

Клініка сучасної ревматології,
Київ

Ключові слова: НПЗП, диклофенак, післяопераційний біль, міофасціальний больовий синдром, гострий та хронічний біль у спині, остеоартрит, запальні артрити

НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ В РЕВМАТОЛОГІЇ. ОПТИМАЛЬНИЙ ВИБІР НА ОСНОВІ ДАНИХ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) становлять першу лінію терапії запального ноцицептивного болю при різних клінічних станах: післяопераційний біль, міофасціальний больовий синдром, гострий та хронічний біль у спині, остеоартрит, запальні артрити та інше. Вибір НПЗП із різноманіття представлених на ринку засобів потребує врахувати вік, супутні захворювання пацієнта й інші ліки, які він приймає, адже в цьому класі немає ідеальної молекули з нульовими ризиками серцево-судинних, шлунково-кишкових і ниркових побічних реакцій.

Порівняльний профіль безпеки НПЗП завжди цікавить фармакологів і клініцистів. Цьому питанню присвячені численні метааналізи й обсерваційні дослідження, проте їхня методологія недосконала, а висновки суперечливі. Нещодавно опубліковано звіт міждисциплінарної італійської групи для лікарів загальної практики та спеціалістів, які лікують хворих на остеоартрит із хронічним запальним болем [1]. До експертної групи увійшли лікарі загальної практики, фармакологи, терапевти, кардіологи, гастроентерологи, нефрологи і спеціалісти фізичної реабілітації. Проведено систематичний огляд доказової бази та всебічну оцінку ризиків, пов'язаних із НПЗП. Результати аналізу виявилися досить цікавими і часом несподіваними. Пропонуємо короткий огляд роботи італійських експертів.

ЧИ ВСІ НПЗП ОДНАКОВО ЕФЕКТИВНІ?

Тривалий час вважали, що НПЗП мають зрівняну ефективність щодо полегшення болю. Мережевий метааналіз В. R. da Costa та співавторів (2017), у якому порівнювалася ефективність різних НПЗП і парацетамолу з плацебо, включав найбільшу кількість препаратів і їх доз [2]. До нього увійшли 74 рандомізованих контрольованих дослідження (РКД) за участю загалом 58 556 пацієнтів з остеоартритом. За результатами аналізу визначилися лідери. За критерієм зменшення вираженості болю диклофенак у дозі 150 мг/добу й еторикоксиб у дозах 30, 60 та 90 мг/добу мали ймовірність досягнення мінімальної клінічно значимої різниці порівняно з плацебо в 95% випадків, тоді як 100% було досягнуто лише в разі застосування диклофенаку 150 мг/добу та еторикоксибу 60 мг/добу. Статистично значиму лінійну залежність «доза — ефект» підтверджено лише для целекоксибу, диклофенаку та напроксену. Що стосується поліпшення фізичної функції, то клінічно значимий ефект ліку-

вання відмічено виключно для диклофенаку в дозі 150 мг/добу.

Автори дійшли висновку, що диклофенак у дозі 150 мг/добу є найкращим НПЗП з точки зору полегшення болю та поліпшення функції при остеоартриті. За ефективністю диклофенак перевершив максимальні дози часто використовуваних НПЗП: ібупрофену, напроксену і целекоксибу. Хоча для лікування болю еторикоксиб у максимальній дозі 60 мг/добу був настільки ж ефективним, як і диклофенак у дозі 150 мг/добу, його вплив на фізичну функцію залишився невизначеним. Парацетамол не виявив клінічного ефекту та не рекомендується для симптоматичного лікування остеоартриту [2].

ВІДМІННОСТІ В МЕХАНІЗМАХ ВИЗНАЧАЮТЬ ВІДМІННОСТІ В КЛІНІЦІ

НПЗП — хімічно неоднорідна група ліків, які об'єднує здатність пригнічувати вироблення простагландинів (ПГ) та тромбоксану А через блокаду ізоферментів циклооксигенази (ЦОГ). Традиційні НПЗП (тНПЗП), які різною мірою спрямовані на ізоферменти ЦОГ-1 та ЦОГ-2, відіграють важливу роль у симптоматичному лікуванні м'язово-скелетного болю, проте їх тривале застосування обмежується токсичністю, здебільшого серцево-судинною, шлунково-кишковою та нирковою [1]. НПЗП, які переважно блокують ЦОГ-2 (коксиби), впроваджені як більш безпечна альтернатива тНПЗП із меншим токсичним впливом на шлунок, проте відмічено, що їх застосування пов'язане з підвищенням ризику розвитку серцево-судинних подій [3].

Низка відмінностей фармакокінетики та механізмів дії НПЗП впливає на їх ефективність і безпеку.

Вибірковість і сила блокади ізоферментів ЦОГ

До НПЗП належать неселективні препарати, такі як ібупрофен і напроксен, а також селективні інгібітори ЦОГ-2, як еторикоксиб і целекоксиб. Сила бло-

кади ферментів не є синонімом селективності: препарат вважають потужним, якщо він пригнічує 50% наявних ЦОГ-1 і ЦОГ-2 у низьких дозах. Наприклад, еторикоксиб є селективним інгібітором ЦОГ-2, але він менш потужний, ніж диклофенак, який є найпотужнішим інгібітором ЦОГ-2 [4].

Період напіввиведення з плазми крові

Ця характеристика впливає на появу небажаних ефектів. НПЗП можуть спричиняти шлунково-кишкову кровотечу переважно за рахунок блокади ЦОГ-1 у клітинах поверхневого епітелію. Тому НПЗП, які протягом тривалого часу пригнічують шлункову ЦОГ-1, є шкідливішими для шлунка. Наприклад, періоди напіввиведення піроксикаму та диклофенаку становлять близько 60 хв та 1 год відповідно, тож диклофенак, хоча і є більш потужним інгібітором ЦОГ-1, має значно менший відносний ризик шлункової кровотечі — 3,61 порівняно з 8,00 для піроксикаму [5].

Взаємодія з ацетилсаліциловою кислотою

Єдиним НПЗП, здатним пригнічувати 95% ЦОГ-1 у тромбоцитах, є ацетилсаліцилова кислота (АСК), яка безповоротно блокує фермент, і якщо приймати її в дозі 100 мг/добу щодня, підтримує цей рівень пригнічення. Ібупрофен, але не диклофенак, впливає на здатність АСК безповоротно ацетилювати тромбоцитарну ЦОГ-1. Цей ефект може знизити захисний ефект АСК проти ризику атеротромботичних подій. Одночасне застосування ібупрофену у пацієнтів із документально підтвердженою серцевою недостатністю, які перебували на низькодозовій терапії АСК, суттєво підвищувало ризик смерті від усіх причин (коефіцієнт ризику (HR) 1,93; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,30–2,87) та від серцево-судинних захворювань (HR 1,73; 95% ДІ 1,05–2,84) порівняно із застосуванням лише АСК. Натомість жодного впливу на серцево-судинні ризики не виявлено при застосуванні диклофенаку разом з АСК [6].

Проникнення в синовіальну рідину суглобів

Не всі НПЗП у достатній кількості проникають у синовіальну рідину. Наприклад, ібупрофен не має такої властивості, натомість диклофенак створює досить високі концентрації, тому навіть за відносно короткого періоду напіввиведення чинить довший протизапальний і знеболювальний вплив на рівні суглобів [7].

Проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр

Цей аспект пов'язаний із центральною дією НПЗП і становить інтерес при виборі найбільш ефективного препарату. Зокрема, диклофенак проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр і досягає спинного мозку, де ПГ, вироблені нейронами й астроглією, відіграють роль у механізмі центральної сенситизації. Тому інгібування ЦОГ-1 і ЦОГ-2 у ЦНС посилює периферичний ефект. Така синергія притаманна диклофенаку: знеболення внаслідок протизапальної дії посилюється центральним знеболювальним ефектом [1].

НПЗП І СЕРЦЕВО-СУДИННІ РИЗИКИ

Можливі механізми, запропоновані для пояснення ускладнень з боку серцево-судинної сис-

теми при прийомі НПЗП, включають: 1) пригнічення судинорозширювального ефекту ПГ I2 та ПГ E2 в ендотелії в бік переваги вазоконстрикторного тромбосану A2, що призводить до протромботичного стану; 2) затримку натрію та води, що супроводжує інгібування ЦОГ та погіршує серцеву недостатність, гіпертензію й ремоделювання шлуночків серця [1].

Метааналіз товариства з вивчення коксидів і традиційних НПЗП (Coxib and Traditional NSAID Trialists) — це найбільше дослідження безпеки НПЗП, яке включає 639 РКД [8]. Досліджували судинні ефекти коксидів і високих доз тНПЗП (диклофенак, ібупрофен та напроксен) у пацієнтів літнього віку із ревматичними захворюваннями. Коксиди, диклофенак та ібупрофен демонстрували подібний відносний ризик розвитку серцево-судинних подій (у діапазоні 1,37–2,49). Коксиди, диклофенак та ібупрофен також асоціювалися із зіставним річним абсолютним ризиком серйозних судинних подій, який змінювався залежно від персонального розрахункового ризику. В осіб із низьким персональним ризиком прогнозований абсолютний ризик великих судинних подій був низьким (2 на 1000 в усіх випадках для коксидів, диклофенаку й ібупрофену; 0 на 1000 для напроксену), тоді як у пацієнтів із високим персональним ризиком ризик підвищувався та був подібним для високих доз диклофенаку та коксидів (8 на 1000 та 7 на 1000 відповідно), для ібупрофену становив 9 на 1000, для високих доз напроксену — 1 на 1000. Подальший мережевий метааналіз не виявив різниці в ризику серйозних серцево-судинних подій із застосуванням диклофенаку, ібупрофену, напроксену, целекоксибу й еторикоксибу для лікування болю в пацієнтів з остеоартритом чи ревматоїдним артритом [9].

Єдиною можливістю обмеження ризику серцево-судинних ефектів НПЗП є дотримання рекомендованих доз і тривалості терапії та, можливо, проходження циклів терапії з періодичними перервами [1].

НПЗП Й АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК

Прогіпертензивний ефект НПЗП впливає з трьох основних механізмів [10]:

- 1) утримання натрію та хлору, збільшення реабсорбції води в дистальній частині збірних каналців, опосередковане антидіуретичним гормоном;
- 2) блокада судинорозширювального впливу ПГ E2 та ПГ I2 у нирках;
- 3) дисбаланс вісі ренін/ангіотензин/альдостерон, яка в нормі регулюється місцевим біосинтезом ейкозаноїдів у судинах і каналцях.

Жодного впливу на артеріальний тиск не виявлено під час прийому АСК [11] і коксидів [12]. Серед неселективних НПЗП ібупрофен й індометацин, але не диклофенак, підвищували ризик гіпертензії у пацієнтів з артритом [13].

НПЗП Й УРАЖЕННЯ ШЛУНКА

Найчастішими шлунково-кишковими порушеннями, пов'язаними з терапією НПЗП, є ура-

ження слизової оболонки шлунка, які варіюють від суб'єктивних проявів (диспепсія) до виразок з ускладненнями. Найнебезпечнішим ускладненням НПЗП-індукованих виразок є кровотеча, коефіцієнт частоти виникнення якої становить 1–2% на рік.

Не існує дієтичних чи поведінкових заходів для запобігання або зменшення вираженості уражень шлунково-кишкового тракту, спричинених НПЗП. Обираючи НПЗП для лікування пацієнтів із високим вихідним ризиком (наприклад за наявності виразкової хвороби в анамнезі) або плануючи тривалу терапію, слід надавати перевагу засобам із найнижчим ризиком шлунково-кишкових подій, а у пацієнтів із підвищеним гастроінтестинальним ризиком додавати до НПЗП інгібітори протонної помпи [1].

Результати двох епідеміологічних досліджень дозволили встановити шкалу ризику для різних тНПЗП, зокрема для ібупрофену, диклофенаку, напроксену, кетопрофену, індометацину, піроксикаму та азапропазону. Азапропазон і піроксикам були пов'язані з найвищим ризиком гастродуоденальної кровотечі (коефіцієнт ризиків (OR) 23,4–31,5 та 13,7–18 відповідно), натомість диклофенак й ібупрофен асоціювалися з найнижчим ризиком (OR 3,9–4,2 та 2,0–2,9 відповідно) [14, 15].

Печінкова токсичність НПЗП відмічається набагато рідше. Парацетамол, який застосовується у високих дозах, принаймні 4 г/добу, може спричинити гостре ураження печінки. Інші дослідження виявили, що відносний ризик дисфункції печінки, визначеної як гіпертрансаміназемія, був вищим для німесуліді (2,2) та суліндаку (5) порівняно з диклофенаком (1,5) [16].

НПЗП І ФУНКЦІЯ НИРОК

В основі побічних ефектів з боку нирок під час прийому НПЗП лежить пригнічення ендогенних або запальних ниркових ПГ сімейства ейкозаноїдів, які беруть участь у тонкій регуляції мікроциркуляції, реабсорбції води та електролітів. Метааналіз спостережних досліджень виявив статистично значимий підвищений ризик гострого ураження нирок у пацієнтів, які отримували індометацин, піроксикам, ібупрофен, напроксен і суліндак, порівняно з особами, які не приймали НПЗП, з об'єднаними значеннями відносного ризику 1,58–2,11. В усіх інших випадках, зокрема при лікуванні диклофенаком, мелоксикамом і целекоксибом, підвищення ризику не було значимим [17].

ВИСНОВКИ

Ретельний аналіз доказової бази надав нові дані на підтримку твердження «диклофенак — золотий стандарт НПЗП».

- Диклофенак — обґрунтований вибір НПЗП для лікування остеоартриту та інших запальних артритів щодо полегшення болю та поліпшення функції суглобів, за даними найбільшого метааналізу.

- Диклофенак не пригнічує кардіопротекторних властивостей низькодозової АСК, є нейтральним до функції нирок, не чинить гіпертензивної дії та загалом асоціюється з відносно низьким ризиком серцево-судинних ускладнень.
- Шлунково-кишкова переносимість диклофенаку зіставна з такою целекоксибу і краща, ніж у ібупрофену та напроксену.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Magni A., Agostoni P., Bonezzi C. et al. (2021) Management of Osteoarthritis: Expert Opinion on NSAIDs. *Pain Ther.* doi.org/10.1007/s40122-021-00260-1
2. 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: e21–33.
3. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. (2001) Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*; 286: 954–9.
4. Patrignani P., Patrono C. (2015) Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs. *Biochim. Biophys. Acta.*; 1851: 422–32.
5. Masso Gonzalez E.L., Patrignani P., Tacconelli S. et al. (2010) Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.*; 62: 1592–601.
6. MacDonald T.M., Wei L. (2003) Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*; 361: 573–4.
7. Burton M.E. (2006) Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
8. Coxib and Traditional NSAID Trialists' (2013) (CNT) Collaboration, Bhalra N, Emberson J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal antiinflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*; 382: 769–79.
9. van Walsem A., Pandhi S., Nixon R.M. et al. (2015) Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.*; 17: 66.
10. Foy M.C., Vaishnav J., Sperati C.J. (2019) Drug-induced hypertension. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*; 48: 859–73.
11. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. (1994) Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*; 121: 289–300.
12. Sherve K., Gerard C.J., Neher J.O. et al. (2014) Cardiovascular effects of NSAIDs. *Am. Fam. Physician.*; 90(4). www.aafp.org/afp/2014/0815/od2.html. Accessed 10 Nov 2020.
13. Morrison A., Ramey D.R., van Adelsberg J. et al. (2007) Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.*; 23: 2395–404.
14. Garcia Rodriguez L.A., Jick H. (1994) Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*; 343: 769–72.
15. Langman M.J., Weil J., Wainwright P. et al. (1994) Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*; 343: 1075–8.
16. Laine L., White W.B., Rostom A. et al. (2008) COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*; 38: 165–87.
17. Ungprasert P., Cheungpasitporn W., Crowson C.S. et al. (2015) Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Intern. Med.*; 26: 285–91.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РЕВМАТОЛОГИИ. ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Е.Д. Егудина

Клиника современной ревматологии, Киев

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) составляют первую линию терапии воспалительной ноцицептивной боли при различных клинических состояниях: послеоперационная боль, миофасциальный болевой синдром, острая и хроническая боль в спине, остеоартрит, воспалительные артриты и др. Выбор НПВП из многообразия представленных на рынке средств требует учитывать возраст, сопутствующие заболевания пациента и другие лекарственные средства, которые он принимает, ведь в этом классе нет идеальной молекулы с нулевыми рисками сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных и почечных побочных реакций.

Ключевые слова: НПВП, диклофенак, послеоперационная боль, миофасциальный

болевого синдром, острый и хронический боль в спине, остеоартрит, воспалительные артриты.

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN RHEUMATOLOGY. THE BEST CHOICE BASED ON EVIDENCE-BASED MEDICINE

E.D. Egudina

Clinic of Modern Rheumatology, Kiev

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first line of therapy for inflammatory nociceptive pain in various clinical conditions: postoperative pain, myofascial pain syndrome, acute and chronic back pain, osteoarthritis, inflammatory arthritis, etc. The choice of NSAIDs from the variety of drugs on the market requires age, the patient's comorbidities and other medications that he is taking, because in this class there is no ideal molecule with zero risks of cardiovascular, gastrointestinal and renal adverse reactions.

Key words: NSAIDs, diclofenac, postoperative pain, myofascial pain syndrome, acute and chronic back pain, osteoarthritis, inflammatory arthritis.