

М.М. Долженко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри кардіології, Ю.О. Лучинська, к.м.н., асистентка кафедри кардіології
Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Целекоксиб при коморбідних станах

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – найуніверсальніший клас лікарських засобів – показали свою терапевтичну користь у разі запалення, починаючи з епохи класичного препарату ацетилсаліцилової кислоти. Проте, незважаючи на потужну доказову базу ефективності, відомі та добре вивчені побічні ефекти, залишається актуальним питання безпеки цих засобів. Вивчаються також наявність класових ефектів НПЗП і властивості окремих представників високоселективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).



М.М. Долженко

На НПЗП припадає близько 5-10% від усіх щорічних призначень лікарських засобів [1, 12, 38]. Поширеність застосування цих препаратів у пацієнтів віком понад 65 років досягає 96% в умовах загальної практики [39]. Приблизно 7,3% пацієнтів літнього віку (понад 60 років) виписували принаймні один рецепт НПЗП протягом року [43].

НПЗП є високоефективним класом ліків від болю та запалення, але вони відомі суттєвими побічними ефектами (шлунково-кишкові кровотечі – ШКК, серцево-судинні побічні ефекти та нефротоксичність). Оцінка ефективності та безпеки застосування НПЗП лежить в основі дискусії щодо призначення цієї групи препаратів, особливо на тривалий період часу. Оскільки неселективні НПЗП асоціюються зі значним зростанням ризику ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), це стало причиною розроблення селективних інгібіторів ЦОГ-2.

Целекоксиб є першим селективним інгібітором ЦОГ-2, який було запроваджено в клінічну практику ще в 1998 р. Цей препарат належить до класу коксибів і розроблявся, щоб забезпечити протизапальну/аналгетичну дію, подібну до такої неселективних НПЗП, але без суттєвої токсичності для верхніх відділів ШКТ, притаманної останнім.

Сьогодні целекоксиб набув значного поширення в клінічній практиці. Зокрема, він показаний у країнах ЄС й Америці для симптоматичного лікування остеоартриту (ОА), ревматоїдного артрити (РА) й анкілозивного спондиліту (АС) у дорослих. Сфера його застосування включає зменшення гострого болю в післяопераційному періоді, синовіт і біль у суглобах у хворих на гемофілію [46], виявлено також ефективність препарату для профілактики та лікування раку. Є повідомлення про успішне застосування целекоксибу в педіатричній практиці (в дітей віком понад 2 роки) [60].

Ефективність целекоксибу при РА й ОА

ОА є найпоширенішою формою артрити й однією з головних причин інвалідності та хронічного болю в дорослих. Основною симптоматичною лікування цього захворювання є НПЗП.

За даними метааналізу 8 подвійних сліпих рандомізованих досліджень у паралельних групах із залученням 3988 пацієнтів з ОА, целекоксиб у дозі 200 або 400 мг на добу покращував клінічні симптоми (15% покращення щодо ACR20, 95% довірчий інтервал (ДІ) 7-25%; NNT=7, 95% ДІ 5-13), а також зменшував больові відчуття порівняно з плацебо [74]. Целекоксиб і традиційні НПЗП були однаково ефективними щодо зменшення болю та покращення клінічних симптомів.

В іншому 6-тижневому багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні пацієнти з ОА колінного суглоба були рандомізовані на прийом целекоксибу 200 мг 1 раз на добу (n=153), ібупрофену 800 мг 3 рази на добу (n=156) або плацебо (n=79). Усього лікувалися 388 осіб [74]. Пацієнти, які отримували целекоксиб, мали подібний до такого за прийому ібупрофену знеболювальний ефект (оцінка за візуально-аналоговою шкалою) та вираженіший ефект порівняно з плацебо. Розлади з боку верхніх відділів ШКТ були менш частими при застосуванні целекоксибу (1,3%), ніж ібупрофену (5,1%) або плацебо (2,5%). Целекоксиб краще переносився та був настільки ж ефективним, як ібупрофен, для симптомів, пов'язаних з ОА колінного суглоба.

У наступному багатоцентровому подвійному сліпому клінічному дослідженні, проведеному за участю 600 пацієнтів з ОА колінного суглоба, порівнювали ефективність целекоксибу 100 мг 2 рази на добу, диклофенаку 50 мг 3 рази на добу та плацебо протягом 6 тиж. Целекоксиб у дозі 200 мг на добу виявився настільки ж ефективним, як і диклофенак 150 мг на добу, для полегшення ознак і симптомів ОА колінного суглоба, включаючи біль, і мав швидкий початок дії. Водночас целекоксиб продемонстрував кращий профіль безпеки та переносимості [75].

Вплив целекоксибу на гострий біль

Целекоксиб є також ефективним засобом усунення гострого болю. Порівняння результатів різних досліджень (переважно в пацієнтів після стоматологічних втручань) показало, що целекоксиб у дозі 200 мг був щонайменше настільки ж ефективним, як ацетилсаліцилова кислота в дозі 600-650 мг

і парацетамол (ацетамінофен) 1000 мг для полегшення післяопераційного болю, тоді як целекоксиб у дозі 400 мг був так само ефективним, як ібупрофен 400 мг. Кількість людей, у яких виникли негативні (побічні) реакції, була однаковою для целекоксибу та плацебо. Дослідники дійшли висновку, що целекоксиб у рекомендованій дозі 400 мг є ефективним у лікуванні гострого болю та забезпечує триваліший час полегшення болю порівняно з багатьма традиційними НПЗП [73].

Целекоксиб і захворювання ШКТ

Відомо, що ШКК та виразки на тлі застосування НПЗП стають тяжчими й частішими зі збільшенням віку. Механізм, який лежить в основі несприятливих ефектів НПЗП, полягає в пригніченні синтезу простагландинів, унаслідок чого ослаблюється захисний бар'єр слизової оболонки ШКТ, що призводить до кровотечі.

За наявності в пацієнта виразкового анамнезу ризик розвитку НПЗП-гастропатій збільшується майже в 14 разів [3], тоді як у разі застосування селективних НПЗП він є значно меншим. Водночас ризик розвитку НПЗП-індукованих виразок можна зменшити завдяки препаратам – захисникам ШКТ, як-от мізопростол, антагоністи H₂-рецепторів або інгібітори протонної помпи.

Цікаві результати отримано в міжнародному багатоцентровому дослідженні CONDOR (Celecoxib versus Omeprazole and Diclofenac in patients with Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis) за участю 4484 пацієнтів із клінічним діагнозом ОА чи РА та наявністю в анамнезі гастродуоденальних виразок і кровотеч або без них. Учасники були рандомізовані на дві групи: перша (n=2238) отримувала целекоксиб у дозі 200 мг двічі на день, а друга (n=2246) – диклофенак у дозі 75 мг двічі на день + омепразол 20 мг 1 раз на добу протягом 6 міс. Ризик розвитку шлунково-кишкових ускладнень у пацієнтів, які отримували целекоксиб, був у 4 рази нижчим, аніж у пацієнтів, які отримували неселективний НПЗП + інгібітор протонної помпи. Отже, комбінація традиційного НПЗП диклофенаку й інгібітора протонної помпи чітко поступалася целекоксибу щодо безпеки [82].

Іншою стратегією мінімізації побічних ефектів ШКТ є заміна неселективних НПЗП на ЦОГ-2-селективні НПЗП. Рейм та співавт. підтвердили ці висновки, коли досліджували пацієнтів літнього віку. Вони виявили, що **целекоксиб має кращий профіль безпеки для ШКТ порівняно з неселективними НПЗП** [21].

Для порівняння ефективності та безпеки целекоксибу й локсопрофену було проведено аналіз результатів 12 клінічних досліджень за участю пацієнтів із РА й ОА. Було встановлено **більшу ефективність целекоксибу як анальгетика порівняно з локсопрофеном, тоді як серйозні шлунково-кишкові ускладнення, включаючи симптоматичні виразки, траплялися значно рідше (p=0,039) у разі застосування целекоксибу**.

Також вивчали довгостроковий ризик виразкової хвороби гастродуоденальної зони та серцево-судинних подій, спричинених целекоксибом. У дослідження включили 1024 пацієнти з тяжким хронічним атрофічним гастритом, кишковою метаплазією або дисплазією, що були випадковим чином розподілені на прийом 200 мг целекоксибу двічі на день або плацебо та спостерігалися протягом 1,5 року після лікування [47]. У результаті дослідження встановлено: виразка гастродуоденальної зони була виявлена в 19 із 463 (3,72%) пацієнтів, які отримували целекоксиб, і в 17 із 473 (3,31%) пацієнтів, які отримували плацебо (відношення шансів 1,13; 95% ДІ 0,58-2,19). Серцево-судинні події виникли в 4 пацієнтів, які отримували целекоксиб, і в 5 пацієнтів, які отримували плацебо. **Порівняно з тими, хто отримував плацебо, в пацієнтів, які отримували целекоксиб, не спостерігалось значного збільшення частоти серцево-судинних подій** (відношення ризиків 0,84; 95% ДІ 0,23-3,15) [47].

Утім, будь-який НПЗП може зумовити пептичні виразки, ШКК та/або перфорацію шлунка чи кишечника. Ці події можуть виникнути будь-коли при використанні препарату та без попереджувальних симптомів. Пацієнти літнього віку, з виразковою хворобою та/або ШКК в анамнезі мають більший ризик розвитку серйозних шлунково-кишкових подій. НПЗП

варто призначати з особливою обережністю пацієнтам із виразковою хворобою в анамнезі або ШКК. Основними чинниками ризику серйозних шлунково-кишкових подій і госпіталізації є: вік, куріння, вживання алкоголю, попередні виразки, пов'язані з НПЗП, та їх ускладнення в анамнезі, застосування кортикостероїдів або антикоагулянтів і виснажливі розлади, як-от серцево-судинні захворювання.

Щоб мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій із боку ШКТ, слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду відповідно до індивідуального плану лікування пацієнта.

Целекоксиб і серцево-судинні захворювання

Інгібітори ЦОГ-2 можуть пригнічувати PGI₂, підвищуючи ризик несприятливих серцево-судинних подій. Синтез PGI₂ також інгібуються високими дозами ацетилсаліцилової кислоти та неселективними НПЗП. Окрім того, причиною певної токсичності інгібіторів ЦОГ-2 є дисбаланс різних простагландинів, зокрема надмірний синтез тромбоксану (TXA₂) [37].

Усі НПЗП (інгібітори ЦОГ-2 та неселективні) можуть бути причиною посилення серцево-судинних побічних ефектів [25]. Загалом за останні 20 років проведено чимало досліджень щодо серцево-судинної безпеки НПЗП та неселективних інгібіторів ЦОГ-2.

Після того як дослідження APPROVe продемонструвало збільшення частоти інфаркту міокарда при застосуванні рофекоксибу (2004) та вальдекоксибу (2005), їх було вилучено з ринку та зросло занепокоєння щодо серцево-судинних ризиків НПЗП, особливо групи коксибів [10, 22, 23]. Як і всі НПЗП із 2005 р. на ринку США, целекоксиб має в інструкції попередження від FDA про «чорну скриньку» серцево-судинного та шлунково-кишкового ризику. У лютому 2007 р. Американська колегія кардіологів попередила пацієнтів із попередньою історією або високим ризиком серцево-судинних захворювань: використання інгібіторів ЦОГ-2 для полегшення болю повинне бути обмежене в тих, хто не має відповідних альтернатив, а потім тільки в найнижчій дозі та з найкоротшим часом призначення.

Досі тривають суперечки щодо існування та ступеня НПЗП-спричинених серцево-судинних побічних ефектів. Селективність ЦОГ-2 обговорюється як підвищений ризик [10], але це питання тривалий час залишалося спірним у зв'язку з неоднорідністю даних [10, 11, 23]. Метааналізи та систематичні огляди також не досягли консенсусу щодо ризику інфаркту міокарда, інсульту й серцево-судинних захворювань у разі застосування НПЗП.

У метааналізі 2014 р., що включив результати 12 досліджень із баз даних MEDLINE, Embase та Cochrane, целекоксиб порівнювався з усіма НПЗП (ібупрофен, диклофенак, напроксен, мелоксикам, еторикоксиб, луміракоксиб, рофекоксиб) і з плацебо. У дослідженні CLASS **целекоксиб показав статистично значуще зменшення частоти інсульту (0,1%) порівняно з диклофенаком та ібупрофеном (0,3%) [22], а різниці в частоті гострого інфаркту міокарда при лікуванні целекоксибом і звичайними НПЗП виявлено не було**. Ризик розвитку артеріальної гіпертензії також був майже однакоим: 2% у групі целекоксибу й диклофенаку та 3,1% у групі ібупрофену [22].

Дослідження PRECISION, яке включало 24081 пацієнта з високим кардіоваскулярним ризиком, надало статистично вагомі докази того, що **серцево-судинний ризик, пов'язаний із помірними дозами целекоксибу, не перевищує ризику, пов'язаного з неселективними НПЗП**. Порівняно з двома широко використовуваними неселективними НПЗП – напроксеном та ібупрофеном – целекоксиб асоціювався з меншою кількістю серцево-судинних подій (p<0,001). Слід наголосити, що ці дані можна віднести лише до невеликої дози целекоксибу (до 200 мг на добу). На сьогодні немає достатньої інформації про безпеку вищих доз цього препарату в пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком [53].

У 2016 р. рандомізоване дослідження за участю понад 24 тис. осіб показало, що **в помірних дозах целекоксиб не поступається ібупрофену або напроксену з погляду серцево-судинної безпеки та частоти виникнення інсультів**.

Ризик шлунково-кишкових подій був значно нижчим у разі застосування целекоксибу, ніж напроксену (p=0,01) або ібупрофену (p=0,002). Ризик ниркових подій був значно нижчим у разі застосування целекоксибу, ніж ібупрофену (p=0,004), але не був значно нижчим у разі застосування целекоксибу, ніж напроксену (p=0,19). Дослідження показало, що ризик смерті, інсульту або серцевого нападу серед пацієнтів, які приймали целекоксид, становив 2,3% протягом 30-місячного періоду порівняно з 2,5% для напроксену та 2,7% для ібупрофену [54].

У результаті у 2018 р. консультативна група FDA дійшла висновку, що **целекоксид не становить великого ризику для серцевих нападів та інсультів** порівняно з такими НПЗП, як ібупрофен або напроксен, котрі зазвичай використовуються, і рекомендувала розглянути можливість зміни рекомендацій FDA щодо безпеки целекоксибу [56].

У 2021 р. були опубліковані результати метааналізу, що включав 21 дослідження з вивчення целекоксибу в порівнянні з неселективними НПЗП або плацебо в пацієнтів із РА та остеоартритом [35]. Проведено пошук у базах даних EMBASE, Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Китайській національній інфраструктурі знань, VIP, Wanfang та базі даних китайської біомедичної літератури. Загальний об'єднаний коефіцієнт ризику серцево-судинних подій антитромботичної колаборації для целекоксибу порівняно з будь-якими неселективними НПЗП становив 0,89 (95% довірчий інтервал 0,80-1,00). Сумарний коефіцієнт ризику смерті від усіх причин для целекоксибу порівняно з НПЗП становив 0,81 (95% довірчий інтервал 0,66-0,98). **Рівень серцево-судинної смертності при застосуванні целекоксибу був нижчим, ніж при застосуванні неселективних НПЗП** (співвідношення ризиків 0,75; 95% довірчий інтервал 0,57-0,99) [35]. Американською асоціацією кардіологів зроблено висновок на основі різних даних про те, що найнижча можлива й ефективна доза, а також найкоротший час впливу мінімізують імовірність серцево-судинних побічних ефектів [37].

Целекоксид і цереброваскулярні захворювання

Потенційними механізмами підвищення ризику інсульту, пов'язаного з НПЗП, є вазоконстрикція, гіпертензія, протромботична дія. Оскільки залишається питання щодо зв'язку між НПЗП та ризиком судинних подій, кілька останніх метааналізів намагалися краще описати цей зв'язок.

У мережевому метааналізі 2011 р., проведеному Trelle та співавт., із 31 включеного дослідження 26 надали дані про інсульт, і це лише 337 спостережуваних подій. Цікаво, що **рофекоксид і целекоксид мали найменші оцінки стосовно ризику інсульту**. Інші субаналізи продемонстрували відсутність стійкого зв'язку між ризиком інсульту та застосуванням напроксену, целекоксибу або рофекоксибу [44].

Целекоксид та артеріальна гіпертензія

Задля визначення впливу целекоксибу порівняно з плацебо на параметри 24-годинного рівня артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували інгібітор АПФ, проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження в паралельних групах. В ньому брали участь 178 чоловіків і жінок (середній вік – 53 роки) з есенціальною гіпертензією, які отримували лікування та контроль за допомогою монотерапії лізиноприлом (10-40 мг/добу). Дослідження демонструє, що целекоксид, навіть у максимальних дозах, не пов'язаний з клінічно або статистично значущим зниженням 24-годинного контролю АТ у пацієнтів, які отримували виключно інгібітор АПФ [63].

Згідно з кількома дослідженнями, де використовувалися як клінічні, так й амбулаторні вимірювання АТ, целекоксид асоціюється з нижчою частотою гіпертензії, ніж неселективні НПЗП. Відмінності в серцево-судинних ефектах целекоксибу порівняно зі звичайними НПЗП можуть бути специфічними для молекули препарату, а механізми дії має бути з'ясованим [63].

Цікавим є той факт, що целекоксид (але не інші коксиди та диклофенак) пригнічує кальцієву реакцію в гладком'язових клітинах судин, що в кінцевому підсумку знижує тонус судин, незалежно від його інгібувальної дії ЦОГ-2. Розширення кровоносних судин і зниження системного АТ целекоксидом свідчать про те, що зниження навантаження на серце може протидіяти будь-яким іншим шкідливим ефектам цього класу препаратів [66].

Целекоксид і захворювання печінки

Багато медикаментів, що використовуються для лікування РА й АС і модифікують як симптоми, так і саме захворювання, пов'язані з потенційною гепатотоксичністю. Проаналізовано вплив целекоксибу на печінку в 14 контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів із РА тривалістю від 2 до 24 тиж і в 11 довгострокових відкритих дослідженнях тривалістю до 2 років. **Загальна частота небажаних явищ із боку печінки в пацієнтів з артритом, які отримували целекоксид, була подібна до такої для плацебо, але значно нижча, ніж у комбінованій групі пацієнтів, які отримували НПЗП**. Найчастішим побічним явищем із боку печінки було підвищення рівня

печінкових трансаміназ, що переважно спостерігалось в пацієнтів, які отримували диклофенак та інші НПЗП, а не целекоксид. Цей аналіз свідчить, що **целекоксид має дуже низький потенціал токсичності для печінки навіть після 2-річного впливу в терапевтичних дозах** [8].

Вплив целекоксибу на нирки

Порівняно з ризиком для ШКТ і серцево-судинної системи ниркові побічні ефекти НПЗП вважаються нечастими. Проте літній вік підвищує ризик розвитку нефротоксичності НПЗП через пригнічення синтезу простагландину й тромбосану, що призводить до ниркової вазоконстрикції та, як наслідок, зниження ниркової перфузії й порушення функції нирок.

Оскільки целекоксид пригнічує ЦОГ-2 і зберігає ЦОГ-1 у терапевтичних дозах, зроблено припущення, що він може запропонувати покращений профіль безпеки для нирок у пацієнтів із ризиком розвитку ниркової токсичності, спричиненої НПЗП. Метааналіз результатів більше ніж 50 клінічних досліджень за участю понад 5000 пацієнтів, які отримували целекоксид протягом 2 років у максимальній рекомендованій дозі, продемонстрував, що загальна частота побічних явищ із боку нирок на тлі прийому целекоксибу була вищою порівняно з плацебо та подібною до такої при застосуванні інших НПЗП. Отже, **целекоксид добре переноситься пацієнтами, які можуть мати ризик розвитку ниркової токсичності, спричиненої НПЗП, зокрема літніми людьми й особами з артеріальною гіпертензією або наявними хронічними захворюваннями серця** [9].

У дослідженні CLASS у підгрупі пацієнтів із преренальною азотемією значно менше пацієнтів, які приймали целекоксид, відзначали клінічно важливе зниження функції нирок (3,7%) порівняно з диклофенаком (7,3%) або ібупрофеном (7,3%). Було зроблено висновок, що **целекоксид може бути більш прийнятним лікуванням хронічного болю та запалення, ніж неселективні НПЗП, у пацієнтів із порушеною функцією нирок** [64].

Висновки

Целекоксид – потужний НПЗП, який загалом добре переноситься пацієнтами. За даними клінічних випробувань не було встановлено підвищеної гепато- та нефротоксичності цього препарату порівняно з іншими селективними та неселективними НПЗП.

Згідно з результатами останніх досліджень целекоксид є можливим кандидатом для застосування в онкології з метою мінімізації надмірного росту пухлин та в психіатрії для зменшення проявів депресії і покращення когнітивних функцій, але потрібні подальші великі дослідження.

Нещодавно фармацевтичний ринок України поповнився новим якісним і доступним препаратом целекоксибу під назвою **Лекокса** виробництва компанії World Medicine.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.



ЛЕКОКСА

Целекоксид

1 раз на добу

200 МГ

«ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ»
гастроінтестинальної
безпеки серед НПЗП¹

1 капсула (200 мг) 1 раз на добу незалежно від вживання їжі

остеоартрит

ревматоїдний артрит

анкілозивний спондиліт

ІНСТРУКЦІЯ (скорочено)

ЛЕКОКСА Склад: 1 капсула тверда містить целекоксибу 200 мг; **Лікарська форма**. Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група**. Протизапальні та антиревматичні засоби. Коксиди. **Показання**. Симптоматичне лікування остеоартриту, ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту; Лікування гострого болю у дорослих пацієнтів; Лікування первинної дисменореї. **Протипоказання**. Підвищена чутливість (наприклад, анафілактичні реакції та серйозні шкірні реакції) до целекоксибу та/або до інших компонентів лікарського засобу. Наявність в анамнезі бронхіальної астми, випадків кропив'янки або інших реакцій алергічного типу після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП. У таких пацієнтів були зареєстровані тяжкі, інколи летальні, анафілактичні реакції на НПЗП. Наявність в анамнезі реакції алергічного типу до сульфаніламідних препаратів. Після проведення хірургічної операції з аортокоронарного шунтування. Установлена ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярна хвороба. Активна пептична виразка або шлунково-кишкова кровотеча. Розрахунковий кліренс креатиніну < 30 мл/хв. Застійна серцева недостатність (клас II – IV за класифікацією NYHA) Тяжкі порушення функції печінки (альбумін плазми крові < 25 г/л або показник за шкалою Чайлда – П'ю ≥ 10). **Діти**. Лікарський засіб не призначений для застосування дітям. **Спосіб застосування та дози**. Капсули можна приймати незалежно від вживання їжі. Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу лікарського засобу протягом найкоротшого періоду згідно з метою лікування окремого пацієнта. Остеартрит: 200 мг на добу 1 раз на добу або у дозі 100 мг 2 рази на добу. Контроль гострого болю та лікування первинної дисменореї. Лікарський засіб застосовувати у початковій дозі 400 мг з наступним застосуванням додаткової дози 200 мг у перший день у разі необхідності. У наступні дні рекомендована доза становить 200 мг 2 рази на добу у разі необхідності. **Побічні реакції**. З боку травного тракту: запор, дивертикуліт, дисфагія, відрижка, езофагіт, гастрит, гастроентерит, гастроєзофагеальний рефлюкс, геморої, хістальна грижа, мелена, сухість у роті, стоматит, тенезми, блювання. З боку серцево-судинної системи: погіршення перебігу артеріальної гіпертензії, стенокардія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, серцева недостатність. Загальні розлади: реакції гіперчутливості, алергічні реакції, біль у грудях, кіста (без додаткових уточнень), генералізований набряк, набряк обличчя, підвищена втомлюваність, гарячка, припливи, грипоподібні симптоми, біль, периферичний біль, периферичний набряк/затримка рідини. З боку центральної та периферичної нервової системи: судоми ніг, гіпертензія, гіпестезія, мігрень, парестезія, вертиго. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів. З боку метаболізму та харчування: підвищення рівня азоту сечі, підвищення рівня креатинінофосфокінази в плазмі крові, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіпокаліємія, підвищення рівня нелізованого азоту, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня лужної фосфатази, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: артралгія, артроз, міалгія, синовіт, тендиніт. З боку тромбоцитів (кровотеча або згортання крові): екхімоз, носова кровотеча, тромбоцитемія. З боку психіки: анорексія, стривоженість, підвищений апетит, депресія, нервозність, сонливість. З боку крові: анемія. З боку дихальної системи: бронхіт, бронхоспазм, посилення бронхоспазму, кашель, задишка, ларингіт, пневмонія. З боку шкіри та підшкірних тканин: алопеція, дерматит, реакції фоточутливості, свербіж, еритематозні висипання, макуло-папулезні висипання, захворювання шкіри, сухість шкіри, підвищена пітливість, кропив'янка. **Категорія відпуску**. За рецептом. **Виробник**. УОРЛД МЕДИЦИН ІПЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш. Заявник. УОРЛД МЕДИЦИН ІПЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.2021 Р.П. № UA/18644/01/02

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконадзора за тел.: +38 0976937118 / farnacoadzor@biakfina.ua

¹ Каратеев А.Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация "традиционных" НПВП и гастропротектора? // "РМЖ"-2013.-№13

WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Tel.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua