

КАРДІОВАСКУЛЯРНІ РИЗИКИ при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів та інгібіторів ЦОГ-2: актуальні дані та клінічні наслідки

За результатами обсерваційних досліджень та метааналізів, призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), особливо у високих дозуваннях упродовж тривалого часу, може бути потенційно пов'язане з імовірністю розвитку серцево-судинних (СС) захворювань. Ключовим аспектом для мінімізації ризику при такому лікуванні є застосування препарату з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та різних профілів безпеки цього засобу.

До вашої уваги представлено огляд даних сучасної наукової літератури, оновленої до 2016 р., щодо вивчення безпеки доступних сьогодні НПЗП, переважно з акцентом на кардіоваскулярному і цереброваскулярному ризиках, який опубліковано у статті A. Fanelli et al. «Therapeutic Advances in Drug Safety» (2017; 8 (6): 173–182).

Використання НПЗП може бути пов'язане із широким спектром побічних ефектів, що чинять вплив на кардіоваскулярну, цереброваскулярну і гастроінтестинальну системи, нирки, печінку та шкіру зокрема (García Rodríguez et al.; Castellsague et al., 2012). Упродовж кількох років клініцисти зосереджували увагу на зменшенні частоти та клінічних наслідків кровотеч із шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які вважають найпоширенішими небажаними реакціями внаслідок застосування НПЗП (Castellsague et al., 2013; Bhala et al., 2013). Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА, 2006, 2012) також прицільно вивчало протромботичний ефект згаданих препаратів (Fanelli et al., 2013; Chandrasekharan et al., 2002).

НПЗП блокують два основні ферменти циклооксигенази (ЦОГ-1 та ЦОГ-2), які каталізують утворення простаноїдів з арахідонової кислоти (Deviege, 2002). 2004 р. рофекоксиб був виведений з ринку через високий кардіоваскулярний ризик, пов'язаний з його використанням у стандартних дозуваннях. Практично інгібування ЦОГ-2 може пошкодити ендотелій, що призводить до протромботичного стану, підвищуючи у такий спосіб ймовірність розвитку СС подій. Дані проведених обсерваційних досліджень і метааналізів продемонстрували, що застосування деяких неселективних НПЗП (таких як ацеклофенак, диклофенак та ібупрофен у високих дозуваннях) може асоціюватися з розвитком кардіоваскулярних

захворювань, особливо в разі довготривалого застосування (Chandrasekharan et al., 2002; Bueno et al., 2010; Patrignani, 2011). Попри те, що абсолютний СС ризик, зумовлений прийманням НПЗП, може бути відносно низьким, швидкість дифузії молекул робить їхній вплив на кардіоваскулярні події важливим питанням у клінічній практиці по всьому світу. Варто зазначити, що здебільшого побічні ефекти внаслідок застосування НПЗП пов'язані з механізмом їхньої дії, тому мета позбавитися в повсякденній практиці ризику, зумовленого використанням згаданих препаратів, є дещо утопічною (Grosser et al., 2006).

Механізм підвищення серцево-судинного ризику

Як відомо, підвищений серцево-судинний ризик унаслідок застосування НПЗП може бути пов'язаний зі ступенем активності ЦОГ-1 та ЦОГ-2, що зумовлює інгібування антитромботичного гормону простагліну (PGI₂) і проагрегантного вазоконстрикторного агента тромбоксану А₂ (Grosser et al., 2006; Patrono et al., 2008). Підвищеній реактивності тромбоцитів, спричиненій дією НПЗП на PGI₂, може протидіяти супутнє інгібування активності тромбоцитарної ЦОГ-1 і пов'язане з цим перетворення арахідонової кислоти на тромбоксан А₂. Згідно з даними T. D. Warner et al. (1999), за винятком аспірину в низьких дозуваннях (75–150 мг), неселективні та селективні НПЗП не чинять вплив на

активність тромбоцитів ЦОГ-1 настільки, щоб знижувати проагрегаційний ефект тромбоксану А2 (> 95 %). Оскільки ензимні інгібітори описуються відповідно до їхньої ефективності блокування цільового ферменту, визначають параметр IC80 — ступінь інгібування, що спричиняє до 80 % зниження активності ЦОГ; IC80 ферменту ЦОГ-2 необхідна для отримання терапевтичного ефекту НПЗП. Чим нижче це значення, тим вища активність препарату. Для НПЗП результати аналізу інгібіторів зазвичай виявляються через показник IC80 для ферментів ЦОГ-2/ЦОГ-1. Тобто менша величина IC80 передбачає більшу селективність ферменту ЦОГ-2. Найчастіше застосовувані НПЗП можна впорядкувати відповідно до IC80: еторикоксид < мелоксикам < німесулід < цефекоксид < диклофенак < піроксикам < ібупрофен < напроксен < кетопрофен < кеторолак, де еторикоксид і кеторолак — відповідно найбільш і найменш активні щодо інгібування ЦОГ-2.

Чим вищий рівень інгібування ЦОГ-2 і нижчий ЦОГ-1, тим більша ймовірність розвитку тромбозу, пов'язаного із НПЗП. Ступінь пригнічення ЦОГ-2-залежного простагландину може стати незалежним ключовим чинником, що свідчить про підвищений ризик інфаркту міокарда (ІМ) через прийом НПЗП із нефункціональним гальмуванням тромбоцитів ЦОГ-1. Тобто оцінка специфічності інгібування ЦОГ-2 у цільній крові може бути сурогатною кінцевою точкою для прогнозування СС ризику, зумовленого застосуванням згаданих препаратів (García Rodríguez et al., 2008). Хоча, як відомо, підвищений тромботичний ризик внаслідок приймання НПЗП пов'язаний не лише з активністю кожної молекули ЦОГ-2 (ЕМА, 2006). Такі результати мають бути підтверджені у клінічних умовах, оскільки точні механізми, що лежать в основі небажаних явищ, пов'язаних із НПЗП, достеменно невідомі.

Оскільки наявний лінійний зв'язок між ступенем інгібування ЦОГ-2 та PGI2 в умовах *in vivo*, то в разі зменшення дозування засобу можливе зниження СС ризику (Fosbol et al., 2009). Нині у клінічній практиці НПЗП все ще нерідко застосовують у дозуваннях, що перевищують терапевтичні. Було продемонстровано, що пероральний прийом диклофенаку навіть у такій невеликій дозі, як 25 мг, ефективний для лікування гострого післяопераційного болю (Barden et al., 2004). У дослідженні P.L. McCormack and L.J. Scott (2008) зменшення дозування диклофенаку при внутрішньовенному введенні з 75 до 37,5 мг не призводило до посилення болю у пацієнта. Подібні результати було досягнуто в дослідженні T. Dietrich et al. (2014), у якому дані підшкірного введення 25 і 50 мг диклофенаку засвідчили таку саму ефективність, як і введення 75 мг.

За межами ішемічної кардіопатії: цереброваскулярний ризик

Дослідження, пов'язані з протромботичним ефектом коксидів або неселективних НПЗП, переважно орієнтовані на ішемічну кардіопатію, тоді як доказові дані, що стосуються ризику ішемічного інсульту/транзиторної ішемічної атаки та геморагічного інсульту, все ще обговорюються (García-Poza et al., 2015; Fosbol et al., 2010; Varas-Lorenzo et al., 2011; Kalafutova et al., 2014).

Основною причиною того, що бракує ясності щодо можливого зв'язку між цереброваскулярним ризиком та застосуванням НПЗП, є незначна частота інсультних подій у загальній популяції, якщо порівнювати із частотою СС ускладнень. Саме тому більшість даних отримано в обсерваційних дослідженнях та внаслідок метааналізів, а не в рандомізованих контрольованих випробуваннях.

Напроксен у високих дозуваннях чинить майже повне інгібування ЦОГ-1, що свідчить про можливий захисний ефект щодо ІМ порівняно з рофекоксидом (Carone et al., 2004). Проте у двох дослідженнях виявлено, що застосування напроксену асоціювалося з ризиком виникнення інсульту (Naag et al., 2008; Lee et al., 2007). Вплив напроксену на артеріальний тиск (АТ) може пояснити підвищену ймовірність розвитку цереброваскулярних подій, оскільки артеріальна гіпертензія (АГ) є відомим чинником ризику інсульту. Однак для напроксену продемонстровано найнижчий ступінь ймовірності виникнення СС ускладнень (Scarpignato et al., 2012). Для отримання переконливіших доказових даних стосовно цього факту необхідно провести додаткові дослідження.

У метааналізі N. Bhala et al. (2013) порівнювали коксид із плацебо, диклофенаком, ібупрофеном або напроксеном. Автори не виявили зв'язку між будь-якими НПЗП та інсультами, хоча було підкреслено невелику частоту випадків.

Вплив НПЗП на артеріальний тиск

Як повідомили F. Lari et al. (2016), можливим поясненням підвищення ризику цереброваскулярних подій, пов'язаного із застосуванням НПЗП, може бути їхній вплив на АТ. Механізм, шляхом якого НПЗП підвищують АТ, досі незрозумілий. Зокрема, важливе значення мають блокада ферменту ЦОГ та відносно пригнічення синтезу простагландину, що зумовлює вазоконстрикцію, а також збільшення об'єму крові внаслідок порушення екскреції натрію (Hersh et al., 2007). Крім того, НПЗП можуть також потенційно знижувати ефективність широко використовуваних антигіпертензивних засобів.

Часто АГ виникає у пацієнтів віком від 65 років із діагнозом остеоартроз (ОА) (Kalafutova et al., 2014). У цій популяції навіть невелике зниження діастолічного АТ на 5–6 мм рт. ст. завдяки ефективній гіпертензивній терапії може зменшити ризик церебрального інсульту на 67 % та ішемічної хвороби серця — на 15 %. Так, S. Kalafutova et al. вирішили приділити увагу вивченню потенційної взаємодії антигіпертензивних засобів і НПЗП через їхнє часте супутнє застосування. Значення НПЗП для антигіпертензивної терапії переважно пов'язане з роллю простагландинів у механізмі дії кожного класу препаратів (Hersh et al., 2007; Pavlicevic et al., 2008).

Діуретики чинять вплив на АТ, зменшуючи об'єм позаклітинної рідини та загальний периферичний опір. НПЗП знижують їхній ефект, що призводить до затримання натрію та води в організмі (Park and Bavyr, 2014).

Таблиця. Запобігання ризику СС та ГІ ускладнень, пов'язаних із застосуванням НПЗП

Пацієнт без ризику СС подій
<p>Жодного чинника ризику ГІ ускладнень: коксиб, диклофенак, ібупрофен або німесулід (уникати застосування кеторолаку та кетопрофену)</p> <p>Один або кілька чинників ризику ГІ ускладнень: коксиб або диклофенак — ібупрофен — німесулід + ІПП</p> <p>Виразкова кровотеча в анамнезі: коксиб — диклофенак + (ІПП)</p>
Пацієнт із ризиком СС подій та без чинників ризику ГІ ускладнень
<p>СС ризик < 3 %: Уникати використання коксибу, ацеклофенаку, диклофенаку > 100 мг/добу та ібупрофену ≥ 2400 мг/добу <i>У разі призначення комбінації з аспірином у низьких дозуваннях:</i> Уникати використання ібупрофену Застосовувати аспірин за 2 години до прийому напроксену + ІПП</p> <p>СС ризик > 3 %: Застосовувати аспірин за 2 години до напроксену + ІПП</p>
Пацієнт із ризиком СС подій + один або кілька чинників ризику ГІ ускладнень
<p>СС ризик < 3 %: Уникати призначення коксибу та ацеклофенаку (диклофенак < 100 мг/добу — ібупрофен < 2400 мг/добу — німесулід) + ІПП <i>Під час комбінації з аспірином у низьких дозуваннях:</i> Уникати призначення ібупрофену Застосовувати аспірин за 2 години до напроксену + ІПП</p> <p>СС ризик < 3 %: Застосовувати аспірин за 2 години до прийому напроксену + ІПП</p>
Пацієнт із ризиком СС подій + виразкова кровотеча в анамнезі
<p>Уникати призначення НПЗП і коксибу за можливості У разі крайньої необхідності та за СС ризику < 3 % (целекоксиб — диклофенак < 100 мг/добу — ібупрофен < 2400 мг/добу — німесулід) + ІПП</p>

Адаптовано згідно з P. Patrignani et al. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 2011. V. 4 (5). P. 605–21.

Крім того, НПЗП можуть чинити вплив на деякі механізми, задіяні у зниженні АТ, опосередкованому β-блокаторами, включно зі зменшенням серцевого викиду, інгібуванням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зниженням концентрації у плазмі крові, вазомоторним тонусом і периферичним судинним опором (Mason et al., 2009). Брадикінін посилює антигіпертензивний ефект інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, що стимулюють вивільнення простагландинів, які мають ключове значення у вазодилатації.

На протипагу даним щодо гіпертензивного ефекту НПЗП, у дослідженні пацієнтів з АГ та ішемічною хворобою серця було встановлено, що регулярне застосування препаратів протягом майже 3 років було пов'язане з дещо нижчим рівнем АТ порівняно з хворими, які їх не приймали (Vavry et al., 2011).

Отже, будь-який ефект НПЗП, асоційований з АГ, може бути специфічним для тривалості використання лікарських засобів і потребує подальшого клінічного вивчення.

Неселективні НПЗП і регулятори

Комітет із лікарських засобів для медичного застосування (СНМР) 2005 р. виконав огляд даних, пов'язаних із профілем безпеки НПЗП і коксибів. Він дійшов

висновку, що при належному призначенні переваги неселективних НПЗП перевищують ризики, навіть зважаючи на підвищену частоту випадків тромбозу внаслідок їхнього приймання (ЕМА, 2006). Імовірність розвитку СС подій, як правило, збільшується, якщо препарати призначають у високих дозуваннях для тривалого лікування. Так, 2006 року Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) підсумувало, що не можна виключати незначний підвищений ризик розвитку тромботичних ускладнень під час застосування неселективних НПЗП, зокрема диклофенаку, особливо коли вони використовуються у великих дозуваннях для довгострокової терапії.

Диклофенак є одним із найбільш призначуваних НПЗП через його сприятливий профіль безпеки стосовно ШКТ та ефективність щодо полегшення болю. Попри це, продемонстровано пов'язаний із дозуванням вказаного засобу кардіоваскулярний ефект, який збільшується в разі призначення більш високих доз і є порівняним із таким для коксибів (Castellsague et al., 2013; Garcia Rodriguez et al., 2008; Fosbol et al., 2009). Значення чинника дозування щодо частоти СС подій внаслідок прийому НПЗП підтвердив Комітет з оцінки ризиків у галузі фармаконагляду (PRAC) ЕМА. Так, за результатами огляду, у пацієнтів, які приймали ібупрофен у високих дозуваннях (≥ 2400 мг на добу), спостерігалось невелике збільшення ступеня ймовірності розвитку СС ускладнень, таких як серцеві напади та інсульты. Пояснювалося, що ризик, асоційований із застосуванням великих дозувань ібупрофену, аналогічний до спричиненого інгібіторами ЦОГ-2 та диклофенаком. 2015 року міждисциплінарна група експертів оприлюднила метааналіз окремих даних учасників рандомізованих досліджень, зосередившись на порівнянні найвищого і найнижчого ГІ ризиків під час застосування селективних та неселективних інгібіторів ЦОГ-2. Увагу було приділено кореляції між імовірністю розвитку СС та ГІ ускладнень внаслідок призначення медикаментів будь-якого класу та аспірину в низьких дозуваннях у пацієнтів із ОА.

Дослідники дійшли висновку, що ефективність як селективних, так і неселективних НПЗП порівнянна при лікуванні болю, пов'язаного з ОА. Так, під час приймання НПЗП спостерігався високий ступінь ризику щодо ураження всього ШКТ (найнижчий — для целекоксибу). Це призводило до значної смертності та не піддавалося поліпшенню за допомогою інгібіторів протонної помпи (ІПП) у нижньому відділі кишечника. Імовірність розвитку СС подій, пов'язаних із застосуванням целекоксибу, співставна з більшістю неселективних НПЗП, що робить коксиби препаратами вибору для пацієнтів, які приймають аспірин у низьких дозуваннях для профілактики кардіоваскулярних або цереброваскулярних захворювань (Bhala et al., 2013).

Парацетамол та кардіоваскулярний/ цереброваскулярний ризик

Результати ретроспективного аналізу R.L. Fulton et al. (2015) підтвердили безпеку застосування парацетамолу (ацетамінофену) після збирання даних за 10-річний

період із допомогою Британської науково-дослідної служби Datalink (CRPD). Так, серед 10 тис. 878 осіб віком від 65 років із АГ, які приймали ацетамінофен, не було виявлено кореляції між терапією і ризиком ІМ, інсульту або СС уражень порівняно з 13 тис. 618 хворими, які не використовували згаданий препарат. Ці дані підтверджують вибір лікування ацетамінофеном у разі болю, пов'язаного з ОА, особливо у пацієнтів, які мають цереброваскулярні та СС захворювання або асоційовані з ними чинники ризику (Roberto et al., 2015).

Крім того, результати метааналізу Т. А. Lee et al. (2004) засвідчили, що НПЗП дієвіші за ацетамінофен для зменшення деяких типів болю при ОА. Дані були підтвержені Кокранівським оглядом (2006), у якому порівнювали безпеку та ефективність ацетамінофену, плацебо та НПЗП. Останні продемонстрували перевагу над ацетамінофеном — за оцінками, відповідно до Індексу вираженості ОА, Університетів Західного Онтаріо та МакМастера (WOMAC) щодо болю та функціональних наслідків.

Застосування НПЗП у клінічній практиці

Вибір НПЗП, які використовують у клінічній практиці, залежить від індивідуальних характеристик конкретного пацієнта. Так, 2015 р. Європейське товариство з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу підкреслило важливість оцінювання коефіцієнта ризику та користі кожного хворого перед початком терапії цими препаратами (Bruyere et al., 2014, 2016).

2016 р. da B.R. Costa et al. виконали мережевий метааналіз 74 рандомізованих випробувань (n = 58556), у якому оцінювали ефективність різних дозувань НПЗП у разі лікування болю, пов'язаного з ОА. Автори розглянули дані досліджень, опублікованих упродовж 1980–2015 рр., за участю щонайменше 100 пацієнтів у кожному, порівнюючи дію НПЗП, парацетамолу або плацебо. Найефективнішим виявився диклофенак у більш високих дозуваннях (150 мг/добу). Також було продемонстровано, що порівняно з іншими НПЗП целекоксиб, диклофенак та напроксен мали лінійну кореляцію між анальгетичним ефектом та дозуванням.

За даними ЕМА (2012, 2013), Т. Dietrich et al. (2014) та О. Bruyere et al. (2014), різниця стосовно ступеня СС ризику та ГІ ускладнень серед НПЗП і наявність різних схем лікування та дозування дає змогу проводити індивідуальну терапію відповідно до характеристик кожного окремого пацієнта (табл.). Якщо немає підвищеної ймовірності розвитку СС подій, рекомендоване введення НПЗП зі сприятливим ГІ профілем: еторикоксибу,

целекоксибу, диклофенаку, ібупрофену та німесуліді. Кеторолак та кетопрофен є менш прийнятними у цій ситуації. До того ж для пацієнтів із чинниками ризику з боку ШКТ можна розглянути призначення ІПП у комбінації з НПЗП.

Якщо у хворого наявний значний СС ризик, селективні інгібітори ЦОГ-2, а також диклофенак та ібупрофен у високих дозуваннях протипоказані. Якщо пацієнт уже приймає ацетилсаліцилову кислоту у невеликих дозах для вторинної профілактики кардіоваскулярних ускладнень, напроксен вважається найкращим вибором для супутнього застосування протягом короткого періоду часу (Carone et al., 2005; Meek et al., 2013).

Крім того, в осіб з АГ комбінований прийом НПЗП та антигіпертензивної терапії призводить до погіршення контролю АТ. Як рівень АГ, так і застосування НПЗП зростають із віком, і популяція старшого віку більш схильна до підвищення АТ, пов'язаного з НПЗП.

На думку da B.R. Costa et al. (2016), Р. McGettigan та D. Henry (2011), реальна проблема клінічної практики полягає у знаходженні правильного балансу між ризиком розвитку побічних реакцій (СС та ГІ) та ефективністю (полегшення болю та поліпшення рухової активності).

Висновки

Зважаючи на актуальність проблем, пов'язаних із профілем ефективності та безпеки найчастіше використовуваних при хронічному болю медикаментозних засобів, слід підкреслити важливість законного права хворого на полегшення болю (Machado et al., 2015; Cheung et al., 2014).

Призначення індивідуально підбраного препарату для конкретного пацієнта є першочерговим аспектом довготривалої терапії, спрямованої на зменшення ризику та забезпечення раннього виявлення можливих побічних ефектів. Необхідно проводити моніторинг стану хворих щодо підвищення рівня АТ, розвитку набряків, кровотечі із ШКТ або погіршення функції нирок у разі тривалої терапії НПЗП незалежно від вихідного СС та ГІ ризику для кожного окремого клінічного випадку.

Обґрунтованим є висновок щодо необхідності застосування НПЗП у найменшій ефективній дозі та протягом найкоротшого періоду часу.

Підготувала **Олена Коробка**

і