

БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ: АНАЛИЗ ДАННЫХ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова, Д.А. Аничков

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Наталья Александровна Демидова ndemidova03@gmail.com

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — лекарственные средства для купирования болевого синдрома, применяемые наиболее часто. Однако их использование нередко грозит серьезными нежелательными эффектами, связанными преимущественно с поражением сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта, почек и печени. Противопоказания к назначению НПВП четко регламентированы, определены алгоритмы их персонализированного назначения с учетом наличия факторов риска развития нежелательных явлений со стороны ССС и желудочно-кишечного тракта. Выраженность побочных эффектов НПВП обусловлена преимущественно селективностью к циклооксигеназе 2 (ЦОГ-2), а также физико-химическими свойствами различных препаратов. Нежелательные явления со стороны ССС отличаются у различных представителей НПВП как внутри группы традиционных препаратов, так и среди ингибиторов ЦОГ-2. Хорошо известно, что применение НПВП, селективных к ЦОГ-2, более безопасно с точки зрения влияния на желудочно-кишечный тракт, чем использование не-селективных препаратов. По данным метаанализа, относительно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, этодолак) были связаны с сопоставимым риском развития симптоматической язвы и язвы, выявленной при эндоскопическом исследовании, при этом профили безопасности и переносимости препаратов были сходны.

Сердечно-сосудистая токсичность присуща всем НПВП, однако у разных препаратов существуют значимые отличия в степени риска. Механизм неблагоприятного воздействия НПВП на ССС связан с повышением артериального давления, задержкой натрия, вазоконстрикцией, активацией тромбоцитов и протромботическим состоянием. Показано, что риск сердечно-сосудистых нежелательных явлений при приеме ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиб, эторикоксиб) значимо увеличивается. По данным исследования, включившего более 8 млн человек, выявлено, что риск инфаркта миокарда был повышен у пациентов, принимающих кеторолак. Далее в порядке убывания риска отмечены индометацин, эторикоксиб, рофекоксиб (в настоящее время не применяется), диклофенак, фиксированная комбинация диклофенака с мизопростолом, пироксикам, ибупрофен, напроксен, целекоксиб, мелоксикам, нимесулид и кетопрофен.

При приеме НПВП увеличивается риск декомпенсации сердечной недостаточности, причем он оказался наибольшим для кеторолака, эторикоксиба и индометацина. Практически не повышали риск сердечной недостаточности мелоксикам, ацеклофенак, кетопрофен. Следует отметить, что при использовании препаратов (кроме индометацина и мелоксикама) отмечается тенденция к повышению совокупного сердечно-сосудистого и почечного рисков с увеличением дозы.

Таким образом, очевидно, что при выборе НПВП требуется очень осторожный подход. При наличии повышенного риска желудочно-кишечных осложнений, ассоциированных с приемом НПВП, предпочтение отдается селективным НПВП, причем как коксибы, так и традиционные селективные НПВП продемонстрировали в исследованиях наилучший профиль безопасности. Для минимизации побочных эффектов со стороны ССС следует учитывать степень риска сердечно-сосудистых осложнений, результаты крупных клинических исследований, посвященных сравнению отдельных представителей НПВП.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, болевой синдром, безопасность, побочные эффекты, гастроинтестинальные осложнения, сердечно-сосудистые осложнения, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, ингибиторы циклооксигеназы-2

Для цитирования: Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Аничков Д.А. Безопасность селективных нестероидных противовоспалительных препаратов: анализ данных последних лет. Клиницист 2020;14(1–2):91–9.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-91-99



SAFETY OF SELECTIVE NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: ANALYSIS OF THE LAST YEARS DATA

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, N.A. Demidova, D.A. Anichkov

Department of Faculty Therapy named after Acad. A. I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used pain relievers. However, their use often threatens with serious undesirable effects, associated mainly with damage to cardiovascular system (CVS), gastrointestinal tract, kidneys and liver. Contraindications to NSAIDs prescription are clearly regulated, algorithms for their personalized appointment are determined taking into account risk factors

for cardiovascular and gastrointestinal adverse events. The severity of NSAIDs side effects is mainly due to the selectivity to cyclooxygenase-2 (COX-2), as well as the physicochemical properties of various drugs. Cardiovascular adverse events differ among various NSAIDs both within commonly used drugs and among COX-2 inhibitors. It is well known that NSAIDs selective for COX-2 are safer in terms of the effect on the gastrointestinal tract than non-selective drugs. A meta-analysis showed that relatively selective COX-2 inhibitors (meloxicam, etodolac) were associated with a comparable risk of developing symptomatic ulcers and ulcers identified by endoscopy, and safety and tolerability profiles of the drugs were similar.

All NSAIDs are associated with cardiovascular toxicity, however, different drugs have significant risk differences. The mechanism of NSAIDs cardiovascular adverse effects is associated with an increase of blood pressure, sodium retention, vasoconstriction, platelet activation, and prothrombotic state. It has been shown that the risk of cardiovascular adverse events when taking COX-2 inhibitors (celecoxib, etoricoxib) significantly increases. According to a study of more than 8 million people, it was found that the risk of myocardial infarction was increased in patients taking ketorolac. Further, highest to lowest risk authors list indomethacin, etoricoxib, rofecoxib (not currently used), diclofenac, a fixed combination of diclofenac with misoprostol, piroxicam, ibuprofen, naproxen, celecoxib, meloxicam, nimesulide and ketoprofen.

When taking NSAIDs, the risk of heart failure decompensation increases, and it turned out to be the greatest for ketorolac, etoricoxib, and indomethacin. Meloxicam, aceclofenac, ketoprofen almost did not increase heart failure risk. It should be noted that when using the drugs (except for indomethacin and meloxicam), there is a tendency to increase the total cardiovascular and renal risks with increasing doses.

Thus, it is obvious that a very careful approach is required when choosing NSAIDs. If there is an increased risk of gastrointestinal complications associated with NSAIDs, selective NSAIDs are preferred, with both coxibs and traditional selective NSAIDs showing the best safety profile in the studies. To minimize cardiovascular side effects specialists should consider the risk level of cardiovascular complications, as well as results of large clinical studies where particular NSAIDs are compared.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, pain, safety, side effects, gastrointestinal complications, cardiovascular complications, chronic kidney disease, hypertension, myocardial infarction, cyclooxygenase-2 inhibitors

For citation: Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A., Anichkov D.A. Safety of selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: analysis of the last years data. *Klinitsist = The Clinician* 2020;14(1–2):91–9. (In Russ.).

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — лекарственные средства для купирования болевого синдрома, применяемые наиболее часто. Данную группу препаратов широко используют для лечения остеоартрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, подагрического артрита, различных болевых синдромов скелетно-мышечного происхождения (например, боли в спине, тендинита), головных болей, альгодисменореи и других состояний, сопровождающихся болью. Миллионы людей во всем мире применяют НПВП. Однако их использование зачастую грозит серьезными нежелательными явлениями (НЯ). Так, побочные эффекты НПВП, по данным авторов из США, приводят к 100 тыс. госпитализаций и 17 тыс. смертей ежегодно [1]. Спектр НЯ, связанных с приемом НПВП, обусловлен прежде всего поражением сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек и печени. Применение НПВП не рекомендовано пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), лицам, получающим низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), принимающим антикоагулянты [2]. Противопоказания к назначению НПВП четко регламентированы, определены алгоритмы персонифицированного назначения этих препаратов с учетом наличия факторов риска развития НЯ со стороны СССР и ЖКТ. По возможности следует избегать назначения любых НПВП при высоком сердечно-сосудистом риске: инфаркте миокарда (ИМ), остром коронарном синдроме, реваскуляризации коронарных и других артерий, остром нарушении мозгового кровообращения/транзиторной ишемической

атаке, клинически выраженной ишемической болезни сердца, наличии аневризмы аорты, заболевании периферических артерий, ХСН, а также документально подтвержденном значимом субклиническом атеросклерозе сонных и коронарных артерий, осложненном сахарном диабете (с повреждением органов-мишеней или другими факторами риска), хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/ $1,73$ м²), SCORE ≥ 10 % [2].

В реальной клинической практике по разным причинам эти рекомендации соблюдаются не всегда. В исследовании, проведенном в Испании и включавшем более 17 тыс. больных остеоартритом, 60,3 % больных имели высокий риск гастроинтестинальных осложнений, 32 % пациентов имели историю сердечно-сосудистых событий, у 22,6 % лиц была неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ). При этом лишь 5-й части пациентов с целью обезболивания назначали не НПВП-терапию. В 51 % случаев НПВП были не рекомендованы либо противопоказаны (согласно действующим рекомендациям), однако все равно назначены [3].

Известно, что различия в эффективности традиционных НПВП и ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) в качестве обезболивающих и противовоспалительных препаратов относительно невелики, но механизм действия того или иного препарата существенно отличается друг от друга с точки зрения безопасности.

Механизм побочных действий НПВП

Считается, что побочные эффекты НПВП — результат их ингибирования ЦОГ, которая в основном имеет 2 структурно и функционально отличающиеся

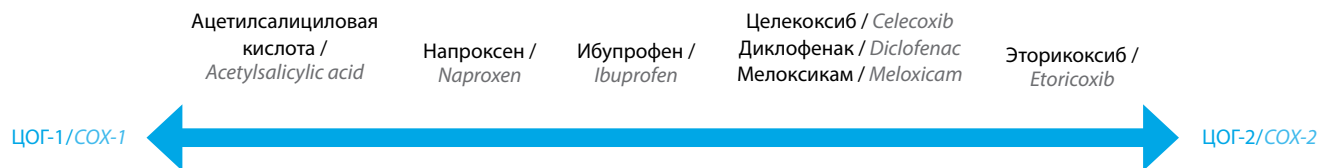


Рис. 1. Степень выраженности ингибирования циклооксигеназы 1, 2 (ЦОГ-1, -2) различными нестероидными противовоспалительными препаратами

Fig. 1. Manifestation rate of cyclooxygenase 1, 2 (COX-1, -2) inhibition by various non-steroidal anti-inflammatory drugs

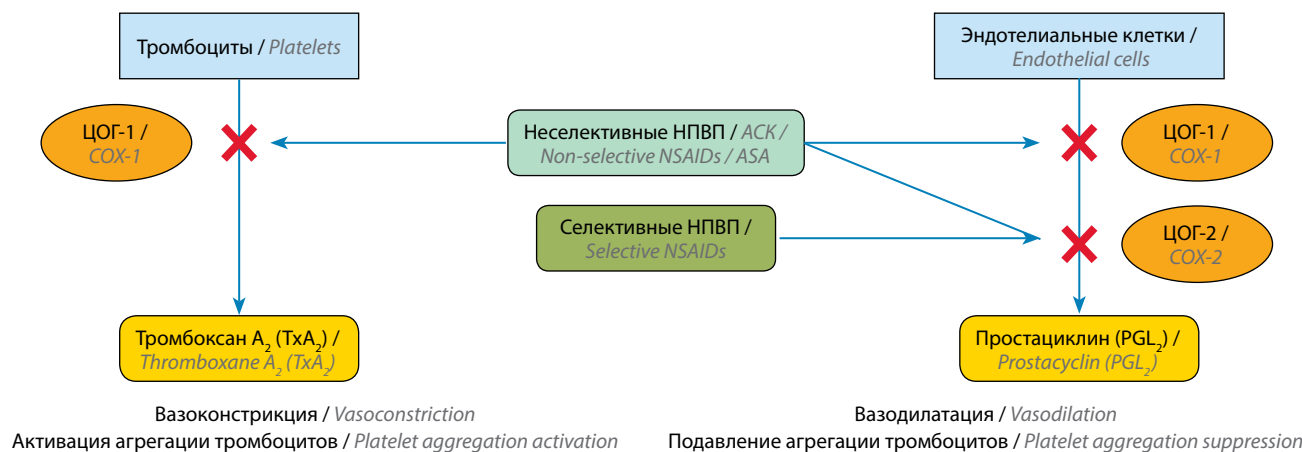


Рис. 2. Влияние ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) на тромбоциты и эндотелий [13]; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; АСК — ацетилсалициловая кислота

Fig. 2. Effect of cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitors on platelets and endothelium [13]; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs; ASA — acetylsalicylic acid

изоформы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. К ингибиторам ЦОГ-1 относятся индометацин, АСК, кетопрофен, диклофенак, ибупрофен, напроксен и др. Группа ингибиторов ЦОГ-2 включает коксибы (celecoxib, etoricoxib) и относительно селективные, или традиционные, ингибиторы ЦОГ-2, к которым относятся часто применяемые мелоксикам и нимесулид, редко используемый этодолак и не зарегистрированный в России набуметон (рис. 1).

Циклооксигеназа 1 экспрессируется во всем организме и индуцирует синтез простациклина, ответственного за гомеостаз сосудов, агрегацию тромбоцитов, почечную функцию и цитопротекцию желудка, и таким образом играющего важную роль в защите ЖКТ и агрегации тромбоцитов [4]. ЦОГ-2 — индуцибельная форма, экспрессия которой увеличивается при воспалении, это источник медиаторов воспаления — простагландина E₂ и простациклина (PGL₂) через путь арахидоновой кислоты [5] (рис. 2).

Подавление ЦОГ-2 приводит к уменьшению высвобождения PGL₂ из эндотелия сосудов, в результате защитный эффект PGL₂ теряется, что способствует вазоконстрикции, повышению адгезии клеток, при этом выработка тромбоксана А₂ (ТХА₂) тромбоцитами не подавляется ингибиторами ЦОГ-2, — это приводит к активации тромбоцитов и протромботическому состоянию. Наблюдается дисбаланс между PGL₂ и ТХА₂, и, как следствие, происходят активация тромбоцитов,

пролиферация эндотелия, спазм сосудов, повышается адгезия клеток, в том числе и в коронарных артериях. Эти механизмы приводят к увеличению частоты сердечно-сосудистых событий [6]. Однако в крупном метаанализе, выполненном В.Р. Gunter и соавт., высказано предположение, что побочные эффекты НПВП на ССС могут основываться не только на селективности НПВП к ЦОГ-2; во многом они зависят от физико-химических свойств различных НПВП [5, 7]. Другие исследователи связывают эффекты некоторых токсических НПВП (рофекоксиба) с увеличением восприимчивости мембран кардиомиоцитов к окислительному повреждению, а также с неблагоприятным влиянием токсических метаболитов арахидоновой кислоты [8, 9].

В большинстве клинических исследований проводится сравнение эффективности и безопасности коксибов и относительно селективных ингибиторов ЦОГ-2 с неселективными НПВП и/или плацебо. В настоящей статье показано сравнение безопасности отдельных представителей селективных ингибиторов ЦОГ-2 внутри этой группы, сравнение коксибов и традиционных селективных НПВП.

Безопасность НПВП для желудочно-кишечного тракта

В многочисленных исследованиях показано, что применение селективных в отношении ЦОГ-2 НПВП более безопасно с точки зрения влияния на ЖКТ, чем

использование неселективных препаратов [10–12]. Тем не менее даже при применении селективных НПВП значительно повышался риск НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ (диспепсия, изжога, гастрит) по сравнению с плацебо (относительный риск (ОР) 1,19; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,38), на 40 % увеличивалась частота возникновения болей в животе (ОР 1,40; 95 % ДИ 1,08–1,80) [13].

В 2 больших проспективных контролируемых исследованиях MELISSA (Meloxicam Large-Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies) было показано, что относительно селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам обладал меньшей токсичностью в отношении ЖКТ по сравнению с диклофенаком или пироксикамом [14, 15]. Мелоксикам, принимаемый в течение 3 нед, по сравнению с диклофенаком имел статистически значимо меньше гастроинтестинальных побочных эффектов (13 % по сравнению с 19 % в группе диклофенака; $p < 0,001$): реже наблюдались диспепсия, тошнота, рвота, боли в животе и диарея. Также препарат был безопасен у больных, принимающих АСК [14].

В крупном метаанализе М. Yang и соавт. при сравнении относительно селективных ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикам, этодолак) с коксибами (в метаанализ были включены целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и лумиракоксиб (отозван впоследствии с рынка из-за токсичности)) показано, что относительно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, этодолак) были связаны с сопоставимым риском развития симптоматической язвы и язвы, выявленной при эндоскопическом исследовании. Эти 2 класса ингибиторов ЦОГ-2 показали сходный профиль безопасности и пе-

реносимости. Авторы продемонстрировали, что вероятность язвенной болезни, сопровождающейся симптомами, составляет 0,21 % (95 % ДИ 0,04–0,62) для относительно селективных ингибиторов ЦОГ-2 и 0,18 % (95 % ДИ 0,01–0,74) для коксибов, различия были статистически незначимыми (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,09–3,92). Также не было значимой разницы в частоте развития осложнений язвенной болезни (кровотечение, перфорация): вероятность события составила 0,13 % (95 % ДИ 0,04–0,32) для относительно селективных ингибиторов ЦОГ-2 и 0,15 % (95 % ДИ 0,05–0,34) для коксибов [16].

Важно, что побочные эффекты для желудка могут быть уменьшены путем приема гастропротекторных средств, прежде всего ингибиторов протонной помпы. При наличии у больного высокого риска осложнений со стороны ЖКТ при приеме НПВП следует выбирать селективные НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы (рис. 3) [2].

Безопасность НПВП для сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистая токсичность присуща всем НПВП, однако у разных препаратов существуют значимые отличия в степени риска [17]. Практически все НПВП ассоциируются с повышенным риском развития сердечно-сосудистых катастроф, связанных прежде всего с развитием ИМ [18].

На основании результатов метаанализов, выполненных С. Varas-Lorenzo и Р. McGettigan, представлены сводные данные, отражающие суммарный ОР ИМ, ишемического инсульта и комбинированные конечные точки, представляющие все сердечно-сосудистые события для отдельных НПВП (рис. 4). Наибольший ОР сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ наблюдался при приеме эторикоксиба, рофекоксиба, этодолака, наименьший – при лечении напроксеном и целекоксибом, сравнимые средние показатели ОР отмечены у мелоксикама и ибупрофена [19, 20]. В работе W. Asghar и F. Jamali на основании 19 исследований для большинства НПВП, кроме индометацина и мелоксикама, отмечена тенденция к повышению совокупного сердечно-сосудистого и почечного рисков с увеличением дозы препарата. При применении других НПВП совокупный риск нарастает в зависимости от дозы в следующем порядке: рофекоксиб > индометацин > диклофенак > целекоксиб > напроксен > ибупрофен [21].

В работе Е. Curtis и соавт. показано, что риск сердечно-сосудистых НЯ при приеме ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиба, эторикоксиба) увеличивается на 21 % [13].

Механизм неблагоприятного воздействия НПВП на ССС связан с повышением артериального давления (АД), задержкой натрия, неблагоприятными эффектами со стороны почек, влиянием на функцию сосудов, что приводит к вазоконстрикции, активацией тромбоцитов и протромботическим состоянием [6, 22–24].

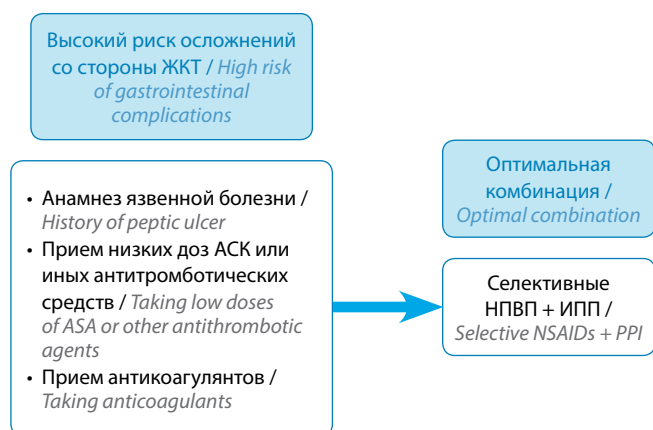


Рис. 3. Тактика назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при высоком риске осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), индуцированных НПВП; АСК – ацетилсалициловая кислота; ИПП – ингибиторы протонной помпы

Fig. 3. Strategy for prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with a high risk of complications from the gastrointestinal tract (GIT) induced by NSAIDs; ASA – acetylsalicylic acid; PPI – proton pump inhibitors

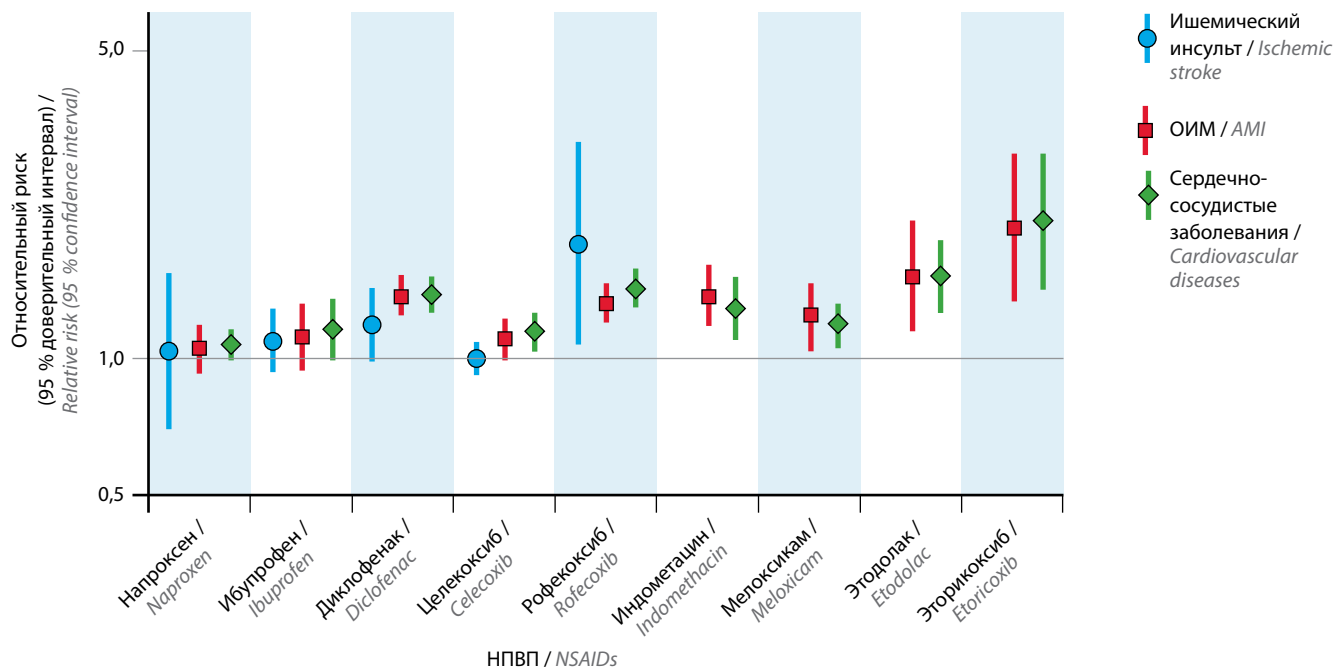


Рис. 4. Суммарный относительный риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта и комбинированных точек со стороны сердечно-сосудистой системы для отдельных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) по сравнению с неиспользованием НПВП на основании данных метаанализов [18]; ОИМ — острый инфаркт миокарда

Fig. 4. Total relative risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular combined points for individual non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) compared with non-use of NSAIDs based on meta-analyses [18]; AMI — Acute myocardial infarction

Основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (инсульта, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности (СН)) является АГ, в связи с чем влияние НПВП на АД является важным фактором безопасности терапии.

Повышение АД при приеме НПВП связано с воздействием этих препаратов на вазоактивные эндотелиальные факторы, в частности путем ингибирования синтеза простагландинов, что важно для регуляции тонуса сосудов и выведения натрия. Неселективные НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ-2 повышают АД как у пациентов с нормальным АД, так и у больных с АГ [25, 26]. Прием НПВП также способствует снижению эффективности ряда часто применяемых антигипертензивных препаратов. Важный показатель — исходное АД в начале лечения НПВП. Так, в исследовании, где сравнивали эторикоксиб и диклофенак, показано, что исходное систолическое АД было связано со значительно более высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($p < 0,001$). 25 % пациентов, получавших эторикоксиб, и 20 % больных, получавших диклофенак, назначались вновь или добавлялись к терапии антигипертензивные препараты во время исследования. Интересно, что значимых различий между эторикоксибом и диклофенаком в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний не отмечалось, за исключением подтвержденной ХСН, для которой риск был значительно выше при применении эторикоксиба ($p = 0,019$) [27].

НПВП и риск инфаркта миокарда

Степень подавления ЦОГ-2 — наиболее важный фактор в развитии повышенного тромботического риска при приеме НПВП. Показано, что НПВП со степенью ингибирования ЦОГ-2 менее 90 % в терапевтических концентрациях имеют меньший ОР ИМ, чем при применении ЦОГ-2 с большей степенью подавления данного изофермента ЦОГ [28]. После пугающих результатов, связанных с приемом рофекоксиба, врачи стали оправданно бояться назначения больным с высоким сердечно-сосудистым риском высокоселективных НПВП, однако некоторые исследователи предполагают, что данные неблагоприятные эффекты рофекоксиба не являются классовым эффектом для всех ЦОГ-2-селективных НПВП и что сердечно-сосудистый риск может варьировать в зависимости от различных представителей неселективных и селективных НПВП [29].

Большой интерес представляет многонациональное исследование, в котором проводили анализ приема НПВП 8,5 млн человек, из них диагноз ИМ был установлен в 79 553 случаях. Риск был повышен у пациентов, принимающих кеторолак (ОР meta 2,06; 95 % ДИ 1,83–2,32; ОР pool 1,80; 95 % ДИ 1,49–2,18), далее в порядке убывания ОР отмечены индометацин, эторикоксиб, рофекоксиб, диклофенак, фиксированная комбинация диклофенака с мизопростолом, пироксикам, ибупрофен, напроксен, целекоксиб, мелоксикам, нимесулид и кетопрофен (ОР meta 1,12; 95 %

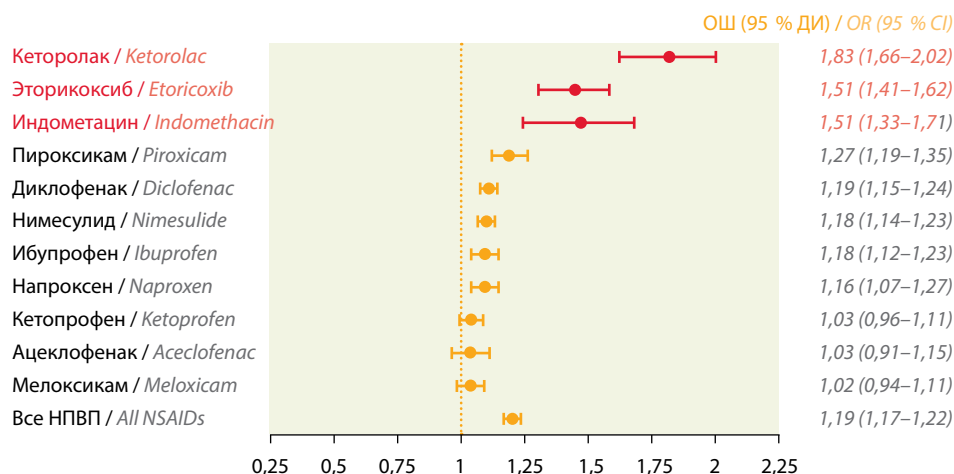


Рис. 5. Риск госпитализации пациентов из-за развития сердечной недостаточности на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [38]; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

Fig. 5. Risk of patients' hospitalization due to heart failure while taking various non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [39]; OR — odds ratio; CI — confidence interval

ДИ 1,03–1,22; ОР pool 1,00; 95 % ДИ 0,86–1,16). При приеме более высоких доз НПВП отмечалось увеличение риска ИМ. Интересно, что в этом исследовании наблюдалось увеличение риска ИМ на 22 % при использовании напроксена, что контрастирует с результатами других ранее выполненных исследований [30].

Важно, что даже 7 дней использования НПВП (ибупрофен, рофекоксиб, диклофенак и напроксен) были связаны с повышенным риском ИМ, в том числе у тех пациентов, у которых не было перенесенного ИМ в анамнезе. Через 30 дней применения препарата риск сохранялся, но не увеличивался [31]. С увеличением дозы препарата риск ИМ возрастал [17].

НПВП и сердечная недостаточность

Согласно данным метаанализа P. Ungprasert и соавт., у пациентов, принимающих НПВП, наблюдалось повышение риска возникновения СН на 17 %, причем при использовании неселективных НПВП риск был более высокий, чем при использовании ингибиторов ЦОГ-2 [32]. Причинами этого повышенного риска могут быть вазоконстрикция, АГ, задержка жидкости, которая приводит к увеличению объема крови, клинически выраженная СН, особенно у больных с имеющейся дисфункцией миокарда [33–35]. В связи с тем, что уровень ингибирования простагландина, опосредованный НПВП, возрастает с увеличением дозы препарата, повышается и риск клинически выраженной СН [36]. Согласно результатам метаанализа A. Arfè и соавт., включавшего 92 163 случая госпитализаций (8 246 403 — на контроле) из-за СН больных, принимающих НПВП, риск СН возрастает на 24 % [37]. Риск поступления пациентов в стационар из-за развития СН оказался наибольшим при приеме кеторолака (ОР 1,83; 95 % ДИ 1,66–2,02), эторикоксиба (ОР 1,51; 95 % ДИ 1,41–1,62) и индометацина (ОР 1,51; 95 % ДИ 1,33–1,71).

Практически не повышали риск СН мелоксикам, ацеклофенак, кетопрофен (рис. 5).

Результаты исследования, проведенного в российской популяции больных, продемонстрировали, что среди госпитализированных в связи с ХСН пациентов 18,75 % принимали НПВП амбулаторно, преимущественно внутрь — 80 %, самостоятельно без назначения врача — 82,5 %, чаще ситуационно — 79 %, безрецептурные неселективные препараты — 97 %. Причиной приема НПВП у больных с ХСН был болевой синдром, связанный с остеоартритом (82 %), подагрой (12 %), анкилозирующим спондилитом (6 %). Ни один из пациентов не принимал рекомендованные НПВП с минимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Из 63 пациентов, принимавших НПВП амбулаторно, каждый 2-й (49,2 %) продолжил их прием в стационаре по назначению врача в связи с сохраняющимся болевым синдромом. Среди пациентов, принимавших НПВП, каждый 3-й больной одновременно принимал или АСК, или пероральный антикоагулянт, хотя данная комбинация является нежелательной. Пациенты, принимающие НПВП, чаще имели в анамнезе фибрилляцию предсердий и острое нарушение мозгового кровообращения, а также железодефицитную анемию, хроническую болезнь почек III–V стадии, и у них чаще развивалось острое почечное повреждение во время госпитализации [38].

Рекомендации по применению НПВП пациентами с высоким риском желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом данной группы препаратов

Задача врача, назначающего НПВП, заключается в том, чтобы при оптимальных противовоспалительных и обезболивающих эффектах свести к минимуму неблагоприятное воздействие этих лекарств на ЖКТ и кардиоваскулярную систему у конкретного пациента.

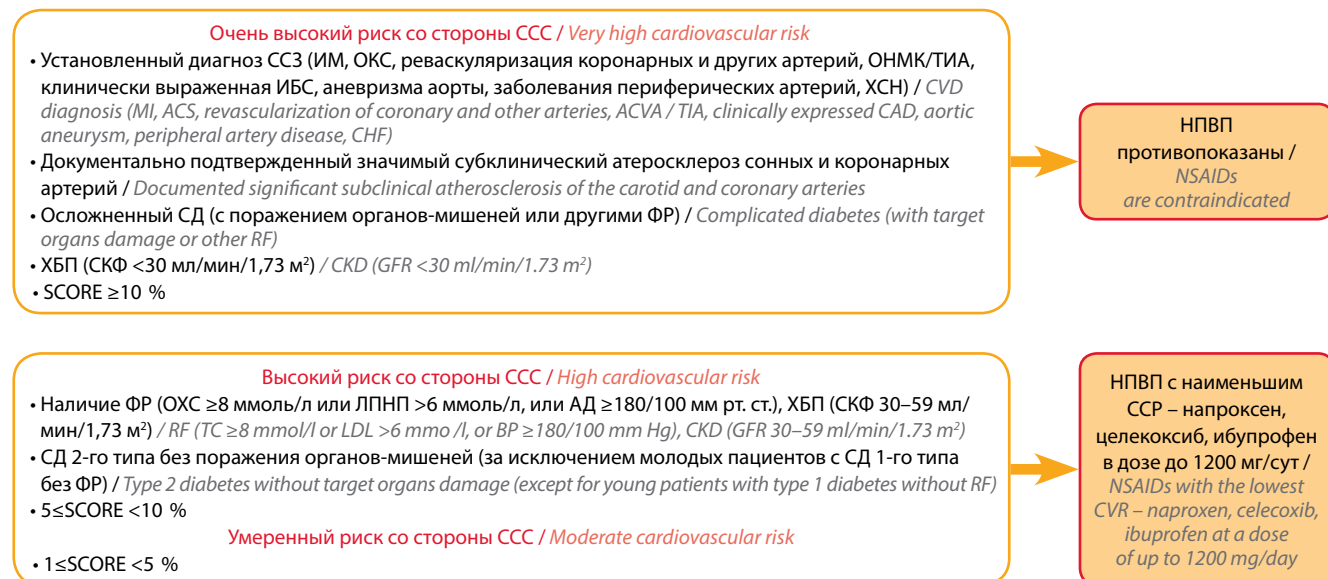


Рис. 6. Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. CCC – сердечно-сосудистая система; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ФР – факторы риска; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; SCORE – шкала оценки суммарного коронарного риска; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ССР – сердечно-сосудистый риск; АД – артериальное давление

Fig. 6. Algorithm for prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) depending on the risk of cardiovascular complications. CVD – cardiovascular disease; MI – myocardial infarction; ACS – acute coronary syndrome; ACVA – acute cerebrovascular accident; TIA – transient ischemic attack; CHD – coronary heart disease; CHF – chronic heart failure; FR – risk factors; CKD – chronic kidney disease; GFR – glomerular filtration rate; SCORE – systematic coronary risk evaluation; TC – total cholesterol; LDL – low density lipoproteins; CVR – cardiovascular risk; BP – blood pressure

С учетом того, что отдельные препараты из группы селективных НПВП имеют достаточно высокую стоимость, сердечно-сосудистая безопасность и затраты пациента на лечение становятся основными факторами, влияющими на выбор наиболее подходящих ингибиторов ЦОГ-2 для пациентов [16].

Согласно клиническим рекомендациям при очень высоком сердечно-сосудистом риске противопоказаны любые НПВП. При умеренном и высоком риске предпочтительно назначение препаратов с наименьшим риском для CCC – таких как напроксен, целекоксиб, ибупрофен в дозе до 1200 мг/сут (рис. 6) [2].

С первых дней назначения НПВП должен осуществляться контроль состояния пациента, поскольку риск для CCC увеличивается не только при длительном применении НПВП [39]. До назначения НПВП, а также через 2–4 нед после начала их приема необходимо контролировать АД и функцию почек [10].

Для пациентов с уже существующей АГ, получающих блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, следует рассмотреть добавление антигипертензивного препарата другого класса (например, блокатора медленных кальциевых каналов) или увеличение дозы принимаемых препаратов. Важно проконтролировать применение в случае необходимости антиагрегантов и статинов у больных, применяющих НПВП. Так, было показано, что у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, которые принимали

антиагреганты по соответствующим показаниям, ОР сердечно-сосудистых осложнений составлял 1,37 (95 % ДИ 0,68–2,74), тогда как у пациентов, не принимавших антиагреганты, – 1,79 (95 % ДИ 1,16–2,78) [40].

Использование НПВП должно быть ограничено минимальной эффективной дозой в течение кратчайшего времени, необходимого для контроля симптомов, при необходимости их длительного приема нужно соблюдать перерывы [41].

Особенно уязвимы в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений пожилые пациенты, у которых чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания, имеется возрастное снижение почечной функции, что увеличивает риск сердечно-сосудистых, гематологических и почечных НЯ. Большое значение имеет возможность сочетания принимаемых пожилыми пациентами АСК, антикоагулянтов и других препаратов, которые могут потенциально взаимодействовать с НПВП [42]. НПВП не рекомендованы пациентам старше 75 лет [43]. Однако в работе S.R. Kingsbury и соавт. показано, что в американской популяции пациентов с остеоартритом безрецептурные НПВП были наиболее часто применяемыми препаратами даже в возрасте старше 75 лет, – НПВП в этой возрастной группе принимали 26,8 % больных [44]. У пациентов старше 75 лет желательнее использовать местные НПВП вместо пероральных, поскольку данный способ применения ассоциируется с уменьшением риска системных НЯ.

Заключение

Не вызывает сомнения, что при выборе НПВП требуется очень осторожный подход. При наличии повышенного риска желудочно-кишечных осложнений, ассоциированных с приемом НПВП, предпочтение отдается селективным препаратам, причем как коксибы, так и традиционные селективные

НПВП продемонстрировали в исследованиях наилучший профиль безопасности. Для минимизации побочных эффектов со стороны ССС следует учитывать степень риска сердечно-сосудистых осложнений, результаты крупных клинических исследований, посвященных сравнению отдельных представителей НПВП.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Rane M.A., Gitin A., Fiedler B. et al. Risks of cardiovascular disease and beyond in prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2020;25(1):3–6. DOI: 10.1177/1074248419871902.
2. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2018;56:1–29. (In Russ.)].
3. Lanas A., Garcia-Tell G., Armada B., Oteo-Alvaro A. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. *BMC Med* 2011;9:38. DOI: 10.1186/1741-7015-9-38.
4. Hawkey C.J. COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15(5):801–20. DOI: 10.1053/bega.2001.0236.
5. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013;16(5):821–47. DOI: 10.18433/j3vw2f.
6. Patrignani P., Tacconelli S., Bruno A. et al. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011;4(5):605–21. DOI: 10.1586/ecp.11.36.
7. Gunter B.R., Butler K.A., Wallace R.L. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017;42(1):27–38. DOI: 10.1111/jcpt.12484.
8. Mason R.P., Walter M.F., McNulty H.P. et al. Rofecoxib increases susceptibility of human LDL and membrane lipids to oxidative damage: a mechanism of cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47(Suppl. 1):7–14. DOI: 10.1097/00005344-200605001-00003.
9. Liu J.Y., Li N., Yang J. et al. Metabolic profiling of murine plasma reveals an unexpected biomarker in rofecoxib-mediated cardiovascular events. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(390):17017–22. DOI: 10.1073/pnas.1011278107.
10. Szeto C.C., Sugano K., Wang J.G. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug(NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut* 2020;69(4):617–29. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319300.
11. Han M.H., Nam J.H., Noh E., Lee E.K. Gastrointestinal risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents used in the treatment of osteoarthritis in elderly patients: a nationwide retrospective cohort study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2019;57(11):531–51. DOI: 10.5414/CP203377.
12. Van der Linden M.W., van der Bij S., Welsing P. et al. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):668–73. DOI: 10.1136/ard.2007.087254.
13. Curtis E., Fuggle N., Shaw S. et al. Safety of cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019;36(Suppl. 1):25–44. DOI: 10.1007/s40266-019-00664-x.
14. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA study group. *Meloxicam large scale international study safety assessment. Br J Rheumatol* 1988;37(9):937–45. DOI: 10.1093/rheumatology/37.9.937.
15. Laine L., White W.B., Rostom A., Hochberg M. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38(3):165–87. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.10.004.
16. Yang M., Wang H.T., Zhao M. et al. Network meta-analysis comparing relatively selective cox-2 inhibitors versus coxibs for the prevention of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Medicine(Baltimore)* 2015;94(40):1592. DOI: 10.1097/MD.0000000000001592.
17. Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N. et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging* 2019;36(Suppl. 1):15–24. DOI: 10.1007/s40266-019-00660-1.
18. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 2013;22(6):559–70. DOI: 10.1002/pds.3437.
19. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 2011;20(12):1225–36. DOI: 10.1002/pds.2227.
20. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8(9):1001098. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001098.
21. Asghar W., Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology* 2015;23(1):1–16. DOI: 10.1007/s10787-014-0225-9.
22. Höcherl K., Endemann D., Kammerl M.C. et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibition increases blood pressure in rats. *Br J Pharmacol* 2002;136(8):1117–26. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704821.
23. Qi Z., Hao C.M., Langenbach R.I., Breyer R.M. et al. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest* 2002;110(1):61–9. DOI: 10.1172/JCI14752.
24. Bulut D., Liaghat S., Hanefeld C. et al. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition with parecoxib acutely impairs endothelium-dependent vasodilatation

- in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2003;21(9):1663–7. DOI: 10.1097/00004872-200309000-00015.
25. Sudano I., Flammer A.J., Roas S. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2012;14(4):304–9. DOI: 10.1007/s11906-012-0274-7.
 26. Liew J.W., Ward M.M., Reveille J.D. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use is associated with incident hypertension in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019. DOI: 10.1002/acr.24070.
 27. Krum H., Swergold G., Gammaitoni A. et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Cardiovasc Ther* 2012;30(6):342–50. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00283.x.
 28. Andersohn F., Suissa S., Garbe E. Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113(16):1950–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602425.
 29. Fosbøl E.L., Folke F., Jacobsen S. et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(4):395–405. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.861104.
 30. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One* 2018;13(11):0204746. DOI: 10.1371/journal.pone.0204746.
 31. Bally M., Beauchamp M.E., Abrahamowicz M. et al. Risk of acute myocardial infarction with real-world NSAIDs depends on dose and timing of exposure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27(1):69–77. DOI: 10.1002/pds.4358.
 32. Ungprasert P., Srivali N., Thongprayoon C. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Cardiol* 2016;39(2):111–8. DOI: 10.1002/clc.22502.
 33. Ungprasert P., Kittanamongchai W., Price C. et al. What is the “safest” non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Am Med J* 2012;3:115–23. DOI: 10.3844/amjsp.2012.115.123.
 34. White W.B. Cardiovascular risk, hypertension, and NSAIDs. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9(1):36–43. DOI: 10.1007/s11926-007-0020-3.
 35. Aneja A., Farkouh M.E. Adverse cardiovascular effects of NSAIDs: driven by blood pressure, or edema? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2(1):53–66. DOI: 10.1177/1753944707088184.
 36. Bäck M., Yin L., Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *Eur Heart J* 2012;33(150):1928–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr421 pmid:22108833.
 37. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857.
 38. Тарловская Е.И., Михайлова Ю.В. Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(1):3677. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3677. [Tarlovskaya E.I., Mikhailova Yu.V. Chronic heart failure and the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a register-based study on the possible risks. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* = Russian Journal of Cardiology 2020;25(1):3677. (In Russ.)].
 39. FDA Drug Safety Communication. FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. Available on: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>.
 40. Muñoz Olmo L., Juan Armas J., Gomariz García J.J. Risk of fatal/non-fatal events in patients with previous coronary heart disease/acute myocardial infarction and treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Semergen* 2018;44(5):355–63. DOI: 10.1016/j.semerg.2017.07.004.
 41. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(Suppl 4):3–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
 42. Barkin R.L., Beckerman M., Blum S.L. et al. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? *Drugs Aging* 2010;27(10):775–89. DOI: 10.2165/11539430-000000000-00000.
 43. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *Pain Med* 2009;10(6):1062–83. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2009.00699.x.
 44. Kingsbury S.R., Hensor E.M., Walsh C.A. et al. How do people with knee osteoarthritis use osteoarthritis pain medications and does this change over time? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther* 2013;15(5):106. DOI: 10.1186/ar4286.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.А. Шостак/N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
 А.А. Клименко/A.A. Klimentko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
 Н.А. Демидова/N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>
 Д.А. Аничков/D.A. Anichkov: <https://orcid.org/0000-0001-5610-4819>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке компании «Берингер Ингельхайм».
Financing. The work was performed with the support of Beringer Ingelheim.

Статья поступила: 26.03.2020. **Принята к публикации:** 30.03.2020.
Article submitted: 26.03.2020. **Accepted for publication:** 30.03.2020.