

Диклофенак: дослідження раніше невідомих механізмів дії

Опіїдні анальгетики і ризик виникнення переломів у людей похилого віку з артритом

Мета: порівняти ризик виникнення переломів при застосуванні опіїдів та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і зміни цього ризику залежно від дози, тривалості дії та тривалості застосування опіїдного анальгетика.

Дизайн: ретроспективне когортне дослідження.

Умови проведення: дві фармацевтичні пільгові програми в межах штату для осіб віком 65 років і старше.

Учасники: 12 436 пацієнтів почали приймати опіїдні анальгетики (гідрокодон, оксикодон, пропоксифен, кодеїн, трандермальний фентаніл) та 4874 – НПЗП (диклофенак, етодолак, флурбіпрофен, кеторолак, ібупрофен, індометацин, мелоксикам, напроксен, піроксикам, суліндак) з 1 січня 1999 р. до 31 грудня 2006 р. Середній вік на момент початку прийому препаратів становив 81 рік; 85% пацієнтів – жінки. Всі пацієнти мали артрит.

Методи: модель пропорційних ризиків Кокса, скоригована за кількома потенційними невідомими факторами, що здатні принципово вплинути на результати дослідження; кількісно виражений ризик виникнення перелому. Кінцевими точками дослідження були переломи стегна, великогомілкової або малогомілкової кісток або зап'ястка, визначені за допомогою комбінації діагностичних (*International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification*) і процедурних (*Common Procedural Terminology*) кодів.

Результати: у пацієнтів, яким було призначено опіїдні анальгетики, виникло 587 переломів (120 переломів на 1000 особо-років) і 38 переломів серед тих, хто приймав НПЗП (25 переломів на 1000 особо-років); співвідношення ризиків (HR) – 4,9; 95% довірчий інтервал (CI) – 3,5–6,9. Ризик виникнення перелому підвищувався зі збільшенням дози опіїду. Ризик був більший при застосуванні опіїдних анальгетиків короткої дії (HR=5,1; 95% CI=3,7–7,1) порівняно з опіїдами тривалої дії (HR=2,6; 95% CI=1,5–4,4), навіть серед пацієнтів, що застосовували еквівалентні дози, з вищим ризиком виникнення переломів в перші 2 тижні (не довше) після початку прийому опіїдів.

Висновок: особи похилого віку з артритом, які почали приймати опіїди, мають більший ризик виникнення переломів, ніж ті, хто почав приймати НПЗП. В перші 2 тижні (не довше) після початку прийому опіїдів опіїдні анальгетики короткої дії асоціювалися з вищим ризиком розвитку переломів порівняно з опіїдами тривалої дії.

Miller M., Sturmer T., Azrael D. et al. // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2011. – Vol. 59 (3). – P. 430–438.

Мета-аналіз фармакокінетики диклофенаку і рекомендовані дози для полегшення болю у дітей віком 1–12 років у хірургічній практиці

Обґрунтування: диклофенак – це ефективний опіїдзберігаючий анальгетик для лікування гострого болю у дітей, який часто використовується в педіатричних хірургічних відділеннях. Нещодавно в Кокранівському огляді було зроблено висновок, що даних про дозування диклофенаку існує недостатньо. З метою визначити дози для дітей 1–12 років було проведено фармакокінетичний мета-аналіз.

Методи: дослідження, які містили дані щодо фармакокінетики диклофенаку, були визначені під час проведення Кокранівського огляду, тому автори попросили надати необроблені дані. Загальний аналіз популяції було проведено в дослідженні NONMEM для визначення фармакокінетики інтравенозної, пероральної та ректальної форм диклофенаку у дітей. Було проведено імітаційне моделювання з метою рекомендувати дозування, яке є еквівалентним площі під кривою концентрація-час для розчинної таблетки 50 мг у дорослих.

Результати: було використано дані 111 дітей віком 1–14 років, що склалися із 375 зразків після внутрішньовенного, перорального та ректального застосування. Дані відносно розчинної таблетки та суспензії були взяті для створення контрольної кривої концентрація-час і підтвердження абсорбційної моделі. За допомогою трикамерної моделі було описано фармакокінетику, двокамерна модель абсорбції використовувалася для отримання даних щодо суспензії та розчинної таблетки, однокамерна модель – щодо абсорбції для супозиторіїв. Підрахований кліренс становив 16,5 л/год/70 кг; біодоступність – 0,36; 0,63 та 0,35 для суспензії, супозиторія та розчинної таблетки відповідно.

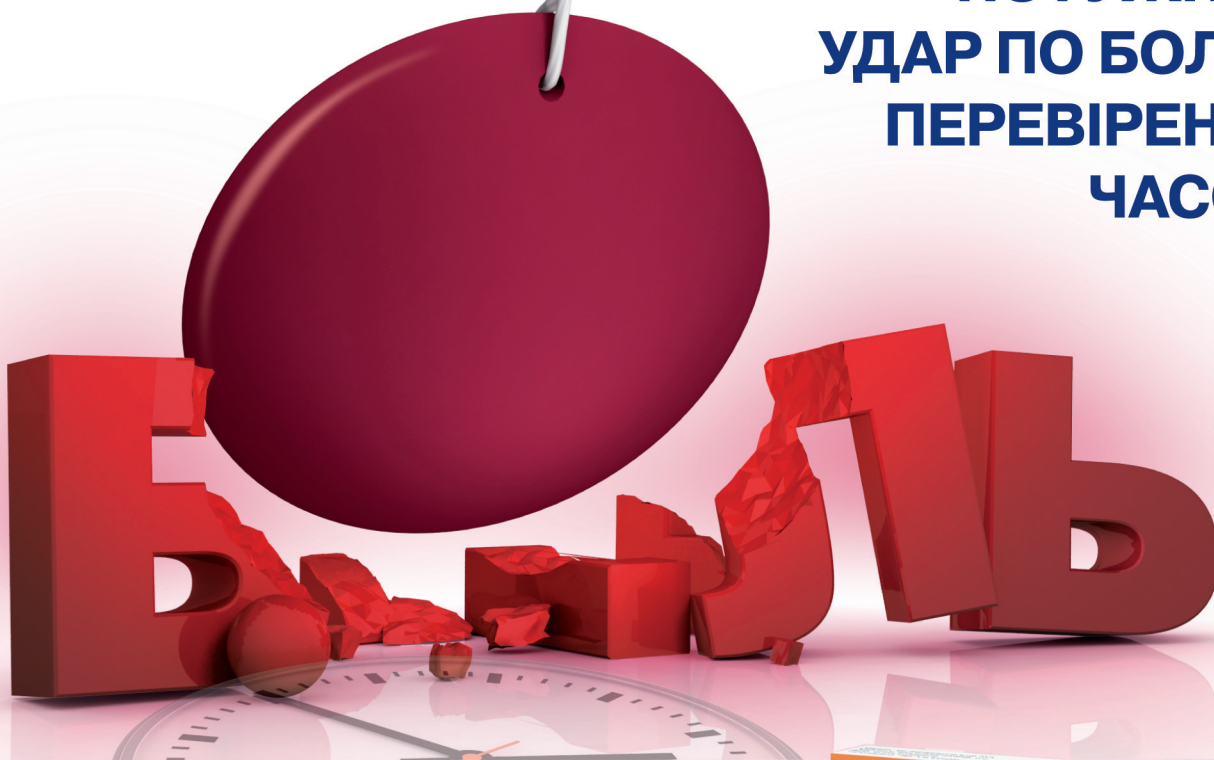
Висновки: для дітей віком 1–12 років рекомендована однократна доза становить 0,3 мг/кг для внутрішньовенної форми, 0,5 мг/кг – для супозиторіїв, 1 мг/кг – для пероральної форми диклофенаку.

Standing J.F., Tibboel D., Korpela R., Olkkola K.T. // *Paediatr. Anaesth.* – 2011. – Vol. 21 (3). – P. 316–324.

Раптовий біль

Р

**ПОТУЖНИЙ
УДАР ПО БОЛЮ,
ПЕРЕВІРЕНИЙ
ЧАСОМ**



При будь-якому виді болю:

- ✓ Швидко
- ✓ Надійно
- ✓ Безпечно
- ✓ Зручно



Раптен!

Hemofarm



Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів. Р.П. № UA/4606/01/01 від 05.03.07 № 103, № UA/1785/01/01 від 28.07.09 № 540, № UA/1785/02/01 від 07.03.08 № 119, № UA/1785/03/01 від 30.05.08 № 282, видане МОЗ України. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці недоступному для дітей.

Профіль безпеки диклофенаку для зовнішнього застосування: мета-аналіз сліпих рандомізованих контрольованих досліджень при патології опорно-рухового апарату

Обґрунтування: клінічно доведено, що нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) для зовнішнього застосування можуть використовуватися для лікування патології опорно-рухового апарату. Важливо, щоб лікарі і пацієнти були впевнені у профілі безпеки НПЗП для зовнішнього застосування.

Мета: оцінити ризик побічних реакцій, пов'язаних із використанням НПЗП для зовнішнього застосування в лікуванні гострої та хронічної патології опорно-рухового апарату.

Дизайн: систематичний огляд і мета-аналіз сліпих рандомізованих плацебо-, інертно- або активно-контрольованих досліджень.

Результати: ризик виникнення побічних реакцій будь-якого типу при використанні диклофенаку для зовнішнього застосування був дещо вищий порівняно з плацебо/інертною речовиною (RR 1,11), але більше ніж на 50% нижчий, ніж ризик, який спостерігався при використанні активних речовин порівняння для зовнішнього застосування (RR 0,53). Рівні абсолютного ризику вказують на різницю ризику виникнення побічних реакцій залежно від застосованої форми диклофенаку. Так, нижчі рівні місцевих шкірних реакцій спостерігалися при застосуванні диклофенаку у формі пластира (наприклад, 2,5% в плацебо/інертна речовина контрольованих дослідженнях) і гелю (4,2%) порівняно з розчином диклофенаку, який містить диметилсульфоксид (34,2%). Найчастіше повідомлялося про локальні шкірні реакції у вигляді сухості/лущення шкіри і висипу (9,0% і 3,0% пацієнтів відповідно, в плацебо/інертна речовина контрольованих дослідженнях), які були, як правило, легкої та середньої тяжкості і проходили самостійно. Рівень припинення використання препаратів диклофенаку для зовнішнього застосування через виникнення локальної шкірної реакції (1,9%) був низьким і майже дорівнював рівню, що відмічався при застосуванні неактивних речовин порівняння (0,7%). Переносимість місцевого лікування диклофенаком оцінювали від «доброї» до «відмінної» понад 90% лікарів та пацієнтів.

Висновки: диклофенак для зовнішнього застосування в цілому добре переноситься при нанесенні на шкіру при гострій та хронічній патології опорно-рухового апарату.

Taylor R.S., Fotopoulos G., Mailbach H. // Curr. Med. Res. Opin. – 2011. – Vol. 27 (3). – P. 605–622.

Диклофенак: сучасні уявлення про механізм дії та профіль безпеки

Обґрунтування: диклофенак – це добре відомий, перевірений нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП), який має знеболюючу, протизапальну й антипиретичну дію, ефективно застосовується для лікування різних гострих та хронічних больових синдромів та запальних процесів. Як і всі НПЗП, дія диклофенаку ґрунтується на відносно рівноцінному пригніченні циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) і циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Однак широкомасштабні дослідження показали, що фармакологічна активність диклофенаку полягає не лише у пригніченні ЦОГ, а включає мультимодальні і, в деяких випадках, раніше невідомі механізми дії.

Джерела даних: пошук даних літератури було проведено за допомогою PubMed/MEDLINE (до травня 2009 р. включно) з використанням термінів «диклофенак», «НПЗП», «механізм дії», «ЦОГ-1», «ЦОГ-2», «фармакологія». Цитати з публікацій, визначених під час літературного пошуку, розглядалися, якщо були доцільними.

Методи: в цій статті розглядаються дані щодо встановлених, передбачуваних і нових механізмів дії диклофенаку; порівнюються фармакологічні та фармакодинамічні властивості препарату з іншими НПЗП з метою визначити його потенційно унікальні якості; наводяться гіпотези того, чому він був нещодавно вибраний для подальшої технології виготовлення лікарського засобу; проводиться оцінка потенційного впливу характеристик його механізмів дії на безпечність.

Обговорення: дослідження підтверджує, що диклофенак може пригнічувати тромбосан-простаноїдний рецептор, впливає на вивільнення і захоплення арахідонової кислоти, пригнічує ліпооксигеназні ферменти і активує NO-цГМФ антиноцицептивний шлях. Інші нові механізми дії можуть включати пригнічення речовини Р, пригнічення гамма-рецептора, який активується пероксисомальним проліфератором (PPARgamma), блокування кислоточутливих іонних каналів, порушення продукції інтерлейкіну-6 і пригнічення NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторів гіперальгезії. Даний огляд не був спрямований на порівняння механізмів дії диклофенаку з іншими НПЗП. Крім того, оскільки висвітлені передбачувані та нові механізми дії не мають клінічних даних, щоб продемонструвати, що ці моделі вірні, необхідне проведення подальших досліджень для встановлення того, що виявлені шляхи трансформуються у клінічні ефекти. Різноманітність механізмів дії диклофенаку можуть підтвердити потенціал щодо відносно більш сприятливого профілю порівняно з іншими НПЗП.

Gan T.J. // Curr. Med. Res. Opin. – 2010. – Vol. 26 (7). – P. 1715–1731.