

НПЗЗ: минуле і сьогодення

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) — також відомі як нестероїдні протизапальні агенти / анальгетики (НПЗА), або нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) — це лікарські засоби, які забезпечують анальгетичний та антипіретичний (жарознижуючий) та протизапальний ефекти.



Термін «нестероїдні» відрізняє ці препарати від стероїдів, які, серед широкого кола інших ефектів, мають аналогічні ейкозаноїд-пригнічуючу і протизапальну дію. Як анальгетики, нестероїдні протизапальні засоби незвичайні тим, що вони не є наркотичними і, отже, можуть бути використані як альтернатива наркотикам, оскільки не призводять до звикання.

Найвідомішими представниками цієї групи препаратів є ацетилсаліцилова кислота (аспірин), ібупрофен, диклофенак тощо.

3 історії НПЗЗ

Понад 2500–3500 років тому, у древньому Єгипті і Римі були відомі цілющі властивості кори верби, природного джерела саліцилатів, як жарознижуючого і втамовуючого біль засобу. На папірусах, датованих II тисячоріччям до нашої ери, знайдених німецьким єгиптологом **Георгом Еберсом** серед інших 877 медичних рецептів, описані рекомендації по використанню листя мирти (які також містять саліцилову кислоту) при ревматичному болю і радикуліті. Близько тисячі років потому батько медицини Гіпократ у своїх настановах рекомендував використовувати кору верби у вигляді відвару при лихоманці та болю під час пологів.

У 1757 році преподобний **Едмунд Стоун**, сільський вікарій з графства Оксфордшир (Великобританія), зацікавившись надзвичайною гіркотою кори верби, подібною на смак з рідким і дорогим засобом для лікування малярійної лихоманки – хіною, розпочав клінічні спостереження із застосуванням кори верби. Ці дослідження знайшли своє завершення у його листі від 25 квітня 1763 р. президенту Лондонського королівського товариства, де, зокрема, повідомлялось: *«В Англії росте дерево, кора якого, як я переконався на досвіді, є сильно в'яжучим засобом і дуже ефективна для лікування лихоманки та інших захворювань, які супроводжуються періодичними нападами жару»*. 2 червня того ж року, виступаючи перед Королівським товариством, Стоун на підставі своїх досліджень обґрунтував використання настою з кори верби при захворюваннях, які супроводжуються лихоманкою. Пізніше відвар кори верби для знеболення застосовували у поєднанні з настойкою маку. У такому вигляді їх використовували аж до середини XIX сторіччя, коли розвиток хімії дозволив почати серйозні дослідження складу лікарських засобів з рослинної сировини.

Використання нестероїдних протизапальних засобів бере свій початок з 1874 року, коли у Німеччині Г. Кольбе розробив технологію синтезу саліцилової кислоти. Одночасно з вивченням клінічної ефективності нового препарату, почали з'являтися перші повідомлення про його несприятливі впливи на шлунково-кишковий тракт. Вже через 2 роки у журналі *Lancet* була опублікована стаття *Mayers A. B.* з результатами використання саліцилової кислоти для лікування хворих на гострий ревматизм, у якій були відзначені негативні впливи препарату на шлунково-кишковий тракт. По суті, це повідомлення можна

вважати першим повідомленням про несприятливі впливи нестероїдних протизапальних засобів на шлунковокишковий тракт, тобто про гастропатії.

З кінця XIX сторіччя нестероїдні протизапальні засоби почали досить широко використовуватись у клінічній практиці. Крім гострого суглобового ревматизму, їх почали використовувати при різних патологічних станах, які супроводжувались болем та лихоманкою, зокрема при таких захворюваннях, як туберкульоз і черевний тиф. Крім саліцилової кислоти з'являються інші саліцилати. **Одночасно з більш широким застосуванням саліцилатів накопичуються дані про їх побічні ефекти.** У медичних літературних джерелах з'являються повідомлення про гастродуоденальні враження, проявами яких були гастралгії і диспепсичні явища. На той час причиною цих явищ вважали місцеву подразнюючу дію, хоча в окремих випадках деякі автори вважали, що клінічна симптоматика могла відображати картину більш глибоких анатомічних змін. З'явилися вказівки, що прийом саліцилатів може приводити до розвитку шлункових кровотеч, а для зниження гастроентерологічних ризиків препарати почали випускати у вигляді облаток, драже і капсул. Для зменшення подразнюючої дії саліцилати рекомендували приймати після їжі. Побутувала точка зору, що переносимість препаратів можна покращити завдяки їх одночасному прийому з шипучими напоями, імовірно, маючи на увазі їх запивання лужними мінеральними водами. Цікавим є те, що з метою запобігання пошкодуючим впливам НПЗЗ використання наявних на той час противиразкових засобів (атропін, антациди, препарати вісмуту) не практикувалось.

Пошук шляхів зниження НПЗЗ-гастропатій став причиною розробки нових лікарських засобів. Згідно наявних у літературі даних хімік **Фелікс Хофман**, який займався аніліновими барвниками, керуючись особистими мотивами, розробив методику промислового синтезу ацетилсаліцилової кислоти. Батько Ф. Хофмана страждав на артрит (імовірно, ревматоїдний артрит), але не переносив саліцилати з-за гострого подразнення шлунка (що не було дивним, адже доза саліцилатів 4-6 г в день є без сумніву сильним подразником). Гофман розшукав у літературі матеріали про похідні саліцилату натрію з меншою кислотністю і наткнувся на дані про ацетилсаліцилову кислоту. Ацетилсаліцилова кислота була більш приємною на смак і більш ефективно допомагала його батькові. На відміну від свого попередника – саліцилату натрію, ацетилсаліцилова кислота (АСК) дійсно є значно ефективнішою і гарніше переноситься. Однак саме широке використання зручної і надійної ацетилсаліцилової кислоти породило проблему НПЗЗ-гастропатії у її нинішньому популяційному масштабі, яка на початку 90-х років XX сторіччя розцінювалась деякими дослідниками як справжня епідемія.

Поскільки досвід застосування АСК показав високу потребу в анальгетичних і протизапальних препаратах, у другій половині XX сторіччя фармакологічна промисловість розробила і впровадила у клінічну практику велику кількість різних класів НПЗЗ, які відрізняються за переносимістю, ефективністю і зручністю застосування. Так, зокрема, можна виділити **індометацин**, який з'явився у 50 роки (препарат з потужною протизапальною дією, але з великим числом побічних ефектів), з кінця 60-х років – **ібупрофен**, який до цього часу використовується у клінічній практиці, як найбільш безпечний НПЗЗ. У середині 80-х років з'явився **диклофенак**, який протягом тривалого часу розглядали як «золотий стандарт» по співвідношенню ефективність/ переносимість. Диклофенак і зараз залишається одним з найбільш популярних препаратів з знеболюючою і протизапальною дією.

Слід зазначити, що вивчення гастродуоденальних ускладнень, що виникали на фоні прийому НПЗЗ тривало протягом всього періоду використання цих засобів. Ще в 30-і роки XX сторіччя було доведено, що АСК може обумовлювати пошкодження слизової оболонки шлунка з формуванням ерозій. Однак вивчення НПЗЗгастропатій тривалий час не проводилось. **Початок детального вивчення НПЗЗ гастропатій у всьому світі відноситься на кінець 70 – початок 80 років минулого сторіччя. Чим це було обумовлено?** З широким використанням НПЗЗ та намаганням покращити якість життя пацієнтам з хронічним больовим синдромом (переважно людям літнього віку та з хронічними захворюваннями ревматичного генезу) лікарі почали відзначати значне зростання популяційної частоти небезпечних гастродуоденальних

ускладнень. Пацієнти з ревматичними захворюваннями, які приймали НПЗЗ, гинули вдвічі частіше від шлунково-кишкових кровотеч і перфорацій, ніж пацієнти з аналогічними ревматичними захворюваннями, які не приймали НПЗЗ.

Очевидним став той факт, що половина шлункових кровотеч спровокована прийомом НПЗЗ і що від гастродуоденальних ускладнень гинуть тисячі людей. Так, у 1967 році у США від НПЗЗ-індукованих гастропатій загинуло 16500 чол., що перевищило число померлих від таких соціально значимих захворювань, як бронхіальна астма та лімфогрануломатоз. Витрати на лікування цієї патології обчислювались мільярдами доларів. Виникає питання - чому протягом досить тривалого проміжку часу не надавалось відповідної уваги проблемі НПЗЗ-гастропатій? Адже протягом досить тривалого часу саліцилати використовувались як знеболювальні та протизапальні препарати у великих дозах і це, безумовно, приводило до частого розвитку гастродуоденальних ускладнень. Це обумовлено низкою різноманітних причин об'єктивного і суб'єктивного характеру:

1. Імовірно, протягом триади НПЗЗ не використовувались так широко, як у наш час. При тих же ревматичних захворюваннях, одночасно з призначенням протизапальних засобів, досить широко використовувались фізіотерапевтичні і курортні методи лікування та реабілітації. Але основним мабуть було те, що вивченню цієї патології не надавали належної уваги.

2. До створення і впровадження у повсякденну клінічну практику гастродуоденоскопів діагностика поверхневих змін слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки була практично неможливою. Одночасно діагностика виразкової хвороби базувалась на особливостях клініки, яка при НПЗЗ-гастропатіях є досить невизначеною, а основний інструментальний метод - рентгенологічне дослідження дозволяв визначати лише великі виразки і рубцеву деформацію шлунка і дванадцятипалої кишки.

Саме тому НПЗЗ-гастропатії, при яких суб'єктивні ознаки можуть бути слабо виражені або зовсім відсутні, у переважній більшості випадків залишались недіагностованими, а при розвитку ускладнень і поступлень хворих до хірургічних стаціонарів хірургами хронологічний зв'язок ускладнення з прийомом НПЗЗ практично не вивчався. З іншого боку, при відсутності альтернативи у вигляді безпечних НПЗЗ і реальної можливості медикаментозної профілактики гастродуоденальних ускладнень ця патологія протягом тривалого проміжку часу вважалась неминучою.

Вважається, що термін НПЗЗ-гастропатії («NSAID-gastropathy») для визначення патології уражень слизової оболонки верхніх відділів травного тракту, що виникали на фоні прийому НПЗЗ і характеризувались розвитком ерозій і виразок, був вперше запропонований Roth S. і Bennet R. E. у 1987 г. Запровадження цього терміну передбачало визначення патології, яка виникала на фоні прийому НПЗЗ і її відмежування від запалення слизової оболонки, яке визначалось як гострий або хронічний гастрит. Однак і зараз термін «НПЗЗгастропатія», як окрема нозологічна форма залишається невизначеним. Ця невизначеність була підтримана висловлюванням провідного американського гастроентеролога з світовим іменем Graham D., який у 1996 році зазначив що «найважливішими причинами розвитку виразкової хвороби є *Helicobacter pylori* і прийом НПЗЗ». Ряд гастроентерологів пропонують НПЗЗ-гастропатії відносити до «симптоматичних» виразок.

Незважаючи на певну термінологічну невизначеність, дослідження проведені у 80-90 роках ХХ сторіччя, дозволили охарактеризувати основні особливості НПЗЗ гастропатій: переважну локалізацію змін у антральному відділі шлунка і помірно виражену суб'єктивну симптоматику (відсутність клінічних ознак, які визначаються як «німа» виразка). За результатами проведеного багаторічного дослідження ARAMIS, було виділено ряд найважливіших факторів розвитку даної патології - виразковий анамнез, похилий вік, супутній прийом глюкокортикостероїдів та ін. Результати дослідження ARAMIS досить чітко висвітлювали проблему після чого було остаточно підтверджено різну ульцерогенність різних класів НПЗЗ. Поворотним моментом у вивченні НПЗЗгастропатії стало відкриття Vane J. у 1971 р. механізму дії цих препаратів, коли було визначено основну ланку патогенезу НПЗЗ-гастропатій (блокада

циклоксогенази) і зниження локального синтезу простагландинів, які є центральним регулятором протективних механізмів слизової оболонки, з'явилися нові можливості методик специфічного лікування і профілактики.

Сьогодні. Медичне застосування

НПЗЗ, зазвичай, показані для лікування гострих або хронічних станів, які характеризуються болем і запаленням. Тривають дослідження їхньої потенційної здатності до профілактики колоректального раку, лікування різних хвороб, зокрема таких, як рак і серцево-судинні захворювання.

НПЗЗ показані для полегшення симптомів за наступних станів: ревматоїдний артрит, запальні артропатії (наприклад, анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит, синдром Рейтера), гострий напад подагри, дисменорея (порушення менструації) з больовими відчуттями, метастази до кісток з наявністю болю, головний біль і мігрень, післяопераційний біль, легкий або помірний біль у зв'язку із запаленням і пошкодженням тканин, ригідність і біль у м'язах внаслідок хвороби Паркінсона, лихоманка, непрохідність кишечника, ниркова колька. Їх також дають новонародженим немовлятам, відкрита артеріальна протока яких не закривається протягом 24 годин після народження

Ацетилсаліцилова кислота (аспірин) — єдиний представник НПЗЗ, здатний необоротно інгібувати ЦОГ-1, є також показаний для інгібування агрегації тромбоцитів. Ця його властивість є корисною при лікуванні артеріальних тромбозів і профілактики несприятливих серцево-судинних станів. Вона інгібує агрегацію тромбоцитів шляхом інгібування дії тромбоксану А₂.

У 2001 році було виписано 70 млн рецептів на НПЗП і 30 мільярдів безрецептурних доз щорічно продається в США.

Класифікація



НПЗП можуть бути класифіковані залежно від їх хімічної структури або механізму дії. Старі НПЗП були відомі задовго до того, як був з'ясований механізм їхньої дії і з цієї причини були класифіковані за хімічною структурою або походженням. Більш нові речовини частіше класифікуються за механізмом дії.

Саліцилати

- Ацетилсаліцилова кислота (аспірин)
- Дифлунізал
- Салсалат



Похідні пропіонової кислоти

- Ібупрофен¹
- Дексібупрофен
- Напроксен
- Фенопрофен
- Кетопрофен
- Декскетопрофен
- Флурбіпрофен
- Оксапрозин
- Локсопрофен

Похідні оцтової кислоти

- Індометацин
- Толметин
- Суліндак
- Етодолак
- Кеторолак
- Диклофенак)
- Набуметон
- Амтолметин гуацил

Похідні енольних кислот (оксикамів)

- Піроксикам
- Мелоксикам
- Теноксикам
- Дроксикам
- Лорноксикам
- Ізоксикам

Похідні фенамінової кислоти (фенамати)

- Мефенамінова кислота
- Меклофенамінова кислота
- Флуфенамінова кислота
- Толфенамінова кислота

Селективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби)

- Целекоксиб (дозволений FDA)

- Рофекоксиб (вилучено з ринку)
- Вальдекоксиб (вилучено з ринку)
- Парекоксиб — відкликаний FDA, ліцензований в ЄС
- Луміракоксиб — TGA (Therapeutic Goods Association) скасувала реєстрацію
- Еторикоксиб — не затверджений FDA, ліцензований в ЄС
- Фірококсиб — застосовується для собак і коней

Сульфонаніліди

- Німесулід (системні препарати заборонені в ряді країн через потенційний ризик гепатотоксичності)

Інші

- Лікофелон діє шляхом інгібування ЛОГ (ліпооксигенази) і ЦОГ і, отже, відомий як інгібітор 5-ЛОГ/ЦОГЛізіна клоніксінат (англ. *Lysine clonixinate*)
- Діацереїн — похідне антрахінонів

Натуральні засоби

- Гіперфорин
- Скрофулярія
- Кальцитріол (вітамін D)

Споріднений препарат парацетамол, або «ацетамінофен», часто розглядається в тій же категорії, що і НПЗЗ, через його використання як ненаркотичного знеболюючого і жарознижуючого агента, але його не відносять до класу НПЗЗ через свою слабку протизапальну дію.

Основні практичні відмінності

НПЗП у своїй групі, як правило, мають подібні характеристики і переносимість. Існує невелика різниця у клінічній ефективності НПЗП при використанні в еквівалентних дозах. Точніше, відмінності між сполуками зазвичай стосуються режиму дозування (залежно від періоду напіввиведення сполуки), способу введення і переносимості.

Що стосується побічних ефектів, використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 дає нижчий ризик появи шлунково-кишкових кровотеч, але істотно більший ризик появи інфаркту міокарда, ніж при використанні неселективних інгібіторів. Деякі дані також підтверджують, що частково селективний набуметон менш схильний викликати хворобливі стани у ШКТ.^[1] Неселективний напроксен вважається нейтральним стосовно впливу на серцево-судинну систему.

Споживча доповідь наголошує, що ібупрофен, напроксен і салсалат є дешевшими за інші НПЗП і, по суті, вони ефективні й безпечні при правильному використанні для лікування остеоартриту і болю.

Механізм дії

З'ясовано, що основний механізм лікувальної дії НПЗЗ обумовлений перериванням циклоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, у результаті чого пригнічується синтез простагландинів, які є важливими факторами розвитку запального процесу. Відкриті і вивчені дві форми циклоксигенази (ЦОГ): структурна (ЦОГ-1) і індукована (ЦОГ-2). ЦОГ-1 відповідає за захисні властивості слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, а ЦОГ-2 бере участь в утворенні простагландинів у ділянці запалення. Причому НПЗЗ пригнічують продукцію простагландинів не лише у ділянці запалення, але і на системному рівні, тому розвиток гастропатій є запрограмованим фармакологічним ефектом цих препаратів. Як відомо, пригнічення синтезу простагландинів приводить до зменшення секреції слизового гелю, зниження секреції бікарбонатів, погіршення кровотоку слизової оболонки шлунка, у результаті чого відбувається порушення захисних і репараційних властивостей її клітин, а це приводить

до утворення ерозій і виразок. У результаті екскреції жовчу кислотних печінкових метаболітів НПЗЗ з послідуєчим дуоденогастральним рефлюксом розвивається місцеве пошкодження.

Однак у пошкодженні слизової відіграють роль не лише місцеві впливи НПЗЗ, що підтверджується утворенням гастродуоденальних виразок при застосуванні парентеральних і ректальних форм НПЗЗ. Характерним є і те, що досить часто загальнопрактикуючі лікарі і навіть лікарі-ревматологи не надають належної уваги з'ясуванню побічних впливів НПЗЗ, діагностуючи лише виражений вплив, тоді як при ретельному обстеженні пацієнтів їх відсоток з клінічними проявами та ендоскопічними змінами, пов'язаними з прийомом НПЗЗ, зростає втричі. НПЗЗ можуть викликати різні пошкодження верхніх відділів травного тракту: підслизові кровотечі, ерозії і виразки.

При короткочасному застосуванні НПЗЗ розвиваються зміни слизової, які носять дозозалежний характер і характеризуються ультраструктурним пошкодженням поверхневого епітелію через декілька хвилин і ендоскопічно видимими підслизовими крововиливами і ерозіями через декілька годин після їх застосування (гостра НПЗЗ-гастропатія). Після одноразового прийому 650-1300 мг ацетилсаліцилової кислоти практично у 100% випадків виникає порушення слизової, але при подальшому його застосуванні у більшості людей спостерігається адаптація, яка проявляється зменшенням пошкодження шлунково-кишкового тракту, незважаючи на тривалий прийом препарату.

Існує ризик ураження всіх відділів шлунково-кишкового тракту, але переважно уражується антральний відділ шлунка. кишкового тракту, але переважно уражується антральний відділ шлунка. Клінічне значення «гострої» НПЗЗ-гастропатії до кінця не з'ясоване, так як не існує чіткої межі між гострим пошкодженням, яке розвивається при короткочасному прийомі НПЗЗ, і подальшому розвитку виразкових дефектів або більш серйозних ускладнень при тривалому прийомі НПЗЗ. У більшості досліджень встановлено, що наявність поверхневого пошкодження слизової шлунково-кишкового тракту не є передумовою суттєвого ураження при подальшому прийомі препарату. Це найкраще продемонстровано на прикладі суліндаку, який викликає мінімальні пошкодження слизової при короткочасному прийомі, але, згідно результатів недавно проведеного дослідження, відносний ризик розвитку кровотеч з верхніх відділів травного тракту вище, ніж при прийомі любого іншого НПЗЗ.

На відміну від нетривалого прийому НПЗЗ тривала терапія цими препаратами може привести до хронічного ураження слизової шлунково-кишкового тракту з утворенням гастродуоденальних виразок з подальшими серйозними ускладненнями (кровотечею або перфорацією), які у деяких випадках стають причиною смерті.

Нерідко можуть виникати безсимптомні пошкодження слизової, що становлять загрозу для життя. Важкі ураження при наявності виразки зустрічаються з однаковою частотою у шлунку і дванадцятипалій кишці. За даними ряду авторів, геморагії, ерозії і виразки слизової шлунково-кишкового тракту зустрічаються у 50-75% пацієнтів, які тривало приймають НПЗЗ. Доза і тривалість прийому НПЗЗ є одними з визначальних факторів ризику розвитку гастродуоденальних виразок і їх ускладнень. **Високий ризик виникнення виразки відзначається при тривалій терапії, але максимальний – у перший місяць прийому препарату.** Зниження ризику у подальшому, пояснюється адаптаційними механізмами, завдяки яким слизова оболонка набуває властивостей протистояти пошкодуючим впливам НПЗЗ. Однак механізми адаптації повністю не з'ясовані, імовірно вони пов'язані з збільшенням швидкості продукції слизу і появою популяції молодих епітеліальних клітин.

Кожен з нестероїдних протизапальних засобів може викликати пошкодження слизової, однак відносний ризик розвитку ускладнень у різних груп препаратів є неоднаковим. Існують дані, що найбільш високий ризик розвитку ускладнень притаманний піроксикаму і послідовно зменшується для прийому індометацину, напроксену, ібупрофену. У середині 80-х років ХХ ст. був синтезований мізопростол - синтетичний аналог простагландину Е - специфічний антагоніст негативного впливу НПЗЗ на слизову оболонку травного тракту.

Проведені у той час контрольовані клінічні дослідження засвідчили високу ефективність мізопростолу при лікуванні НПЗЗ-гастропатій.

Мелоксикам був розроблений і впроваджений у практичну діяльність в 90-і роки ХХ сторіччя. Вже з самого початку впровадження цього препарату, було відзначено його суттєвий вплив на зниження частоти розвитку гастроінтестиналь-практичну діяльність в 90-і роки ХХ сторіччя. Вже з самого початку впровадження цього препарату, було відзначено його суттєвий вплив на зниження частоти розвитку гастроінтестинальних ускладнень порівняно з іншими НПЗЗ. Так, у проведеному метааналізі 12 досліджень, до якого було залучено понад 20 тисяч пацієнтів, було відзначено значне зниження ризику виникнення серйозних гастроінтестинальних ускладнень (виразок, перфорацій, кровотеч) (36 і 48% порівняно з терапією диклофенаком натрію, піроксикамом, напроксеном). При проведенні порівняльного аналізу з диклофенаком і піроксикамом не відзначено достовірних відмінностей щодо розвитку кардіоваскулярних побічних реакцій та порушень функції нирок. У іншому дослідженні при проведенні порівняльного аналізу з мелоксикамом і аспірином у пацієнтів з захворюваннями ревматичного ґенезу, було відзначено високий профіль безпеки, меншу токсичність і гарну переносимість. Терапевтична ефективність і безпека мелоксикаму встановлена у численних рандомізованих дослідженнях, проведених в Україні та інших країнах. При порівнянні мелоксикаму з диклофенаком натрію та піроксикамом при тривалому їх застосуванні було відзначено більш високий профіль безпеки мелоксикаму завдяки його меншій гепато- і нефротоксичності. Перевагою і важливою особливістю мелоксикаму є ще і те, що він практично не здійснює негативного впливу при одночасному застосуванні із серцевими глікозидами, адреноблокаторами, діуретиками, цитостатиками, що має істотне значення при призначенні цього засобу хворим з відповідними захворюваннями. Мелоксикам можна застосовувати перорально, внутрішньом'язово й ректально. Мелоксикам випускається вітчизняною фармакологічною промисловістю під торговою назвою «Ревмоксикам» (ВАТ «Фармак»). Випускається в табл. по 7,5 і 15 мг та 1% розчин 1,5 мл, а також у ректальних супозиторіях по 15 мг.

Більшість НПЗП діють як неселективні інгібітори ферменту циклооксигенази (ЦОГ), інгібуючи як циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), так і циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), тобто обидва ці ізоферменти. Це гальмування є конкурентним оборотним (хоча і в різних ступенях оборотності), на відміну від механізму дії аспірину, який має необоротне інгібування.^[14] ЦОГ каталізує утворення простагландинів і тромбосану з арахідонової кислоти (яка утворюється з подвійного шару фосфоліпідів за участі фосфоліпази А₂). Простагландини діють (поміж іншим) як молекули-посередники в процесі запалення. Цей механізм дії було з'ясовано Джоном Вейном (1927—2004), який отримав Нобелівську премію за свою роботу (див. Механізм дії аспірину).

ЦОГ-1 є конститутивним ферментом з «господарською» роллю в регуляції багатьох нормальних фізіологічних процесів. Один з них відбувається у шлунку, де простагландини виконують захисну роль, захищаючи його слизову оболонку від руйнування власною кислотою. ЦОГ-2 відкрив у 1991 році Даніель Л. Сіммонс з університету Brigham Young. ЦОГ-2 являє собою фермент, факультативною дією якого є запалення, і саме інгібування ЦОГ-2 є бажаним ефектом НПЗП.

Коли неселективні інгібітори ЦОГ-1/ЦОГ-2 (такі як ацетилсаліцилова кислота, ібупрофен і напроксен) знижують рівень простагландинів у шлунку, це може привести до виразки шлунку або внутрішньої кровотечі у дванадцятипалій кишці.

Було проведено багато різних дослідів НПЗП, щоб зрозуміти, як вони впливають на кожен з цих ферментів. Хоча аналізи виявили відмінності, на жаль, різні експерименти дають різні коефіцієнти.^{[15][16]}

Відкриття ЦОГ-2 призвело до досліджень в розвитку селективних інгібіторів ЦОГ-2, які не спричиняють проблем з ШКТ, характерних для старіших НПЗП.

Ацетамінофен не вважають НПЗП, оскільки він має малу протизапальну активність. Він знімає біль, головним чином блокуючи ЦОГ-2 переважно у центральній нервовій системі, але недостатньо у решті частин тіла.^[17]

Тим не менш, багато аспектів механізму дії НПЗП залишаються нез'ясованими, з цієї причини подальші перетворення ЦОГ є лише гіпотетичними. Вважалося, що ланцюжок перетворень ЦОГ-3 частково заповнить цю прогалину, але останні результати показують малу імовірність того, що вона відіграє істотну роль в організмі людини. Тому пропонують альтернативні моделі пояснення.^[17]

НПЗП також використовуються за наявності гострого болю, який відбувається при нападі подагри, оскільки вони інгібують фагоцитоз кристалів уратів, на додаток до інгібування простагландин-синтети.

Жарознижувальна дія

НПЗП мають жарознижувальну дію і можуть бути використані для лікування гарячки.^{[19][20]} Гарячку часто спричинює підвищений рівень простагландину E₂, що змінює частку працюючих нейронів у гіпоталамусі, який контролює терморегуляцію.^{[19][21]} Антипіретики діють шляхом інгібування ферменту ЦОГ, що спричинює загальне пригнічення біосинтезу простагландинів (ПГЕ₂) у гіпоталамусі.^[20] ПГЕ₂ дають сигнал гіпоталамусу змінити тепловий стан організму.^{[20][22]} Ібупрофен виявився більш ефективним як жарознижувач, ніж ацетамінофен (парацетамол).^{[21][23]} Арахідонова кислота є субстратом-попередником для циклооксигенази, яка призводить до утворення простагландинів F, D і E.

Фармакокінетика

Більшість нестероїдних протизапальних препаратів є слабкими кислотами, з рН 3-5. Вони добре абсорбуються зі шлунка і слизової оболонки кишечника. Вони значною мірою зв'язуються з білками плазми (зазвичай > 95 %), як правило, з альбуміном, тому їхній об'єм розподілу звичайно наближається до об'єму плазми. Більшість НПЗП метаболізуються в печінці шляхом окиснення і кон'югації до неактивних метаболітів, які зазвичай виводяться із сечею, хоча деякі препарати частково виділяються з жовчю. Метаболізм може бути ненормальним при деяких патологічних станах, і акумуляція може відбуватися навіть при нормальному дозуванні.

Ібупрофен і диклофенак мають короткий період напіввиведення (2-3 години). Деякі НПЗП (зазвичай оксиками) мають дуже тривалий період напіввиведення (наприклад, 20-60 годин).

Хіральність

Більшість НПЗП є хіральною молекулою (диклофенак є помітним винятком). Однак більшість з них виготовляють у вигляді рацемічної суміші. Як правило, лише один енантіомер є фармакологічно активним. Для деяких препаратів (зазвичай профенів), фермент ізомераза *in vivo* перетворює неактивний енантіомер в активну форму, хоча її активність коливається в широких межах у різних осіб. Це явище, ймовірно, відповідальне за погану кореляцію між ефективністю НПЗП і їхньою концентрацією в плазмі, яка спостерігалася в попередніх дослідженнях, коли специфічний аналіз активного енантіомеру не проводився.

Ібупрофен і кетопрофен тепер доступні у лікарських формах, що містять лише активні енантіомери (дексібупрофен і декскетопрофен), вони швидше діють і мають менше побічних реакцій. Напроксен завжди був на ринку лише у вигляді активного енантіомеру.

Суперечки щодо інгібіторів ЦОГ-2

Рофекоксиб показав значно менше побічних реакцій з боку ШКТ у порівнянні з напроксеном.^[1] Це дослідження — випробування VIGOR (VIOXX Gastrointestinal Outcomes Research), порушило питання про безпеку коксибів для серцево-судинної системи. Статистично незначне збільшення кількості випадків інфаркту міокарда спостерігалось у пацієнтів, які

приймали рофекоксиб. Подальші дані, з випробування APPROVe (Adenomatous Polyp PRevention On Vioxx), показали статистично помітний відносний ризик появи несприятливих серцево-судинних станів — у 1,97 рази більший у порівнянні з плацебо — що спричинило відкликання рофекоксибу в жовтні 2004 року у цілому світі.

Ветеринарне застосування

Дослідження підтверджують застосування НПЗП для контролю болю, пов'язаного з ветеринарними процедурами, такими як видалення рогів і кастрація телят. Найкращий ефект отримують при поєднанні місцевих анестетиків нетривалої дії, таких як лідокаїн, з НПЗП, які мають довшу знеболювальну дію. Проте, оскільки різні види мають різні реакції на різні ліки в родині НПЗП, мало які з наявних даних досліджень можуть бути екстрапольовані на тварин, крім тих, які досліджувались спеціально, отже, відповідний державний орган в одній місцевості іноді забороняє те, що дозволено в інших юрисдикціях.

Наприклад, ефекти кетопрофену були вивчені у коней краще, ніж у жуйних тварин, але через суперечки з приводу його використання у скакових коней ветеринари, які лікують худобу в США, найчастіше призначають флуніксін меглумін, який, хоча й призначений для використання для таких тварин, не показаний для лікування післяопераційного болю.

У Сполучених Штатах мелоксикам призначений для використання тільки у собак, в той же час (через побоювання з приводу пошкодження печінки) є застереження проти його використання у кішок, за винятком одноразового використання під час операції.

Незважаючи на ці попередження, мелоксикам часто призначають «не за прямим призначенням» для тварин не з родини собачих, включаючи кішок і різні види худоби. В інших країнах (наприклад, ЄС і Канаді), навпаки, є вказівки для використання у кішок.

Побічні ефекти]

Широке застосування НПЗП призвело до того, що несприятливі ефекти цих препаратів стають все більш поширеними. Два основні побічні ефекти, пов'язані з НПЗП стосуються впливу НПЗП на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) і нирки.

Ці ефекти залежать від дози, і в багатьох випадках є досить серйозними, аж до ризику перфорації виразки, кровотечі у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту і смерті, що обмежує використання НПЗП. За приблизними підрахунками, у 10-20 % пацієнтів, яким призначають НПЗП, спостерігається диспепсія, а пов'язані з НПЗП несприятливі стани верхніх відділів ШКТ призводять до близько 103 000 госпіталізацій і 16 500 смертей на рік у США, і становлять собою 43 % викликів швидкої допомоги, пов'язаних з ліками. Багатьох з цих випадків можна було б уникнути: перевірка візитів до лікарів та їхніх приписів виявила, що непотрібні рецепти на НПЗП були виписані в 42 % відвідувань.

НПЗП, як і всі ліки, можуть взаємодіяти з іншими препаратами. Наприклад, одночасне застосування НПЗП і хінолонів може збільшити ризик несприятливого впливу хінолонів на центральну нервову систему, включаючи виникнення судомного нападу.

Ризик поєднань

Якщо пацієнт приймає інгібітор ЦОГ-2, не слід одночасно використовувати традиційні НПЗП (за рецептом або без нього). Крім того, люди, до яких застосовується щоденна терапія аспірином (наприклад, для зниження ризику серцево-судинних хвороб) повинні бути обережними, якщо вони також використовують інші НПЗП, оскільки останні можуть блокувати кардіопротекторні ефекти аспірину.

Вплив на серцево-судинну систему

Не лише аспірин, але й інші НПЗП, а також новіші селективні інгібітори ЦОГ-2 і традиційні протизапальні засоби, збільшують ризик розвитку інфаркту міокарда та інсульту. Вони не рекомендовані тим, хто раніше мав серцевий напад оскільки вони збільшують ризик смерті та / або повторного інфаркту міокарда. Напроксен вважається найменш шкідливим.

НПЗЗ, крім ацетилсаліцилової кислоти (у низьких дозах), пов'язуються з подвоєним ризиком симптоматичної серцевої недостатності у пацієнтів без історії серцевих хвороб. Однак, у пацієнтів з такою історією, застосування НПЗП (крім низьких доз аспірину) було пов'язане з більш ніж 10-кратним збільшенням ризику серцевої недостатності. Якщо цей причинно-наслідковий зв'язок буде доведено, то дослідники підрахували, що НПЗП будуть відповідальні за майже 20 відсотків госпіталізацій з приводу застійної серцевої недостатності. У людей із серцевою недостатністю НПЗП збільшують ризик смертності приблизно на 1,2-1,3 рази для напроксену і ібупрофену, 1,7 рази для рофекоксибу і целекоксибу, і 2,1 рази для диклофенаку.

Ризик еректильної дисфункції

Дослідження 2005 року пов'язали довготривале (понад 3 місяці) застосування НПЗП, включаючи ібупрофен, з підвищенням в 1,4 рази ризиком еректильної дисфункції. У доповіді Kaiser Permanente, опублікованій у Journal of Urology, вказано, що «використання звичайних нестероїдних протизапальних засобів пов'язане з появою сильнішої еректильної дисфункції, ніж та, яку можна було б очікувати відповідно до віку та інших умов». Директор з досліджень Kaiser Permanente додав, що "Є багато доведених переваг нестероїдів у профілактиці серцевих захворювань та інших станів. Люди не повинні припинити приймати їх через це спостережене дослідження. Проте, якщо людина приймає препарати цієї групи, і має еректильну дисфункцію, їй слід обговорити це зі своїм лікарем".

Вплив на шлунково-кишковий тракт

Основні побічні ефекти, пов'язані з НПЗП, стосуються прямого і непрямого подразнення шлунково-кишкового тракту (ШКТ). НПЗЗ спричиняють подвійну атаку на шлунково-кишковий тракт: молекули кислоти безпосередньо викликають подразнення слизової оболонки шлунка, а інгібування ЦОГ-1 і ЦОГ-2 знижує рівень захисних простагландинів. Інгібування синтезу простагландинів у шлунково-кишковому тракті призводить до збільшення секреції шлункового соку, зниження секреції бікарбонату, зниження секреції слизу і зниження трофічного впливу на епітелій слизової оболонки.

Поширені побічні реакції з боку травного тракту:

- Нудота / блювання
- Диспепсія
- Виразка шлунка / шлункові кровотечі.^[41]
- Діарея

Клінічні виразки такого походження пов'язані з системними ефектами застосування НПЗЗ. Таке ушкодження відбувається незалежно від шляху введення НПЗП (наприклад, перорального, ректального, або парентерального), і може мати місце навіть у пацієнтів з ахлоргідрією.

Ризик появи виразки зростає зі збільшенням тривалості терапії і з підвищенням доз. Щоб звести до мінімуму побічні реакції з боку ШКТ, доцільно використовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу — але, як показують дослідження, на практиці цього часто не дотримуються. Недавні дослідження показують, що понад 50 % пацієнтів, які приймають НПЗП, отримали деякі пошкодження слизової оболонки тонкої кишки. Дослідження показують, що ймовірність появи виразок при застосуванні набуметону менша, ніж при використанні ібупрофену.

Є також деякі відмінності в схильності окремих агентів спричиняти побічні реакції з боку ШКТ. Індометацин, кетопрофен і піроксикам, мають найвищі показники побічних ефектів на ШКТ, у той час як ібупрофен (низькі дози) і диклофенак виявляють нижчі показники.

Деякі НПЗП, такі як аспірин, були випущені на ринок у вигляді таблеток з ентросолюбильним покриттям. Виробники стверджують, що це зменшує частоту побічних ефектів з боку травного тракту. Крім того, дехто вважає, що використання ректальних препаратів також може зменшити побічні ефекти. Однак, враховуючи механізм цих ефектів, у клінічній практиці ці лікарські форми не продемонстрували зниження ризику появи виразки ШКТ.

Як правило, небажаний вплив на шлунок (але не обов'язково на кишечник) може бути знижений за рахунок пригнічення виділення кислоти шляхом одночасного застосування інгібітора протонного насоса, наприклад омепразолу, езомепразолу, або аналога простагландину мізопростолу. Сам по собі мізопростол пов'язаний з високою частотою появи побічних реакцій з боку ШКТ (діарея). Так як ці методи можуть бути ефективними, вони є цінними для підтримуючої терапії.

Запальні захворювання кишечника

НПЗП слід використовувати з обережністю у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (наприклад, хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт) через їх здатність спричиняти шлункові кровотечі і виразкові стани в шлунку. Знеболюючі, такі як парацетамол (також відомий як ацетамінофен), або препарати, що містять кодеїн (який сповільнює моторну активність кишечника), є більш безпечними лікарськими препаратами для полегшення болю у випадку запальних захворювань кишечника.

Вплив на нирки

НПЗП також пов'язані з відносно високою частотою побічних реакцій з боку нирок. Ці ефекти з'являються внаслідок змін у нирковій гемодинаміці (нирковому кровотоці), як правило, за участю простагландинів, які знаходяться під впливом НПЗП. Простагландини зазвичай спричиняють вазодилатацію аферентних артеріол у клубочках. Це допомагає підтримувати нормальну клубочкової перфузії і швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), показник ниркової функції. Це особливо важливо при нирковій недостатності, коли нирки намагаються підтримувати нирковий перфузійний тиск підвищеним рівнем ангіотензину II. За такого підвищеного рівня ангіотензину II також стискає аферентні артеріоли в клубочках на додаток до того, що він звужує артеріоли і за свого нормального рівня. Простагландини служать для розширення аферентних артеріол; шляхом блокування цього простагландин-опосередкованого ефекту, особливо при нирковій недостатності, НПЗП без жодного опору зумовлюють звуження аферентних артеріол і зниження ниркового перфузійного тиску.

Загальні побічні реакції, пов'язані із зміненою функцією нирок:

- Затримка рідини і солі.
- Гіпертонія (підвищений кров'яний тиск).

Ці агенти можуть також призвести до ниркової недостатності, особливо у поєднанні з іншими нефротоксичними агентами. Ниркова недостатність є особливим ризиком, якщо пацієнт також одночасно приймає інгібітор АПФ (який знімає вазоконстрикторну дію ангіотензину II на еферентні артеріоли) і діуретик (який знижує обсяг плазми і, таким чином, потік плазми крізь нирки) — так званий ефект «потрійного удару».

У більш рідкісних випадках НПЗП можуть спричинити більш серйозні ниркові стани:

- Інтерстиціальний нефрит
- Нефротичний синдром
- Гостра ниркова недостатність
- Гострий некроз каналців

НПЗП у поєднанні з надмірним використанням фенацетину та / або парацетамолу (ацетамінофену) може призвести до анальгетичної нефропатії.

Світлочутливість

Світлочутливість є несприятливим ефектом багатьох НПЗП, який часто ігнорується. 2-арілпропіонові кислоти є найбільш вірогідними чинниками появи реакції світлочутливості, але й інші НПЗП також причетні до цього, в тому числі піроксикам, диклофенак та бензідамін.

Беноксапрофен, відкликаний через його гепатотоксичність, за спостереженнями був найбільш фотоактивним НПЗП. Механізм світлочутливості, який відповідає за високу фотоактивність 2-арілпропіонових кислот, є готовою частиною декарбокسيلювання карбонової кислоти. Специфічні характеристики поглинання різних хромофорних 2-арильних замісників, впливають на механізм декарбокسيلювання. Хоча

ібупрофен має слабе поглинання, повідомляється, що він є слабким фотосенсибілізуєчим агентом.

Застосування під час вагітності

НПЗП не рекомендують під час вагітності, особливо в третьому триместрі. Хоча НПЗП як клас не є прямими тератогенами, вони можуть спричинити передчасне закриття артеріальної протоки і несприятливо впливати на нирки плоду. Крім того, вони пов'язані з передчасними пологамі і викиднями. Аспірин, однак, використовують спільно з гепарином у вагітних жінок з наявністю антифосфоліпідних антитіл. Крім того, використовують індометацин під час вагітності для лікування багатоводдя плоду за рахунок зниження продукування сечі за допомогою інгібування ниркового кровотоку плоду.

На противагу цьому, парацетамол (ацетамінофен) розглядають як безпечний і толерантний під час вагітності, але Leffers зі співавторами опублікували результати дослідження 2010 року про те, що таке застосування парацетамолу може бути пов'язане з чоловічим безпліддям у майбутньому. Дози слід приймати згідно з приписами, у зв'язку з ризиком гепатотоксичного ефекту передозування.^[1]

У Франції Міністерством охорони здоров'я країни протипоказано застосування НПЗП, включаючи ацетилсаліцилову кислоту, після шостого місяця вагітності.^[1]

Інші впливи

Загальні побічні реакції на ліки (ТПРЛ), крім перерахованих вище, включають в себе: підвищений рівень ферментів печінки, головний біль, запаморочення. Менш поширені ТПРЛ: гіперкаліємія, порушення свідомості, бронхоспазм, висип. Швидкі і сильні набряки обличчя та / або тіла. Ібупрофен може також зрідка викликати симптоми синдрому подразненого кишківника. НПЗП також причетні до деяких випадків синдрому Стівенса-Джонсона.

Більшість НПЗП погано проникають у центральну нервову систему (ЦНС). Тим не менш, ЦОГ-ферменти добре виражені у деяких областях центральної нервової системи, а це означає, що навіть обмежене проникнення може спричинити побічні ефекти, такі як сонливість і запаморочення.

У дуже рідкісних випадках, ібупрофен може спричинити асептичний менінгіт.

Як і до інших препаратів, може існувати алергія до НПЗП. Хоча багато алергій є специфічними для одного НПЗП, 1 людина з 5 так само може мати непередбачувані перехресно-реактивні алергічні реакції на інші НПЗП.^[1]

Взаємодія препаратів

НПЗП зменшують нирковий кровообіг і тим самим знижують ефективність діуретиків, і перешкоджають виведенню літію і метотрексату.

НПЗП спричинюють гіпокоагуляцію, яка може бути серйозною при поєднанні з іншими препаратами, що також зменшують згортання крові, такими як варфарин.

НПЗП можуть посилити гіпертензію (високий кров'яний тиск) і тим самим протидіяти дії гіпотензивних засобів, таких як інгібітори АПФ.

НПЗП можуть перешкоджати дії антидепресантів СИЗС і зменшувати їх ефективність.

Майбутнє НПЗП

Безсумнівною залишається необхідність широкого застосування нестероїдних протизапальних засобів, що значною мірою обумовлено помолодінням захворювань ревматичного генезу, постарінням населення, зростанням числа пацієнтів з кардіоваскулярними ризиками, які протягом тривалого часу приймають ацетилсаліцилову кислоту у низьких дозах та ін. Крім того, ці препарати є доступними, здебільшого відпускаються без рецептів. Клінічний ефект забезпечує надійний комплаєнс. Тому пошук надійних і безпечних лікарських засобів залишається актуальною проблемою. Імовірно, що у подальшому наукові пошуки будуть спрямовані за такими напрямками: - впровадження у клінічну практику інгібіторів 5-ліпооксигенази; - впровадження тетроїлових пептидів; - впровадження нових технологій з

урахуванням феномену адаптації слизової оболонки при прийомі НПЗЗ. 5-ліпооксигеназа є ключовим ферментом у метаболізмі арахідонової кислоти. Тому є припущення, що за умови створення лікарських засобів з врівноваженим балансом 5-ліпооксигенази і циклоксигенази будуть отримані препарати з мінімальними гастродуоденальними ризиками.

Відкриті трептоїлові пептиди покращують адаптацію слизової оболонки до пошкоджуючих факторів, у зв'язку з чим існує перспектива їх використання у якості протекторних засобів, що зменшать несприятливі впливи НПЗЗ. В останні роки досить активно вивчаються механізми гастропротекції і зокрема механізми адаптації слизової оболонки до несприятливих впливів НПЗЗ.

Наукові пошуки спрямовані на вивчення стану кровообігу, механізмів ангиогенезу, балансу проліферації і апоптозу епітеліоцитів шлунка, епідермальному та трансформуючому факторам росту. **Однак, незважаючи на постійну зацікавленість до вивчення природи і особливостей гастропатій, проблема безпечного використання НПЗЗ залишається актуальною і у подальшому вимагатиме нових пошуків і нових досліджень.**

Глибоке розуміння молекулярних механізмів дозволить створити нові похідні НПЗЗ, мішенню яких будуть окремі елементи сигнальної системи функцій клітини і запалення. З'ясування механізмів вивільнення арахідонової кислоти з ліпідів мембрани фосфоліпазою А2, транспорт арахідонової кислоти ліпідами організму, модифікація транскрипції ізоформ ЦОГ, вплив на різноманітні кінінази дозволить у недалекій перспективі створювати нові ефективні і безпечні лікарські засоби, які, покращуючи якість життя пацієнтів, будуть безпечними при тривалому, при необхідності, протягом всього життя, їх використанні.

За даними інформаційних джерел:

likuvaty.in.ua | Медичний інтернет-журнал

<https://www.google.com/url>

<https://uk.wikipedia.org/wiki/>

Свінціцький А. С., Катеренчук І. П.*, Ярмола Т. І. НПЗЗ-гастропатії: минуле, сьогодення і майбутнє Українська медична стоматологічна академія. №2. 2010. - С. 95-100.

Підготувала І. Деркач