

А.П. Викторов

Г.А. Проценко

О.Е. Базика

Национальный
научный центр
«Институт кардиологии
им. Н.Д.Стражеско»

Государственный
фармакологический центр
МЗ Украины, Киев

РОФЕКОКСИБ: РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОБОСНОВАНА, КОНТРОЛЬ ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ПРОДОЛЖАЕТСЯ

Резюме. Представлены данные фармакоэпидемиологического исследования профиля безопасности рофекоксиба. Установлены такие проявления побочного действия рофекоксиба, как расстройства желудочно-кишечного тракта, кардио- и цереброваскулярные нарушения. Предложены пути контроля безопасности лекарств.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, ингибиторы циклооксигеназы-2, рофекоксиб, побочное действие, польза/риск, профиль безопасности.

По данным Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины (2005), ревматологические заболевания по-прежнему являются одной из широко распространенных патологий в Украине, существенно не изменяющих качество жизни пациента: только распространенность всех их клинических форм в Украине на 100 тыс. населения составляет — 526,0; заболеваемость — 17,6; смертность среди больных с активным ревматизмом — 0,487, а при хронических формах — 4,274; первичную инвалидность среди взрослых при острой ревматической лихорадке отмечали 0,5 на 10 тыс. населения (при артериальных гипертензиях (АГ) — 0,9). Следует подчеркнуть, что среди этих и других заболеваний с доминирующим суставным синдромом (распространенность, например, остеоартроза составляла в 2003 г. 25/5,7 на 100 тыс. населения) в последние годы появилась тенденция к снижению этих показателей, что во многом связано с прогрессом в области эффективного

и безопасного применения фармакотерапии лекарственными средствами (ЛС), в частности современных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (рис. 1–3).

По данным ВОЗ, эти препараты занимают одно из первых мест по частоте клинического использования. Около 20% населения нашей планеты регулярно принимают эти ЛС (Дзяк Г.В. и соавт., 1999). У 70–80% пациентов их высокая эффективность при различных заболеваниях не вызывает сомнений. В настоящее время арсенал НПВП в различных лекарственных формах в Украине насчитывает более 500 наименований.

Медицинская наука и клиническая медицина второй половины XX века несомненно может гордиться блестящими успехами в разработке, изучении фармакодинамики и фармакотерапии НПВП. За относительно короткий срок арсенал врачей пополнился новыми, получившими динамическое развитие препаратами.



Рис. 1. Современная стратегия медикаментозной терапии ревматоидного артрита



Рис. 2. Стратегия медикаментозной терапии остеоартроза

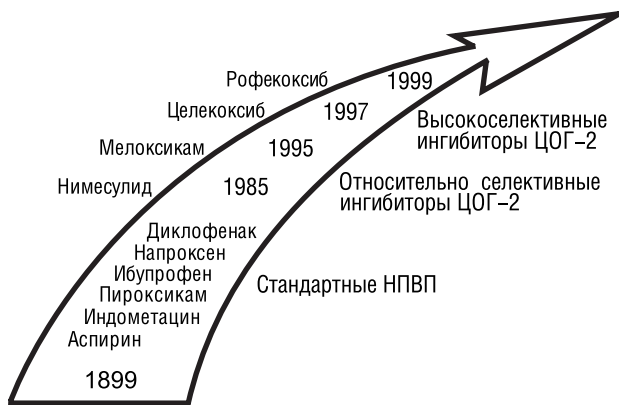


Рис. 3. Эволюция НПВП

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ НПВП

Открытие J. Vane (1971) изоформ ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (уже известна форма ЦОГ-3) не только изменило наши представление о механизме действия НПВП (рис. 4), но и породило надежды на перспективу создания новых оригинальных представителей этого класса ЛС (табл. 1), более эффективных и безопасных, чем их предшественники.

Таблица 1

Современные представления о факторах оценки преимуществ и риска использования НПВП

Преимущество	Риск
Уменьшение проявления боли: уровень интенсивности боли	Повышенный риск осложнений со стороны ЖКТ: продолжительный прием НПВП или применение их в высоких дозах, сопутствующие желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые и другие заболевания в анамнезе, возраст
Улучшение физического состояния: уровень работоспособности/инвалидизации	Риск, который связан с приемом НПВП / селективных ингибиторов ЦОГ-2: возраст, чрезмерная масса тела, физическая активность, сопутствующие заболевания (диабет, АГ, ИБС)
Улучшение качества жизни	

Однако первые успехи, связанные с положительным опытом медицинского применения ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб и др.), принесли и горечь неудач, связанных с развитием побочных действий (ПД), которые ранее относительно редко выявляли у «старых» поколений НПВП: сердечно-сосудистые и гемостатические осложнения. Вместе с тем преимуществом высокоселективных (специфических) ингибиторов ЦОГ-2, в частности рофекоксиба, пока остается высокая эффективность в устранении воспаления и боли, а также значительно меньший риск возникновения гастроинтестинальных ПД по сравнению с обычными НПВП.

Говоря о рофекоксибе на основании результатов тех исследований, которые проводили на рубеже XX и XXI веков, необходимо подчеркнуть, что в целом уже на том этапе было достаточно оснований утверждать, что препарат обладает всеми позитивными качествами, выдвигаемыми ВОЗ и необходимыми для его дальнейшего медицинского применения как представителя группы НПВП:

- Снижает интенсивность болевого синдрома при остеоартрозе и травмах опорно-двигательной системы;

- Уменьшает отечность в суставах
- Обладает хондронейтральным действием;
- Имеет высокий профиль безопасности со стороны ЖКТ;
- Возможность безопасного приема в течение 6–12 мес;
- Проявление НПВП-гастропатий в результате приема рофекоксиба в течение 6 мес составило 0,01% на 100 пациентов в год (сопоставимо с таковой у лиц, не принимающих НПВП);
- Возможность безопасного применения со стороны ССС в течение 6–12 мес в дозе 25 мг;
- Не изменяет функцию тромбоцитов;
- Пролонгированное действие — прием 1 раз/сут.

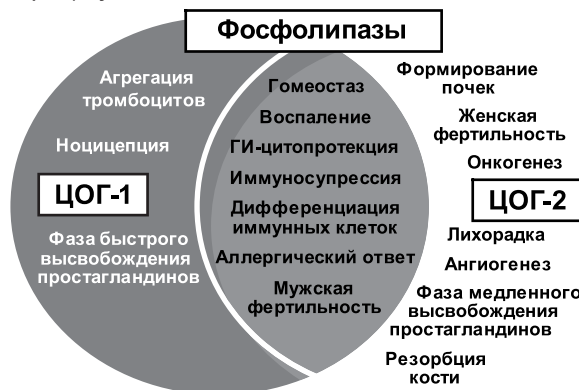


Рис. 4. Функции изоформ ЦОГ

Известно, что ревматические, а также другие виды патологии суставного аппарата относятся, к сожалению, к ведущим заболеваниям, при которых часто отмечают развитие ПД (рис. 5).

Поэтому с учетом различных факторов контроль за проведением рациональной фармакодинамики у этих больных является одной из важнейших задач врача.

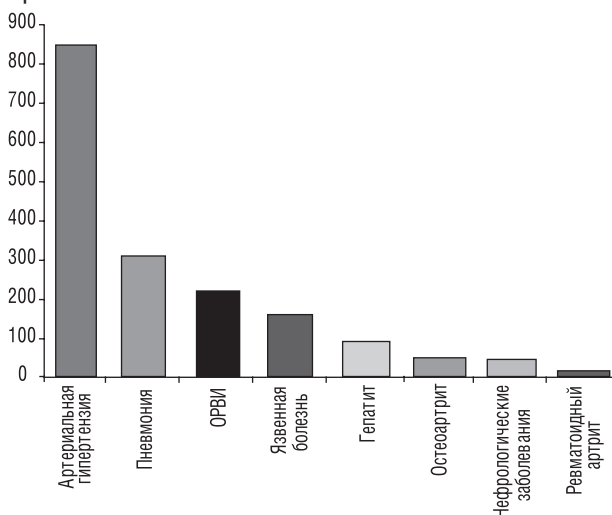


Рис. 5. Частота случаев ПД ЛС при некоторых заболеваниях в Украине (2005)

В начале 80-х годов XX ст. ВОЗ были сформулированы основные требования к современному ЛС:

- Эффективность, безопасность, доступность и приемлемость для пациента

• В основу их реализации положен критерий польза/риск, который является главным критерием при проведении рациональной индивидуальной фармакотерапии согласно принципам доказательной медицины.

Безопасность и эффективность НПВП имеют первоочередное значение при их отборе для лечения соответствующих заболеваний.

Общим правилом является обязательность, в первую очередь, назначения препарата с наименьшим количеством ПД, при отсутствии адекватной реакции ЛС с более высокой степенью риска (Лоуренс Д.Р., 2002).

Для многих фармакологических групп ЛС в настоящее время сформулированы основные факторы, которые приводят к развитию ПД, в том числе и до НПВП:

Факторы, способствующие повышению риска развития ПД при фармакотерапии НПВП (Дзяк Г.В. и соавт., 1999; Викторов А.П., 2002):

1. Доказанные факторы риска

- Возраст (старше 65 лет)
- Наличие патологии желудочно-кишечного тракта в анамнезе
 - Прием высоких доз НПВП или одновременный прием нескольких НПВП
 - Одновременное использование других НПВП
 - Одновременное использование глюкокортикоидов
 - Длительное (свыше 3 мес) применение НПВП
- Комплексная терапия антикоагулянтами и антиагрегантами

2. Вероятные факторы риска

- Наличие ревматоидного артрита
- Женский пол
- Курение
- Прием алкоголя
- Инфицирование *Helicobacter pylori*

Необходимо подчеркнуть, что в последние годы появилось значительное количество новых дополнительных факторов, влияющих на частоту возникновения ПД ЛС, в том числе и НПВП:

- тенденции к сокращению сроков регистрации новых генерических ЛС;
- постоянное увеличение количества препаратов-генериков;
- распространение фетишизации и мифотворчества возможностей;
- самолечение и недобросовестная реклама ЛС;
- распространение БАД;
- фальсификация ЛС;
- ошибки врачей и медицинского персонала.

Исходя из отмеченного выше, общие подходы, которыми принято руководствоваться в выборе НПВП, представлены в табл. 1

По данным ВОЗ в целом мире (табл. 2) и во многих странах НПВП занимают ведущие позиции по частоте проявлений ПД.

По данным Государственного фармакологического центра МЗ Украины, НПВП при медицинском

применении относятся к числу ведущих фармакологических групп ЛС по результатам предварительного анализа ПД за 2005 г. (табл. 3).

Таблица 2

Топ-группы ЛС и частота системного проявления ПД в некоторых странах (2005) по данным ВОЗ и ГФЦ МЗ Украины

Украина	WHO	Австралия	Великобритания	Швеция
Антибактериальные ЛС для системного применения	Антибактериальные ЛС для системного применения	Антибактериальные ЛС для системного применения	Трициклические антидепрессанты	Оральные контрацептивы
Кровезаменители и перфузионные растворы	НПВП	НПВП	НПВП	Психотропные ЛС
Кардиологические ЛС	Препараты витаминной группы В			Антибактериальные ЛС для системного применения
Системные проявления ПД				
Аллергические осложнения	Аллергические осложнения	Изменение кожи и ее придатков	Гастроинтестинальные осложнения	Изменения кожи и ее придатков
Гастроинтестинальные осложнения	Гастроинтестинальные осложнения	Гастроинтестинальные осложнения	Гематологические осложнения	Нарушение функции печени
Осложнения со стороны ССС		ССС и гематологические осложнения		Нарушения гемостаза и гематологические осложнения

Таблица 3

Топ-5 фармакологических групп ЛС (АТС) в 2005 г. по частоте зарегистрированных ПД в Украине* (по данным ГФЦ МЗ Украины)

1. Антибактериальные ЛС для системного применения (J01)	8,3%
2. Кровезаменители и перфузионные растворы (B05)	1,8%
3. Кардиологические ЛС (C01)	1,7%
4. ЛС, которые влияют на ренин-ангиотензиновую систему (C09)	1,6%
5. Анальгетики (N02), противовоспалительные и противоревматоидные ЛС	1,5% 1,4%

* Отмечают региональные отличия от усредненных данных по Украине.

ПД, вызванные приемом НПВП, давно известные (Дзяк Т.В. и соавт., 1999), это:

- НПВП-индуцированная гастропатия (5% — желудочно-кишечные кровотечения)
- Кардиоваскулярные осложнения
- Поражения почек
- Аллергические реакции
- Гепатотоксическое действие
- Гематотоксические осложнения
- Нейротоксическое действие

Вызываемые системные нарушения НПВП, зарегистрированные в лечебно-профилактических учреждениях Украины, во многом отражают общую характеристику ПД, отмечаемых при совокупной оценке, применяемой в стране ЛС (табл. 4).

Ряд представителей этой группы ЛС входят уже на протяжении ряда лет в группу топ-20 (диклофенак натрия, метамизол) препаратов, наиболее часто вызывающих ПД.

Следует, однако, отметить, что в данном случае эту информацию следует рассматривать не в связи

с качеством этих ЛС, а с объемом продаж и частотой их назначения пациентам и применения больными.

Таблица 4

Системные проявления ПД ЛС при медицинском применении, в том числе НПВП в Украине (2005) по данным ГФЦ МЗ Украины

Проявление ПД	ЛС (%)	НПВП (%)
Аллергические реакции, в том числе изменение кожи и ее придатков	68,3	55,0
общие системные проявления	39,9	58,3
отеки Квинки	20,0	25,1
анафилактический шок	2,4	7,1
гипертермический синдром, лихорадка	2,3	1,5
анафилактическая реакция	1,9	0,1
ангионевротический отек	1,6	1,7
синдром Лайела	0,2	1,5
Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта	0,1	0,3
Сердечно-сосудистые нарушения	11,2	34,6
Нарушение центральной и периферической нервной системы	7,4	3,6
Изменение количества тромбоцитов и нарушение системы гемостаза	6,3	0,7
Смерть	1,3	0,4
	0,3	0,1

Число случаев ПД НПВП по отношению ко всем зарегистрированным случаям ПД ЛС в Украине составляет 5,3%.

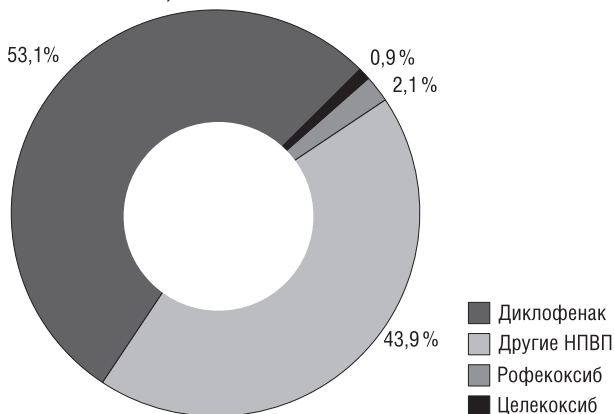


Рис. 6. Число случаев ПД при медицинском применении некоторых НПВП (по данным ГФЦ МЗ Украины на 24.02.06)

Следует подчеркнуть, что по поступающим в ГФЦ МЗ Украины данным спонтанных сообщений количество зарегистрированных проявлений ПД представителей подгруппы НПВП коксибов, целекоксиба и рофекоксиба по сравнению с «золотым стандартом» НПВП диклофенаком относительно невелико (рис. 6). Однако эту информацию следует отнести, в первую очередь, как уже отмечалось выше, к объемам продаж и числу назначения препаратов.

Возникновение проблем с коксибами заставило международное медицинское общество пересмотреть подходы к фармакотерапии НПВП, активно искать пути их решения. Одной из этих проблем является использование метода фармакоэпидемиологического профиля безопасности ЛС соответственно с критериями ВОЗ.

Украина одной из первых стран в мире приняла регуляторные решения относительно будущей доли препаратов рофекоксиба.

Под профилем безопасности ЛС как одного из уровней фармакологического надзора за безопасностью ЛС при их медицинском применении подразумевают совокупность показателей, кото-

рые являются результатом фармакоэпидемиологического исследования или клинического испытания и позволяют сделать следующие выводы относительно дальнейшего пребывания ЛС на фармацевтическом рынке. Цель изучения профиля безопасности — идентификация или выявление количества рисков по отношению к профилю безопасности зарегистрированного ЛС. Основные методы для определения профиля безопасности — принятые в международном сообществе — фармакоэпидемиологические или клинические исследования, которые проводит производитель/владелец регистрационного свидетельства в послерегистрационный период (PASS).

Как правило, специальное исследование, предпринимаемое производителями ЛС по согласованию с регуляторными органами в соответствии с рекомендациями ВОЗ (Лепяхин В.К., Астахова А.В., 1998), проводят в случае, если соотношение серьезных ожидаемых ПД к объему продаж препарата пересекает границу 1:1000, а несерьезных ожидаемых — границу 1:100 (ВОЗ, 1995).

Для объективных выводов при определении реального риска ПД подозреваемого ЛС устанавливают причинно-следственную связь между клиническими проявлениями ПД и клинико-фармакологической характеристикой ЛС по следующим критериям, представленным в табл. 5.

В последней четверти минувшего столетия экспертами ВОЗ была предложена для выявления причинно-следственной связи шкала Наражо, которая позволяет оценить степень вероятности подозреваемого ПД (см. табл. 5) (Коваленко В.М. и соавт., 2004).

Исторически сложилось так, что с момента выяснения фармакотерапевтической роли НПВП разной химической природы и выделения их в самостоятельную группу противоревматических препаратов международное сообщество обратило внимание на вопросы контроля за их безопасным применением и по разработке мер лечения и профилактики осложнений фармакотерапии.

Преимущественное внимание на первых этапах этой деятельности было направлено по отношению к гастроинтестинальным ПД, которые рассматривали по многим причинам (частота, тяжесть течения, фатальные последствия и пр.) как основное и отчасти неизбежное зло НПВП-фармакотерапии. Поэтому разработчики новых представителей этого класса фармакологических веществ стали предъявлять высокие специальные требования к повышению порога безопасности этих препаратов, в частности ПД на ЖКТ.

Следует подчеркнуть, что во второй половине XX века клинической ревматологией, в первую очередь, и медициной в целом был накоплен огромный опыт в предупреждении этих негативных проявлений, а производители НПВП, благодаря техническому прогрессу по нарастающей, стали предлагать более современные и безопасные формы салицилатов, индометацина, диклофенака и др.

препаратов, активное применение которых продолжается и по сей день. Кроме того, совершенствовались методы функциональной и лабораторной диагностики, были разработаны эффективные стандарты фармакотерапевтического прикрытия НПВП-индуцированных гастропатий.

Таблица 5

Категории и критерии определения причинно-следственной связи между рассматриваемым ЛС и ПД по ВОЗ

Степень вероятности	Критерий
Возможная	Клинические проявления ПД, включающие и нарушение лабораторных показателей Возникают в период приема ЛС (связаны по времени) Могут быть объяснены имеющимися заболеваниями и воздействием других факторов и химических веществ Реакция после отмены ЛС не ясна
Сомнительная	Клинические проявления ПД, включающие и нарушение лабораторных показателей Четко не связаны с приемом ЛС Могут быть объяснены имеющимися заболеваниями и воздействием других факторов и химических веществ
Условная	Клинические проявления ПД, включающие и нарушение лабораторных показателей, сложно поддаются оценке. Необходимы дополнительные данные для оценки или анализ полученных данных
Не подлежит классификации	Сообщение о ПД невозможно оценить в результате недостаточности информации или ее противоречивости, причем информация на может быть дополнена или верифицирована
Определенная	Клинические проявления ПД, включающие и нарушение лабораторных показателей Возникают в период приема ЛС (связаны по времени) Не могут быть объяснены имеющимися заболеваниями и воздействием других факторов и химических веществ Регрессируют после отмены ЛС Возникают снова при повторном назначении ЛС
Вероятная	Клинические проявления ПД, включающие и нарушение лабораторных показателей Возникают в период приема ЛС (связаны по времени) Вряд ли могут быть объяснены имеющимися заболеваниями и воздействием других факторов и химических веществ Регрессируют после отмены ЛС Соответствующая реакция на повторное назначение ЛС неизвестна и не является критично необходимой для определения

Поэтому открытие J. Vape, как отмечено выше, действительно стало переворотом в наших представлениях о механизмах действиях НПВП. Внедрение в клиническую практику мелоксикама, нимесулида, а в конце века — препаратов группы коксибов (целекоксиба, рофекоксиба и др.) укрепило оптимизм исследователей, производителей ЛС, врачей и пациентов.

Поэтому отзыв в сентябре 2004 г. компанией «MSD» (США) препарата Виокс (рофекоксиб) в связи со случаями серьезных ПД и смерти от сердечно-сосудистых расстройств, сопровождавшихся нарушениями мозгового кровообращения и гомеостаза при длительном (18 мес) применении рофекоксиба больными с полипозом кишечника онкологического генеза, привел к возникновению ажиотажа в разных странах мира, бурным дискуссиям и даже приостановлению производства и реализации этого препарата в ряде стран. Необходимо

подчеркнуть, что ПД рофекоксиба были известны уже при выведении его на фармацевтический рынок. В частности, в целом ряде исследований, проведенным в Канаде, Австралии, Великобритании и др. странах, были отмечены негативные аспекты при лечении рофекоксибом и на их основании высказано о необходимости уточнения содержания инструкции для медицинского применения, а также о соответствующих дополнениях в рекомендациях для пациентов в листках-вкладышах. Кроме того, авторы отчетов уже тогда обращали внимание на необходимость более жесткого контроля за безопасностью не только коксибов, но и других представителей НПВП, в первую очередь селективно ингибирующих ЦОГ-2.

Таким образом накопившиеся противоречия потребовали новых подходов совершенствования рациональной фармакотерапии НПВП.

В Украине решением заседания расширенной рабочей группы Ассоциации ревматологов Украины (Днепропетровск, 3 ноября 2004 г.) было рекомендовано, с целью выяснения при условии дальнейшего применения препарата Денебол (действующее вещество рофекоксиб), провести следующие мероприятия:

1. Внести дополнения и уточнения в инструкцию для медицинского применения и в листок-вкладыш в разделе «Дозовый режим» — ограничить диапазон разовой суточной дозы 25 мг, ограничить курс назначения препарата до 6 нед, в разделе «Противопоказания» включить группу риска лиц с АГ, ишемической болезнью сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточностью, а также пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда, инсульт, больных с нарушением мозгового кровообращения, прогрессирующими формами атеросклероза, возрастные группы больных в возрасте 70 лет и старше.

2. Рекомендовать, при разрешении регуляторных органов (ГФЦ МЗ Украины) относительно дальнейшего медицинского применения в Украине, производителям препарата с действующим веществом рофекоксиб проведение обязательного изучения профиля безопасности с учетом предложенных согласованных изменений в инструкции для медицинского использования и в листке-вкладыше, не меньше как на 500 больных производителям препаратов, содержащих рофекоксиб, на всем фармацевтическом рынке Украины.

Следует подчеркнуть, что рекомендации Ассоциации ревматологов Украины (ноябрь 2004 г.), а затем экспертов ГФЦ МЗ Украины впоследствии совпали с выводами, к которым пришли (декабрь 2004–январь 2005 гг.) в дальнейшем национальные службы здравоохранения и международных организации (табл. 6).

Так, в декабре 2004 года FDA утвердила новые рекомендации относительно безопасности НПВП — рофекоксиб (Виокс), вальдекоксиб (Бекстра), целекоксиб (Целебрекс) и напроксен:

- Оценивая показатели польза/риск при медицинском применении препаратов целекоксиба и вальдекоксиба, врач должен учитывать новые

данные касательно осложнений, которые вызывают данные препараты.

- Лицам с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений, непереносимостью НПВП неселективного действия рекомендовано назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2

- Вопрос относительно возникновения сердечно-сосудистых и других осложнений, связанных с НПВП, должен решаться с учетом индивидуальных особенностей больного.

- Пациенты должны применять НПВП и другие безрецептурные ЛС в соответствии с инструкцией. В случаях применения НПВП больше 10 суток, необходимо проконсультироваться с врачом.

Таблица 6

Выводы FDA, США (07.04.2005 г.) и EMEA (17.02.2005 г.) относительно выбора пациентов для назначения селективных ингибиторов ЦОГ-2

Показатели	FDA	EMEA
Выбор пациентов для назначения селективных препаратов ЦОГ-2	Высокая вероятность гастроинтестинальных кровотечений, непереносимость или неэффективность неселективных НПВП в анамнезе	
Дозировка	Минимальные эффективные дозы	
Продолжительность непрерывного применения	Минимально возможный курс	
Противопоказания применения селективных ЦОГ-2	Учитывание соотношения польза/риск для конкретного пациента. Повышение кардиоваскулярного риска признано характерной особенностью этих ЛС	Пациентам с ИБС или инфарктом. Предостережения пациентам с АГ, гиперлипидемией, сахарным диабетом, цереброваскулярными нарушениями, нарушениями гомеостаза

В частности, по результатам изучения вопросов сердечно-сосудистой безопасности НПВП 07.04.2005 г. FDA пришла к следующим выводам: все НПВП могут повышать риск кардиоваскулярных заболеваний (табл. 7).

Таблица 7

Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Неселективные ингибиторы ЦОГ-2
Целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб	Диклофенак, дифлунизал, стодалак, фепрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, стопрофен, кеторолак, мефенаминовая кислота, мелоксикам, намубетон, напроксен

Поэтому необходимо рекомендовать врачам соответствующих профилей при назначении НПВП руководствоваться следующими правилами:

- Использование всех НПВП противопоказано больным, которые недавно перенесли аортокоронарное шунтирование;

- Группами повышенного риска также являются пациенты с ИБС (у которых стенокардия или перенесшие инфаркт миокарда) и цереброваскулярными заболеваниями (которые перенесли инсульт или с эпизодами коронаротромбоза);

- Все селективные НПВП и ингибиторы ЦОГ-2 следует использовать в наименее эффективных дозах на протяжении как можно более короткого времени, в зависимости от задач лечения каждого конкретного пациента;

- Решение о назначении препаратов принимает врач, обосновывая его на результатах оценки сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента.

К настоящему времени в Украине зарегистрированы и разрешены для медицинского использования следующие ЛС (рофекоксиб):

1. с 2001 г. — генерический препарат Рофика производства «Micro Labs. Limited» (Индия).

2. с 2003 г. — генерический препарат Денебол производства «Mili Healthcare Ltd» (Великобритания) и Рофф производства «Unichem Laboratories Ltd.» (Индия).

3. с 2004 г. — генерический препарат Долороф производства «Indoco Remedies Limited» (Индия) и Рофникс производства «Himanshu Overseas» (Индия), в которых действующим веществом является рофекоксиб.

В соответствии с решением ГФЦ МЗ Украины завершены исследования профиля безопасности препарата Денебол (табл. по 0,025 г производства компании «Мили Хелскера LTD» (Великобритания), с материалами которых знакомит эта статья, и начато подобное исследование компанией «Микро Лабе Лимитед» (Индия).

Фармакоэпидемиологическое изучение профиля безопасности препарата Денебол (рофекоксиб, табл. 25 мг та 50 мг № 10) производства компании «Мили Хелскер ЛТД» (Великобритания) проведено в 9 клинических центрах Украины:

- 1) кафедра госпитальной терапии Днепропетровской государственной медицинской академии;

- 2) отдел некоронарных заболеваний сердца и клинической ревматологии Института кардиологии им. Н.Д.Стражеско АМН Украины;

- 3) отдел клинической фармакологии с лабораторией функциональной диагностики Института кардиологии им. Н.Д.Стражеско АМН Украины;

- 4) кафедра клинической фармакологии и фармацевтической опеки Национального фармацевтического университета;

- 5) Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко АМН Украины;

- 6) кафедра акушерства и гинекологии № 2 Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, киевский городской родильный дом № 6;

- 7) кафедра дерматовенерологии Днепропетровской государственной и медицинской академии АМН Украины;

- 8) кафедра отоларингологии Днепропетровской государственной медицинской академии АМН Украины;

- 9) Центральная городская больница Киева, городской ревматологический центр.

Исследования были проведены по следующим направлениям и позволили суммировать результаты следующим образом:

1. Противовоспалительная и анальгезирующая эффективность и безопасность рофекоксиба (Денебол) у больных с дерматологическими заболеваниями:

- При применении рофекоксиба (Денебол) у 160 (85 — мужчин, 75 — женщин) больных с акне и псоріатической остеоартропатией в дозе 25 мг/сут выявили достаточную клиническую эффективность, позитивный противовоспалительный и анальгезирующий эффект при отсутствии проявлений ПД, которые бы требовали отмены препарата или коррекции дозового режима.

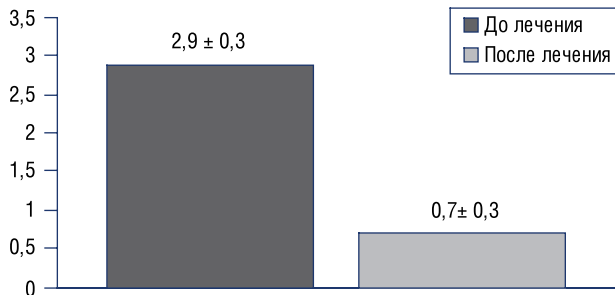


Рис. 7. Эффективность применения препарата Денебол при лечении дисменореи

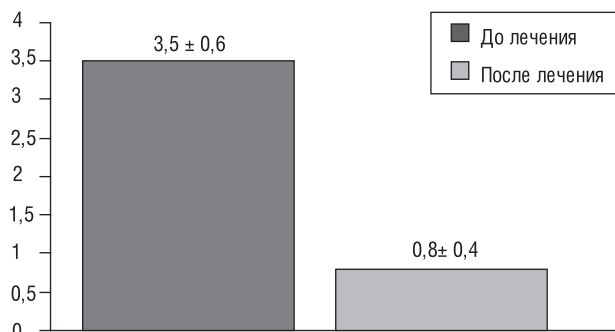


Рис. 8. Эффективность применения препарата Денебол при лечении болевого синдрома в послеоперационный период у гинекологических больных

- Только 6 (3,7%) больных отмечали жалобы на незначительные диспептические явления в виде неприятных ощущений в эпигастральной области, которые относят к ожидаемым несерьезным проявлениям ПД.

- Полученные данные позволяют рекомендовать дальнейшее применение рофекоксиба (Денебол) у пациентов с вышеуказанными заболеваниями.

2. Эффективность и безопасность рофекоксиба (Денебол) у больных с оториноларингологической и гинекологической патологией.

- У 126 больных (43 мужчины и 83 женщины) с явным болевым синдромом (синуситами, переломами костей лицевого черепа, дисменореей (рис. 7, 8) после полостных оперативных вмешательств, которые сопровождались воспалительными процессами, сочетанное введение рофекоксиба (Денебол) перорально, как при стартовой и курсовой дозе препарата, 50 мг и 25 мг соответственно (в такой курсовой дозе только 25 мг) было эффективным и безопасным. Отмеченные особенности позволяют снизить дозировку или отказаться от необходимости применения опиоидных анальгетиков.

- У исследованных пациентов отмечали несерьезные ожидаемые ПД в виде 2 (1,6%) случаев незначительных гастроинтестинальных проявле-

ний, которые не требовали отмены препарата или проведения коррекции дозового режима.

- Полученные данные позволяют рекомендовать дальнейшее медицинское применение рофекоксиба (Денебол), как анальгезирующего и противовоспалительного ЛС при болевом синдроме в клинике ЛОР-больных и при консервативном и оперативном лечении гинекологических заболеваний.

3. Анальгезирующее и противовоспалительное действие, эффективность и безопасность рофекоксиба (Денебол) у больных с поражением суставов разного генеза:

А. Пациенты с отсутствием сердечно-сосудистого риска развития ПД НПВП.

1. У 23 больных с остеоартрозом в возрасте 43–65 лет (мужчины и женщины) применение Денебола в суточной дозе 50 мг/сут на протяжении 2 нед подтвердило эффективность и безопасность препарата. 2 случая ожидаемых несерьезных ПД в виде гастроинтестинальных нарушений не требовали отмены препарата, а в 1 случае — лишь дополнительной фармакотерапии для «прикрытия» указанных ПД.

2. Назначение Денебола в дозе 25 мг/сут 100 больным с ОА в возрасте 18–65 лет способствовало положительной клинической динамике течения указанной патологии, которая свидетельствует об его высокой эффективности как противовоспалительного и анальгезирующего ЛС.

3. В процессе исследования было зарегистрировано 4 случая ПД, 3 из которых несерьезные ожидаемые (временное повышение АД — 2 случая, изжога — 1) не требовали отмены препарата, а у 1 пациента, в связи с кожными высыпаниями, (серьезное ожидаемое ПД) возникла необходимость отмены применения этого ЛС.

4. На фоне применения Денебола у больных (мужчины в возрасте старше 50 лет) отмечена тенденция к повышению АД при отсутствии изменений на ЭКГ, лабораторных показателей (холестерин и протромбиновый индекс).

5. Таким образом, применение Денебола в дозе 25 мг/сут на протяжении 6 нед у пациентов вышеуказанной группы выявило эффективность и безопасность этого ЛС

В. Пациенты с низким сердечно-сосудистым риском развития ПД НПВП.

- 1.1. При применении Денебола в дозе 25–50 мг /сут на протяжении 12 дней у 57 больных (20 мужчины и 36 женщины) с остеоартрозом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, хронической ревматической болезнью сердца выявило высокую эффективность и безопасность указанного ЛС при устранении суставного, болевого и воспалительного процесса в низких дозах (25 мг/сут) короткими курсами (12 сут).

- 1.2. Установлено положительное влияние Денебола в дозе 25 мг на артрологический статус больных в период обострения указанных заболеваний при практическом отсутствии признаков ПД, которое бы требовало отмены препарата или коррекции дозового режима.

1.3. У исследуемых больных не было выявлено НПВП-индуцированных гастропатий, существенных колебаний систолического и диастолического АД, изменений лабораторных показателей, в частности холестерина (риск составлял 31%). Вместе с тем, в конце курса лечения у 5 (8,7%) больных отмечали статистически незначительное повышение уровня протромбинового индекса (с $78,7 \pm 2,7\%$ в начале исследования до $85,2 \pm 1,6\%$ в конце исследования). Последнее требует контроля системы гомеостаза при назначении Денебола.

2.1 При лечении 50 больных (35 женщин и 15 мужчин) с остеоартрозом (преимущественно с поражением коленных суставов) препаратом Денебол в дозе 12,5–25 мг/сут в продолжение 1 мес выявлено положительное влияние этого препарата на артрологический статус больных на ОА.

2.2. По клиническим признакам (динамика индексов Lee, HAQ (%), болевого индекса, индекса M. Leguesne, индекса Риччи, утренней скованности, СОЭ и др. лабораторных показателей) (рис. 9–12) не выявлено ПД Денебола на желудочно-кишечный тракт или сердечно-сосудистую систему (изменения на ЭКГ, АО) и лабораторные показатели даже у 24 пациентов с сопутствующей ИБС (23) и АГ (21). Отмечены 2 случая ожидаемого несерьезного ПД в виде незначительной крапивницы на предплечьях (1) и кратковременного повышения АД на 10 мм рт. ст. (1), которые не требовали отмены препарата или коррекции дозового режима.

3. Проведение исследования показали эффективность и безопасность длительного применения препарата у вышеуказанной группы больных в дозе 12,5–25 мг/сут.

С. Пациенты с риском развития сердечно-сосудистых ПД НПВП.

1. При лечении 100 больных с ОА (95 пациентов) и РА (5 пациентов) Денеболом (37 мужчин и 63 женщины) в возрасте от 30 до 65 лет с патологией сердечно-сосудистой системы (нейроциркуляторная дистония (НЦД) — 29, АГ I ст. — 24, ИБС — 5, ИБС+АГ I ст. — 6, ИБС+АГ II ст. — 10) в дозе 25 мг/сут на протяжении месячного курса лечения выявлен положительный анальгезирующий и противовоспалительный эффект препарата.

2. На основании полученных клинических данных констатирована высокая клиническая эффективность препарата Денебол при применении в дозах 12,5–25,0 мг/сут.

3. Препарат Денебол целесообразно включать в комплексную терапию поражений суставов у больных с сердечно-сосудистой патологией, но у пациентов старшего возраста режим дозирования Денебола требует определенной осторожности, начальная доза не должна превышать 12,5 мг/сут.

Анализ полученных выше результатов позволяет прийти к следующим выводам. В проведении фармакоэпидемиологического исследования профиля безопасности препарата Денебол (рофекоксиб) приняли участие 9 клинических центров Украины с привлечением 532 больных с болевым и суставным синдромом разного генеза:

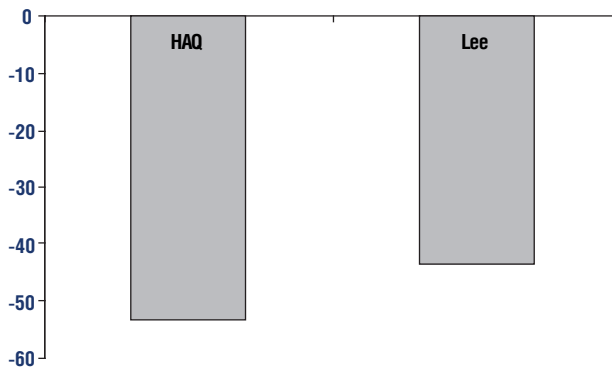


Рис. 9. Оценка функциональной способности больного (динамика индексов Lee, HAQ, %)

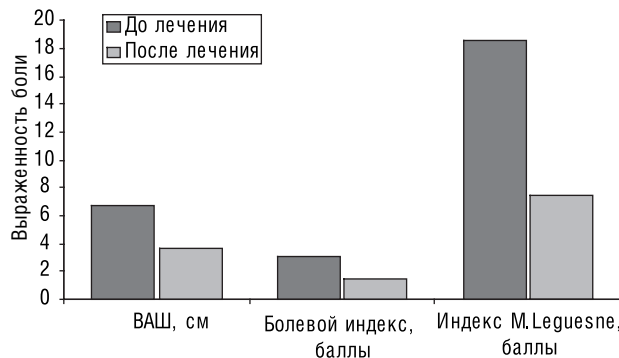


Рис. 10. Влияние Денебола на выраженность болевого синдрома

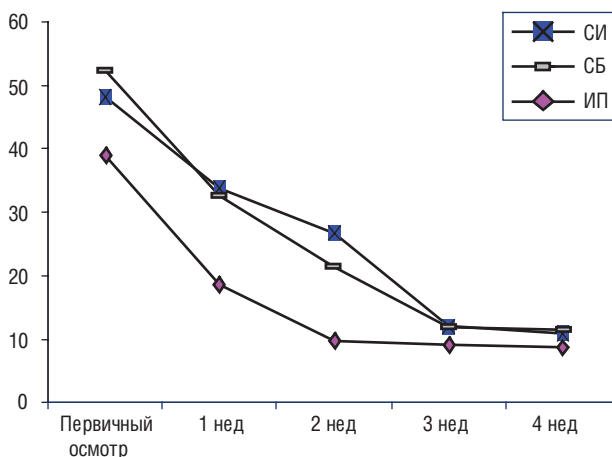


Рис. 11. Динамика индексов Ричи (абсолютные величины)

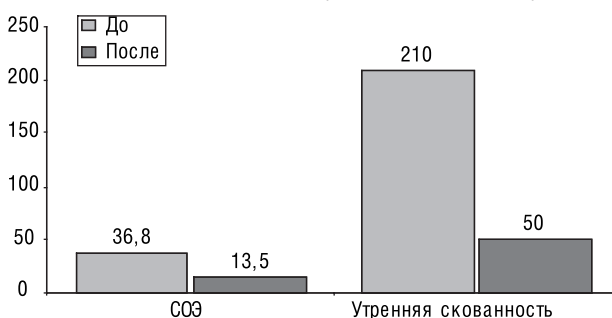


Рис. 12. Динамика показателей утренней скованности (мин) и СОЭ (мм/ч)

– при медицинском применении Денебола (рофекоксиб) были отмечены ПД у 19(3,58%) больных, причем отмена препарата или коррекция режима дозирования требовалась в 0,38% от всего количества пациентов, которые принимали участие в исследовании;

– все 100% отмеченных случаев ПД относились к ожидаемым несерьезным, в большинстве в виде влияния на желудочно-кишечный тракт— 63,1%;

– доказано, что в структуре ПД Денебола кардио-васкулярные нарушения в виде несущественного повышения АД возникали лишь в 15,7% больных в возрасте старше 50 лет;

– у пациентов, отнесенных к группе риска в связи с наличием сердечно-сосудистых расстройств, можно достичь понижения степени риска ПД, снизив суточную дозу Денебола до 12,5 мг.

Разрешена ли на данном этапе проблема?

Следует полагать, что до конца не разрешена. Здесь уместно процитировать лауреата Нобелевской премии J. Vane:

«Селективные ингибиторы ЦОГ-2 — выдающийся прорыв в терапии. Несмотря на то, что они не превосходят по эффективности стандартные противовоспалительные препараты, многочисленные клинические данные четко свидетельствуют о более высокой их переносимости, хотя в высоких дозах они проявляют некоторую активность по отношению к ЦОГ-1».

Емкая и исчерпывающая мысль.

В связи с этим необходимо лишь в очередной раз призвать к активному взаимодействию и сотрудничеству в сфере контроля за эффективностью и безопасностью НПВП всех врачей, фармацевтов и производителей ЛС.

ЛИТЕРАТУРА

Викторов А.П. (2002) Безопасность современных нестероидных противовоспалительных препаратов: между Сциллой и Харибдой? Укр. ревматол. журн., № 4 (10): 12–22.

Дзяк Г.В. и др. (1999) Нестероидные противовоспалительные препараты. Морион, Киев, 111 с.

Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение (1995)/ Под ред. М.Н.Г. Дюкса. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, 45. ВОЗ, Европейское региональное бюро, Копенгаген, Дания; Бишкек, Кыргызстан, 219 с.

Коваленко В.М., Викторов О.П., Мальцев В.И., Медведь В.И., Шарая М.Л., Ковтун Л.И., Хоменко Ж.А., Логвина І.О., Яйченя В.П., Понятовська Н.П. (2004) Принципи подання інформації

про побічні дії лікарських засобів при їх медичному застосуванні. (Методичні рекомендації для лікарів). Київ, 37 с.

Лепехин В.К., Астахова А.В. (1998) Современное состояние проблемы безопасности лекарств. Международное сотрудничество. Материалы семинара «Контроль безопасности лекарств». VI Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва с. 2–15.

Лоуренс Д.Р. и др. (2002). Клиническая фармакология. Медицина, Москва, 680 с.

РОФЕКОКСИБ: РАЦІОНАЛЬНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ОБҐРУНТОВАНА, КОНТРОЛЬ ЗА БЕЗПЕКОЮ ТРИВАЄ

О.П. Вікторов, Г.О. Проценко, О.Є. Бази́ка

Резюме. Представлені дані фармакоепідеміологічного дослідження профілю безпеки рофекоксибу. Встановлені такі прояви побічної дії рофекоксибу як розлади шлунково-кишкового тракту, кардіо- та цереброваскулярні порушення. Запропоновані шляхи контролю безпеки ліків.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні лікарські засоби, інгібітори циклооксигенази-2, рофекоксіб, побічна дія, користь/ризик, профіль безпеки

ROFECOXIB: RATIONAL PHARMACOTHERAPY HAD BEEN BASED, SAFETY CONTROL IS CONTINUED.

O.P. Victorov, G.O. Procenko, O.E. Basyka

Summary. Pharmacoepidemiological study data of rofecoxib safety profile are introduced. The adverse action symptoms such as gastrointestinal, cardio- and cerebrovascular disorders are established. The methods of drugs safety control are suggested.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 inhibitors, rofecoxib, adverse action, benefit/risk, safety profile

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Загальна та індивідуальна дієта: індивідуалізована модель дієтичних проб у пацієнтів з ревматоїдним артритом

Saliha Karalay, Teoman Erdem, Ahment Kizitunc, Meltem Alkan Melikoglu, Kadir Yildirim, Ebru Cakir, Mahir Ugur, Akin Aktas, Kazim Senel (2006).

General and personal diet: the individualized model diet for diet challenges in patients with rheumatoid arthritis.

Rheumatol. Int., 26(6): 556–560.

Мета дослідження — визначення ефекту індивідуалізованих дієтичних навантажень, що включають алергенну їжу, на активність захворювання (АЗ) пацієнтів з ревматоїдним артритом. 20 пацієнтів з позитивною відповіддю нашкірного теста (НТ) на харчові екстракти та 20 пацієнтів з аналогічно негативною відповіддю включені у дослідження. Пацієнтів проінструктовано щодо обмеження поширеної алергенної їжі протягом 12 днів, розподілено на 2 групи залежно від результатів НТ. Харчові проби проведені

з усіма видами алергенної їжі у групі з позитивною відповіддю на НТ та з кукурудзою та рисом у групі пацієнтів з негативною відповіддю на НТ протягом 12 діб. Алергенну їжу надалі вилучено з раціону пацієнтів з позитивною відповіддю на НТ, як і рис та кукурудзу — у пацієнтів з негативною відповіддю. Клінічні підрахунки проводили натще, по закінченні проб та у фазу реелімінації. Вимірювали тривалість ранкової скутості; загальну оцінку АЗ пацієнтом та дослідником; оцінку працездатності (HAQ) за анкетною, індекс Річі, рівень сироваткового амілоїду А, ШОЕ, СРБ. Усі прояви АЗ, окрім HAQ, зростали у пацієнтів після харчових навантажень у групі з позитивною відповіддю на НТ, у групі з негативною відповіддю на НТ не відзначали достовірної різниці між жодним із показників, окрім болю ($p < 0,05$) та загальної оцінки АЗ пацієнтом ($p < 0,05$). Результати свідчать, що індивідуалізовані дієтичні маніпуляції можуть впливати на ступінь АЗ у окремих пацієнтів.