

РОФЕКОКСИБ: ПРОДОВЖУЄМО КОНТРОЛЬ ЗА БЕЗПЕЧНІСТЮ В МЕДИЧНОМУ ЗАСТОСУВАННІ

*О.П. Вікторів, Г.В. Дзяк, О.Є. Бази́ка, О.Р. Піня́жко,
О.І. Дядик, Ю.С. Рудик, С.А. Цивіна*

*Інститут кардіології ім. акад. М.А. Стражеска АМН України, Київ
Дніпропетровська державна медична академія
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Донецький національний медичний університет імені М. Горького
ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків
Головний військовий клінічний шпиталь Міністерства оборони України, Київ*

Ключові слова: фармакотерапія, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, інгібітор ЦОГ-2 рофекоксиб, побічна дія, побічні реакції.

На сучасному етапі в багатьох країнах світу, і зокрема в Україні, спостерігається зростання кількості випадків різних клінічних форм ревматологічних та інших патологічних станів, які супроводжуються ураженнями суглобів. Тому ефективна та безпечна фармакотерапія цих хворих є актуальною проблемою сучасної клінічної медицини.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ) належать до великої фармакологічної групи, до якої входить більше як 70 препаратів різної хімічної будови, котрим властива переважно протизапальна, анальгезувальна та жарознижувальна дії. Засоби цієї групи найширше застосовують у медичній практиці [1, 2, 10], тому їхня ефективність і безпечність є дуже важливою у сучасній клінічній фармакології. Відомо, що навіть короткочасний прийом НПЗЛЗ може ускладнитися розвитком побічних реакцій (ПР). Водночас лікування ревматичних (ревматоїдний артрит, остеоартроз) та інших захворювань сполучної тканини передбачає тривале, а іноді й постійне вживання НПЗЛЗ [1, 3, 4]. На ПР цих лікарських засобів припадає четверта частина всіх зареєстрованих побічних ефектів, а вартість лікування ускладнень, за деякими оцінками, щорічно сягає \$4 млрд США. Найчастішими і найтяжчими ПР НПЗЛЗ-терапії є гастроінтестинальні (15%) ускладнення [5, 9]. Друга група ПР — нефротоксичність [8—10]. Хворі з НПЗЛЗ-індукованою нефропатією становлять значну частину пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю. Регулярне вживання НПЗЛЗ може вдвічі збільшувати ризик розвитку хронічної ниркової недостатності. Останніми роками серед системних ПР визначено серйозні кардіоваскулярні та гемостатичні ускладнення, особливо при застосуванні НПЗЛЗ групи «коксибів» (целекоксиб,

рофекоксиб), хоча ці реакції притаманні й багатьом іншим представникам НПЗЛЗ [2, 16, 17]. Особливо високий ризик ПР НПЗЛЗ у осіб похилого та старечого віку (понад 60%). В Україні ПР НПЗЛЗ займають 3—5-ту позицію серед інших фармакологічних груп.

Відкриття двох ізоформ ЦОГ (ЦОГ-1 і ЦОГ-2), що відіграють різну роль у регуляції синтезу простагландинів, створило теоретичні передумови для розроблення нового типу НПЗЛЗ, здатних селективно пригнічувати ЦОГ-2. Завдяки цьому в останнє десятиріччя насамперед у клінічну ревматологію впроваджено кілька препаратів цієї групи (мелоксикам, німесулід, целекоксиб, рофекоксиб та ін.) [12, 14, 15]. Нині показання до застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 є практично для більшості груп ревматологічних захворювань. Першим специфічним інгібітором ЦОГ-2 впроваджено у клінічну практику целекоксиб. Результати досліджень цього препарату слугували першим достовірним підтвердженням гіпотези про те, що саме пригнічення ЦОГ-2 дає змогу контролювати розвиток простагландинозалежного запалення і болю [10]. В інших дослідженнях вказується, що призначення селективних інгібіторів ЦОГ-2 може призводити до зростання частоти виявів кардіоваскулярних побічних ефектів. На відміну від пригнічування утворення тромбоцитів інгібіторами ЦОГ-1 інгібітори ЦОГ-2 не мають цієї властивості. Було висунуто гіпотезу, що селективні інгібітори ЦОГ-2 зменшують утворення вазодилаторних і антиагрегаційних простагландинів і таким чином можуть негативно впливати на гемостатичний баланс, що викликає розвиток протромботичного стану. Останнє може призвести до почастищення випадків утворення кардіоваскулярних тромбів.

З'ясовуючи, чи пов'язані ці кардіоваскулярні реакції з вживанням інгібіторів ЦОГ-2, варто врахувати кілька чинників: анамнез, поширеність кардіоваскулярних хвороб тих, кому призначають лікарські засоби, і супутнє використання препаратів, здатних викликати кардіоваскулярну реакцію, взаємодію ЛЗ. Оскільки деяким пацієнтам з кардіоваскулярними захворюваннями призначають антикоагулянтну терапію (варфарин), потрібна обережність у випадках одночасного прийому інгібіторів ЦОГ-2, щоб запобігти геморагічним ускладненням, наприклад, цереброваскулярним кровотечам [19, 20]. Можливі фармакокінетичні взаємодії між цеlexоксиком або мелоксикамом з варфарином, бо в усіх цих препаратів однаковий шлях метаболізму.

У 2004—2005 рр. у світі загострилася дискусія щодо доцільності подальшого застосування препаратів рофекоксибу в зв'язку з ризиком виникнення за тривалої фармакотерапії серйозних серцево-судинних та гемостатичних побічних реакцій [20, 24, 28, 29, 30]. Але подальший аналіз його клініко-фармакологічних властивостей та вивчення профілю безпеки в різних країнах, зокрема і в Україні [2, 20, 24, 28, 29, 30], сприяло знайденню оптимального фармакотерапевтичного «коридору» призначення і дозового режиму препарату. Провідну роль у цьому відіграла Асоціація ревматологів України та ДФЦ МОЗ України, які запропонували та внесли відповідні зміни до інструкції для медичного застосування рофекоксибу та організували вивчення профілю безпеки препаратів різного виробництва, що зареєстровані в Україні за новими регламентами. Перше дослідження з препаратом рофекоксибу («Денебол») завершено протягом 2005 року. Його результати підтвердили справедливність рішень експертів ДФЦ та провідних ревматологів України.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до рішень науково-експертної ради ДФЦ МОЗ України № 12 від 29.12.04 та № 1 від 30.01.05, проведено дослідження профілю безпеки препарату «Рофіка» (таблетки рофекоксибу по 0,025 г, виробництва «Мікро Лабс Лімітед», Індія) у 920 хворих на запальні захворювання опорно-рухового апарату з больовим синдромом та супутньою серцево-судинною патологією (ІХС, ГХ I-II ст.). Дослідження проведено у шістьох провідних клінічних центрах України: Інституті кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМН України, Інституті терапії ім. Л.Т. Малої АМН України, Дніпропетровській державній медич-

ній академії, Львівському національному медичному університеті ім. Д. Галицького, Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького, Головному військовому клінічному шпиталі Міністерства оборони України, відповідно до рекомендацій робочої групи Асоціації ревматологів України, інструкції для медичного застосування «Рофіки».

Вивчення профілю безпеки цього препарату тривало 4 тиж, було проаналізовано його застосування (25,0 мг/добу) у хворих з різними клінічними формами уражень суглобів (ревматоїдний артрит, остеоартроз дрібних та великих суглобів, хребта) і серцево-судинною патологією (ІХС, ГХ I-II стадій, НЦД).

Для обстеження хворих використано загальноприйняті клінічні, функціональні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Ефективність та безпеку препарату оцінено за критеріями та регламентами ДФЦ МОЗ України. Математичну й статистичну обробку отриманих даних здійснено з використанням комп'ютерної програми Statistica для Windows) [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

І. Вивчення профілю безпеки протизапального препарату «Рофіка» (рофекоксиб, таблетки по 25,0 мг) у хворих з різними клінічними формами ураження суглобів і серцево-судинною патологією в клініці Інституту кардіології ім. акад. М.А. Стражеска АМН України

На базі відділення клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики обстежено та проліковано 40 хворих з ураженнями суглобів (33 з остеоартрозом та 7 з ревматоїдним артритом) (табл. 1). Серед обстежених чоловіків було 37,5%, середній вік ($51,5 \pm 4,9$) року, жінок — 62,5% віком ($53,6 \pm 4,7$) року. Рентгенологічне дослідження засвідчило у 12 пацієнтів I стадію хвороби, у 28 — II і в шістьох — III. Лікування тривало чотири тижні. Препарат призначали відповідно до рекомендацій виробника згідно з викладеними в інструкції застосування.

Клінічний діагноз уражень суглобів відповідав критеріям ACR [6, 13].

Середня тривалість остеоартрозу (ОА) в пацієнтів, що вживали «Рофіку», становила ($6,3 \pm 0,8$) року, ревматоїдного артрити (РА) — ($7,1 \pm 1,4$) року.

Хворим з ураженнями суглобів призначали базову серцево-судинну терапію, протизапальні лікарські засоби, крім «Рофіки», не застосовували.

Таблиця 1. Розподіл хворих з ураженням суглобів за статтю та віком

Діагноз	30—39 років		40—49 років		50—65 років		Разом	
	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж
Ревматоїдний артрит	—	1	2	1	1	2	3 (7,5%)	4 (10,0%)
Остеоартроз з ураженням суглобів та хребта	2	2	3	7	7	12	12 (30%)	21 (52,5%)
Разом	2	3	5	8	8	14	15 (37,5%)	25 (62,3%)

Критерії включення в дослідження:

- чоловіки й жінки віком 18—65 років;
- больовий синдром, зумовлений ураженнями суглобів.

Критерії виключення:

- гіперчутливість до «Рофіки»;
- відома або підозрювана гіперчутливість до анальгетиків, антипретиків або НПЛЗ;
- симптоми астми, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк або кропивниця, зумовлена застоюванням аспірину або інших НПЗП;
- ГХ III ст.;
- інсульт або інфаркт міокарда в анамнезі.

Статус пацієнта оцінювали перед початком випробування та через 4 тиж лікування. Всіх хворих оглянув ревматолог.

У всіх пацієнтів вимірювали АТ тричі протягом доби на початку лікування та щотижня протягом спостереження, аналізували ЕКГ, що здійснювали тричі, до і після дослідження вивчали показники холестерину та ПТІ, враховували побічні реакції препарату.

У всіх 40 пацієнтів була патологія з боку серцево-судинної системи (табл. 2). У 10 хворих встановлено діагноз НЦД, у 11 — гіпертонічну хворобу I ст. (середні значення артеріального тиску 147/91 мм рт. ст.), у восьми — гіпертонічну хворобу у II ст. (середні 164/98 мм рт. ст.), у двох — ішемічну хворобу серця, в одного — ішемічну хворобу серця з ГХ I ст., у восьми — ішемічну хворобу серця з ГХ II ст.

Результати

У 40 хворих з різними клінічними формами уражень суглобів і серцево-судинною патологією, яким було призначено «Рофіку» (рофекоксиб) по

25 мг протягом 4 тиж не спостерігалось достовірної різниці між показниками ЕКГ до лікування та протягом 4 тиж показники крові не погіршувалися; показники холестерину та протромбінового індексу практично не змінювалися (табл. 3).

За клінічними ознаками не виявлено ПР препарату «Рофіка» з боку шлунково-кишкового тракту протягом місячного курсу лікування.

Кількість зареєстрованих ПР становила 5,0% (2 хворих), що виявлялися несерйозними очікуваними змінами та не потребували відміни препарату (табл. 4, 5). Цим хворим дозу «Рофіки» зменшували до 12,5 мг на добу (підставою було підвищення системного артеріального тиску (АТ) в середньому на 12,8% від початкового рівня), внаслідок чого АТ стабілізувався, протизапальний ефект «Рофіки» зберігався. В 1 хворого (2,5%) спостерігалися такі побічні ефекти, що змушували припинити прийом препарату (підвищення АТ більше ніж на 20% від початкового).

Усі хворі були старшої вікової групи (вік 55, 58 та 61 рік) з діагнозом ГХ II ст. або ІХС з ГХ II ст.

Таким чином, отримані дані свідчать про високу ефективність системної протизапальної дії та хороше сприйняття «Рофіки» пацієнтами з різними клінічними формами уражень суглобів і серцево-судинною патологією. Водночас треба зауважити, що у старшому віці призначення «Рофіки» потребує певної обережності, початкова доза не повинна перевищувати 12,5 мг/добу.

Висновки

Констатовано високу клінічну ефективність препарату «Рофіка» у разі застосування в дозі 12,5 та 25,0 мг на добу.

Встановлено високий профіль безпеки «Рофіки» в дозуваннях 12,5 та 25,0 мг.

Таблиця 2. Характеристика хворих із серцево-судинною патологією за статтю та віком

Діагноз	30—39 років		40—49 років		50—65 років		Разом		
	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	Усього
НЦД	2	3	3	2	—	—	5	5	10
ІХС	—	—	—	—	2	—	2	—	2
ІХС, ГХ I ст.	—	—	—	—	—	1	—	1	1
ІХС, ГХ II ст.	—	—	—	1	3	4	3	5	8
ГХ I ст.	—	—	2	3	2	4	4	7	11
ГХ II ст.	—	—	—	2	1	5	1	7	8
Разом	2 (5%)	3 (7,5%)	5 (12,5%)	8 (20%)	8 (20%)	14 (35%)	15 (37,5%)	25 (62,5%)	40 (100%)

Таблиця 3. Деякі показники ліпідного обміну та гемостазу у хворих до і після лікування

Показник	До лікування	Через 4 тиж
Холестерин, ммоль/л	6,3 ± 0,5	6,4 ± 0,6
ПТІ, %	91,6 ± 7,8	90,1 ± 8,2

Таблиця 4. Характеристика хворих, у яких зареєстровано ПР «Рофіки»

Діагноз	Відміна препарату (середній вік (57,8 ± 5,2) року)		Зменшення дози до 12,5 мг (середній вік (58, 9 ± 5,1) року)	
	Ч	Ж	Ч	Ж
Ревматоїдний артрит	—	1	—	—
Остеоартроз з ураженням суглобів та хребта	—	—	—	2
Разом	—	1 (2,5%)	—	2 (5%)

Таблиця 5. Зміни дозового режиму «Рофіки» у хворих внаслідок виникнення ПР

Діагноз	Відміна препарату (середній вік (57,8 ± 5,2) року)		Зменшення дози до 12,5 мг (середній вік (58, 9 ± 5,1) року)	
	Ч	Ж	Ч	Ж
НЦД	—	—	—	—
ІХС	—	—	—	—
ІХС, ГХ I ст.	—	—	—	—
ІХС, ГХ II ст.	—	1	—	1
ГХ I ст.	—	—	—	—
ГХ II ст.	—	—	—	1
Разом	—	1 (2,5%)	—	2 (5%)

За клінічними ознаками не виявлено ПР з боку шлунково-кишкового тракту протягом місячного курсу лікування.

Препарат «Рофіка» можна включати в комплексну терапію при ураженнях суглобів у хворих з серцево-судинною патологією відповідно до рекомендацій робочої групи Асоціації ревматологів України.

У хворих старшого віку призначення «Рофіки» потребує певної обережності, початкова доза не повинна перевищувати 12,5 мг/добу.

II. Вивчення клінічної ефективності та безпечності блокатора ЦОГ-2 «Рофіка» у хворих з ревматичними захворюваннями суглобів (РА й ОА) у поєднанні з артеріальною гіпертензією на кафедрі госпітальної терапії № 2 Дніпропетровської державної медичної академії

Характеристика групи спостереження та методи дослідження

У дослідження було включено 30 пацієнтів з ревматоїдним артритом (11 осіб) і остеоартрозом (19 осіб) у поєднанні з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією. Клінічне випробування завершено повністю у 30 хворих, що перебували під динамічним спостереженням 30 днів.

У дослідження не включали пацієнтів із гострими і хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи, шлунково-кишкового тракту, нервової системи, гематологічними, ендокринологічними і аутоімунними захворюваннями, тяжкими розладами функції печінки, нирок, тяжкою або злоякісною артеріальною гіпертензією, інфарктом міокарда, гострим порушенням мозкового кровообігу, серце-

вою недостатністю, стенозом аорти, порушеннями ритму серця, злоякісними новоутвореннями.

У хворих на РА оцінювали: тривалість ранкової скутості; суглобовий, запальний і больовий індекси, вираженість болю за 10-сантиметровою візуальною шкалою; у хворих на ОА — больовий індекс і вираженість болю за 10-сантиметровою шкалою.

Активність запального процесу визначали також на підставі даних лабораторних досліджень: ШОЕ, С-реактивний протеїн, білкові фракції. Клініко-лабораторні дослідження проводили перед початком терапії та по завершенню 30—40-денного лікування «Рофікою». Препарат призначали в дозі 25,0 мг на добу, під час або після їди протягом 30—40 днів. Порівняння рівня «офісного» АТ, що вимірювали триразово на тлі антигіпертензивної терапії до початку лікування «Рофікою» і наприкінці курсу терапії.

Ефективність лікування оцінювали за 4-бальною шкалою: 0 — немає ефекту, 1 — незначний ефект, 2 — помірний ефект, 3 — виражений ефект.

Результати

Аналіз результатів лікування свідчить про досить виражену знеболювальну та протизапальну дію «Рофіки» при РА і ОА (табл. 6).

Так, у 4 (36,36%) пацієнтів з РА тривалість ранкової скутості зменшилася значно, у 5 (45,46%) — незначно, у 2 (18,18%) залишилася без змін. Зниження больового індексу зареєстровано у 60% пацієнтів, запального індексу — у 68%. Вірогідно знизився показник оцінки вираженості болю.

Нормалізація ШОЕ, показника С-реактивного протеїну, білкових фракцій настала у 2 (18,18%) пацієнтів, у 6 (54,6%) випадках намітилася тенденція до нормалізації цих показників і в 3 (27,22%)

Таблиця 6. Динаміка клінічних показників під впливом лікування у хворих на РА (n = 11) і ОА (n = 19)

Показник	Ревматоїдний артрит		Остеоартроз	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Тривалість ранкової скрутості, хв	94,83 ± 9,34	46,12 ± 8,3	—	—
Больовий індекс	26,4 ± 1,3	17,8 ± 1,8	2,3 ± 0,6	0,6 ± 0,4
Запальний індекс	17,5 ± 1,3	10,2 ± 1,6	—	—
Оцінка вираженості болю за 10-сантиметровою візуальною шкалою	8,6 ± 0,2	5,6 ± 0,8	6,4 ± 1,6	2,01 ± 0,03

хворих істотної динаміки не виявлено. Позитивну динаміку вираженості болю за 10-сантиметровою шкалою у групі хворих на ОА спостерігали у 16 (84,21%) хворих — з $6,4 \pm 1,6$ до $2,9 \pm 1,3$. Значення больового індексу зменшилося також у 84,21%. Лабораторні показники в більшості хворих на ОА до лікування були в межах норми та після лікування не зазнали істотних змін.

За період лікування «Рофікою» у групі пацієнтів з РА й ОА достовірної негативної динаміки за рівнем АТ й зменшення гіпотензивного ефекту на тлі антигіпертензивної терапії було не. Зафіксовано підвищення АТ на 10/8 і 12/10 мм рт. ст. у 2 пацієнтів на 6-й день прийому «Рофіки», однак уже через два дні (без зміни терапевтичної тактики) показники АТ повернулися до початкових цифр. Зареєстровано 4 випадки появи больового синдрому у надчеревній ділянці, який було усунено антацидними препаратами та блокаторами H_2 -рецепторів. Це не вимагало відміни препарату або корекції дозового режиму.

Детальний аналіз отриманих результатів дає підстави говорити про достатню ефективність лікування «Рофікою» пацієнтів з РА помірної активності та хворих на ОА. Позитивний ефект зареєстровано у 80% випадків. Отримані результати свідчать не тільки про високу ефективність «Рофіки», а й про відмінну переносність, безпеку цього препарату та відсутність його впливу на гіпотензивний ефект комплексної антигіпертензивної терапії (інгібіторами АПФ, антагоністами кальцію, діуретиками), що дає підстави рекомендувати його для широкого застосування в ревматологічній практиці, зокрема у хворих із супутньою артеріальною гіпертензією.

Однак з огляду на той факт, що тривала терапія інгібіторами ЦОГ-2 (до яких належить «Рофіка»), на жаль, супроводжується ризиком виникнення побічних ефектів, потрібний ретельний моніторинг лікування. Особливо обережним слід бути під час лікування літніх пацієнтів з порушенням функції нирок і печінки, серцево-судинною недостатністю.

III. Дослідження з контролю за безпечністю та клінічною ефективністю препарату «Рофіка» (рофєкоксиб 25,0 мг) «Мікро Лабс Лімітед» (Індія) в клінічному центрі Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

У дослідженні брали участь 45 пацієнтів, які перебували на лікуванні у клініці кафедри нервових хвороб ЛДМУ ім. Данила Галицького та в ревмато-

логічному відділенні 4-ї міської комунальної клінічної лікарні м. Львова.

Кожний пацієнт пройшов клініко-лабораторне обстеження. Всі дані пацієнтів заносили до індивідуальної реєстраційної форми. Показники, які взято за критерії безпеки та ефективності ЛЗ, оцінювали згідно із запропонованою шкалою та були статистично оброблені.

Відбір хворих для дослідження відповідав вимогам ДФЦ МОЗ України при проведенні відкритого, простого, рандомізованого дослідження. Зокрема, в нього було включено 45 пацієнтів із вертебральною патологією та ревматоїдним артритом, госпіталізовані протягом березня 2006 року.

Усім пацієнтам проводили звичайне обстеження з використанням загально-клінічних та лабораторних методів. Спеціально в схему обстеження було включено для медичного контролю симптоми та синдроми, які є типовими (відповідно до інструкції для медичного застосування «Рофіки») для побічних реакцій препарату. Безпечність препарату оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів і об'єктивних даних, отриманих у процесі лікування, в балах відповідно до регламентуючих документів ДФЦ МОЗ України (2001, 2002). Пацієнти, залучені в дослідження, вживали препарат протягом 14 днів.

Враховувано динаміку лабораторних показників, а також частоту виникнення й характер побічних реакцій.

Як видно з табл. 7, ПР препарату були у 3 (6,6%) хворих. Одного (2,2%) пацієнта непокоїв корінце-

Таблиця 7. Побічні реакції на дію препарату «Рофіка»

Побічна реакція	Кількість пацієнтів
Шкірний свербіж	—
Шкірна висипка	—
Набряк нижніх кінцівок	1 (2,2%)
Нудота	1 (2,2%)
Бльовання	—
Печія	—
Корінцевий больовий синдром	1 (2,2%)
Головний біль	—
Запаморочення	—
Кволість, сонливість	—

вий больовий синдром після прийому препарату, 1 (2,2%) — нудота й набряк кінцівок, які не потребували відміни препарату або коригування дози.

Отримані дані свідчать, що препарат «Рофіка» (таблетки по 0,025 г) виробництва «Мікро Лабс Лімітед», (Індія) є безпечним і ефективним. Очікувані побічні реакції не є серйозними. Жоден із пацієнтів з їхньої причини не вибув з дослідження.

IV. Вивчення клінічної ефективності та безпечності «Рофіки» (рофекоксиб) у клінічному центрі Донецького національного медичного університету ім. М. Горького в хворих з остеоартрозом і ревматоїдним артритом та м'якою артеріальною гіпертензією, добре контрольованою гіпотензивними препаратами

У дослідження ввійшли 45 пацієнтів (13 чоловіків і 32 жінки), середній вік яких становив $(48,6 \pm 4,3)$ року (від 32 до 59 років). Серед них — 5 хворих на РА та 40 — на ОА з переважним ураженням колінних суглобів. Діагнози в усіх випадках відповідали критеріям діагностики РА й ОА.

За даними рентгенологічного дослідження зміни в суглобах при РА відповідали 2-й стадії в 4 випадках і 1-й стадії — в 1 хворого. У пацієнтів з ОА переважно рентгенологічні зміни в суглобах відповідали 2-й стадії за класифікацією Kellgren J.H. і Lawtence J.S. Хворі на РА одержували базисну терапію, активність захворювання була мінімальною, що не потребувало призначення глюкокортикоїдів. У всіх хворих була артеріальна гіпертензія м'якого ступеня виразності, добре контрольована антигіпертензивними препаратами. Ступінь серцево-судинного ризику (оцінка за SCORE) у всіх хворих визначався як низький. Клінічний статус пацієнта оцінювали перед початком дослідження, через 2 та 4 тиж від початку прийому «Рофіки». Виразність болю й скутості в суглобах оцінювали з використанням 100-міліметрової візуальної аналогової шкали (ВАШ). Усім хворим визначали лабораторні показники (загальний аналіз крові, ШОЕ, загальний аналіз сечі, функціональні печінкові проби, креатинін крові) на початку дослідження й через 4 тиж лікування «Рофікою». АТ вимірювали офісним методом тричі на добу під час першого візиту (на початку дослідження) та через 2 і 4 тиж.

Усім пацієнтам було призначено препарат «Рофіка» по 25 мг на добу одноразово усередину. Інших НПЗЛЗ або глюкокортикоїдів пацієнти, що увійшли в дослідження, не вживали.

У більшості хворих спостерігалася позитивна динаміка щодо болю й скутості в суглобах. До кінця другого тижня терапії «Рофікою» зменшення на 15 мм і більше скутості й болю в суглобах, що оцінювали за ВАШ, відчули 7 пацієнтів (15,6%), а до кінця четвертого тижня — ще 35 хворих (77,7%), сумарно — 42 пацієнти (93,3%). Істотно не зменшився біль і скутість за ВАШ у 3 пацієнтів (6,7%). Однак випадків дочасного виходу з дослідження у зв'язку з неефективністю «Рофіки» не було.

Зменшення виразності болю й скутості в суглобах за ВАШ у пацієнтів, що відповіли на терапію, становило в середньому $(24,3 \pm 4,7)$ і $(19,2 \pm 3,9)$ мм ($P < 0,05$) відповідно (рис. 1). Досить високу ефективність середніх дозувань (25,0 мг на добу) рофекоксибу відносно болю й скутості при хворобах суглобів, зокрема й ОА й РА, також підтверджують автори інші [1, 9, 10, 13, 16, 18, 29].

За період лікування істотних змін у лабораторних показниках не спостерігалось. Переносність препарату була задовільною — побічних ефектів, що потребувало б зменшення дози й/або відміни «Рофіки», не виявлено. Випадків гострих гемостатичних ускладнень (інфаркту міокарда, інсультів, ГНМК), розвитку симптомів серцевої недостатності не було. Наявні повідомлення також свідчать про цілком задовільну переносність рофекоксибу (у тому числі кардіоваскулярної — у разі дотримання згаданих принципів відбору хворих).

За період дослідження значимого підвищення АТ на тлі прийому «Рофіки» не спостерігалось. Систолічний АТ під час першого візиту становив $(131,8 \pm 5,1)$ мм рт. ст., другого — $(132,4 \pm 3,9)$ мм рт. ст., третього $(133,2 \pm 4,3)$ мм рт. ст., діастолічний АТ — $(74,0 \pm 2,4)$, $(72,7 \pm 3,7)$ та $(70,9 \pm 2,9)$ мм рт. ст. відповідно. Потреби в корекції дози або припинення лікування «Рофікою» у зв'язку з підвищенням АТ, а також у корекції раніше призначеної гіпотензивної терапії за чотиритижневий період спостереження не було.

Таким чином, препарат «Рофіка» в дозі 25,0 мг має високу клінічну ефективність і достатню безпеку в разі використання протягом 4 тиж.

Висновки

Препарат «Рофіка» можна використовувати для зменшення симптоматики болю та скутості в суглобах у пацієнтів з низьким серцево-судинним ризиком у дозі не більше як 25,0 мг на добу й не довше ніж 6 тижнів. У таких хворих за мінімального ступеня активності РА й при ОА препарат достатньо ефективний.

У разі короточасного прийому «Рофіки» 25,0 мг на добу при м'якій артеріальній гіпертензії, добре контрольованій гіпотензивною терапією, тенденції до підвищення АТ не спостерігається.

Тяжких побічних ефектів, що потребувало б скасування або зменшення дози препарату, за період спостереження не виявлено.

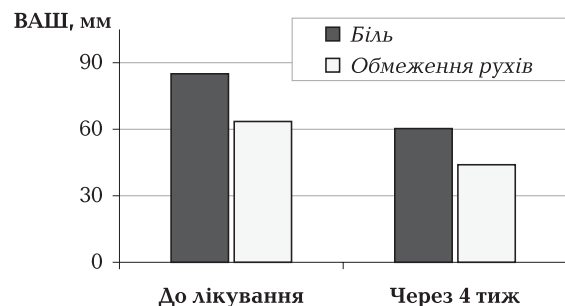


Рис. 1. Динаміка болю і скутості в суглобах за ВАШ

V. Оцінка ефективності та безпечності препарату «Рофіка» (таблетки рофеноксиду 25 мг, «Мікро Лабс Лімітед», Індія) у клінічному центрі Інституту терапії ім. А.Т. Малої АМН України

У дослідженні брали участь 40 пацієнтів. Тривалість лікування хворих становила 14 днів. Пацієнти пройшли клініко-лабораторне обстеження, результати яких було занесено в індивідуальні реєстраційні форми. Показники, визначені як критерії безпеки та ефективності лікарського засобу, оцінювали відповідно до запропонованої шкали й були статистично оброблені.

Відбір пацієнтів відповідав вимогам ДФЦ МОЗ України при проведенні відкритого, простого, рандомізованого дослідження. У нього включено 40 пацієнтів із комбінованою патологією серцево-судинної системи й захворюваннями опорно-рухового апарату, вертеброгенною патологією, ревматоїдним артритом, госпіталізованих із середини березня до середини травня 2006 року.

Усім хворим проводили стандартне обстеження з використанням загально-клінічних і лабораторних методів. Разом з тим для медичного контролю в схему обстеження було включені симптоми й синдроми, типові (згідно з інструкцією щодо медичного застосування «Рофіки», затвердженого МОЗ України) для побічних реакцій препарату. Безпечність препарату оцінювали на підставі суб'єктивних і об'єктивних даних, отриманих у процесі лікування.

Враховували динаміку лабораторних показників, а також частоту виникнення й характер побічних реакцій. Безпечність препарату оцінювали в балах, згідно з регламентуючими документами ДФЦ МОЗ України (2001, 2002).

Як видно з табл. 8, побічні реакції на дію препарату «Рофіка» спостерігалися у 3 (7,5%) хворих, всі вони були очікуваними та несерйозними. Одного (2,5%) хворого (пацієнт Л.В.А., 59 років, чоловік, іст. хвороби № 1423) непокоїв дискомфорт у надчеревній ділянці, що слугувало підставою для додаткового призначення антисекреторного препарату. В 1 (2,5%) випадку (Я.Е.Н., 73 роки, жінка, іст. хвороби № 1264) було запаморочення, що потребувало зниження дози «Рофіки» до 12,5 мг (через літній вік пацієнтки й зниження АТ). В 1 (2,5%) пацієнтки (У.М.С., 58 років, жінка, іст. хвороби № 958) виникла діарея, що стало причиною припинення лікування (на тлі хронічного холециститу, хронічного панкреатиту).

Таким чином, отримані дані свідчать про високу протизапальну ефективність, добру переносність і безпечність препарату «Рофіка» у пацієнтів із комбінованою патологією серцево-судинної системи та захворюваннями опорно-рухового апарату, вертеброгенною патологією, ревматоїдним артритом. Це дає підстави рекомендувати препарат для подальшого медичного застосування у зазначених груп хворих.

Побічні реакції є несерйозними і очікуваними та не потребують відміни препарату у 97,5% пацієнтів.

У пацієнтів літнього віку (60 років і старші) призначати «Рофіку» (таблетки 25,0 мг) потрібно з пересторогою, початкова доза має бути зменшена до 12,5 мг.

VI. Вивчення ефективності та безпечності «Рофіки» в комплексному лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухового апарату у відділенні реконструктивно-відновної хірургії Головного військового клінічного шпиталю Міністерства оборони України (ретроспективне дослідження)

У ретроспективній частині дослідження проаналізовано матеріали 720 історій хвороб та амбулаторні картки хворих, що перебували на лікуванні у відділенні реконструктивно-відновної хірургії Головного військового клінічного шпиталю. Усіх пацієнтів лікували препаратом «Рофіка» з приводу різних захворювань суглобів запального та неzapального генезу, які супроводжувалися больовим синдромом у період з липня 2002 до серпня 2003 року.

«Рофіку» застосовували в комплексному лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухового апарату (деформівний остеоартроз, остеохондроз, плечо-лопатковий періартроз, бурсит) в дозі 0,025 г/добу (рис. 2).

Вік пацієнтів коливався від 16 до 82 років. У осіб похилого і старечого віку була супутня соматична патологія, тож вони мали протипоказання до застосування неселективних НПЗЛЗ. «Рофіку» призначали по 25,0 мг/добу на 14—21-й день. Через 2 міс було запропоновано методику застосування препарату з урахуванням принципу терапевтична/підтримувальна доза. Рекомендовано таку схему: перші три доби — 25,0 мг 2 рази/добу (ранок, вечір), а з четвертої доби — по 25,0 мг 1 раз/добу протягом 14—21 дня.

Таблиця 8. Побічні реакції на дію препарату «Рофіка»

Побічна реакція	Кількість пацієнтів
Діарея	1 (2,5%)
Нудота	—
Печія	—
Блювання	—
Дискомфорт у надчеревній ділянці	1 (2,5%)
Головний біль	—
Запаморочення	1 (2,5%)
Сонливість	—
Ангіоневротичний набряк	—
Шкірний свербіж	—
Шкірна висипка	—
Кропив'янка	—
Набряки нижніх кінцівок	—

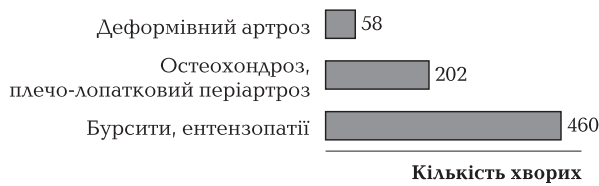


Рис. 2. Розподіл хворих на групи за діагнозом

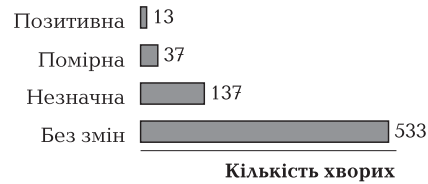


Рис. 3. Ефективність лікування «Рофікою»

Препарат призначали і хворим зі стійким больовим синдромом у разі супутньої патології травного каналу.

Ефективність лікування оцінювали також з урахуванням виразності больового синдрому, скутості рухів, ступеня відновлення (поліпшення) функції кінцівок або хребта. Позитивного ефекту досягнуто в 74% (533 осіб), помірного — у 19% (137 осіб), незначного — у 5,2% (37 осіб), не було у 1,8% (13 осіб) (рис. 3)

Були також окремі системні вияви ускладнень фармакотерапії на тлі прийому «Рофіки»:

- підвищення АТ — у 17 осіб (2,36%);
- головний біль — у 12 (1,66%);
- нудота — у 8 (1,11%);
- діарея — у 2 (0,27%).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що «Рофіка» має достатньо високий анальгетичний та протизапальний ефекти на тлі оптимальної безпечності, що дає підстави застосовувати широко препарат при неревматичних захворюваннях опорно-рухового апарату, зокрема остеоартрози, остеохондрозі, артритих, періоститах, бурситах, травмах. Виявлені побічні реакції були очікуваними й несерйозними та не вимагали відміни препарату або коригування дози.

Висновки

Проведені дослідження свідчать що «Рофіка» є ефективним лікарським засобом у вказаних груп хворих. Зареєстровано такі побічні реакції з боку різних систем та органів.

Тимчасове підвищення АТ спостерігалось у 20 хворих (2,1%) і коригувалося зменшенням дози до 12,5 мг/добу. Лише в 1 випадку (5%) препарат відмінено.

З боку травної системи було 17 випадків ПР (1,84%), які не вимагали відміни препарату або коригування дози, зокрема: нудота — в 9 осіб (47,3%); нетривалий біль або дискомфорт у надчрепній ділянці — у 5 (31,25%); діарея — у 3 (17,6%).

З боку ЦНС ПР спостерігалися у 13 осіб (1,41%), зокрема: скарги на головний біль — у 12 (92,3%); запаморочення — в 1 хворого (7,7%), якому було зменшено дозу до 12,5 мг/добу.

Набряки кінцівок виявлено в одному випадку (0,1%). Корінцевий біль зареєстровано в одного пацієнта (0,1%).

Загалом лише у 2 випадках виникла потреба у відміні препарату (підвищення АТ — 1, запаморочення — 1).

Якщо порівняти кількість випадків ПР з кількістю реалізації препарату (з 2002 до 2006 року), то це співвідношення відповідає вимогам ВООЗ щодо безпеки лікарського засобу і не перевищує його граничних значень.

ВИСНОВКИ

1. Препарат «Рофіка» (рофекоксиб) (виробництва «Мікро Лабс Лімітед», Індія) у хворих із суглобовим синдромом та запаленням опорно-рухового апарату різного генезу з супутньою серцево-судинною патологією та без неї продемонстрував високу ефективність та достатню безпеку у разі застосування в дозі 12,5 та 25,0 мг на добу, а тому може бути рекомендований для подальшого медичного застосування в Україні.

2. Встановлено високий профіль безпеки препарату «Рофіка» в дозі 12,5 та 25,0 мг на добу (без ПР у 97,5% пацієнтів). Виявлені побічні ефекти ПР (2,5%) були несерйозними та очікуваними і не вимагали відміни препарату, лише у 0,47% пацієнтів дозу було скориговано.

3. За клінічними ознаками не виявлено побічної дії препарату «Рофіка» на шлунково-кишковий тракт протягом місячного курсу лікування.

4. Підтверджено високу ефективність і безпеку «Рофіки» у поєднанні з антигіпертензивними засобами (інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, діуретики) — препарат «Рофіка» доцільно включати в комплексну терапію при ураженнях суглобів у хворих з серцево-судинною патологією, зокрема з АГ та з ІХС.

5. У хворих похилого віку із серцево-судинною патологією (в зв'язку з можливістю підвищення АТ), компрометованою функцією печінки та нирок призначення «Рофіки» потребує обережності, початкова доза не повинна перевищувати 12,5 мг на добу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вікторов О.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? // Укр. мед. часопис.— 2003.— № 1.— С. 79—89.

2. Вікторов О.П., Базика О.Е. Вивчення профілю безпеки препарату денекс (рофекоксиб) у хворих з різними клінічними ураженнями суглобів і серцево-судинною патологією // *Новости медицины и фармации.*— 2006.— № 5.— С. 7.

3. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значе-

ние, лечение, профилактика // *Consilium medicum*.— 2001.— Т. 3, № 9.

4. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Грищенко В.Й. Нестероидные противовоспалительные препараты.— К.: Морион, 1999.— 122 с.

5. Зейган З.И. Влияние ингибиторов циклооксигеназы на активность ренина плазмы и почечный синтез простагландинов у больных гипертонической болезнью с сопутствующим остеоартрозом // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*.— К.; Луганськ; Харків, 2002.— Вип. 5.— С. 332—337.

6. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И. Мальцева, К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко.— К.: Морион, 2002.

7. Коваленко В., Іваницька Л., Шуба Н. та ін. Вплив тривалого застосування деяких нестероїдних протизапальних препаратів на розвиток та загострення гастропатій у ревматологічних хворих // *Ліки України*.— 2004.— № 1.— С. 87—88.

8. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство.— К.: Морион, 2003.— 448 с.

9. Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Проценко Г.А. Нестероидные противовоспалительные препараты: роль и место в современной ревматологической практике на основе данных доказательной медицины // *Укр. ревматол. журн.*— 2006.— № 1.— С. 17—28.

10. Коваленко В.Н., Шолохова Л.Б. Эффективность селективных ингибиторов ЦОГ-2 в лечении больных с остеоартрозом // *Укр. ревматол. журн.*— 2000.— № 1 (1).— С. 37—40.

11. Мамчур В.И. и др. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВЛС // *Вест. фармакол. и фармац.*— 2005.— № 4.— С. 3—18.

12. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні.— К., 1999.

13. Мороз Г.З. Эффективное и безопасное использование нестероидных протизапальних препаратів у практиці сімейного лікаря // *Сімейна медицина*.— 2004.— № 2.— С. 88—92.

14. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы // *Рус. мед. журн.*— 2002.— Т. 10, № 4.

15. Насонова В.А. Гастропатии, связанные с приемом нестероидных протизапальних препаратів // *Рос. журн. гастроэнтерол. и гепатол.*— 1994.— Т. 3, № 1.— С. 7—10.

16. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програм лікування ревматичних хвороб / За ред. М.В. Коваленка, Н.М. Шуби.— К., 2004.— 156 с.

17. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практических врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Е.А. Насонова.— М.: Литтерра, 2003.— 507 с.

18. Свінцицький А.С., Хомченкова Н.І., Таран А.І., Пузанова О.Г. Гастродуоденальні ускладнення фармакотерапії нестероїдними протизапальними препаратами як актуальна проблема медицини // *Сучасна гастроентерол.*— № 1 (3).— 2001.— С. 22—28.

19. Чичасова Н.В. Основные вопросы применения нестероидных противовоспалительных препаратов, волнующие практических врачей // *Рус. мед. журн.*— 2006.— Т.14, № 2.— С. 81—86.

20. Яременко О.Б. Кардиоваскулярная безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов // *Therapia*.— 2006.— № 2.— С. 30—37.

21. Abramson S.B. Inflammation in osteoarthritis // *J. Rheumatol.*— 2004.— Vol. 31.— P. 70—76.

22. Altman J.H. et al. American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis // *Arthritis Rheumatol.*— 1996.— Vol. 29.— P. 1039—1049.

23. Bannwarth E.G. et al. Selective prescribing of COX-2 inhibitors: results of a French survey on rofecoxib prescriptions // *Ann. Rheumatol. Dis.*— 2003.— 62 (1).

24. Bolten W.W. Problem of the atherothrombotic potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Ann. Rheumatol. Dis.*— 2006.— Vol. 65.— P. 7—13.

25. Bombardier C., Laine L., Reisin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 2000.— Vol. 343.— P.1520—1528.

26. Cannon G.W. Two-year efficacy of rofecoxib and diclofenac in treatment of knee and hip osteoarthritis // *Ann. Rheumatol. Dis.*— 2003.— 62 (1).

27. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guideline on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. Heart J.*— 2003.— Vol. 24.— P. 1601—1610.

28. Derici U. et al. Effects of low dose rofecoxib on blood pressure of patients with well-controlled hypertension // *Ann. Rheumatol. Dis.*— 2003.— 62 (1).

29. Epstein M., Safar M. Induction cardiovascular and renal effects of COX-2-specific inhibitors: emerging pathophysiological perspectives // *J. Hypertens.*— 2002.— Vol. 20.— P. 1—2.

30. Jenkins JX., Seligrnan P.J. Memorandum: Analysis and recommendations for agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. US FDA. April 6, 2005 [Internet. Accessed April 28,2005] Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/NSAIDdecisionMemo.pdf>

31. Pitt B., Pepine c., Willerson J.T. Cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular events // *Circulation*.— 2002.— Vol. 106.— P. 167—169.

32. Ray W.A., Stain C.V., Daugherty J.R. et al. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease // *Lancet*.— 2002.— Vol. 360.— P. 1071—1073.

РОФЕКОКСИБ: ПРОДОЛЖАЕМ КОНТРОЛЬ ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ПРИ МЕДИЦИНСКОМ ПРИМЕНЕНИИ

О.П. Викторов, Г.В. Дзяк, О.Е. Базика, Е.Р. Пиняжко, О.И. Дядык, Ю.С. Рудык, С.А. Цывина

Согласно решению научно-экспертного совета ГФЦ Украины, изучен профиль безопасности препарата «Рофика» (таблетки рофеноксифа по 25,0 мг, производства «Микро Лабс Лимитед», Индия) в шести ведущих клинических центрах Украины. Были привлечены 920 больных с воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата и болевым синдромом в сочетании с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (ИБС, ГБ I-II ст.). Подтверждена эффективность и безопасность при медицинском применении «Рофики» с учетом рекомендаций рабочей группы Ассоциации ревматологов Украины.

Количество ожидаемых случаев, зарегистрированных побочных реакций составило по системным поражениям 5,9%, что потребовало отмены препарата или коррекции дозового режима. В одном случае (1,78%) (в случае повышения системного АД — в среднем на 12,8% от исходного уровня) на основании изменений, которые внесены в инструкцию по медицинскому применению, доза уменьшалась до 12,5 мг/сут. Поэтому у пациентов, которые относятся к группе из-за риска сердечно-сосудистых расстройств, можно достигнуть уменьшения степени риска побочных реакций путем снижения суточной дозы «Рофики» до 12,5 мг. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности системного противовоспалительного действия «Рофики» у больных с разными клиническими формами поражений суставов и сердечно-сосудистой патологией, а соотношение количества случаев побочных реакций к объему продаж препарата подтверждает достаточный уровень безопасности препарата, который позволяет рекомендовать его для дальнейшего медицинского применения.

ROFECOXIB: THE ONGOING SAFETY CONTROL OF THERAPEUTIC USE

O.P. Viktorov, G.V. Dzyak, O.E. Bazyka, O.R. Pinyazhko, O.I. Dyadyk, Yu.S. Rudyk, S.A. Tsyvina

According to the decision of the Scientific and Expert Board of the State Pharmaceutical Center of Ukraine the study has been held for the safety of medicinal product rofecoxib — Rofica (0,025 g tablets of rofecoxib, manufacturer Micro Labs Limited, India) in six leading clinical centers of Ukraine. The study included 920 patients with inflammatory diseases of the musculoskeletal system and painful syndrome in combination with accompanying cardiovascular pathology (ischemic heart disease, I-II stage essential hypertension). The efficiency and safety have been confirmed at Rofica medical application in view of recommendations of the working group of Association of Rheumatologists of Ukraine. The quantity of the registered cases of expected side effects of systemic injuries was 5.9% that resulted in the drug discontinuation or correction of the dosage mode. In one case (or 1.78%; in case of the increase of systemic arterial pressure — on the average on 12.8% from baseline), the dose was decreased up to 12.5 mg daily on the basis of the changes introduced in the instruction on medical application. Therefore in patients of the group of cardiovascular disorders risk, the reduction of the side effects degree risk could be gained by lowering of Rofica daily dose up to 12.5 mg. The obtained data give the evidence of the high efficiency of the systemic anti-inflammatory action of Rofica in patients with different clinical forms of joint diseases and cardiovascular pathology, and the side effects incidence / sales volume ratio of the drug confirms the sufficient level of preparation safety, and this allows recommending it for the further medical application.