

Сердечно-сосудистые осложнения при применении нестероидных противовоспалительных препаратов

А.Б. Наргизян, Л.Р. Тумасян

Отделение недостаточности сердца НИИ кардиологии
0044, Ереван, ул. П. Севака, 5

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, сердечно-сосудистые осложнения, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность

Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП) являются наиболее часто употребляемыми в мире лекарственными средствами [4]. Сочетание болеутоляющего, жаропонижающего и противовоспалительного действия НСПВП обусловило их широкое применение не только в лечении ревматоидного артрита, остеоартроза и других острых и хронических ревматических заболеваний, но и при других состояниях, требующих облегчения острой и хронической боли, например при травмах, болях в спине, дисменорее, мигрени, послеоперационных болях, при болях, вызванных растяжениями, а также в лечении плеврита, перикардита, полипоза толстого кишечника и других заболеваний. Ежедневно свыше 30 млн людей в мире принимают какие-либо НСПВП, из них 40% – пациенты в возрасте старше 60 лет [78]. Ежегодно в мире выписывается более 60 млн рецептов только на неаспириновые НСПВП [85], однако реальное количество пациентов, принимающих НСПВП, значительно больше за счет использования препаратов, отпускаемых аптеками без рецептов. В 1991 году мировой рынок НСПВП оценивался в сумму свыше 6 млрд долларов США [3].

Проблема безопасного применения НСПВП достаточно актуальна, особенно для лиц пожилого и старческого возраста, которые часто страдают разнообразными сопутствующими заболеваниями и вынуждены принимать большое число лекарственных средств. Для НСПВП типичны три основных типа побочных эффектов: желудочно-кишечные проблемы (НСПВП – гастропатия), включая язву желудка, почечная недостаточность после длительного применения и нарушение познаватель-

ной функции. Установлено, что ассоциированные с НСПВП побочные эффекты на желудочно-кишечный тракт сочетаются со значительной заболеваемостью и смертностью [77]. Согласно данным ARAMIS (Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System), ежегодно в США НСПВП ответственны за 16 500 смертей и более 100 000 госпитализаций в связи с побочными эффектами, в большинстве случаев связанными с гастроинтестинальным побочным действием [77]. В течение последних лет накапливались доказательства повышения частоты сердечно-сосудистых осложнений при применении этого класса лекарств и недавно был поставлен вопрос о профиле их сердечно-сосудистой безопасности.

Многие терапевтические эффекты НСПВП, а также их нежелательные побочные эффекты, такие как желудочно-кишечная токсичность и задержка соли и жидкости почками, связаны с подавлением фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и блокированием превращения арахидоновой кислоты в тромбоксан А₂ (ТхА₂) и провоспалительные простагландины. Арахидоновая кислота высвобождается из фосфолипидов клеточных мембран под действием фосфолипазы А₂, которая может быть активирована различными стимулами. Дальнейшее преобразование арахидоновой кислоты происходит под действием цитозольной простагландинсинтазы, обладающей как циклооксигеназной, так и гидропероксидазной активностью [21, 22, 50]. Существуют две изоформы этого фермента – циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), которые кодируются разными генами с различными характеристиками экспрессии в тканях. ТхА₂ и простагландин (простагландин I₂)

играют главную роль в кровообращении. ТхА2 главным образом продуцируется в тромбоцитах и его образование увеличивается, когда тромбоциты активируются, он содействует активации тромбоцитов, вазоконстрикции и пролиферации гладких мышц. Простаглицлин продуцируется эндотелиальными клетками крупных сосудов, является вазодилататором и мощным ингибитором агрегации тромбоцитов. Селективная блокада продукции простаглицлина может привести к протромботическому состоянию.

Современная концепция механизма действия НСПВП заключается в том, что анальгетический и противовоспалительный эффекты препаратов данной группы зависят от подавления ЦОГ-2, а развитие побочных реакций определяется подавлением ЦОГ-1. Данная концепция послужила основой для разработки нового класса НСПВП, так называемых селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов), позволяющих диссоциировать понятие эффективности и безопасности при избирательном подавлении ЦОГ-2. В последние годы получены также новые факты о ЦОГ-независимых механизмах эффективности действия НСПВП: подавлении провоспалительных цитокинов, образовании супероксидных радикалов оксида азота, фосфолипазы С, фактора транскрипции NF- κ B, участвующего в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [16,65,86].

Согласно рабочей классификации [87], все существующие НСПВП можно разделить на четыре группы:

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты).
2. Неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство классических НСПВП).
3. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид).
4. Специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб и другие коксибы).

Аспирин, вызывая ацетилирование ЦОГ, необратимо ее подавляет, при этом в тромбоцитах, не имеющих ядра, инактивированный фермент не восполняется, что является основой кардиопротективного клинического действия низких доз этого препарата. Неспецифические НСПВП конкурентно взаимодействуют с активным участком фермента и подавляют как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1. Считается,

что основное терапевтическое действие этих средств обеспечивается влиянием на ЦОГ-2, тогда как подавление ЦОГ-1 способствует возникновению повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Поэтому коксибы селективные ингибиторы ЦОГ-2 – создавались как более безопасная альтернатива традиционным НСПВП с проявлением эквивалентной анальгетической и противовоспалительной эффективности с более низкой частотой побочных гастроинтестинальных эффектов. В период между 1999 и 2001 годами имело место быстрое увеличение числа назначений этого класса препаратов [15]. Однако с момента публикации в 2001 году данных исследования VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), где был констатирован повышенный риск развития инфаркта миокарда при приеме рофекоксиба [9], стали нарастать противоречия по поводу сердечно-сосудистых эффектов коксибов. Это привело к тому, что в сентябре 2004 г. компания «MERCK» объявила об изъятии с фармацевтического рынка препарата Vioxx (рофекоксиб) в связи с повышенным риском инфаркта и инсульта [52]. В начале декабря 2004 г. FDA США включило в инструкцию к препарату Vextra (вальдекоксиб) предупреждение о том, что он противопоказан для применения в послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования. Примерно в тот же период было приостановлено использование Celebrex (целекоксиб) в исследовании APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) в связи с ростом частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [18,67,70].

Ингибирование ЦОГ и гипертензия

Повышение АД, ассоциирующееся с классическими НСПВП, вызывается, возможно, подавлением простаглицлинзависимых контррегуляторных механизмов в сосудистом русле почек, что может иметь место в раннюю фазу использования этих медикаментов. Ингибиторы ЦОГ-2 также нарушают синтез почечных простаглицлинов и также потенциально могут повышать АД.

По данным мета-анализа [41], при применении классических НСПВП АД в среднем повышается на 5 мм рт.ст., кроме того, при использовании НСПВП повышается вероятность того, что у этих больных будет начата антигипертензивная терапия [30]. Важность такого повышения АД несомненна,

если учесть, что, по данным Фремингемского исследования, повышение систолического АД на 1 мм рт.ст. ведёт к увеличению ишемических атак и инсультов примерно на 7100 случаев, а при повышении на 5 мм рт.ст. число ишемических атак и инсультов увеличивается уже на 35 700 случаев, при этом затраты на лечение возрастают на 569 млн долларов США [64]. Фремингемская модель предсказания сердечно-сосудистого риска и данные о факторах риска из исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) были использованы для оценки частоты ИБС и инсульта среди взрослых с остеоартритом или ревматоидным артритом. Отдельный анализ был проведен для леченых больных с гипертонией и нелеченых гипертонических или нормотонических больных. Среди 30 млн взрослых больных в США в возрасте 35 лет и более с остеоартритом и ревматоидным артритом 11,8 млн (39%) получали медикаментозное лечение гипертонии. Повышение САД на 1-5 мм рт.ст. ассоциировалось с 7 100-35 000 дополнительными случаями ИБС и инсульта в течение одного года, в 2000 году дополнительные затраты составили 114-569 млн долларов США. У 15% больных в популяции высокого риска наблюдалось повышение САД на 20 мм рт.ст., что ассоциировалось с 21 700 дополнительными случаями осложнений (95% доверительный интервал (ДИ) 19 120-24 221) и дополнительными расходами в 346 млн долларов США (95% ДИ 305-387 млн). Авторы считают, что сравнительно небольшие изменения САД, ассоциированные с текущим применением медикаментов для лечения артритов, могут иметь существенное влияние на профиль сердечно-сосудистого риска, и что очень важно, чтобы клиницисты, проводящие лечение остеоартрита или ревматоидного артрита, аккуратно взвешивали потенциальный риск и благотворность этих препаратов. Некоторые препараты, такие как индометацин, приводят к более значительному увеличению АД, чем другие. Их добавление увеличивает риск развития осложнений до такой степени, что он может превысить риск осложнений до начала гипотензивной терапии. Практическим выводом из подобного анализа может явиться предписание пересматривать гипотензивную терапию при добавлении к ней кортикостероидов или НСПВП [64]. Возникает вопрос о том, были ли больные, получающие эти медикаменты, более предраспо-

ложены к развитию гипертонии. По результатам обсервационных исследований и исследований типа случай-контроль [45,66,76] предполагается, что новое начало гипертонии бывает в 1,4-2,08 раза чаще у больных, которые получали рофекоксиб, по сравнению с получавшими другие НСПВП, целекоксиб или не получавшими НСПВП.

Еще один вопрос состоит в том, теряется ли контроль АД у больных с уже существующей гипертонией, если они получают ингибитор ЦОГ. В двух исследованиях, в которых у пожилых больных с остеоартритами сравнивались целекоксиб и рофекоксиб, наблюдалось повышение систолического АД в среднем на 2,6-3,0 мм рт.ст. у больных, получавших рофекоксиб, и слабое понижение систолического АД у больных, получавших целекоксиб [71,72]. Однако эти исследования использовали дозы препаратов, которые не имели клинически сопоставимого эффекта: доза целекоксиба 200 мг в день была на нижней границе рекомендованных для лечения остеоартритов доз, тогда как доза рофекоксиба в 25 мг в день была на уровне верхней границы. Целекоксиб в дозе 400 мг в день не повышал утреннее АД или среднее 24-часовое АД у больных, у которых гипертония контролировалась ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [40,57,75]. При амбулаторном мониторингировании АД рофекоксиб не влиял на дневное АД, однако его влияние на ночное АД было существенным, со средним повышением на 15,7/8,5 мм рт.ст. [60]. В том же исследовании повышение ночного АД под влиянием набуметона было только 5,0/4,9 мм рт.ст. Повышение 24-часового АД под влиянием рофекоксиба вследствие потери циркадианных вариаций АД может иметь значение в повышении частоты сердечно-сосудистых осложнений, ассоциирующихся с этим препаратом. В исследовании у больных с гипертонией и диабетом подтвердился побочный эффект рофекоксиба на контроль АД. Целекоксиб и напроксен вызывали небольшое недостоверное повышение среднего 24-часового АД, а рофекоксиб вызывал достоверное повышение этого показателя через 6 недель лечения на 4,2 мм рт.ст. [69]. Недавний мета-анализ 19 рандомизированных контролируемых исследований (общее число включенных больных 45 451), проведенных с целью изучения влияния ингибиторов ЦОГ-2 на АД, пополнил данные как о риске возникновения

гипертензии, так и повышении АД у больных с уже существующей гипертензией. При этом ингибиторы ЦОГ-2 более часто вызывали повышение АД, чем неселективные НСПВП. Относительный риск (ОР) возникновения гипертензии при применении ингибиторов ЦОГ-2 составил 1,61 (95% ДИ 0,91–2,84; $P = 0,10$) по сравнению с применением плацебо и 1,25 (95% ДИ 0,87–1,78; $P = 0,23$) по сравнению с применением неселективных НСПВП. Повышение АД количественно было больше при применении рофекоксиба, чем целекоксиба (ОР 1,50; 95% ДИ 1,00 – 2,26; $P = 0,05$) [6]. Риск дестабилизации АД у амбулаторных больных составил 2,27 на 1000 пациенто-дней при применении целекоксиба, 2,66 – рофекоксиба ($P < 0,001$) и 2,65 – неспецифического НСПВП (ибупрофена, диклофенака или напроксена) ($P < 0,001$) [80]. По данным исследования PreSAP, применение целекоксиба в дозе 400 мг в день однократно по сравнению с плацебо имело ОР сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, застойная сердечная недостаточность) 1,3 (95% ДИ 0,6–2,6) без повышения АД к концу третьего года. В исследовании APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) применение целекоксиба в дозе 200 мг дважды в день имело ОР по сравнению с плацебо 2,6 (95% ДИ 1,1–6,1) с повышением АД к концу третьего года на 2,6 мм рт.ст., а в дозе 400 мг дважды в день – ОР 3,4 (95% ДИ 1,5–7,9) с повышением АД на 3,4 мм рт.ст. [68]. Авторы считают, что применение низких доз и иных интервалов между дозами может ассоциироваться с меньшим сердечно-сосудистым риском.

Ингибиторы ЦОГ и задержка жидкости

И ЦОГ-1 и ЦОГ-2 экспрессируются в почках и участвуют в регуляции функций почек. ЦОГ-1 конститутивно экспрессируется в сосудистом эндотелии и играет роль в гемодинамическом регулировании через генерацию простаглицлина. ЦОГ-2 конститутивно экспрессируется в сосудистом русле, гломерулах, тубулярном сегменте и интерстиции почек взрослых млекопитающих. Вдобавок экспрессия ЦОГ-2, но не ЦОГ-1, индуцируется при высокорениновом статусе, низкосолевой диете и обезвоживании. ЦОГ-2 катализирует продукцию простаглицлина и простаглицлана E2 (ПГЕ2). В почках ПГЕ2 уменьшает реабсорбцию

натрия. Простаглицлин повышает экскрецию калия, сохраняет почечный кровоток и уровень гломерулярной фильтрации при снижении фактического или эффективного объема циркуляции. В случае подавления почечных ПГ может иметь место задержка соли и жидкости, а это может стать проблемой для больных с сердечной недостаточностью (СН).

Имеются количественные исследования, главным образом у больных с сердечно-сосудистой патологией или нарушениями функции левого желудочка, в которых выявлена связь развития симптомов СН с применением НСПВП, ингибирующих ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [8]. Показано, что частота развития отеков была больше при применении рофекоксиба, чем целекоксиба [71,72,81]. Клиническое приращение такого наблюдения основано на популяционном обсервационном исследовании 145 000 больных. Оно показало, что лечение СН наиболее часто начиналось у всех получавших НСПВП или ингибиторы ЦОГ-2, чем у не получавших НСПВП [49]. Однако риск госпитализации в связи с СН был выше у получавших НСПВП или рофекоксиб, чем у не получавших НСПВП, но не у тех, кто получал целекоксиб.

В ряде эпидемиологических исследований было показано, что НСПВП усугубляют симптомы СН и приводят к госпитализации чувствительных больных с сердечно-сосудистыми болезнями в анамнезе, в частности ранее имевших СН, но, кроме того, НСПВП повышают риск госпитализации по поводу СН у больных без клинически выраженной СН в анамнезе [19,25,33,49,56]. По сравнению с неприменением НСПВП повышенный риск развития застойной СН наблюдался при применении рофекоксиба (ОР 1,8; 95% ДИ 1,5–2,2) и неселективных НСПВП (ОР 1,4; 95% ДИ 1,0–1,9), но не целекоксиба (ОР 1,0; 95% ДИ 0,8–1,3). По сравнению с применением целекоксиба госпитализации по причине развития застойной СН чаще имели место также при применении рофекоксиба (ОР 1,8; 95% ДИ 1,4–2,4) и неселективных НСПВП (ОР 1,4; 95% ДИ 1,0–1,9) [49]. Риск госпитализации по поводу СН ассоциировался с известными этиологическими факторами риска [14,32,48]. СН в анамнезе, гипертензия, диабет, клапанные поражения сердца, фибрилляция предсердий, анемия и ИБС независимо ассоциировались с вероятностью наступления первой госпитализации по поводу СН.

Более того, ожирение, курение и алкоголь увеличивали риск. Ранее имевшие место госпитализации и визиты к консультантам также независимо ассоциировались с риском госпитализации по поводу СН.

В проведенном недавно исследовании было показано, что при использовании НСПВП на 30% повышался риск первой госпитализации по поводу СН в общей популяции [39]. Госпитализация имела место у 14% больных, принимающих НСПВП, по сравнению с 10% больных в контрольной группе. Общий и выверенный по другим параметрам ОР госпитализации в связи с СН у больных, получавших НСПВП, по сравнению с больными, которые не принимали эти препараты, составили соответственно 1,5 (95% ДИ 1,1–1,6) и 1,3 (95% ДИ 1,1–1,6). Явного воздействия длительности применения выявлено не было. Не было выявлено также разницы между малыми/средними (ОР 1,3; 95% ДИ 1,0–1,7) и высокими дозами (ОР 1,4; 95% ДИ 1,1–1,9), при этом высокими считались дозы, превышающие для ацеклофенака – 100 мг, ацеметацина – 120 мг, азапропазона – 600 мг, диклофенака – 100 мг, дифлузала – 750 мг, этодолола – 400 мг, фенбуфена – 900 мг, фенпрофена – 1200 мг, флорбипрофена – 150 мг, ибупрофена – 1200 мг, индометацина – 75 мг, кетопрофена – 150 мг, мефенаминовой кислоты – 1000 мг, мелоксикама – 7,5 мг, набуметона – 1000 мг, напроксена – 750 мг, пироксикама – 10 мг, сулиндака – 200 мг, теноксикама – 10 мг и тиапрофеновой кислоты – 450 мг. Риск был несколько выше при применении НСПВП с длительным полупериодом распада (азапропазон, мелоксикам, набуметон, напроксен, пироксикам, сулиндак и теноксикам) и медленно высвобождающихся форм.

Относительный риск первой госпитализации по поводу СН, связанной с применением НСПВП, по сравнению с не применением этого класса медикаментов составил по отдельным препаратам: для индометацина – 3,39 (95% ДИ 1,5–7,67), напроксена – 2,01 (95% ДИ 1,08–3,74), диклофенака – 1,08 (95% ДИ 0,76–1,52), ибупрофена – 1,43 (95% ДИ 1,01–2,02), мелоксикама – 0,66 (95% ДИ 0,24–1,83), кетопрофена – 1,19 (95% ДИ 0,43–3,35), пироксикама – 1,38 (95% ДИ 0,58–3,28), других НСПВП – 1,42 (95% ДИ 0,76–2,68). Таким образом, наибольший риск имел место при применении

индометацина, что подтверждалось и в ряде других исследований [25,58]. Главным показанием к назначению НСПВП было наличие остеоартрита, имевшее место в 70% случаев применения НСПВП, однако риск развития СН мало различался при разных показаниях к назначению этого класса препаратов. Риск развития СН слабо повышен уже в начальный период лечения, особенно у больных с прежде имевшей место СН [25,33]. Сравнение данных 857 больных с подтвержденным первым эпизодом СН и 5000 лиц контрольной группы показало, что относительный риск СН, ассоциированной с применением НСПВП, составил 1,6 (95% ДИ 1,2–2,1), при этом риск был выше в течение первого месяца терапии и не зависел от показаний, по которым применялись НСПВП. ОР составил 1,9 (95% ДИ 1,3–2,8) среди больных с гипертензией, диабетом или почечной недостаточностью и 1,3 (95% ДИ 0,9–1,9) у больных без подобных состояний. Фактически инициация терапии НСПВП может удваивать риск развития СН у чувствительных больных, а больные с гипертензией, диабетом и почечной недостаточностью имеют более высокий риск [25]. В ряде исследований не наблюдали дозозависимости риска развития СН [25,33], однако имеются данные и о таком дозозависимом эффекте [56].

Большинство эффектов НСПВП связано с подавлением вырабатываемых циклооксигеназным путем ПГ (простаглицлина и ТхА₂), играющих роль в сердечно-сосудистом гомеостазе, в частности в почечной функции. В нормальном состоянии ПГ не имеют существенного значения для сохранения почечного кровообращения, однако в условиях сниженного эффективного объема кровообращения при СН или почечной недостаточности синтез простаглицлинов увеличивается для сохранения перфузии почек [8,73].

Более высокий риск первой госпитализации по поводу декомпенсации СН при применении НСПВП наблюдается у больных, леченных диуретиками, ингибиторами АПФ и бета-блокаторами. Например, в целом ОР госпитализации в связи с хронической СН при сочетанном применении диуретиков и НСПВП составил 2,2 (95% ДИ 1,7–2,9) по сравнению с лечением только диуретиками, а после учета других факторов, таких как возраст, пол, применение других медикаментов, риск также оставался почти двукратно повышенным (ОР 1,8;

95% ДИ 1,4–2,4) [33]. Такие наблюдения согласуются с известным фармакодинамическим действием НСПВП – антагонизированием эффектов диуретиков. НСПВП путем подавления синтеза ПГ могут вызвать задержку натрия и воды и ослаблять ответную реакцию на диуретик [7,11,73]. Некоторые авторы считают, что больные, принимающие НСПВП и ингибиторы АПФ, имеют повышенный риск гиперкалиемии и острого ухудшения функции почек [10,11], хотя другие не наблюдали такого взаимодействия [39]. J.J. Zhang et al. для мета-анализа, в котором основное внимание было уделено почечным конечным точкам, таким как периферические отеки, гипертензия и почечная дисфункция, а также аритмическим осложнениям, выбрали 114 исследований по целекоксибу, рофекоксибу, вальдекоксибу, парекоксибу, эторикоксибу и люмиракоксибу с общим числом больных 116 094. Наиболее частой причиной назначения ингибиторов ЦОГ-2 был остеоартрит. Отмечено в общей сложности 6394 почечных осложнений, включая 3489 сообщений о гипертензии, 2670 сообщений о периферических отеках и 235 случаев почечной дисфункции. Имело место также 286 аритмических осложнений. Большая гетерогенность почечных осложнений среди различных препаратов указывала на отсутствие класс-эффекта ингибиторов ЦОГ-2 на эти исходы. Рофекоксиб существенно повышал риск почечных осложнений (ОР 1,53), включая значительное повышение риска всех отдельных компонентов этого комплексного осложнения. Ассоциированный с рофекоксибом риск повышался при применении более высоких доз и при более длительном назначении. Имела место тенденция к более высокому риску почечных осложнений также при приеме вальдекоксиба/парекоксиба, однако другие ингибиторы ЦОГ-2 значительно не увеличивали риск почечных осложнений. Более того, применение целекоксиба ассоциировалось со снижением частоты почечной дисфункции и гипертензии (ОР соответственно 0,61 и 0,83). Риск аритмических осложнений существенно увеличивал только рофекоксиб (ОР 2,90). Аритмогенный эффект был выявлен в конце 2004 г., при этом наиболее часто фиксировались фибрилляция желудочков, остановка сердца и внезапная сердечная смерть. Таким образом, в этом мета-анализе рофекоксиб оказался практически единственным ингибитором ЦОГ-2, ассо-

циирующимся с повышенной частотой почечных осложнений и аритмий [79].

Ингибиторы ЦОГ и сердечно-сосудистые тромботические осложнения

Поскольку НСПВП нередко назначаются лицам пожилого возраста, которые часто страдают сопутствующими заболеваниями (АГ, ИБС и сахарный диабет), увеличивающими риск сердечно-сосудистых ишемических катастроф, особое внимание в последние годы уделяется риску тромботических осложнений [83]. Потенциальная способность повышать частоту сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и внезапная смерть, является главной сферой беспокойства о больных, принимающих длительное лечение ингибиторами ЦОГ-2. Более того, по мнению большинства экспертов, небольшое увеличение риска тромбозов характерно для всех НСПВП независимо от их ЦОГ-селективности [82].

Эта проблема была первоначально поднята в исследовании VIGOR. Исследование было проведено с целью изучения сравнительной желудочной токсичности, однако лечение рофекоксибом ассоциировалось с повышением риска инфаркта миокарда по сравнению с терапией напроксеном. Авторы аргументировали выбор напроксена в качестве препарата сравнения тем, что в трех из четырех проведенных ранее исследований типа случай-контроль было показано, что напроксен имеет протективный сердечно-сосудистый эффект, сходный с аспирином. Такой протективный эффект не был найден у других НСПВП. Однако анти-тромботический эффект напроксена в исследовании VIGOR значительно превзошел ожидаемый эффект аспирина (среднее снижение риска ИМ на аспирине 30%, тогда как снижение риска на напроксене составило 80% с ДИ 42-93%) [5].

В исследовании CLASS (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study) [62] частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений была одинаковой у больных, принимавших целекоксиб, и у больных, принимавших диклофенак или ибупрофен, исключая только достоверно большее число инсультов при приеме ибупрофена по сравнению с целекоксибом. Однако последующий анализ показал, что годичная частота развития инфарктов миокарда при лечении рофекоксибом в исследовании VIGOR и целекоксибом в исследовании CLASS была примерно одинаковой (0,74% для рофекоксиба

и 0,80% для целекоксиба). Такая частота развития инфаркта миокарда была существенно выше, чем у получавшей плацебо популяции в исследовании с аспирином по первичной профилактике (0,52%) [53]. М.А. Konstam et al. провели мета-анализ 23 плацебо и НСПВП контролируемых исследований с рофекоксибом, включавших 26 000 больных. Оказалось, что лечение рофекоксибом ассоциировалось с повышенным риском тромботических сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с напроксеном, но не при сравнении с другими классическими НСПВП (ибупрофеном, диклофенаком и набуметоном), однако многие из этих исследований имели небольшую продолжительность (1-3 месяца) [44]. Оценка связи между терапией ингибиторами ЦОГ-2 и риском нефатального ИМ показала, что прием рофекоксиба был связан с существенно более высоким риском развития нефатального ИМ, чем терапия целекоксибом (отношение шансов 2,72) и терапия напроксеном (отношение шансов 3,39) [43].

Исследование РЕМ (Prescription Event Monitoring), проведенное в Великобритании, показало, что риск сердечно-сосудистых осложнений был выше у больных, получавших целекоксиб или рофекоксиб, чем у больных, лечившихся менее селективным ингибитором ЦОГ-2 мелоксикамом [46,47]. Частота сердечных осложнений имела широкий ДИ, однако было показано повышение выверенного по полу и возрасту ОР 1,72 для целекоксиба (95% ДИ 0,87-3,40) и 1,33 для рофекоксиба (95% ДИ 0,71-2,67). Сравнительный риск цереброваскулярных тромботических осложнений составил 1,66 для целекоксиба (95% ДИ 1,10-2,52) и 1,68 для рофекоксиба (95% ДИ 1,15-2,46).

На основании базы данных New England Healthcare claims было проведено сравнение тромбэмболических осложнений у гипертензивных больных, получавших НСПВП, целекоксиб или рофекоксиб. ОР по сравнению с больными, не принимавшими НСПВП, составил 1,11 для НСПВП ($P=0,4$), 1,35 для целекоксиба ($P=0,06$) и 2,45 для рофекоксиба ($P\leq 0,0001$) [74].

Изучение базы данных Tennessee Medicaid program по дозозависимым сердечно-сосудистым эффектам рофекоксиба показало, что при дозах рофекоксиба более 25 мг в день имело место в 1,7 раза больше серьезных осложнений ИБС, чем у не принимавших рофекоксиб больных, хотя не

было получено доказательств повышения риска среди больных, получавших 25 мг или меньше, или среди больных, получавших другие НСПВП [59]. В отличие от этого в исследовании D.H. Solomon et al. [66] типа случай-контроль, все дозы рофекоксиба ассоциировались с повышенным ОР инфаркта миокарда по сравнению с целекоксибом (ОР 1,24) или не применением НСПВП (ОР 1,14). Риск был повышенным в течение первых 90 дней применения рофекоксиба, но не после этого, тогда как применение целекоксиба не ассоциировалось с увеличенным риском.

На основе мета-анализа 16 исследований типа случай-контроль и когортных, выполненных за период между 2000 и 2005 годами, было определено, что ОР развития ИМ составлял 0,98 (95% ДИ 0,92-1,05) для напроксена, 1,07 (95% ДИ 1,02-1,12) для ибупрофена, 1,44 (95% ДИ 1,32-1,56) для диклофенака, 0,96 (95% ДИ 0,90-1,02) для целекоксиба и 1,26 (95% ДИ 1,17-1,36) для всех доз рофекоксиба, в том числе 1,78 (95% ДИ 1,36-2,34) при дозах рофекоксиба больше 25 мг в день и 1,18 (95% ДИ 1,07-1,31) при дозах 25 мг и менее. Среди больных, не получавших низкие дозы аспирина, ОР развития ИМ, ассоциированный с напроксеном, составил 0,83 (95% ДИ 0,72-0,90). В группе больных без ИМ в анамнезе ОР развития ИМ для всех доз рофекоксиба составил 1,39 (95% ДИ 1,25-1,54). Таким образом, риск развития ИМ варьировал среди различных НСПВП, наибольший риск был отмечен при назначении диклофенака и рофекоксиба, у последнего имелся четкий дозозависимый ответ. Для ибупрофена риск был небольшой, а применение напроксена ассоциировалось с небольшим снижением риска только у больных, не принимавших аспирин, главным образом у больных без клинически явного сосудистого поражения [34].

Кратковременное 10-дневное применение ингибиторов ЦОГ-2 после АКШ почти вдвое увеличивало риск появления побочных явлений (сердечно-сосудистых, почечных, желудочно-кишечных и раневых) в сравнении с плацебо. Частота осложнений в группах вмешательства (парекоксиб внутривенно в течение 3 суток с переходом на пероральный прием вальдекоксиба или плацебо в течение 3 суток с последующим приемом вальдекоксиба) составила 7,4% в каждой против 4,0% в группе контроля (ОР 1,9; 95% ДИ 1,1-3,2; $P=0,02$). Несмотря на то, что в общем частота сердечно-

сосудистых осложнений была невелика, их число в группе комбинированной (внутривенной и пероральной) терапии было достоверно выше, чем в группе плацебо (2,0% против 0,5%; $P=0,03$) [55].

В исследовании MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term programme) [12] 34 701 больной с артритом был рандомизирован в группы эторикоксиба (60 или 90 мг в день) или диклофенака (150 мг в день) в течение в среднем 18 месяцев. Частота тромботических сердечно-сосудистых осложнений была примерно одинаковой: 1,24 на эторикоксибе и 1,30 на диклофенаке (ОР 0,95; 95% ДИ 0,81–1,11). Назначение эторикоксиба ассоциировалось с небольшим повышением случаев СН (абсолютное повышение на 0,1–0,4% в зависимости от дозы), и прием эторикоксиба прекращался вследствие развития отеков (абсолютное повышение на 0,1–1,1%) или гипертензии (абсолютное повышение на 0,4–1,6%), тогда как прием диклофенака прекращался в связи с развитием побочных печеночных явлений (абсолютное повышение на 1,2–4,7%). Имеется мнение, что внедрение результатов исследования MEDAL в клиническую практику ограничено, поскольку выбранный для сравнения диклофенак имеет худший сердечно-сосудистый профиль, чем более широко используемые в клинической практике напроксен или ибупрофен [24].

G. Singh et al. среди препаратов, повышающих риск инфаркта миокарда, выделяют индометацин (повышает риск на 71%), сулиндак (на 41%), мелоксикам (на 37%), рофекоксиб (на 32%), целекоксиб (на 9%). Выверенный ОР развития ИМ составил для:

индометацина 1,71 (95% ДИ 1,35–2,17, $P<0,0001$); сулиндака 1,41 (95% ДИ 1,01–1,96, $P=0,04$); мелоксикама 1,37 (95% ДИ 1,05–1,78, $P=0,02$); рофекоксиба 1,32 (95% ДИ 1,22–1,42, $P<0,0001$); пироксикама 1,18 (95% ДИ 0,90–1,54, $P=0,22$); ибупрофена 1,11 (95% ДИ 1,01–1,22, $P=0,02$); целекоксиба 1,09 (95% ДИ 1,02–1,15, $P=0,008$); напроксена 1,08 (95% ДИ 0,95–1,22, $P=0,22$); диклофенака 1,05 (95% ДИ 0,93–1,19, $P=0,43$); вальдекоксиба 0,99 (95% ДИ 0,72–1,37, $P=0,97$); кетопрофена 0,86 (95% ДИ 0,63–1,18, $P=0,35$); набуметона 0,83 (95% ДИ 0,60–1,14, $P=0,26$); для других НСПВП 1,22 (95% ДИ 0,94–1,46, $P=0,15$) [63].

Chan A.T. et al. изучили влияние НСПВП и

ацетаминофена на риск больших сердечно-сосудистых осложнений (нефатальный ИМ, фатальная ИБС, инсульт) у 70 900 женщин в возрасте 44–69 лет без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний или рака, включенных в исследование Nurses' Health Study. После учета всех факторов риска, частое применение НСПВП у женщин приводило к повышению ОР сердечно-сосудистых осложнений на 1,44 (95% ДИ 1,27–1,65) по сравнению с неприменявшими. Женщины, часто применявшие ацетаминофен, имели ОР сердечно-сосудистых осложнений 1,35 (95% ДИ 1,14–1,59). Более того, наблюдалось существенное дозозависимое влияние. По сравнению с непринимавшими, женщины, которые принимали 15 и более таблеток в неделю, имели ОР 1,86 (95% ДИ 1,27–2,73) для НСПВП и 1,68 (95% ДИ 1,10–2,58) для ацетаминофена. Интересно, что повышенный риск, ассоциированный с частым применением НСПВП был, в частности, выявлен у курящих женщин (ОР 1,82; 95% ДИ 1,38–2,42) и отсутствовал у никогда не куривших. Авторы считают, что применение женщинами НСПВП или ацетаминофена только время от времени – примерно от 1 до 21 дня в месяц – не приводит к существенному повышению риска сердечно-сосудистых осложнений [13].

Мета-анализ, проведенный P. McGettigan & D. Henry, включил 17 исследований типа случай-контроль и 6 когортных исследований, сфокусированных на ингибиторах ЦОГ-2 и НСПВП. Был выявлен дозозависимый риск сердечно-сосудистых осложнений (преимущественно ИМ) при применении рофекоксиба уже в течение первого месяца применения. При дозах 200 мг в день целекоксиб не повышал сердечно-сосудистый риск, однако не исключено, что при более высоких дозах риск может быть большим, поскольку в рандомизированных исследованиях повышенный риск отмечался при дозах 400 мг и выше. Среди традиционных НСПВП наибольший риск имел диклофенак, проявляющий опасность в обычных дозах. Мелоксикам также показал повышенный риск, однако это исследование было единственным, что не позволило авторам сделать конкретное заключение. Мелоксикам вытеснил рофекоксиб и целекоксиб с ряда фармацевтических рынков, однако предполагается, что нет особых различий в отношении кардиотоксичности по сравнению с другими ЦОГ-2-селективными препаратами.

Наибольший риск сердечно-сосудистых осложнений был выявлен при применении индометацина, что явилось дополнительным резонансом не применения этого препарата, наряду с данными о его желудочно-кишечной токсичности и токсического воздействия на ЦНС. Напроксен не являлся кардиопротективным, как считалось ранее, однако имел нейтральный риск, а результаты с ибупрофеном явились неубедительными.

По отдельным препаратам относительный риск сердечно-сосудистых осложнений составил 1,33 (95% ДИ 1,00–1,79) для рофекоксиба в дозе 25 мг и менее; 2,19 (95% ДИ 1,64–2,91) для дозы рофекоксиба больше 25 мг; 1,06 (95% ДИ 0,91–1,23) – целекоксиба; 1,40 (95% ДИ 1,16–1,70) – диклофенака; 0,97 (95% ДИ 0,87–1,07) – напроксена; 1,06 (95% ДИ 0,70–1,59) – пироксикама; 1,07 (95% ДИ 0,97–1,18) – ибупрофена; 1,25 (95% ДИ 1,00–1,55) – мелоксикама; 1,30 (95% ДИ 1,07–1,60) для индометацина [51]. D.J. Graham считает, что рофекоксиб повышает риск острого ИМ как в высоких, так и низких дозах уже в самом начале терапии, возможно и с первой дозой. Целекоксиб также повышает риск в дозах, превышающих 200 мг в день, в более низких дозах потенциальный риск менее очевиден. Различные другие НСПВП, включая ЦОГ-2-селективные диклофенак и мелоксикам, неселективный индометацин и, возможно, ибупрофен также повышают риск. Мета-анализы рандомизированных клинических и наблюдательных исследований предполагают, что напроксен имеет нейтральный риск развития ИМ [29].

G. H. Gislason et al. [26], используя данные национального регистра, изучили частоту назначения ингибиторов ЦОГ-2 и НСПВП больным старше 30 лет, госпитализированным в клиники Дании по причине острого ИМ за период 1995–2002 годов. Была исследована взаимосвязь между применением ингибиторов ЦОГ-2 и НСПВП и постинфарктной летальностью и регоспитализациями по причине ИМ. Исходы были выверены с учетом наличия других сердечно-сосудистых факторов риска. Когорту исследования составили 58 432 пациента, которые впервые в течение изучаемого периода поступили в клинику с острым ИМ и были выписаны. Из общего числа больных 5,2% получали рофекоксиб в средней суточной дозе 25 мг, 4,3% – целекоксиб – 200 мг, 17,5% – ибупрофен

– 1600 мг, 10,6% – диклофенак – 100 мг, 12,7% – другие неспецифические НСПВП в среднем в течение 20 – 83 дней. Пациенты (в большем числе мужского пола), получающие ингибиторы ЦОГ-2, были несколько моложе пациентов, получавших другие НСПВП. В течение периода наблюдения 18,6% больных были регоспитализированы по причине ИМ и 28,3% больных умерли. По сравнению с непринимавшими НСПВП ОР смерти составил 2,80 (95% ДИ 2,41–3,25) для принимавших рофекоксиб, 2,57 (95% ДИ 2,15–3,08) – целекоксиб, 1,50 (95% ДИ 1,36–1,67) – ибупрофен, 2,40 (95% ДИ 2,09–2,80) – диклофенак и 1,29 (95% ДИ 1,16–1,43) для принимавших другие НСПВП. Все эти уровни повышенного риска оказались статистически достоверными. В зависимости от низких и высоких доз препаратов отношение риска составило для низких доз рофекоксиба – 2,23 (95% ДИ 1,89–2,63; $P < 0,001$) и высоких – 5,03 (95% ДИ 3,73–6,79; $P < 0,001$); для низких доз целекоксиба – 1,70 (95% ДИ 1,35–2,15; $P < 0,001$) и высоких – 4,24 (95% ДИ 3,24–5,54; $P < 0,001$); для низких доз ибупрофена – 0,66 (95% ДИ 0,54–0,81; $P < 0,001$) и высоких – 1,96 (95% ДИ 1,75–2,21; $P < 0,001$); для низких доз диклофенака – 0,74 (95% ДИ 0,55–0,97; $P < 0,047$) и высоких – 3,76 (95% ДИ 3,21–4,39; $P < 0,001$). Среди больных, принимавших низкие дозы рофекоксиба (25 мг/сут), на каждые 13 человек приходился 1 дополнительный случай смерти в год. У тех, кто принимал низкие дозы целекоксиба (200 мг/сут) этот показатель составил 14. У принимавших высокие дозы ибупрофена (1600 мг/сут) или высокие дозы диклофенака (100 мг/сут) эти цифры составили соответственно 45 и 24, а для других НСПВП – 143. Информации относительно приема аспирина в исследовании, к сожалению, получено не было. Имела место существенная тенденция более высокого риска смерти при более высоких дозах ингибиторов ЦОГ-2 и НСПВП. Риск повторного ИМ у принимавших ингибиторы ЦОГ-2 или НСПВП был на 27% выше, чем у непринимавших ($P=0,002$). Риск повторного ИМ, ассоциирующийся с отдельными препаратами, не был также привязан, как смертность, и отсутствовал значительный дозозависимый эффект, однако применение рофекоксиба, целекоксиба, ибупрофена и диклофенака показало определенное повышение риска повторного ИМ. Авторы делают вывод, что у больных с ИМ, принимающих любые дозы инги-

биторов ЦОГ-2 или высокие дозы неселективных НСПВП, повышен риск смерти. И ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НСПВП могут повысить риск смерти после ИМ в дозозависимой манере. Эти же медикаменты также ассоциируются с повышенным риском повторного ИМ. Отметим, однако, что в этом исследовании не было информации о напроксене, по поводу которого имеются весьма противоречивые данные, охватывающие диапазон от протекции от сердечно-сосудистых осложнений до повышения риска ИМ [36].

P.M. Kearney et al. провели мета-анализ 138 рандомизированных исследований по сравнению селективных ингибиторов ЦОГ-2 с плацебо или с традиционными НСПВП, опубликованных с 1966 по 2005 годы. В целом мета-анализ включил данные 145 000 больных. Применение ингибиторов ЦОГ-2 ассоциировалось с частотой побочных сосудистых осложнений 1,2% каждый год по сравнению с 0,9% в группе плацебо (ОР 1,42; $P = 0,003$). Это соответствует увеличению на 3 числа больных с сосудистыми осложнениями на каждые 1000 больных, получавших более года ингибитор ЦОГ-2. В основном такое увеличение касалось повышения частоты ИМ (ОР 1,86; $P = 0,0003$), но не риска инсульта или сосудистой смерти. Ингибиторы ЦОГ-2 имели такой же уровень осложнений, как и ибупрофен или диклофенак, но меньше было случаев инсульта (ОР 0,62; $P = 0,03$). Однако по сравнению с напроксеном частота сосудистых осложнений на ЦОГ-2 была существенно выше (ОР 1,57), в первую очередь за счет частоты развития ИМ (ОР 2,04; $P = 0,0002$), при этом частота развития инсульта или частота сосудистой смерти достоверно не различались. Когда НСПВП сравнивались с плацебо, ОР сосудистых осложнений для напроксена составил -0,92, ибупрофена -1,51 и диклофенака -1,63. Целекоксиб оказался единственным ингибитором ЦОГ-2 с достаточными данными о дозозависимости ответа. Более высокие дозы ибупрофена и диклофенака, но не напроксена, также ассоциировались с повышением частоты сосудистых осложнений. Авторы отмечают, что поскольку различия между режимами применения различных НСПВП, скорее всего, невелики, потребуются очень большие рандомизированные клинические исследования для выявления оптимальных подходов с целью минимизации риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудис-

тых осложнений, а соотношение таких рисков до получения результатов рандомизированных исследований должно оцениваться индивидуально [42].

В когортном исследовании при многовариантном выверенном анализе ОР развития острого ИМ у получающих НСПВП больных составил 1,0 (95% ДИ 0,95-1,20). Длительность лечения или ежедневные дозы препаратов не влияли на результат. Результат был примерно одинаковым среди больных без анамнеза ИБС (1,04; 95% ДИ 0,90-1,20) и с анамнезом ИБС (1,12; 95% ДИ 0,91-1,38). По отдельным препаратам не было отмечено существенной разницы, но при применении напроксена ОР составил 0,89 (95% ДИ 0,64-1,24). При комбинировании аспирина и НСПВП ОР был равен 1,10 (95% ДИ 0,89-1,37) по сравнению с применением только аспирина, такой же результат был получен при анализе совместного применения аспирина и ибупрофена [23].

Согласно данным исследования типа случай-контроль [27], традиционные НСПВП имеют различную связь с риском ИМ. При кратковременном применении либо нет взаимосвязи, либо она мала, но при длительном применении диклофенак может повышать риск, ибупрофен представляется нейтральным, а напроксен, по-видимому, может снижать риск. Это исследование включало 4975 случаев острого ИМ и 20 000 контрольных случаев, идентичных по возрасту, полу и календарному году, из UK General Practice Research Database. Текущее применение традиционных НСПВП не ассоциировалось с повышенным риском развития ИМ (ОР 1,07; 95% ДИ 0,95-1,21). Однако длительность лечения НСПВП более 1 года ассоциировалась с ОР ИМ 1,21 (95% ДИ 1,00-1,48) и с ОР нефатального ИМ 1,34 (95% ДИ 1,06-1,70). Этот эффект не зависел от доз. При длительном применении отдельных традиционных НСПВП относительный риск колебался от 0,87 (95% ДИ 0,47-1,62) для напроксена до 1,38 (95% ДИ 1,00-1,90) для диклофенака.

Исследование случай-контроль было проведено также С. J. Hawkey et al. у 205 больных с первым нефатальным ИМ, не имевших ранее диагностированного заболевания сердца, у 258 контрольных субъектов из общей популяции и 205 контрольных больных, госпитализированных в тот же период вне связи с поражением миокарда и вне связи с применением НСПВП. Методом логистического

регрессионного анализа изучено влияние аспирина и НСПВП на риск ИМ. Применение НСПВП ассоциировалось с повышенным риском ИМ с ОР 1,77 (95% ДИ 1,03–3,03) по сравнению с популяционным контролем и 2,61 (95% ДИ 1,39–4,95) по сравнению с госпитальным контролем. У больных, получавших аспирин, ОР составил соответственно 5,00 (95% ДИ 1,18–21,28) и 7,66 (95% ДИ 0,87–67,48). Результаты были такими же, когда напроксен сочетался с аспирином. У курящих больных и у больных, принимавших антидиабетические средства, ОР составил соответственно 3,91 (95% ДИ 2,52–6,04) и 3,92 (95% ДИ 1,25–12,33) по сравнению с популяционным контролем [31].

F. Andersohn et al. в базе данных GPRD (the United Kingdom General Practice Research Database), включающей информацию о более чем 8,9 млн пациентов, с 1 июня 2000 г. по 31 октября 2004 г. отобрали 486 378 больных в возрасте 40 лет и старше, которым впервые были выписаны НСПВП. Среди них было выявлено 3643 пациента с ИМ, перенесенным после назначения НСПВП (*случай*) и подобрана когорта, соответствующая им по полу, возрасту, региону врачебной практики и году включения (*контроль*, $n=13\,918$). Из НСПВП больные получали рофекоксиб, целекоксиб, эторикоксиб, вальдекоксиб, диклофенак, ибупрофен, напроксен и другие препараты. Использование НСПВП в течение двух недель до развития ИМ считалось *текущим* его применением, использование за 15–183 дня до ИМ – *недавним* применением, использование от 184 суток до 1 года до ИМ – применением *в прошлом*, а не использованием – при отсутствии применения в течение 1 года до ИМ. Уровни, разделяющие дозы НСПВП на малые и средние/большие, составляли 25 мг для рофекоксиба, 200 мг для целекоксиба, 10 мг для эторикоксиба, 10 мг для вальдекоксиба, 100 мг для диклофенака, 1200 мг для ибупрофена и 750 мг для напроксена. Учитывалось использование НСПВП менее 3 месяцев, от 3 до 12 месяцев и более 12 месяцев. При средней длительности наблюдения в $542 \pm 390,2$ дня для всей когорты исследования было выявлено 2848 случаев (78,2%) и 10 653 *контроля* (76,5%), которым в течение года был прописан какой-либо НСПВП, при этом соответственно 36,1 и 33,3% участников были *текущими* пользователями. При многофакторном анализе *текущее* применение эторикоксиба в

сравнении с неиспользованием НСПВП было связано с более чем 2-кратным повышением риска ИМ (ОР 2,09; 95% ДИ 1,10–3,97). Также значимый риск был получен при назначении рофекоксиба (ОР 1,29; 95% ДИ 1,02–1,63), целекоксиба (ОР 1,56; 95% ДИ 1,22–2,00) и диклофенака (ОР 1,37; 95% ДИ 1,17–1,59). Риск ИМ при приеме вальдекоксиба не достиг статистической достоверности, по-видимому, из-за малого числа участников (ОР 4,60; 95% ДИ 0,61–34,51). Если при анализе вместо двухнедельного временного окна использовалось 7-дневное, полученные результаты не изменялись. *Недавнее* или использование НСПВП *в прошлом* оказалось не связанным с риском ИМ, за исключением *недавнего* применения диклофенака (ОР 1,24; 95% ДИ 1,05–1,47) и эторикоксиба (ОР 2,43; 95% ДИ 1,02–5,76). Риск ИМ повышался при использовании высоких ежедневных доз рофекоксиба, эторикоксиба и целекоксиба в сравнении с применением их низких доз. Анализ связи между риском ИМ и длительностью применения НСПВП не выявил устойчивой тенденции в подгруппах *текущих*, *недавних* или *в прошлом* пользователей НСПВП. Повышенный риск ИМ при приеме НСПВП не зависел от возраста (<60 лет и >60 лет; $P=0,56$), пола ($P=0,96$), наличия ИБС ($P=0,12$). Более того, у лиц без факторов риска ИБС, артериальной гипертензии и диабета при использовании рофекоксиба (ОР 1,71; 95% ДИ 1,11–2,63), целекоксиба (ОР 2,38; 95% ДИ 1,48–3,80), эторикоксиба (ОР 1,55; 95% ДИ 0,38–6,35) и неселективных НСПВП риск ИМ был повышен. По мнению авторов, результаты проведенного исследования подтверждают гипотезу о повышенном риске ИМ как класс-эффекте селективных ЦОГ-2 ингибиторов, вероятно из-за нарушения соотношения продукции простагличина и Tx A_2 , что приводит к повышению АД, ускорению атерогенеза и усиленному тромбообразованию при разрыве атеросклеротических бляшек [2].

D.J. Graham et al. использовали базу данных Kaiser Permanente в Калифорнии и выделили всех больных в возрасте 18–84 лет, которые лечились НСПВП в период с января 1999 г. до декабря 2001 г. В целом за 2 302 029 пациенто-лет наблюдения было выявлено 8143 случая серьезной ИБС, из которых 2210 (27,1%) были фатальными. При многовариантном анализе ОР при применении всех доз рофекоксиба составил 1,59 (95% ДИ 1,10–2,32; $P=0,015$), при применении доз 25 мг и менее – 1,47

(95% ДИ 0,99–2,17; $P=0,054$) и при применении доз свыше 25 мг в день – 3,58 (1,27–10,11; $P=0,016$) по сравнению с применением цеlexоксига. При применении напроксена ОР составил 1,14 (95% ДИ 1,00–1,30; $P=0,05$) по сравнению с применением других НСПВП. Таким образом, рофекоксиг по сравнению с цеlexоксигом повышал риск серьезной ИБС, а напроксен не предотвращал развития серьезной ИБС [28].

В исследовании типа случай-контроль, проведенном J. Hippisley-Cox & C. Coupland, был определен сравнительный риск возникновения ИМ у больных, принимавших ингибиторы ЦОГ-2 и другие НСПВП в общей медицинской практике, с учетом наличия ИБС в анамнезе, а также приема ацетилсалициловой кислоты [35]. Были проанализированы данные 367 медицинских учреждений, участвовавших в формировании базы данных QRESEARCH в Великобритании. За 4-летний период исследования (между 2000 и 2004 гг.) проанализированы 9218 (основная группа) и 86 349 случаев (контрольная группа) первичного диагноза ИМ с учетом возраста, пола и профессии. Была проведена оценка ОР возникновения острого ИМ в связи с приемом рофекоксига, цеlexоксига, напроксена, ибупрофена, диклофенака, а также других селективных и неселективных НСПВП. При анализе учитывали курение, сопутствующие заболевания, социальный статус, применение статинов, ацетилсалициловой кислоты и антидепрессантов. Значительное повышение риска развития ИМ было связано с текущим применением рофекоксига (скорректированное соотношение 1,32; 95% ДИ 1,09–1,61) по сравнению с пациентами, не принимавшими НСПВП в течение предыдущих 3 лет; с текущим использованием диклофенака (1,55; 95% ДИ 1,39–1,72); ибупрофена (1,24; 95% ДИ 1,11–1,39). Повышение риска также было связано с другими НСПВП, в частности с напроксеном. Полученные результаты позволили авторам сделать выводы о том, что имеет место повышение риска развития ИМ, связанного с применением рофекоксига, диклофенака и ибупрофена при условии учета других потенциальных факторов риска, и что не выявлено свидетельств в пользу снижения риска развития ИМ при приеме напроксена.

Данные еще одного исследования заставили усомниться в кардиопротективном действии

напроксена, однако в этом случае также не было получено определяющего заключения. В крупном исследовании ADAPT по предупреждению болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial) предполагалось оценить потенциальную пользу длительного применения напроксена и цеlexоксига для уменьшения риска развития болезни Альцгеймера у людей в возрасте 70 лет и старше с повышенным риском заболевания из-за наличия случаев этого заболевания в семье. В целом 2528 участников были рандомизированы к приему напроксена (220 мг 2 раза в сутки), цеlexоксига (200 мг 2 раза в сутки) или плацебо на срок до трех лет. Исследование было начато в 2001 г., но в декабре 2004 г. было прекращено. Основной причиной прекращения исследования явились результаты исследования Adenoma Prevention with Celecoxib Study, в котором было выявлено существенное увеличение риска сосудистых осложнений у больных, принимавших цеlexоксиг, по сравнению с принимавшими плацебо. Исходя из этого Национальный Институт Здоровья США приостановил также национальное исследование ADAPT. Проведенный позднее анализ результатов показал, что за период наблюдения в среднем до 2 лет было зафиксировано 32 смертельных исхода, из них 10 по сердечно-сосудистой причине, 34 инфаркта миокарда, 24 инсульта и 27 транзиторных ишемических атак, 18 случаев развития сердечной недостаточности. По сравнению с группой плацебо комбинированная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смерть, развитие ИМ, инсульта, транзиторной ишемической атаки или СН, была достоверно выше в группе цеlexоксига (ОР 1,10; 95% ДИ 0,67–1,79; $P=0,72$) и достоверно выше в группе напроксена (ОР 1,63; 95% ДИ 1,04–2,55; $P=0,03$). Для напроксена по сравнению с плацебо ОР каждого компонента конечной точки превышал 1,00, однако ни в одном случае не было статистической достоверности. В отношении гипертензии риск по сравнению с плацебо был достоверно выше как для цеlexоксига (ОР 1,56; 95% ДИ 1,26–1,94; $P<0,0001$), так и для напроксена (ОР 1,40; 95% ДИ 1,12–1,75; $P=0,003$) [1,54].

После выверения по многим факторам риска развития ИМ (таких как гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, ИБС, индекс массы тела, курение) ОР развития острого ИМ у получавших НСПВП составил 1,07 (95% ДИ 0,96–1,19)

по сравнению с не получавшими этот класс препаратов. При этом ОР при применении диклофенака составил 1,23 (95% ДИ 1,00–1,51), ибупрофена – 1,16 (95% ДИ 0,92–1,46) и напроксена – 0,96 (95% ДИ 0,66–1,38). Комбинированное применение аспирина с НСПВП ассоциировалось со статистически достоверным снижением риска (ОР 0,74; 95% ДИ 0,57–0,97) по сравнению с не принимавшими НСПВП и аспирин. При применении аспирина и ибупрофена ОР развития ИМ составил 0,69 (95% ДИ 0,42–1,15). Авторы заключают, что не получили данных о снижении кардиопротективного действия аспирина при совместном применении с НСПВП [20].

Целью популяционного ретроспективного группового исследования, проведенного M. Hudson et al. (2005), явилось определение риска смерти или возникновения рецидива СН у 2256 пациентов в возрасте 66 лет и старше, применявших целекоксиб, рофекоксиб или другие НСПВП после целевой госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности, а также определение наличия различий в этом аспекте между целекоксибом и рофекоксибом. Были использованы базы данных г. Квебека (Канада), включая выписки из историй болезни и выписанные рецепты на препараты в период с апреля 2000 г. до марта 2002 г. Пациентов наблюдали до появления одного из трех исходов: смерти, рецидива застойной СН или до окончания исследования. Были получены результаты, свидетельствующие о повышении комбинированного риска смерти и рецидива СН у пациентов, которые применяли рофекоксиб (ОР 1,25; 95% ДИ 1,00–1,57) или НСПВП (ОР 1,27; 95% ДИ 1,09–1,49), по сравнению с пациентами, получавшими целекоксиб. При изолированном анализе оцениваемых показателей результаты имели ту же направленность и степень доказательности [38].

Высокие дозы аспирина (до 1500 мг/день) ассоциируются с защитой от сердечно-сосудистых осложнений, однако ассоциируются также с желудочно-кишечной токсичностью. Считается, что применение ингибиторов протонной помпы, возможно, является наиболее безопасным выбором у постинфарктных больных. Если НСПВП применяются у больных с риском или уже наличием сердечно-сосудистого заболевания, то они должны применяться в наименьшей эффективной дозе, с наименьшей необходимой продолжительностью, с

сопутствующими малыми дозами аспирина и ингибиторами протонной помпы при показаниях [36].

Необходимо принимать во внимание, что использование ибупрофена для снятия болей может препятствовать благотворности аспирина, назначаемого при заболеваниях сердца. Ибупрофен может препятствовать антитромбоцитарному действию малых доз аспирина, что может сделать аспирин менее эффективным для кардиопротекции и предотвращения инсульта [37]. В случае необходимости сочетания этих препаратов необходимо учитывать, что:

- редкое, время от времени, применение ибупрофена минимально влияет на антитромбоцитарный эффект малых доз аспирина, так как воздействие аспирина на тромбоциты длительное,

- если больные принимают аспирин немедленного высвобождения (не кишечнорастворимый), то одиночная доза ибупрофена в 400 мг должна приниматься не раньше, чем через 30 минут после приема аспирина или не позднее, чем за 8 часов до приема аспирина, что позволит не нарушать эффективность последнего,

- антитромбоцитарные эффекты малых доз кишечнорастворимого аспирина ослабевают, когда ибупрофен в дозе 400 мг принимается через 2, 7 и 12 часов после аспирина.

Считается, что другие фармакологические или немедикаментозные подходы могут быть приемлемо эффективны, также безопасны и менее дорогие. Например, для лечения болей у пожилых больных могут быть рекомендованы мизопропрост или парацетамол [61].

Недавно появилось сообщение о том, что Совет экспертов FDA США провел голосование по вопросу о судьбе препаратов Celebrex (целекоксиб), Vextra (вальдекоксиб) и Vioxx (рофекоксиб). Большинство голосов (31 из 32) Совет проголосовал за то, чтобы рекомендовать FDA оставить Celebrex в продаже, 17 – голосами “за”, 13 – “против” при двух воздержавшихся было решено рекомендовать оставить в продаже также препарат Vextra. Кроме того, большинством голосов (17 к 15) Совет принял решение рекомендовать FDA вернуть на рынок Vioxx. При этом эксперты строго рекомендовали, чтобы на упаковке препаратов Celebrex, Vextra и Vioxx был помещен так назы-

ваемый “черный четырехугольник” – предупреждение самой высокой степени о побочном действии лекарства. Присутствие такого предупреждения будет означать, что фармацевтические компании не будут иметь право публично рекламировать данные лекарства. Было рекомендовано также назначать эти препараты по возможности в малых дозах. Кроме того, Совет экспертов FDA рекомендовал, чтобы на упаковке “старых” НСПВП, которые давно уже являются дженериковыми, было помещено предупреждение о том, что возможное побочное действие этих лекарств на сердечно-сосудистую систему не изучено в крупных клинических исследованиях [82].

В заключение необходимо отметить, что еще в 1985 году Всемирной организацией здравоохранения была сформулирована концепция рационального использования лекарственных средств – проведение фармакотерапии у пациента, адекватной его клиническому состоянию, в дозах, соответствующих индивидуальным особенностям больного, в течение должного периода времени и по самой низкой стоимости. В соответствии с этой концепцией в современной врачебной практике должны использоваться преимущественно те препараты, которые подтвердили свой отчетливый клинический эффект и удовлетворительную переносимость.

Назначая больному НСПВП необходимо тщательно оценивать соотношение возможной пользы

и риска побочных эффектов, учитывать противопоказания и соблюдать особую осторожность при решении вопроса о назначении этих препаратов пациентам с патологией сердечно-сосудистой системы и почек, учесть все альтернативные лечебные подходы. Необходимо назначать НСПВП наименьших эффективных дозах в течение наиболее короткого периода в каждом конкретном случае [84].

Несмотря на статистические расхождения вероятности риска тромботических осложнений при лечении различными специфическими ингибиторами ЦОГ-2, следует избегать назначения этих препаратов, в том числе целекоксиба, пациентам, склонным к тромбозам, с установленной ИБС и/или заболеванием мозговых сосудов (инсультом), а также больным с заболеванием периферических артерий [88]. Назначение НСПВП противопоказано больным, недавно подвергшимся операции АКШ. Следует соблюдать осторожность, назначая ингибиторы ЦОГ-2 больным с факторами риска заболеваний сердца, такими как гипертония, гиперлипидемия, диабет и курение [17]. Потребителям следует разъяснять, что все безрецептурные обезболивающие средства, включая НСПВП, должны использоваться в строгом соответствии с указаниями прилагаемой инструкции (“вкладыша”) и что применение НСПВП более 10 дней должно быть только по назначению врача и под его контролем.

Поступила 29.10.07

Սիրտ-անոթային բարդությունները ոչ սթերոիդ հակաբորբոքային դեղորայքների կիրառման ժամանակ

Ա.Բ. Նարգիզյան, Լ.Ռ. Թումասյան

Ներկայացված են համաշխարհային գրականության տվյալները սիրտ-անոթային բարդությունների վերաբերյալ, որոնք տեղի են

ունենում ոչ սթերոիդ հակաբորբոքային դեղորայքների կիրառման ժամանակ.

Cardiovascular complications in patients using non-steroid anti-inflammatory drugs

A.B. Nargizyan, L.R. Tumasyan

The data concerning cardiovascular complications developing during a long-term use of non-steroid anti-

inflammatory drugs are presented.

Литература

1. ADAPT Research Group. PLoS Clin. Trials, 2006, Nov 17; 1:e33.
2. Andersohn F, Suissa S, Garbe E. Circulation, 2006; 113:1950.
3. Anonymous. The European Market for Arthritis Treatment Products, London, Frost & Sullivan, 1991, (Health Action International, 1998).
4. Anonymous. Drug and Therapeutics Bulletin, 28, 2 Apr 1990, p 25.
5. Antiplatelet Trialists' Collaboration, BMJ, 2002;324:71.
6. Aw T.J., Haas S.J., Liew D., Krum H. Arch. Intern. Med., 2005;165:490.
7. Bennet W.M., Henrich W.L., Stoff J.S. Am. J. Kidney Dis., 1996; 28(suppl 1):S56.
8. Bleumink G.S., Feenstra J., Sturkenboom M.C., Stricker B.H. Drugs, 2003;63:525.
9. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. N. Engl. J. Med., 2000;343:1520.
10. Bouvy M.L., Heerdink E.R., Hoes A.W. et al. Drug Saf., 2003; 26:983.
11. Brater C. N. Engl. J. Med., 2004;339:387.
12. Cannon C.P., Curtis S.P., Fitzgerald G.A. et al. Lancet, 2006; DOI:10.1016/S0140-6736(06)69666-9.
13. Chan A.T., Manson J.E., Albert C.M. et al. Circulation, 2006; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595793.
14. Chen Y.T., Vaccarino V., Williams C.S. et al. Am. J. Med., 1999;106:605.
15. Dai C., Stafford R.S., Alexander G.C. Arch. Intern. Med., 2005;165:171.
16. Dubois R.N., Abramson S.B., Crofford L. et al. FASEBJ, 1998; 12: 1063.
17. European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors. Press release. European Medicines Agency 27 June 2005. DocRef.EMA/207766/2005. www.emea.eu.int
18. FDA Statement on the halting of a clinical trial of the Cox-2 inhibitor Celebrex. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01144.html>.
19. Feenstra J., Heerdink E.R., Grobbee D.E. et al. Arch. Intern. Med., 2002; 162:265.
20. Fischer L.M., Schlienger R.G., Matter C.M. et al. Pharmacotherapy, 2005; 25(4):503.
21. Fitzgerald G.A., Patrono C. N. Engl. J. Med., 2001; 345: 433.
22. Fitzgerald G.A. N. Engl. J. Med., 2004;351:1709.
23. Garcia Rodriguez L.A., Varas-Lorenzo C., Maguire A., Gonzalez-Perez A. Circulation, 2004; 109(24):3000.
24. Garcia Rodriguez L.A., Patrignani P. Lancet, 2006; DOI:10.1016/S0140-6736(06)69667-0.
25. Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S. Epidemiology, 2003;14:240.
26. Gislason G.H., Jacobsen S., Buch P. et al. Abstracts, AHA scientific sessions 2005, abstract 1838, Circulation, 2006.
27. Gonzalez-Perez A., Garcia Rodriguez L. A., BMC Med., 2005; 3:17.
28. Graham D.J., Campen D., Hui R. et al. Lancet, 2005;365(9458):475.
29. Graham D.J. JAMA, 2006; DOI:10.1001/jama.296.13.jed60058.
30. Gurwitz J.H., Avorn J., Bohn R.L. et al. JAMA, 1994;272:781.
31. Hawkey C.J. et al. Br. J. Clin. Pharmacol., 2006; 61(6):730.
32. He J., Ogden L., Bazzano L. et al. Arch. Intern. Med., 2001;161:996.
33. Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M. et al. Arch. Intern. Med., 1998;158:1108.
34. Hernandez-Diaz S., Varas-Lorenzo C., Garcia Rodriguez L.A. Circulation, 2007; 119(26):278.
35. Hippisley-Cox J., Coupland C. BMJ, 2005; 330(7504):1366.
36. Hochman J.S., Shah N.R. Circulation, 2006; 113(25):2868.
37. Hudson M., Baron M., Rahme E., Pilote L. J. Rheumatol., 2005; 32(8):1589.
38. Hudson M., Richard H., Pilote L. BMJ, 2005; 330(7504):1370.
39. Huerta C., Varas-Lorenzo C., Castellsague J., Garcia Rodriguez L.A. Heart, published online 22 May 2006, doi:10.1136/hrt.2005.082388.
40. Izhar M., Alausa T., Folker A. et al. Hypertension, 2004;43:573.
41. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Ann. Intern. Med., 1994; 121:289.
42. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J. et al. BMJ, 2006; 332:1302.
43. Kimmel S.E., Berlin J.A., Reilly M. et al. Ann. Intern. Med., 2005;142:157.
44. Konstam M.A., Weir M.R., Reicin A. et al. Circulation, 2001;104:2280.
45. Langman M.J.S., Eichler H-G., Mavros P. et al. Int. J. Clin. Pharm. Ther., 2004; 42:260.
46. Layton D., Heeley E., Hughes K. et al. Rheumatology (Oxford), 2003; 42:1342.
47. Layton D., Hughes K., Harris S. et al. Rheumatology (Oxford), 2003; 42:1354.
48. Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G. et al. N. Engl. J. Med., 2002; 347:1397.
49. Mamdani M., Juurlink D.N., Lee D.S. et al. Lancet, 2004; 363 (9423):1751.
50. McAdam B.F., Catella-Lawson F., Mardini I.A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999; 96:272.
51. McGettigan P., Henry D. JAMA, 2006; DOI: 10.1001/jama.296.13.jrv60011.
52. Merck announces voluntary worldwide withdrawal of VIOXX. http://www.vioxx.com/vioxx/documents/english/hcp_notification_physicians.pdf
53. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. JAMA, 2001; 286:954.
54. Nissen S.E. PLoS Clin. Trials, 2006; 1:e35.
55. Nussmeier N.A. et al. N. Engl. J. Med., 2005; 352.
56. Page J., Henry D. Arch. Intern. Med., 2000; 160:777.
57. Palmer R., Weiss R., Zusman R.M. et al. Am. J. Hypertens., 2003; 16:135.
58. Perez-Gutthaus S., Garcia-Rodriguez L.A., Raiford D.S. et al. Arch. Intern. Med., 1996; 156:2433.
59. Ray W.A., Stein C.M., Daugherty J.R. et al. Lancet, 2002; 360:1071.
60. Reitblat T., Zamir D., Estis L. et al. J. Hum. Hypertens., 2002; 16: 431.
61. Shaughnessy A.F., Gordon A.E. BMJ, 2006; 332 (7553):1287.

62. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. JAMA, 2000; 284:1247.
63. Singh G., Mithal A., Triadafilopoulos G. EULAR, 2005; June 8-11, 2005; Vienna, Austria. OP0091.
64. Singh G., Miller J.D., Huse D.M. et al. J. Rheumatol., 2003;30: 714.
65. Smith C.J., Zbang Y., Kobold C.M. et al. Proc.Natl.Acad.Sci., 1998; 95:1313.
66. Solomon D.H., Schneeweiss S., Levin R. et al. Hypertension, 2004; 44:140.
67. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Pfeiffer M.A. et al. N. Engl. J. Med., 2005; 352:1071.
68. Solomon S.D., Pfeffer M.A., McMurray J.J.V. et al. Circulation, 2006; 114:1028.
69. Sowers J.R., White W.B., Pitt B. et al. Arch. Intern. Med., 2005;165:161.
70. US Department of Health and Human Services. NIH News. December 17, 2004. Available at: <http://www.nih.gov/news/pr/dec2004/od-17.htm>.
71. Whelton A., Forte J.G., Puma J.A. et al. Am. J. Ther., 2001; 8:85.
72. Whelton A., White W.B., Bello A.E. et al. Am. J. Cardiol., 2002;90:959.
73. Whelton A. Am. J. Med., 1999; 106:13S.
74. Whelton A. 53rd American College of Cardiology Annual Scientific Session, 7th-10th March 2004, New Orleans, US. Abstract 838-2.
75. White W.B., Kent J., Taylor A. et al. Hypertension, 2002; 39:929.
76. Wolfe F., Zhao S., Reynolds M. et al. J. Rheumatol., 2004; 31:1143.
77. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. N. Engl. J. Med., 1999; 340:1888.
78. Zeidler H. Clinical Rheumatology, 1991; 10 (4): 369.
79. Zhang J.J., Ding E.L., Song Y. JAMA, 2006; DOI:10.1001/jama.296.13.jrv60011.
80. Zhao S.Z., Burke T.A., Whelton A. et al. Am. J. Manag. Care, 2002 8(15 Suppl):S401.
81. Zhao S.Z., Reynolds M.W., Lejkowith J. et al. Clin. Ther., 2001; 23:1478.
82. Интернет-журнал "Коммерческая биотехнология", 44: <http://www.cbio.ru/article.php?storyid=569>.
83. Насонов Е. Л. РМЖ, 2005, 13 (7), с. 383.
84. Насонов Е. Л. Лечащий врач, 2006, 2, с. 171.
85. Насонов Е. Л. РМЖ, 2002, 4, 10 (5), с. 283.
86. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине), М., 2000.
87. Насонова В.А. РМЖ, 2000, 17, с. 714.
88. Штрыголь С. Ю. Ж. Провизор, 2005, 2, с. 262.