

НЕТРАДИЦІЙНІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ефекти та перспективи застосування нестероїдних протизапальних препаратів

Пошук нових ефективних і безпечних ліків для боротьби з різними захворюваннями триває безперервно. Проте шлях їх розробки *de novo*, ідентифікація терапевтичних мішеней, синтез нових хімічних сполук є надзвичайно трудомісткими, потребують тривалого часу та значних фінансових інвестицій; до того ж необхідні численні й масштабні доклінічні та клінічні випробування (Langevin et al., 2024; Dronik, Stasevych, 2025).

Натомість у сучасній фармакології широко застосовується стратегія перепрофілювання (або перепозиціонування) препаратів. Вона полягає в обґрунтуванні та розробці нових терапевтичних показань для наявних лікарських засобів, раніше схвалених для використання за іншими показаннями (Naig, 2024). Перевагою такого підходу є застосування всього масиву наявних даних про досліджувані препарати, що дозволяє знизити ризик непередбачених побічних ефектів та невдач клінічних випробувань. До того ж перепрофілювання може бути на 40–90 % дешевшим, ніж створення нових препаратів (Khatami et al., 2024).

На особливу увагу заслуговує перепозиціонування генеричних засобів із добре вивченим первинним механізмом дії та профілем безпеки, які широко застосовуються у клінічній практиці протягом тривалого часу. Одним із них є нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) диклофенак, широко застосовуваний для лікування больових синдромів і запалення різного генезу, особливо при ревматичних захворюваннях, артриті, післяопераційному болю та травмах (Dronik, Stasevych, 2025). «Класичний» механізм дії диклофенаку добре вивчений — він полягає у неселективному пригніченні ферментів циклооксигенази (ЦОГ)-1 та ЦОГ-2. Завдяки цьому знижується синтез простагландинів, ключових медіаторів запалення, болю та лихоманки. Побічні ефекти диклофенаку, як і інших НПЗП, головним чином зумовлені пригніченням ЦОГ-1, що впливає на гомеостатичні функції простагландинів (Gan, 2010). Проте ефективність диклофенаку для зменшення болю та запалення є незаперечною.

Протягом останніх десятиліть накопичувалося все більше доказів, які свідчать, що фармакологічна дія диклофенаку не обмежується виключно його впливом на ЦОГ. Доклінічні й деякі клінічні випробування, а також результати комп'ютерного моделювання вказують на те, що диклофенаку притаманні додаткові фармакологічні властивості. Так, є дані досліджень, які свідчать про потенційну протипухлинну активність диклофенаку, що опосередковується його впливом на ангиогенез, апоптоз та клітинну проліферацію (Amanullah et al., 2022). Вивчається вплив

препарату на бактеріальні та вірусні штами (Mazumdar et al., 2009). Значний інтерес викликають дослідження впливу диклофенаку на процеси, залучені до патогенезу нейродегенеративних патологій, як-от хвороба Альцгеймера (ХА), хвороба Паркінсона (ХП), бічний аміотрофічний склероз (БАС), хвороба Гантингтона, і психічних захворювань, таких як шизофренія, депресія та посттравматичний стресовий розлад (Xiang et al., 2017; Kwon, Koh, 2020). Ці та інші напрями досліджень фармакологічних властивостей диклофенаку відображені на рисунку 1.

Потенційні нові ефекти диклофенаку, ймовірно, опосередковуються механізмами, які не залежать (або лише частково залежать) від інгібування ЦОГ і включають вплив на інші сигнальні шляхи. Така багатогранна фармакологічна дія відкриває нові перспективи для розширення терапевтичних горизонтів препарату шляхом перепозиціонування його традиційного застосування (Dronik, Stasevych, 2025).

Нейропротективні властивості диклофенаку

Нейрозапалення відіграє важливу роль у розвитку нейродегенеративних процесів (Tzeng et al., 2005). Воно зумовлене різними чинниками, як-от активація гліальних клітин, надмірне вивільнення хемокинів та цитокінів, накопичення клітин крові в паренхімі мозку тощо. Запальні процеси перебігають у гострій та хронічній фазах захворювань центральної нервової системи (ЦНС), причому травматичні пошкодження головного мозку спричиняють вивільнення нейротоксинів зі специфічних гліальних клітин. До того ж активація мікроглії, астроцитів та опасистих клітин погіршує ситуацію, оскільки супроводжується продукуванням

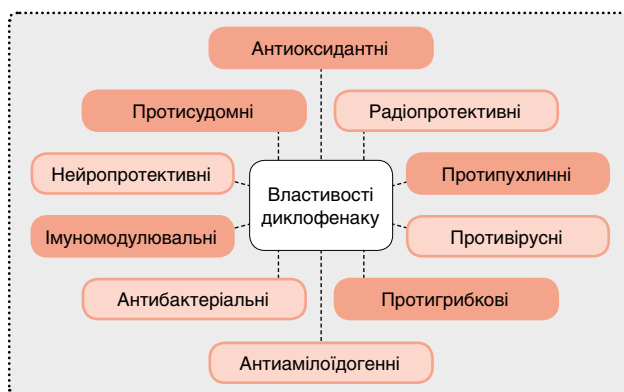


Рисунок 1. Напрями досліджень фармакологічних властивостей диклофенаку

Адаптовано за M. Dronik, M. Stasevych. Expanding Horizons: Opportunities for Diclofenac Beyond Traditional Use — A Review // Sci Pharm, 2025; 93: 31

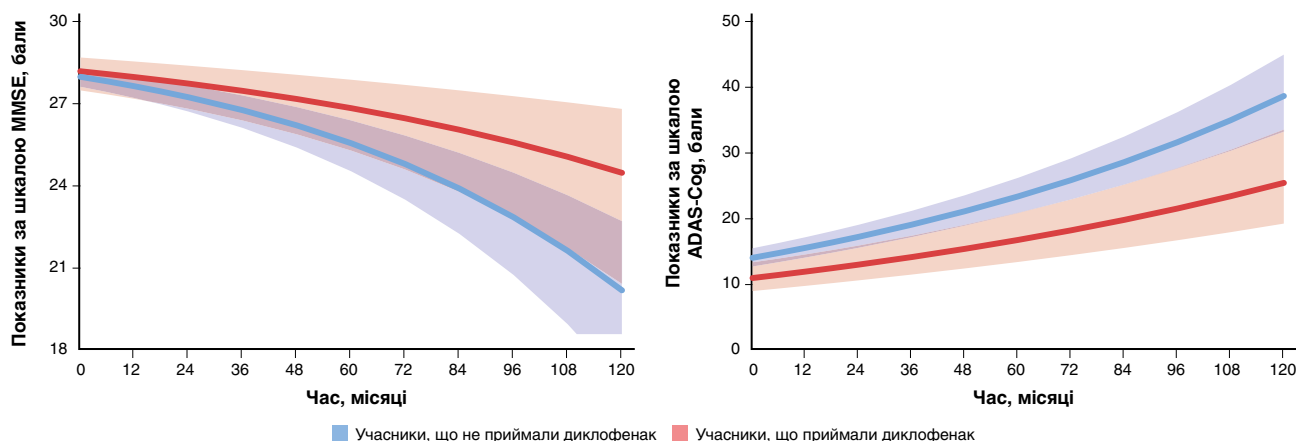


Рисунок 2. Вплив терапії диклофенаком на показники порушення когнітивних функцій

Адаптовано за J. Rivers-Auty et al. Anti-inflammatories in Alzheimer's disease-potential therapy or spurious correlate? // Brain Commun, 2020; 2 (2): fcaa109

прозапальних цитокінів і хемокінів. Хронічна активація астроглії та мікрогліальних клітин призводить до втрати нейронів, погіршення пам'яті, порушення здатності до навчання, розвитку нейродегенеративних розладів, таких як ХА, ХП, хвороба Гантингтона, БАС. Усе це зумовлює раціональний пошук запальних лікарських мішеней. Накопичені дані доклінічних та клінічних досліджень свідчать, що НПЗП, зокрема диклофенак, притаманна протизапальна та нейромодулювальна активність, що сприяє посиленню нейропластичності та ефективному контролю симптомів нейродегенеративних захворювань (Attiq et al., 2025).

Можливі механізми нейропротекції

В основі нейропротективної дії диклофенаку лежать механізми протизапальної та знеболювальної дії, а саме пригнічення дії ЦОГ, результатом чого є зниження рівня простагландинів. До того ж диклофенак може впливати на інші молекулярні шляхи, пов'язані з нейропротекцією, як-от модуляція вивільнення нейромедіаторів та стабілізація клітинних мембран (Ajmone-Cat et al., 2010).

Потенційні переваги препарату в лікуванні нейродегенеративних захворювань підтверджено в низці доклінічних і клінічних випробувань. Зокрема, дослідження S. Naem et al. (2019) показало, що завдяки потужній протизапальній дії диклофенак:

- сприяє відновленню порушених рухових функцій та запобігає втраті нейронів, спричиненій ХП;
- значно зменшує прояви катаlepsії та пошкодження клітин середнього мозку;
- підвищує рівні дофаміну та його метаболіту, 3,4-дигідроксифенілоцтової кислоти.

Нейропротективний ефект препарату, ймовірно, зумовлений його протизапальною та антиоксидантною дією, а також активацією ядерних γ -рецепторів, активованих проліфератором пероксисом (PPAR γ), — транскрипційних факторів, які контролюють експресію генів. Так, після приймання диклофенаку впродовж двох місяців значно поліпшувалися когнітивні функції та повсякденна активність, зменшувалася тяжкість ХП (Naem et al., 2019).

Окрім впливу на PPAR γ , активно досліджується здатність НПЗП, зокрема диклофенаку, пригнічувати активацію прозапального ядерного фактора- κ B (NF- κ B) або модулювати компоненти шляху стресової клітинної

відповіді на накопичення неправильно згорнутих білків (UPR). Ці альтернативні шляхи, індуковані НПЗП, можуть не тільки посилювати їхні основні протизапальні механізми дії, але й сприяти іншим ефектам. Зокрема доведено, що нейрозапалення за участю NF- κ B, PPAR γ та компонентів шляху UPR має суттєвий вплив на розвиток захворювань ЦНС. Ці нові молекулярні мішені можуть розширити сферу використання НПЗП. Наприклад, їх можна призначати для лікування онкологічних та нейродегенеративних захворювань (Sokołowska et al., 2024).

Дані досліджень нейропротективного ефекту диклофенаку

У доклінічному дослідженні було продемонстровано, що диклофенак пригнічує активність печінкового ферменту триптофан 2,3-діоксигенази і підвищує рівень мозкового ферменту індоламін 2,3-діоксигенази, залучених до метаболізму триптофану через кінуреніновий шлях. Це означає, що диклофенак потенційно може змінювати рівні нейроактивних метаболітів, зокрема кінуренової та хінолінової кислот, які відіграють важливу роль у патогенезі ХА. Дослідники припустили, що нейропротективний ефект препарату полягає в модуляції метаболізму кінуреніну в мозку (Dawood et al., 2016).

K.D. Jadid et al. (2019) дослідили нейропротективний ефект диклофенаку на моделі проникної черепно-мозкової травми (ЧМТ), оцінивши вплив препарату на процеси апоптозу та нейрональної дегенерації, а також на ступінь пошкодження мозку. Автори виявили, що пригнічення ЦОГ-2 після ЧМТ сприяло зниженню рівня апоптозу та ступеня пошкодження тканин мозку, що підтвердило нейропротективний потенціал диклофенаку як для лікування ЧМТ, так і для профілактики вторинного пошкодження мозку після травм.

Основні результати клінічних досліджень нейропротективної дії диклофенаку наведено в таблиці. Ретроспективний аналіз даних ефективності НПЗП із застосуванням узагальненої лінійної моделі зі змішаними ефектами продемонстрував, що диклофенак виявився єдиним НПЗП, який був пов'язаний зі значущим зменшенням когнітивного зниження за короткою шкалою оцінювання психічного статусу (MMSE). Цей ефект наближався до значущості для показників за шкалою оцінювання когнітивних

Таблиця. Результати клінічних досліджень нейропротективної дії диклофенаку

Тип дослідження (посилання)	Пацієнти; доза диклофенаку	Ефект терапії диклофенаком
Ретроспективне когортне дослідження (аналіз даних медичних карток пацієнтів); перехресне дослідження; подовжене ретроспективне дослідження (Stopschinski et al., 2023)	Ветерани США (n = 246199); середня доза 131,3 мг/добу (протягом щонайменше одного року)	Мало місце значне зниження частоти (у 6–8 разів) та відносного ризику ХА порівняно із прийманням етодолаку та напроксену. ВШ для ХА значно знизилася для пацієнтів, які отримували НПЗП понад п'ять років, причому для диклофенаку продемонстроване найбільше зниження ризику порівняно з іншими НПЗП. Також було відзначено значуще уповільнення зниження когнітивних функцій із часом (на основі показників за MMSE). Терапія диклофенаком сприяла: • зниженню рівнів Аβ; • зменшенню нейрозапалення, зокрема шляхом впливу на інфламасоми NLRP3 та зниження рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α)
Ретроспективний аналіз даних ефективності НПЗП із застосуванням узагальненої лінійної моделі зі змішаними ефектами (Rivers-Auty et al., 2020)	Особи літнього віку із ХА та легкими порушеннями когнітивних функцій (n = 1619); дозування не зазначене	На відміну від більшості НПЗП, використання диклофенаку було пов'язане як зі значущим зниженням захворюваності на ХА, так і з уповільненням когнітивного зниження
Перехресне дослідження (Landi et al., 2003)	Особи літнього віку, що проживають у громаді (n = 2706); дозування не зазначене	Серед досліджених НПЗП терапія диклофенаком найефективніше знижувала ризик ХА (ВШ 0,21; 95 % ДІ 0,05–0,90) та асоціювалася із найнижчою поширеністю ХА; отримано дані про потенційний профілактичний ефект диклофенаку та його здатність уповільнювати прогресування захворювання
Рандомізоване подвійне сліпе пілотне дослідження із контролем плацебо (Scharf et al., 1999)	Пацієнти з ХА легкого та середнього ступеня тяжкості (n = 41); 50 мг/добу (у комбінації з 200 мг мізопростолу)	Відзначалася позитивна тенденція до уповільнення прогресування ХА (на основі показників за MMSE) у групі пацієнтів, які отримували диклофенак у комбінації з мізопростолом порівняно із групою плацебо; за іншими показниками значущих відмінностей не спостерігалось

Примітки: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал; MMSE — коротка шкала оцінювання психічного статусу; Аβ — β-амілоїд; ІЛ — інтерлейкін; ФНП-α — фактор некрозу пухлин α.

Адаптовано за: M. Dronik, M. Stasevych. Expanding Horizons: Opportunities for Diclofenac Beyond Traditional Use — A Review // Sci Pharm, 2025; 93: 31; J. Rivers-Auty et al. Anti-inflammatories in Alzheimer's disease-potential therapy or spurious correlate? // Brain Commun, 2020; 2 (2): fcaa109

функцій за ХА (ADAS-Cog) із клінічно значущими розмірами ефекту (рис. 2). Вплив диклофенаку на зниження показників за MMSE залишався значущим ($p = 0,039$) після корекції на множинні порівняння (Rivers-Auty et al., 2020).

Дані проведених досліджень свідчать, що нейропротективні властивості диклофенаку є багатогранними, охоплюючи прямі протизапальні ефекти в мозку та модуляцію ключових шляхів нейродегенеративних процесів. Необхідні подальші масштабні клінічні випробування з відповідним дизайном для підтвердження ефективності терапії диклофенаком у пацієнтів із легкими порушеннями когнітивних функцій, ранніми стадіями ХА / ХП, аксоною дисфункцією за ЧМТ.

Імуномодулювальна дія диклофенаку на процес нейрозапалення

На додачу до основних протизапальних властивостей, диклофенак може чинити імуномодулювальну дію, впливаючи на різні компоненти імунної системи та процес нейрозапалення. Ці властивості зумовлені впливом препарату на запальні каскади та метаболічні шляхи. В огляді S. Moshawih et al. (2024) наведено дані *in vitro* та *in vivo* досліджень ефективності диклофенаку, в яких продемонстровано його здатність пригнічувати активацію інфламасоми NLRP3 та імуномодулювальну активність шляхом пригнічення експресії PPAR-γ, що може сприяти зменшенню продукування прозапальних цитокінів за COVID-19.

P. Pawar et al. (2024) за допомогою біоінформативних методів виявили, що у процесі нейрозапалення, спричиненого шипоподібним білком S1 вірусу SARS-CoV-2, задіяні мікроРНК 30b-5p та let-7a-5p. Це означає, що дані молекули (або пов'язані з ними метаболічні шляхи) можуть стати мішенями для фармакологічної корекції неврологічних

проблем, пов'язаних із COVID-19. Аналіз прогнозування ефективності лікарських засобів показав, що диклофенак є одним із таких потенційних препаратів (на основі даних про ступінь взаємодії з ключовими генами). Отже, застосування диклофенаку для таргетної терапії із впливом на зазначені мікроРНК та/або їхні проміжні сигнальні молекули може стати перспективним імунотерапевтичним підходом для зменшення нейрозапалення, опосередкованого SARS-CoV-2, і потребує подальших досліджень.

Y. Son et al. (2017) продемонстрували, що диклофенак здатен пригнічувати диференціацію моноцитів у зрілі дендритні клітини під впливом 27-гідроксихолестерину. Це може зменшувати активацію Т-клітин та модулювати адаптивну імунну відповідь. Окрім того, диклофенак вважають потенційним засобом для лікування автоімунних захворювань, а в поєднанні з іншими методами, як-от метрономна хіміотерапія, — для посилення протипухлинної відповіді (Alshargabi et al., 2024).

Отже, вплив диклофенаку на імунну систему є комплексним. Препарат здатний пригнічувати певні аспекти імунної відповіді, як-от активація та міграція макрофагів та продукція інтерлейкіну 2 у Т-лімфоцитах; він може бути корисним для лікування автоімунних захворювань, зокрема ревматоїдного артриту. Імуномодулювальні ефекти диклофенаку часто залежать від дози (за вищих концентрацій, наприклад 15 мМ, спостерігається значна дія; за нижчих, наприклад, 1,5 мМ, ефектів не виявлено). Вплив диклофенаку на диференціацію дендритних клітин зумовлює його терапевтичний потенціал за автоімунних станів (Villalonga et al., 2010). Ретельного дослідження потребує роль диклофенаку при гострих інфекційних захворюваннях, особливо вірусних, як-от інфекція SARS-CoV-2. Незважаючи на занепокоєння щодо

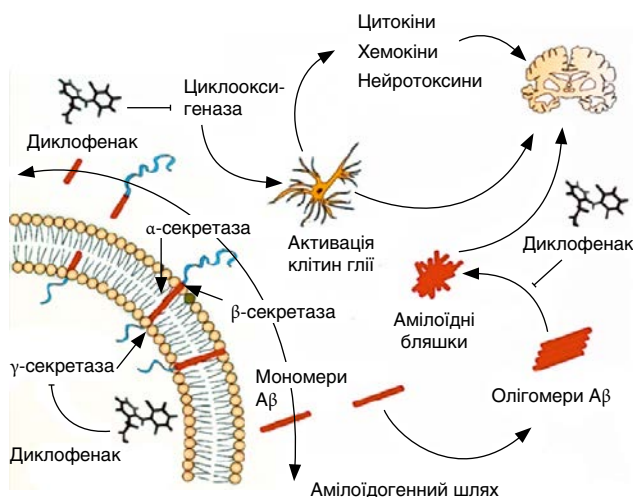


Рисунок 3. Схема інгібування диклофенаком олігомеризації Аβ-фібрил та утворення амілоїдних бляшок

Адаптовано за A. Amanullah, et al. Development and Challenges of Diclofenac-Based Novel Therapeutics: Targeting Cancer and Complex Diseases // *Cancers (Basel)*, 2022; 14 (18): 4385

потенційних побічних ефектів, накопичені натепер дані свідчать, що застосування диклофенаку для лікування пацієнтів із COVID-19 є перспективним (Moshawih et al., 2024). Майбутні дослідження мають бути зосереджені на оптимізації використання препарату для комбінованої терапії та метаболічних реакціях в організмі хазяїна. Ці зусилля допоможуть повною мірою використати терапевтичний потенціал диклофенаку та знизити можливі ризики (Dronik, Stasevych, 2025).

Запобігання формуванню амілоїдних бляшок на тлі застосування диклофенаку

Відомо, що диклофенак і його похідні є потенційними інгібіторами утворення транстиретинових амілоїдних фібрил (Oza et al., 2021). Дослідження J.S. Fortin et al. (2016) продемонструвало здатність диклофенаку пригнічувати агрегацію острівцевого амілоїдного поліпептиду (утворення якого пов'язане з нейродегенеративними захворюваннями, зокрема ХА), що сприяло зниженню цитотоксичності. У 2023 р. група науковців дослідила здатність білків, пов'язаних із нейродегенеративними захворюваннями, зокрема β-амілоїду (Аβ), агрегуватися у внутрішньоядерних амілоїдних тільцях (А-тільцях). Дослідження з використанням клітинної моделі було зосереджене на процесах агрегації у стресових умовах та впливі диклофенаку на пригнічення цієї агрегації. Отримані дані показали, що препарат значно знижує здатність Аβ (1–42) до агрегації, що підтвердило отримані раніше результати (Parmar et al., 2017). Зокрема, на культурі клітин людини було продемонстровано, що диклофенак у концентрації 100 мкМ значно знижує здатність А-тілець утворювати агрегати, а також погіршує агрегацію легкого ланцюга імуноглобулінів та А-тілець в умовах гіпоксії та ацидозу (Chandhok et al., 2023).

Захисний ефект диклофенаку був виявлений при ХА, патогенез якої пов'язаний із неправильним згортанням білків (Scharf et al., 1999). На рисунку 3 наведено схему інгібування диклофенаком процесів олігомеризації Аβ-фібрил та утворення амілоїдних бляшок.

Результати доклінічних досліджень свідчать, що диклофенак є антиамілоїдним агентом із декількома

механізмами дії. Його пряма роль у стабілізації білків при транстиретиновому амілоїдозі контрастує із потенційно непрямим, клітинно-залежним механізмом агрегації Аβ. Доклінічні випробування можуть не повністю охоплювати складне біологічне середовище та непрямі механізми, пов'язані з нейродегенеративними захворюваннями. Диклофенак безпосередньо зв'язується із транстиретином, але його вплив на Аβ, імовірно, є непрямим, опосередкованим через модуляцію клітинних шляхів, зокрема пов'язаних із ЦОГ. Отже, диклофенак може діяти не як «універсальний інгібітор амілоїду», а впливати на клітинні процеси, що передують його утворенню або накопиченню. Тобто захисні ефекти препарату потенційно полягають у модуляції запальних шляхів або інших клітинних процесів (Dronik, Stasevych, 2025). Отримані натепер дані є підставою для проведення масштабних клінічних випробувань для підтвердження антиамілоїдних властивостей диклофенаку та визначення відповідних схем лікування.

Висновки

Перевагами стратегії репозиціонування препаратів із метою застосування за новими терапевтичними показаннями є залучення масиву наявних даних, що дозволяє знизити ризик непередбачених побічних ефектів та невдач клінічних випробувань, зробити лікування доступнішим для пацієнтів. НПЗП диклофенак, «класичний» механізм дії якого добре вивчений, а ефективність підтверджено в багатьох дослідженнях, широко застосовується для лікування больових синдромів і запалення різного генезу.

Натепер накопичено значні докази, які свідчать, що фармакологічна дія диклофенаку не обмежується впливом на ЦОГ. Йому притаманні додаткові фармакологічні властивості, зокрема протипухлинна дія, вплив на ангіогенез, апоптоз та клітинну проліферацію, бактеріальні та вірусні штами. Дані про ефективність диклофенаку за нейродегенеративних захворювань відкривають нові перспективи для розширення горизонтів його терапевтичного застосування. Протизапальна й нейромодуляторна активність диклофенаку сприяє посиленню нейропластичності та ефективному контролю симптомів ХА, ХП, ЧМТ та низки інших захворювань ЦНС. На сьогодні накопичено певні дані щодо ефективності препарату, отримані в доклінічних та клінічних випробуваннях. Необхідні подальші рандомізовані контрольовані дослідження із відповідним дизайном, результати яких дозволять встановити точні схеми дозування та тривалості лікування диклофенаком пацієнтів із зазначеними діагнозами.

На вітчизняному фармацевтичному ринку доступний препарат Диклоберл® (диклофенак натрію), представлений у декількох лікарських формах (для ін'єкцій, перорального та ректального введення). Висока якість (виробник «Берлін-Хемі АГ», Німеччина) та цінова доступність дозволяють застосовувати Диклоберл® у клінічній практиці для лікування широкого спектра захворювань.

Підготувала **Наталія Купко**