

Нестероїдні протизапальні препарати та ризик серцево-судинних ускладнень

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – це велика група ліків з анагетичними та протизапальними властивостями, основним механізмом дії яких є пригнічення двох ізоферментів циклооксигенази (ЦОГ), а саме ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Оскільки терапевтична дія цих лікарських препаратів зазвичай опосередкована пригніченням ЦОГ-2, а поширені побічні ефекти з боку травної системи – гальмуванням ЦОГ-1, для зниження гастроінтестинальної токсичності в 1990-х рр. було створено підклас НПЗП, що вибірково пригнічують ЦОГ-2. Проте у 2000-2003 рр. почали з'являтися повідомлення про негативну побічну дію цього підкласу препаратів на серцево-судинну систему. Подальші плацебо-контрольовані дослідження показали, що застосування інгібіторів ЦОГ-2 асоціюється з підвищеним ризиком атеротромботичних судинних подій, особливо в людей із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі та осіб літнього віку.

Метааналізи рандомізованих та обсерваційних досліджень продемонстрували, що властивість підвищувати кардіоваскулярний ризик спостерігається не тільки в інгібіторів ЦОГ-2, а й у деяких традиційних НПЗП (Kearney P.M. et al., 2006; Garcia Rodriguez L.A. et al., 2008; McGettigan P. et al., 2011; Trelle S. et al., 2011; Bhala N. et al., 2013; Fabule J. et al., 2014). Зокрема, масштабний метааналіз більше 600 рандомізованих випробувань показав, що й інгібітори ЦОГ-2, і високі дози класичних НПЗП підвищували ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) в 1,9-2,5 раза порівняно з плацебо (Bhala N. et al., 2013). У світлі цих доказів поточні рекомендації обмежують використання НПЗП у хворих з високою ймовірністю виникнення СН, а пацієнтам з уже діагностованою СН ці препарати протипоказані (McMurray J.J. et al., 2012).

Питання механізму виникнення кардіоваскулярних ускладнень під впливом НПЗП дотепер залишається відкритим. Одна з гіпотез, яка пояснює несприятливу дію коксибів на серце та судини, вказує на те, що пригнічення ЦОГ-2 призводить до дисбалансу ізоферментів ЦОГ, який полягає в посиленні агрегації тромбоцитів ЦОГ, який полягає в посиленні агрегації тромбоцитів під впливом ЦОГ-1 на тлі блокування ЦОГ-2-залежного синтезу простагландину ендотеліальними клітинами (FitzGerald G.A. et al., 2001), створюючи таким чином проатеротромботичні умови в судинному руслі. Що ж до механізму кардіотоксичності класичних НПЗП, то на цю тему точиться значна кількість наукових суперечок. Загальні ефекти пригнічення синтезу простагландинів усіма НПЗП полягають у підвищенні периферійного системного опору, зменшенні перфузії нирок, швидкості клубочкової фільтрації та виділення натрію (Patrono C. et al., 2014; Bleumink G.S. et al., 2003). В умовах співіснування ці механізми можуть спричинити клінічні прояви СН, особливо в осіб, що мають відповідну схильність (Huerta C. et al., 2006). Зважаючи на те, що рівень пригнічення синтезу простагландинів НПЗП є дозозалежним (Garcia Rodriguez L.A. et al., 2003; Bask M. et al., 2012), можна очікувати зростання ризику клінічної СН паралельно зі збільшенням дози НПЗП.

Однак на сьогодні зібрано недостатньо інформації щодо ризику СН, асоційованого із застосуванням конкретних НПЗП (як інгібіторів ЦОГ-2, так і класичних препаратів) у клінічній практиці, а також щодо зв'язку вираженості побічної дії з призначеною дозою. Тому СН була включена як кінцева точка до оцінки кардіоваскулярного та гастроінтестинального ризику окремих НПЗП у межах мультинаціонального проекту дослідження безпечності НПЗП (SOS). З цією ж метою A. Arge та співавт. (2016) провели великомасштабний аналіз зв'язку окремих НПЗП з ризиком СН на основі 5 електронних баз даних із 4 європейських країн: Голландії (PHARMO), Італії (SISR, OSSIFF), Німеччини (GePaRD) та Великобританії (THIN), що загалом включають більше 37 млн людей. У дослідження були включені дорослі (вік ≥ 18 років), які отримали хоча б одне призначення НПЗП (за винятком топічних форм) протягом 2000-2010 рр. До основної групи (випадки) увійшли пацієнти, госпіталізовані з приводу СН протягом періоду спостереження. Кожному випадку відповідало до 100 контрольних пацієнтів, випадковим

чином обраних з усіх учасників дослідження, які також перебували в групі ризику госпіталізації.

Автори ідентифікували всі призначення НПЗП, отримані членами когортного дослідження протягом періоду спостереження. Вони включали 23 класичних НПЗП та 4 селективних інгібітори ЦОГ-2. Учасників дослідження розподілили на такі категорії: поточні користувачі НПЗП, недавні користувачі та такі, що приймали НПЗП у минулому. Актуальними споживачами вважалися хворі, що приймали НПЗП на момент госпіталізації чи в попередні 14 днів; недавніми – особи, які вживали ліки цієї групи впродовж 15-183 днів до госпіталізації, а решта була віднесена до користувачів у минулому.

З-поміж майже 10 млн нових користувачів НПЗП, виявлених в усіх базах даних, критеріям включення відповідали 7 680 181, які увійшли до когорти дослідження. На цю кількість людей припало 24 555 063 людино-роки спостереження та 92 163 випадки госпіталізації з приводу СН (частота – 37,5 випадку СН на 10 тис. людино-років). До групи контролю увійшло

8 246 403 особи. Середній вік становив 77 ± 11 років у групі випадків та 76 ± 10 років – у контрольній групі. Близько 45% пацієнтів обох груп склали чоловіки. Порівняно з групою контролю в групі госпіталізацій спостерігалася вища частота коморбідних станів (переважно кардіоваскулярних захворювань, таких як: інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь, патологія клапанів, ендокардит). Хворі дослідної групи частіше отримували лікування певними препаратами (антикоагулянти, серцеві глікозиди, нітрати, інгібітори цитохрому P450). У 9,1% дослідної групи та 2,5% групи контролю було виявлено СН в анамнезі як діагноз при амбулаторному лікуванні чи як супутній діагноз при стаціонарному лікуванні впродовж року до початку лікування НПЗП (тобто до включення в дослідження).

Загалом 16 081 (17,4%) пацієнт дослідної групи та 1 193 537 (14,4%) осіб групи контролю були поточними користувачами НПЗП. Як у дослідній групі, так і в групі контролю найбільш часто застосовуваними класичними НПЗП були диклофенак (3,5 та 2,9% відповідно), німесулід (2,9 та 2,4%) та ібупрофен (2,18 та 1,7%). При цьому серед інгібіторів ЦОГ-2 найчастіше вживалися цефекоксид (приблизно 1,4% в обох групах), рофекоксид (близько 1,0%) та еторікоксид (0,9 та 0,6%). Відповідно до узагальненого аналізу актуальні споживачі НПЗП мали на 20% вищий ризик СН, ніж користувачі в минулому (відношення шансів (ВШ) 1,19; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,17-1,22). Однак ймовірність розвитку цього ускладнення відрізнялась залежно від призначеного препарату. Авторами не було знайдено доказів, що недавнє застосування будь-якого НПЗП асоціювалося з відмінностями щодо ризику СН у порівнянні з користувачами в минулому (ВШ 1,00;

Таблиця 1. Розподіл актуального застосування окремих НПЗП серед груп випадків і контролів та узагальнені зв'язки між поточним використанням цих НПЗП та ризиком госпіталізації з приводу СН у порівнянні із застосуванням будь-якого НПЗП у минулому

НПЗП	Кількість/відсоток		ВШ (95% ДІ)
	Випадки	Контролі	
Кеторолак	449/0,49	17 459/0,21	1,83 (1,66-2,02)
Еторікоксид	835/0,91	50 039/0,61	1,51 (1,41-1,62)
Індометацин	267/0,29	13 556/0,16	1,51 (1,33-1,71)
Рофекоксид	1213/1,32	78 930/0,96	1,36 (1,28-1,44)
Суліндак	16/0,02	639/0,01	1,32 (0,79-2,21)
Піроксикам	974/1,06	74 422/0,90	1,27 (1,19-1,35)
Ацетметацин	16/0,02	979/0,01	1,21 (0,73-2,02)
Диклофенак	3228/3,50	241 792/2,93	1,19 (1,15-1,24)
Дексібупрофен	47/0,05	3 668/0,04	1,19 (0,89-1,59)
Німесулід	2717/2,95	197 387/2,39	1,18 (1,14-1,23)
Ібупрофен	2012/2,18	135 945/1,65	1,18 (1,12-1,23)
Напроксен	590/0,64	42 397/0,51	1,16 (1,07-1,27)
Вальдекоксид	38/0,04	2 801/0,03	1,14 (0,82-1,59)
Набуметон	66/0,07	5 298/0,06	1,13 (0,88-1,45)
Тіапрофенова кислота	9/0,01	834/0,01	1,07 (0,55-2,09)
Лорноксикам	50/0,05	4 324/0,05	1,06 (0,80-1,41)
Теноксикам	51/0,06	4 716/0,06	1,06 (0,80-1,41)
Кетопрофен	749/0,81	66 950/0,81	1,03 (0,96-1,11)
Ацеклофенак	296/0,32	28 758/0,35	1,03 (0,91-1,15)
Мелоксикам	629/0,68	54 491/0,66	1,02 (0,94-1,11)
Диклофенак, комбінації	453/0,49	37 292/0,45	1,02 (0,93-1,12)
Проглуметацин	16/0,02	1 401/0,02	1,01 (0,61-1,67)
Флурбіпрофен	30/0,03	2 781/0,03	0,97 (0,68-1,40)
Цефекоксид	1253/1,36	118 925/1,44	0,96 (0,90-1,02)
Етодолак	40/0,04	3 578/0,04	0,87 (0,63-1,19)
Декскетопрофен	8/0,01	528/0,01	0,86 (0,41-1,81)
Оксапрозин	29/0,03	3 647/0,04	0,82 (0,57-1,19)
Поточне застосування будь-якого НПЗП	16 081/14,45	1 193 537/14,44	1,19 (1,17-1,22)

Примітка: оцінка отримана за допомогою узагальнення інформації з усіх баз даних; ВШ та 95% ДІ оцінені за допомогою моделі логістичної регресії.

ДІ 0,99-1,02). У зазначеному метааналізі відмінні результати продемонстрував кетопрофен, який не збільшував ризик госпіталізації з приводу СН у осіб з цим патологічним станом в анамнезі (ВШ 1,0; 95% ДІ 0,50-2,03), а в пацієнтів без СН призводив до незначного збільшення ризику (ВШ 1,04; 95% ДІ 0,95-1,13) (табл. 1).

У цьому дослідженні також було проаналізовано дозозалежність впливу НПЗП на ризик госпіталізації з приводу СН у межах узгоджених категорій призначених добових доз. Призначена добова доза виражалася в еквівалентах визначеної добової дози (ВДД) та характеризувалася як низька ($\leq 0,8$ ВДД), середня (0,9-1,2 ВДД), висока (1,3-1,9) чи дуже висока (≥ 2 ВДД). Автори виявили, що сила зв'язку застосування НПЗП та ймовірності виникнення СН коливається залежно від призначеної дози та відрізняється для різних конкретних препаратів. Для більшості НПЗП спостерігалось збільшення ризику СН при зростанні дози препарату. Індометацин, еторикоксид та рофексид підвищували ризик госпіталізації з приводу СН в 1,5 та більше разів навіть при використанні в середніх

за умов застосування препаратів цієї групи тривалістю ≥ 60 та < 60 днів у порівнянні з плацебо. F. Andersohn та співавт. (2006) вважають критичним терміном зростання ймовірності серцево-судинних ПЯ 1 рік постійного застосування диклофенаку. Різноманітність існуючих даних підкреслює необхідність проведення масштабних досліджень з розподілом популяції пацієнтів на окремі когорти з різною тривалістю прийому НПЗП.

Таким чином, зростання ймовірності СН та інших кардіоваскулярних ПЯ притаманне як селективним, так і класичним НПЗП, тому перед призначенням препаратів цієї групи слід врахувати асоційовані фактори ризику та оцінити співвідношення користь/ризик. Оскільки НПЗП є різноманітним класом медикаментів, вираженість ПЯ деяких представників цього класу може залежати від комплексної взаємодії фармакологічних властивостей, у т.ч. з тривалістю та обсягом пригнічення функції тромбоцитів, рівнем впливу на підвищення артеріального тиску та особливих властивостей кожної окремої діючої речовини

(Howes L.G., 2007). Кардіотоксичність НПЗП відрізняється залежно від препарату, його дозування та тривалості прийому. Наприклад, диклофенак у низькій та середній дозах та кетопрофен практично не підвищують ризик виникнення СН (Arfe A. et al., 2016).

Серед зареєстрованих в Україні протизапальних медикаментів диклофенак, зокрема, представлений препаратом Диклак®, а кетопрофен – препаратом Кетонал® (Sandoz, Німеччина). Згідно із сучасними даними, застосування препаратів Диклак® у стандартному дозуванні та Кетонал® супроводжується низьким ризиком кардіоваскулярних ускладнень та мінімальною ймовірністю виникнення СН. Для мінімізації вірогідності виникнення ПЯ, у т.ч. з боку серцево-судинної системи, слід застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом якнайкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів.

Підготувала Лариса Стрільчук

3-05-АНП-РЕЦ-1216



Таблиця 2. Дозозалежний зв'язок між поточним застосуванням диклофенаку та ризиком виникнення СН у порівнянні з використанням будь-якого НПЗП у минулому ($p=0,004$)

Клас дози	Ризик виникнення СН у порівнянні з референтним значенням (1,0), ВШ (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)
Низька	1,0 (0,8-1,3)	
Середня	1,0 (0,9-1,2)	
Висока	1,1 (1,0-1,2)	
Дуже висока	2,2 (1,7-3,0)	

дозах. Слід відзначити, що при застосуванні низьких та середніх доз диклофенаку ризик порівняно з користувачами НПЗП у минулому не збільшувався, а в умовах призначення високих доз – збільшувався незначно (ВШ 1,1; 95% ДІ 1,0-1,2) (табл. 2). Це підтверджує метааналіз N. Bhalal та співавт. (2013), у якому автори, вказуючи на зростання ризику кардіоваскулярних подій при застосуванні диклофенаку, уточнюють, що це відбувається при застосуванні високих доз. В 2013 р. Європейське агентство з лікарських засобів також наголосило на кардіотоксичності саме високих доз диклофенаку, які застосовувались протягом тривалого часу, особливо пацієнтами з уже існуючими факторами ризику та коморбідними станами.

Короткотривале призначення диклофенаку в ін'єкційній формі було оцінене в роботі T.J. Gan та співавт. (2016). Аналіз включав 608 пацієнтів, яким для лікування післяопераційного болю призначалися диклофенак, кеторолак чи плацебо. У результаті було виявлено, що нетривале застосування диклофенаку не викликало зростання кількості кардіоваскулярних побічних явищ (ПЯ) порівняно з плацебо. Більшість виявлених у дослідженні негативних ПЯ мали низьку/помірну інтенсивність, а інфаркту міокарда чи цереброваскулярних подій не виникло у жодного з пацієнтів.

Існує значна кількість доказів, що наростання серцево-судинного ризику (у т.ч. ймовірність виникнення СН) прямо пропорційне терміну застосування НПЗП, однак критичного періоду призначення препарату на сьогодні не встановлено. Крім того, думки наукової спільноти є вкрай суперечливими. Наприклад, результати британського дослідження типу «випадок-контроль» свідчать, що відносний ризик розвитку фібриляції передсердь (ФП) є значно більшим для користувачів НПЗП протягом тривалого часу, а саме більше 1 року порівняно з користувачами протягом ≤ 30 днів (de Caterina R. et al., 2010). На противагу цьому M. Schmidt та співавт. (2011) стверджують, що відносний ризик ФП більший для хворих, що приймають НПЗП ≤ 60 днів, ніж для користувачів протягом тривалого часу (у порівнянні з тими, хто не застосовував НПЗП). Дослідження L.A. Garcia Rodriguez та співавт. (2004), що визначало відносний ризик інфаркту міокарда у користувачів НПЗП, не виявило різниці

Кетонал®
Кетопрофен

Диклак®
Диклофенак натрію

НА ЗАХИСТІ ПАЦІЄНТА ВІД БОЛЮ ТА ЗАПАЛЕННЯ

- Швидка дія^{1, 2, 4}
- Добовий контроль при одноразовому прийомі^{1, 2}
- Найбільший вибір форм і дозувань для лікування ваших пацієнтів³



1. Кетонал® ДУО в ліцензії болювального синдрому. Данилов Ал.Б. «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Неврология и Психиатрия» №1 | 2013

2. Новые возможности диклофенака с улучшенной фармакодинамикой. Яблучанский Н.И., Лысенко Н.В. Medicus Amicus N1 - 2, 2008

3. Інформація подана на підставі аналізу реєстрації лікарських засобів www.dflz.kiev.ua станом на листопад 2016 р.

4. Інструкція для медичного застосування препарату (Диклак®, розчин для ін'єкцій) – після введення 75 мг диклофенаку натрію шляхом внутрішньом'язової ін'єкції абсорбція розпочинається негайно, а середня максимальна концентрація у плазмі крові, що становить приблизно 2,5 мкг/мл (8 нмоль/л), досягається приблизно за 20 хвилин. Кетонал®, розчин для ін'єкцій – середня концентрація кетопрофену в плазмі крові становить 26,4 ± 5,4 мкг/мл через 4-5 хвилин після внутрішньовенної інфузії або внутрішньом'язового введення.

Відпускаються за рецептом, крім Диклак® гелю, який є безрецептурним препаратом.

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 495 28 66, ua.pv@sandoz.com, www.sandoz.ua. 3-02-АНП-РЕЦ-1214

SANDOZ A Novartis
Division

Кетонал® Р.П. № UA/8325/03/02, UA/8325/01/01, UA/8325/03/01, UA/8325/02/01
Диклак® Р.П. UA/9808/01/01, UA/1202/03/01, UA/8908/01/01, UA 9808/02/01, UA 9808/01/02