

Кардіоваскулярна безпека під час лікування нестероїдними протизапальними препаратами: збалансований підхід

Хоча нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) мають численні серйозні побічні ефекти, вони належать до найчастіше застосовуваних препаратів у всьому світі (McGettigan P., Henry D., 2013). Через часте застосування побічні дії НПЗП становлять значну загрозу для громадського здоров'я. Так, уже декілька деkad тому було описано підвищення артеріального тиску та ризик загострень серцевої недостатності на тлі прийому цих препаратів (Staessen J. et al., 1983; Cannon P.J., 1986).

Зв'язок селективності щодо ізоферментів циклооксигенази (ЦОГ) і побічні ефекти НПЗП

Як і всі побічні ефекти НПЗП, обумовлений цим класом препаратів кардіоваскулярний ризик пояснюється їхнім впливом на фосфоліпідний метаболізм. Фосфоліпаза А2 руйнує фосфоліпіди клітинних мембран до арахідонової кислоти – субстрату для різних ізоферментів ЦОГ, під впливом якої утворюються простагландини з різними функціями (рис. 1) (Schjerning A.M. et al., 2020). Бронхоспазм є елементом запалення бронхів

Ізофермент ЦОГ-1 є конституційним, тобто експресується на постійній основі в шлунку, нирках та ендотелії кишечника, а також відповідає за вазоконстрикцію і агрегацію тромбоцитів. Своєю чергою, вміст ЦОГ-2 зростає під час запалення. Цей ізофермент спричиняє вазодилатацію та підсилює запалення, сприяючи міграції макрофагів, лейкоцитів і фібробластів. Призначення НПЗП порушує баланс між ізоферментами ЦОГ (рис. 2) (Perry L.A. et al., 2014).

Підставою для створення і використання селективних ЦОГ-2-інгібіторів стали несприятливі шлунково-кишкові ефекти неселективних НПЗП та аспірину. Селективність до ЦОГ-2 забезпечує гастропротекторний ефект, дозволяючи застосовувати такі препарати для лікування більшого синдрому в пацієнтів зі шлунково-кишковими коморбідними станами (пептичною виразкою, гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, шлунково-кишковими кровотечами). Водночас ЦОГ-2-селективне інгібування підвищує ризик кардіоваскулярних подій у хворих з обтяженим серцево-судинним анамнезом, тому на іншому кінці спектра безпеки НПЗП знаходяться селективні ЦОГ-1-інгібітори, які є кардіопротекторними. Яскравий приклад таких препаратів – ацетилсаліцилова кислота (Perry L.A. et al., 2014).

Небезпека застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2

Під час проведення великого рандомізованого клінічного дослідження VIGOR із метою оцінки гастроінтестинального ризику нових селективних НПЗП (коксибів) несподівано виявлено збільшення імовірності інфарктів міокарда в пацієнтів із ревматоїдним артритом на тлі рофекоксибу порівняно із неселективним напроксеном (Bombardier C. et al., 2000). Відносний ризик (ВР) кардіоваскулярних подій за прийому коксибу виявився в 2,3 рази вищим, ніж за застосування напроксену (Mukherjee D., 2002). Аналогічно дослідження APPROVe виявило більшу поширеність тромботичних подій, зокрема інфаркту міокарда й інсульту, в групі рофекоксибу порівняно із плацебо (1,5 проти 0,78 випадку на 100 пацієнто-років; ВР 1,92; $p=0,008$). Після отримання таких результатів рофекоксиб негайно відкликали з американського фармацевтичного ринку (Garcia Rodriguez L.A. et al., 2008; Bresalier R.S. et al., 2005). Відповідно до даних подальших досліджень, застосування 50 мг рофекоксибу на добу підвищує імовірність тромбоемболічних подій у'ятеро порівняно із використанням стандартної дози напроксену, а 25 мг рофекоксибу підвищують ризик удвічі порівняно із плацебо (Farkouh M.E., Greenberg B.P., 2009; Ray W.A. et al., 2009; Solomon S.D. et al., 2008). Невдовзі після відкликання Управлінням за контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) рофекоксибу аналогічна доля спіткала і вальдекоксиб, який достовірно підвищував ризик інфарктів міокарда та інсультів (Nussmeier N.A. et al., 2005). Що стосується целекоксибу, то було ухвалено рішення залишити препарат у вжитку для певних поінформованих про потенційний ризик груп пацієнтів, однак компанію-виробника зобов'язали розмістити на упаковках відповідне попередження, де зазначалося, що целекоксиб може спричинити підвищення ризику тяжких кардіоваскулярних тромботичних подій, інфаркту міокарда та інсульту. До інструкції для

медичного використання препарату також внесли попередження щодо асоціації целекоксибу з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій і заборони використання цього засобу особам із високим кардіоваскулярним ризиком (Perry L.A. et al., 2014).

За даними когортного дослідження ($n=48\,566$), ВР гострого інфаркту міокарда та смерті від коронарних причин на тлі терапії НПЗП протягом перших 9 днів лікування при застосуванні целекоксибу складає 1,37, рофекоксибу – 1,46 (Ray W.A. et al., 2009). Вважається, що несприятливий для серцево-судинної системи вплив коксибів обумовлений високою ЦОГ-2-селективністю, яка спричиняє виражений дисбаланс між тромбогенними та антиагрегаторними простааноїдами (Varga Z. et al., 2017).

Після першого виявлення кардіотоксичної дії високоселективних ЦОГ-2-інгібіторів це питання почали активно вивчати. Відповідно до однієї з гіпотез, селективне інгібування ЦОГ-2 знижує продукування вазодилатувального й антитромботичного простагланіну в клітинах судинної стінки без одночасного пригнічення продукції вазоконстрикторного та тромбогенного тромбоксану А₂. Внаслідок цього виникає дисбаланс між протромботичними та антитромботичними чинниками, що сприяє розвитку тромбозу (Belton O. et al., 2000). Крім того, пригнічення продукції простагланіну спричиняє підвищення судинного тону та наростання артеріального тиску, зумовлює атеросклероз (Shinmura K. et al., 2000; Birnbaum Y. et al., 2005). Основною детермінантою кардіоваскулярного ризику на тлі НПЗП є загальна абсолютна потужність інгібування ЦОГ-2 (Hinz B. et al., 2007). Що стосується впливу на серцеву недостатність, то НПЗП пригнічують вироблення простааноїдів у нирках, що може знижувати клубочкову фільтрацію, отже, сповільнювати екскрецію натрію та води. Саме тому розвивається гіперволемія, яка утруднює роботу серця. Ризик декомпенсації є найвищим у перші дні лікування, але через місяць він поступово знижується до рівня плацебо (Heerdink E.R. et al., 1998; Page J., Henry D., 2000).

Вибір НПЗП на основі балансу ризиків

Встановлено, що відносна ЦОГ-2-селективність традиційних НПЗП корелює з їхнім профілем кардіоваскулярного ризику, який є меншим для неселективних НПЗП і вищим для ЦОГ-2-селективних засобів, наприклад, диклофенаку та коксибів. Через це Європейське товариство кардіології, Американська асоціація серця рекомендують пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями чи високим ризиком несприятливих кардіоваскулярних подій надавати перевагу неселективним НПЗП над селективними ЦОГ-2-інгібіторами (диклофенаком, коксибами) (Schmidt M. et al., 2016; Antman E.M. et al., 2007). Слід зауважити, що навіть короткотривале застосування деяких НПЗП у пацієнтів із високим ризиком асоціюється із підвищеною імовірністю небезпечних кардіоваскулярних подій. Наприклад, застосування диклофенаку протягом 1-7 днів у пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі пов'язане з підвищенням відношення ризику кардіоваскулярної смерті або повторного інфаркту міокарда у 2,57-3,86 разу (Schjerning Olsen A.-M. et al., 2011). Особливо небезпечним навіть нетривале застосування НПЗП є в осіб із респіраторними захворюваннями, які загострюються під впливом НПЗП, у пацієнтів з анамнезом інфаркту міокарда, котрі отримують антиромботичну терапію, у хворих із бронхіальною астмою та хворобами нирок, у т. ч. в анамнезі (Aminoshariae A. et al., 2016).

Відповідно до оновленої клінічної настанови МОЗ України з управління хронічним болем (2023), призначенні будь-якого НПЗП слід брати до уваги кардіоваскулярні та шлунково-кишкові ризики. Найбільший ризик гастроінтестинальних ускладнень спостерігається в піроксикаму та напроксену, а найбільший кардіоваскулярний ризик притаманний целекоксибу, еторикоксибу, ібупрофену та диклофенаку.

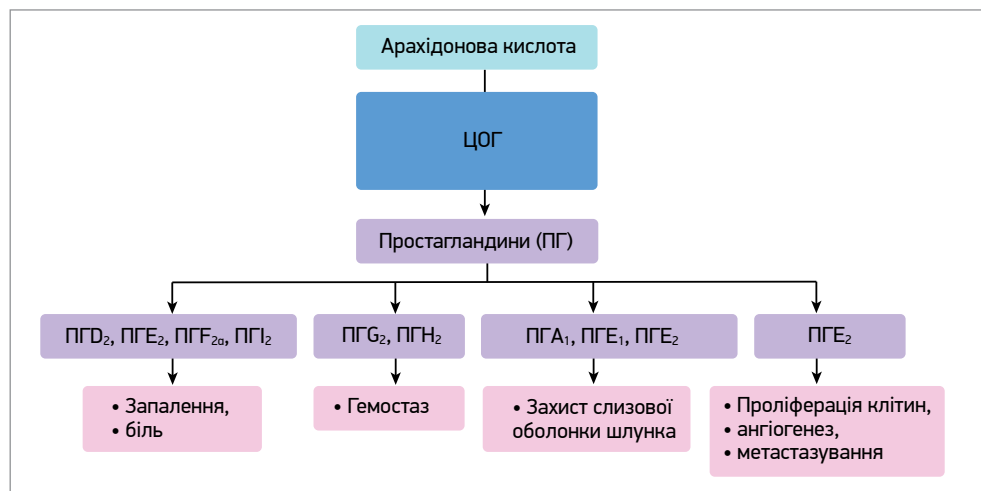


Рис. 1. Ефекти простагландинів, що утворюються з арахідонової кислоти під впливом ЦОГ

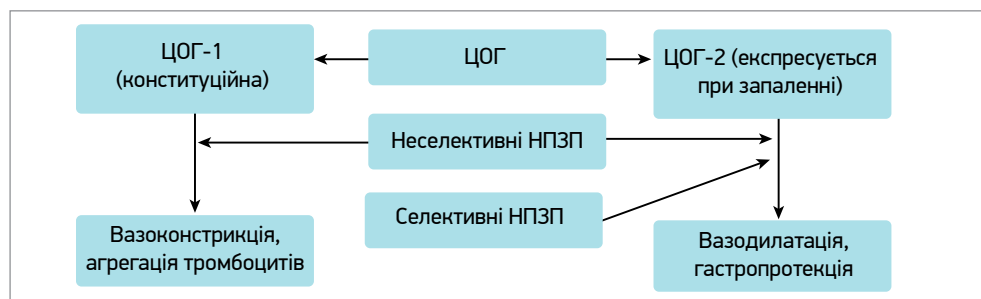


Рис. 2. Інгібування різних ізоферментів ЦОГ різними НПЗП

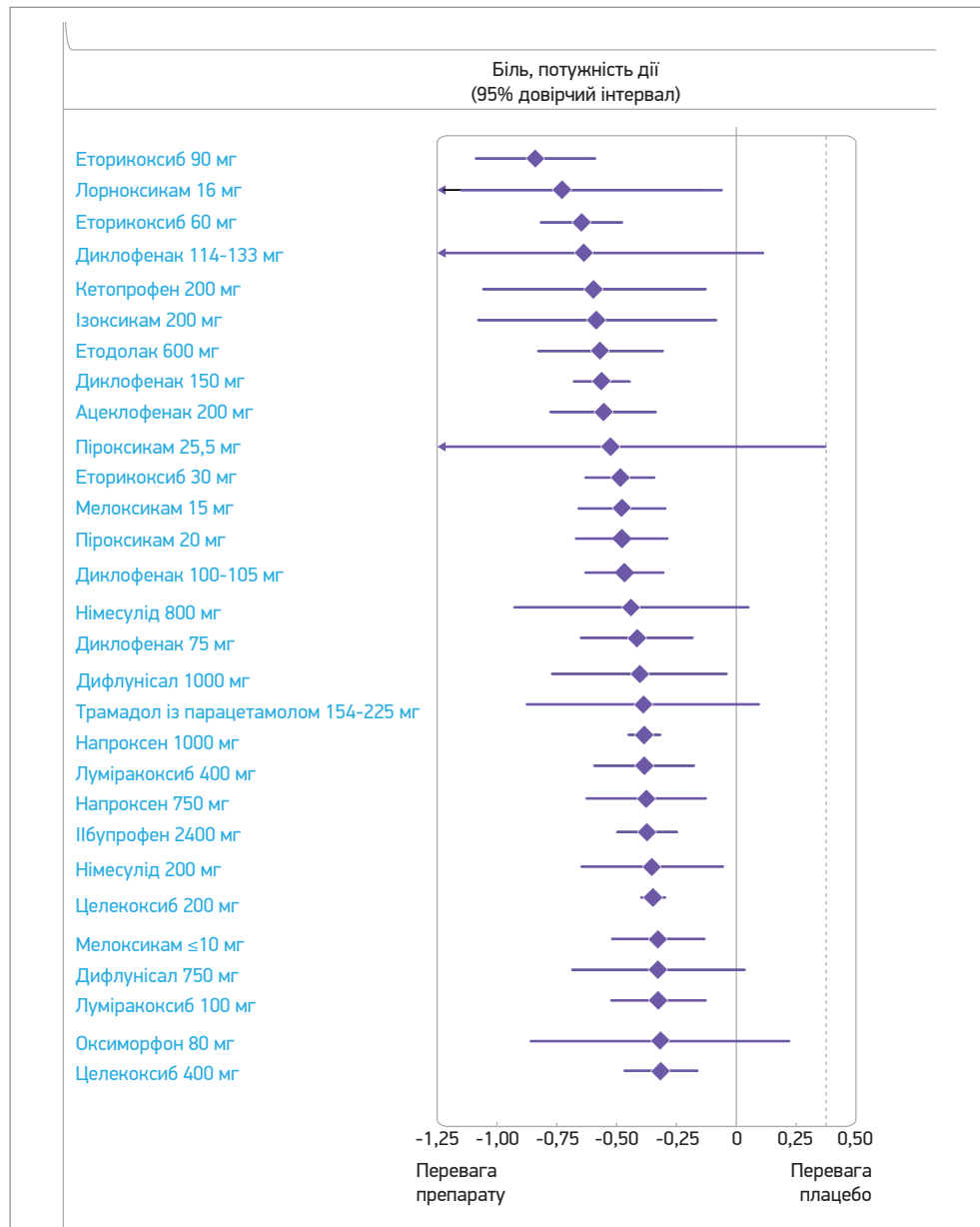


Рис. 3. Ефективність лікування НПЗП при остеоартриті колінного або чи кульшового суглоба порівняно з пероральним плацебо (da Costa B.R. et al., 2021)

Ризики застосування неселективних НПЗП і методи їхнього зниження

Підвищувати кардіоваскулярний ризик здатні напівселективні та неселективні НПЗП (диклофенак, ібупрофен, напроксен). За даними декількох метааналізів і систематичних оглядів, найвищий кардіоваскулярний ризик серед неселективних НПЗП притаманний диклофенаку (Perry L.A. et al., 2014). Так, відповідно до результатів великого ретроспективного когортного дослідження, порівняно із ≥ 1000 мг/добу напроксену диклофенак у дозі

<150 мг/добу асоціюється з підвищеним ризиком інфаркту міокарда, інсульту та смерті від усіх причин (Ray W.A. et al., 2009).

Рішення щодо вибору НПЗП слід ухвалювати винятково на індивідуальній основі, оцінюючи співвідношення користь/ризик, причому одним із провідних визначальних факторів є ЦОГ-селективність. Загалом НПЗП слід застосовувати в найменшій достатній для знеболювального ефекту дозі та протягом найменшого необхідного періоду часу. Розпочинати лікування доцільно із засобів, які мають

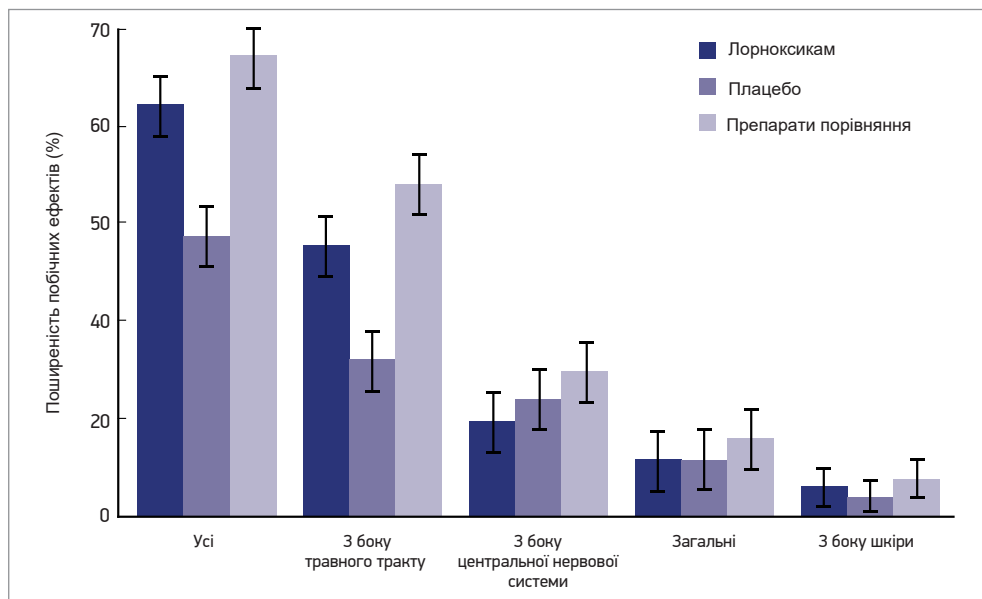


Рис. 4. Побічні ефекти лорноксикаму порівняно із плацебо та препаратами порівняння

найменший кардіоваскулярний ризик, у випадку невдачі переводячи пацієнта на препарати з вищими показниками ризику. Під час лікування НПЗП слід ретельно моніторувати стан пацієнтів щодо підвищення артеріального тиску, виникнення набряків, погіршення функції нирок і шлунково-кишкових кровотеч. За виникнення таких побічних ефектів необхідно знизити дозу або змінити препарат (Perry L.A. et al., 2014). Важливе значення при лікуванні больових синдромів мають також немедикаментозні методи (нормалізація маси тіла, психотерапія) та теплі засоби. Для контролю побічних ефектів пацієнтам доцільно вести щоденник, зазначаючи в ньому дозу та час прийому НПЗП, а також небажані явища, які потенційно можуть бути побічними ефектами лікування (Schjerning A.M. et al., 2020).

Лорноксикам: переваги підкласу загалом і молекули зокрема

Підкласу НПЗП під назвою «оксиками» притаманні швидкий початок дії, нетривалий період напіврозпаду, відмінна протизапальна ефективність і дуже низька гастроінтестинальна токсичність (Klasser G.D., Erstein, J., 2005). Ефективність оксикамів була неодноразово продемонстрована в дослідженнях за участю пацієнтів, яким проводилися хірургічні втручання (Hein A. et al., 2001).

Лорноксикам поєднує потужну терапевтичну дію оксикамів із кращим (порівняно з іншими препаратами цього класу) профілем гастроінтестинальної токсичності. Ймовірно, це обумовлено нетривалим періодом напіврозпаду лорноксикаму порівняно з іншими оксикамами (Radhofer-Welte S., Rabasseda X., 2000). Лорноксикам елімінується з організму після перетворення на 5-гідроксилорноксикам, який не підлягає ентерогепатичній рециркуляції. Кон'юговані метаболіти лорноксикаму екскретуються із сечею і калом, маючи період напіврозпаду ≈11 год (Skjold N.M., Davies N.M., 1998). За даними дослідження in vitro, лорноксикам є збалансованим інгібітором ЦОГ-1 та -2, потужнішим за піроксикам, диклофенак, ібупрофен, кеторолак і напроксен. Еквіпотентне інгібування ізоферментів ЦОГ доповнює виражене пригнічення продукції інтерлейкіну-6 та оксиду азоту. Ці ефекти обумовлюють виражену протизапальну та анальгетичну дію лорноксикаму, виявлену в експериментальних і клінічних дослідженнях (рис. 3) (Berg J. et al., 2014).

Висока знеболювальна потужність лорноксикаму була продемонстрована в клінічних дослідженнях за низки запальних станів та/або патологій, що супроводжуються больовими синдромами, включаючи біль у нижній ділянці спини й післяопераційний біль (Yakhno N. et al., 2006; Narinder R. et al., 2010). Так, порівняння ефективності та безпеки лорноксикаму і трамадолу в пацієнтів після хірургічних втручань у ділянці голови й шиї виявило, що ці препарати забезпечували однакове зниження інтенсивності болю за візуально-аналоговою шкалою. Переносимість лорноксикаму виявилася достовірно вищою за показник для трамадолу. В групі лорноксикаму більша частка хворих спостерігала зниження інтенсивності болю на 50% через 48 год. Окрім того, пацієнти цієї групи потребували меншої кількості т. зв. препаратів відчаю і відзначали меншу кількість побічних ефектів. Отже, лорноксикам є безпечним і ефективним засобом для усунення післяопераційного болю (Das S.K. et al., 2013). Крім того, лорноксикам з успіхом використовується як засіб превентивної анальгезії для пацієнтів, яким плануються абдомінальні оперативні втручання (Karaman S. et al., 2006). Показано, що лорноксикаму притаманний певний антитромбоцитарний ефект. Превентивна анальгезія лорноксикамом зумовлювала достовірне зменшення агрегації тромбоцитів через 15 хв, 4 та 8 год після введення лорноксикаму. Так, індукована аденозину дифосфатом агрегація тромбоцитів через 15 хв після

застосування лорноксикаму знижувалася на 85% і залишалася порушеною щонайменше протягом 8 год (Felfernig M. et al., 2008).

J. Pleiner і співавт. (2009) провели метааналіз 50 клінічних досліджень за участю 10520 пацієнтів для оцінки безпеки лорноксикаму порівняно із плацебо й активними компараторами. Ризик будь-яких побічних ефектів в осіб групи лорноксикаму виявився нижчим, ніж у хворих, котрі приймали інші анальгетики (BP 0,839, 95% довірчий інтервал 0,774-0,910; p=0,00001), і зрівняв із показником плацебо. Аналогічна тенденція спостерігалася за прицільного порівняння показників гастроінтестинальної безпеки. Безпека лорноксикаму була високою незалежно від віку пацієнтів.

В іншому метааналізі також було виявлено відмінну безпеку лорноксикаму порівняно з різними препаратами порівняння (диклофенаком, індометацином, напроксеном) при різноманітних патологічних станах (переважно ревматологічних захворюваннях та гострих больових синдромах) (рис. 4). Кардіоваскулярні ефекти зустрілися в 0,5% випадків застосування лорноксикаму та включали припливи жару, відчуття пришвидшеного серцебиття й артеріальну гіпертензію. Серйозних побічних


ефектів кардіоваскулярного профілю не спостерігалося. Під час аналізу окремих підгруп хворих з'ясувалося, що лорноксикам не спричиняв додаткового підвищення ризику шлунково-кишкових побічних ефектів в осіб віком >65 років (Parada L. et al., 2016). Це є особливо важливим, оскільки саме ця вікова категорія найчастіше зустрічається серед пацієнтів сімейного лікаря та терапевта.

Препарат лорноксикаму Ксефокам (Acino Pharma AG, Швейцарія) представлений як у таблетованій формі, так і в формі порошку для розчину для ін'єкцій. Існують 3 види таблетованих форм Ксефокаму: таблетки в плівковій оболонці по 4 і 8 мг, а також таблетки-рапід. Максимальна концентрація Ксефокаму рапід є вищою, ніж звичайних таблеток ксефокаму, та еквівалентна показнику для лікарських форм лорноксикаму, призначених для парентерального введення. Притаманна лорноксикаму збалансованість впливу на різні ізоферменти ЦОГ і швидке настання ефекту забезпечують Ксефокаму провідну позицію серед знеболювальних та протизапальних засобів.

Підготувала Лариса Стрільчук

UA-XEFO-PIM-032024-034






ШВИДКЕ керування болем¹⁻³

КСЕФОКАМ

лорноксикам

- ◆ Оригінальний⁴ НПЗП європейської якості для купірування болю і зняття запалення⁵
- ◆ Ксефокам Рапід – швидкість та сила дії ін'єкції в таблетці⁶



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ксефокам.
Діюча речовина. Logholicam. Лікарська форма. Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг; Ксефокам® Рапід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Оксиками. Код АТХ M01A C05.
Показання. Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня; Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня, симптоматичне полегшення болю і запалення при остеоартриті, симптоматичне полегшення болю і запалення при ревматоїдному артриті; Ксефокам® Рапід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг: короткочасне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня. Протипоказання. Гіперчутливість до лорноксикаму або до компонентів препарату, тромбоцитопенія, гіперчутливість до інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), включаючи ацетилсалicyлову кислоту, також форма серцевої недостатності, шлунково-кишкові кровотечі, церебрально-судинні або інші кровотечі, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація виразки в анамнезі, зв'язані з попередньою терапією НПЗП, активна рецидивна виразка шлунка/кровотеча або рецидивуюча виразка шлунка / кровотеча в анамнезі, тяжка форма печінкової і ниркової недостатності III триместр вагітності. Фармакологічні властивості. Лорноксикам є нестероїдним протизапальним засобом з анальгетичними та протизапальними властивостями, належить до класу оксикамів. Механізм дії лорноксикаму в основному пов'язаний з інгібуванням синтезу простагландинів (інгібування циклооксигенази), що призводить до десенсибілізації периферичних ноцицепторів та інгібування запалення. Побічні реакції. Нудота, диспепсія, розлад травлення, біль у животі, блювання, діарея, легкий короткочасний головний біль, запаморочення. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Ксефокам, порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг: Такеда Австрія ГмБХ, Австрія. Ксефокам, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або по 8 мг, Ксефокам® Рапід, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг: Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Р. п. МОЗ України: NoUA/2593/03/01, NoUA/2593/02/01, NoUA/10245/01/01, NoUA/10245/01/02. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
1. Norholl S.E. et al. Pain. 1996; 67: 335-43. 2. Arslan M. et al. Agri 2006;18(2):27-33. 3. Yakhno N. et al. Clin Drug Invest. 2006; 26: 266-77. НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат. 4. Rx Index® – Довідник еквівалентності лікарських засобів. Спеціалізоване медичне видання для фахівців / за ред. І.А. Зупанця, В.П. Черниха. 2-е вид. доп. та перероб. – Київ: Фармацевт Практик, 2017. – [848] с. 5. Інструкція для медичного застосування препарату Ксефокам. 6. Radhofer-Welte S et al Clin Drug Invest 2008;28(6):345-351.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Група компаній Acino, Швейцарія

www.acino.ua