

С.А. Тихонова, д.м.н., профессор кафедри внутрішньої медицини № 2 Одеського національного медичного університету

# Современная стратегия безопасного применения нестероидных противовоспалительных препаратов: взгляд кардиолога

**Кардиоваскулярная безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является предметом пристального внимания врачей многих специальностей, что связано со значительной распространенностью хронических заболеваний суставов и необходимостью длительного приема НПВП у таких пациентов; наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и кардиоваскулярных факторов риска у пациентов с заболеваниями суставов; обострением внимания медицинской общественности к проблеме развития кардиоваскулярных осложнений на фоне приема НПВП, особенно после получения негативных результатов введения в клиническую практику рофекоксиба.**

## Актуальность

Более 30 млн людей в мире ежедневно принимают НПВП, причем 40% этих пациентов относятся к возрастной категории старше 60 лет и имеют несколько хронических заболеваний.

Хронические заболевания опорно-двигательной системы, требующие назначения НПВП, и сердечно-сосудистые (СС) заболевания являются наиболее распространенной и часто сочетающейся патологией, особенно у лиц пожилого возраста. При оценке частоты коморбидных заболеваний у 15 тыс. жителей США в возрасте 65 лет и старше, страдающих остеоартритом, выявлено, что более 80% этих пациентов имели артериальную гипертензию (АГ), 31,3% – сахарный диабет, 38% – признаки сердечной недостаточности (СН), 16,9% – ишемическую болезнь сердца (ИБС) и 17,3% – цереброваскулярные нарушения.

С ростом частоты назначений НПВП во всем мире с каждым годом увеличивается количество госпитализаций и летальных исходов, связанных с их приемом.

## Эволюция НПВП

При необходимости назначения НПВП следует помнить о том, что они являются неоднородной группой лекарственных средств. Хорошо известно, что противовоспалительный и анальгетический эффект НПВП связан с ингибированием ЦОГ-2-зависимых простагландинов в очаге воспаления и в спинном мозге. Именно ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2) в клетках желудочно-кишечного тракта и СС-системы приводит к повышению риска развития желудочно-кишечных кровотечений, атеротромбоза и АГ.

В основе классификации НПВП лежат их фармакодинамические характеристики – ЦОГ-1/ЦОГ-2-селективность. НПВП не являются препаратами, строго специфичными в отношении одной изоформы ЦОГ, они действуют на одну или две изоформы в зависимости от дозы препарата. Выделяют НПВП, наиболее селективные *in vitro* в отношении ЦОГ-1, такие как напроксен, и наиболее избирательные в отношении ЦОГ-2, которые составляют большинство НПВП.

## Патогенетические аспекты сердечно-сосудистой безопасности НПВП

В основе представлений о патогенезе кардиоваскулярной безопасности НПВП лежит гипотеза об антагонистическом воздействии на тромбоцитарно-сосудистый гомеостаз двух продуктов ЦОГ: тромбоксана А<sub>2</sub> и простагландина I<sub>2</sub> (простациклина).

В то же время угнетение ЦОГ-2 с помощью селективных НПВП или коксибов (целекоксиба) позволяет приостановить атерогенез и снизить риск кардиоваскулярных событий за счет ингибирования сосудистого воспаления, улучшения функции эндотелия, повышения стабильности бляшки.

ЦОГ-1/ЦОГ-2-зависимый синтез простагландинов играет важную роль в физиологической регуляции сосудистого тонуса и функции почек. Принципиально важно, что почечная регуляция артериального давления (АД) во многом определяется активностью ЦОГ-2, выполняющей в данной ситуации функцию структурного фермента. Поэтому селективные НПВП, как и неселективные, способны оказывать прогипертензивное действие.



С.А. Тихонова

Представляется целесообразным выделять три основные группы НПВП-ассоциированных кардиоваскулярных осложнений: дестабилизация АГ, дестабилизация СН, НПВП-ассоциированные кардиоваскулярные катастрофы.

## Дестабилизация АГ, связанная с приемом НПВП

Для оценки кардиоваскулярной безопасности того или иного НПВП принципиальное значение имеет риск дестабилизации АГ, поскольку стойкое повышение уровня АД является одним из наиболее важных факторов риска развития СС-катастроф. Кроме того, среди всех показателей состояния СС-системы АД наиболее легко поддается инструментальному контролю, поэтому может считаться не только важным, но и весьма удобным маркером негативного влияния НПВП.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что неселективные НПВП (индометацин, пироксикам и напроксен) в средних терапевтических дозах и ибупрофен в высокой дозе обладают способностью снижать эффективность бета-блокаторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), но в то же время оказывают существенно меньшее влияние на антигипертензивное действие антагонистов кальция.

Селективные НПВП также способны снижать эффективность антигипертензивных препаратов. Целекоксиб и нимесулид в меньшей степени влияют на дестабилизацию АГ по сравнению с диклофенаком.

Проведен ряд крупных исследований, в которых показан минимальный риск дестабилизации контролируемой АГ при использовании целекоксиба. В работе W. White сравнивалось влияние целекоксиба в дозе 400 мг/сут и плацебо на уровень суточного АД у больных, получавших эффективную терапию лизиноприлом в дозе 10-40 мг/сут. Через 4 недели наблюдения достоверная отрицательная динамика АД отсутствовала как в основной, так и в контрольной группах. Изменение систолического АД составило 2,6±0,9 и 1,0±1,0, а диастолического АД – 1,5±0,6 и 0,3±0,6 мм рт. ст. соответственно. При этом соотношение количества пациентов, у которых при контроле отмечалось повышение уровня АД в среднем более 5 мм рт. ст., оказалось одинаковым.

В крупном исследовании CRESCENT оценивалось влияние целекоксиба в дозе 200 мг, рофекоксиба 25 мг или напроксена 1000 мг/сут на уровень АД у 411 больных остеоартритом с высоким кардиоваскулярным риском, имевших контролируемую АГ в течение 6 недель. В конце периода наблюдения суточное мониторирование уровня АД показало отсутствие динамики средних значений систолического АД у пациентов, получавших целекоксиб и напроксен, но в то же время значимое повышение данного показателя у больных, принимавших рофекоксиб, – 132,0±1,3/131,9±1,3, 133,7±1,5/ 133,0±1,4 и 130,3±1,2/ 134,5±1,4 мм рт. ст., до/после окончания исследования соответственно. Дестабилизация АГ (рис. 1) (среднее повышение систолического АД >135 мм рт. ст.) на фоне приема целекоксиба была отмечена у 16% пациентов, в то время как на фоне приема напроксена – у 19%, рофекоксиба – у 30%.

## Дестабилизация сердечной недостаточности

Важные данные были получены М. Mamdani в ходе популяционного ретроспективного когортного исследования в отношении риска развития или дестабилизации СН. Оказалось, что риск госпитализации по поводу этой тяжелой патологии

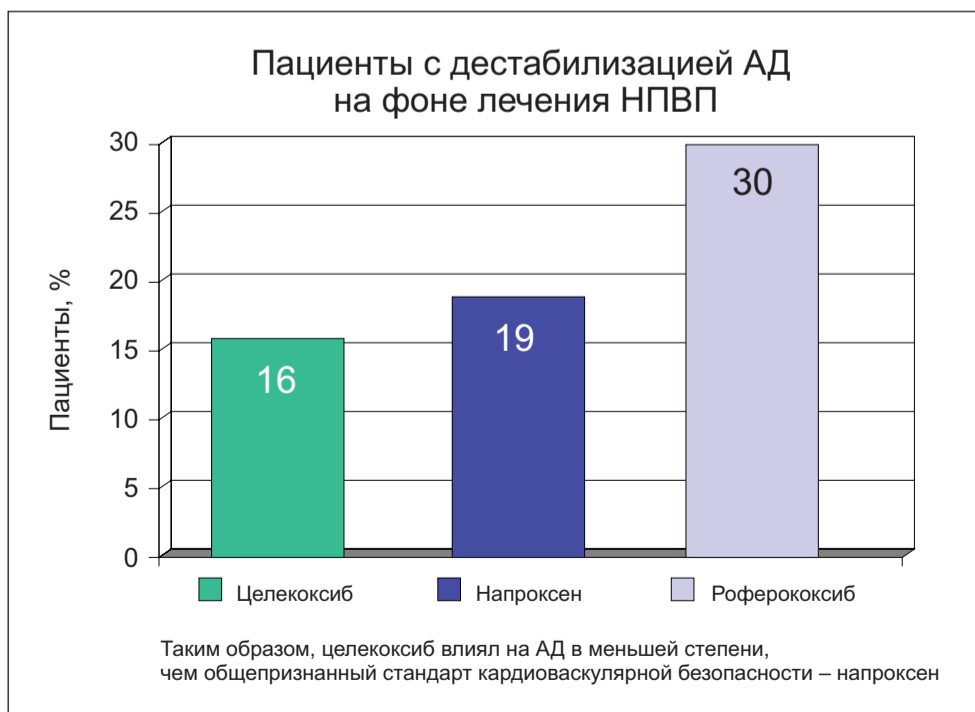


Рис. 1. Влияние целекоксиба на уровень АД у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском

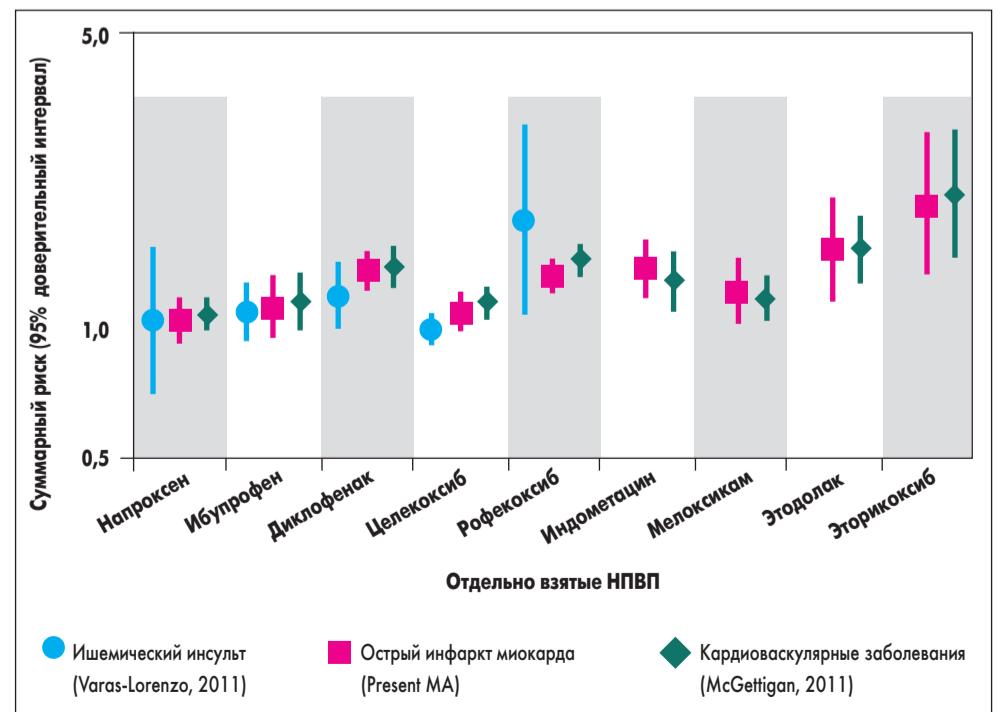


Рис. 2. Суммарный риск развития кардиоваскулярных осложнений при применении различных НПВП: результаты метаанализа 25 рандомизированных клинических исследований

у 18 908 больных, получавших целекоксиб, не отличался от аналогичного риска у 100 тыс. лиц, составивших группу контроля и не принимавших каких-либо НПВП. В то же время у 5391 пациента, получавшего неселективные НПВП, и 14 583 больных, принимавших рофекоксиб, риск был повышен на 40 и 80% (относительный риск 1,4 и 1,8 соответственно).

#### НПВП-ассоциированные кардиоваскулярные катастрофы

В последние годы появились сообщения о НПВП как возможном факторе риска развития СС-событий (нефатального инфаркта миокарда – ИМ, инсульта, СС-смерти). При анализе результатов исследования (VIGOR) по изучению безопасности для ЖКТ специфического ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба (50 мг/сут) оказалось, что у больных ревматоидным артритом (РА), принимавших рофекоксиб, ИМ развивался достоверно чаще (0,4%), чем в группе напроксена (0,1%). Поскольку в исследование не включали группу плацебо, было неясно, является ли обнаруженная проблема результатом повышения СС-риска на фоне приема рофекоксиба или же проявлением кардиопротекторного эффекта напроксена. В исследовании APPROVe, в котором оценивали эффективность рофекоксиба (25 мг/сут) для предупреждения развития рецидивов колоректальных полипов, было установлено, что в течение 18 мес лечения рофекоксибом частота тяжелых тромботических событий (ИМ, инсультов) почти в 2 раза превышала таковую в группе плацебо – 1,5 случая на 100 пациенто-лет по сравнению с 0,78 (p=0,008).

В настоящее время влияние НПВП на риск развития СС-событий не до конца изучено, особенно у пациентов высокого риска. Основные доказательства были получены в метаанализах рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных изучению НПВП.

Для проведения метаанализа C. Varga-Lorenzo в системе Medline (PubMed) из 3829 публикаций за период с 1990 по 2010 г. были отобраны 25 обзорных исследований, в которых оценивался относительный риск (ОР) развития ИМ у пациентов, принимавших НПВП, в сравнении с больными, которые не принимали эти препараты. Наименьший ОР развития ИМ был установлен для напроксена – 1,06, далее следовали целекоксиб – 1,12, ибупрофен – 1,14, мелоксикам – 1,25, рофекоксиб – 1,34, диклофенак – 1,38, индометацин – 1,4, этодолак – 1,55 и эторикоксиб – 1,97. Различия в значениях ОР были достоверными (рис. 2).

Для всех препаратов, кроме напроксена, увеличение риска ассоциировалось с назначением высоких доз, предшествующей ИБС и длительностью приема лекарственных средств более 3 мес. Для диклофенака и рофекоксиба сохранялся высокий ОР на фоне приема и низких, и высоких доз.

В метаанализе Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration также были изучены сосудистые эффекты НПВП. Проанализированы данные 280 РКИ (общее количество участников – 124 513), в которых кардиоваскулярные эффекты НПВП сопоставляли с таковыми плацебо, и 474 РКИ (n=229 296), в которых сравнивалась эффективность различных НПВП. Оценивались следующие исходы: нефатальный ИМ, инсульт, или кардиоваскулярная смерть; большие коронарные события – нефатальный ИМ, или коронарная смерть; смертность; СН. На основании полученных результатов авторы метаанализа пришли к выводу о том, что СС-риск на фоне приема высоких доз диклофенака, ибупрофена и коксибов является практически сопоставимым. Для каждого конкретного пациента формирование этого риска может быть предупреждено благодаря базирующимся на рекомендациях индивидуальным клиническим решениям.

#### Профилактика кардиоваскулярных осложнений при приеме НПВП

Принципиальный подход к адекватной профилактике НПВП-ассоциированных осложнений заключается в четкой оценке вероятности развития последних и назначении наиболее безопасных препаратов.

Поскольку наиболее вероятный механизм возникновения СС-осложнений на фоне применения НПВП связан с выраженным ингибированием активности ЦОГ-2-зависимого простаглицина при неполном или недостаточном ингибировании ЦОГ-1 тромбоцитов, и установлена линейная зависимость между степенью ингибирования ЦОГ-2 и степенью ингибирования простаглицина *in vivo*, снижение дозы препарата должно привести к снижению риска СС-событий. *In vivo* было показано, что для достижения анальгетического эффекта необходимо ингибировать ЦОГ-2 на 80%. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с остеоартритом в случаях низкой эффективности парацетамола или топических НПВП с целью обезболивания возможно применение традиционных НПВП или коксибов внутрь, но их следует назначать в самой низкой эффективной дозе в течение максимально короткого времени, учитывая задачи лечения у каждого конкретного пациента. Подобная тактика назначения НПВП рекомендована также в руководствах по ведению пациентов с РА для купирования болевого синдрома. При использовании высоких доз любых НПВП в клинических исследованиях отмечены незначительные различия в отношении риска, в связи с чем проведение дальнейших исследований нецелесообразно. Принято считать, что степень СС-риска ассоциируется со степенью селективного влияния препарата на ЦОГ-2 и повышается при увеличении дозы препарата.

Основными методами профилактики дестабилизации АД следует считать адекватный контроль АД у больных, принимающих НПВП, и своевременное назначение или коррекцию антигипертензивной терапии. К препаратам выбора для лечения АД у пациентов, нуждающихся в длительной терапии НПВП, следует относить блокаторы кальциевых каналов (в частности, амлодипин) (уровень доказательств В).

Среди НПВП для больных с АД целесообразно отдавать предпочтение препаратам, в наименьшей степени влияющим на АД, таким как напроксен и коксибы. Выявлена корреляция между снижением кардиоваскулярного риска и уменьшением дозы целекоксиба до 200 мг (наиболее часто используемая доза).

Не рекомендуется сочетанное применение ибупрофена и ацетилсалициловой кислоты (АСК), поскольку ибупрофен нивелирует антиагрегантное действие АСК, достоверно повышая риск СС-смерти.

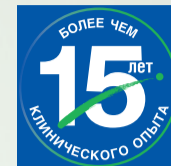
В 2012 году Комитет оценки рисков в сфере фармаконадзора выразил обеспокоенность по поводу повышения кардиоваскулярного риска на фоне приема препаратов диклофенака.

У пациентов с высоким СС-риском необходимо избегать резкого прекращения приема НПВП из-за возможного развития сосудистого эффекта рикошета, повышающего вероятность возникновения тромботических осложнений.

Согласно рекомендациями EULAR перед назначением НПВП следует оценить кардиоваскулярный риск у пациента (табл.) или использовать шкалы оценки риска.

Продолжение на стр. 36.

# ЦЕЛЕБРЕКС (ЦЕЛЕКОКСИБ)



## Для уверенной победы над болью и воспалением



Целебрекс® (целекоксиб) капсулы по 200 мг; 10 капсул в блистере, по 1, 2 или 3 блистера в упаковке. Короткая инструкция для медицинского применения препарата.

**Показания для применения:** Облегчение симптомов остеоартрита, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита. Для лечения острой боли у взрослых. Для лечения первичной дисменореи. **Противопоказания:** гиперчувствительность к целекоксибу, аспирину или другим НПВП; гиперчувствительность к сульфонидам; пациенты с бронхиальной астмой в анамнезе, крапивницей или другими аллергическими реакциями после приема ацетилсалициловой кислоты, НПВС, у таких пациентов наблюдались тяжелые анафилактические реакции на НПВП, некоторые из них привели к летальному исходу; для лечения периперитонеальной боли при проведении операции аортокоронарного шунтирования. **Способ применения и дозы:** Рекомендованная суточная доза при остеоартрите составляет 200 мг однократно или распределенная на 2 приема по 100 мг. При ревматоидном артрите 100–200 мг дважды в день. При анкилозирующем спондилите 200 мг один раз в день или по 100 мг дважды в день, при отсутствии эффекта через 6 недель лечения следует применить дозу 400 мг в сутки. При отсутствии эффекта лечения через 6 недель применения дозы 400 мг в сутки, лечение, быстрее всего, не эффективно, и следует рассмотреть альтернативные методы лечения. Для лечения острой боли и первичной дисменореи начальная доза 400 мг. При необходимости в первый день можно использовать дополнительную дозу препарата 200 мг. В последующие дни рекомендованная доза 200 мг два раза в день при необходимости. **Побочное действие:** Синусит, ринит, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей, боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, боль в спине, периферические отеки, головокружение, головная боль, бессонница, кожная сыпь. **Особенности применения:** Возможны осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе кровотечения, образование язвы и перфорации желудка, тонкого или толстого кишечника, что может привести к летальному исходу. Следует избегать одновременного применения целекоксиба и неаспиринных НПВС. Длительное использование препарата может повысить риск серьезных побочных сердечно-сосудистых тромботических событий, инфаркта миокарда и инсульта, которые могут привести к летальному исходу. Совместное использование аспирина и Целебрекса® повышает риск серьезных побочных реакций со стороны ЖКТ. Во время беременности применение только тогда, когда потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода. Не применяется в третий триместр беременности. Следует осторожно использовать у женщин, которые кормят грудью. Не показан для использования у детей. Во время применения следует воздерживаться от управления автотранспортом или работы с другими механизмами. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Следует тщательно контролировать антикоагулянтную активность при применении варфарина или других антикоагулянтов на протяжении первых дней применения целекоксиба. НПВС могут снижать эффект диуретиков и гипотензивных средств. Флуконазол повышает концентрацию препарата в плазме крови в 2 раза. Целекоксиб является ингибитором CYP2D6. Целекоксиб может взаимодействовать с ингибиторами изофермента CYP2C19. **Фармакологические свойства:** Целебрекс® – нестероидный противовоспалительный препарат, механизм действия которого обусловлен угнетением синтеза простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство № UA/4463/01/02 от 01.03.2011, приказ МОЗ №413 от 19.06.2014.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине: 03038, г. Киев, ул.Амосова 12, «Горизонт Парк» бизнес-центр. Тел. (044) 291-60-50.

FDA Approved Drug Products. Доступно по адресу <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> or 15.04.2014

За дополнительной информацией обращаться в Представительство «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине. 03680, г. Киев, ул. Амосова, 12. Бизнес-Центр «Horizon Park», Тел. (044) 291-60-50



С.А. Тихонова, д.м.н., профессор кафедри внутрішньої медицини № 2 Одеського національного медичного університету

## Современная стратегия безопасного применения нестероидных противовоспалительных препаратов: взгляд кардиолога

Продолжение. Начало на стр. 34.

При умеренном СС-риске необходимо применять селективные НПВП в комбинации с низкими дозами АСК или неселективные НПВП (напроксен), при высоком риске – напроксен или целекоксиб в комбинации с низкими дозами АСК (уровень доказательств А).

Таблица. Градация кардиоваскулярного риска	
Градация риска	Кардиоваскулярные осложнения
Умеренный	– Компенсированная лечением АГ и СН – Наличие традиционных кардиоваскулярных факторов риска при отсутствии ИБС
Высокий	– Некомпенсированная АГ и СН – Неосложненная ИБС
Максимальный	– ИБС и перенесенный ИМ – Операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.) – Ишемический инсульт

Наиболее благоприятное соотношение кардиоваскулярного и ЖКТ-риска доказано для целекоксиба (уровень доказательств В).

При максимальном риске развития кардиоваскулярных осложнений применение любых НПВП противопоказано.

В случае невозможности использования системных форм НПВП по причине высокого риска возникновения кардиоваскулярных осложнений в качестве анальгетиков следует назначить парацетамол (до 3 г/сут), опиоиды (трамадол) и локальные формы НПВП.

### Алгоритм выбора НПВП (рис. 3) и особенности контроля состояния пациента

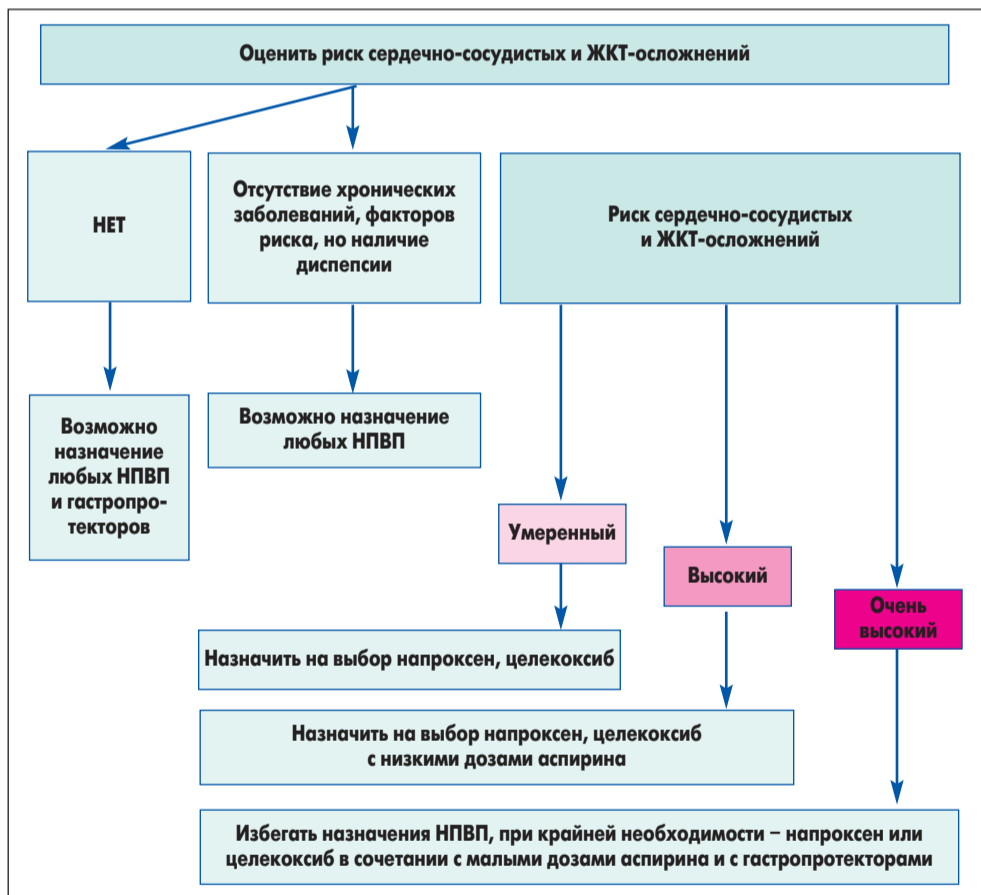


Рис. 3. Алгоритм выбора НПВП с учетом кардиоваскулярного риска

Стратегия выбора конкретного НПВП для длительного применения включает оценку безопасности лечения с учетом наличия или отсутствия соответствующих факторов риска; стоимости лечения; предпочтений пациента (для лиц, уже принимающих препараты этой группы в течение длительного времени).

При наличии патологии со стороны СС-системы следует:

- проводить контроль уровня АД при каждом визите (не реже 1 раза в месяц);
- осуществлять мониторинг ЭКГ 1 раз в месяц;
- при приеме НПВП в сочетании с ИАПФ – определять уровень сывороточного креатинина каждые 3 нед;
- оценивать субъективные жалобы (боли за грудиной, нарастание одышки, отеки, нарушение ритма сердца и др.);
- при наличии показаний – использовать дополнительные методы исследования состояния сердца и сосудов.

При нарушении функции почек перед началом приема НПВП необходимо определить клиренс креатинина. Пациентам с нарушением клубочковой фильтрации (<60 мл/мин) или протеинурией НПВП следует назначать с особой осторожностью.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.

WUKCEL0315012



Пойда Александр Иванович

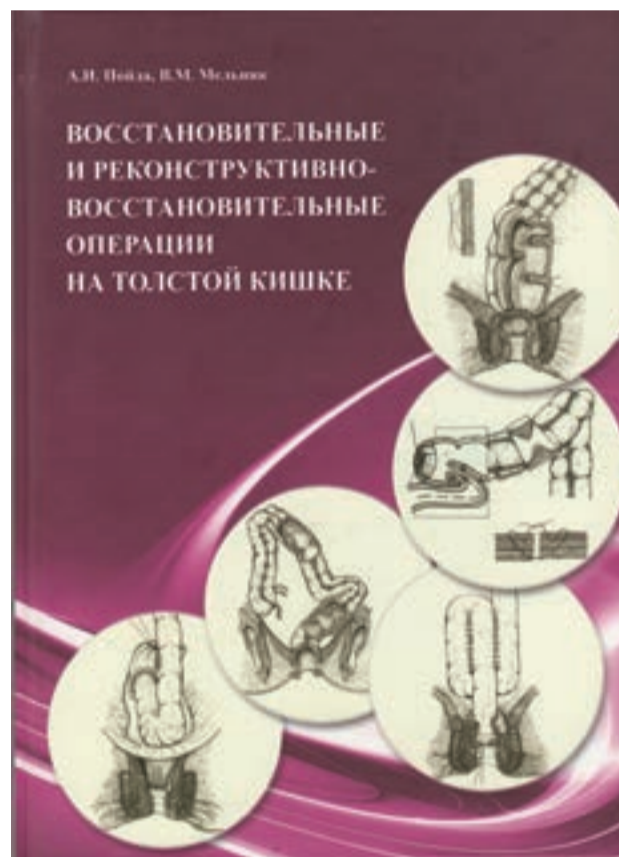
доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, вице-президент Ассоциации колопроктологов Украины.



Мельник Владимир Михайлович

доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца.

## «Восстановительные и реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке»



В 2014 г. вышла в свет монография А.И. Пойды и В.М. Мельника «Восстановительные и реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке». В монографии представлена авторская концепция хирургической реабилитации больных, перенесших оперативные вмешательства на толстой кишке, путем совершенствования тактики и техники выполнения восстановительных и реконструктивно-восстановительных операций. Сущность указанной концепции заключается в пересмотре ряда теоретических положений, определении восстановительных и реконструктивно-восстановительных операций, введении понятий функционально-активных отделов толстой кишки, анатомо-функциональных конструкций, формирование которых целесообразно после удаления указанных отделов. Показаны преимущества разработанных анатомо-функциональных конструкций нового типа с учетом использования известных анатомических особенностей кишечного канала, функциональное предназначение которых заключается в физиологической задержке продвижения содержимого путем

противодействия факторам пропульсии. Доказана целесообразность дифференцированного подхода к выбору способа формирования анатомо-функциональной конструкции в зависимости от анатомических взаимосвязей между отрезками кишечного канала, возникающих после выполнения радикальных операций, которые предусматривают удаление одного или нескольких функционально-активных отделов толстой кишки. Разработаны и внедрены в клиническую практику способы прогнозирования, профилактики, диагностики и лечения осложнений, обусловленных заживлением межкишечных анастомозов и анатомо-функциональных конструкций. Использование разработанных методик восстановительных и реконструктивно-восстановительных операций позволило снизить частоту возникновения послеоперационных осложнений и летальных исходов, существенно улучшить функциональные результаты, качество жизни оперированных пациентов.

Заказ по телефону +38 067 960-54-05