

АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА в профілактиці цереброваскулярних захворювань: ризики взаємодії з іншими нестероїдними протизапальними препаратами

У зв'язку з прогнозованим збільшенням тривалості життя і кількості пацієнтів із хронічним боєм потреба в призначенні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) в клінічній практиці найімовірніше буде зростати. Водночас ця категорія пацієнтів часто потребує активної профілактики (первинної або вторинної) судинних подій.

Призначення антиагрегантних препаратів визнано обов'язковою ланкою профілактики і терапії більшості кардіо- і цереброваскулярних подій. Відповідно до наявних даних, можна припустити, що застосування антитромбоцитарних препаратів при різних проявах атеросклерозу істотно знижує ризик розвитку таких ускладнень, як раптова серцева смерть, інфаркт міокарда та ішемічний інсульт.

Загальновизнаним стандартом антитромбоцитарної терапії тривалий час залишається ацетилсаліцилова кислота (АСК), доцільність прийому якої багаторазово доведена у великих рандомізованих клінічних дослідженнях. Величезна кількість пацієнтів щодня приймають і НПЗП, і АСК. Однак згідно з міжнародними рекомендаціями одночасне використання АСК в низьких дозах і деяких НПЗП може бути небезпечним і викликати феномен аспіринорезистентності.

Найчастіше під цим поняттям розуміють феномен кардіоваскулярних подій у пацієнтів, які приймають АСК з профілактичною метою. Поширеність резистентності до терапії АСК, за даними різних досліджень, становить від 10 до 45%. Передбачається, що механізм резистентності обумовлений нездатністю АСК в окремих пацієнтів у належній мірі пригнічувати функцію тромбоцитів, знижувати синтез тромбоксану А₂ (ТХА₂) і/або подовжувати час кровотечі. Більш того, виникнення таких ситуацій на тлі терапії АСК є прогностично несприятливим фактором і супроводжується більш високим ризиком ускладнень (Patrono et al., 2008; Eikelboom et al., 2008). В аналізі, проведеному Muir et al. (2009), було виявлено кореляцію між аспіринорезистентністю і клінічними результатами, а також визначено, що у хворих із резистентністю до АСК (встановленою за допомогою експрес-аналізатора функціонального стану тромбоцитів) більш ніж втричі зростає ймовірність розвитку ішемічних ускладнень (раптова смерть, інсульт або інфаркт міокарда) в майбутньому. Існують також дані, що пацієнти з атеросклерозом, у яких прийом АСК недостатньо

знижував синтез ТХА₂, що підтверджувалося підвищенням вмісту в сечі 11-дегідротромбоксану В₂, були більш схильні до розвитку ішемічних ускладнень в майбутньому. Варто зауважити, що ймовірною причиною виникнення аспіринорезистентності може бути одночасний прийом АСК і неаспіринових НПЗП.

Механізми взаємодії ацетилсаліцилової кислоти і нестероїдних протизапальних препаратів

Аспірин є незворотним інгібітором циклічного перетворення арахідонової кислоти в простагландини G₂ (PGE₂) і H₂ (PGH₂) шляхом ацетилювання тромбоцитарної циклооксигенази 1 (ЦОГ-1). В результаті пригнічується продукція ТХА₂, що є одним із шляхів активації тромбоцитів. Хоча інші НПЗП також впливають на цю фармакологічну мішень, внаслідок зворотного механізму дії не здатні ефективно інгібувати тромбоцитарний ТХА₂, оскільки навіть 5% залишкової активності ЦОГ-1 у тромбоцитах достатньо для їх повної агрегації.

Молекулярні механізми взаємодії АСК і НПЗП можна представити наступним чином. ЦОГ є гомодимерними пероксидазами, асоційованими з клітинними мембранами. Біологічний субстрат (арахідонова кислота) вивільняється з мембранних фосфоліпідів внаслідок стимуляції клітин (тромбоцитів) і входить у гідрофобний субстратв'язуючий канал у напрямку каталітичного сайту ферменту. Активний фермент шляхом багатокрокової реакції перетворює арахідонову кислоту в простагландин H₂, який у тромбоцитах під дією тромбоксансинтази перетворюється у ТХА₂. Повторне призначення низьких доз АСК кумулятивно інактивує ЦОГ-1 у без'ядерних тромбоцитах завдяки ацетилюванню серину 530 біля каталітичного сайту. Арахідонова кислота і НПЗП (крім АСК), у тому числі ібупрофен і напроксен, приваблюються залишками амінокислот у гідрофобний канал до тих самих зв'язувальних сайтів. Ацетилювання під дією АСК і присутність НПЗП перешкоджають доступу арахідонової кислоти до каталітичного сайту в позиції тирозину 385.

Зважаючи на ці взаємодії, можна було б очікувати синергічне інгібування ЦОГ-1 АСК і неаспіриновими НПЗП, проте цього не відбувається. Період напіврозпаду АСК у плазмі не перевищує 15-20 хв. завдяки швидкому деацетилюванню до саліцилату, який не інгібує тромбоцитарну ЦОГ-1. Цей час набагато менший, ніж у більшості

неаспіринових НПЗП, що може призводити до інактивації АСК ще до зв'язування з ЦОГ. Інактивація АСК у присутності інших НПЗП також посилюється відносно низькою початковою афінністю АСК до зв'язування з ЦОГ ($K_i = 27$ ммоль/л). Значення K_i неаспіринових НПЗП на декілька порядків нижчі (зазвичай мікромолярні), внаслідок чого, ці препарати нівелюють доступ АСК до сайту ацетилювання, «захищаючи» тромбоцитарну ЦОГ-1 від незворотної інактивації аспірином увесь час, протягом якого вони присутні у достатніх концентраціях.

Гіпотетична конкуренція між АСК і неаспіриновими НПЗП було досліджено на ензимокінетичних моделях. Одна така модель включала декілька кроків каталітичного механізму ЦОГ-1 і дозволила оцінити взаємодію зворотного ЦОГ-інгібітора (целекоксибу) і незворотного інгібітора (АСК). Було встановлено, що ацетилювання ЦОГ-1 під дією АСК різко уповільнюється в присутності целекоксибу, і це відбувається вже при низьких концентраціях, за яких целекоксиб лише незначно інгібує активність ЦОГ. Аналогічний результат було продемонстровано і для ібупрофену.

Крім вищеописаної прямої взаємодії між АСК і неаспіриновими НПЗП, можуть існувати і більш складні механізми. Чимало НПЗП здатні змінювати мономер ЦОГ, який не бере участі в каталізі. Він діє як регуляторна субодинаця, що контролює активність партнерського мономера, який є каталітично активним. Отримано докази, що в один момент часу лише одна з двох субодинаць ЦОГ може брати участь в каталітичному сайті. Деякі НПЗП зв'язуються з регуляторною субодинацею і чинять неконкурентне інгібування каталітичної субодинаці, тоді як інші взаємодіють з каталітичною субодинацею, пригнічуючи активність ферменту завдяки конкурентному механізму. Крім того, кінетичні аналізи дозволили розрізнити два типи НПЗП залежно від того, чи пов'язана їх дія з часом. Часозалежне інгібування ЦОГ супроводжується конформаційними змінами ферменту. Таким чином, можна припустити, що причиною взаємодії між інгібіторами ЦОГ не обов'язково є пряма конкуренція за місце зв'язування у гідрофобному каналі ЦОГ тієї самої субодинаці. Взаємодія також може відбуватись внаслідок перехресної регуляції між двома субодинацями димерного ферменту ЦОГ, коли зв'язування неаспіринових з одним мономером (регуляторною субодинацею) викликає конформаційні зміни з подальшим уповільненням ацетилювання АСК. Результати глибокого аналізу лікарської взаємодії між целекоксибом і АСК з використанням кристаллографії і тваринних моделей підтвердили її наявність щодо тромбоцитарної ЦОГ-1.

Експериментальні і клінічні докази негативної взаємодії

Дослідження *in vitro*

На рисунку представлено порівняння різних НПЗП стосовно їх потенціалу до взаємодії з АСК, яка визначалась за продукцією тромбоксану. З метою стандартизації всі НПЗП додавались у відповідних IC_{50} , тобто у таких або нижчих концентраціях, які спостерігаються у разі клінічного застосування. Як видно з рисунку, між НПЗП існують значні відмінності, які не можна пояснити лише

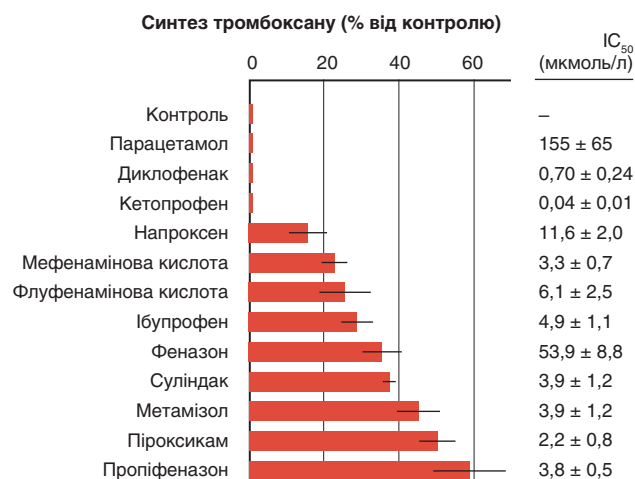


Рисунок. НПЗП значно відрізняються за своєю здатністю взаємодіяти з аспірином на рівні тромбоцитарної ЦОГ-1

Примітка. Адаптовано згідно з Thomas Hohlfeld et al. «High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – pharmacological mechanisms and clinical relevance», 2013.

силою дії або селективністю щодо ЦОГ-2. Парацетамол, диклофенак і кетопрофен взагалі не взаємодіяли з АСК. Неаспіринові НПЗП з високою селективністю до ЦОГ-2, у тому числі целекоксиб і німесулід, також можуть знижувати інгібування ЦОГ-1 аспірином, що було продемонстровано в дослідженнях *in vitro*.

Дослідження *in vivo*

В багатьох дослідженнях за участю здорових добровольців були підтверджені негативні ефекти деяких НПЗП щодо антитромбоцитарного ефекту низьких доз АСК. Catella-Lawson et al. (2001) встановили, що одночасне призначення ібупрофену, але не парацетамолу або диклофенаку, діє антагоністично стосовно незворотного інгібування тромбоцитів, індукованого АСК. Пізніше аналогічний ефект спостерігався і за умови одночасного призначення АСК і напроксену (Carone et al., 2005). У дослідженні Saxena et al. (2013) целекоксиб, метамізол, ібупрофен, флуфенамінова кислота, напроксен, німесулід, оксaproзин і піроксикам значно знижували антитромбоцитарну активність АСК, тоді як диклофенак і парацетамол цього ефекту не проявляли.

Схожі результати були отримані в численних дослідженнях, у яких пацієнти приймали низькі дози АСК з метою вторинної профілактики кардіоваскулярних подій. За даними Zimmermann et al. (2003), взаємодія з АСК є причиною аспіринорезистентності у пацієнтів, яким проведено аортокоронарне шунтування. У дослідженні Gengo et al. (2008) оцінювались ступінь і тривалість інгібування агрегації тромбоцитів після прийому АСК, ібупрофену або їх комбінації у пацієнтів, що отримували АСК для вторинної профілактики інсульту. Так, після 27-місячного клінічного спостереження було встановлено, що у пацієнтів, які приймали АСК та ібупрофен, адекватне інгібування тромбоцитів не досягалось, однак відміна ібупрофену призводила до такого інгібування. Важливо зазначити, що у 72% пацієнтів спостерігались повторні цереброваскулярні ішемічні події на тлі одночасного прийому АСК та ібупрофену. Отримані результати свідчать про те, що ібупрофен нівелює ефект

низьких доз АСК щодо вторинної профілактики інсульту, і це може мати серйозні клінічні наслідки.

У своїх дослідженнях MacDonald та Wei (2003) оцінювали рівень кардіоваскулярної смертності у пацієнтів, які були виписані після першої госпіталізації з приводу судинних подій (інфаркту міокарда, стенокардії, інсульту або транзиторної ішемічної атаки) і отримували АСК. Порівняно з пацієнтами, які приймали лише АСК, у хворих, що приймали комбінацію АСК з ібупрофеном ($n = 187$), значно підвищувався ризик смертності від будь-яких причин, в тому числі і кардіоваскулярної смерті після 3 років спостереження, тоді як одночасний прийом АСК з диклофенаком ($n = 206$) не змінював ці ризики.

Farkouh et al. (2007) проаналізували дані дослідження TARGET, в якому 18 325 пацієнтів були рандомізовані для прийому ібупрофену, напроксену або луміракоксибу. Серед пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком, які отримували низькі дози АСК, хворі, які також отримували ібупрофен, мали найвищу частоту кардіоваскулярних подій.

Дані аналізів підгруп учасників дослідження Physicians' Health Study, в якому взяли участь 22 тисячі здорових лікарів-чоловіків, продемонстрували, що впродовж 5 років спостереження пацієнти, які приймали АСК і неаспіринові НПЗП (> 60 днів на рік), не отримували користі від вживання АСК щодо профілактики інфаркту міокарда, так само як і пацієнти з низькою прихильністю до терапії АСК.

Вибір нестероїдних протизапальних препаратів

Вищенаведені дані свідчать про необхідність зваженого підходу до вибору НПЗП для пацієнтів, які приймають низькі дози АСК з метою профілактики церебро- і кардіоваскулярних подій. Враховуючі дані експериментальних і клінічних досліджень, за необхідності комбінованої терапії перевагу, слід надавати препаратам парацетамолу, диклофенаку або кетопрофену, тобто НПЗП, які не впливають на антитромбоцитарний ефект АСК. На підставі даних про загальну кардіоваскулярну безпеку, напроксен раніше рекомендували пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, які приймали профілактичні дози АСК. Проте в багатьох дослідженнях було продемонстровано, що цей препарат значно знижує здатність АСК інгібувати агрегацію тромбоцитів.

Відсутність взаємодії з АСК принаймні частково пояснює низькі ризики судинних подій, що спостерігалися на тлі прийому диклофенаку або кетопрофену.

Так, Singh et al. (2005) у своїх дослідженнях продемонстрували низький ризик розвитку інфаркту міокарда при застосуванні кетопрофену. Проаналізувавши причини 15 343 епізодів гострих порушень серцевого кровообігу (61 372 особи склали контрольну групу), автори визначили порівняльний ризик розвитку інфаркту міокарда для НПЗП, що найбільш часто призначаються. Прийом кетопрофену асоціювався з найменшим ризиком (відносний ризик [ВР] – 0,88), перевершуючи за цим показником напроксен (ВР 1,08) та ібупрофен (ВР 1,11).

Низький ризик розвитку інфаркту міокарда на тлі прийому кетопрофену був відзначений

і в епідеміологічному дослідженні Solomon et al. (2002). У рамках дослідження було проведено порівняння використання різних НПЗП у 4425 пацієнтів з інфарктом міокарда, і у 17 700 осіб без цього ускладнення. Різниця в ризику при прийомі кетопрофену в групах не було виявлено. Аналогічні результати були отримані в роботі Helin-Salmivaara et al. (2007), в якій було проведено зіставлення даних про прийом НПЗП у 33 309 осіб, які перенесли гострий інфаркт міокарда, і у 138 949 здорових людей. Виявилося, що прийом кетопрофену практично не збільшував ризик розвитку кардіоваскулярних катастроф (ВР 1,11). Відповідний рівень ризику для багатьох інших популярних НПЗП був істотно вищим; наприклад, для мелоксикаму він становив 1,25, для німесулід – 1,69.

Shau et al. (2012) провели аналіз статей, в яких містилася інформація про 13,7 млн осіб, що лікувалися НПЗП, з яких 8354 перенесли інфаркт міокарда. Кетопрофен продемонстрував мінімальний рівень ризику цього ускладнення і виявився більш безпечним, ніж більшість інших НПЗП.

Trelle et al. (2011) проаналізували кардіоваскулярну безпеку НПЗП шляхом включення у мережевий метааналіз усіх опублікованих на той час великомасштабних рандомізованих контрольованих досліджень (РКИ), в яких порівнювалися будь-які НПЗП з іншими НПЗП, парацетамолом або плацебо, що призначалися за різними терапевтичними показаннями. В результаті було відібрано 31 РКИ, в яких вивчалися 7 різних НПЗП. Для диклофенаку ризик інфаркту міокарда не перевищував такого при призначенні плацебо. Для інших НПЗП у порівнянні з плацебо ризик інфаркту міокарда був вищим від запланованої статистичної межі (1,3): ібупрофен – 1,61, целекоксиб – 1,35, рофекоксиб – 2,12 і луміракоксиб – 2,0. Автори відмітили, що ризик інсульту максимально підвищувався при застосуванні ібупрофену, а ризик смерті від будь-яких причин – у разі прийому еторикоксибу.

Висновки

На сьогодні фармакодинамічна взаємодія між АСК та багатьма неаспіриновими НПЗП є доведеним фактом. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* описані як прямі, так і опосередковані механізми такої взаємодії. Враховуючи широке використання в клінічній практиці АСК з профілактичною метою і НПЗП для лікування болю та запальних станів, зменшення або навіть нівелювання профілактичного ефекту АСК під дією НПЗП принаймні частково може пояснювати феномен аспіринорезистентності, який клінічно проявляється розвитком церебро- і кардіоваскулярних подій. Експериментальні дані, які доповнюються результатами клінічних досліджень, свідчать про те, що серед інгібіторів ЦОГ парацетамол, диклофенак і кетопрофен не змінюють антитромбоцитарного ефекту низьких доз АСК і, відповідно, можуть вважатися препаратами вибору для пацієнтів, які потребують комбінованого лікування.

Підготував Олександр Гладкий

