

Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 устарело

Каратеев А.Е.¹, Новикова Д.С.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact: Andrei Karateev;
aekarateev@rambler.ru

Поступила 09.01.17

В конце 2016 г. были опубликованы результаты исследования PRECISION. В ходе этой работы 24 081 больной с высоким кардиоваскулярным риском в течение более 1,5 года ($20,3 \pm 16,0$ мес) принимал целекоксиб 200–400 мг/сут, напроксен 750–1000 мг/сут или ибупрофен 1800–2400 мг/сут. Согласно полученным данным, частота сосудистых катастроф (летальных исходов, нефатального инфаркта миокарда и инсульта) на фоне приема целекоксиба не превышала частоту аналогичных осложнений на фоне приема препаратов контроля. При этом целекоксиб демонстрировал статистически значимое преимущество в отношении снижения риска развития серьезных желудочно-кишечных осложнений. Новые данные опровергают концепцию «высокого кардиоваскулярного риска», свойственного всем коксибам, и подтверждают положения национальных рекомендаций по рациональному применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), опубликованные в 2015 г.

Настоящий обзор представляет последние данные по риску осложнений при использовании различных НПВП, включая краткое описание плана проведения и результатов исследования PRECISION.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; целекоксиб; напроксен; ибупрофен; безопасность; кардиоваскулярные осложнения; PRECISION.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 устарело. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):218–223.

NEW DATA ON THE SAFETY OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: THE CONCEPT OF THE HIGH CLASS-SPECIFIC CARDIOVASCULAR RISK OF SELECTIVE CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS IS OUTDATED

Karateev A.E.¹, Novikova D.S.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The results of the PRECISION trial were published in late 2016. During this trial, a total of 24,081 patients at high cardiovascular risk took celecoxib 200–400 mg/day, naproxen 750–1000 mg/day or ibuprofen 1800–2400 mg/day for more than 1.5 years (20.3 ± 16.0 months). The findings show that the frequency of vascular catastrophes (death, nonfatal myocardial infarction, and stroke) in patients receiving celecoxib was not higher than that of the similar complications in those taking the control drugs. At the same time, celecoxib demonstrated a statistically significant advantage in reducing the risk of serious gastrointestinal complications. New evidence refutes the concept of high cardiovascular risk that is common to all coxibs and confirms the provisions of national guidelines for the rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which were published in 2015.

This review presents recent data on the risk of NSAID-related complications, including a brief description of the design and results of the PRECISION trial.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; celecoxib; naproxen; ibuprofen; safety; cardiovascular events; PRECISION.

For reference: Karateev AE, Novikova DS, Nasonov EL. New data on the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: The concept of the high class-specific cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is outdated. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):218–223 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-218-223>

В медицине не существует аксиом; данные новых исследований, свободный доступ к которым обеспечивает глобальная система медицинской информации, могут менять — порой самым коренным образом — устоявшиеся научные концепции и терапевтические подходы. Так, на наших глазах уходит в прошлое представление о прямой зависимости между селективностью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в отношении циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и риском развития кардиоваскулярных катастроф.

НПВП — эффективный, надежный и удобный инструмент контроля боли, связанной с повреждением и воспалением. К сожалению, этот класс анальгетиков не является безопасным: их использование ассоциируется с целой серией «класс-специфических» неблагоприятных реакций (НР), среди которых в последнее десятилетие наибольшее значение придается осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [1]. Патогенез последних определяется основным фармакологическим действием

НПВП – блокадой ЦОГ2 – и опосредованным подавлением синтеза простагландина (ПГ) E2 и простаглицлина. Как известно, ЦОГ2-зависимый синтез ПГЕ2 в ткани почек является одним из важнейших механизмов контроля артериального давления в условиях артериальной гипертензии (АГ), а простаглицлин, который активно образуется в области атеросклеротических бляшек (на фоне воспаления сосудистой стенки), оказывает мощное антитромботическое действие, препятствуя локальной агрегации тромбоцитов. Соответственно, любые НПВП, как селективные (с-НПВП), так и неселективные (н-НПВП) в отношении ЦОГ2, способны вызывать дестабилизацию АГ и способствовать развитию сосудистых тромбозов [1–3]. Правда, способность н-НПВП обратимо блокировать ЦОГ1 тромбоцитов (необратимым ингибитором ЦОГ1 является только аспирин) и подавлять синтез тромбксана A2 – одного из наиболее мощных факторов, вызывающих агрегацию тромбоцитов, – теоретически может снизить их протромботический потенциал. Именно поэтому сформировалось устойчивое мнение, что н-НПВП как лекарственная группа менее опасны в отношении развития патологии ССС, чем с-НПВП – коксибы [4, 5].

Репутация коксибов в значительной степени была испорчена после шумевшей истории с изъятием из обращения рофекоксиба. Это было связано с «кардиотоксичностью» данного препарата, подтвержденной крупными рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ) и достоверно большей, чем у других НПВП или плацебо (ПЛ) [6]. «Тень» от рофекоксиба упала на все с-НПВП, которые многие эксперты рассматривали как достаточно гомогенную, в силу особенностей фармакологического действия, группу НПВП [4, 5, 7].

Так, например, поступили N. Bhala и соавт. [8], представившие один из последних и наиболее крупных метаанализов РКИ, в которых определялся риск осложнений со стороны ССС и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при использовании коксибов, диклофенака, ибупрофена и напроксена. Эта работа включала анализ данных 280 РКИ, где различные НПВП сравнивались с ПЛ (n=124 513), и 474 РКИ, где НПВП сравнивались с другими препаратами этой группы (n=229 296). Коксибы в этой работе рассматриваются в целом – при этом, в сравнении с ПЛ, относительный риск (ОР) кардиоваскулярных осложнений, включавших инфаркт миокарда, инсульт и смерть из-за сосудистых катастроф, составил для этих препаратов 1,37 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–1,66].

Повышение риска кардиоваскулярных осложнений более чем на треть – несомненно, серьезная проблема коксибов. Но, как оказалось, среди н-НПВП низкую частоту осложнений со стороны ССС демонстрировал лишь напроксен: ОР 0,93 (95% ДИ 0,69–1,27), а типичные представители н-НПВП диклофенак и ибупрофен не отличались по этому показателю от коксибов: ОР 1,41 (95% ДИ 1,12–1,78) и 1,44 (95% ДИ 0,89–2,33) соответственно.

Как видно, исследование N. Bhala и соавт. [8] полностью разрушает концепцию особой «кардиотоксичности» селективных ингибиторов ЦОГ2: у больных, принимавших типичные н-НПВП, диклофенак и ибупрофен, сосудистые катастрофы возникали столь же часто, как среди использовавших коксибы.

Любопытно отметить, что «суммарный» анализ показал для коксибов неудовлетворительные результаты в плане риска осложнений со стороны ЖКТ, где, казалось бы, эти препараты должны были бы демонстрировать очевидное преимущество в сравнении с н-НПВП. Согласно результатам данного метаанализа, они значительно чаще вызывали поражение ЖКТ, чем ПЛ, – ОР 1,81 (95% ДИ 1,17–2,81) – и не отличались по этому показателю от диклофенака – ОР 1,89 (95% ДИ 1,16–3,09). Впрочем, риск осложнений со стороны ЖКТ при использовании ибупрофена и напроксена оказался выше, по сравнению с ПЛ, примерно в 4 раза.

Но группа коксибов не может считаться однородной. Относящиеся к ней препараты – а их сегодня осталось всего два, целекоксиб и эторикоксиб, – имеют различный профиль безопасности.

Так, частота «класс-специфических» осложнений на фоне приема целекоксиба достаточно низка, что позволяет рассматривать этот препарат как один из наиболее удачных представителей группы НПВП.

Целекоксиб – весьма популярное лекарство, которое широко используется для контроля боли при различных заболеваниях и патологических состояниях [1]. В частности, целекоксиб прекрасно зарекомендовал себя в качестве эффективного средства для лечения наиболее распространенного заболевания суставов – остеоартрита (ОА). Преимущества этого препарата при ОА подтверждает представленный в 2016 г. С. Ху и соавт. [9] метаанализ 15 РКИ, где целекоксиб сравнивался с ПЛ (n=7868). По всем параметрам оценки эффективности целекоксиб достоверно превосходил действие «пустышки». При этом его переносимость оказалась очень хорошей – суммарный риск развития НР на фоне активной терапии и в контроле практически не различался: ОР 1,04 (95% ДИ 0,99–1,09). Правда, при использовании целекоксиба, в сравнении с ПЛ, чаще отмечалась диспепсия; но при этом общее число отмен из-за НР было примерно одинаковым – ОР 1,12 (95% ДИ 0,82–1,52). Самое главное, что использование целекоксиба не ассоциировалось с увеличением риска развития серьезных НР, таких как желудочно-кишечное кровотечение и кардиоваскулярные катастрофы, – ОР 0,78 (95% ДИ 0,51–1,19) [9].

Низкий риск осложнений со стороны ЖКТ при использовании целекоксиба подтверждает метаанализ 52 РКИ (n=51 048). В этой работе оценивалась частота кровотечений и перфораций верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки, развития клинически выраженных язв и анемии (снижение уровня гемоглобина >20 г/л), связанного с кишечной кровопотерей, на фоне приема целекоксиба, н-НПВП и ПЛ. Частота этих осложнений составила 1,0; 2,3 и 0,9 эпизода на 100 пациенто-лет [10].

В пользу целекоксиба говорят также результаты метаанализа 28 эпидемиологических исследований (выполненных с января 1980 г. по май 2011 г.), в которых оценивался относительный риск развития осложнений со стороны ЖКТ при использовании различных НПВП. Целекоксиб продемонстрировал минимальный риск – отношение шансов (ОШ) составило 1,45 (95% ДИ 1,17–1,81). Аналогичный показатель был получен еще только для одного НПВП, ацеклофенака, – ОШ 1,43 (95% ДИ 0,65–3,15). Для всех других НПВП опасность ЖКТ-осложнений была

отчетливо выше: при использовании ибупрофена ОШ 1,84 (95% ДИ 1,54–2,20), диклофенака – ОШ 3,34 (95% ДИ 2,79–3,99), мелоксикама – ОШ 3,47 (95% ДИ 2,19–5,50), нимесулида – ОШ 3,83 (95% ДИ 3,2–4,6), кетопрофена – ОШ 3,92 (95% ДИ 2,70–5,69), напроксена – ОШ 4,1 (95% ДИ 3,22–5,23) и индометацина – ОШ 4,14 (95% ДИ 2,19–5,90) [11].

Имеется серьезный клинический материал, показывающий, что риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании целекоксиба также ниже, чем при использовании всех других НПВП, за исключением напроксена. Это демонстрирует, в частности, масштабная работа S. Trelle и соавт. [12], которые провели метаанализ 31 РКИ (n=116 429), где оценивалось число осложнений со стороны ССС для н-НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена) и с-НПВП (целекоксиба, эторикоксиба, лумирококсиба и рофекоксиба), а контролем служило ПЛ. Изучалась суммарная частота эпизодов инфаркта миокарда, инсульта и смерти вследствие сосудистых катастроф. Согласно полученным данным, целекоксиб имел умеренный сердечно-сосудистый риск: ОШ 1,43 (95% ДИ 0,94–2,16). По этому показателю он уступал напроксену – ОШ 1,22 (95% ДИ 0,78–1,93), но был лучше, чем эторикоксиб – ОШ 1,55 (95% ДИ 0,74–3,17), диклофенак – ОШ 1,6 (95% ДИ 0,85–2,99) и ибупрофен – ОШ 2,26 (95% ДИ 1,11–4,89).

Достаточно низкую «кардиотоксичность» целекоксиба показывает и метаанализ 25 популяционных исследований, включавший 18 независимых популяций. Риск развития инфаркта миокарда при использовании целекоксиба лишь немного превышал аналогичный показатель для напроксена – ОР 1,12 (95% ДИ 1,00–1,24) и 1,06 (95% ДИ 0,94–1,20) соответственно. Другие НПВП демонстрировали худшие показатели: ибупрофен – ОР 1,14 (95% ДИ 0,98–1,31), диклофенак – ОР 1,38 (95% ДИ 1,26–1,52), эторикоксиб – ОР 1,97 (95% ДИ 1,35–2,89) [13].

Нужно отметить, что целекоксиб относительно мало влияет на артериальное давление и менее опасен в плане дестабилизации АГ, чем другие НПВП. Это очень важно, поскольку АГ является серьезным фактором риска развития таких жизнеугрожающих осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт и сердечная недостаточность (СН) [14].

В отношении последней патологии ценные данные были получены в недавней работе A. Arfe и соавт. [15], которые провели анализ взаимосвязи между приемом НПВП и развитием СН. В ходе этого ретроспективного исследования проводилось сравнение приема НПВП у 92 163 больных, госпитализированных в связи с СН в Нидерландах, Германии, Великобритании и Италии за период с 2000 по 2010 г., и 8 246 403 лиц без данной патологии, составивших соответствующий по полу и возрасту контроль. В среднем прием НПВП ассоциировался с умеренным нарастанием риска СН: ОР 1,19 (95% ДИ 1,17–1,22). Тройку препаратов, показавших наибольшую опасность развития этой патологии, составили кеторолак – ОР 1,83 (95% ДИ 1,66–2,02), эторикоксиб – ОР 1,51 (95% ДИ 1,41–1,62) и индометацин – ОР 1,51 (95% ДИ 1,33–1,71). Наименьший риск оказался у целекоксиба – ОР 0,96 (95% ДИ 0,90–1,02).

Как видно, имеются серьезные доказательства, что целекоксиб – представитель семейства коксибов – вызы-

вает нарушения со стороны ССС как минимум не чаще, чем любые другие НПВП. Уровень сердечно-сосудистого риска при использовании этого препарата фактически такой же, как у напроксена, который практически всеми ведущими экспертами считается наиболее «кардиобезопасным» НПВП [1, 2, 7].

Однако окончательно подтвердить данный факт, крайне важный для реальной клинической практики, могло лишь хорошо организованное РКИ. И такое исследование было, наконец, выполнено.

Публикация результатов РКИ PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen), состоявшаяся в конце 2016 г., – давно ожидаемое и яркое научное событие. Впервые в мире была выполнена масштабная работа, где частота НР при использовании НПВП *специально* изучалась на популяции больных с высоким сердечно-сосудистым риском [16].

В ходе этого исследования оценивалось применение трех НПВП – целекоксиба, ибупрофена и напроксена – у 24 081 больного ОА и ревматоидным артритом (РА), имевшего выраженные боли и нуждавшегося в регулярной анальгетической терапии. Основным критерием отбора пациентов для участия в PRECISION стало наличие установленного заболевания ССС (окклюзия как минимум одной коронарной артерии на 50% и более, подтвержденная ангиографически, окклюзия каротидной артерии на 50% и более, подтвержденная ангиографически или ультразвуковым методом, стабильная стенокардия напряжения, клинически выраженные заболевания периферических артерий, или любое из нижеперечисленных событий, произошедших не менее чем за 3 мес до рандомизации: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, каротидная эндартерэктомия, хирургические вмешательства в других артериальных бассейнах) или высокий суммарный сердечно-сосудистый риск (не менее трех нижеперечисленных факторов риска) [17]:

- возраст >55 лет;
- АГ;
- дислипидемия: уровень липопротеидов низкой плотности >160 мг/дл (4,1 ммоль/л), или уровень липопротеидов высокой плотности <35 мг/дл (0,9 ммоль/л), или прием статинов, фибратов, омега-3-содержащих препаратов, препаратов никотиновой кислоты;
- курение (в течение последних 30 дней или >15 сигарет в день);
- наследственный анамнез по заболеваниям ССС;
- наличие в анамнезе микроальбуминурии, соотношения белок/креатинин в моче >2;
- гипертрофия миокарда левого желудочка, подтвержденная данными электрокардиографии;
- снижение лодыжечно-плечевого индекса <0,9.

Сахарный диабет рассматривался как эквивалент заболевания ССС.

В исследовании PRECISION были задействованы более 1000 исследовательских центров в 16 странах мира. На сегодняшний день это одно из наиболее крупных исследований, в которых изучалась безопасность НПВП. Правда, по своим масштабам PRECISION уступает про-

грамме MEDAL, в которой сравнивались эторикокиб в дозах 90 и 60 мг и диклофенак в дозе 150 мг/сут, у 34 701 больного ОА и РА [18]. Но при этом, хотя основной целью программы MEDAL также была оценка НР со стороны ССС, ее критерии включения не предполагали наблюдения группы больных со столь высоким кардиоваскулярным риском, как в PRECISION. В этом можно убедиться, сравнив характеристику исследуемых групп в данных работах (табл. 1).

PRECISION предполагал гибкую систему назначения НПВП – в зависимости от выраженности боли суточная доза препаратов могла меняться: целекоксиб – от 100 до 200 мг 2 раза в сутки, ибупрофена – от 600 до 800 мг 3 раза в сутки, напроксена – от 375 до 500 мг 2 раза в сутки. При этом, учитывая высокий риск осложнений со стороны ЖКТ, все больные в течение всего срока исследования получали ингибитор протонной помпы эзомепразол в дозе 20–40 мг/сут.

Минимальный срок активной фазы исследования должен был составить 18 мес, с дальнейшим амбулаторным наблюдением до 3 лет. В итоге средний срок исследования (активное наблюдение за лечением) составил $20,3 \pm 16,0$ мес, амбулаторное наблюдение – $34,1 \pm 13,4$ мес.

Основным критерием оценки являлась частота сосудистых катастроф – гибели от заболеваний ССС, нефатальных инфарктов и инсультов. В группе целекоксиба она оказалась как минимум не выше, чем у принимавших напроксен и ибупрофен (оценка ИТТ, Intention-to-Treat Population; рис. 1).

Важно отметить, что целекоксиб реже вызывал дестабилизацию АГ, потребовавшую госпитализации (0,3%), чем ибупрофен (0,5%; $p < 0,05$), и был сопоставим по этому показателю с напроксеном (0,4%, различие недостоверно). В отношении госпитализаций по поводу СН различия между исследуемыми препаратами не было: их частота во всех трех группах составила по 0,6%.

При этом суммарная оценка серьезных осложнений со стороны ЖКТ, включая развитие выраженной железодефицитной анемии, показала статистически значимое преимущество целекоксиба в сравнении с напроксеном и ибупрофеном. Развитие ренальных осложнений в группе целекоксиба отмечалось достоверно реже, чем в группе ибупрофена; между группами целекоксиба и напроксена достоверных различий по частоте этой патологии выявлено не было (оценка ИТТ; рис. 2).

Таким образом, исследование PRECISION показало, что частота развития сосудистых катастроф на фоне длительного приема целекоксиба в средней терапевтической дозе, даже у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, не выше, чем при использовании н-НПВП, в том числе напроксена, который традиционно считается наиболее «кардиобезопасным» препаратом этой группы. При этом число летальных исходов, связанных с инфарктом миокарда, инсультом и внезапной коронарной смертью, у больных, принимавших целекоксиб, оказалось даже несколько меньше (правда, недостоверно), чем у лиц, получавших напроксен и ибупрофен.

В отношении негативного влияния на ЖКТ, даже с учетом того факта, что все больные получали эффективную гастропротективную терапию, целекоксиб оказался достоверно безопаснее препаратов сравнения. Он также достоверно реже вызывал осложнения со стороны почек, в сравнении с ибупрофеном.

Напрашивается совершенно очевидный вывод: **в соответствии с результатами PRECISION, целекоксиб по всем параметрам оказался более безопасным препаратом, чем н-НПВП.**

Следует напомнить, что в упомянутой выше программе MEDAL другой представитель группы коксибов – эторикокиб – продемонстрировал далеко не столь блестящие результаты. Правда, число кардиоваскулярных осложнений при использовании эторикоксиба и диклофенака не различалось – их суммарное число составило 1,24 и 1,30 на 100 пациенто-лет [18]. Но диклофенак, по данным РКИ и популяционных исследований, вызывает осложнения со стороны ССС чаще, чем другие НПВП [8, 12, 13], поэтому сравнение с таким препаратом едва ли говорит в пользу эторикоксиба. Кроме того, эторикокиб в обеих дозировках достоверно чаще вызывал дестабилизацию АГ, чем диклофенак [18, 19]. Но при этом, что принципиально важно, эторикокиб не пока-

Таблица 1 Сравнение наличия факторов кардиоваскулярного риска в исследуемых группах PRECISION [16] и MEDAL [18]

Параметры	PRECISION	MEDAL
Возраст больных, годы, М±δ	63,3±9,4	63,2±8,5
Женский пол, %	64,1	74,2
АГ, %	77,8	47,1
Сахарный диабет 2-го типа, %	35,3	10,6
Дислипидемия, %	62,5	29,2
Очень высокий кардиоваскулярный риск*, %	22,8	11,6
Прием НДА, %	45,9	34,6
Прием статинов, %	53,9	16,5

Примечание. * – больные с диагностированным заболеванием ССС; НДА – низкие дозы аспирина.

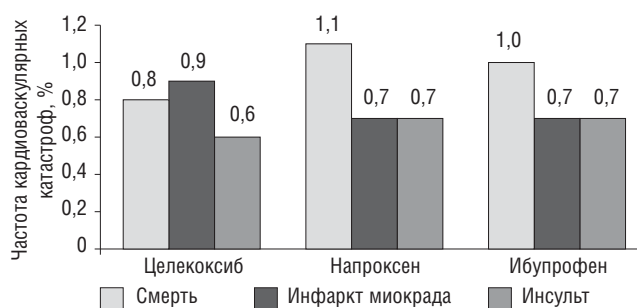


Рис. 1. Исследование PRECISION (n=24 081): кардиоваскулярные катастрофы [16]

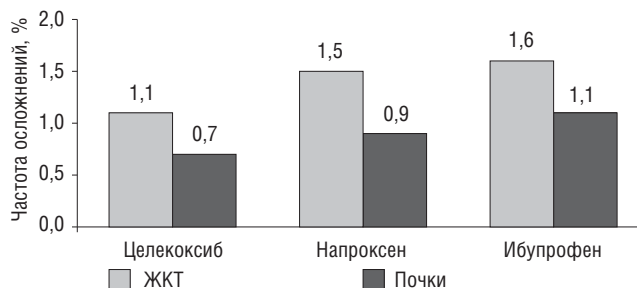


Рис. 2. Исследование PRECISION (n=24 081): суммарная частота серьезных гастроинтестинальных и почечных осложнений [16]

Таблица 2 Алгоритм назначения НПВП (рекомендации российских экспертов – 2015) [1]

Риск осложнений	ССС			
	низкий	умеренный – высокий	очень высокий*	
ЖКТ	низкий умеренный высокий	Любые НПВП н-НПВП + ИПП, с-НПВП Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	НПВП с наименьшим сердечно-сосудистым риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (<1200 мг/сут) Напроксен + ИПП или целекоксиб Целекоксиб + ИПП	Избегать назначения любых НПВП

Примечание. * – инфаркт миокарда или ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация коронарных артерий или других артериальных бассейнов, клинически выраженные заболевания периферических артерий, сахарный диабет 2-го типа с поражением органов-«мишеней», хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²), SCORE >10%, хроническая сердечная недостаточность II функционального класса и выше по NYHA.

зал какого-либо преимущества в сравнении с диклофенаком в отношении развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ – их число составило 0,30 и 0,32 на 100 пациенто-лет [18, 20].

Таким образом, результаты исследования PRECISION закрывают тему о «класс-специфическом» повышении риска осложнений со стороны ССС при использовании селективных ингибиторов ЦОГ2. Опасность развития любых НР, связанных с НПВП, – как сердечно-сосудистой патологии, так и поражения ЖКТ, определяется индивидуальными параметрами конкретного представителя данной лекарственной группы, его биохимическими свойствами, особенностями фармакокинетики и применяемой дозой. Оценивать безопасность НПВП, ориентируясь на формальные фармакологические характеристики тех или иных НПВП, в том числе селективность в отношении ЦОГ2, сегодня представляется ошибочным. Ведь клинический опыт опровергает теоретические рассуждения. Так, по данным серии РКИ, типичный неселективный НПВП ибупрофен в высоких дозах достаточно часто вызывает осложнения со стороны ССС, а наиболее селективный ингибитор ЦОГ2 эторикоксиб (по результатам MEDAL) демонстрирует частоту желудочно-кишечных кровотечений, равную диклофенаку.

Новые данные по безопасности целекоксиба имеют и чисто практический аспект. Они убедительно подтвер-

ждают правильность схемы рационального применения НПВП, разработанной российскими экспертами и представленной в печати в начале 2015 г. (табл. 2). Тем не менее, поскольку целекоксиб демонстрирует очевидное преимущество при комбинированной оценке безопасности (сердечно-сосудистая + ЖКТ) в сравнении с напроксеном, его следует поставить на первое место в вертикальном столбце «умеренный–высокий сердечно-сосудистый риск» как препарата выбора в данной клинической ситуации.

Разумеется, даже самые благоприятные результаты в отношении применения целекоксиба у больных с высоким сердечно-сосудистым риском не могут менять принципиальной рекомендации российских экспертов **не использовать любые НПВП у лиц, недавно перенесших сердечно-сосудистые катастрофы и/или имеющих клинически выраженную ишемическую болезнь сердца.**

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия статьи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
2. Scarpignato C, Lanasa A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8
3. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
4. [No authors listed]. NSAIDs and serious cardiovascular disorders: especially COX-2 inhibitors and diclofenac. *Prescribe Int*. 2016 Jan;25(167):14-6.
5. Katz JA. COX-2 inhibition: what we learned – a controversial update on safety data. *Pain Med*. 2013 Dec;14 Suppl 1:S29-34. doi: 10.1111/pme.12252
6. Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem*. 2007;42:3-27. doi: 10.1007/1-4020-5688-5_1
7. Burmester G, Lanasa A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):818-22. doi: 10.1136/ard.2010.128660. Epub 2010 Sep 10.
8. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
9. Xu C, Gu K, Yasen Y, Hou Y. Efficacy and safety of celecoxib therapy in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(20):e3585. doi: 10.1097/MD.0000000000003585

10. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther.* 2013 Jan 8;15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134
11. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000
12. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:7086. doi: 10.1136/bmj.c7086
13. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety.* 2013;22:559-70. doi: 10.1002/pds.3437
14. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2006 Oct 4;296(13):1619-32. doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60015. Epub 2006 Sep 12.
15. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857
16. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13.
17. Becker MC, Wang TH, Wisniewski L, et al. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J.* 2009 Apr;157(4):606-12. doi: 10.1016/j.ahj.2008.12.014. Epub 2009 Feb 25.
18. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2006 Nov 18;368(9549):1771-81. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
19. Krum H, Swergold G, Curtis SP, et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J Hypertens.* 2009 Apr;27(4):886-93. doi: 10.1097/HJH.0b013e328325d831
20. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2007 Feb 10;369(9560):465-73. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60234-7

**Ответы на вопросы к лекции
Б.С. Белова и соавт.
«Бактериальный (септический) артрит
и инфекция протезированного сустава»**

(с. 200):

- 1 - Г
- 2 - Б
- 3 - Г
- 4 - Г
- 5 - Д
- 6 - В
- 7 - В
- 8 - В