

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском

Олюнин Ю.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Юрий Александрович Олюнин;
olyunin@mail.ru

Contact:
Yuri Olyunin;
olyunin@mail.ru

Поступила 10.03.17

В статье обсуждаются особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; кардиоваскулярный риск; ибупрофен; целекоксиб; напроксен.

Для ссылки: Олюнин Ю.А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):321-323.

USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK

Olyunin Yu.A.

The paper discusses the specific features of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with high cardiovascular risk.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; cardiovascular risk; ibuprofen; celecoxib; naproxen.

For reference: Olyunin Yu.A. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with high cardiovascular risk.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):321-323 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-321-323>

Вплоть до конца прошлого века неблагоприятные реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) считались основной проблемой, которая ограничивает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Появление нового класса НПВП – селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – позволило в значительной степени снизить ее остроту. Огромный интерес к этому классу медикаментов послужил мощным стимулом для проведения масштабных исследований по изучению эффективности и безопасности новых лекарств. Анализ полученного при этом клинического материала показал, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 ассоциируется со значительным увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний.

Так, в исследовании VIGOR, в котором оценивались эффективность и переносимость селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба, было включено 8076 больных ревматоидным артритом (РА), которые получали рофекоксиб по 50 мг/сут или напроксен по 1000 мг/сут [1]. Медиана длительности наблюдения составила 9 мес. НР со стороны ЖКТ при использовании рофекоксиба встречались вдвое реже, чем при назначении напроксена, но у пациентов, получавших рофекоксиб, инфаркт миокарда развивался в 4 раза чаще, чем в группе сравнения. В это исследование не включались больные, имевшие в анамнезе цереброваскулярные нарушения

или инфаркт миокарда. Меньшая частота кардиоваскулярной патологии у больных, принимавших напроксен, по-видимому, может быть связана с его способностью подавлять активность ЦОГ-1.

Другой селективный ингибитор ЦОГ-2, целекоксиб, сравнивался с ибупрофеном и диклофенаком [2]. В исследование было включено 8059 пациентов с РА и остеоартритом (ОА), которые получали целекоксиб по 800 мг/сут, ибупрофен по 2400 мг/сут или диклофенак по 150 мг/сут. Кроме того, у части больных проводилось профилактическое лечение аспирином. В течение 6 мес наблюдения частота кардиоваскулярных нарушений во всех трех группах была сопоставима и не зависела от использования аспирина. В исследовании APC, длительность наблюдения в котором составляла около 3 лет, наблюдалось достоверное дозозависимое повышение частоты кардиоваскулярных нарушений в сравнении с плацебо при назначении целекоксиба по 400 и 800 мг/сут [3]. В эту работу было включено 2035 больных, перенесших опухолевые заболевания кишечника, которые получали целекоксиб для профилактики онкологической патологии.

Результаты этих и целого ряда других исследований показывают, что подавление активности ЦОГ-2 ассоциируется с увеличением риска возникновения кардиоваскулярных нарушений. В то же время избирательное подавление ЦОГ-1 аспирином позволяет

снижать их частоту. Неселективные НПВП в разной степени уменьшают активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2. По-видимому, безопасность каждого из них может во многом зависеть от соотношения этих эффектов. А.А. Bavy и соавт. [4] изучали результаты применения различных НПВП в рамках исследования «Инициатива женского здоровья». Анализировались данные 160 801 пациентки, 53 142 из которых регулярно принимали НПВП. Такое лечение ассоциировалось с достоверным повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для селективных ингибиторов ЦОГ-2 отношение рисков составило 1,13 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,23; $p=0,004$], в том числе для целекоксиба – 1,13 (95% ДИ 1,01–1,27; $p=0,031$). У пациентов, принимавших аспирин, назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2 не повышало кардиоваскулярный риск.

Повышенный риск был зафиксирован для неселективных НПВП, подавлявших ЦОГ-2 в большей степени, чем ЦОГ-1: 1,17 (95% ДИ 1,10–1,24; $p<0,001$), в том числе для напроксена – 1,22 (95% ДИ 1,12–1,34; $p<0,001$). Повышение риска сохранялось и при использовании аспирина. Неселективные НПВП, подавлявшие ЦОГ-1 в большей степени, чем ЦОГ-2, не вызывали существенного увеличения кардиоваскулярного риска: 1,01 (95% ДИ 0,95–1,07; $p=0,884$), в том числе для ибупрофена – 1,00 (95% ДИ 0,93–1,07; $p=0,996$). Следует, однако, отметить, что интерпретация этих результатов в определенной степени затрудняется отсутствием данных о дозировке препаратов и длительности лечения.

Гораздо более полная информация может быть получена в рамках рандомизированных клинических испытаний, и анализу таких работ был посвящен недавно опубликованный метаанализ [5]. Его авторы обобщили данные 280 плацебоконтролируемых клинических испытаний НПВП, а также результаты 474 работ, в которых НПВП сравнивались между собой. Оценивалась частота возникновения значительных сосудистых нарушений (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, летального исхода вследствие сосудистой патологии), значительных коронарных нарушений (нефатального инфаркта миокарда или летального исхода вследствие коронарных нарушений), инсульта, сердечной недостаточности, желудочно-кишечных осложнений (перфорации, обструкции или кровотечения), а также общая летальность.

Частота значительных сосудистых нарушений возрастала примерно на треть при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 [относительный риск 1,37 (95% ДИ 1,14–1,66; $p=0,0009$)] или диклофенака [1,41 (95% ДИ 1,12–1,78; $p=0,0036$)]. Ибупрофен существенно повышал частоту значительных коронарных нарушений [2,22 (95% ДИ 1,10–4,48; $p=0,0253$)], но не значительных сосудистых нарушений [1,44 (95% ДИ 0,89–2,33)]. По сравнению с плацебо, у 1000 больных, получавших селективные ингибиторы ЦОГ-2 или диклофенак, за год наблюдалось на три значительных сосудистых нарушения больше, причем один из этих эпизодов оканчивался летально.

Напроксен достоверно не увеличивал число значительных сосудистых нарушений [0,93 (95% ДИ 0,69–1,27)]. Частота летальных исходов, связанных с сосудистыми нарушениями, достоверно повышалась при назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2 [1,58 (95%

ДИ 1,00–2,49; $p=0,0103$)] и диклофенака [1,65 (95% ДИ 0,95–2,85; $p=0,0187$)], достоверно увеличивалась при использовании ибупрофена [1,90 (95% ДИ 0,56–6,41; $p=0,17$)] и не менялась на фоне лечения напроксеном [1,08 (95% ДИ 0,48–2,47; $p=0,80$)]. Все НПВП удваивали риск возникновения сердечно-сосудистой недостаточности.

В рамках данной работы авторы не имели достаточных возможностей для оценки влияния исходного статуса пациентов на результат лечения. В то же время S.D. Solomon и соавт. [6], которые анализировали результаты 6 плацебоконтролируемых испытаний целекоксиба, показали, что вероятность возникновения сердечно-сосудистой патологии была максимальной у пациентов с исходно высоким кардиоваскулярным риском. К этой категории относят больных, имеющих различные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки), сахарный диабет 2-го типа или хроническую болезнь почек. Для минимизации возможных неблагоприятных последствий применения НПВП у таких пациентов необходимо по возможности сократить продолжительность лечения и дозировку. Кроме того, следует выбирать только относительно безопасные препараты, которые реже других вызывают сердечно-сосудистую патологию. Авторы российских рекомендаций по применению НПВП относят к их числу ибупрофен в низких дозах (до 1200 мг/сут), напроксен и целекоксиб [7].

Сравнительное изучение переносимости этих трех НПВП проводилось в рамках исследования PRECISION, в которое был включен 24 081 пациент с высоким кардиоваскулярным риском [8]. У 21 645 был ОА и у 2436 – РА. Им назначался целекоксиб по 200 мг/сут, ибупрофен по 1800 мг/сут или напроксен по 750 мг/сут. В ходе дальнейшего наблюдения врачи могли увеличивать дозы ибупрофена и напроксена как при РА, так и при ОА, а дозу целекоксиба – только при РА. Поэтому в данном исследовании средняя доза целекоксиба составила 209 ± 37 мг/сут, напроксена – 852 ± 103 мг/сут, а ибупрофена – 2045 ± 246 мг/сут.

Оценивая результаты этой работы, необходимо учитывать, что ее дизайн серьезно противоречит российским национальным рекомендациям по применению НПВП, которые при высоком кардиоваскулярном риске допускают применение ибупрофена только в низких дозах. В то же время в рамках PRECISION использование низких доз ибупрофена не допускалось по протоколу и пациенты получали его только в высокой дозировке, которая чаще, чем низкая, вызывает кардиоваскулярные нарушения.

Анализируя полученные результаты, авторы пришли к выводу, что исследуемые препараты имеют сопоставимые показатели кардиоваскулярной безопасности. Серьезная патология сердечно-сосудистой системы (летальный исход вследствие кардиоваскулярных нарушений, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт) при назначении целекоксиба, напроксена и ибупрофена отмечалась соответственно в 2,3; 2,5 и 2,7% случаев. Следует подчеркнуть, что эти данные можно отнести только к небольшой дозе целекоксиба (до 200 мг/сут). На сегодняшний день мы не имеем достаточной информации о безопасности более высоких доз этого препарата у пациентов с высоким кардио-

васкулярным риском. Не исключено, что кардиоваскулярная токсичность больших доз целекоксиба может оказаться неприемлемой для данного контингента больных. С учетом такой возможности представляется целесообразным откорректировать российские национальные рекомендации по применению НПВП, ограничив допустимую дозировку целекоксиба при высоком кардиоваскулярном риске, как это уже сделано для ибупрофена. Таким пациентам следует воздерживаться от применения целекоксиба в дозе свыше 200 мг/сут.

Необходимо также принять во внимание, что в исследовании PRECISION безопасность целекоксиба в дозе 200 мг/сут и напроксена была сопоставима с безопасностью высоких доз ибупрофена. В то же время российские рекомендации по применению НПВП для таких больных допускают назначение только низких доз этого препарата.

Не исключено, что низкие дозы ибупрофена могут оказаться более безопасными, чем целекоксиб в дозе 200 мг/сут и напроксен. Учитывая это обстоятельство, препаратом выбора для больных с высоким кардиоваскулярным риском следует считать ибупрофен в низких дозах, что также целесообразно отразить в российских рекомендациях по применению НПВП.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 23;343(21):1520-8. doi: 10.1056/NEJM200011233432103
2. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247-55. doi: 10.1001/jama.284.10.1247
3. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al; Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1071-80. doi: 10.1056/NEJMoa050405
4. Bavy AA, Thomas F, Allison M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular outcomes in women: results from the women's health initiative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 Jul;7(4):603-10. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000800
5. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; 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. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
6. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al; Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation*. 2008 Apr 22;117(16):2104-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.764530
7. 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
8. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al; PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593

Ответы на вопросы к статье Ю.В. Муравьева, В.В. Лебедевой «Болезнь Стилла взрослых в настоящее время»

(с. 276):

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