

Н.М. Шуба

Национальная  
медицинская академия  
последипломного  
образования им. П.Л. Шупика  
МЗ Украины, Киев

**Ключевые слова:** ЦОГ,  
5-ЛОГ, НПВП, НПВП-риски,  
нимесулид, диклофенак.

## НПВП ИЛИ АНАЛЬГЕТИКИ? РОЛЬ неЦОГ-ЗАВИСИМЫХ ЭФФЕКТОВ В МЕНЕДЖМЕНТЕ РИСКОВ

**Цели:** обзор литературы и предоставление обновленной информации о механизмах действия и терапевтическом применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). **Методы.** Нами выполнен поиск в базе данных PubMed для соответствующих исследований в литературе. Поиски охватывали механизмы действия НПВП и их клиническое применение в медицинских условиях. **Результаты.** Статья посвящена анализу поиска оптимальных противовоспалительных и анальгезивных лекарственных средств (от НПВП до циклооксигеназа (ЦОГ)-2-специфических). НПВП, действующие путем ингибирования изозимов ЦОГ, открыты более 100 лет назад. Они остаются ключевым компонентом фармакологического лечения при острой и хронической боли. Также показано, что безопасность НПВП определяется не только степенью их избирательности к ЦОГ-2. Лучшее понимание ингибирующей активности и селективности в отношении ЦОГ-1/ЦОГ-2 НПВП в терапевтических дозах на основе фармакокинетических и фармакодинамических свойств (например ингибирующей дозы, абсорбции, распределения в плазме крови по сравнению с тканями и элиминацией), а также влияния на переносимость и безопасность лекарств могут помочь в выборе подходящих НПВП для купирования боли. Существуют НПВП, обладающие рядом дополнительных, не связанных с ЦОГ, эффектами, которые играют значительную роль в лечении при различных нозологиях в большей степени, чем только ингибирование ЦОГ. Клинический анализ каждого пациента, включая желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые факторы риска, следует учитывать при выборе соответствующих НПВП. **Выводы.** На сегодняшний день диклофенак является золотым стандартом терапии для пациентов с болью при воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, применение которого обеспечивает высокую эффективность лечения наряду с приемлемым профилем безопасности. Недавние исследования добавляют все больше аргументов в пользу использования диклофенака как с точки зрения эффективности лечения, так и с учетом его комплексного воздействия на ферменты метаболизма арахидоновой кислоты и новой стратегии управления риском побочных реакций. Дальнейшее понимание механизмов действия, лежащих в основе терапевтической эффективности, приведет к его потенциальному применению в различных условиях.

### ВВЕДЕНИЕ

Проблема боли продолжает оставаться сегодня одним из фундаментальных вопросов современной медицины. Каждый седьмой пациент, обращающийся в поликлинику, предъявляет жалобы на боль в суставах и мышцах. При этом более 75% населения испытывают боль постоянно. Болевой синдром — наиболее частое проявление патологии опорно-двигательного аппарата, являющееся фактором, значительно ухудшающим качество жизни пациентов. Наряду с этим распространенность ревматологических заболеваний продолжает расти

и на сегодня у 30% населения диагностируют симптомы артрита или боли в спине [1].

Основным подходом к купированию болевого синдрома у данной категории пациентов является применение анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Так, сегодня НПВП и традиционные анальгетики являются одними из самых назначаемых препаратов в Украине<sup>1</sup>. И это обосновано, поскольку, несмотря на широкий спектр

<sup>1</sup>Группы M01A и N02B согласно АТС-классификации по итогам 9 мес 2018 г., согласно данным проекта «Rx test – Мониторинг назначений лекарственных средств».

класс-специфических побочных эффектов, характерных для применения НПВП, достойной альтернативы им на сегодня нет. Так, применение НПВП показано при многих заболеваниях и патологических состояниях, для которых свойственно развитие выраженного болевого синдрома и воспалительного процесса: острой или хронической мышечно-скелетной боли, возникшей на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата (остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит, спондилоартрит, боль в спине, подагра и др.), острых травмах и иных состояниях, сопровождающихся болью, связанной с повреждением или острым воспалением, боли в послеоперационный период, почечной и билиарной колике, головной боли напряжения и мигрени, боли, связанной с онкологическими заболеваниями, при гинекологических заболеваниях, дисменорее [2]. Однако при назначении НПВП важно учитывать, что препараты данной группы в разной степени подавляют активность основных ферментов, задействованных в развитии воспалительного процесса посредством метаболизма арахидоновой кислоты. В частности таких, как циклооксигеназа (ЦОГ)-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3, 5-липооксигеназа (ЛОГ). Кроме того, у некоторых НПВП есть масса неЦОГ-зависимых эффектов, которые, как выяснилось, существенно влияют на эффективность и профиль безопасности данных препаратов в условиях рутинной клинической практики [3–6].

### НПВП ИЛИ АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ?

Результаты новейших исследований делают этот вопрос актуальным как никогда. Появились доказательства того, что некоторые традиционные анальгетики неэффективны при мышечно-суставной боли. Так, в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования изучали эффективность применения парацетамола, как регулярного, так и по требованию, у пациентов с острой болью в спине [7]. В исследовании приняли участие 1652 пациента с болью в нижней части спины, которые были рандомизированы на три группы: пациенты 1-й группы регулярно принимали парацетамол по 4000 мг/сут, 2-й группы — принимали парацетамол по требованию в зависимости от интенсивности боли до 4000 мг/сут, 3-й группы — получали плацебо. Длительность исследования составила 4 нед.

В ходе данного исследования получены несколько неожиданные результаты, а именно: среднее время до восстановления составило 17 дней (95% доверительный интервал (ДИ) 14–19) в группе, регулярно принимавшей парацетамол, 17 дней (95% ДИ 15–20) в группе, получавшей парацетамол по требованию, и 16 дней (95% ДИ 14–20) — в группе плацебо (относительный риск (ОР) для 1-й группы по сравнению с плацебо — 0,99; 95% ДИ 0,87–1,14; ОР для 2-й группы по сравнению с плацебо — 1,05; 95% ДИ 0,92–1,19; ОР для 1-й группы по сравнению со 2-й группой — 1,05; 95% ДИ 0,92–1,20). Не зафиксировано статистически достоверных различий между группами относительно времени восстановления. Таким образом, как регулярное применение парацетамола, так и по требованию

не влияет на сроки восстановления при боли в спине по сравнению с плацебо. Соответственно применение парацетамола (как регулярное, так и по требованию) неэффективно в отношении устранения болевого синдрома при мышечно-суставной боли.

С учетом новых данных целесообразность применения анальгетиков при воспалительной патологии пересматривается. Так, в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism — EULAR) подчеркивается отсутствие прямых свидетельств эффективности парацетамола в купировании болевого синдрома при ОА тазобедренного сустава [8]. В частности указывается на отсутствие каких-либо плацебо-контролируемых рандомизированных или сравнительных клинических исследований эффективности применения только парацетамола при ОА тазобедренного сустава. Результаты исследований эффективности парацетамола относительно купирования легкой и умеренной боли в более мелких суставах показали его меньшую эффективность по сравнению с НПВП. Эти данные смещают акцент при выборе препарата для купирования болевого синдрома на фоне выраженного воспалительного процесса (а не только наличия ноцицептивного компонента) в пользу конвенциональных НПВП.

Широкое применение НПВП и отсутствие им достойной альтернативы с позиций эффективности делает особо актуальным вопрос управления рисками развития класс-специфических побочных реакций, связанных с применением препаратов этой группы. Как известно, прием лекарственных средств, принадлежащих к данной группе, сопряжен с риском развития широкого спектра побочных эффектов, затрагивающих пищеварительный тракт, печень, почки, сердечно-сосудистую и цереброваскулярную системы, а также кожу [9, 10]. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — одна из наиболее частых патологий, ассоциированная с применением НПВП. Так, средняя частота развития побочных реакций со стороны ЖКТ на фоне приема НПВП, согласно данным Канадского реестра мониторинга побочных эффектов лекарственных средств, составляет 8,5% [11]. В основе развития побочных реакций со стороны ЖКТ при применении НПВП лежит ингибирование фермента ЦОГ-1 (характерно для неселективных НПВП) и снижение уровня цитопротекторных простагландинов. Связанное с этим снижение защитного потенциала слизистой оболочки приводит к ее повреждению под влиянием таких факторов, как соляная кислота в верхних отделах пищеварительного тракта, содержимое кишечника (ферменты, желчные кислоты, бактерии и продукты их жизнедеятельности) [2, 12].

### СЕЛЕКТИВНЫЕ НПВП: ОБМАНУТЫЕ ОЖИДАНИЯ

На протяжении долгого времени разработка новых НПВП велась в направлении поиска путей, которые позволили бы обеспечить снижение частоты и уменьшение выраженности клинически значимых последствий желудочно-кишечных кровотечений, которые относятся к одним из наиболее частых серьезных побочных эффектов, характерных для примене-

ния НПВП [13]. Согласно более ранним представлениям, ключевую роль в развитии воспалительного процесса научное сообщество было склонно приписывать ЦОГ-2. Так, считалось, что последняя преимущественно ответственна за развитие воспалительных заболеваний и болевого синдрома. В свою очередь, ЦОГ-1 характеризовалась физиологической — защитной ролью, выражающейся в участии в процессах протекции ЖКТ, вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов. Поэтому логично, что поиск новых — более безопасных — НПВП шел в направлении селективности к ЦОГ-2.

В результате этой работы создан новый класс НПВП, которые разработаны с целью снижения частоты развития серьезных побочных реакций со стороны ЖКТ. Так, синтезированы селективные ЦОГ-2-ингибиторы — коксибы и мелоксикам. Они проявляли как умеренную (4 — мелоксикам), так и высокую (36 — рофекоксиб) селективность к ЦОГ-2 [14]. Однако данные о неблагоприятном профиле сердечно-сосудистой безопасности омрачили радость международного врачебного сообщества, вызванную появлением коксибов. Более того, 2004 г. ознаменовался изъятием из обращения рофекоксиба из-за более высокого риска развития кардиоваскулярных побочных реакций даже при применении в стандартных дозах. Так, риск развития подтвержденных сердечно-сосудистых эмболических событий при применении рофекоксиба на 92% выше, чем при приеме плацебо [15]. Дальнейшие исследования в данном направлении показали, что ингибирование активности ЦОГ-2 может привести к повреждению эндотелия и развитию протромботического состояния, которое повышает риск сердечно-сосудистых событий. Кроме того, согласно данным Канадского реестра мониторинга побочных эффектов лекарственных средств, частота эмболических побочных эффектов при НПВП недооценена [11]. На их долю приходится 30% всех побочных реакций, зафиксированных при применении НПВП. Таким образом, их отмечают более чем в 3 раза чаще, чем гастроинтестинальные. Хотя абсолютный риск развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при применении НПВП относительно низок, их широкое использование позволяет НПВП оказывать значительное влияние на частоту развития сердечно-сосудистой патологии во всем мире [16]. Сегодня сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности как в мире, так и в Украине. По данным Всемирной организации здравоохранения по итогам 2015 г., в нашей стране 70% смертей обусловлено сердечно-сосудистыми заболеваниями, 95% этой смертности связаны с инфарктами и инсультами. В своем обзоре от 2005 г. Европейский комитет по лекарственным для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) пришел к выводу, что применение ингибиторов ЦОГ-2 сопряжено с повышенным риском развития тромботических сердечно-сосудистых событий (таких как инфаркт и инсульт). При этом эксперты EMA

не рекомендуют назначать ингибиторы ЦОГ-2 пациентам с ишемической болезнью сердца, перенесшим инсульт, или тем, у которых диагностирована периферическая артериальная болезнь. Более того, селективные ингибиторы ЦОГ-2 совсем не так безопасны в отношении ЖКТ, как ожидалось. Согласно данным крупного метаанализа рандомизированных клинических исследований, в которых определяли риск развития побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ при применении коксибов, диклофенака, ибупрофена и напроксена, коксибы показали неудовлетворительные результаты в отношении частоты развития побочных реакций со стороны ЖКТ, где, казалось бы, эти препараты должны были бы продемонстрировать очевидное преимущество в сравнении с неселективными НПВП [17]. Согласно результатам указанного метаанализа, они значительно чаще вызывали поражение ЖКТ по сравнению с плацебо — ОР 1,81 (95% ДИ 1,17–2,81) — и не отличались по данному показателю от диклофенака — ОР 1,89 (95% ДИ 1,16–3,09).

### НОВАЯ СТРАТЕГИЯ БЕЗОПАСНОСТИ НПВП — ПРИМЕНЕНИЕ ДВОЙНЫХ (ЦОГ + 5-ЛОГ) ИНГИБИТОРОВ

Несмотря на неудачу, постигшую научное сообщество в отношении селективных НПВП, работа по поиску путей улучшения профиля безопасности НПВП продолжается. Сегодня активно разрабатывается новая стратегия безопасности НПВП. Но прежде, чем перейти к ее обсуждению, следует ответить на один вопрос. Почему же ЦОГ-селективность не стала символом безопасности НПВП? Дело в том, что провоспалительные цитокины продуцируются из арахидоновой кислоты не только посредством ЦОГ-1 и ЦОГ-2 — долгое время за скобками остается роль 5-ЛОГ. С другой стороны, определение функционала ЦОГ-2 — как патологической, а ЦОГ-1 — как физиологической не в полной мере отображает реальную картину.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ранее общепринятое разграничение функционала ЦОГ-2 как патологического и ЦОГ-1 как физиологического — весьма условно. Так, ЦОГ-2, которую много лет традиционно считали ответственной исключительно за развитие патологического процесса, выполняет и ряд физиологических функций. В частности, ЦОГ-2 задействована в регуляции процесса овуляции, функции поджелудочной железы, тонуса сосудов, ремоделировании и регенерации костной ткани, заживлении дефектов слизистой оболочки желудка и кишечника [18–20]. При этом ЦОГ-1 способствует развитию воспалительного процесса не меньшей интенсивности, чем обе ЦОГ одновременно. Так, в экспериментах на животных показано, что даже при удалении гена, кодирующего ЦОГ-2, выраженность воспалительного процесса идентична животным контрольной группы [20]. Таким образом, функционирование всех типов ЦОГ взаимосвязано и находится в динамическом равновесии.

К сожалению, научное сообщество по-прежнему далеко от понимания всех этапов и звеньев патогене-

за воспаления и фармакодинамики НПВП, но последние научные открытия позволили по-новому взглянуть на истоки формирования побочных эффектов при применении НПВП. Так, сегодня получила широкое распространение новейшая стратегия улучшения профиля безопасности НПВП, целью которой является блокирование 5-ЛОГ — еще одного ключевого фермента, обеспечивающего метаболизм арахидоновой кислоты. Результаты исследований доказывают, что развитие побочных эффектов при применении большинства НПВП связано с их неспособностью блокировать активность именно 5-ЛОГ. В то же время известно, что именно 5-ЛОГ продуцирует лейкотриены (LT), ответственные за воспалительные и аллергические реакции, а также — за язвочерогенность [3, 4]. Известно, что при ингибировании ЦОГ происходит активация 5-ЛОГ. Причем в результате действия 5-ЛОГ образуются только провоспалительные факторы, а именно — лейкотриены, которые вызывают воспаление, язвочерообразование, бронхоспазм и аллергические реакции. Таким образом, ингибирование только ЦОГ-1 и ЦОГ-2 приводит к тому, что метаболизм арахидоновой кислоты идет преимущественно по пути 5-ЛОГ, что приводит к повышению уровня продукции провоспалительных, проаллергических, язвочерогенных лейкотриенов. Этот универсальный эффект известен в биохимии под названием «субстратная активация фермента», вследствие чего избыток субстрата (в нашем случае — арахидоновой кислоты) активизирует работу 5-ЛОГ. Таким образом, большинство НПВП блокируют только часть путей, по которым в организме происходит развитие процесса воспаления.

Именно с активацией метаболизма арахидоновой кислоты по пути 5-ЛОГ связывают в настоящее время побочное действие и органотоксичность НПВП. Лейкотриены LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> и хемотаксический LTB<sub>4</sub> накапливаются в различных органах и обуславливают разнообразные побочные эффекты НПВП [21]. Чем сильнее блокируется ЦОГ, тем активнее 5-ЛОГ и, соответственно, выработка лейкотриенов [3, 4].

LTB<sub>4</sub> является сильнодействующим хемотрактивным агентом, который активирует нейтрофилы в месте повреждения путем связывания с клеточными рецепторами, вызывая клеточную адгезию, дегрануляцию нейтрофилов с высвобождением ферментов, вызывающих деградацию тканей, повышенную продукцию цитокинов, и индуцирует развитие болевого синдрома [3, 22].

Цистеиновые лейкотриены, такие как LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, вызывают вазоконстрикцию, секрецию слизи, повышенную проницаемость сосудов и участвуют в иммуномодуляции, связываясь со специфическими рецепторами в гладких мышцах и эндотелиальных клетках. Неконтролируемая продукция лейкотриенов, которая имеет место при блокировании ЦОГ-пути и соответственно — активации 5-ЛОГ-пути метаболизма арахидоновой кислоты, играет важную роль в патогенезе широкого спектра заболеваний, поражающих легкие, ЖКТ, сердечно-сосудистую систему, а также опорно-двигательный аппарат, в том числе приводя к развитию ОА [3, 23].

С учетом вышеприведенных данных обоснованным представляется выбор такого НПВП, который способен комплексно влиять на все ферменты метаболизма арахидоновой кислоты, с целью максимально эффективного противодействия развитию воспаления на всех направлениях, а также снижения риска развития побочных эффектов.

В настоящее время известно о двух НПВП — диклофенаке и нимесулиде, которые ингибируют не только ЦОГ-1 и ЦОГ-2, но и ЛОГ, влияя таким образом на дополнительные пути выработки простагландинов и лейкотриенов [5, 6]. В частности диклофенак обладает способностью ингибировать ферменты семейства ЛОГ [5]. Поэтому неудивительно, что диклофенак, обладая доказанной эффективностью относительно купирования болевого синдрома и воспаления, демонстрирует более благоприятный профиль безопасности по сравнению со многими другими НПВП, и таким образом по праву является золотым стандартом в лечении пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [4].

### ДИКЛОФЕНАК — ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ТЕРАПИИ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Необходимо подчеркнуть, что термин «золотой стандарт» в случае диклофенака — это не дань прошлому, а реальность, подтвержденная данными новейших метаанализов. На конгрессе OARSI (Osteoarthritis Research Society International — Международное общество по изучению остеоартроза) были представлены результаты крупного сравнительного метаанализа, куда вошли данные более чем 58 тыс. пациентов [24]. На основании полученных результатов доказано, что диклофенак в дозе 150 мг/сут является наиболее эффективным НПВП из существующих в настоящее время в отношении уменьшения выраженности болевого синдрома и улучшения функции. Следует подчеркнуть, что диклофенак оказался лучшим в сравнении как с традиционными, так и ЦОГ-2-селективными НПВП, такими как эторикоксиб.

Важным звеном, объясняющим высокую результативность применения диклофенака, является его способность максимально эффективно подавлять синтез провоспалительного простагландина E<sub>2</sub> [25]. Так, согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования, применение диклофенака позволяет снизить уровень простагландина E<sub>2</sub> на 93%, что значительно (почти на 20%) лучше аналогичных показателей для рофекоксиба, мелоксикама, ибупрофена и напроксена [26]. Эти данные подтверждают результаты другого исследования — MELISSA, согласно которым диклофенак статистически достоверно эффективнее мелоксикама. Так, согласно результатам исследования, в котором приняли участие более 9 тыс. человек с ОА, пациенты, получавшие мелоксикам, на 38% чаще отказывались от лечения этим препаратом из-за его неэффективности по сравнению с таковыми, получавшими диклофенак (80 из 4635 против 49 из 4688 соответственно; p<0,01) [27].

Наряду с высокой эффективностью диклофенак демонстрирует преимущества и в контексте профиля безопасности. Так, в крупном клиническом исследовании установлено, что диклофенак характеризуется одним из самых низких рисков развития кровотечений из верхнего отдела пищеварительной системы, значительно превосходя по этому показателю мелоксикам [28]. Риск развития кровотечений из ЖКТ для диклофенака составляет 3,1%, а для мелоксикама — почти в 3 раза выше. В пользу применения диклофенака свидетельствуют и данные о его гастроинтестинальной безопасности [17]. Благоприятный профиль гастроинтестинальной безопасности диклофенака отмечен в рамках обзора, проведенного ЕМА в 2012 г. Особый интерес в этом контексте представляют результаты ретроспективного эпидемиологического исследования, в ходе которого оценивали риск развития осложнений, затрагивающих верхний отдел пищеварительной системы у пациентов, применявших различные НПВП. В исследование включены данные о 588 827 пациентах. Из них более 250 тыс. человек применяли нимесулид, более 225 тыс. — диклофенак, более 150 тыс. — кетопрофен, 121 тыс. — пироксикам, 97 тыс. — целекоксиб, 94 тыс. — ибупрофен, а также по убывающей эторикоксиб, кеторолак, рофекоксиб, ацеклофенак, мелоксикам, индометацин, напроксен и другие НПВП. Это во многом отражает уровень назначаемости диклофенака в странах Европы, подтверждая его статус золотого стандарта. Согласно полученным результатам, ОР ЖКТ-осложнений, скорригированный с учетом возраста, пола и факторов риска, для диклофенака составил 3,24, что ниже, чем у эторикоксиба, мелоксикама, кетопрофена, пироксикама, кеторолака и других НПВП.

Указанный обзор ЕМА от 2012 г. также примечателен тем, что он содержит развернутый анализ гепатобезопасности различных НПВП. Необходимо отметить, что гепатотоксичность является класс-специфической побочной реакцией для всех НПВП. В этом контексте снова выгодно отличается диклофенак, о чем свидетельствуют результаты крупного ретроспективного исследования SALT (Study of Acute Liver Transplant), в котором приняли участие почти 9 тыс. пациентов из 7 европейских стран. Согласно полученным результатам, ОР развития острой печеночной недостаточности из расчета на 1 млн лет лечения при применении диклофенака составил 4,46, что является наилучшим показателем для неселективных НПВП. Для сравнения аналогичный показатель для парацетамола — 9,80, ибупрофена — 5,77, кетопрофена — 4,67, напроксена — 5,35, индометацина — 13,10, этодолака — 22,46 и для кеторолака — 58,31.

### ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ

При назначении любого НПВП (и диклофенак — не исключение) необходимо четко придерживаться рекомендованных дозировок, а также предпринять меры для дополнительной профилактики побочных эффектов.

Важность рекомендаций относительно дозирования диклофенака в контексте предупреждения развития побочных реакций демонстрируют результаты одного из крупнейших метаанализов по определению рисков развития кардиоваскулярных событий при применении НПВП, проведенных в 2013 г. В рамках данного метаанализа рассмотрено 280 рандомизированных клинических исследований, где различные НПВП сравнивали с плацебо (n=124 513), и 474 рандомизированных клинических исследования, где НПВП сравнивали с другими препаратами этой группы (n=229 296) [17]. В качестве конечных точек были выбраны: сосудистые события (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сосудистая смерть), коронарные события (нефатальный инфаркт миокарда или коронарная смерть), инсульт, смертность, сердечная недостаточность, осложнения со стороны верхних отделов ЖКТ (перфорации, кровотечения). В результате метаанализа выявлено, что применение диклофенака в высоких дозах (200 мг/сут) может повышать риски развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Поэтому важно не превышать максимальную рекомендованную суточную дозу диклофенака 150 мг/сут.

Среди других путей профилактики развития побочных реакций при приеме НПВП стоит отметить применение ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов протонной помпы. Применение ацетилсалициловой кислоты сегодня рассматривается как один из методов снижения риска развития кардиоваскулярных тромботических событий при назначении НПВП. Необходимо подчеркнуть, что речь идет именно о тромботических событиях, поскольку, как известно, применение НПВП сопряжено также, например, с дестабилизацией артериального давления, и в этом случае необходимо задействовать другие подходы для профилактики сердечно-сосудистых катастроф, в том числе тщательный мониторинг артериального давления и его коррекции при необходимости.

Согласно результатам исследований, одновременное применение диклофенака и ацетилсалициловой кислоты в кардиопротективной дозе сопровождалось самым низким ОР кровотечений из верхнего отдела пищеварительной системы среди пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту и один из пяти наиболее часто используемых НПВП, — 5,7 [28]. Наряду с этим, применение ацетилсалициловой кислоты с селективными НПВП не дает ожидаемого защитного эффекта, статистически достоверно даже повышая риск развития кардиоваскулярных событий [29].

Также стоит отметить, что сочетание НПВП и ингибиторов протонной помпы благоприятно влияет на профиль гастроинтестинальной безопасности. В частности, применение ингибиторов протонной помпы сопровождается существенным снижением риска кровотечений из верхнего отдела пищеварительной системы — примерно на 30% [30].

## ВЫВОДЫ

Сегодня золотым стандартом терапии у пациентов с болевым синдромом при воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата является диклофенак, применение которого обеспечивает высокую эффективность лечения наряду с приемлемым профилем безопасности. Последние исследования добавляют все новые и новые аргументы в пользу применения диклофенака как с позиций эффективности лечения, так и в контексте его комплексного воздействия на ферменты метаболизма арахидоновой кислоты и новой стратегии управления рисками развития побочных реакций.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курята А.В., Лысуец Т.К., Легкобыт А.С. (2007) Опыт применения динатаста для лечения при болевом синдроме в ревматологической практике. Укр. ревматол. журн., 1(27): 19–22.
2. Ливзан М.А., Лялюкова Е.А., Костенко М.Б. (2016) Нестероидные противовоспалительные препараты: оценка рисков и пути повышения безопасности терапии. Леч. врач, 5: 78–78.
3. Burnett B.P., Levy R.M. (2012) 5-Lipoxygenase metabolic contributions to NSAID-induced organ toxicity. *Advanc. Ther.*, 29(2): 79–98.
4. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Кокунов Ю.О. (2018) НПВП-риски и выбор безопасной терапии. Укр. ревматол. журн., 71(1): 16–22.
5. Gan T.J. (2010) Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr. Med. Res. Opin.*, 26(7): 1715–1731.
6. Charlier C., Michaux C. (2003) Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. J. Med. Chem.*, 38(7–8): 645–659.
7. Williams C.M., Maher C.G., Latimer J. et al. (2014) Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 384(9954): 1586–1596.
8. Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. (2005) EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 64(5): 669–681.
9. Garcia Rodríguez L.A., Tacconelli S., Patrignani P. (2008) Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 52: 1628–1636.
10. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. (2012) Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.*, 35: 1127–1146.
11. Olsen A.M.S., Gislason G.H., McGettigan P. et al. (2015) Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *Jama*, 313(8): 805–814.
12. Fries J.F., Murtagh K.N., Bennett M. et al. (2004) The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 50(8): 2433–2440.
13. Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al. (2013) Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.*, 22: 365–375.
14. Visha M.G. (2013) Selective Cox-2 inhibitor. *Int. J. Pharm. Sci. Interv.*, 3(2): 28–33.
15. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H. et al. (2005) Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N. Engl. J. Med.*, 352(11): 1092–1102.

16. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. (2017) Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther. Adv. Drug Saf.*, 8(6): 173–182.

17. Bhalal N., Emberson J., Merhi A. et al. (2013) Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Lancet*, 382(9894): 769–779.

18. Simon L.S. (2000) Are the biologic and clinical effects of the COX-2-specific inhibitors an advance compared with the effects of traditional NSAIDs? *Curr. Opin. Rheumatol.*, 12: 163–170.

19. Smith W.L., Langen B.R. (2001) Why there are two cyclooxygenase isoenzymes. *J. Clin. Invest.*, 107: 1491–95.

20. Wallace J.L. (1999) Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am. J. Med.*, 107(6A): 11–16.

21. Suleyman H., Cadirci E., Albayrak A., Halici Z. (2008). Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal antiinflammatory drug. *Cur. Med. Chem.*, 15(3): 278–283.

22. Henderson W.R. (1994) The role of leukotrienes in inflammation. *Ann. Intern. Med.*, 121: 684–697.

23. Peters-Golden M., Henderson W.R. Jr. (2007) Leukotrienes. *N. Engl. J. Med.*, 357: 1841–1854.

24. Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al. (2017) Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*, 390(10090): e21–e33.

25. Dey I., Lejeune M., Chadee K. (2006) Prostaglandin E2 receptor distribution and function in the gastrointestinal tract. *British J. Pharmacol.*, 149(6): 611–623.

26. Hecken A., Schwartz J.I., Depré M. et al. (2000) Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 40(10): 1109–1120.

27. Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K. et al. (1998) Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *British J. Rheumatol.*, 37(9): 937–945.

28. Lanas A., García-Rodríguez L.A., Arroyo M.T. et al. (2006) Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-aspirin NSAIDs, aspirin, and combinations. *Gut. Dec.*, 55(12): 1731–1738.

29. Solomon S.D., McMurray J.J., Pfeffer M.A. et al. (2005) Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N. Engl. J. Med.*, 352(11): 1071–1080.

30. Graham D.Y., Agrawal N.M., Campbell D.R. et al. (2002) Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active-and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Archiv. Intern. Med.*, 162(2): 169–175.

## НПЗП ЧИ АНАЛЬГЕТИКИ? РОЛЬ НЕЦОГ-ЗАЛЕЖНИХ ЕФЕКТИВ У МЕНЕДЖМЕНТІ РИЗИКІВ

Н.М. Шуба

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

**Резюме. Мета:** огляд літератури і надання оновленої інформації про механізми дії та терапевтичне застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). **Методи.** Нами проведено пошук в базі даних PubMed для відповідних досліджень у літературі. Пошуки охоплювали механізми дії НПЗП та їх клінічне застосування

в медичних умовах. **Результати.** Стаття присвячена аналізу пошуку оптимальних протизапальних і анальгезивних лікарських засобів (від НПЗП до циклооксигеназа (ЦОГ)-2-специфічних). НПЗП, які діють шляхом пригнічення ізозимів ЦОГ, відкриті понад 100 років тому. Вони залишаються ключовим компонентом фармакологічного лікування у разі гострого і хронічного болю. Також показано, що безпека НПЗП визначається не лише ступенем їх вибіркової до ЦОГ-2. Крайше розуміння активності пригнічення і селективності щодо ЦОГ-1/ЦОГ-2 НПЗП у терапевтичних дозах на основі фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей (наприклад інгібуючої дози, абсорбції, розподілу в плазмі крові порівняно із тканинами і елімінацією), а також впливу на переносимість та безпеку ліків можуть допомогти у виборі відповідних НПЗП для усунення болю. Існують НПЗП, які мають ряд додаткових, не пов'язаних із ЦОГ, ефектів, які відіграють значну роль у лікуванні при різних нозологіях більшою мірою, ніж лише пригнічення ЦОГ. Клінічний аналіз кожного пацієнта, включаючи шлунково-кишкові та серцево-судинні фактори ризику, слід враховувати при виборі відповідних НПЗП. **Висновки.** На сьогодні диклофенак є золотим стандартом терапії для пацієнтів із болем при запальних захворюваннях опорно-рухового апарату, застосування якого забезпечує високу ефективність лікування поряд із прийнятним профілем безпеки. Недавні дослідження додають все більше аргументів на користь використання диклофенаку як з точки зору ефективності лікування, так і з урахуванням його комплексного впливу на ферменти метаболізму арахідонової кислоти й нової стратегії управління ризиком побічних реакцій. Подальше розуміння механізмів дії, що лежать в основі терапевтичної ефективності, приведе до його потенційного застосування в різних умовах.

**Ключові слова:** ЦОГ, 5-ЛОГ, НПЗП, НПЗП-ризик, нimesулід, диклофенак.

## NSAIDS OR ANALGESICS? ROLE OF non-COX-DEPENDENT EFFECTS IN RISK MANAGEMENT

**N.M. Shuba**

National Medical Academy of Postgraduate  
Education named after P.L. Shupik,  
MН of Ukraine, Kyiv

**Summary. Objectives.** To review the literature and provide an update on the mechanisms of ac-

tion and therapeutic uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **Methods.** We performed PubMed database searches for relevant studies in the literature. Searches encompassed mechanisms of action NSAIDs and clinical applications in medical conditions. **Results.** This article is devoted to the analysis of the search of optimal anti-inflammatory and analgesic medicines (from NSAIDs) to cyclooxygenase (COX)-2 specific). NSAIDs, which act via inhibition of the COX isozymes, were discovered more than 100 years ago. They remain a key component of the pharmacological management of acute and chronic pain. It is also shown that NSAIDs safety determines not only by the degree of their COX-2-selectivity. A better understanding of the inhibitory activity and COX-1/COX-2 selectivity of an NSAID at therapeutic doses, based on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties (eg, inhibitory dose, absorption, plasma versus tissue distribution, and elimination), and the impact on drug tolerability and safety can guide the selection of appropriate NSAIDs for pain management. There are NSAIDs that have a number of additional, non-COX-dependent effects, which play significant role in treatment of a variety of nosologies more than only COX inhibition. Each patient's clinical background, including gastrointestinal and cardiovascular risk factors, should be taken into account when selecting appropriate NSAIDs. **Conclusion.** Today, diclofenac is the gold standard of therapy for patients with pain in inflammatory diseases of the musculoskeletal system, the use of which ensures high treatment efficiency along with an acceptable safety profile. Recent studies add more and more arguments in favor of the use of diclofenac both from the standpoint of the effectiveness of treatment and in the context of its complex effect on arachidonic acid metabolism enzymes and a new risk management strategy for adverse reactions. Further understanding of the mechanisms of action underlying the therapeutic efficacy will lead to its potential use in a variety of conditions.

**Key words:** COX, 5-LOX, NSAIDs, risks of NSAIDs, nimesulide, diclofenac.

### Адрес для переписки:

Шуба Неонила Михайловна  
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9  
Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
им. П.Л. Шупика