Г.О. Проценко
О.В. Кашуба

ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ

Ключові слова: *остеоартроз, ревматоїдний артрит, нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак, німесулід, побічна реакція, системний прояв, статистична достовірність.*

ПОРІВНЯЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ, СПРИЧИНЕНИХ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ДИКЛОФЕНАКОМ ТА НІМЕСУЛІДОМ — ПРОБЛЕМА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ В РЕВМАТОЛОГІЇ

Резюме. *Мета роботи — аналіз інформації вітчизняних даних щодо побічних реакцій (ПР), спричинених нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) диклофенаком та німесулідом.*
Предмет дослідження — карти-повідомлення про ПР, спричинені диклофенаком та німесулідом у 1996–2010 рр., надіслані лікарями України.
Методи: статистичний, системного підходу, семантичний.
Аналізували 798 випадків ПР при медичному застосуванні диклофенаку і 316 випадків ПР — німесуліду у хворих на остеоартроз та ревматоїдний артрит.
Аналіз даних про ПР, спричинені диклофенаком та німесулідом, свідчить про високий рівень виникнення алергічних реакцій при медичному застосуванні цих препаратів в Україні. Клінічні особливості спричинених диклофенаком та німесулідом ПР і статистично достовірні відмінності між цими препаратами свідчать про необхідність моніторингу медичного застосування диклофенаку та німесуліду.

ВСТУП

На сьогодні вже не викликає сумніву теза про те, що такі представники нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), як неселективний інгібітор циклооксигенази диклофенак та селективний інгібітор циклооксигенази-2 німесулід часто застосовують в ревматологічній практиці при запаленні та больовому синдромі (Зупанець І.А. та співавт., 2002; Коваленко В.Н. и соавт., 2002).

Згідно з результатами здійснення фармаконагляду в Україні протягом 1996–2010 рр. у базі даних про побічні реакції (ПР) при медичному застосуванні лікарських засобів Державного підприємства «Державний експертний центр» Міністерства охорони здоров'я України (ДП «ДЕЦ» МОЗ України) диклофенак, німесулід, ібупрофен та кеторолак — ті НПЗП, які найчастіше викликають зміни з боку шкіри (Матвєєва О.В. та співавт., 2011). Зауважимо, що до 2007 р. такий НПЗП, як німесулід, мав досить широке коло показань до його медичного застосування: поруч з артритом, спондилоартритом, позасуглобовими проявами ревматичних хвороб, болем та запальними процесами (травма, дисменорея та ін.) включали гарячку різного генезу (в тому числі при інфекційно-запальних процесах) без вікових обмежень (Вікторов О.П. та співавт., 2008). Згодом МОЗ України були ухвалені регуляторні рішення, що сформулювали протипоказання до його медичного застосування, а саме — вік до 12 років та клінічні прояви, не пов'язані з больовим синдромом і дисменореєю (Вікторов О.П. та співавт., 2008).

У багатьох публікаціях зазначено випадки ПР, викликаних терапією із застосуванням диклофенаку і німесуліду, проте у них відсутні як глибинний аналіз відповідної фармакоепідеміологічної ситуації в Україні, так і спроба дослідити проблему безпечної та раціональної фармакотерапії шляхом об'єктивного визначення профілю безпеки зазначених НПЗП в умовах вітчизняної системи охорони здоров'я (Свинцицкий А.С., Пузанова О.Г., 2002; Коваленко В.Н. и соавт., 2006). Відсутні дані детального статистичного аналізу виявлених в Україні випадків ПР, спричинених диклофенаком та німесулідом, оскільки статистичне дослідження з порівняльною оцінкою достовірності відмінностей між цими НПЗП за кількісним розподілом ПР та їх особливостей ніколи не проводилося. Тому поставленою метою роботи є аналіз випадків ПР, спричинених медичним застосуванням в Україні НПЗП — диклофенаком та німесулідом — із проведенням порівняльного статистичного дослідження. Здійснення зазначеної мети дасть змогу об'єктивно оцінити як особливості проявів ПР, спричинених цими НПЗП, так і статистичну достовірність між кількісними показниками різновидів цих особливостей. Цей підхід дозволить зробити ще один важливий крок в удосконаленні вітчизня-

ної бази даних про безпеку й аспекти ризику медичного застосування диклофенаку та німесуліду та можливого пошуку ефективних шляхів до успішного вирішення згаданої проблеми.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене неінтервенційне дослідження є суцільним. Об'єктом дослідження, яке з 2003 р. проводиться відділом некоронарогенних захворювань серця та клінічної ревматології, відділом клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики Національного наукового центру (ННЦ) «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України спільно з Управлінням післяреєстраційного нагляду ДП «ДЕЦ» МОЗ України, стали 798 випадків ПР при медичному застосуванні у пацієнтів із ревматичними захворюваннями диклофенаку та 316 випадків — німесуліду, інформацію про які отримано з різних лікувально-профілактичних закладів України за допомогою методу спонтанних повідомлень протягом 1996–2010 рр. Проаналізовані дані є вибіркою з генеральної сукупності усіх ПР, що виникали при застосуванні відповідного лікарського засобу. Таким чином, можна вважати, що проаналізовані дані дозволяють оцінити як певні тенденції, так і статистичні показники, які характеризують ПР, що виникають при застосуванні, у цьому випадку, диклофенаку і німесуліду.

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали з використанням методів описової статистики (для категоріальних змінних — кількість, частка у %; для кількісних даних — n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум та максимум), інтервального оцінювання (побудова довірчих інтервалів (ДІ)) порівняння даних за критерієм χ^2 Пірсона та точним критерієм Фішера (Бабич П.Н. и соавт., 2004; Чубенко А.В. и соавт., 2004). У разі виконання двох групових порівнянь (група ПР при медичному застосуванні німесуліду та група ПР — диклофенаку) було застосовано критерій Стьюдента для незалежних вибірок (якщо дані були розподілені нормально) та непараметричний критерій Манна — Уїтні (у разі, якщо розподіл даних не узгоджувався з нормальним) (Чубенко А.В. и соавт., 2003; Бабич П.Н. та співавт., 2004; 2005).

Для аналізу динаміки спонтанних повідомлень про ПР використано методи аналізу часових рядів та регресійного аналізу з використанням поліноміальної моделі для побудови тренду (Лапач С.Н. и соавт., 2002*а; б*).

Застосовано методи інтервального оцінювання для оцінки 95% ДІ для часток, які розраховувалися за формулою Вілкоксона (Чубенко А.В. и соавт., 2003).

Перевірку нормальності розподілу даних здійснювали за допомогою критерію Шапіро — Уілка при рівні значущості 0,01 (Лапач С.Н. и соавт., 2002*а*).

При застосуванні усіх статистичних методів, окрім критерію Шапіро — Уїлка, за рівень значущості було взято 0,05 (Лапач С.Н. и соавт., 2002*б*).

Для розрахунків використовували програми MS Excel та SPSS 13.0 (Лапач С.Н. и соавт., 2002*а*).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами проведено аналіз та порівняльну оцінку випадків ПР, спричинених диклофенаком та німесулідом, за такими ознаками: діагностичні показання до призначення цих препаратів пацієнтам, наявність системних проявів ревматичних хвороб, обтяжений алергологічний анамнез, стать пацієнтів із ПР.

Протягом 1996–2010 рр. при медичному застосуванні диклофенаку і німесуліду виявлено 798 випадків ПР, пов'язаних із застосуванням диклофенаку і 316 випадків ПР, пов'язаних із застосуванням німесуліду. Зазначені випадки ПР мали місце у пацієнтів, яким ці НПЗП призначали як анальгетики при больовому синдромі ревматичних захворювань. У табл. 1 наведено розподіл спонтанних повідомлень про ПР за діагностичними показаннями до медичного застосування диклофенаку, у табл. 2 — німесуліду. Частка хворих на остеоартроз (ОА) з ПР, спричинених диклофенаком, значним чином домінує над часткою хворих на ревматоїдний артрит (РА) серед зареєстрованих випадків ПР (див. табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл спонтанних повідомлень про ПР за діагностичними показаннями до медичного застосуванні диклофенаку з 95% ДІ

Діагноз як показання до призначення препарату	Частка, % (n=798)	Межа 95% ДІ	
		нижня	верхня
РА	16,80	14,71	19,13
ОА	83,20	80,87	85,29
Усього	**100**	–	–

Розглядаючи дані (див. табл. 2), спостерігаємо ситуацію, як і при застосуванні німесуліду (див. табл. 1), а саме — майже таке ж співвідношення між часткою пацієнтів з ОА та РА. Відповідно, розподіл випадків ПР при медичному застосуванні німесуліду та диклофенаку за діагностичними показаннями до їх призначення пацієнтам ревматологічного профілю проілюстровано за допомогою порівняльної структурної діаграми (рис. 1).

Таблиця 2

Розподіл спонтанних повідомлень про ПР за діагностичними показаннями до медичного застосування німесуліду з 95% ДІ

Діагноз на момент призначення препарату	Частка, % (n=316)	Межа 95% ДІ	
		нижня	верхня
РА	16,14	12,92	19,99
ОА	83,86	80,01	87,08
Усього	**100**	–	–

Дані (див. рис. 1) свідчать про майже однакову частку пацієнтів з ОА та РА серед усіх випадків несприятливого впливу диклофенаку та німесуліду.

Достовірність відмінностей між частками пацієнтів з ОА та РА, в яких виявлені ПР при застосуванні препаратів, що аналізуються, перевірено за допомогою критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йєтса (табл. 3).

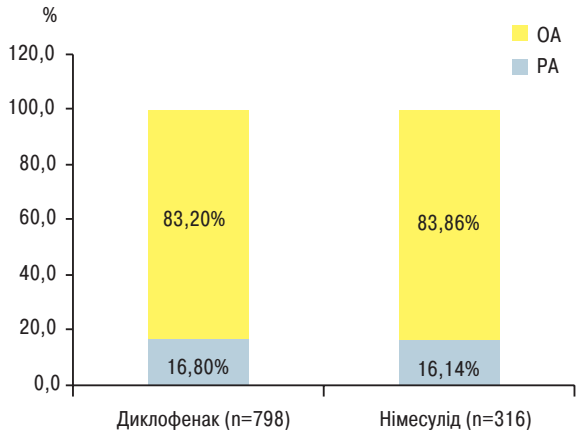

Рис. 1. Розподіл ПР, виявлених при застосуванні диклофенаку (n=798) та німесуліду (n=316) за діагностичними показаннями у пацієнтів ревматологічного профілю

Таблиця 3

Результати перевірки відмінностей часток ОА і РА для ПР, виявлених при застосуванні препаратів, що аналізуються, виконаної за допомогою критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йетса

Статистичний показник	Значення
Розраховане значення критерію χ^2	0,053
Число ступенів свободи	1
Заданий рівень значущості (α)	0,05
Критичне значення критерію χ^2	3,84
Досягнутий рівень значущості (p)	0,818

Як свідчать вищенаведені дані (див. табл. 1 і 2, рис. 1), частка ОА, виявлених при застосуванні диклофенаку протягом 1996–2010 рр., становила 83,2% (95% ДІ 80,87–85,29). Що стосується частки ОА, виявлених при застосуванні німесуліду протягом 1996–2010 рр., то вона становила 83,86% (95% ДІ 80,01–87,08). Таким чином, на підставі наведених результатів статистичного аналізу можна констатувати, що частки ОА і РА, виявлені за допомогою методу спонтанних повідомлень про ПР в результаті застосування диклофенаку та німесуліду, статистично достовірно не відрізняються (p=0,818).

Відповідно до вищевикладеного результати дослідження показують, що в усіх випадках ПР, спричинені диклофенаком та німесулідом, мали місце у пацієнтів з ОА та РА. Той факт, що частка хворих на ОА з ПР при медичному застосуванні як диклофенаку, так і німесуліду є домінуючою, свідчить на користь припущення того, що диклофенак та німесулід застосовуються у більшості випадків саме при ОА.

Наступним етапом нашого дослідження був аналіз системних проявів ПР при медичному застосуванні диклофенаку та німесуліду. Результати аналізу системних проявів ПР при медичному застосуванні диклофенаку наведено у табл. 4 та на рис. 2, а — німесуліду у табл. 5 та на рис. 3.

Серед ПР при медичному застосуванні диклофенаку (n=798) значне місце посідали різноманітні прояви алергічних реакцій (див. табл. 4), розподілені на кілька груп: загальні алергічні реакції відзначали у 16,94%, зміни з боку шкіри та похідних — у 27,05% випадках, реакція в місці введення — у 2,55%, анафілактичний шок — у 1,91%, нафілактична реакція — в 1,18%, набряк Квінке — у 2,82%,

Таблиця 4

Кількісний розподіл системних проявів ПР при медичному застосуванні диклофенаку (n=798)

Системний прояв ПР	Частка, %	Межа 95% ДІ	
		нижня	верхня
Загальні алергічні реакції	16,94	14,88	19,32
Анафілактична реакція	1,18	0,70	2,02
Анафілактичний шок	1,91	1,26	2,91
Ангіоневротичний набряк	0,64	0,31	1,31
Реакція в місці введення	2,55	1,77	3,67
Зміни з боку шкіри та її похідних	27,05	24,57	29,83
Набряк Квінке	2,82	2,00	3,99
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	0,09	0,02	0,52
Інші порушення	0,55	0,25	1,19
Порушення з боку сечовидільної системи	0,55	0,25	1,19
Порушення з боку центральної та периферичної нервової системи	2,55	1,77	3,67
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	37,80	35,07	40,81
Серцево-судинні розлади, загальні	2,73	1,93	3,88
Синдром Лайєлла	0,46	0,20	1,06
Відсутність ефекту	0,09	0,02	0,52
Гематологічні ураження	0,09	0,02	0,52
Зміни з боку тромбоцитів і системи згортання крові	0,09	0,02	0,52
Гарячка, гіпертермічний синдром	0,09	0,02	0,52
Порушення електролітного балансу	0,09	0,02	0,52
Порушення зору	0,09	0,02	0,52
Порушення імунної системи	0,18	0,05	0,66
Порушення з боку органів дихання	1,18	0,70	2,02
Порушення ритму серця	0,09	0,02	0,52
Судинні (екстракардіальні) порушення	0,18	0,05	0,66

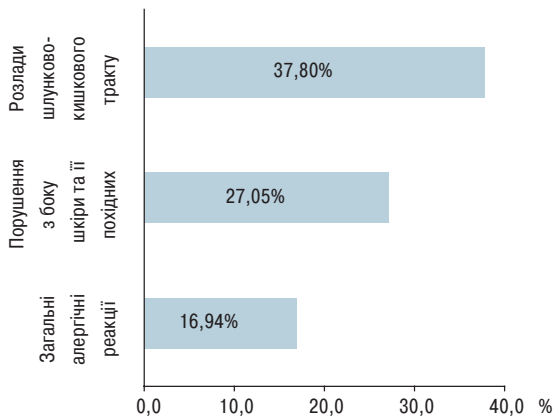

Рис. 2. Кількісний розподіл випадків ПР, виявлених при застосуванні диклофенаку, за системними проявами* (n=798)

*Найбільша кількість випадків з відповідними клінічними проявами ПР при медичному застосуванні диклофенаку

ангіоневротичний набряк — у 0,64%, синдром Лайєла — у 0,46%, порушення з боку органів дихання — в 1,18%. Значною мірою за кількістю клінічним проявам алергічних реакцій, спричинених диклофенаком, поступаються розлади шлунково-кишкового тракту, що мали місце у 37,80% випадках. Найбільшу увагу, що й у подальшому стало об'єктом окремого аналізу в рамках цього дослідження, привернув сам факт кількісного домінування окремих груп алергічних реакцій, спричинених диклофенаком,

Таблиця 5

Кількісний розподіл системних проявів ПР при медичному застосуванні німесуліду (n=316)

Системний прояв ПР	Частка, %	Межа 95% ДІ	
		нижня	верхня
Загальні алергічні реакції	13,70	10,75	17,38
Анафілактична реакція	0,48	0,13	1,74
Анафілактичний шок	0,48	0,13	1,74
Ангіоневротичний набряк	0,48	0,13	1,74
Місцева реакція	0,48	0,13	1,74
Зміни шкіри та її придатків	45,43	40,81	50,35
Набряк Квінке	2,40	1,31	4,38
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	0,24	0,04	1,35
Порушення організму в цілому (загальні порушення)	0,96	0,38	2,45
Порушення сечовидільної системи	0,48	0,13	1,74
Порушення з боку центральної та периферичної нервової системи	3,85	2,39	6,17
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	27,40	23,40	31,96
Серцево-судинні розлади (загальні)	2,40	1,31	4,38
Синдром Лайєлла	0,48	0,13	1,74
Психічні розлади	0,24	0,04	1,35
Синдром Стівенса – Джонсона	0,48	0,13	1,74

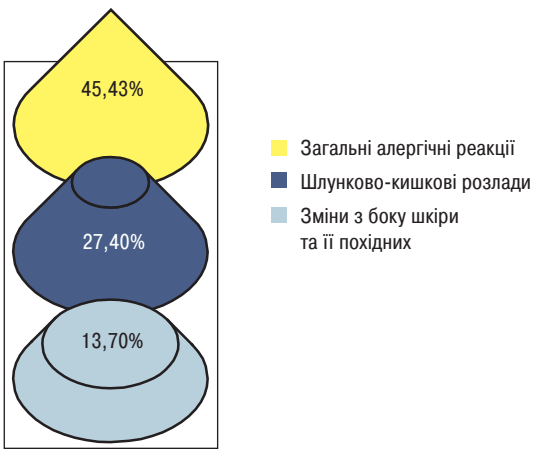

Рис. 3. Кількісний розподіл випадків ПР, виявлених при застосуванні німесуліду, за системними проявами* (n=316).

*Найбільша кількість випадків із відповідними клінічними проявами ПР при медичному застосуванні німесуліду

таких як зміни з боку шкіри та її придатків, що посідають 1-ше місце серед алергічних реакцій. Як зазначено вище, наведені прояви ПР відзначалися у 27,05% усіх випадків ПР при медичному застосуванні диклофенаку (n=798). Також об'єктом окремого розгляду стала така група спричинених диклофенаком алергічних реакцій, як загальні алергічні реакції, що займають серед усіх груп алергічних реакцій 2-гу позицію — мали місце згідно з викладеними вище даними в 16,94% випадків (n=798). Разом із вищенаведеними групами спричинених диклофенаком алергічних реакцій об'єктом окремого статистичного дослідження стали порушення з боку шлунково-кишкового тракту, виявлені у 37,80% випадків (n=798) (див. рис. 2).

Таким чином, на рис. 2 показані лише ті групи спричинених диклофенаком клінічних проявів ПР, що за кількісною ознакою становлять переконливу статистичну значущість з позицій доказової медицини і цілком можуть бути об'єктом порівняння із ситуацією щодо кількісного розподілу системних проявів ПР та їх окремих груп при медичному застосуванні німесуліду, про що мова йтиме нижче.

Аналізуючи дані, наведені в табл. 5, констатуємо сам факт того, що серед системних проявів ПР, спричинених німесулідом, за кількістю помітно домінують різні групи алергічних реакцій, виявлені у 66,33% випадків (n=316). Останнім досить різко поступаються порушення шлунково-кишкового тракту, зареєстровані у 27,40% (n=316). Як і в ситуації з диклофенаком, при вивченні статистичної картини співвідношення різних груп спричинених німесулідом алергічних реакцій об'єктом окремого дослідження стали такі групи цих проявів ПР, як загальні алергічні реакції та зміни з боку шкіри і похідних. Загалом статистичну важливість становлять такі клінічні прояви ПР при медичному застосуванні німесуліду, як загальні алергічні, шлунково-кишкові розлади, зміни з боку шкіри та похідних (див. рис. 3). Серед спричинених німесулідом клінічних проявів ПР, що кількісно становлять статистичну значущість, 45,43% — загальні алергічні реакції, 27,40% — шлунково-кишкові розлади і 13,70% — зміни з боку шкіри та похідних.

Як і очікувалося, ПР, пов'язані із застосуванням диклофенаку та німесуліду, мають статистичні відмінності за системними проявами ПР. Так, деякі системні прояви є відсутніми при медичному застосуванні одного препарату і наявні при медичному застосуванні іншого. Результати порівняльного аналізу щодо ураження різних систем організму цими препаратами наведено у табл. 6. Порівняння виконано за допомогою критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йєтса або точного критерію Фішера залежно від виконання передумов аналізу.

Результати порівняльного аналізу кількісного розподілу системних проявів ПР при медичному застосуванні диклофенаку та німесуліду (див. табл. 6) можна оцінити як такі, що становлять і не становлять статистичного значення залежно від кількості належних до певних груп ускладнень клінічних проявів ПР, спричинених зазначеними НПЗП. До відмінностей у кількості спричинених диклофенаком та німесулідом системних проявів ПР, що не становлять статистичної важливості, належать такі ознаки:

а) наявні при медичному застосуванні диклофенаку такі прояви: відсутність терапевтичного ефекту, а також ПР, розподілені на дві групи — гематологічні ураження та зміни тромбоцитів і системи згортання крові як прояви ПР з боку системи крові, гарячка та гіпертермічний синдром, порушення електролітного балансу, зорові порушення, порушення з боку імунної системи, дихальні розлади, порушення серцевого ритму та судинні екстракардіальні порушення — відсутні при медичному застосуванні німесуліду;

б) відсутні при медичному застосуванні диклофенаку такі прояви ПР, як психічні розлади та синдром Стівенса — Джонсона — наявні при застосуванні німесуліду.

Таблиця 6

Результати порівняльного аналізу кількісного розподілу системних проявів ПР при медичному застосуванні диклофенаку та німесуліду

Системний прояв ПР	Диклофенак, %	Німесулід, %	p
Загальні алергічні реакції	16,94	13,70	0,146
Анафілактична реакція	1,18	0,48	0,346
Анафілактичний шок	1,91	0,48	0,072
Ангіоневротичний набряк	0,64	0,48	0,984
Реакція в місці введення	2,55	0,48	0,018*
Зміни шкіри та її похідних	27,05	45,43	0,000*
Набряк Квінке	2,82	2,40	0,786
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	0,09	0,24	0,937
Порушення організму в цілому (загальні порушення)	0,55	0,96	0,593
Порушення сечовидільної системи	0,55	0,48	0,811
Порушення з боку центральної та периферичної нервової системи	2,55	3,85	0,242
Порушення шлунково-кишкового тракту	37,80	27,40	0,000*
Серцево-судинні розлади (загальні)	2,73	2,40	0,860
Синдром Лайєлла	0,46	0,48	0,719
Відсутність ефекту	0,09	0	1,000
Гематологічні ураження	0,09	0	1,000
Зміни тромбоцитів і системи згортання крові	0,09	0	1,000
Гарячка, гіпертермічний синдром	0,09	0	1,000
Порушення електролітного балансу	0,09	0	1,000
Порушення зору	0,09	0	1,000
Порушення імунної системи	0,18	0	1,000
Порушення з боку органів дихання	1,18	0	0,055
Порушення ритму серця	0,09	0	1,000
Психічні розлади	0	0,24	1,000
Синдром Стівенса – Джонсона	0	0,48	1,000
Судинні (екстракардіальні) порушення	0,18	0	1,000

Крім таких незначних відмінностей між диклофенаком та німесулідом, про які йшлося вище, спостерігаються і спільні клінічні ознаки спричинених цими НПЗП системних розладів, але гідними статистичного порівняння залишаються лише ті прояви ПР, що стануть об'єктом обговорення нижче.

Як вже зазначалося, відповідно до вищенаведених даних, основними системними проявами, зареєстрованими при виникненні ПР, пов'язаними із застосуваннями диклофенаку, були:

- розлади з боку шлунково-кишкового тракту (37,8%; 95% ДІ 35,07–40,81);
- зміни з боку шкіри та її похідних (27,05%; 95% ДІ 24,57–29,83);
- загальні алергічні реакції (16,94%; 95% ДІ 14,88–19,32).

Основними системними проявами, як викладено вище, зареєстрованими при виникненні ПР, пов'язаними із застосуваннями німесуліду, були:

- зміни з боку шкіри та її похідних (45,43%; 95% ДІ 40,81–50,35);
- розлади з боку шлунково-кишкового тракту (27,4%; 95% ДІ 23,4–31,96);
- загальні алергічні реакції (13,7%; 95% ДІ 10,75–17,38).

У результаті порівняльного статистичного аналізу (див. табл. 6) виявлено статистично достовірні відмінності між диклофенаком та німесулідом за такими системними проявами ПР:

- зміни в місці введення (p=0,018);
- зміни шкіри та її похідних (p<0,001);
- розлади шлунково-кишкового тракту (p<0,001).

За всіма іншими системними проявами, як вже зазначалося вище, відмінності між диклофенаком та німесулідом є статистично недостовірними.

Як свідчать результати аналізу, кількісний розподіл системних проявів ПР, спричинених диклофенаком та німесулідом, має певні відмінності між цими лікарськими засобами. Згідно з вищенаведеними даними, серед спричинених диклофенаком системних проявів ПР на 1-й позиції знаходяться розлади травлення, на 2-й — шкірні прояви, на 3-й — загальні алергічні реакції. Незважаючи на те що це далеко не єдині системні прояви ПР при медичному застосуванні диклофенаку, саме ці три групи ускладнень заслуговують особливої уваги перш за все хоча б саме тому, що разом їх частка становить 81,79% усіх спричинених цими лікарськими засобами порушень. Що стосується німесуліду, то спричинені ним системні ускладнення за кількістю розподіляються так: на 1-му місці — шкірні порушення, на 2-му — травні розлади, на 3-му — загальні алергічні реакції. Разом частка зазначених проявів ПР серед усіх спричинених німесулідом ускладнень становить 86,53%. Статистично достовірні відмінності між диклофенаком та німесулідом за такими системними ураженнями, як прояви алергічних реакцій (зміни з боку шкіри та похідних, реакції в місці введення препарату), травні розлади, можуть свідчити про ряд відмінних особливостей механізму розвитку алергічних та шлунково-кишкових проявів ПР. Остання теза потребує більш детального і поглибленого вивчення.

Отже, як свідчать вищевикладені результати дослідження, серед клінічних проявів ПР, спричинених як диклофенаком, так і німесулідом значною мірою кількісно переважали різні прояви саме алергічних реакцій. Тому наступним етапом дослідження стало вивчення задокументованих даних про наявність чи відсутність в анамнезі у пацієнтів, в яких виявляли ПР, спричинені диклофенаком та німесулідом, вищезазначених порушень.

Результати аналізу кількості випадків ПР, що були виявлені й про які повідомлено при застосуванні диклофенаку, залежно від алергологічного анамнезу, наведено у табл. 7, а — німесуліду в табл. 8.

Таблиця 7

Розподіл випадків ПР, виявлених при застосуванні диклофенаку, залежно від алергологічного анамнезу (n=798)

Алергологічний анамнез	Частка, %	Межа 95% ДІ	
		нижня	верхня
Не обтяжений	91,61	89,82	93,11
Обтяжений	8,39	6,89	10,18
Усього	**100**	–	–

За наведеними даними (див. табл. 7), в 91,61% випадків ПР, спричинених диклофенаком, у пацієнтів не виявлено в анамнезі будь-яких різнови-

дів алергічних реакцій, у тому числі й тих, що розвивалися після введення диклофенаку. Об'єктивну причину відсутності відомостей про алергічні реакції слід шукати в результатах проведеного моніторингу медичного застосування цього НПЗП, але це вже перспектива майбутнього. Головними питаннями, що виникають при аналізі вищенаведених даних, є такі: чи приймав пацієнт диклофенак раніше, чи уважно лікарем зібрано як алергологічний анамнез, так і анамнез життя і хвороби пацієнта. Зазвичай реальна причина наявності таких мізерних даних про алергічні реакції в анамнезі може полягати не лише в імовірних лікарських помилках, але й у неспроможності самих пацієнтів пригадати важливі факти виникнення різних проявів як алергічних реакцій, так інших системних порушень, пов'язаних чи не пов'язаних із застосуванням лікарських засобів.

Таблиця 8

Розподіл випадків ПР, виявлених при застосуванні німесуліду, залежно від алергологічного анамнезу (n=316)

Алергологічний анамнез	Частка, %	Межа 95% ДІ	
		нижня	верхня
Не обтяжений	87,74	84,24	90,55
Обтяжений	12,26	9,45	15,76
Усього	**100**	–	–

Встановлено (див. табл. 8), що у 87,74% випадків ПР, спричинених німесулідом, у пацієнтів не виявлено в анамнезі алергічних реакцій. Як і у випадках медичного застосування диклофенаку реальну причину такої ситуації можна встановити в результаті проведення моніторингу медичного застосування німесуліду.

Графічно розподіл повідомлень про ПР залежно від алергологічного анамнезу наведено на рис. 4.

Достовірність відмінностей за алергологічним анамнезом для пацієнтів, в яких виявлено ПР при застосуванні диклофенаку та німесуліду, перевірено за допомогою критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йєтса (табл. 9).

Таблиця 9

Результати перевірки відмінностей між диклофенаком та німесулідом за алергологічним анамнезом

Статистичний показник	Значення
Розраховане значення критерію χ^2	4,844
Число ступенів свободи	1
Заданий рівень значущості (α)	0,05
Критичне значення критерію χ^2	3,84
Досягнутий рівень значущості (p)	0,0277

Таким чином, серед пацієнтів, в яких виявлено ПР, пов'язані із застосуванням диклофенку, частка з обтяженим алергологічним анамнезом становила 8,39% (95% ДІ 6,89–10,18). Серед пацієнтів, в яких виявлено ПР, пов'язані із застосуванням німесуліду, частка з обтяженим алергологічним анамнезом становила 12,26% (95% ДІ 9,45–15,76). Частка пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом, в яких виявлено ПР при застосуванні німесуліду, є достовірно більшою (p=0,0277) ніж у тих, в яких виявлено ПР при застосуванні диклофенаку. Останнє і спонукало нас до виконання порівняльного статистичного аналізу системних уражень, які виникли при застосуванні диклофенаку та німесуліду у пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом (табл. 10).

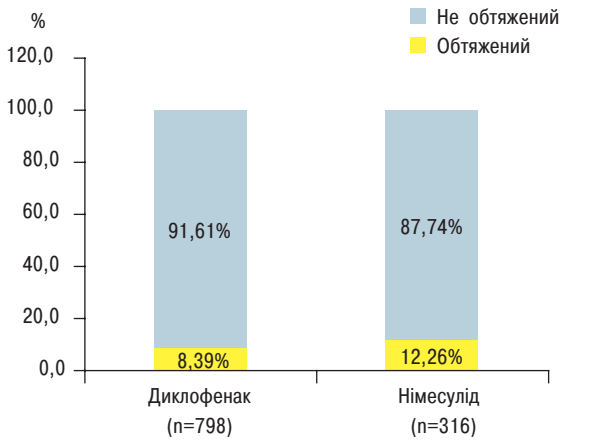

Рис. 4. Розподіл повідомлень про ПР за алергологічним анамнезом залежно від препарату

Таблиця 10

Результати порівняльного статистичного аналізу спричинених диклофенаком та німесулідом системних проявів ПР у пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом

Системний прояв ПР	Диклофенак (n=92)		Німесулід (n=51)		p
	n	%	n	%	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	7	7,61	3	5,88	
Зміни з боку шкіри та її похідних	34	36,96	29	56,86	
Загальні алергічні реакції	26	28,26	8	15,69	
Набряк Квінке	6	6,52	4	7,84	
Серцево-судинні розлади (загальні)	4	4,35	2	3,92	
Реакція в місці введення	1	1,09	0	0,00	0,223
Порушення з боку центральної та периферичної нервової системи	0	0,00	1	1,96	
Анафілактичний шок	2	2,17	0	0,00	
Анафілактична реакція	5	5,43	0	0,00	
Порушення з боку органів дихання	2	2,17	0	0,00	
Інше	5	5,43	4	7,84	
Усього	**92**	**100**	**51**	**100**	–

Очевидно (див. табл. 10), що у пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом основними системними ураженнями були зміни з боку шкіри та її похідних та загальні алергічні реакції. Однак спостерігалася певна тенденція щодо статистичної відмінності цих системних уражень залежно від препарату. Тому виконано додатковий аналіз з метою порівняння цих системних уражень — зміни шкіри та її похідних, загальних алергічних реакцій — за допомогою критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йєтса. Результати наведено у табл. 11. При висновку щодо достовірності відмінностей, рівень значущості було знижено у 2 рази, оскільки було виконано 2 порівняння:

$$\frac{0,05}{2} = 0,025,$$

згідно з методом, запропонованим Бонферроні з метою елімінації ефекту множинних порівнянь (див. табл. 11).

Таблиця 11

Порівняння за системними проявами ПР у пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом залежно від препарату

Системний прояв ПР	Статистичний показник	Значення
Зміни з боку шкіри та її похідних	Розраховане значення критерію χ^2	4,498
	Число ступенів свободи	1
	Заданий рівень значущості (α)	0,05
	Критичне значення критерію χ^2	3,84
	Досягнутий рівень значущості (p)	0,0339
Загальні алергічні реакції	Розраховане значення критерію χ^2	2,211
	Число ступенів свободи	1
	Рівень значущості (p)	0,05
	Критичне значення критерію χ^2	3,84
	Досягнутий рівень значущості (p)	0,1370

Отже, як свідчать вищевикладені дані, у пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом основними системними проявами ПР були зміни з боку шкіри та її похідних і загальні алергічні реакції як при медичному застосуванні диклофенаку, так і — німесуліду. Так, при застосуванні диклофенаку сумарна частка зміни шкіри та її похідних і загальних алергічних реакцій становила 65,22% (95% ДІ 55,05–64,16), а німесуліду — 72,55% (95% ДІ 59,05–82,89). Відмінність в цьому разі між диклофенаком та німесулідом виявляється достовірною ($p<0,05$), що свідчить на користь аргументу про необхідність проведення фармакоепідеміологічних досліджень випадок/контроль для підтвердження чи спростування справедливості гіпотези про вищий ступінь ризику виникнення і розвитку алергічних реакцій при медичному застосуванні німесуліду, ніж при прийомі диклофенаку.

На наступному етапі нами проведено порівняльний аналіз випадків ПР, виявлених при застосуванні диклофенаку і німесуліду, залежно від статі. Результати цього аналізу кількості ПР, виявлених при застосуванні диклофенаку залежно від статі наведено у табл. 12, а для німесуліду — у табл. 13.

Таблиця 12

Розподіл ПР, виявлених при застосуванні диклофенаку, залежно від статі

Стать	Частка, %	Межа 95% ДІ	
		нижня	верхня
Жінки	63,93	61,04	66,72
Чоловіки	36,07	33,28	38,96
Усього	**100**	–	–

Таблиця 13

Розподіл ПР, виявлених при застосуванні німесуліду, залежно від статі

Стать	Частка, %	Межа 95% ДІ	
		нижня	верхня
Жінки	63,90	59,14	68,40
Чоловіки	36,10	31,60	40,86
Усього	**100**	–	–

Графічно розподіл повідомлень про ПР залежно від статі наведено на рис. 5. Таку спільну для диклофенаку та німесуліду статистичну ознаку, як кількісна перевага жінок над чоловіками у разі спричинених цими лікарськими засобами ПР (63,93% жінок із ПР при прийомі диклофенаку та 63,9% жінок із ПР — при застосуванні німесуліду), можна пояснити вищою частотою звернення саме пацієнток жіночої статі України за наданням медичної допомоги, на відміну від чоловіків. Безперечно, не слід наполягати на категоричності такого пояснення без проведення широкомасштабних фармакоепідеміологічних досліджень.

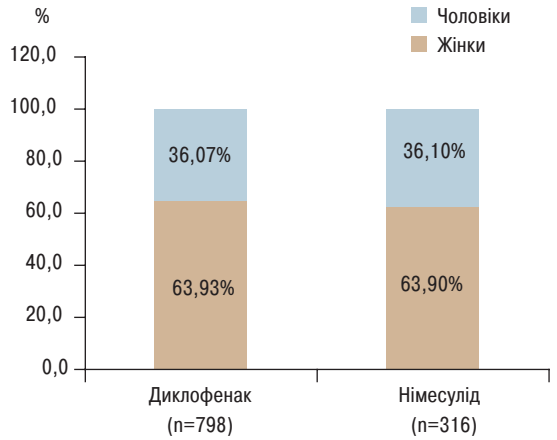

Рис. 5. Гендерний розподіл пацієнтів, в яких виявлено ПР при медичному застосуванні диклофенаку (n=798) та німесуліду (n=316)

Достовірність відмінностей між частками чоловіків і жінок із виявленими ПР при застосуванні диклофенаку та німесуліду перевірено за допомогою критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йєтса (табл. 14).

Таблиця 14

Результати перевірки достовірності відмінностей між диклофенаком та німесулідом за гендерним розподілом випадків ПР, спричинених ними

Статистичний показник	Значення
Разраховане значення критерію χ^2	0,003
Число ступенів свободи	1
Заданий рівень значущості (α)	0,05
Критичне значення критерію χ^2	3,84
Досягнутий рівень значущості (p)	0,959

Таким чином, в результаті проведеного статистичного аналізу виявлено:

а) частка жінок, в яких виявлено ПР при застосуванні НПЗП диклофенаку та німесуліду, є більшою порівняно з часткою чоловіків і становить 63,93% (95% ДІ 61,04–66,72) при медичному застосуванні диклофенаку та 63,90% (95% ДІ 59,14–68,40) — німесуліду;

б) відмінності між диклофенаком та німесулідом за гендерним розподілом випадків ПР, спричинених ними, є статистично недостовірними (p=0,959).

ВИСНОВКИ І ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Серед пацієнтів із ПР, спричинених диклофенаком та німесулідом, домінують хворі на ОА (у 83,2% випадках ПР, спричинених диклофенаком і в 83,86% — німесулідом).

Основними системними проявами ПР, пов'язаних із застосуваннями диклофенаку, виявляються розлади з боку шлунково-кишкового тракту (37,8%); такі різновиди алергічних реакцій, як зміни з боку шкіри та її похідних (27,05%) та загальні алергічні реакції (16,94%).

Основними системними проявами ПР, пов'язаних із застосуваннями німесуліду, є розлади з боку шлун-

ково-кишкового тракту (27,4%); такі прояви алергічних реакцій, як зміни з боку шкіри та її похідних (45,43%) та загальні алергічні реакції (13,7%).

Частка жінок, в яких виявлено ПР при застосуванні диклофенаку та німесуліду, є більшою порівняно з часткою чоловіків і становить відповідно 63,93% (диклофенак) та 63,90% (німесулід).

В результаті порівняльного аналізу ПР, спричинених диклофенаком та німесулідом, виявлено статистично достовірні відмінності між цими препаратами (рівень значущості $p<0,05$) за такими системними ураженнями, як прояви алергічних реакцій з боку шкіри та її похідних та місці введення препарату, а також клінічними проявами ПР з боку шлунково-кишкового тракту; обтяженим алергологічним анамнезом; віковими категоріями; гендерними особливостями системних проявів ПР.

Результати проведеного дослідження не дають можливості об'єктивно визначити ступінь ризику виникнення спричинених диклофенаком та німесулідом системних проявів ПР у пацієнтів. Причина цього полягає в недостатній обізнаності лікаря щодо проблеми безпечної фармакотерапії, ПР при медичному застосуванні лікарських засобів. Вважаємо необхідним проведення не рідше одного разу на рік відповідних навчальних семінарів, тренінгів з фармакологічного нагляду для лікарів.

Для ефективного та своєчасного виявлення ризику розвитку ПР є необхідним проведення моніторингу медичного застосування таких НПЗП, як диклофенак та німесулід серед пацієнтів ревматологічного профілю.

ЛІТЕРАТУРА

Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. (2004) Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение второе. Применение критерия хи-квадрат. Укр. мед. часопис, 2 (40): 138–144.

Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. (2005) Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация. Укр. мед. часопис, 2(46): 113–119.

Вікторов О.П., Матвєєва О.В., Логвіна І.О. та ін. (2008) Інформація відділу фармакологічного нагляду ДП «Державний фармакологічний центр» (ДФЦ) МОЗ України щодо безпеки застосування лікарських засобів, які містять діючу речовину німесулід. Укр. мед. часопис, 1(63): 111–112.

Зупанець І.А., Коваленко В.М., Дзяк Г.В. та ін. (2002) Раціональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів. Метод. рекомендації, Київ, 23 с.

Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Проценко Г.А. (2006) Нестероидные противовоспалительные препараты: роль и место в современной ревматологической практике на основе данных доказательной медицины. Укр. ревматол. журн., 1(23): 17–29.

Коваленко В.Н., Шуба Н.М. и др. (2002) Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения, Киев, 215 с.

Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. (2002*а*) Статистика в науке и бизнесе. МОРИОН, Киев, 640 с.

Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. (2002*б*) Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. МОРИОН, Киев, 160 с.

Матвєєва О.В., Вікторов О.П., Бліхар В.Є. та ін.(2011) Аналіз спонтанних повідомлень про побічні реакції лікарських засобів. Укр. мед. часопис, 3(83): 22–24.

Свинцицкий А.С., Пузанова О.Г. (2002) Гастродуоденальные осложнения противовоспалительной терапии в ревматологической практике. Укр. ревматол. журн., 2: 15–23.

Чубенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н. (2004) Медицина, основанная на доказательствах, и современные информационные технологии. Укр. мед. часопис, 2(40): 49–56.

Чубенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н. и др. (2003) Применение современных статистических методов в практике клинических испытаний. Сообщение первое. Сравнение двух пропорций. Укр. мед. часопис, 4(36): 139–143.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ДИКЛОФЕНАКОМ И НИМЕСУЛИДОМ — ПРОБЛЕМА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ В РЕВМАТОЛОГИИ

Г.А. Проценко, А.В. Кашуба

Резюме. *Цель работы — анализ информации отечественных данных о побочных реакциях (ПР), обусловленных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) диклофенаком и нимесулидом. Предмет исследования — карты-сообщения о ПР, обусловленных диклофенаком и нимесулидом в 1996–2010 гг., присланные врачами Украины.*

Методы: статистический, системного подхода, семантический. Анализировали 798 случаев ПР при медицинском применении диклофенака и 316 случаев ПР — нимесулида у пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом. Анализ данных о ПР, обусловленных диклофенаком и нимесулидом, свидетельствует о высоком уровне возникновения аллергических реакций при медицинском применении этих препаратов в Украине. Клинические особенности обусловленных диклофенаком и нимесулидом ПР и статистически достоверные различия между этими препаратами свидетельствуют о необходимости мониторинга медицинского применения диклофенака и нимесулида.

Ключевые слова: остеоартроз, ревматоидный артрит, нестероидные противоспалительные препараты, диклофенак, нимесулид, побочная реакция, системное проявление, статистическая достоверность.

COMPARATIVE FEATURES OF ADVERSE REACTIONS CAUSED BY DICLOFENAC AND NIMESULIDE AS NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS — PROBLEM OF CLINICAL PHARMACOLOGY IN RHEUMATOLOGY

G.O. Protsenko, O.V. Kashuba

Summary. *The aim of the work is the information analysis of native data about adverse drug reactions (ADR) caused by diclofenac and nimesulide as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The*

subject of the work is the cards-messages about diclofenac and nimesulide ADR in 1996–2010 were sent by Ukrainian physicians. Methods of the work are statistical, systems approach, semantic. Object of the work is 798 ADR reports due to medical application of diclofenac and 316 ADR reports due to medical application of nimesulide for treatment of patients with osteoarthrosis and rheumatoidal arthritis. Conclusions. The analysis of the diclofenac and nimesulide ADR data testifies to a high level of allergic reactions occurrence due to medical application of these drugs in Ukraine. Clinical features of diclofenac and nimesulide ADR and statistical significant difference between these drugs testify about necessity of diclofenac and nimesulide medical application monitoring.

Key words: osteoarthrosis, rheumatoidal arthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac, nimesulide, adverse reaction, system sign, statistical significance.

Адреса для листування:
Проценко Галина Олександрівна
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, відділ некоронарогенних захворювань серця та клінічної ревматології