Аркоксия – новый НПВП с выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом: в фокусе – кардиоваскулярная безопасность

Сентябрь текущего года ознаменовался знаковым для украинских врачей событием: на фармацевтическом рынке страны появился новый нестероидный противовоспалительный препарат Аркоксия (эторикоксиб) с выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием. Применение препарата позволяет достигнуть быстрого (спустя 24 мин после перорального приема), эффективного (минимальная терапевтическая дозировка эторикоксиба – 60 мг – сопоставима по выраженности анальгетического эффекта с максимальной дозой диклофенака – 150 мг) и длительного (обезболивающее действие сохраняется в течение 24 часов) купирования болевого синдрома.

Аркоксия – достойная альтернатива наркотическим анальгетикам: применение 120 мг эторикоксиба после оперативных вмешательств превосходило по эффективности трамадол в дозе 200 мг.

Неоспоримым преимуществом Аркоксии является хороший профиль безопасности и низкий риск развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (согласно результатам исследования MEDAL (n=34701), он в 2 раза ниже такового при приеме диклофенака), что позволяет назначать препарат пациентам с повышенным риском подобных осложнений.

Аркоксия является препаратом выбора при купировании боли различного генеза, особенно при синдроме хронической боли у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата, а 7-летний мировой опыт использования эторикоксиба свидетельствует и о его кардиоваскулярной безопасности. Представленная вниманию читателей статья российских авторов раскрывает эту дискутабельную тему.

Ю.А. Карпов, д.м.н., профессор,
Т.Ю. Куликова,
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-практический комплекс Минздравсоцразвития», г. Москва

Более 30 млн жителей земного шара ежедневно используют НПВП в качестве эффективного обезболивающего средства. В этой ситуации вопросы безопасности НПВП имеют особое значение, поскольку эти средства применяют длительно в амбулаторной практике, часто при самолечении. В последнее время широко обсуждаются проблемы сердечно-сосудистой безопасности препаратов этого класса.

Проблема кардиоваскулярных осложнений имеет принципиальное значение для пожилых больных, испытывающих хроническую боль, связанную с заболеваниями опорно-двигательной системы, поскольку сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы имеют большинство из них. В этом плане весьма показательна оценка частоты сопутствующих заболеваний у 13,5 тыс. жителей США в возрасте 65-89 лет, страдающих остеоартрозом. Среди этих лиц более 80% имели артериальную гипертензию, 31,3% – сахарный диабет (СД), 38% – признаки сердечной недостаточности, 16,9% – ишемическую болезнь сердца (ИБС) и 17,3% – цереброваскулярные нарушения. Таким образом, как и в отношении НПВП-гастропатии, проблема лекарственно-индуцированной патологии сердечно-сосудистой системы прежде всего определяется высокой коморбидностью среди пациентов, нуждающихся в длительной анальгетической терапии. При этом в реальной клинической практике следует учитывать наличие как желудочно-кишечных, так и кардиоваскулярных факторов риска, которые нередко сочетаются.

Значение селективности ингибирования ЦОГ

Начиная с 1990-х годов механизм действия НПВП рассматривался с точки зрения селективности ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины, простациклин и тромбоксан A_2. Были идентифицированы две основные изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей (хотя и в разном количестве), относится к категории структурных ферментов, регулирующих физиологические эффекты простагландинов. Напротив, ЦОГ-2 в норме практически во всех тканях не обнаруживается, однако ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления. Ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а ЦОГ-1 – развития нежелательных реакций. Поэтому эффективность и токсичность стандартных НПВП связывают с их низкой селективностью, т. е. способностью в одинаковой степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ.

В 1994 г. J. Vane выдвинул гипотезу, согласно которой противовоспалительное, аналгезирующее и жаропонижающее действие НПВП связано с их способностью ингибировать ЦОГ-2, тогда как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (нарушение кровотока в почках, поражение пищеварительного тракта по типу НПВП-индуцированной гастропатии, торможение агрегации тромбоцитов и геморрагии) связаны с подавлением активности ЦОГ-1. Это предположение стало теоретической предпосылкой для разработки новых препаратов этого класса с наибольшей избирательностью по отношению к ЦОГ-2, лечение которыми было бы высокоэффективным и в то же время максимально безопасным.

В последнее время активно обсуждается вопрос о физиологической роли ЦОГ-2. Изофермент ЦОГ-2 в высоких концентрациях присутствует в головном мозге, костях, органах женской половой системы и почках. Образование этого изофермента сильно активируется в условиях воспаления. Считается, что именно ЦОГ-2 участвует в синтезе провоспалительных простагландинов, которые модулируют действие медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина), обеспечивают болевую импульсацию из очага воспаления, участвуют в управлении центром тепловой регуляции. Высокая активность ЦОГ-2 наблюдается также в раковых клетках.

! Одновременное подавление ЦОГ-1 и ЦОГ-2 под воздействием неселективных НПВП способствует развитию побочных эффектов, связанных с угнетением физиологической роли ЦОГ, прежде всего гастропатий (эрозий и язв желудка), что особенно актуально при необходимости регулярного и длительного приема этих препаратов. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) разработаны с целью снижения риска подобных осложнений.

В 1999 г. на фармакологическом рынке появился первый представитель коксибов – целекоксиб – специфический ингибитор ЦОГ-2. В это же время в клинической практике появляются и другие представители коксибов – рофекоксиб, вальдекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб. Созданию препаратов этой группы придавалось большое значение, так как к 1999 г. была документирована высокая частота осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек, вызванных неселективными препаратами, блокирующими физиологические эффекты ЦОГ-1. Достаточно напомнить, что к 1999 г. в США было зарегистрировано около 100 тыс. госпитализаций и 16,5 тыс. летальных исходов, обусловленных желудочно-кишечными осложнениями на фоне приема неселективных НПВП.

Для оценки желудочно-кишечной безопасности коксибов был проведен ряд клинических многоцентровых исследований. Однако уже в ходе исследований, которые показывали достоверно лучший желудочно-кишечный профиль безопасности, возникли подозрения относительно повышения риска развития кардиоваскулярных осложнений.

Кардиоваскулярные осложнения в исследованиях с применением коксибов

Исследование VIGOR (Vioxx Gastrointestina Outcomes Research) – двойное слепое испытание, проведенное в 301 центре 22 стран мира, – включало 8076 пациентов с ревматоидным артритом и продолжалось 9 мес. Его цель – клиническая оценка желудочно-кишечных событий (гастродуоденальных перфораций или повреждений, включающих кровотечения и симптоматические гастродуоденальные язвы). Результаты исследования опубликованы в 2000 г. Пациентам было запрещено принимать ацетилсалициловую кислоту (АСК) или какой-либо другой антитромбоцитарный препарат. Участники были разделены на две равноценные группы, получающие рофекоксиб в дозе 50 мг/сут (в максимальной суточной дозе) и напроксен 500 мг 2 раза в день. Частота подтвержденных желудочно-кишечных событий в группе рофекоксиба составила 2,1 на 100 пациенто-лет по сравнению с 4,5 на 100 пациенто-лет в группе напроксена ($p<0,001$). Больных с инфарктом миокарда (ИМ) было значительно больше среди получавших рофекоксиб, чем в группе напроксена (0,4 против 0,1%). Частота дестабилизации артериальной гипертензии в группе рофекоксиба составила 8,5 против 4% в группе напроксена. Уровень общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин был сходным в обеих группах.

По результатам исследования был сделан вывод о лучшем желудочно-кишечном профиле безопасности рофекоксиба. При этом отмечено, что рофекоксиб в дозе, в 2 раза превышающей рекомендованную FDA для длительного применения, вызывает значительно меньший риск желудочно-кишечных осложнений по сравнению с напроксеном, применяемым в стандартной дозировке. Кроме этого, отмечен кардиопротекторный эффект напроксена, который сравнивали с таковым АСК.

Почти одновременно появились данные о результатах исследования CLASS (Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study) длительностью 6 мес. 8059 больных, страдающих остеоартрозом и ревматоидным артритом, получали целекоксиб в дозе 400 мг 2 р/сут (превышающей в 2 раза терапевтическую дозу при ревматоидном артрите и в 4 раза – при остеоартрозе) или ибупрофен в дозе 800 мг 3 р/сут, или диклофенак в дозе 75 мг 2 р/сут. Для профилактики сердечно-сосудистых событий назначали АСК в дозе 325 мг. Цель исследования CLASS была аналогична таковой исследования VIGOR. По желудочно-кишечной безопасности целекоксиб, даже в дозах, значительно превышающих терапевтические, достоверно превосходил неселективные НПВП (0,44 по сравнению с 1,27% у ибупрофена; $p=0,04$; 1,40 по сравнению с 2,91% у диклофенака; $p=0,02$). Не получено различий в частоте сердечно-сосудистых событий у больных, принимавших целекоксиб и неселективные НПВП, независимо от приема АСК, – 0,9% в группе целекоксиба и 1% в группе неселективных НПВП. Среди пациентов, которые не получали терапии ацетилсалициловой кислотой, частота сердечно-сосудистых эпизодов также была сопоставимой: 0,5% в группе целекоксиба и 0,4% в группе НПВП.

Плацебо контролируемое исследование целекоксиба ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) включало 2400 добровольцев, средний возраст которых составил 70 лет. Обследуемые получали терапию напроксеном 220 мг/сут или целекоксибом 200 мг 2 р/сут. В этом исследовании значительное увеличение риска кардиоваскулярных событий отмечено в группе напроксена по сравнению с группой плацебо; в группе целекоксиба достоверных отличий от группы плацебо по этому показателю не выявлено.

Таким образом, в контролируемых многоцентровых клинических исследованиях однозначных доказательств повышения риска сердечно-сосудистых осложнений получено не было.

В конце сентября 2004 г. фармацевтическая компания Merck&Co добровольно отозвала с фармацевтического рынка препарат рофекоксиб. Основанием послужили промежуточные результаты исследования APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx). Целью этого исследования была оценка профилактического эффекта рофекоксиба в отношении рецидивов аденоматозного полипоза толстого кишечника. Теоретической предпосылкой для проведения исследования явились данные о том, что ЦОГ-2 присутствует в раковых клетках кишечника, а длительный прием высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 может обеспечить противоопухолевый эффект.

Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование APPROVe было проведено в 108 центрах разных стран разных регионов мира. Включались пациенты в возрасте 40 лет и старше, у которых в течение предшествующих

Продолжение на стр. 4.

Ю.А. Карпов, д.м.н., профессор, **Т.Ю. Куликова**, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-практический комплекс Минздравсоцразвития», г. Москва

Аркоксия – новый НПВП с выраженным обезболивающим и эффектом: в фокусе – кардиоваскулярная безопасность

Продолжение. Начало на стр. 3.

12 нед при колоноскопии было проведено удаление всех (одной или более) больших аденом толстой кишки. Исходные характеристики групп рофекоксиба (n=1287) и плацебо (n=1300) были сопоставимы: средний возраст 59,4 года, мужчины – 62%, принимавшие АСК в низкой дозе – 17%, получавшие антигипертензивную терапию – 30%, имевшие высокий сердечно-сосудистый риск (анамнез симптомного атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания или наличие не менее 2 следующих факторов риска: артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, СД и курения) – 30 и 26% соответственно.

Исследование было остановлено 30 сентября 2004 г. за 2 мес до его запланированного завершения.

За время испытания (и в течение 14 сут после его прекращения) относительный риск (ОР) тромботических событий в группе рофекоксиба по сравнению с контролем составил 1,89 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,18-3,04), ОР для событий 2,12 (ДИ 1,2-3,74). Анализ длительного наблюдения после прекращения испытания продемонстрировал сходный сердечно-сосудистый риск по подтвержденным тромботическим событиям после рандомизации (76 случаев в группе рофекоксиба против 46 в группе плацебо; ОР 1,70; ДИ 1,18-2,46) и по конечной точке после рандомизации (59 против 34 случаев соответственно; ОР 1,79; ДИ 1,17-2,73; p=0,006). Коррекция по полу, возрасту, приему АСК, исходному сердечно-сосудистому риску не повлияла на результаты (ОР 1,72; ДИ 1,13-2,62). При этом риск ИМ составил 1,94 (ДИ 1,09-3,34), инсульта – 2,17 (ДИ 0,98-4,80). После прекращения терапии зарегистрировано 32 события в группе рофекоксиба и 20 событий в контроле: корригированный ОР 1,41 (ДИ 0,77-2,59). После первого года наблюдения частота событий в группах была одинаковой: 9 и 8 случаев (ОР 0,92; ДИ 0,35-2,40). В целом сердечно-сосудистый риск на фоне приема рофекоксиба был выше среди участников с классическими факторами сердечно-сосудистого риска, особенно при наличии СД. Хотя смертельных исходов вследствие инсульта не было зарегистрировано, частота динамических нарушений мозгового кровообращения у пациентов, принимавших рофекоксиб, была в 2 раза выше, чем у принимавших плацебо. Особое удивление вызвал тот факт, что нарастание кардиоваскулярных осложнений начало выявляться только через 18 мес от начала исследования. По данным исследования APPROVe, использование рофекоксиба сопровождается повышенным риском сердечно-сосудистых тромботических событий, который сохраняется еще в течение 1 года после прекращения терапии.

В заключение авторы исследования отметили, что ингибиторы ЦОГ-2 являются эффективными анальгетическими и противовоспалительными препаратами, к тому же снижающими риск развития колоректального рака, однако возможность их применения должна тщательно взвешиваться в конкретной клинической ситуации с учетом доказанного и возможного сердечно-сосудистого риска.

Вскоре по тем же причинам было прекращено исследование APC (Adenoma Prevention with Celecoxib), по дизайну аналогичное APPROVe, в котором было выявлено дозозависимое увеличение частоты кардиоваскулярных осложнений у больных, получавших целекоксиб (в 2,5 раза – 400 мг/сут и в 3,4 раза – 800 мг/сут), по сравнению с плацебо. Целекоксиб не был отозван с рынка, однако FDA рекомендовало использовать препарат только в низких дозах (до 200 мг).

Наконец, анализ результатов клинических испытаний вальдекоксиба и лумиракоксиба также выявил умеренное увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения этими препаратами.

В международной программе MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term), включившей 3 рандомизированных клинических исследования – EDGE (Etoricoxib versus Diclofenac sodium Gastrointestinal tolerability and Effectiveness, EDGE II и MEDAL), в условиях двойного слепого метода изучали ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб в сравнении с классическим представителем класса НПВП диклофенаком. Проведено моделирование реальной клинической практики: пациентам с факторами риска развития желудочно-кишечных осложнений рекомендовали прием ингибитора протонной помпы (ИПП), а больным с риском развития сердечно-сосудистых осложнений – АСК в низкой дозе. MEDAL была первой долгосрочной программой, посвященной оценке безопасности в отношении тромботических событий селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба. В течение 2002-2004 гг. в 1380 центрах 46 стран в исследование был включен 34 701 больной с остеоартрозом (72% популяции) или ревматоидным артритом (28%) в возрасте 50 лет и старше. Участников рандомизировали на терапию эторикоксибом (60-90 мг/сут; n=17 412) и диклофенаком (150 мг/сут; n=17 289). Гастропротекция ИПП строго рекомендовалась пациентам с высоким риском желудочно-кишечных осложнений (возраст старше 65 лет, анамнез желудочно-кишечных изъязвлений или кровотечений, сопутствующий прием кортикостероидов, антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов). Прием низких доз АСК (не более 100 мг/сут) рекомендован лицам с установленной сердечно-сосудистой или цереброваскулярной патологией, а также с СД. На протяжении исследования (в среднем 18 мес) независимый комитет регистрировал все желудочно-кишечные события (осложненные: перфорацию, непроходимость, осложненное кровотечение; неосложненные: неосложненные кровотечения или язву).

По результатам программы MEDAL эторикоксиб в дозе 60 и 90 мг и диклофенак в дозе 150 мг показали одинаковую эффективность в лечении остеоартроза и ревматоидного артрита (по шкале глобальной оценки статуса заболевания IGADS). Риск развития тромботических событий на фоне приема эторикоксиба и диклофенака был сопоставим. Отношение рисков для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком составило 0,95 (ДИ 0,81-1,11). Наиболее частым тромботическим событием в обеих группах лечения был нефатальный или фатальный ИМ (0,43 против 0,49 события на 100 пациенто-лет в группе эторикоксиба и диклофенака соответственно). Исследование продемонстрировало значительное снижение клинически важных, прежде всего неосложненных, желудочно-кишечных нарушений при использовании селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба по сравнению с диклофенаком. Гастропротекторный эффект эторикоксиба отмечен также в подгруппах больных, принимавших ИПП или низкие дозы АСК. Кроме того, терапия ингибитором ЦОГ-2 переносилась лучше и ассоциировалась с меньшей частотой ее досрочного прекращения по причине осложнений со стороны ЖКТ и печени.

Результаты опубликованных рандомизированных плацебо контролируемых исследований, обобщенные в метаанализах, выявили риск развития кардиоваскулярных осложнений на фоне приема селективных ингибиторов ЦОГ-2. Полученные данные потребовали более детальной оценки риска кардиоваскулярных катастроф и для неселективных НПВП как класса. По данным метаанализа 12 РКИ выявлено увеличение риска ИМ для всех неселективных НПВП (ОР 1,19), кроме напроксена (ОР 0,98).

В 2005 г. приняты рекомендации FDA, в которых указывается, что все НПВП должны иметь в аннотациях информацию о риске кардиоваскулярных событий и желудочно-кишечных кровотечений (Black box warning for NSAIDs).

Таким образом, из полученных данных следует вывод о класс-специфическом эффекте НПВП в отношении увеличения сердечно-сосудистого риска. Теоретической базой для рассмотрения этого вопроса стала гипотеза об антагонистическом воздействии на тромбоцитарно-сосудистый гомеостаз 2 продуктов ЦОГ – тромбоксана A_2 и простагландина I_2 (простациклина). Специфические ингибиторы ЦОГ-2, уменьшая продукцию простациклина без влияния на синтез тромбоксана A_2, могут усиливать эффекты тромбоксана A_2, способствовать взаимодействию тромбоцитов и нейтрофилов с сосудистой стенкой и тем самым вызывать развитие тромбозов и повышать риск кардиоваскулярных событий.

Увеличение степени селективности для ЦОГ-2 ассоциируется с повышением кардиоваскулярного риска, а увеличение степени селективности для ЦОГ-1 – с риском желудочно-кишечных осложнений. Это имеет важное значение для понимания результатов клинических исследований. Например, в исследовании VIGOR получены данные об увеличении риска сердечно-сосудистых событий для ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба по сравнению с напроксеном. Напротив, при сравнении эторикоксиба с диклофенаком в исследовании EDGE (часть программы MEDAL) выявлено одинаковое влияние двух препаратов на сердечно-сосудистые осложнения.

В последнее время показано, что добавление АСК к неселективным НПВП и коксибам предупреждает развитие сердечно-сосудистых событий. Так, на конгрессе Европейской антиревматической лиги – EULAR (The European League Against Rheumatism) в 2006 г. G. Singh и соавт. представили результаты анализа 2 356 885 пациенто-лет наблюдения из базы данных California Medicaid Database. У этих больных было зафиксировано 15 343 случая ИМ, из которых 1233 (8%) – фатальные. У больных, не принимавших АСК, рофекоксиб повышал риск ИМ на 1,31, индометацин – на 1,65, мелоксикам – на 1,52, сулиндак – на 1,47, в то время как целекоксиб и ибупрофен ухудшали кардиоваскулярный прогноз в значительно меньшей степени – на 1,12 и 1,08 соответственно. В тех случаях, когда к рофекоксибу, целекоксибу, мелоксикаму или сулиндаку добавляли АСК, регистрировалось практически полное нивелирование повышения риска ИМ под влиянием данных препаратов (1,03; 0,88; 0,53 и 0,77 соответственно). Но на фоне сочетания ибупрофена и АСК риск ИМ увеличивался на 20%. Следовательно, у лиц, нуждающихся в приеме АСК, следует избегать назначения ибупрофена.

В дополненных рекомендациях Американской ассоциации сердца по применению НПВП (2007) для устранения боли у пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом рекомендуется применять препараты этого класса только при отсутствии эффекта от ацетаминофена и АСК, а также при развитии гепатотоксичности на фоне приема высоких доз ацетаминофена. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями могут быть использованы только в рекомендуемых дозах и на максимально короткий период, необходимый для контроля болевого синдрома, так как на фоне применения ингибиторов ЦОГ-2 возможно ухудшение почечной перфузии, задержка натрия, повышение артериального давления (АД), что требует контроля уровня АД и функции почек. Даже низкая степень селективности в отношении ЦОГ не исключает риска сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, все препараты класса НПВП следует назначать после взвешенной оценки соотношения польза/риск.

В Российской Федерации в 2009 г. был зарегистрирован препарат эторикоксиб (Аркоксия). На сегодняшний день препарат применяется в более чем 60 странах мира. В РФ зарегистрированы следующие показания к его применению: симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болей и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом. При остром подагрическом артрите допускается прием эторикоксиба в дозе 120 мг, но только в течение периода острой симптоматики (не более 8 дней). Доза препарата при остеоартрозе не должна превышать 60 мг, при ревматоидном артрите – до 90 мг. Эторикоксиб удобен в применении: достаточно одной дозы препарата в день, за счет чего увеличивается приверженность пациентов к лечению. Препарат не обладает антитромбоцитарным действием и может приниматься одновременно с низкими дозами АСК, что также важно в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих сочетанной патологией.

Выводы

Авторитетные российские эксперты, как ревматологи, так и кардиологи, считают, что на вопрос о том, следует ли сохранять зарегистрированные в России ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, мелоксикам, нимесулид, эторикоксиб), нужно ответить утвердительно. По мнению экспертов, польза от применения этих препаратов превосходит риск, связанный с кардиоваскулярными побочными эффектами. Естественно, при назначении НПВП вообще и селективных ингибиторов ЦОГ-2 в частности врач должен следовать инструкциям по применению препаратов и придерживаться приведенных ниже рекомендаций:

- детально информировать пациентов о потенциальных кардиоваскулярных побочных эффектах НПВП и важности выполнения рекомендаций по приему;
- назначать НПВП с особой осторожностью пациентам, имеющим риск кардиоваскулярных осложнений;
- при выборе препаратов иметь в виду, что некоторые НПВП (напроксен – 500 мг 2 р/сут) имеют более высокую кардиоваскулярную безопасность, чем другие НПВП (диклофенак, ибупрофен);
- проводить тщательное мониторирование кардиоваскулярных осложнений (особенно повышения АД) на протяжении всего времени приема НПВП;
- не превышать рекомендуемые дозы и выбирать оптимальную продолжительность лечения, поскольку нельзя исключить, что кардиоваскулярный риск повышается при длительном приеме препаратов в высоких дозах;
- при необходимости назначать низкие дозы АСК для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений;
- учитывать другие преимущества препаратов, такие как удобство приема, меньшая частота лекарственных взаимодействий и побочных эффектов со стороны ЖКТ, которые позволят не только обеспечить эффективность лечения пациентов, но и повысить его безопасность.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.
Болезни сердца и сосудов, 2009, № 4.