НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ препарати: багаторічний досвід та особливості застосування

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко застосовують у клінічній практиці для лікування больових синдромів і запалення. Протягом десятиліть було накопичено обширну базу даних щодо механізмів дії цих засобів, їх ефективності та профілю безпеки.

Дія НПЗП полягає в пригніченні активності ферментів циклооксигеназ (ЦОГ), які через вплив на синтез простагландинів (ПГ) залучені до патофізіологічних процесів, супроводжуваних больовим синдромом і запаленням.

Як відомо, інгібітори ЦОГ чинять знеболювальну та протизапальну дію, але водночас вони підвищують ризик виникнення виразок у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), кровотеч, побічних ефектів із боку видільної та серцево-судинної системи. Власне, ідентифікація двох ізоформ ЦОГ, ЦОГ-1 і ЦОГ-2, сприяла розробці селективних інгібіторів ЦОГ-2, які спричиняють менше небажаних реакцій із боку ШКТ, оскільки не впливають на активність ЦОГ-1, яка є медіатором метаболізму простагландинів із гастропротекторними властивостями. Баланс між опосередкованим ЦОГ-1 синтезом тромбоксаном (має протромботичну дію) та опосередкованим ЦОГ-2 синтезом простацикліну (зменшує агрегацію тромбоцитів) є важливим для зменшення ризику тромбозу (Stiller and Hjemdahl, 2022).

Нині в клінічній практиці інгібітори ЦОГ широко застосовують для лікування пацієнтів як із гострими, так і з хронічними больовими синдромами та запаленням. Протягом останніх 40 років на фармринку з'явилося багато лікарських засобів цього класу. Дані дослідження механізмів їхньої дії сприяли розробці селективних інгібіторів ЦОГ-2 (коксибів) (Stiller and Hjemdahl, 2022; Brune and Patrignani, 2015).

«Традиційні» НПЗП мають різний ступінь селективності щодо ЦОГ-1, а також знеболювальну, жарознижувальну та протизапальну дію. Зокрема, для забезпечення оптимального результату лікування необхідно брати до уваги специфічність дії окремих препаратів цієї групи та можливі побічні ефекти, зокрема з боку ШКТ, у вигляді виразок і кровотеч.

Інгібітори ЦОГ-2 були розроблені як безпечніша альтернатива щодо ризику таких небажаних явищ, однак згодом було виявлено їхній негативний вплив на серцево-судинну систему, що зумовлює занепокоєння стосовно співвідношення користі й ризику та особливостей застосування цих препаратів (Stiller and Hjemdahl, 2022).

Відмінності щодо функціонування ізоформ циклооксигенази

Ізоформи ЦОГ-1 та ЦОГ-2 мають різні функції та розподіл (Badimon et al., 2021; Mitchell et al., 2021). ЦОГ-1 конститутивно експресується в багатьох клітинах, зокрема в мегакаріоцитах і тромбоцитах, позначаючись на продукуванні тромбоксану, який чинить протромботичний ефект, та в судинній системі, сприяючи виробленню простагландину I2.

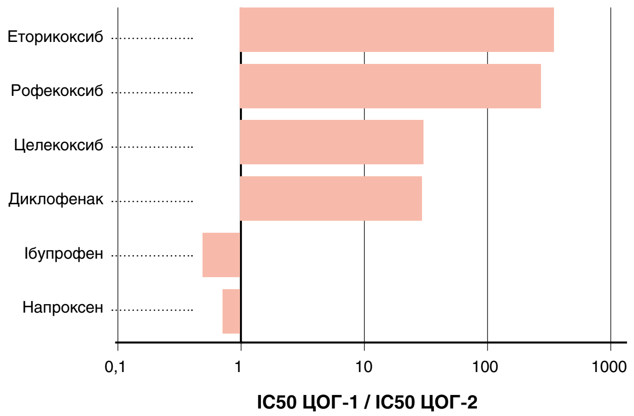
Тоді як ЦОГ-2 швидко індукується в місцях запалення, але також конститутивно експресується в певних тканинах, зокрема в головному мозку, кишечнику та мозковій речовині нирок. Така ізоформа залучена до продукування простагландину I2, завдяки чому відіграє важливу роль у формуванні тромборезистентності (Badimon et al., 2021).

Баланс між тромбоксаном і простагландином I2, контрольований відповідно ЦОГ-1 та ЦОГ-2, важливий для запобігання утворенню тромбів (Fitzgerald and Patrono, 2001; Patrono et al., 2001). До того ж застосування простагландин 2 та I2 підтримує нирковий кровообіг і фільтрацію, особливо за низького об'єму циркулюючої крові, та стимулює секрецію калію через активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (Kim, 2008). Як зазначають дослідники, пригнічення цих простагландинів інгібіторами ЦОГ-2 може спричинити затримку натрію, набряки та підвищення артеріального тиску (АТ), а також знижувати ефективність гіпотензивних препаратів (Whelton and Hamilton, 1991; Snowden and Nelson, 2011).

Відомі й механізми ушкодження слизової оболонки шлунка в разі застосування НПЗП. Пригнічення ЦОГ-1 знижує кровопостачання слизової оболонки, вироблення захисного слизу та бікарбонатів, а також погіршує згортання крові, зумовлюючи кровотечі й порушуючи процес загоєння (Wallace, 2008). І хоча застосування селективних інгібіторів ЦОГ2 супроводжується відносно нижчим ризиком утворення виразок, вони можуть сповільнювати їх загоєння та чинити негативний вплив на клітини кишечнику через токсичні ефекти, що не залежать від ступеня інгібування (Hatazawa et al., 2007). Також інгібітори ЦОГ-2 можуть гальмувати процес загоєння, наприклад при переломах чи після хірургічних втручань, хоча клінічні дані щодо цього ефекту є обмеженими (Kurmis et al., 2012; Modasi et al., 2019; Rushfeldt et al., 2011; Choy et al., 2020; Schug, 2021).

Зазначені механізми свідчать на користь застосування таких інгібіторів ЦОГ, як напроксен, ібупрофен, диклофенак, целекоксиб та еторикоксиб, які вирізняються селективністю щодо ЦОГ-2 та сприятливими фармакокінетичними властивостями (Stiller and Hjemdahl, 2022). Відносна ефективність препаратів щодо 50 % інгібування ЦОГ-1 проти ЦОГ-2-опосередкованої відповіді *in vitro* продемонстровано на рис. 1.

Еторикоксиб є таким самим селективним щодо ЦОГ-2, як і рофекоксиб, тому для інгібування ЦОГ-1 потрібні приблизно в 300 разів вищі концентрації порівняно із ЦОГ-2. Селективність целекоксибу менш виразна (майже в 30 разів), а диклофенак має селективність щодо ЦОГ-2, подібну до такої для целекоксибу. Напроксен та ібупрофен є неселективними інгібіторами ЦОГ (Sciulli et al., 2005).



Примітка. IC50 — концентрація напівмаксимального інгібування в дослідженнях *in vitro* із застосуванням цільної крові.

Рисунок 1. Біохімічна селективність інгібіторів циклооксигенази

Адаптовано згідно з M.G. Sciulli et al.The future of traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in the treatment of inflammation and pain. *Pharmacol Rep*. 2005. Vol. 57. P. 66–85.

Дозування нестероїдних протизапальних препаратів у дослідженнях інгібіторів ЦОГ-2

Рекомендації щодо режиму дозування НПЗП для лікування остеоартриту (ОА) та ревматоїдного артриту (РА) дещо різняться. Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2007) необхідно застосовувати НПЗП у мінімально ефективній дозі та лише за потреби, особливо в пацієнтів із підвищеним ризиком побічних ефектів із боку травної, серцево-судинної або видільної систем (Kloppenburg et al., 2018). Подібні рекомендації надає Американська колегія ревматології (ACR, 2020), наголошуючи на тому, що НПЗП є основою для симптоматичного лікування ОА із застосуванням у найнижчих дозах і впродовж якомога коротшого періоду (Kolasinski et al., 2020). У рекомендаціях ACR (2002) щодо лікування РА зазначено, що НПЗП, зокрема інгібіторів ЦОГ-2, зменшують ступінь виразності болю в суглобах і поліпшують їхню функцію, але не чинять вплив на перебіг РА та не запобігають руйнуванню суглобових структур. Тоді як у поточних рекомендаціях ACR (2021) щодо лікування РА про НПЗП навіть не згадується (Fraenkel et al., 2021).

Загалом для лікування РА рекомендовано вищі дози інгібіторів ЦОГ, ніж для ОА. Максимальна добова доза целекоксибу для пацієнтів з ОА становить 200 мг, а з РА — 400 мг. Рекомендована добова доза еторикоксибу для лікування ОА — 30 мг (максимальна 60 мг), а для РА — 60 мг (максимальна доза 90 мг). Навпаки, рекомендовані максимальні дози ібупрофену та напроксену однакові для лікування ОА і РА. Втім, незалежно від показань, максимальні рекомендовані добові дози становлять 1000 мг для напроксену, 2400 мг — для ібупрофену та 150 мг — для диклофенаку (Fraenkel et al., 2021).

Коли вищу ефективність продемонструвати важко, як у разі застосування інгібіторів ЦОГ-2 порівняно з традиційними НПЗП, фокус переваг зміщується в бік побічних ефектів і безпеки. У кількох дослідженнях із вивчення безпеки застосовували низькі дози інгібіторів ЦОГ-2 для лікування ОА та високі дози (лише в пацієнтів із РА). Проте дози препаратів порівняння (напроксен, диклофенак або ібупрофен) були максимальними або наближеними до максимальних, незалежно від показань (рис. 2) (Silverstein et al., 2000; Cannon et al., 2006). Це спричиняє перебільшення ризику побічних ефектів для препарату порівняння, особливо серед пацієнтів з ОА, для яких максимальні дози не потрібні або навіть не рекомендовані.

Серцево-судинна безпека нестероїдних протизапальних препаратів

НПЗП, незалежно від ступеня селективності щодо ЦОГ2, можуть підвищувати АТ у схильних пацієнтів і знижувати ефективність антигіпертензивних препаратів. Ризик розвитку серцевої недостатності (СН) може зростати на 30–100 %, хоча відмінності між препаратами ускладнюють інтерпретацію отриманих даних (Scott et al., 2008). Встановлено, що застосування інгібіторів ЦОГ-2 і неселективних НПЗП підвищує ризик розвитку фібриляції передсердь (Bäck et al., 2012; Krijthe et al., 2014; Schjerning Olsen et al., 2015). Ключове питання полягає в тому, чи є різниця щодо ризиків розвитку атеротромбозу між використанням неселективних НПЗП і селективних інгібіторів ЦОГ-2 і коли вони виникають — за тривалого застосування чи на ранніх етапах лікування.

Контрольовані плацебо дослідження

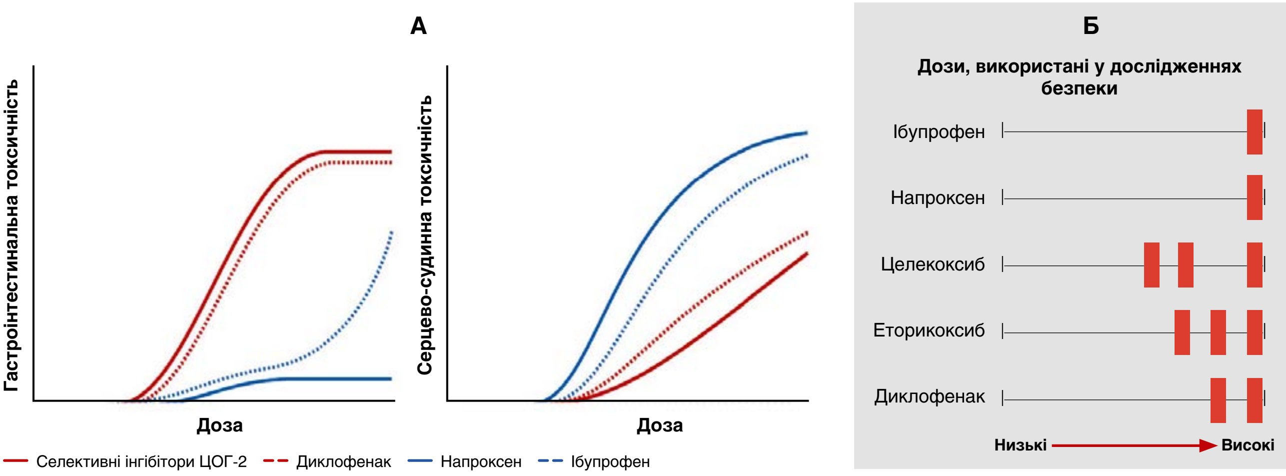
У невеликих короткострокових дослідженнях, у яких порівнювали різні селективні інгібітори ЦОГ-2 з плацебо, вивчали їх знеболювальні та протизапальні ефекти.

Так, у дослідженні APPROVe було рандомізовано 2586 пацієнтів, які приймали або 25 мг рофекоксибу на добу, або плацебо для оцінювання рецидивів колоректальних аденом (Bresalier et al., 2005). Коефіцієнт ризику (КР) тромбозу за лікування рофекоксибом становив 1,92 (95 % довірчий інтервал [ДІ] 1,19–3,11). Частота серцевих подій, переважно інфаркту міокарда (ІМ), значно підвищилася на тлі приймання рофекоксибу (ВР 2,80; 95 % ДІ 1,44–1,55), при цьому частота цереброваскулярних ішемічних подій мала тенденцію до зростання (ВР 2,32; 95 % ДІ 0,89–6,74). У разі застосування цього препарату також було виявлено підвищення ризику розвитку застійної СН, набряку легень, СН (КР 4,61; 95 % ДІ 1,50–18,83) та артеріальної гіпертензії (АГ) (КР 2,02; 95 % ДІ 1,71–2,38). Ризик тромбозу зростав через 18 місяців, тоді як ризик СН підвищувався ще раніше.

Зокрема, у дослідженні APC рандомізували 2035 пацієнтів із колоректальними аденомами, які отримували целекоксиб (400 / 800 мг) або плацебо щодня протягом 2,8–3,1 року (Solomon et al., 2005). Також було виявлено підвищення серцево-судинного ризику, залежне від дози. КР для серцево-судинної смерті, нефатального ІМ чи інсульту становив 2,5 (95 % ДІ 1,0–6,4) при застосуванні целекоксибу в дозі 400 мг і 3,4 (95 % ДІ 1,4–7,8) — за дози 800 мг.

Дослідження з активним компаратором

У дослідженні VIGOR взяли участь 8076 пацієнтів із РА (Bombardier et al., 2000). Випадки ІМ у групі застосування рофекоксибу, які спочатку не брали до уваги, суттєво змінили інтерпретацію результатів. Зокрема, переваги для ШКТ були нівельовані через значне зростання ризику серйозних тромбозів (Curfman et al., 2000, 2006). Ефективність целекоксибу (800 мг на добу) та ібупрофену (2400 мг) або диклофенаку (150 мг) порівнювали в дослідженні CLASS у 8059 пацієнтів з ОА або РА (Silverstein et al., 2000). Застосування ацетилсаліцилової кислоти в клінічній практиці було дозволено,



Примітки: А — відносне зниження ризику побічної дії з боку ШКТ та підвищення ризику побічної дії з боку серцево-судинної системи при застосуванні селективних інгібіторів ЦОГ-2; Б — застосування адекватних доз селективних інгібіторів ЦОГ-2 та максимальних доз інших НПЗП.

Рисунок 2. Співвідношення «доза-відповідь» у порівняльних дослідженнях

Адаптовано згідно з C.O. Stiller and P. Hjemdahl Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *J Intern Med.* 2022 Oct. Vol. 292, № 4. P. 557–574.

оскільки не виявлено жодної різниці щодо ризику розвитку серцево-судинних подій. Ризик ускладнень із боку ШКТ нижчий у разі застосування диклофенаку (150 мг на добу) порівняно з ібупрофеном (2400 мг на добу) (Bombardier, 2002).

Об'єднаний аналіз даних 34701 пацієнта з ОА (72 %) або РА (28 %), які отримували еторикоксиб у дозах 60 або 90 мг або диклофенак у дозі 150 мг протягом 18 місяців було здійснено в межах програми MEDAL (Cannon et al., 2006).

Відповідно до даних дослідження не виявлено суттєвих відмінностей між низькими та помірними дозами застосування еторикоксибу та високими дозами диклофенаку щодо ризику серцевих, цереброваскулярних або периферичних судинних подій. Застосування еторикоксибу в дозі 90 мг було асоційоване із частішим розвитком СН і набряків порівняно з диклофенаком. Крім того, через розвиток АГ пацієнти частіше переривали лікування еторикоксибом в обох дозуваннях. Тоді як у разі застосування еторикоксибу частіше фіксували СН та підвищення АТ.

Дані програма MEDAL засвідчили, що ризики тромботичних подій для низьких і помірних доз еторикоксибу та високих доз диклофенаку є однаковими. Результати застосування диклофенаку як препарату порівняння продемонстрували, що еторикоксиб не можна вважати безпечним для серцево-судинної системи (Graham, 2006).

Метааналізи рандомізованих контрольованих досліджень

За результатами метааналізу даних 121 контрольованого плацебо дослідження, із яких дев'ять були довгостроковими, при застосуванні інгібіторів ЦОГ-2 порівняно з плацебо фіксували підвищення ризику судинних подій (КР 1,42; 1,13–1,78) і ІМ (КР 1,86; 1,33–2,59), але не інсульту (КР 1,02; 0,71–1,47) (Kearney et al., 2006). Ризик судинної смертності також мав тенденцію до зростання (КР 1,49; 0,97–2,29).

Отримані дані довгострокових досліджень (із рофекоксибом і целекоксибом) засвідчили схожі ризики для обох препаратів. Ризик у разі застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 був вищим порівняно з використанням напроксену, але не відрізнявся від такого для ібупрофену чи диклофенаку за високих дозувань.

У комплексному метааналізі РКД, у яких вивчали ефективність і ризики НПЗП, оцінки останніх базувалися на даних непрямих порівнянь (Bhala et al., 2013). Так, за даними метааналізу, застосування інгібіторів ЦОГ-2 підвищувало ризик серйозних судинних подій (серцево-судинної смертності, нефатального ІМ або інсульту) порівняно з плацебо, із коефіцієнтом ризику (КР) 1,37 (95 % ДІ 1,14–1,66). Зростання ризику переважно було пов'язане з підвищенням частоти ІМ та коронарної смерті (КР 1,76; 1,31–2,37), тоді як частота інсультів істотно не змінювалася.

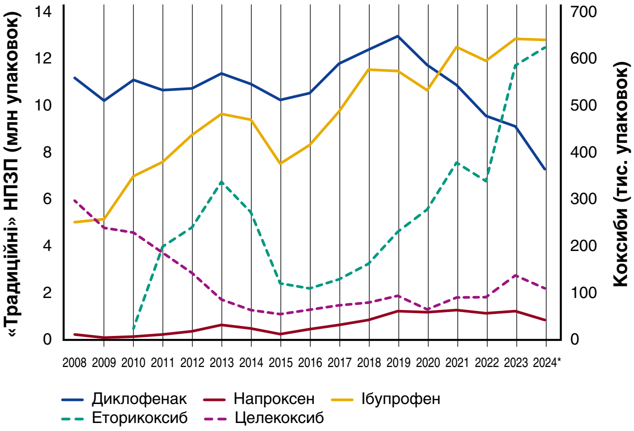
Основний висновок щодо цього метааналізу, на думку дослідників, полягає в тому, що застосування високих доз диклофенаку та, ймовірно, ібупрофену мають подібні до селективних інгібіторів ЦОГ-2 ризики щодо судинної системи, тоді як лікування високими дозами напроксену вважається безпечним (Bhala et al., 2013).

Обсерваційні дослідження

Важливим джерелом даних про застосування НПЗП є обсерваційні дослідження, оскільки вони відображають фактичний стан пацієнтів. Проте в таких дослідженнях, як правило, не беруть до уваги застосування безрецептурних НПЗП, що може призводити до нівелювання отриманої оцінки ефективності лікування в контрольних групах.

Дослідження фармакоепідеміології на основі національних реєстрів мають цінну інформацію. Зокрема, за даними дослідження G.H. Gislason et al. (2006), ризик смерті або повторного ІМ у пацієнтів з ІМ зростав залежно від дози рофекоксибу та целекоксибу. Крім того, застосування низьких доз диклофенаку (< 100 мг) та ібупрофену (≤ 1200 мг) не спричиняло підвищення ризику. Серед здорових осіб без серцево-судинних захворювань (n = 1 028 437) дозозалежне зростання ризику смерті або ІМ фіксували при застосуванні рофекоксибу (12,5–25,0 мг), целекоксибу (200 мг) і диклофенаку (> 100 мг).

За даними аналізу 107 092 пацієнтів із СН, 33,9 % із них потребували призначення НПЗП після виписки з лікарні. Як зазначають дослідники, ризик смерті виявився дозозалежним: КР становив 1,70 для рофекоксибу, 1,75 — для целекоксибу, 2,08 — для диклофенаку, 1,31 — для ібупрофену і 1,22 — для напроксену (Gislason et al., 2009).



Примітка.* Січень–жовтень 2024 р.

Рисунок 3. Обсяги продажу в натуральному вираженні деяких НПЗП

Адаптовано згідно з Є.Д. Єгудіна. Уроки 20-річного досвіду роботи з інгібіторами ЦОГ-2: як трактувати результати порівняльних досліджень? *Укр. мед. часопис.* 2024. Вип. 8, № 166. С. 1–8.

Аналгезивна ефективність

Гострий біль

Усі інгібітори ЦОГ продемонстрували значно вищу ефективність у полегшенні гострого болю порівняно з плацебо в рандомізованих контрольованих дослідженнях. Їх аналгезивна дія є дозозалежною, а кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для досягнення зменшення виразності болю більш ніж на 50 (NNT) протягом 4–6 годин після приймання, становить 2–3 (Moore et al., 2015).

Остеоартрит

Пацієнти з ОА є найбільшою групою, яка отримує лікування інгібіторами ЦОГ. Біль при ОА, що зазвичай уражує колінні та тазостегнові суглоби, має низьку запальну складову та значну варіативність як між пацієнтами, так і в окремих осіб. Важливими компонентами лікування є фізіотерапія, регулярні фізичні вправи та зменшення маси тіла.

У більшості досліджень інгібіторів ЦОГ-2 для порівняння застосовували напроксен (1000 мг/добу), у деяких — ібупрофен (1800–2400 мг/добу). Однак такі режими дозування не відповідають сучасним рекомендаціям ACR (2021), які передбачають призначення НПЗП у найнижчій ефективній дозі та на короткий період (бажано за потреби).

Ревматоїдний артрит

За даними Кокранівського метааналізу, лікування РА сприяло отриманню схожих результатів відповідно до критеріїв ACR-20 (зменшення інтенсивності болю на 20 %) для целекоксибу (200 мг), диклофенаку (75–100 мг), мелоксикаму (15 мг) та набуметону (1000 мг на добу) (Fidahic et al., 2017).

У 24-тижневому порівняльному дослідженні застосування в пацієнтів із РА диклофенаку (150 мг) і целекоксибу (400 мг) сприяло подібному зменшенню кількості чутливих, болючих і набряклих суглобів (Emery et al., 1999).

Співвідношення користь / ризик

Селективне інгібування ЦОГ-2 знижує ризик побічних ефектів із боку ШКТ порівняно з неселективним інгібуванням ЦОГ. Однак така перевага перебільшена в дослідженнях, де застосовували максимальні дози ібупрофену, напроксену або диклофенаку, замість найнижчої ефективної дози за потреби. У пацієнтів із РА, які часто приймають глюкокортикоїди (явний чинник ризику розвитку виразок при застосуванні НПЗП), уникнення високих доз препаратів та одночасне приймання інгібіторів протонної помпи може суттєво знизити ризик незалежно від НПЗП.

Абсолютні ризики в разі застосування інгібіторів ЦОГ-2 (целекоксибу), диклофенаку або високих доз НПЗП загалом є низькими, але суттєво зростають у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями або підвищеним ризиком серцево-судинних подій (Stiller and Hjemdahl, 2022).

Популярність «традиційних» нестероїдних протизапальних препаратів

«Традиційні» НПЗП посідають провідні позиції за обсягами продажу як у Європі, так і в Україні (Stiller and Hjemdahl, 2022; Єгудіна, 2024). У жовтні 2024 р. на вітчизняному фармринку були наявні препарати, що представляють три десятки міжнародних непатентованих найменувань лікарських засобів та їх комбінацій. На рисунку 3 представлено обсяги продажу (за 2008–2023 рр. і січень–жовтень 2024 р.) деяких НПЗП (диклофенаку, ібупрофену, напроксену) та коксибів (еторикоксибу та целекоксибу), які належать до групи АТС М01А. Попри це, понад 15 років незмінними лідерами за обсягами продажу лишаються диклофенак та ібупрофен (Єгудіна, 2024).

Один із препаратів диклофенаку, що представлений нині на фармацевтичному ринку України, зареєстровано під торговельною назвою Диклоберл Ретард (БЕРЛІН-ХЕМІ АГ), що випускається у формі капсул пролонгованої дії, кожна з яких містить 100 мг диклофенаку натрію, що забезпечує поступове вивільнення активної речовини. Це дає змогу підтримувати її стабільну концентрацію у крові протягом тривалого часу, що не лише підвищує ефективність знеболення, а й зменшує ризик розвитку шлунково-кишкових та інших системних побічних реакцій. Препарат відповідає рекомендаціям Міжнародного товариства дослідження остеоартриту (OARSI, 2014), забезпечуючи продуктивне зменшення болю та запалення, що є головною метою терапії остеоартриту (McAlindon, 2014).

Висновки

Знеболювальна дія інгібіторів ЦОГ залежить від дози, а різниця щодо ефективності, ймовірно, зумовлена дозуванням препаратів у порівняльних дослідженнях. Для контролю хронічного болю рекомендовано застосовувати найнижчі ефективні дози НПЗП і лише за потреби, а не на постійній основі. Серцево-судинні ризики, пов'язані із застосуванням селективних інгібіторів ЦОГ-2 і високих доз НПЗП, виявлені понад 20 років тому, наразі повністю підтверджені. Використання низьких доз диклофенаку або целекоксибу можуть бути альтернативами для таких пацієнтів із подібними ризиками. Рекомендації щодо застосування НПЗП у найнижчих ефективних дозах і максимально короткий період лишаються актуальними. Власне, їх слід дотримуватися з огляду ризику як серцево-судинних, так і шлунково-кишкових побічних реакцій. Особливу увагу варто приділяти пацієнтам із підвищеним ризиком розвитку відповідних подій.

Підготувала ***Наталія Купко***