / Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. [et al.] // Eur. Heart J. 2006; 27: 1657—1663. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl053.

22. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis / Henry D., Lim L. L., Garcia Rodriguez L. A. [et al.] // BMJ. 1996; 312: 1563—1566.

23. Henry D., McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs // Int J Clin Pract. 2003; 135: 43—49.

24. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population / Huerta C., Castellsague J., Varas-Lorenzo C. [et al.] // Am J Kidney Dis. 2005; 45(3): 531—539. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.12.005.

25. Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis / Hunter D. J., Guermazi A., Roemer F. [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. 2013; 21(9): 1170—1178. DOI: 10.1016/j.joca.2013.05.017.

26. Laine L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors // Semin. Arthritis Rheum. 2002; 32(3 Suppl 1): 25—32. DOI: 10.1053/sarh.2002.37217

27. Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis // Curr Rheum Rep. 2013; 15(1): 300. DOI: 10.1007/s11926-012-0300-4.

28. Leung G. J., Rainsford K. D., Kean W. F. Osteoarthritis of the hand II: chemistry, pharmacokinetics and pharmacodynamics of naproxen, and clinical outcome studies // J Pharm Pharmacol. 2014; 66(3): 347—357. URL : https: //doi. org/10.1111/jphp.12165.

29. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study / MacDonald T. M., Morant S. V., Robinson G. C. [et al.] // BMJ. 1997; 315: 1333—1337.

30. Masso Gonzalez E. L., Patrignani P., Tacconelli S., Garcia Rodriguez L. A. Variability among non steroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding // Arthritis Rheum. 2010; 62: 1592—1601. DOI: 10.1002/art.27412.

31. McQuay H., Moore A. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice // Ann. Internal Med. 1997; 126: 712—720.

32. Moore R. A., Derry S., Aldington D., Wiffen P. J. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults — an overview of Cochrane reviews // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015. Issue 9. Art. No.: CD008659. DOI: 10.1002/14651858.CD008659.pub3.

33. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis / Nissen S. E., Yeomans N. D., Soloman D. H. [et al.] // N Engl. J. Med. 2016; 375(26): 2519—2529. DOI: 10.1056/NEJMoa1611593.

34. Ong C. K. S., Lirk P., Tan C. H., Seymour R. A. An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs // Clin Med Res. 2007; 5(1): 19—34. DOI: 10.3121/cmr.2007.698.

35. Managing the adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs / Patrignani P., Tacconelli S., Bruno A. [et al.] // Expert Rev Clin Pharmacol. 2011; 4: 605—621. DOI: 10.1586/ecp.11.36.

36. Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys // Semin Arthritis Rheum. 2016; 45: S22—S27. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009.

37. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis / Reginster J., Malmstrom K., Mehta A. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. 2007; 66(7): 945—951. DOI: 10.1136/ard.2006.059162

38. Schiff M., Hochberg M. C., Oldenhof J., Brune K. Platelet inhibitory effects of OTC doses of naproxen sodium compared with prescription dose naproxen sodium and low-dose aspirin // Curr Med Res Opin. 2009; 25(10): 2471—2477. DOI: 10.1185/03007990903185706.

39. Naproxen sodium and paracetamol/dextropropoxyphene in sports injuries — a multicentre comparative study / Simmons R. L., Owen S., Abbott C. J. [et al.] // Br J Sports Med. 1982; 16(2): 91—95. URL : https: //doi.org/10.1136/bjsm.16.2.91.

40. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study / Singh G., Fort J., Goldstein J. [et al.] // Am. J. Med. 2006; 119(3): 255—266. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.054

41. Relative efficacy and tolerability of etoricoxib, celecoxib, and naproxen in the treatment of osteoarthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials based on patient withdrawal / Song G., Seo Y., Kim J. [et al.] // J. Rheumatol. 2016; 75(5): 508—516. DOI: 10.1007/s00393-015-0023-9.

42. Cardiovascular safety of non-steroidal antiinflammatory drugs: network meta-analysis / Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. [et al.] // BMJ. 2011; 342: 7086. DOI: 10.1136/ bmj.c7086.

43. Pain Treatment in Arthritis-Related Pain: Beyond NSAIDs / Van der Laar M., Pergolizzi J., Mellinghoff H. [et al.] // Open Rheum J. 2012; 6: 320—330.

44. Wongrakpanich S., Wongrakpanich A., Melhado K., Rangaswami J. A. Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly // Aging Dis. 2018; 9(1): 143—150. DOI: 10.14336/AD.2017.0306.

Надійшла до редакції 12.06.2018 р.

ГОЛОВАЧ Ірина Юріївна, доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України, керівник центру ревматології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна; e-mail: golovachirina@gmail.com

GOLOVACH Iryna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Center for Rheumatology of the Clinical Hospital "Feofania" of the State Department of Affairs, Kyiv, Ukraine; e-mail: golovachirina@gmail.com