



Є.Д. Єгудіна, д.м.н., професор, Клініка сучасної ревматології, м. Київ

# Диклофенак. Важко бути скромним, коли ти найкращий

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) становлять першу лінію терапії запального ноцицептивного болю при різних клінічних станах (післяопераційний біль, міофасціальний больовий синдром, гострий і хронічний біль у спині, остеоартрит, запальні артрити та ін.). Вибір НПЗП із різноманіття представлених на ринку засобів вимагає 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.



Є.Д. Єгудіна

Порівняльний профіль безпеки НПЗП завжди цікавить фармакологів і клініцистів. Цьому питанню були присвячені численні метааналізи й обсерваційні дослідження, проте їхня методологія недосконала, а висновки суперечливі. Нещодавно було 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 та спеціалісти з 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 зівставну ефективність щодо полегшення болю. Мережевий метааналіз B.R. da Costa та співавторів (2017), у якому порівнювалася ефективність різних НПЗП і парацетамолу з такою плацебо, включав найбільшу кількість препаратів та їхніх доз [2]. До нього увійшли 74 рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) за участю загалом 58 556 пацієнтів з остеоартритом. За результатами аналізу визначилися лідери. За критерієм зменшення болю диклофенак у дозі 150 мг/добу й еторикоксид у дозах 30, 60 і 90 мг/добу мали ймовірність досягнення мінімальної клінічно значущої різниці порівняно з плацебо в 95% випадків, тоді як 100% було досягнуто лише в разі застосування диклофенаку 150 мг/добу й еторикоксиду 60 мг/добу. Статистично значущу лінійну залежність «доза – ефект» було підтверджено лише для целекоксибу, диклофенаку та напроксену. Що стосується поліпшення фізичної функції, то клінічно значущий ефект лікування спостерігався виключно для диклофенаку в дозі 150 мг/добу.

Автори дійшли висновку, що диклофенак у дозі 150 мг/добу є найкращим НПЗП із погляду полегшення болю та поліпшення функції при остеоартриті. За ефективністю диклофенак перевершив максимальні дози часто використовуваних НПЗП: ібупрофен, напроксен, целекоксид. Хоча для лікування болю еторикоксид у максимальній дозі 60 мг/добу був настільки ж ефективним, як і диклофенак у дозі 150 мг/день, його вплив на фізичну функцію залишився незначимим. 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'єднують здатність пригнічувати вироблення простагландинів (ПГ) та тромбоксану А<sub>2</sub> через блокаду ізоферментів циклооксигенази (ЦОГ). Традиційні НПЗП (тНПЗП), які різною мірою націлені на ізоферменти ЦОГ-1 і 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), були впроваджені як безпечніша альтернатива тНПЗП із меншим токсичним впливом на шлунок, але було відзначено, що їх застосування пов'язане з підвищенням ризику серцево-судинних подій [3]. Низька відмінностей фармакокінетики та механізмів дії НПЗП впливає на їхню ефективність і безпеку.

## Вибірковість і сила блокади ізоферментів ЦОГ

До НПЗП належать неселективні препарати, як-от ібупрофен та напроксен, а також селективні інгібітори ЦОГ-2, як-от еторикоксид і целекоксид. Сила блокади ферментів не є синонімом селективності: препарат вважають потужним, якщо він пригнічує 50% наявних ЦОГ-1 і ЦОГ-2 у низьких дозах. Наприклад, еторикоксид є селективним інгібітором ЦОГ-2, але він менш потужний, аніж диклофенак, який є найпотужнішим інгібітором ЦОГ-2 [4].

## Період напіввиведення з плазми

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 шлунок ЦОГ-1, є шкідливішими для

шлунка. Наприклад, періоди напіввиведення піроксикаму та диклофенаку становлять приблизно 60 та 1 год відповідно, тож диклофенак, хоча і є потужнішим 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 1, якщо приймати її в дозі 100 мг/добу щодня, підтримує цей рівень пригнічення. Ібупрофен, але не диклофенак, випиває на здатність АСК безповоротно ацетилувати тромбоцитарну ЦОГ-1. Цей ефект може зменшити захисний ефект АСК проти ризику атеротромботичних подій. Одночасне застосування ібупрофену в пацієнтів із документально підтвердженою серцевою недостатністю, які перебували на низькодозовій терапії АСК, суттєво збільшувало ризик смерті від усіх причин (коефіцієнт ризику (HR) 1,93; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,30–2,87) і 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 спостерігалося при використанні 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 найефективнішого 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 інгібують ЦОГ-1 і ЦОГ-2 у центральної нервової системі 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 із боку серцево-судинної системи в разі прийому НПЗП, включають: 1) пригнічення судинорозширювального ефекту ПГ I<sub>2</sub> та ПГ E<sub>2</sub> в ендотелі в бік переваги вазоконстрикторного тромбоксану А<sub>2</sub>, що призводить до протромботичного стану; 2) затримку натрію та води, що супроводжує інгібуювання ЦОГ і погіршує серцеву недостатність, гіпертензію й ремоделювання шлуночків серця [1].

Метааналіз товариства з вивчення коксибів і традиційних НПЗП (Coxib and Traditional NSAID Trialists) – це найбільше дослідження безпеки НПЗП, яке включає 639 РКД [8]. Досліджували судинні ефекти коксибів і високих доз тНПЗП (диклофенак, ібупрофен і напроксен) у літніх пацієнтів із ревматичними захворюваннями. Коксиби, диклофенак й ібупрофен демонстрували подібний відносний ризик розвитку серцево-судинних подій (у діапазоні 1,37–2,49). Коксиби, диклофенак та ібупрофен також асоціювалися із зівставним ризиком 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 коксибів, диклофенаку й ібупрофену; 0 на 1000 для напроксену), тоді як у пацієнтів із високим персональним ризиком абсолютний ризик збільшувався та був подібним для такого високих доз диклофенаку й коксибів (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 ризикі серйозних серцево-судинних подій із застосуванням диклофенаку, ібупрофену, напроксену, целекоксибу й еторикоксиду для лікування болю в пацієнтів з остеоартритом або ревматоїдним артритом [9].

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

## НПЗП й артеріальний тиск

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

- 1) утримання натрію та хлору, збільшення реабсорбції води в дистальній частині збірних каналців, опосередковане протидіуретичним гормоном;
- 2) блокада судинорозширювального впливу ПГ E<sub>2</sub> та ПГ I<sub>2</sub> у нирках;
- 3) дисбаланс осі ренін/ангіотензин/альдостерон, яка в нормі регулюється місцевим біосинтезом ейкозаноїдів у судинах і каналцях.

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

## НПЗП й ураження шлунка

Найчастішими шлунково-кишковими порушеннями, пов'язаними з терапією НПЗП, є ураження слизової оболонки шлунка, які варіюють від субективних 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 або поведінкових заходів для запобігання чи зменшення уражень шлунково-кишкового тракту, спричинених НПЗП. Обираючи НПЗП для лікування пацієнтів із високим вихідним ризиком (наприклад, за наявності виразкової хвороби в анамнезі) чи плануючи тривалу терапію, варто віддавати перевагу сполукам із найменшим ризиком шлунково-кишкових подій, а в пацієнтів із підвищеним гастроентестинальним ризиком додавати до НПЗП інгібітори протонної помпи [1].

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

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

## НПЗП і функція нирок

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

## ВИСНОВКИ

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

• Диклофенак – найкращий вибір НПЗП для лікування остеоартриту й інших запальних артритів щодо полегшення болю та поліпшення функції суглобів, який перевершує інші НПЗП у максимальних дозах (зокрема, ібупрофен і целекоксид), за даними найбільшого метааналізу.

• Диклофенак не пригнічує кардіопротекторних властивостей низькодозової АСК, є нейтральним до функції нирок, не має гіпертензивної дії та загалом асоціюється з відносно низьким ризиком серцево-судинних ускладнень.

• Шлунково-кишкова переносимість диклофенаку зіставна з такою целекоксибу та краща, ніж в ібупрофену й напроксену.

Список літератури знаходиться в редакції.