

Анализ степени аллергенности различных нестероидных противовоспалительных препаратов

Рут Л.Диас¹, Хесус Гардеазабаль², Пилар Манрике³, Хуан А.Ратон², Игнацио Уррутиа²,
Хосе М.Родригес-Сасиан¹, Кармело Агирре¹

¹Испанская система контроля в области фармацевтики, Страна Басков, Галдакао;

²Дерматологическая служба, госпиталь де Крусес, Баракалдо, Испания;

³Дерматологическая служба, госпиталь де Галдакао, Галдакао, Испания

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) местного действия очень распространено, несмотря на их подвергающуюся сомнению эффективность и достаточное количество общих, не очень серьезных, но предотвращаемых отрицательных эффектов, в особенности фотосенсибилизации или фотоаллергической реакции. Аллергический потенциал различных НПВП местного действия был установлен при выполнении в процессе ретроспективного изучения за период 1996–2001 гг. и в сравнении с разными случаями аллергии и фотоаллергической реакции при применении каждого такого препарата. Диагнозы были получены по просмотру клинических записей тестирования по макулам. Исследование выполнено в дерматологическом отделении 2-го публичного госпиталя в Бискайе (Испания). Применение различных НПВП местного действия было получено из данных, направленных в Национальную систему здоровья (National Health System, NHS), и оценок непропорциональности на основании параметров сообщений в форме некоррелирующих данных (показатель неравенства – reporting odds ratio, ROR) и в форме пропорций (показатель пропорциональности – proportional reporting ratio, PRR) базы данных FEDRA Испанской системы контроля в области фармацевтики (Spanish Pharmacovigilance System, SEFV). Общее количество контактных реакций (139) на НПВП местного действия было установлено для кетопрофена, ответственного за 28% аллергий и 82% контактных фотоаллергий, несмотря на отсутствие применения НПВП местного действия (третий по первичным симптомам, диклофенак был первым). Параметр ROR для кетопрофена 3,9 (2,4–6,4) и параметр PRR 3,4 (2,1–5,5) доказывают возможность тревожного сигнала. Результаты подтверждают необходимость законодательного влияния относительно применения кетопрофена местного действия.

Имеется недостаточно свидетельств действенности назначения НПВП при внешних нарушениях, хотя они широко назначаются при лечении многих ревматических нарушений. Некоторые НПВП местного действия (среди прочих кетопрофен, диклофенак, ибупрофен и пироксикам) применяются во многих странах, и часто без врачебного предписания (пикетопрофен и ибупрофен).

Имеется большое число сообщений, опубликованных относительно вредных эффектов НПВП местного действия после назначения местного лечения, даже если они являются индивидуальными случаями или относятся к отдельным НПВП. Более того, с течением времени количество медицинских препаратов, применяемых для местно-

го лечения, увеличилось, и как следствие – имеется также увеличение количества негативных реакций, которые хотя и проявляются главным образом на коже, могут вызывать более генерализованные реакции. Некоторые страны, такие как Франция, изменили требования к применению местных НПВП, в частности кетопрофена, по причине большого количества реакций светочувствительности.

Поскольку реакции светочувствительности наиболее известны для НПВП местного действия, было бы важным определить количество случаев аллергии и фотоаллергической реакции, так же, как и их распределение, для того чтобы верифицировать гипотезу, что количество случаев не связано прямо с их применением, но что имеются определенные НПВП местного действия, которые являются более аллергенными. Учитывая, что постановка диагноза аллергии и фотоаллергической реакции обычно выполняется в дерматологических отделениях госпиталей, было принято считать целесообразным выполнение исследования на уровне вторичного наблюдения вместе с анализом применения данных лекарственных средств в области медицинского обслуживания в этих отделениях.



РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

ВОЛЬТАРЕН

Препарат применяют наружно.

Взрослым и детям старше 12 лет препарат наносят на кожу 3–4 раза в сутки и слегка втирают. Необходимое количество препарата зависит от размера болезненной зоны. Разовая доза препарата – 2–4 г (что по объему сопоставимо, соответственно, с размером вишни или грецкого ореха). После нанесения препарата руки необходимо вымыть.

Длительность лечения зависит от показаний и эффективности терапии (для усиления эффекта гель можно применять вместе с другими лекарственными формами Вольтарена). Через 2 нед от начала терапии рекомендуется оценить целесообразность дальнейшего применения препарата.

Правила применения

Ламинированные тубы: для удаления защитной мембраны следует использовать навинчивающуюся крышку в качестве ключа (углубление с выступами с внешней стороны крышки). Совместите углубление на внешней стороне крышки с фигурной защитной мембраной тубы и поверните. Мембрана должна отделиться от тубы.

Алюминиевые тубы: перед первым использованием следует проколоть защитную мембрану тубы при помощи специального выступа на внешней стороне навинчивающейся крышки.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

С другой стороны, с 1982 г. Испанская система контроля в области фармацевтики собрала и зафиксировала в собственных базах данных все сообщения о подозрительных негативных реакциях, что в случае применения НПВП местного действия и появления контактных аллергических реакций предоставляет возможность сравнения количества таких реакций с применением других методов лечения, чтобы проверить гипотезу о большей аллергенности НПВП местного действия.

Материалы и методы

Данные, собранные в интервале 1996–2001 гг. включительно, были исследованы с применением ретроспективного наблюдательного метода, основанного на диагнозе аллергии и/или фотоаллергической реакции после кожного теста или кожного теста на фоточувствительность, в дерматологических отделениях госпиталя де Крусес («Hospital de Cruces») и госпиталя де Галдакао («Hospital de Galdakao»), которые охватывают 73% (828 239 жителей) населения территории Бискайя в Испании. Подвергались анализу лишь данные из клинических записей с положительными результатами по контактной аллергии и фотоаллергической реакции для НПВП местного действия. Информацию включала возраст, пол и профессию пациентов, местонахождение поражения, полагаемое медицинское лечение, персональные и семейные данные относительно аллергии и результат кожного теста и/или кожного теста на фоточувствительность.

При диагностировании в дерматологических отделениях используется европейский стандартный тест «True Test», как и тестирование с аллергенами специфических наборов; в этом случае противовоспалительные средства и другие аллергены применяются в соответствии с клиническими записями пациентов. Тесты на световые пятна выполнялись в соответствии с тестом, описанным в испанской фотобиологической группе. Все пациенты подвергались тестированию на пятна при применении стандарт-

ных и специализированных серий в соответствии с клиническими записями; тест выполнялся на верхней части спины с прикладыванием на ней гипоаллергенного липкого пластыря. Первый отсчет выполнялся через 48 ч и другой – через 96 ч. Пациенты с клиническими подозрениями на фотоаллергию также подвергались тесту на световое пятно, который включал применение двух серий инициаторов. Основной тест из этих серий заключался в облучении лампой Вальдмана 7001/к (10 дж/см²; Tecnosa SA, Espluges de Llobregat, Испания), и отсчет выполнялся в обеих сериях (облученных и необлученных) через 96 ч.

Далее орган контроля в области фармацевтики в Стране Басков (Сеть центров испанской системы контроля в области фармацевтики, SEFV) предоставил отчетные данные от всей SEFV для выполнения оценки параметра ROR и отношения между PRR. Оба этих показателя используются системами контроля в области фармацевтики для выявления тревожных сигналов (в Великобритании полагают, что параметр PRR должен быть ≥ 2 , $\chi^2 \geq 4$ и количество отчетов в ассоциации ≥ 3 ; в Голландии считается тревожным сигналом, когда нижний предел 95% доверительного интервала – ДИ ROR выше, чем 1).

Применение каждого НПВП местного действия было получено из данных по счетам, отправленным в Национальную систему здоровья, Министерство здравоохранения (Ministry of Health), орган по защите прав потребителей (Consumer Affairs) и в базу данных RAEFAR (Register and Authorization of Pharmaceuticals – регистр и разрешения на фармацевтические препараты). Данные базировались на скрининге группы препаратов, поскольку местные НПВП не имеют четко установленной суточной дозы из-за трудности установления назначаемой ежедневной дозы в конкретной разовой дозе того или иного лекарственного средства.

Результаты

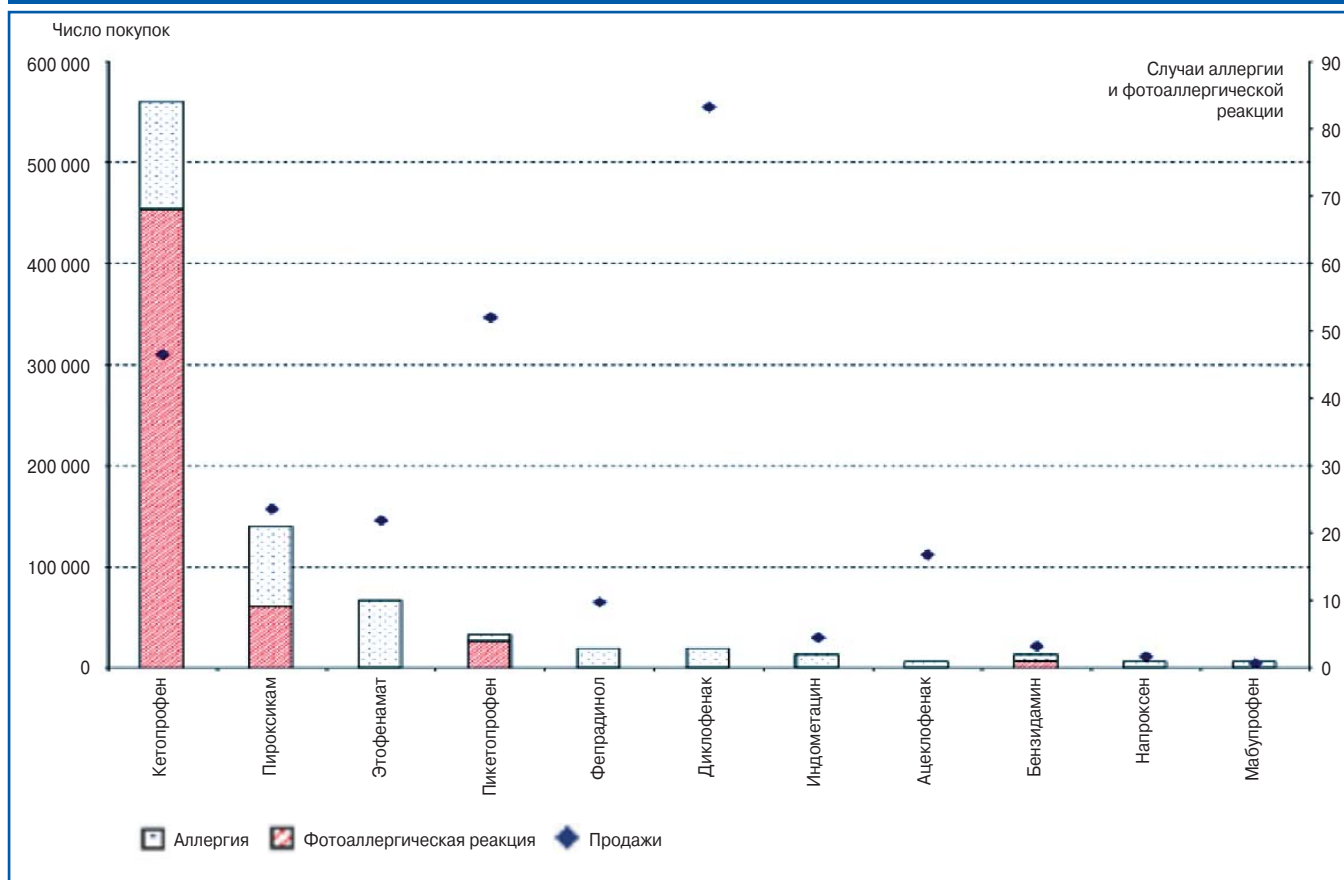
Имелось 139 случаев контактных реакций на НПВП местного действия: 56 (40,3%) аллергий и 83 (59,7%) световые ал-

Таблица 1. Случаи аллергии и фотоаллергической реакции на НПВП местного действия в исследовании за 1996–2001 гг.

Наименования генериков	Аллергия							Фотоаллергическая реакция							Всего по аллергии и фотоаллергической реакции	
	Годы						Общее частично	Годы						Общее частично	Общее	AI 10 ⁶
	1996	1997	1998	1999	2000	2001		1996	1997	1998	1999	2000	2001			
Кетопрофен	4	1	3	5	0	3	16	10	9	13	21	5	10	68	84	101,4
Пироксикам	1	0	2	2	2	5	12	0	0	2	3	2	2	9	21	25,3
Этофенамат	0	3	0	2	1	4	10	0	0	0	0	0	0	0	10	12,1
Пикето-профен	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	2	4	5	6,0
Салицилаты	0	0	0	2	0	2	4	0	0	0	0	0	0	0	4	4,8
Фепрадинол	0	1	1	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	3	3,6
Диклофенак	1	1	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	3	3,6
Индометацин	1	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2,4
Фенил-бутазон	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	2	2,4
Бензидамин	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	2	2,4
Ацеклофенак	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1,2
Напроксен	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1,2
Мабупрофен	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1,2
	7	9	7	12	3	18	56	11	11	15	24	8	14	83	139	

Примечание. AI – общее количество заболеваний.

Количество случаев аллергии и фотоаллергической реакции и частота совершения покупки для каждого НПВП местного действия (1996–2001 гг.).



аллергии для 101 пациента со средним возрастом 48 лет (в диапазоне от 14 до 99 лет); 95 (68,3%) случаев реакций было у женщин и 44 (31,7%) – у мужчин. Относительно возрастов: было 2 (1,4%) случая в интервале 0–14 лет, 31 (22,3%) случая в интервале 15–30 лет, 30 (21,6%) случаев в интервале 31–45 лет, 33 (23,7%) случая в интервале 46–60 лет, 29 (20,8%) случаев в интервале 61–75 лет и 11 (7,9%) случаев в интервале 76–99 лет; 3 (2,1%) случая, когда возраст был неизвестен.

НПВП местного действия, который показал наибольшее количество аллергий, был кетопрофен 16 (28,6%). На втором месте находится пироксикам с 12 случаями аллергий, из которых 4 были постоянно присутствующие аллергии на другие НПВП местного действия (кетопрофен, напроксен, диклофенак, этофенамат и салицилаты). На третьем месте был этофенамат с 10 случаями. Далее следовали салицилат с 4 случаями и диклофенак и фепрадинол каждый с 3 случаями. Интересно отметить единственный случай аллергии на пикетопрофен у пациента, который постоянно демонстрировал фотоаллергию на кетопрофен.

Кетопрофен был также исключителен в отношении фотоаллергий с 68 (81,9%) случаями. Другие НПВП местного действия были далеко за этим значением, всего 15 случаев: 9 для пироксикама, 4 для пикетопрофена и по 1 для фенобутазона и бензидамина. Из 9 случаев фотоаллергической реакции на пироксикам: 7 также демонстрировали аллергию на тимеросал, 1 – аллергию на кетопрофен и 1 не был тестирован. В случае с пикетопрофеном 3 пациента продемонстрировали перекрестную реакцию на кетопрофен (1 также и на смесь запахов), и 4-й пациент продемонстрировал аллергию на смесь запахов.

Полное распределение случаев аллергии и фотоаллергической реакции по годам (1996–2001 гг.) описано в табл. 1

вместе с указаниями ретроспективной заболеваемости (accumulated incidence, AI) на миллион жителей для каждого активного действующего начала.

Данные по применению различных НПВП местного действия в течение периода 1996–2001 гг. показывают диклофенак на первом месте как наиболее часто покупаемый препарат (554 332 блока лекарств) – намного больше, чем пикетопрофен (346 563), кетопрофен (310 095), пироксикам (156 977), этофенамат (146 298), ацеклофенак (112 142) и др.

Как это можно видеть на рисунке, который одновременно показывает применение каждого НПВП местного действия и количество случаев аллергии и фотоаллергической реакции для большинства этих препаратов (пироксикам, этофенамат, фепрадинол, индометаксин, ацеклофенак, бензидамин и напроксен), существует корреляция между покупаемостью и количеством случаев аллергии. При этом для некоторых НПВП интенсивного применения (диклофенак и пикетопрофен) количество случаев очень мало. С другой стороны, имеет место диспропорция для кетопрофена, которая проявляется в большем числе случаев, хотя его применение составляет половину от применения диклофенака и даже меньше, чем для пикетопрофена.

Параметр ROR для кетопрофена относительно реакций световой сенсibilизации в сравнении с другими препаратами при местном применении и другими негативными реакциями (несветовой сенсibilизации) в базе данных FEDRA Испанской системы контроля в области фармацевтики был 3,9 (95% ДИ=2,4–6,4). Таким же образом отношение между PRR для кетопрофена и реакциями световой сенсibilизации в сравнении с другими НПВП при местном применении и другими негативными реакциями (не-

Таблица 2. Сообщения по показателям ROR и PRR для фоточувствительности, связанной с кетопрофеном, относительно перекрестной реакции с остальными НПВП местного действия в базе данных Испанской системы контроля в области фармацевтики

Фоточувствительность		Остальные реакции	Общие отчеты
Местный кетопрофен	53	218	271
Остальные препараты	27	436	463
Общие отчеты	80	654	734

Примечание. ROR=3,9 (95% ДИ 2,4–6,4); PRR=3,4 (95% ДИ 2,1–5,5); $\chi^2=33,16$.

световой сенсibilизации) было 3,4 (95% ДИ=2,1–5,5) (табл. 2); оба показателя выше минимального предела, который считается тревожным сигналом.

Обсуждение

В данном исследовании кетопрофен является НПВП местного действия, который вызывает наибольшее количество аллергий/фотоаллергий, и этот вывод совпадает с другими авторами. Однако данные по продаже действующих препаратов показывают, что кетопрофен не является наиболее покупаемым – он покупается на 79% реже, чем диклофенак, и на 12% реже, чем пикетопрофен, препараты, ответственные только за 2,1 и 3,6% контактных реакций в данном исследовании.

Среди объяснений рассогласования между применением кетопрофена и количеством случаев фотоаллергической реакции важно отметить, что, с одной стороны, фотохимические и фотобиологические исследования НПВП местного действия показывают, что производные 2-арилопропионовой кислоты (напроксен, ибупрофен, кетопрофен и супрофен) были наиболее фотоактивны, действие ультрафиолетового света главным образом трансформирует кетопрофен с CO₂ и 3-этилбензофенон, молекулы, которые ответственны за фотоаллергию. С другой стороны, для пикетопрофена, несмотря на пребывание в НПВП местного действия арилопропионовой группы со структурой, производной от бензофенона, в исследовании было установлено только 5 случаев (4 из них с перекрестной реакцией на кетопрофен), хотя он и был более покупаемым, чем кетопрофен. Одно объяснение этого малого числа фотоаллергий на пикетопрофен может заключаться в том, что подобно другим активным веществам арилопропионовой группы (подобно ибупрофену) его спектр поглощения очень слабый с последующим затруднением образования фотоактивного производного – 3-этилбензофенона (26), хотя и при таком преобразовании он был бы равно фотоактивным безотносительно к его происхождению от арилопропионового вещества. Это могло бы объяснить случаи фотоаллергической реакции и перекрестных реакций для кетопрофена и пикетопрофена. Результаты аллергии на пироксикам с аллергией на тимеросал (7 случаев из

9), установленные в данном исследовании, совпадают с данными Васконселос и соавт., которые сопоставляют 10 случаев аллергии на тимеросал у 11 пациентов с фотоаллергией на пироксикам, даже если он назначался для перорального применения. Вероятно, эти реакции имели место в результате облучения ультрафиолетовым светом, что приводило к появлению фотопродукта с перекрестной реакцией на тиосульфидную кислоту. 4 случая аллергии с одновременной аллергией на кетопрофен, напроксен и этофенамат, вероятно, происходили в результате совместной сенсibilизации, коль структура этих НПВП не относилась к структуре оксикама.

Диклофенак вызвал только 3 аллергии и ни одной фотоаллергической реакции, несмотря на то что он является наиболее покупаемым препаратом исследуемой группы. Этот факт, вместе с сокращением опубликованных случаев, можно было бы объяснить с помощью биохимической теории, представленной Муром, который показал, каким образом диклофенак при взаимодействии с ультрафиолетовым облучением теряет хлорные замещающие группы и замыкает их кольцо, образуя карбазол-1-уксусную кислоту, слабый фототоксический агент, образующий свободные радикалы короткой длительности, которые с низкой вероятностью могут служить биологическим субстратам для образования реакции фотосенсibilизации.

Данное исследование представляет некоторые ограничения; с одной стороны, даже если диагноз аллергии/фотоаллергической реакции поставлен специалистом в соответствии с рекомендациями Международной исследовательской группы по контактному дерматиту, возможность некоторых случаев сомнительного диагноза нельзя исключить из-за субъективного компонента, присутствующего при интерпретации теста на макулы. Другое ограничение заключается в применении данных, относящихся только к предписанному назначению, финансируемому Национальной системой здоровья, даже если некоторые из этих препаратов могут быть получены без медицинского назначения или по медицинскому назначению, не финансируемому Национальной системой здоровья. Кроме этого, данное исследование не включает всех случаев, существующих в пределах обследуемой географической области; в некоторых случаях не выполнялись подтверждающие диагностические тесты из-за того, что клинические подозрения очень пристрастны и имеется большая вероятность в наличии пациентов, которые посещают частные клиники; и, наконец, последнее обстоятельство заключается в том, что данное исследование могло охватить только 73% медицинского обслуживания населения территории. Тем не менее представляется, что ограничения не оказали существенное влияние ни на представление каждого НПВП местного действия, ни на просмотренные результаты, ни на количество случаев и не оказали влияния на вывод о большей аллергенности кетопрофена в группе НПВП местного действия.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости регуляторного влияния на применение НПВП местного действия кетопрофена.

— * —