

О.Б. Яременко, Д.Л. Федьков

Яременко Олег Борисович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ

Федьков Дмитро Леонідович — кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ

Раціональний підхід у виборі нестероїдних протизапальних препаратів для лікування хворих на остеоартроз

Остеоартроз (ОА) — найпоширеніше хронічне захворювання суглобів, для якого характерні значні структурні пошкодження суглобів, функціональні розлади і біль (Woolf A.D. et al., 2012; Hunter D.J. et al., 2013). Старіння населення в усьому світі протягом останніх десятиріч призвело до зростання захворюваності на ОА (Wenham C.Y., Conaghan P.G., 2013). Досі не існує лікування, яке дає змогу припинити прогресування захворювання, тому зусилля пацієнтів і лікарів мають бути спрямовані на усунення факторів ризику, які сприяють розвитку та погіршенню прогнозу при ОА, насамперед тих, дію яких можна модифікувати. До них належать:

1. Травмування. Наявність травми колінного суглоба в анамнезі сприяла розвитку ОА у 40% обстежених чоловіків та 20% жінок віком 55–64 років (Warrell D.A. et al., 2010).

2. Ожиріння. Основним механізмом впливу ожиріння на суглоб є додаткове біомеханічне навантаження. Проте, окрім збільшення маси тіла, жирова тканина є джерелом синтезу багатьох біологічно-активних речовин, у тому числі прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини (ФНП)- α , інтерлейкін (ІЛ)-6, та адипокінів (лептин, адипонектин, резистин). Рівні ІЛ-6 та ФНП- α корелюють зі збільшенням втрати об'єму хряща ве-

ликогомілкової кістки (Stannus O. et al., 2010). Лептин є ключовим регулятором метаболізму хондроцитів, його дія на рецептори хондроцитів призводить до їх апоптозу та активації металопротеїназ (Wang Y. et al., 2012). Підвищений рівень адипонектину в плазмі крові хворих на ОА асоціюється з деградацією матриксу хряща (Koskinen A. et al., 2011).

3. Цукровий діабет. При цукровому діабеті утворюються продукти спонтанного неферментативного глікозилювання протеїнів, які вражають колагенову сітку хряща, перекресно реагуючи з колагеновими молекулами. Найбільш вивченим з них є пентосидин, рівень якого в сечі корелює з рівнем С-реактивного білка та швидкістю осідання еритроцитів, а вміст у плазмі крові — з радіографічним рахунком ерозій Кальмана у хворих на ОА кистей (Braun M. et al., 2012).

Біль і функціональні порушення — основні причини інвалідизації цієї групи хворих. Наявність ОА також негативно впливає на загальну захворюваність та смертність. Так, у жінок з ОА колінного суглоба віком 55–74 років відзначено вищу захворюваність і кумулятивну смертність (Hochberg M.C. et al., 1989). Підвищена смертність також асоційована з ОА колінного суглоба за результатами епідеміологічного дослідження, проведеного у Швеції (Danielsson L., Hernborg J.,

1970). Відомо про наявність асоціації між тяжкістю ОА кистей та атеросклерозом у жінок (Jonsson H. et al., 2009).

Дія сучасних лікарських засобів та фізіопроцедур, які застосовують для лікування при ОА, спрямована перш за все на полегшення больових відчуттів та поліпшення функції (Page C.J. et al., 2011). Однак, незважаючи на лікування, багато хворих на ОА продовжують страждати від болю (Naviv B. et al., 2013). Згідно з результатами дослідження SORT, серед 1187 хворих 54% мали незадовільний рівень знеболення, який асоціювався зі зниженням рівнів функціональної здатності та якості життя. Учасники дослідження потребували більшої уваги до знеболювальної складової лікування (Conaghan P.G. et al., 2014).

На відміну від запальних артропатій, при яких можливе застосування медикаментозних засобів, що модифікують перебіг артриту, не існує засобів для лікування при ОА, які здатні уповільнювати прогресування захворювання. Нещодавно у багатоцентровому 3-річному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні SEKOIA продемонстровано здатність стронцію ранелату не лише зумовлювати симптоматичну дію, але й сповільнювати деструкцію хряща колінного суглоба, за даними рентгенографічного дослідження та магнітно-резонанс-

ДІКЛОТОЛ®

Ацеклофенак

На сходинку вище!

Покращений профіль безпеки
Висока ефективність терапії
Позитивний вплив на метаболізм хрящової тканини



Виробник:
Кусум Хелтхкер ПБТ. ЛТД
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusumhealthcare.com
UA/12364/01/01



ДІКЛОТОЛ®
Ацеклофенак
20 (10x2)
Таблетки
лікарська форма

Диклофенак

Рис. 1

Базисне лікування, яке підходить усім хворим: – фізичні вправи – зменшення маси тіла – самоврядування та освіта			
OA колінного суглоба без супутніх захворювань	OA колінного суглоба із супутніми захворюваннями	OA декількох суглобів без супутніх захворювань	OA декількох суглобів із супутніми захворюваннями
– Біомеханічні пристрої – Глюкокортикоїди внутрішньосуглобово – Топічні НПЗП – Палиця – Селективні НПЗП перорально – Капсаїцин – Неселективні НПЗП перорально – Дулоксетин – Парацетамол	– Біомеханічні пристрої – Палиця – Глюкокортикоїди внутрішньосуглобово – Топічні НПЗП	– Селективні НПЗП перорально – Глюкокортикоїди внутрішньосуглобово – Неселективні НПЗП перорально – Дулоксетин – Біомеханічні пристрої – Парацетамол	– Бальнеотерапія – Біомеханічні пристрої – Селективні НПЗП перорально – Глюкокортикоїди внутрішньосуглобово – Дулоксетин
Рекомендації OARSI щодо нехірургічних методів лікування OA (McAlindon T.E. et al., 2014) Тут і далі: НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.			

ної томографії (ступінь звуження суглобової щілини та об'єм хряща відповідно) (Pelletier J.P. et al., 2013). Однак на поточний час стронцію ранелат не включено до жодних міжнародних рекомендацій з лікування при OA. Крім того, згідно з рішенням Європейського медичного агентства (European Medicines Agency — EMA) від 21.02.2014 р., застосування стронцію ранелату обмежено у зв'язку із серцево-судинними ускладненнями. Зокрема зазначається, що «лікування препаратом необхідно зупинити у разі розвитку серцевих та циркуляторних проблем, таких як неконтрольована артеріальна гіпертензія чи стенокардія; хворі, які перенесли інсульт та інфаркт міокарда, не мають застосовувати цей препарат».

Застосування більшість симптоматичних повільно діючих препаратів для лікування при OA (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA), згідно з Рекомендаціями Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology — ACR, 2012) та Міжнародного товариства з дослідження OA (Osteoarthritis Research Society International — OARSI,

2014), також обмежено через недоведену ефективність. Так, згідно з рекомендаціями OARSI 2014 р., всі препарати групи SYSADOA (глюкозамін, хондроїтину сульфат, діацереїн та гіалуронова кислота) віднесено до категорії «лікування невизначеної доцільності» та не внесено до схеми лікування хворих на OA (McAlindon T.E. et al., 2014) (рис. 1).

Незначний розмір об'єднаного ефекту (особливо для великих високоякісних досліджень), невідповідність результатів незалежних та спонсорованих досліджень і неоднорідність серед досліджень, на думку членів товариства, призвели до невизначеності доцільності застосування глюкозаміну. Подібними є висновки щодо хондроїтину сульфату. Недостатній ефект і незначна доказова база не дали змоги включити до схеми лікування й решту SYSADOA. Крім того, 04.09.2014 р. EMA оприлюднено рішення, згідно з яким застосування діацереїну у пацієнтів віком ≥ 65 років не рекомендовано у зв'язку з ризиками, пов'язаними із тяжкою діареєю. Лікування слід починати половиною звичайної дози (тобто

50 мг/добу) та припинити застосування діацереїну у разі розвитку діареї. Діацереїн не можна застосовувати у пацієнтів із захворюваннями печінки на поточний час чи в анамнезі. Тобто цим рішенням, обов'язковим для виконання у всіх країнах Європейського Союзу, ще більш обмежено перелік препаратів, які можна застосовувати для лікування пацієнтів із OA.

У рекомендаціях ACR 2012 р., які визначають лікувальну тактику у хворих на OA колінного, кульшового суглоба та кистей, у розділі ініціальної фармакотерапії також не зазначено жодного препарату групи SYSADOA (Hochberg M.C. et al., 2012) (таблиця).

Лише внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти рекомендовано хворим на OA в разі неефективності ініціальної терапії.

Отже, серед фармакотерапевтичних засобів найстабільніші, непохитні позиції у лікуванні при OA на сьогодні утримують лише НПЗП та внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдів. Ключова роль болю та пов'язаного з ним порушення функції, з урахуванням значної ролі запалення в реалізації дії можливих факторів ризику, є підґрунтям для широкого застосування НПЗП у хворих на OA.

НПЗП інгібують циклооксигеназу (ЦОГ), пригнічуючи дію простагландинів і лейкотрієнів на суглоб. Вони рекомендовані як препарати першої лінії для лікування при OA і застосовуються не менше ніж у 20–30% хворих, незважаючи на суттєву смертність, пов'язану із прийомом НПЗП (Brooks P.M., Day R.O., 1991; Tappenberg H. et al., 2000). За даними інших джерел, у реальній практиці НПЗП для лікування при симптоматичному OA призначають 80% ревматологів (Hochberg M.C. et al., 1996).

Неселективні НПЗП інгібують як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2. Основний протизапальний ефект зумовлений впливом на ЦОГ-2. При цьому ЦОГ-1-селективність підвищує ймовірність пошкодження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і спричиняє ниркову токсичність, а ЦОГ-2-селективні препарати підвищують ризик серцево-судинних побічних ефектів (Warner T.D. et al., 1999; Farkouh M.E. et al., 2004). Несприятливий вплив НПЗП на хрящ також переважно зумовлений інгібуванням ЦОГ-1 (Mastbergen S.C. et al., 2006). Отже, вибір конкретного НПЗП визначається наявністю шлунково-кишкового (ШКТ) та серцево-судинного ризику (ССР) у хворого на OA і ступенем ЦОГ-1/-2-селективності конкретного НПЗП, що зумовлює його ефективність, вплив на хрящ та профіль безпеки.

Підбір селективного за ЦОГ-2 чи неселективного НПЗП та супутньої терапії (інгібітор протонної помпи — ІПП, ацетилсаліцилова кислота) відображено в рекомендаціях Європейської мультидисциплінарної групи експертів 2011 р. щодо зваженого застосування НПЗП при ревматичних захворюваннях (рис. 2).

Таблиця

Рекомендації ACR щодо ініціального медикаментозного лікування при OA (Hochberg M.C. et al., 2012)

OA колінного суглоба	OA кульшового суглоба	OA кистей
Рекомендовано: – Ацетамінофен – Селективні та неселективні НПЗП перорально – НПЗП місцево – Трамадол – Глюкокортикоїди внутрішньосуглобово	Рекомендовано: – Ацетамінофен – Селективні та неселективні НПЗП перорально – Трамадол – Глюкокортикоїди внутрішньосуглобово	Рекомендовано: – Капсаїцин місцево – НПЗП місцево – Селективні та неселективні НПЗП перорально – Трамадол
Не рекомендовано: – Хондроїтину сульфат – Глюкозамін – Капсаїцин місцево	Не рекомендовано: – Хондроїтину сульфат – Глюкозамін	Не рекомендовано: – Внутрішньосуглобові введення препаратів – Опіоїди
Відсутні рекомендації щодо застосування гіалуронової кислоти, дулоксетину, опіоїдів	Відсутні рекомендації щодо застосування НПЗП місцево, гіалуронової кислоти, дулоксетину, опіоїдів	У хворих віком ≥ 75 років слід надавати перевагу місцевому застосуванню НПЗП

Рис. 2

ШКР*	ССР**	
	Низький	Високий
Низький	Неселективні НПЗП (ібупрофен/диклофенак/напроксен)	Напроксен + ІПП
	Інгібітори ЦОГ-2 (целєкоксиб, еторикоксиб) Неселективні НПЗП + ІПП	Напроксен + ІПП
↓		
Високий	Ібупрофен/диклофенак + ІПП Целєкоксиб + ІПП	Уникати будь-яких НПЗП За необхідності: – диклофенак/напроксен + ІПП – інгібітор ЦОГ-2 + ІПП

Рекомендації Європейської мультидисциплінарної групи експертів щодо прийнятно-го застосування НПЗП при ревматичних захворюваннях (Burmester G. et al., 2011)

*ШКР залежить від кількості ризик-факторів (події з боку верхніх відділів ШКТ в анамнезі, вік >65 років, постійний прийом НПЗП, супутній прийом ацетилсаліцилової кислоти/антикоагулянтів/глюкокортикоїдів); **ССР – 10-річний ризик фатальних серцево-судинних подій (низький – <10%, високий – >10%).

Ці рекомендації передбачають кількісну градацію ШКР та ССР і, відповідно, виокремлення 6 категорій хворих. ССР пропонують кількісно оцінювати за шкалою HeartScore Європейської асоціації кардіологів, а ШКР — залежно від кількості супутніх факторів ризику. У хворих, які не мають факторів ШКР та ССР, можливе застосування як класичних НПЗП, так і ЦОГ-2-специфічних інгібіторів без ІПП. За наявності будь-якого фактора ШКР застосування класичних НПЗП без ІПП стає неприйнятним. Хворим із низьким ССР та помірним ШКР (відсутність/наявність неускладнених подій з боку верхніх відділів ШКТ в анамнезі) слід призначати інгібітори ЦОГ-2 (целєкоксиб, еторикоксиб) або класичні НПЗП у поєднанні з ІПП. При комбінації низького ССР із високим ШКР (зокрема ускладнені події з боку верхніх відділів ШКТ в анамнезі) рекомендовано застосовувати інгібітори ЦОГ-2 разом з ІПП або ібупрофен/диклофенак в поєднанні з ІПП. У пацієнтів із високим ССР і низьким/помірним ШКР з усіх НПЗП можливе застосування лише напроксену (має найкращий профіль серцево-судинної безпеки), але в комбінації з ІПП, оскільки напроксен має несприятливий профіль шлунково-кишкової безпеки. При поєднанні високого ССР та ШКР рекомендують уникати призначення будь-яких НПЗП; у разі клінічної необхідності припускають застосування інгібіторів ЦОГ-2 або диклофенаку/напроксену в комбінації з ІПП (див. рис. 2). Вважають, що пацієнтам із підвищеним ССР за відсутнос-

ті протипоказань слід приймати ацетилсаліцилову кислоту в низьких дозах.

Результати порівняльного огляду ефективності НПЗП засвідчили, що їх застосування пов'язано з підвищенням ризику серйозних шлунково-кишкових, серцево-судинних та ниркових побічних ефектів порівняно з плацебо. Результати Кокранівського огляду показали, що додавання ІПП, мізопрополу та антагоніста H₂-гістамінових рецепторів знижує ризик гастроудоденальної виразки порівняно з плацебо у хворих, які приймають неселективні НПЗП (Chou R. et al., 2011). Згідно з рекомендаціями OARSI, ІПП слід застосовувати хворим на ОА, які отримують неселективні НПЗП, з наявним ШКР середнього/високого ступеня, однак хворим із високим ризиком краще уникати застосування неселективних НПЗП (McAlindon T.E. et al., 2014). Щодо селективних інгібіторів ЦОГ-2, які розглядали як більш безпечну альтернативу неселективним НПЗП, із часом теж виявлено негативний вплив на частоту серцево-судинних та шлунково-кишкових несприятливих подій (Sostres C. et al., 2010; Fanelli A. et al., 2013). Зрештою Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA, 2005) рекомендовано призначати НПЗП (незалежно від їх селективності) в низьких дозах та протягом найкоротшого часу. Такі застереження містяться і в рекомендаціях OARSI (McAlindon T.E. et al., 2014).

Хоча НПЗП забезпечують короткочасне полегшення болю, важливо розглянути

довгострокові наслідки протизапальної терапії, головним чином щодо дегенерації суглобового хряща, зменшення швидкості якої може бути пов'язане зі зниженням активності синовіту. На противагу цьому власне хондродеструктивна дія НПЗП може призводити і до пришвидшення руйнування хряща.

Різноманітність впливу окремих НПЗП на метаболізм хрящової тканини має безпосереднє відношення до клінічної практики, оскільки будь-які препарати, які пригнічують синтез протеогліканів і погіршують репарацію хондроцитів, потенційно можуть прискорювати деградацію хрящової тканини.

Хондродеструктивний вплив окремих НПЗП вивчали в дослідженні LINK, в якому після 1 року лікування у хворих, які отримували індометацин, відзначено вірогідно вищий рівень прогресування рентгенологічних змін порівняно з плацебо. Натомість хворі, які отримували тіапрофенову кислоту, мали зіставну з плацебо швидкість рентгенологічного прогресування. Результати дослідження засвідчили наявність відмінностей у впливі окремих НПЗП на суглобовий хрящ (Huskisson E.C. et al., 1995).

Під час досліджень окремих НПЗП виявлено, що диклофенак не впливає на синтез гіалуронової кислоти та метаболізм хряща у хворих на ОА, натомість ацеклофенак та мелоксикам збільшують синтез гіалуронової кислоти і зменшують втрату синтезованих молекул гіалуронової кислоти із суглобової тканини. При цьому зазначений ефект був більш вираженим для ацеклофенаку порівняно з мелоксикамом (Blot L. et al., 2000). Також ацеклофенак має вираженіший позитивний вплив на метаболізм хряща порівняно з напроксеном (Mastbergen S.C. et al., 2006). Позитивний вплив ацеклофенаку на метаболізм хряща, крім його незначного блокуючого впливу на ЦОГ-1, може бути зумовлений здатністю підвищувати синтез рецептора антагоніста ІЛ-1 та знижувати синтез оксиду азоту в суглобовому хрящі (Maneiro E. et al., 2001).

Ефективність щодо болю також неоднакова для різних НПЗП. Так, у порівняльному дослідженні диклофенаку та ацеклофенаку у хворих на ОА через 12 тиж застосування препаратів у 71% учасників, які отримували ацеклофенак, відзначали зменшення інтенсивності бо-

ДІКЛОТОЛ®

Ацеклофенак

На сходинку вище!

Покращений профіль безпеки
Висока ефективність терапії
Позитивний вплив на метаболізм хрящової тканини

Kusum
Виробник:
Кусум Хелтхкер ПБТ. ЛТД
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusumhealthcare.com
UA/12364/01/01

лових відчуттів порівняно з 59% у групі диклофенаку ($p=0,005$). Переносимість ацеклофенаку в цьому дослідженні також виявилася кращою (нижча частота шлунково-кишкових несприятливих подій) (Ward D.E. et al., 1995). У більш пізніх дослідженнях ацеклофенак підтвердив вищу ефективність порівняно з диклофенаком щодо динаміки індексу WOMAC, оцінки лікарем та болючості суглобів (Pareek A. et al., 2006).

Така відмінність у ефективності може бути пов'язана з особливостями фармакодинаміки окремих НПЗП. Слід пам'ятати, що протизапальна і, відповідно, знеболювальна дія НПЗП пов'язана не лише із впливом на ЦОГ-2, а й з ЦОГ-2-незалежним впливом на прозапальні та протизапальні цитокіни. Таку різницю в механізмах дії доводять результати дослідження впливу НПЗП на культуру хондроцитів, в якому вивчали ефекти ацеклофенаку, диклофенаку, ібупрофену, індометацину, німесуліді, піроксикаму, рофекоксиду та цефекоксиду на синтез агрекану, ІЛ-6 та -8, матриксної металопротеїнази-3 та простагландину E_2 . Найширший профіль активності мали індометацин та ацеклофенак, які, крім повної блокади синтезу простагландину E_2 , інгібували синтез ІЛ-6 та підвищували синтез агрекану (Sanchez S. et al., 2002). Як відомо, клінічна ефективність індометацину є однією з найвищих серед НПЗП.

Слід зважати, що групу хворих на ОА становлять переважно особи похилого і старшого віку, часто з наявністю іншої тяжкої супутньої патології, у тому числі серцево-судинних захворювань. Результати дослідження MEDAL свідчать, що застосування еторикоксибу асоційовано з вищою частотою артеріальної гіпертензії порівняно з диклофенаком у пацієнтів з артритом (Combe B. et al., 2009).

Досі значні анальгезивний та протизапальний ефекти у поєднанні із задовільною переносимістю давали підстави диклофенаку залишатися золотим стандартом серед НПЗП. Саме з цим препаратом порівнюють при проведенні клінічних досліджень нові НПЗП, зокрема селективні інгібітори ЦОГ-2. Однак застосування диклофенаку пов'язано із суттєвим підвищенням ризику несприятливих явищ з боку ШКТ (рис. 3). Так, імовірність розвитку кровотечі з верхніх відділів ШКТ при застосуванні диклофенаку (7 випадків на 1000 пацієнто-років) є вищою порівняно з такою в інших неселективних НПЗП — ібупрофену, напроксену, мелоксикаму, ацеклофенаку. Для останнього частота цих подій найнижча — 1,7 випадка на 1000 пацієнто-років (Llorente Melero M.J. et al., 2002).

Крім того, серед зареєстрованих на поточний час НПЗП застосування диклофенаку асоційоване з найвищою кількістю лабораторних відхилень функції печінки, відомі випадки розвитку гострого медикаментозного гепатиту та гострої печінкової недостатності у хворих, які приймали цей препарат (Викторов А.П., 2003). Частота інших побічних ефектів, у тому числі з боку ШКТ, також вища у хворих, які отримували диклофенак, порівняно з такою для ацеклофенаку (Haskinsson E.C. et al., 2000). Отже, наявні особливості спектра побічних ефектів та незначні відмінності в ефективності окремих НПЗП, у тому числі диклофенаку та коксибів, залишають на сьогодні місце універсального НПЗП незайнятим.

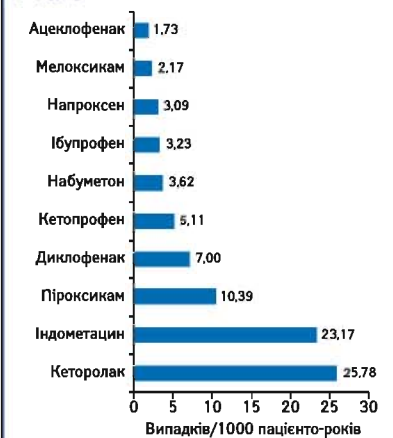
Аналіз ефективності та безпеки окремих НПЗП, їх впливу на суглобовий хрящ свідчить про те, що у хворих на ОА, які потребують прийому НПЗП, серед інших НПЗП може широко застосовуватись і відносно новий препарат — ацеклофенак.

Ацеклофенак — 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».

Ацеклофенаку притаманна висока біодоступність, він швидко і повністю всмоктується після перорального прийому, при цьому пікова концентрація в плазмі крові досягається вже через 1–3 год. В організмі людини препарат практично повністю метаболізується в печінці, основним його метаболітом є біологічно активний 4-гідроксіяцеклофенак, а одним із додаткових — диклофенак. У середньому через 4 год половина препарату виводиться з організму, причому 70–80% екскретується з сечею, приблизно 20% — з калом. Концентрація препарату в синовіальній рідині становить 50% такої у плазмі крові.

Висока ефективність, хороша переносимість та хондростимулювальна дія ацеклофенаку 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) (Hinz B. et al., 2003). Додатковими перевагами ацеклофенаку є висока (близько 100%) біодоступність, зівставна фармакокінетика при застосуванні в різних вікових групах, можливість поєднання з діуретиками, гіпоглікемічними препаратами та непрямыми антикоагулянтами.

Рис. 3



Частота розвитку кровотечі з верхніх відділів ШКТ при застосуванні НПЗП

Відсутність переконалих सबічних переваг окремих препаратів серед широкого спектра НПЗП залишає на сьогодні питання вибору тактики лікування хворих на ОА із застосуванням НПЗП достатньою мірою індивідуалізованим. Лише персоналізований підхід до аналізу необхідного ефекту, можливості розвитку побічних дій з оцінкою співвідношення ефективність/ризик для конкретного хворого робить призначення певного НПЗП обґрунтованим і виваженим. Слід пам'ятати, що визначення в цілому доцільності застосування НПЗП і вибір конкретного препарату можливі лише після оцінки для кожного хворого необхідного ступеня знеболення, аналізу ССР та ШКТ, урахування ступеня ураження суглобового хряща, наявності супутньої патології та можливої тривалості лікування.

Список використаної літератури

- Викторов А.П.** (2003) Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? Укр. мед. часопис, 1(33): 79–89 (<http://www.umj.com.ua/article/1307>).
- Blot L., Marcellis A., Devogelaer J.P., Mancourt D.H.** (2000) Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. Br. J. Pharmacol., 131(7): 1413–1421.
- Braun M., Hulejová H., Gatterová J. et al.** (2012) Pentosidine, an advanced glycation end-product, may reflect clinical and morphological features of hand osteoarthritis. Open Rheumatol. J., 6: 64–69.
- Brooks P.M., Day R.O.** (1991) Nonsteroidal antiinflammatory drugs — differences and similarities. N. Engl. J. Med., 324(24): 1716–1725.
- Burmester G., Lanas A., Biasucci L. et al.** (2011) The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

Діклотол®

Р.л. № UA/12364/01/01 від 19.07.2012 р.

Склад. 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 100 мг ацеклофенаку. **Фармакотерапевтична група.** НПЗП та протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти та споріднені речовини. Код АТС. M01AB16. **Фармакологічні властивості.** Ацеклофенак — НПЗП, що виявляє протизапальний і знеболювальний ефект. Механізмом дії вважають інгібування синтезу простагландинів. **Показання.** Симптоматична терапія при больо-

вому синдромі та запаленні при ОА, ревматоїдному артриті та анкілозивному спондиліті, а також при інших захворюваннях опорно-рухового апарату, що супроводжуються болем (наприклад плечолопатковий періартрит або позасуглобовий ревматизм). Як анальгетик при станах, що супроводжуються болем (включаючи біль у поперековому відділі, зубний біль і первинну (функціональну) дисменорею). **Побічні реакції.** Реакції з боку ШКТ (диспепсія, біль у животі, нудота, діарея), запаморочення, реакції з боку шкіри, відхилення від норми у показниках печінкових ферментів та ін.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування.

a multidisciplinary European expert panel. *Ann. Rheum. Dis.*, 70(5): 818–822.

Chou R., McDonagh M.S., Nakamoto E., Griffin J. (2011) Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review [Internet].

Combe B., Swergold G., McLay J. et al. (2009) Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)*, 48(4): 425–432.

Conaghan P.G., Peloso P.M., Everett S.V. et al. (2014) Inadequate pain relief and large functional loss among patients with knee osteoarthritis: evidence from a prospective multinational longitudinal study of osteoarthritis real-world therapies. *Rheumatology (Oxford)*, Aug. 23 [Epub ahead of print].

Danielsson L., Hernborg J. (1970) Morbidity and mortality of osteoarthritis of the knee (gonarthrosis) in Malmö, Sweden. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 69: 224–226.

Fanelli A., Romualdi P., Vigano' R. et al. (2013) Non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. *Acta Biomed.*, 84(1): 5–11.

Farkouh M.E., Kirshner H., Harrington R.A. et al.; TARGET Study Group (2004) Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*, 364(9435): 675–684.

FDA (2005) Information for healthcare professionals: NSAIDs (www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm085282.htm).

Haviv B., Bronak S., Thein R. (2013) The complexity of pain around the knee in patients with osteoarthritis. *Isr. Med. Assoc. J.*, 15(4): 178–181.

Hinz B., Rau T., Auge D. et al. (2003) Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 74(3): 222–235.

Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al.; American College of Rheumatology (2012) American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 64(4): 465–474.

Hochberg M.C., Lawrence R.C., Everett D.F., Comoni-Huntley J. (1989) Epidemiologic associations of pain in osteoarthritis of the knee: data from the National Health and Nutrition Examination Survey and the National Health and Nutrition Examination-I Epidemiologic Follow-up Survey. *Semin. Arthritis Rheum.*, 18(4 Suppl. 2): 4–9.

Hochberg M.C., Perlmutter D.L., Hudson J.I., Altman R.D. (1996) Preferences in the management of osteoarthritis of the hip and knee: results of a survey of community-based rheumatologists in the United States. *Arthritis Care Res.*, 9(3): 170–176.

Hunter D.J., Guermazi A., Roemer F. et al. (2013) Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 21(9): 1170–1178.

Huskisson E.C., Berry H., Gishen P. et al. (1995) Effects of antiinflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. LINK Study Group. Longitudinal Investigation of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 22(10): 1941–1946.

Huskisson E.C., Irani M., Murray F. (2000) A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.*, 17: 1–7.

Jonsson H., Helgadottir G.P., Aspelund T. et al. (2009) Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study. *Ann. Rheum. Dis.*, 68(11): 1696–1700.

Koskinen A., Juslin S., Nieminen R. et al. (2011) Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways. *Arthritis Res. Ther.*, 13(6): R184.

Llorente Melero M.J., Tenias Burillo J.M., Zaragoza Marcet A. (2002) Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 94(1): 7–18.

Maneiro E., López-Armada M.J., Fernández-Sueiro J.L. et al. (2001) Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes. *J. Rheumatol.*, 28(12): 2692–2699.

Mastbergen S.C., Jansen N.W., Bijlsma J.W., Lafeber F.P. (2006) Differential direct effects of cyclo-oxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an *in vitro* study. *Arthritis Res. Ther.*, 8(1): R2.

McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 22(3): 363–388.

Page C.J., Hinman R.S., Bennell K.L. (2011) Physiotherapy management of knee osteoarthritis. *Int. J. Rheum. Dis.*, 14(2): 145–151.

Pareek A., Chandanwale A.S., Oak J. et al. (2006) Efficacy and safety of aceclofenac in the treatment of osteoarthritis: a randomized double-blind

comparative clinical trial versus diclofenac — an Indian experience. *Curr. Med. Res. Opin.*, 22(5): 977–988.

Pelletier J.P., Roubille C., Raynaud J.P. et al. (2013) Disease-modifying effect of strontium ranelate in a subset of patients from the Phase III knee osteoarthritis study SEKOIA using quantitative MRI: reduction in bone marrow lesions protects against cartilage loss. *Ann. Rheum. Dis.* [Epub ahead of print].

Sanchez C., Mateus M.M., Defresne M.P. et al. (2002) Metabolism of human articular chondrocytes cultured in alginate beads. Longterm effects of interleukin 1beta and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Rheumatol.*, 29(4): 772–782.

Sostres C., Gargallo C.J., Arroyo M.T., Lanas A. (2010) Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 24(2): 121–132.

Stannus O., Jones G., Cicuttini F. et al. (2010) Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*, 18(11): 1441–1447.

Tannenbaum H., Peloso P.M., Russell A.S., Marlow B. (2000) An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The Second Canadian Consensus Conference. *Can. J. Clin. Pharmacol.*, 7 Suppl. A: 4A–16A.

Wang Y., Wluka A.E., Jones G. et al. (2012) Use magnetic resonance imaging to assess articular cartilage. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, 4(2): 77–97.

Ward D.E., Veys E.M., Bowdler J.M., Roma J. (1995) Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin. Rheumatol.*, 14(6): 656–662.

Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I. et al. (1999) Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96(13): 7563–7568.

Warrell D.A., Cox T.M., Firth J.D. (2010) Rheumatological disorders. *Oxford Textbook of Medicine*, 5th edn. Oxford University Press, USA: 1709–1837.

Wenham C.Y., Conaghan P.G. (2013) New horizons in osteoarthritis. *Age Ageing*, 42(3): 272–278.

Woolf A.D., Erwin J., March L. (2012) The need to address the burden of musculoskeletal conditions. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 26(2): 183–224.

Одержано 28.11.2014

ДІКЛОТОЛ®

Ацеклофенак

На сходинку вище!

Покращений профіль безпеки
Висока ефективність терапії
Позитивний вплив на метаболізм хрящової тканини



Kusum
Виробник:
Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusumhealthcare.com
UA/12364/01/01



Диклофенак

Тестові запитання

(одна або декілька правильних відповідей на кожне запитання)

1. В якій кількості випадків травма колінного суглоба у чоловіків сприяла розвитку ОА?

- 10%
- 20%
- 40%
- 70%
- зв'язок відсутній

2. З дією якої біологічно активної речовини безпосередньо пов'язаний вплив цукрового діабету на перебіг ОА?

- лептин
- резистин
- пентосидин
- ІЛ-6
- ІЛ-1

3. В якій частки хворих на ОА виявлено незадовільний рівень знеболення, згідно з результатами дослідження SORT?

- 15%
- 32%
- 46%
- 54%
- 62%

4. Які препарати слід застосовувати у хворих на ОА колінного суглоба без супутніх

захворювань, згідно з рекомендаціями OARSI (2014)?

- стронцію ранелат
- НПЗП
- глюкозамін
- хондроїтину сульфат

5. Які препарати не рекомендовано застосовувати у хворих на ОА колінного суглоба без супутніх захворювань, згідно з рекомендаціями ACR (2012)?

- глюкокортикоїди внутрішньосуглобово
- НПЗП
- глюкозамін
- хондроїтину сульфат
- капсаїцин місцево

6. Неприятливий вплив НПЗП на хрящ переважно зумовлений інгібуванням:

- ЦОГ-1
- ЦОГ-2
- простагландину E₁
- лейкотрієнів
- ЦОГ-1 та ЦОГ-2

7. До факторів ШКР належать:

- події з боку верхніх відділів ШКТ в анамнезі
- підвищена кислотність шлункового соку
- виявлення у хворого *Helicobacter pylori*

- постійне застосування НПЗП
- супутній прийом ацетилсаліцилової кислоти/антикоагулянтів/глюкокортикоїдів

8. Застосування якого серед зареєстрованих на поточний час НПЗП асоційоване з найбільшою кількістю лабораторних показників патологічних змін функції печінки?

- ацеклофенак
- диклофенак
- ібупрофен
- еторикоксиб
- напроксен

9. При застосуванні якого із наведених НПЗП ймовірність розвитку кровотечі з верхніх відділів ШКТ найнижча?

- ацеклофенак
- диклофенак
- ібупрофен
- мелоксикам
- напроксен

10. Який препарат має найбільш виражений позитивний вплив на метаболізм хряща?

- мелоксикам
- диклофенак
- напроксен
- ацеклофенак

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82, ООО «МОРИОН»

Контактные данные:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____