

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет

Кардиоваскулярные побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов: факты, фикция, клиническая значимость

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) благодаря их уникальной противовоспалительной, анальгетической и жаропонижающей активности сегодня широко используются в терапии различных патологий, включая ревматические заболевания (ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилоартрит, системная красная волчанка, подагра, болезнь Стилла, синдром Рейтера, псориатический артрит, фибромиалгии), лихорадки различного происхождения, хронические бурситы и тендовагиниты, травмы опорно-двигательного аппарата, ортопедические манипуляции, периодонтиты и др.

Подавляющее большинство больных на различных этапах ревматических заболеваний, а также каждый пятый больной с различными заболеваниями и патологическими состояниями, ассоциирующимися с воспалением, болями, лихорадкой, принимает НПВП.

Очевидно, в ближайшие десятилетия НПВП останутся важным лечебным инструментом в клинической практике.

НПВП представляют большую группу лекарственных препаратов, отличающихся по химической структуре и фармакологическим свойствам, но близких по механизму действия, клиническим и побочным эффектам.

Клинические эффекты НПВП связывают с тремя механизмами, включающими ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ), липоксигеназы и свободных кислородных радикалов. Однако эти механизмы не позволяют в полной мере объяснить широкий спектр лечебных эффектов, присущих НПВП. Терапевтические и токсические эффекты НПВП прежде всего базируются на ингибировании ЦОГ, катализирующей процесс синтеза простагландинов (PG). Под влиянием ЦОГ из арахидоновой кислоты формируется циклический эндопероксид PGG₂, который затем конвертируется в PGH₂ посредством пероксидации с одновременной продукцией нестабильных кислородных радикалов. В свою очередь, PGH₂ конвертируется посредством соответствующих энзимов в PGE₂, PGF₂, тромбоксан A₂ и простаглицлин (PGI₂).

Тромбоксан A₂, обладающий вазоконстрикторными свойствами, синтезируется тромбоцитами и способствует их агрегации, быстро гидролизуется в неактивный тромбоксан B₂. Простаглицлин (PGI₂) синтезируется в стенках артерий и, в отличие от тромбксана A₂, ингибирует агрегацию тромбоцитов и является мощным вазодилатором.

В 1993 г. Meade et al. продемонстрировали наличие двух изоформ ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, играющих различную роль в физиологических и патологических процессах. ЦОГ-1 присутствует во многих тканях и клетках и регулирует синтез гомеостатических и цитопротекторных простагландинов в слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндотелии, тромбоцитах, почках. ЦОГ-2 является конститутивной в некоторых тканях и органах (например, в почках, центральной нервной системе, гонадах и мочевыводящих путях), но в отличие от ЦОГ-1 ее продукция возрастает под влиянием бактериальных эндотоксинов, цитокинов, факторов роста и катализирует синтез провоспалительных простагландинов, ведущих к развитию воспаления, боли, лихорадки.

Если клиническая эффективность различных представителей НПВП, используемых в адекватных дозировках,

довольно близка, то частота побочных эффектов различна от их селективности ингибирования ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2.

Лечение НПВП сопряжено с риском развития широкого спектра побочных эффектов, характер и тяжесть которых зависит от многих факторов, включающих клинические особенности больного, класс препарата (ЦОГ-2 селективные и неселективные), индивидуальных особенностей представителей одного и того же класса, дозировок и длительности приема, а также одновременного использования других лекарственных средств. Риск развития побочных эффектов выше у детей и пожилых, у пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов, особенно при нарушении их функции (при почечной, печеночной, сердечной, легочной недостаточности) и др.

Применение НПВП может сопровождаться неблагоприятным воздействием на ЖКТ, сердечно-сосудистую систему, печень, гемопоэтическую систему, легкие, центральную нервную систему, кожу и другие органы и системы. Развитие побочных эффектов при использовании НПВП снижает эффективность терапии, ухудшает качество жизни больных и нередко требует проведения специальных лечебных мероприятий, направленных на их устранение, что сопряжено с дополнительными материальными затратами.

Высокий риск развития серьезных осложнений (язвы, эрозии, кровотечения, перфорации) в различных отделах ЖКТ при лечении НПВП служит основанием для интенсификации фармакологических исследований, направленных на создание нового поколения НПВП, обладающих высокой противовоспалительной и анальгетической эффективностью (по крайней мере, не уступающей таковой у традиционных неселективных ЦОГ-2), но более низкой частотой и тяжестью побочных эффектов со стороны ЖКТ. На основании этой концепции создан и получил широкое применение новый класс НПВП (коксибы), способный селективно ингибировать ЦОГ-2, не оказывая при этом существенного влияния на экспрессию ЦОГ-1. Первым клинически доступным представителем коксибов является целекоксиб.

В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), посвященных сравнительной оценке коксибов (в основном применялся целекоксиб) с традиционными ЦОГ-2 неселективными НПВП, и метаанализах этих исследований продемонстрированы значимо меньшая частота и тяжесть побочных эффектов со стороны ЖКТ у лиц, получавших коксибы. Мы не приводим анализ этих исследований и метаанализов, что не является целью данного сообщения.

НПВП и кардиоваскулярный риск

Последние годы характеризуются нарастающим интересом относительно повышения риска тромбозомболических осложнений (ТЭО), включая инфаркты миокарда и инсульты, а также развитие сердечной недостаточности (СН) или ее усугубления и фибрилляции предсердий (ФП) при применении НПВП (особенно ЦОГ-2 селективных – коксибов). Важность этой проблемы аргументируется высокой частотой приема НПВП больными не только по назначению врачей, но и самостоятельно. Так, в Дании НПВП назначаются в 20% случаев в общей популяции. Кроме того, во многих странах (США, Германии, Швеции, Испании), в том числе в Украине, многие НПВП отпускаются без рецептов [4].

Проблема кардиоваскулярной (КВ) безопасности получила большой медицинский и общественный резонанс после изъятия из фармакологического рынка ЦОГ-2 селективного НПВП рофекоксиба. Первые данные о значительном повышении частоты тромбозов (особенно инфарктов миокарда) при лечении рофекоксибом появились в ходе исследования VIGOR (2000 г.) и публикации его независимого анализа (2001 г.), где были выявлены существенные различия в частоте КВ-осложнений (КВО) между группами больных, получавших рофекоксиб и напроксен. Так, частота инфаркта миокарда (ИМ) в группе рофекоксиба в 4 раза превысила таковую в группе напроксена, а общее число ТЭО составило 19 против 45 (p<0,002). Однако только в 2004 г. рофекоксиб был отозван с рынка фармакологической компанией Merck. В исследовании APPROVE было выявлено существенное увеличение КВО (ИМ, инсультов) в группе рофекоксиба, составивших 3,6% (46 случаев) против 2% (26 случаев) в группе плацебо спустя 18 месяцев лечения.

После изъятия с рынка рофекоксиба наиболее используемым НПВП при ревматических заболеваниях (прежде всего, артритах) в США и других странах с высоким социально-экономическим уровнем стал целекоксиб. В связи с выявленным высоким КВ-риском рофекоксиба и с пролонгированным его применением (как показано выше) после констатации серьезных КВО, пристальное внимание было уделено и уделяется установлению КВ-риска целекоксиба, чему посвящено большое количество клинических и observational исследований и их метаанализов. В отличие от рофекоксиба их результаты далеко не однозначны, некоторые из них представлены ниже.

В 2008 г. S. Solomon et al. опубликовали результаты углубленного анализа крупных продолжительных (от 5 мес до 3 и более лет) плацебо-контролируемых



А.И. Дядык

рандомизированных исследований, в которых применялся целекоксиб в дозировках от 400 до 800 мг/сут при неревматических заболеваниях (аденоматоз толстого кишечника, мастопатии, болезни Альцгеймера и др.).

Оценка КВ-риска в ходе исследований (первичная точка – комбинация кардиальной летальности, ИМ, инсультов, СН и ТЭО) показала более высокую частоту КВО в группах пациентов, получавших целекоксиб по сравнению с плацебо, что послужило основанием для их досрочного прекращения. В целом у 7950 больных (16 070 человеко-лет) риск развития комбинации перечисленных КВО у лиц, получавших целекоксиб, увеличивался по сравнению с плацебо на 60% (отношение риска 1,6; 95% доверительный интервал 1,1-1,3). Риск существенно нарастал с повышением дозировки (p=0,0005) и оказался наиболее низким при однократном приеме 400 мг препарата, промежуточным – при двукратном приеме по 200 мг и высоким – при двукратном приеме по 400 мг, что показано на рисунке 1.

Более низкий риск КВО при однократном приеме 400 мг целекоксиба по сравнению с его двукратным приемом по 200 мг, по мнению авторов обсуждаемого анализа, может быть обусловлен восстановлением уровня простаглицлина через 12 ч после приема препарата, что продемонстрировано на добровольцах.

Также отмечено отчетливое нарастание частоты КВО по мере увеличения фонового КВ-риска: удвоение частоты в группах больных с умеренным КВ-риском по сравнению с таковой – с низким КВ-риском и дальнейшее удвоение в группе с высоким КВ-риском по сравнению с умеренным, что показано на рисунке 2.

Увеличение КВО (прежде всего, тромбозов) при лечении коксибами связывают с рядом механизмов, приоритетным из которых считается нарушение баланса между продукцией простаглицлина и тромбксана в результате преимущественного ингибирования коксибами ЦОГ-2 генерируемого простаглицлина и отсутствием ингибирования тромбксана [7, 8]. Определенную роль в развитии КВ-риска отводят повышению артериального давления, наблюдаемому при использовании коксибов [14].

Продолжение на стр. 4.

А.И. Дядык, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет

Кардиоваскулярные побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов: факты, фикция, клиническая значимость

Продолжение. Начало на стр. 3.

Результаты представленного анализа имеют ряд ограничений: КВО в анализируемых исследованиях не являлись их целью; фоновые параметры, определяющие КВ-риск, в ряде исследований были представлены в недостаточном объеме; СН, включенная в комбинированную конечную точку, не обусловлена ТЭО; в ревматологической практике супратерапевтические дозы цекоксиба (800 мг/сут) не применяются [3].

В крупном когортном исследовании (30 тыс. больных остеоартритом в возрасте 70 лет и старше) отмечено увеличение КВО у лиц, принимавших коксиды (в том числе и цекоксиб). Вместе с тем в группе больных, получавших коксиды, имело место снижение общей смертности за счет уменьшения числа летальных исходов, обусловленных легочной патологией [10].

В метаанализе четырех плацебо-контролируемых исследований (4422 больных) риска развития ИМ при применении цекоксиба В. Galdwell et al. показали увеличение частоты развития ИМ у лиц, принимавших цекоксиб по сравнению с группой, получавшей плацебо. Учитывая высокий риск ИМ, ассоциированный с применением других коксидов (рофекоксиба, парекоксиба, валдекоксиба), авторы данного метаанализа считают, что такой неблагоприятный эффект цекоксиба обусловлен эффектом класса [15].

По данным крупного метаанализа 40 РКИ, проведенного Y-F. Chen et al., применение цекоксиба ассоциировалось с увеличением риска развития ИМ по сравнению с ЦОГ-2 неселективными НПВП.

В то же время результаты метаанализа 39 клинических исследований (более 41 тыс. больных с ревматоидным артритом, остеоартритом, анкилозирующим спондилитом и болезнью Альгеймера), проведенного W. White et al., существенно отличались от таковых метаанализа Y-F. Chen et al. W. White et al. не установили наличия повышенного риска развития КВО (в том числе ИМ) при применении цекоксиба по меньшей мере в течение года в различных дозировках (от 200 мг/сут и выше) по сравнению с больными, получавшими ЦОГ-2 неселективные НПВП или плацебо [16].

A.D. Sawitzke в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (622 больных с остеоартритом коленных суставов, продолжительностью 24 мес) отметил хорошую переносимость цекоксиба (200 мг/сут) и не выявил различий в частоте КВО между группами больных, получавших цекоксиб и плацебо [18].

Мы сочли заслуживающим внимания недавно опубликованные результаты крупного когортного исследования (6 991 645 человек – шведское население), опубликованные М. Back et al. в августе 2012 г. под названием Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nationwide cohort study after withdrawal of rofecoxib («Ингибиторы ЦОГ-2 и кардиоваскулярный риск в крупном национальном когортном исследовании после отъема рофекоксиба»). Целью данного исследования было определение КВ-риска, ассоциированного с применением ЦОГ-2 селективных НПВП (41,8% – цекоксиб и 58,2% – эторикокиб). Средняя суточная доза цекоксиба составила 187±213 мг и эторикокиба 39±48 мг; средняя продолжительность лечения цекоксибом была 8,14±8,34 мес и эторикокибом – 6,32±5,66 мес. В данном исследовании не выявлено существенной ассоциации применения коксидов с риском развития ИМ, инсультов и СН. Вместе с тем применение коксидов ассоциировалось с риском развития первого эпизода ФП. В дополнительном анализе установлено, что риск развития ФП был только у больных, получавших эторикокиб ($p < 0,0001$) и отсутствовал при использовании цекоксиба ($p = 0,4543$). Кроме того, в группе лиц, получавших эторикокиб имел место риск развития СН ($p = 0,0116$). В комментарии к результатам своего исследования М. Back et al. отмечают, что отсутствие значимой ассоциации между применением цекоксиба и риском развития КВО в определенной мере можно объяснить более осторожным и продуманным (после отъема рофекоксиба) назначением врачами препарата больным, учитывая наличие у них коронарных и цереброваскулярных факторов риска [2]. С нашей точки зрения, представляется важным также установление риска развития первого эпизода ФП у больных, принимавших эторикокиб, и отсутствие такового при использовании цекоксиба. Нельзя не согласиться

с мнением М. Back et al., что изучению риска развития ФП при лечении НПВП уделяется незаслуженно мало внимания (в подавляющем большинстве исследований и метаанализов не изучалась связь развития ФП или ее персистенции при применении НПВП). Кроме того, важно отметить увеличение риска развития СН при лечении эторикокибом и отсутствии такового при приеме цекоксиба.

Риск развития ФП и СН у лиц, принимавших эторикокиб, и отсутствие такового при лечении цекоксибом позволяет говорить не об эффекте класса (коксидов), а об эффекте одного из его представителей.

Длительное время ЦОГ-2 неселективные (традиционные) НПВП не ассоциировались с КВ-риском, за исключением их неблагоприятных гемодинамических эффектов, способствующих развитию или усугублению СН, и даже рассматривались как кардиопротекторные благодаря их способности ингибировать ЦОГ-1 [10, 11, 20]. В ряде недавно опубликованных сообщений показано наличие КВ-риска у ЦОГ-2 неселективных НПВП.

M. van der Linden et al. проанализировали истории болезни более 2 млн пациентов, поступивших в стационары и получавших до этого различные НПВП. Установлено наличие риска развития ИМ и других КВО у лиц, получавших как ЦОГ-2 селективные, так и неселективные НПВП. В то же время частота гастроинтестинальных (ГИ) осложнений была существенно выше у больных, принимавших напроксен и диклофенак [18].

A. Vavry et al. проанализировали риск серьезных КВО (общая летальность, нефатальные ИМ и нефатальные инсульты) у больных с артериальной гипертензией и стабильной ИБС, среди которых 882 человека принимали постоянно НПВП, 7286 – периодически. Средний срок наблюдений составил 2,7 года. Большинство больных получали ЦОГ-2 неселективные НПВП. В группе лиц, принимавших постоянно НПВП, имело место увеличение риска тяжелых КВО [9].

В крупномасштабном (1 028 437 человек) датском когортном исследовании E.L. Fosbol et al. показали наличие высокого дозозависимого риска КВ летальных исходов у лиц, принимавших диклофенак

и парекоксиб, и тенденцию к увеличению риска развития фатальных и нефатальных инсультов, ассоциируемую с приемом ибупрофена, а также тенденцию к увеличению КВ-риска в группе лиц, принимавших цекоксиб. Авторы данного исследования подчеркивают, что цекоксиб оказался единственным из изученных представителей НПВП (ЦОГ-2 селективных и неселективных), применение которого не ассоциировалось с риском желудочно-кишечных кровотечений [4].

В этом году Рабочая группа Coxib and traditional NSAID Collaboration опубликовала результаты крупного метаанализа, включившего 280 исследований, посвященных сравнительной оценке КВ и ГИ побочных эффектов НПВП по сравнению с плацебо (124 513 больных), и 474 исследования, в которых проводилось сравнение оценки КВ и ГИ побочных эффектов одних представителей НПВП с другими (229 456 больных). К серьезным КВО были отнесены: нефатальный ИМ, нефатальные инсульты или сосудистая смерть; к тяжелым гастроудоденальным осложнениям – перфорации, кровотечения или обструкции.

Среди коксидов в большинстве исследований анализировались рофекоксиб и цекоксиб и значительно реже – лумиракоксиб, а среди ЦОГ-2 неселективных – в основном диклофенак, ибупрофен и напроксен. Последние применялись преимущественно в суточных дозировках 150, 2400 и 1000 мг соответственно. Цекоксиб чаще применялся в дозе 200 мг/сут. Серьезные сосудистые осложнения (преимущественно коронарные) наблюдались почти у трети больных, получавших коксиды или диклофенак, и несколько реже – при применении ибупрофена (соответственно $p = 0,0009$, $p = 0,0036$ и $p = 0,0253$). В то же время в группе лиц, получавших напроксен, не наблюдалось значимого увеличения риска КВО. Риск развития СН или ее усугубления увеличивался почти в два раза в группах больных, принимавших как коксиды, так и ЦОГ-2 неселективные НПВП. Не получено доказательств ассоциации частоты инсультов в группах больных, получавших коксиды или ЦОГ-2 неселективных НПВП. Частота васкулярных летальных исходов была одинаково высокой при лечении коксидами и диклофенаком, ниже – при применении ибупрофена и не отличалась от таковой у лиц, получавших плацебо, при использовании напроксена.

Риск серьезных гастроудоденальных осложнений (преимущественно кровотечений) оказался высоким как при применении коксидов, так и ЦОГ-2 неселективных НПВП.

Риск развития серьезных сосудистых побочных эффектов оказался близким для всех анализируемых коксидов, хотя у больных, принимавших цекоксиб в дозе 200 мг/сут (наиболее часто используемая дозировка), имела место тенденция к более низкому риску.

По мнению авторов обсуждаемого метаанализа, данные об отсутствии увеличения КВ-риска при применении напроксена следует трактовать с осторожностью, так как не известно, насколько эффективно препарат будет оказывать антитромбоцитарный эффект в обычно рекомендуемых дозировках (по 220 мг 2 раза в сутки) и при дозе 500 мг 2 раза в сутки, которые были изучены и включены в метаанализ. Кроме того, следует уточнить, насколько отсутствие увеличения КВ-риска будет персистировать при длительном использовании напроксена и, наконец, следует учитывать высокий

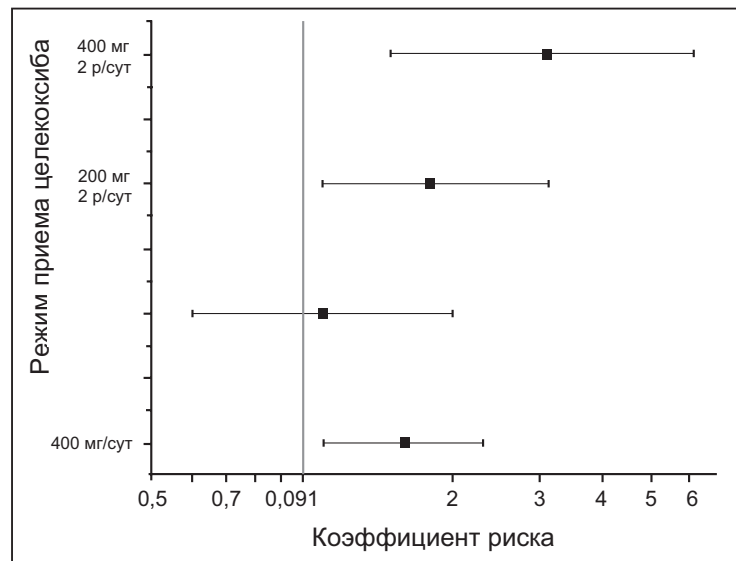


Рис. 1. Коэффициенты риска для различных режимов дозирования цекоксиба

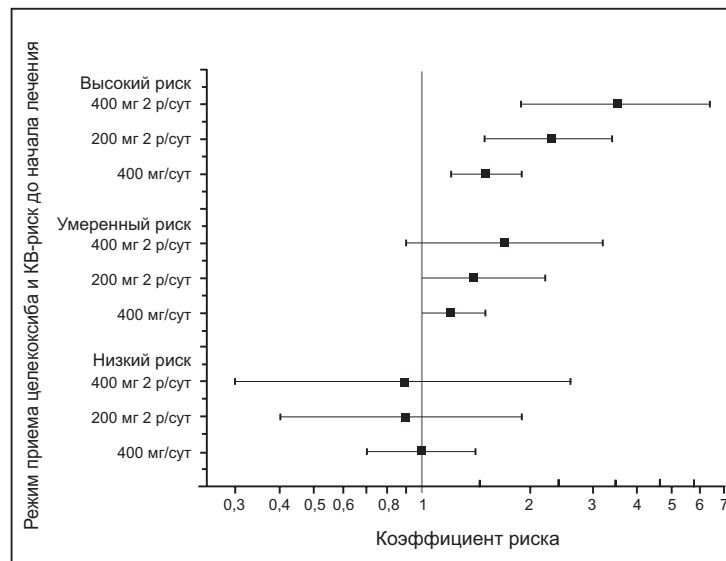


Рис. 2. Связь дозирования цекоксиба и фонового КВ-риска с частотой КВО (ИМ, инсульты, СН, тромбозмболии)

риск развития гастродуоденальных осложнений, имеющих место при лечении naproxenom [20].

В октябре 2012 г. Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency, EMA) опубликовало свою позицию, касающуюся проблемы КВ-риска при применении НПВП. Эта позиция базировалась на детальном анализе публикаций с 2006 по 2011 год, посвященных изучению КВ-риска при использовании НПВП и включивших следующие разделы: а) метаанализы клинических исследований; б) метаанализы обсервационных исследований; в) когортные исследования; г) SOS-исследования (The Safety of non-Steroidal anti-inflammatory drugs – безопасность НПВП).

Основываясь на результатах проведенного анализа, EMA подчеркивает, что все представители НПВП должны применяться в минимально эффективных дозах и при возможности с короткой продолжительностью; использование naproxena ассоциируется с более низким риском артериальных тромботических осложнений (прежде всего, ИМ), чем ЦОГ-2 селективных НПВП (коксибы), но небольшой риск не может быть исключен; ибупрофен в высоких дозировках ассоциируется с высоким риском артериальных тромботических осложнений; диклофенак (особенно в высоких дозировках) ассоциируется с высоким риском артериальных тромботических осложнений (ИМ и инсульты), который выше, чем таковые при применении naproxena и ибупрофена, и близок к таковому при использовании коксибов; имеющиеся сегодня результаты исследований не позволяют высказаться определенно о КВ-риске при применении других ЦОГ-2 неселективных (традиционных) НПВП; необходимо продолжить эпидемиологические исследования, посвященные изучению КВ-риска при применении ЦОГ-2 неселективных НПВП [1]. 14 июня EMA опубликовало дополнительно свою позицию, касающуюся проблемы КВ-риска при использовании НПВП, в которой отмечается, что назначение диклофенака больным с СН, серьезными поражениями сердца, циркуляторными нарушениями или перенесшими ОКС или инсульт, не следует назначать диклофенак; больным с наличием КВ-риска (неконтролируемая артериальная гипертензия, повышенные уровни холестерина крови, сахарный диабет, курение) применение диклофенака является малопримемлемым; при назначении диклофенака следует учитывать наличие у больных факторов КВ-риска, равно как и при назначении коксибов [12].

Наши сегодняшние представления о КВ-риске ЦОГ-2 селективных НПВП (коксибов) базируются в основном на результатах многочисленных обсервационных и когортных исследований, посвященных изучению КВО у лиц, принимающих различные НПВП. Результаты таких исследований (часть из которых представлена выше) довольно противоречивы. Кроме того, к большому сожалению, мы не располагаем результатами хорошо спланированных, репрезентативных, продолжительных РКИ, посвященных изучению риска развития КВО при применении коксибов и ЦОГ-2 неселективных НПВП. В связи с этим нет общепринятого мнения относительно особенностей применения НПВП (коксибы или ЦОГ-2 неселективные), выбора конкретного препарата, их дозировок, продолжительности применения,

Низкий ↓ ↑ Высокий	Гастроинтестинальный риск	Низкий КВ риск ²	Высокий КВ риск ²
		<ul style="list-style-type: none"> Неселективные НПВП³ Целекоксиб, эторикокиб Неселективные НПВП + ИПП 	<ul style="list-style-type: none"> Напроксен + ИПП Напроксен + ИПП
		<ul style="list-style-type: none"> Ибупрофен/диклофенак + ИПП Целекоксиб + ИПП 	<ul style="list-style-type: none"> Избегать назначения НПВП если это возможно При необходимости: <ul style="list-style-type: none"> диклофенак/напроксен + ИПП; целекоксиб, эторикокиб

Рис. 3. Оптимальная лечебная тактика в зависимости от уровней GI- и КВ-риска

¹ Высокий GI-риск (предшествующие кровотечения из верхних отделов ЖКТ, возраст старше 65 лет, продолжительное использование НПВП, сопутствующая терапия аспирином/антикоагулянтами/глюкокортикоидами).

² КВ-риск: высокий 10-летний риск развития фатальных КВО.

³ Ибупрофен/диклофенак/напроксен.

⁴ Ингибитор протонной помпы.

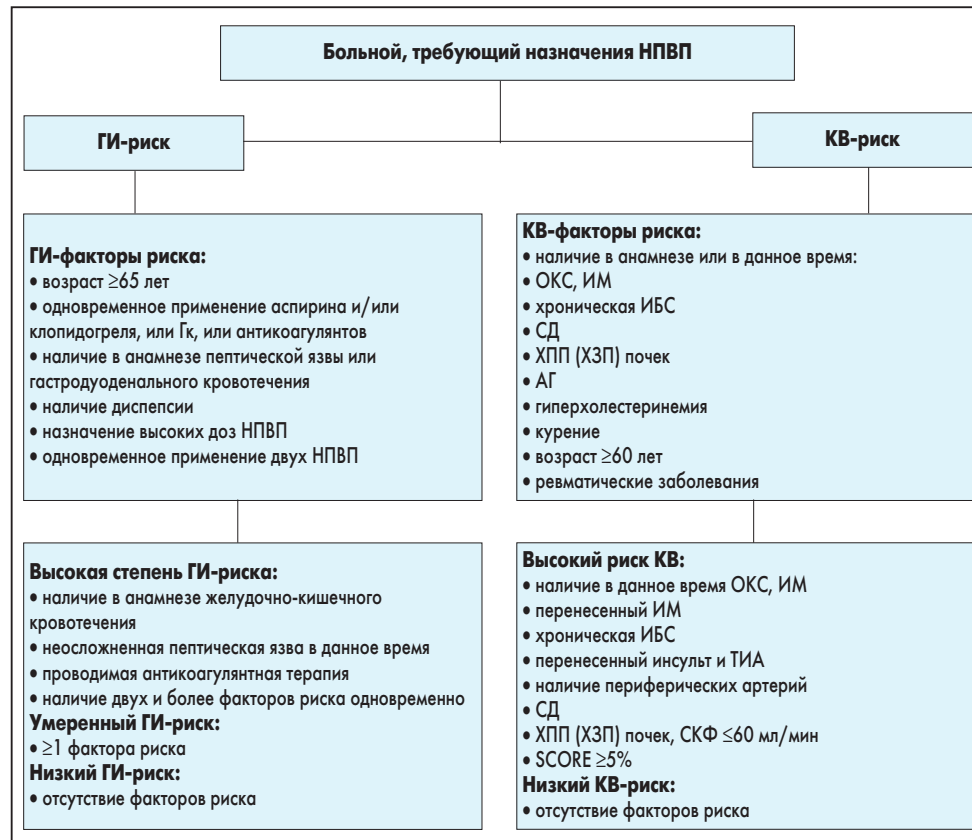


Рис. 4. Факторы GI- и КВ-риска, которые следует учитывать при планировании длительного применения НПВП

Примечание: GI – гастроинтестинальный, Гк – глюкокортикоиды, ОКС – острый коронарный синдром, СД – сахарный диабет, ХПП – хроническое повреждение (заболевание) почек, АГ – артериальная гипертензия, ТИА – транзиторные ишемические атаки, SCORE – Фрамингемская шкала КВ-риска.

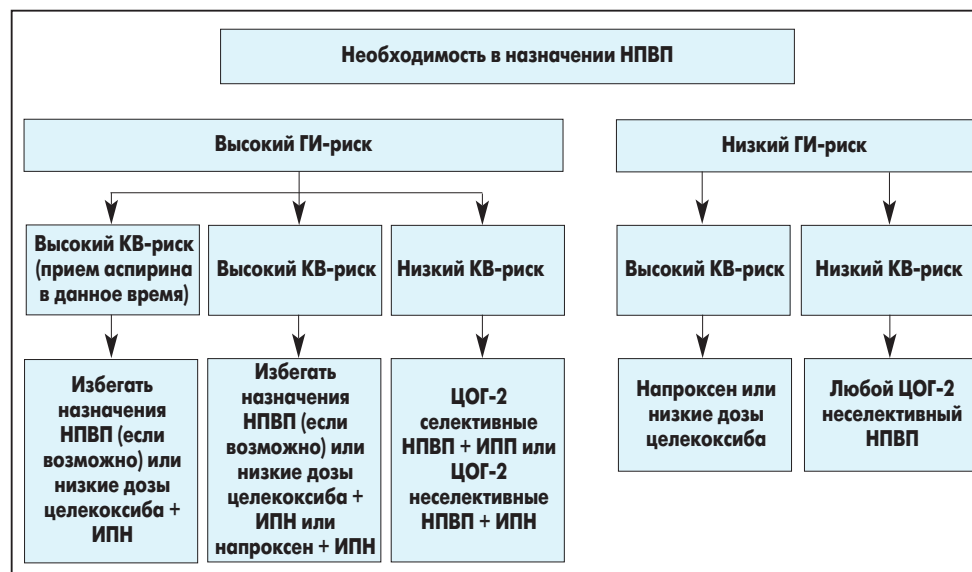


Рис. 5. Алгоритм длительного назначения НПВП и ИПП в зависимости от наличия GI- и КВ-факторов риска

Примечание: низкие дозы целекоксиба – 200 мг/сут; ИПП – ингибиторы протонной помпы.

комбинации с аспирином, наличия КВ- и GI-факторов риска или их отсутствия [6, 11]. В связи с этим мы ждем окончания крупномасштабного (около 20 тыс. больных) продолжительного РКИ PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs Ibuprofen or Naproxen – проспективное рандомизированное исследование, посвященное оценке безопасности целекоксиба по сравнению с ибупрофеном или напроксеном), начатого в 2006 г. [6, 13].

Учитывая неоднозначную оценку GI- и КВ-безопасности различных представителей НПВП (коксибов и ЦОГ-2 неселективных), в последние годы предложен

ряд алгоритмов при их назначении с учетом наличия и тяжести интерстициального и КВ-риска, два из которых представлены ниже.

18 экспертов разных специальностей из десяти Европейских стран на основании углубленного анализа метаанализов, обсервационных и клинических исследований разработали рекомендации (алгоритм) по применению ЦОГ-2 неселективных (ибупрофен, диклофенак, напроксен) и ЦОГ-2 селективных (целекоксиб, эторикокиб) НПВП у лиц с различными уровнями GI- и КВ-риска и необходимости применения ингибиторов протонного насоса. Ниже на рисунке 3 представлен этот алгоритм.

13 июля на заседании девяти экспертов различных специальностей (гастроэнтеролог, кардиолог, ревматолог, хирург, ортопед), представляющих семь стран Европы и Азии (одним из которых был автор данной статьи), были приняты практические Рекомендации по применению ЦОГ-2 неселективных НПВП (ибупрофен, диклофенак, напроксен), коксиба (целекоксиб) и ингибиторов протонного насоса в зависимости от наличия и тяжести GI- и КВ-факторов риска. Ниже на рисунках 4 и 5 показаны соответственно факторы риска, которые следует учитывать при назначении НПВП, и алгоритм их назначения в зависимости от наличия и тяжести факторов КВ- и GI-риска.

Литература

- Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk EMA/696137/2012/ European Medicines Agency. – 18. Oct. 2012.
- Back M. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib / M. Back, L. Yin, E. Ingelsson // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 1928-1933.
- Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials. The cross trial safety analysis / S.D. Solomon, J. Wittes, P.V. Finn [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 2104-2113.
- Cause-specific cardiovascular risk associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals / E.L. Fosb²l, F. Folke, S. Jacobsen [et al.] // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2010. – Vol. 3. – P. 395-405.
- Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of knee: 2-year results from GAIT / A.D. Sawitzke, H. Shi, M.F. Finco [et al.] // Annals of Rheumatic Diseases. – 2010. – Vol. 69. – P. 1459-1464.
- Effects of celecoxib on stenosis after coronary intervention and evolution of atherosclerosis (Mini-COREA) trial: celecoxib, a double-edged sword for patients with angina / H.J. Kang, I.Y. Oh, J.W. Chung [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 2653-2661.
- Fitzgerald G. A. Coxibs and cardiovascular disease / G.A. Fitzgerald // New England Journal Medicine. – 2004. – Vol. 351. – p. 1709-1711.
- Fitzgerald G.A. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 / G.A. Fitzgerald, C. Patrono // New England Journal Medicine. – 2001. – Vol. 345. – P. 433-442.
- Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. / A. A. Bavry, A. Khalil, Y. Gong [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 124. – № 7. – P. 614-620.
- Lee T.A. Impact of NSAIDs on mortality and the effect of preexisting coronary artery disease in US Veterans / T.A. Lee, B. Bartle, K.B. Weiss // The American Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 120. – P. 9-16.
- Patrono C. Low-dose aspirin, coxibs, and other NSAIDs: a clinical mosaic emerges / C. Patrono, C. Baigent // Molecular Interventions. – 2009. – Vol. 9. – P. 31-39.
- PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors / European Medicines Agency. – 2013. – EMA/353084/2013.
- Rationale, design, and governance of prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety versus ibuprofen or naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of non-steroidal anti-inflammatory agents in patients with arthritis / M.C. Becker, T.H. Wang, L. Wisniewski [et al.] // American Heart Journal. – 2009. – Vol. 157. – P. 606-612.
- Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. / D. H. Solomon, S. Schneeweiss, R. Levin [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 140-145.
- Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis / B. Caldwell, S. Aldington, M. Weatherall [et al.] // Journal of The Royal Society of Medicine. – 2006. – Vol. 99. – P. 132-140.
- Risk of cardiovascular events in patients receiving Celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials / W.B. White, C.R. West, J.S. Borer [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2007. – Vol. 99. – P. 91-98.
- Risk of myocardial infarction and death associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study / E.L. Fosb²l, G.H. Gislason, S. Jacobsen [et al.] // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2008.
- The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs / M.W. van der Linden, S. van der Bij, P. Welsing [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2009. – Vol. 68. – № 5. – P. 668-673.
- Tureson C. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases / C. Tureson, L. Jacobsson, E. Matteson // Vascular Health and Risk Management. – 2008. – № 4 (3). – P. 605-614.
- Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials / Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration // The Lancet. – 2013. Vol. 382. – P. 769 – 779.