

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.132.2-036.11: 615.262.1

В.Б. Акименко, С.Ф. Половов, П.П. Калинин, О.Н. Матвеев, П.В. Таряник
**К ВОПРОСУ О ПРИМЕНЕНИИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ И ИХ ВЛИЯНИИ
НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ**

Военно-морской клинический госпиталь ТОФ;
Медицинская служба ТОФ, Владивосток.

За последние 5 лет в РФ от болезней системы кровообращения умерли 6,4 млн. человек. В 2005 г. из 1610 смертей в расчете на 100 тыс. населения от сосудистых заболеваний произошло 908 смертей (56%), причем 169 (18,7%) – в трудоспособном возрасте. Первое место в структуре смертности от болезней системы кровообращения занимает ишемическая болезнь сердца – 48,1% (431 на 100 тыс. населения). Смертность от инфаркта миокарда (ИМ) в нашей стране составляет 45 на 100 тыс. населения, средняя госпитальная летальность колеблется в стационарах страны от 19 до 28%.

Международный опыт показывает, что снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний достигается в результате реализации координированного комплекса мер, основными из которых являются повышение информированности населения, внедрение эффективных профилактических программ; создание и совершенствование системы оказания медицинской помощи больным с острой сердечно-сосудистой патологией [7].

Целью написания данного обзора явилось желание проинформировать практических врачей о недопустимости купирования ангинозных болей нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) при остром коронарном синдроме (ОКС), об опасностях применения НПВП с различной степенью селективности к циклооксигеназе-2 (ЦОГ-2) при ОКС и тактике их вынужденного использования при сочетании ОКС и костно-мышечных болезней в свете современных научных исследований.

ОКС включает нестабильную стенокардию (НС) и ИМ. Эксперты Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) приняли следующее определение ОКС (2001 г.): “ОКС – термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый ИМ или НС. ОКС включает в себя понятия острый ИМ, ИМ с подъемом

«Я не дам никому просимому у меня смертельного средства и не покажу пути для подобного замысла...»

Клятва Гиппократа

сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ, ИМ, диагностированный по изменениям специфических кардиоферментов в крови, по другим биомаркерам, по поздним ЭКГ признакам, и НС”. В основе ОКС лежит окклюзия просвета одной из эпикардиальных коронарных артерий (КА) тромбом. Подъем сегмента ST, как правило, – следствие трансмуральной ишемии миокарда и возникает при наличии полной окклюзии одной из магистральных КА. Другие изменения конечной части желудочкового комплекса (депрессия ST, изменения зубца T) обычно наблюдаются при неполной окклюзии КА пристеночным тромбом [3].

Патогенетический механизм появления боли при ОКС представлен следующим образом. На ранних этапах гипоксии и ишемии миокарда значительно уменьшается содержание калия в кардиомиоцитах в связи с выходом его из клетки в межклеточное пространство. Кроме того, в миокарде начинает преобладать анаэробный гликолиз, вследствие чего накапливаются молочная кислота, водородные ионы, развивается ацидоз. Эти процессы сопровождаются накоплением в миокарде таких биологически активных веществ, как аденозин, брадикинин, гистамин, серотонин, нейропептид P. Эти вещества вызывают раздражение рецепторов миокарда и окончаний симпатического и блуждающего нервов. Импульсы от чувствительных окончаний внутрисердечных нервов достигают сердечного сплетения и затем передаются к симпатическим ганглиям, расположенным на уровне C7–Th4. Далее импульсы передаются в гипоталамус и кору головного мозга – основные высшие центры, активация которых формирует ощущение боли. Нейропептид P значительно облегчает передачу боли в высшие воспринимающие центры. Интенсивность боли зависит также от уровня содержания в ЦНС эндогенных опиатов – эндорфинов и энкефалинов и, как следствие, функционального состояния опиоидергической системы мозга [6].

Обезболивание – один из важнейших этапов в лечении ОКС. Быстрое и полное устранение болевого синдрома, мучительного субъективно, приводящего к увеличению симпатической активности – важнейшая составляющая раннего лечения [3]. Главной задачей обезболивания является смягчение стрессорной реакции при минимальном угнетающем действии медикаментов на системы кровообращения и дыхания. Снижение или полное купирование болевого стресса способствуют уменьшению числа осложнений и более благоприятному течению заболевания [4].

До настоящего времени во врачебной кардиологической практике распространена ошибка – использование трехступенчатой схемы обезболивания: при отсутствии эффекта от сублингвального приема нитроглицерина переход к наркотическим анальгетикам осуществляется только после безуспешной попытки купировать болевой синдром с помощью комбинации ненаркотического анальгетика (метамизол натрия – анальгина) с антигистаминным препаратом (дифенидрамином – димедролом). Между тем, потеря времени при использовании такой комбинации, которая, во-первых, как правило, не позволяет получить полной анальгезии, а во-вторых, не способна в отличие от наркотических анальгетиков обеспечить гемодинамическую разгрузку сердца (главную цель обезболивания) и уменьшить потребность миокарда в кислороде, приводит к усугублению состояния и ухудшению прогноза. [1].

Весьма часто в целях обезболивания при ангинозном статусе неоправданно используется комбинированный препарат метамизол натрия с фенпиверином бромидом и питофеноном гидрохлоридом (баралгин, спазмалгин, спазган и т. д.) или трамадол (трамал), практически не влияющие на работу сердца и потребление кислорода миокардом, а потому не показанные в этом случае [1].

Анализ проводимой неотложной терапии оказываемой бригадами скорой медицинской помощи показал, что болевой синдром при ИМ был купирован в 47% случаев наркотическими анальгетиками и в 53% случаев ненаркотическими анальгетиками [2].

При анализе 258 историй болезни пациентов, проходивших лечение в нашем лечебном учреждении с 2004 по 2007 гг. по поводу различных форм ОКС, установлено применение НПВП врачами терапевтами, кардиологами, реаниматологами для купирования ангинозных болей в 24,8% случаев.

Теоретической предпосылкой для указанной выше ошибки являются: устаревшие знания врачей, опирающиеся на устаревшие руководства. [1].

Вводят в заблуждение врачей и принятые Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации некоторые руководящие нормативные документы. Так в стандартах медицин-

ской помощи больным со стабильной стенокардией [9], предусмотрено применение метамизола натрия, кетопрофена, диклофенака, а стандартом медицинской помощи больным с острым инфарктом [8] – кетопрофена, диклофенака в разделе анальгетики, НПВП, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры кратностью применения (0,5), с высокими ориентировочной дневной и эквивалентной курсовой дозами.

При стабильной стенокардии не предусмотрено назначение НПВП и НА, так как ангинозные боли при стабильной стенокардии напряжения должны купироваться после прекращения физической нагрузки и нитратами [5,11,16].

Разработанные экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) в 2001, 2003 гг. (на основе рекомендаций американской кардиологической ассоциации (ACC/АНА) 2000 г. и Европейского общества кардиологов (ESC) 2000 г.) рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ не предусматривают применение НПВП с анальгетической целью. В указанных рекомендациях приведен алгоритм анальгетической терапии при ОКС на разных этапах оказания медицинской помощи: а) при первом контакте с врачом (участковым, кардиологом поликлиники) при продолжающейся боли – дать нитроглицерин под язык; б) врач СМП при сильной боли, сохраняющейся после применения нитроглицерина, – морфин в/в; в) в больницах без кардиологического блока интенсивной терапии или имеющих возможности для экстренного лечения больных в приемном покое при сильной, продолжающейся, несмотря на применение нитроглицерина, боли – морфин в/в; г) в блоке интенсивной терапии при наличии показаний введение морфина, внутривенную инфузию нитроглицерина.

В рекомендациях ACC/АНА, ESC 2007 г. по диагностике и лечению ОКС без подъема сегмента ST [12,13] не указано об использовании других НПВП в лечении ИС и ИМ без подъема сегмента ST, кроме аспирина, имеющего доказанный положительный эффект на конечные точки.

В рекомендациях ВНОК [3], ESC, ACC/АНА 2007 г. [15,16,29] по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST также не рассматривается использование НПВП в антиангинальной терапии. Приведен идентичный алгоритм купирования болевого синдрома. Если ангинозный приступ не ослабевает через несколько минут после прекращения действия провоцирующего фактора (физическая нагрузка) или если он развился в покое, больному следует принять нитроглицерин в дозе 0,4 мг в виде таблеток под язык или аэрозоля (спрея). Если симптомы не исчезают через 5 мин, а препарат удовлетворительно переносится,

рекомендуется использовать его повторно. Сохранение ангинозного приступа после использования короткодействующих нитратов – показание для введения НА. Их следует вводить только в/в. Средством выбора является морфин (кроме документированных случаев гиперчувствительности к препарату). Помимо обезболивания морфин способствует уменьшению страха, возбуждения, снижает симпатическую активность, увеличивает тонус блуждающего нерва, уменьшает работу дыхания, вызывает расширение периферических артерий и вен (последнее особенно важно при отеке легких). Доза, необходимая для адекватного обезболивания, зависит от индивидуальной чувствительности, возраста, размеров тела. Перед использованием 10 мг морфина гидрохлорида или сульфата разводят как минимум в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия или дистиллированной воды. Первоначально следует ввести в/в медленно 2–4 мг лекарственного вещества. При необходимости введение повторяют каждые 5–15 мин по 2–4 мг до купирования боли или возникновения побочных эффектов, не позволяющих увеличить дозу. При использовании морфина возможны следующие осложнения: выраженная артериальная гипотензия; устраняется в горизонтальном положении в сочетании с поднятием ног (если нет отека легких). Если этого недостаточно, в/в вводится 0,9% раствор хлорида натрия или другие плазмозаменители. В редких случаях – пресорные препараты; выраженная брадикардия в сочетании с артериальной гипотензией; устраняется атропином (в/в 0,5–1,0 мг); тошнота, рвота; устраняется производными фенотиазина, в частности, метоклопрамидом (в/в 5–10 мг); выраженное угнетение дыхания; устраняется налоксоном (в/в 0,1–0,2 мг, при необходимости повторно через 15 мин), однако при этом уменьшается и анальгезирующее действие препарата. Опиаты могут ослаблять перистальтику кишечника и приводить к запорам. Препараты этой группы снижают тонус мочевого пузыря и затрудняют мочеиспускание, особенно у мужчин с гипертрофией предстательной железы. Применять лекарственные средства для профилактики осложнений наркотических анальгетиков не следует.

Предложены также другие способы обезболивания, в частности, сочетание наркотического анальгетика фентанила с нейролептиком дроперидолом (дегидробензоперидолом). Первоначальная доза фентанила, как правило, составляет 0,05–0,1 мг, дроперидола 2,5–10 мг (в зависимости от уровня артериального давления). При необходимости препараты вводятся повторно в более низких дозах. Уменьшению болевого синдрома способствуют быстрое восстановление проходимости КА, кровоснабжающей зону ИМ, устранение гипоксемии, использование нитратов и β -блокаторов [3].

Зарубежными авторами выполнено ряд научных исследований [18-26,31-33,35,36], позволивших установить кардиоваскулярные риски применения НПВП при ОКС. Их результаты нашли отражение в рекомендациях АСС/АНА 2007 г. по лечению пациентов с ОКС [12]. Использование НПВП для купирования ангинозных болей при ОКС в рекомендациях не рассматривается, однако назначение НПВП в редких случаях допускается.

При невозможности отказаться от НПВП при ИС и ИМ без подъема сегмента ST у пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы для снятия болей рекомендуется назначение НПВП: парацетамола, аспирина, наркотических средств в небольших дозах, или неацетилированных салицилатов (Класс рекомендации I. Уровень доказательств C). При неэффективности первичного лечения парацетамолом, наркотическими средствами в небольших дозах, или неацетилированными салицилатами, возможно применение напроксена (Класс рекомендации IIa. Уровень доказательств C). Решение вопроса о применении НПВП с возрастающей степенью чувствительности к ЦОГ-2 в малых дозах, в максимально короткое время может рассматриваться при отсутствии эффекта от напроксена, парацетамола, наркотических средств в небольших дозах, или неацетилированных салицилатов. (Класс рекомендации IIb. Уровень доказательств C). НПВП с возрастающей степенью чувствительности к ЦОГ-2 не должны назначаться при костно-мышечных болях достаточном эффекте от напроксена, парацетамола, наркотических средств в небольших дозах, или неацетилированных салицилатов (Класс рекомендации III. Уровень доказательств C) [12].

Для лечения пациентов по поводу заболеваний костно-мышечной системы при наличии установленных сердечно-сосудистых заболеваний, факторов риска ИБС, при неэффективности нефармакологических методов лечения, как методов первой линии, применяется ступенчатая схема назначения НПВП с различной степенью селективности к ЦОГ-2 (рисунок 1), для профилактики тромботических осложнений, желудочно-кишечных кровотечений, артериальной гипертензии и других кардиоваскулярных рисков. [12,15]

В рекомендациях АСС/АНА 2004, АСС/АНА, ESC 2007 гг. по лечению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST указано, что пациентам, традиционно получавшим НПВП (как неселективные за исключением аспирина, так и селективные) до развития ИМ с подъемом сегмента ST, указанные препараты должны быть отменены на период лечения по поводу ИМ с подъемом сегмента ST, из-за возрастания рисков смерти, повторного ИМ, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, разрыва сердца, связанных с приемом НПВП (Класс



Рис. 1. Ступенчатая схема подходов к лекарственной терапии костно-мышечных болезней при установленных сердечно-сосудистых заболеваниях и факторах риска ИБС. * Назначение аспирина может быть недостаточным для профилактики тромботических осложнений [12,15].

рекомендации I. Уровень доказательств C). При развитии ИМ с подъемом сегмента ST неселективные и селективные НПВП (за исключением аспирина) не должны назначаться из-за возрастания указанных выше рисков (Класс рекомендации III Уровень доказательств C). [14,15,28].

В большом датском исследовании [18] (n – 58,432) установлено возрастание отношения рисков смерти (mortality hazard ratios – HRs) и 95% доверительного интервала (95% confidence intervals – CIs) в начальном периоде у пациентов с ИМ в зависимости от дозы препаратов. По Национальному Регистру Больных Дании были идентифицированы больные, поступившие с ОИМ между 1995 и 2002 гг. Больные, выписанные живыми, были включены в иссле-

дование. Авторы идентифицировали все рецепты на селективные ингибиторы ЦОГ-2 и другие НПВС, полученные этими больными после выписки. Риск повторного ИМ или смерти оценивали с помощью многофакторного анализа пропорциональных рисков с поправкой на возраст, пол и сопутствующие заболевания, и используя переменные, зависящие от времени. Оценивался также эффект низких и высоких доз (селективных ингибиторов ЦОГ-2 и других НПВС). Результаты. Всего было доставлено с первым острым инфарктом миокарда 71515 больных, 58432 (81.7%) были выписаны живыми и включены в исследование. Из этих больных хотя бы однократно получали («хотя бы однократно были лечены») НПВП, указанные в табл.

Таблица

Риск смерти после острого ИМ и риск повторных госпитализаций, связанных с ИМ в зависимости от применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 и других НПВС [18].

	Смерть от ИМ			Повторная госпитализация от ИМ		
	Не было событий в период лечения	Отношение рисков смерти HR (95% доверительный интервал 95% CI)	P	Не было событий в период лечения	Отношение рисков смерти HR (95% доверительный интервал 95% CI)	P
Рофекоксиб (n=3022) (5.2%).						
Не принимали		1.00			1.00	
Принимали	152	2.80 (2.41–3.25)	<0.0001	59	1.63 (1.27–2.10)	0.0001
Суточная доза ≤ 25 мг	106	2.49 (2.11–2.94)	<0.0001	53	1.68 (1.30–2.17)	<0.0001
Суточная доза >25 мг	46	5.26 (3.90–7.09)	<0.0001	6	1.27 (0.57–2.86)	0.56
Целекоксиб (n=2489) (4.3%).						
Не принимали		1.00			1.00	
Принимали	112	2.57 (2.15–3.08)	<0.0001	42	1.50 (1.10–2.05)	0.01

	Смерть от ИМ			Повторная госпитализация от ИМ		
	Не было событий в период лечения	Отношение рисков смерти HR (95% доверительный интервал 95% CI)	P	Не было событий в период лечения	Отношение рисков смерти HR (95% доверительный интервал 95% CI)	P
Суточная доза ≤ 200 мг	54	1.92 (1.52–2.43)	<0.0001	36	1.47 (1.03–2.09)	0.03
Суточная доза >200 мг	58	4.69 (3.58–6.14)	<0.0001	6	1.64 (0.91–2.90)	0.10
Ибупрофен (n=10230) (17.5%)						
Не принимали		1.00			1.00	
Принимали	266	1.50 (1.36–1.67)	<0.0001	136	1.25 (1.07–1.46)	0.005
Суточная доза ≤ 1200 мг	47	0.75 (0.61–0.92)	0.006	77	1.28 (1.03–1.60)	0.03
Суточная доза >1200 мг	219	2.20 (1.95–2.48)	<0.0001	59	1.22 (0.99–1.51)	0.055
Диклофенак (n=6172) (10.6%)						
Не принимали		1.00			1.00	
Принимали	160	2.40 (2.09–2.80)	<0.0001	61	1.54 (1.23–1.93)	0.0002
Суточная доза <100 мг	28	0.89 (0.66–1.20)	0.45	40	1.27 (0.92–1.76)	0.15
Суточная доза ≥ 100 мг	132	4.44 (3.79–5.19)	<0.0001	21	1.89 (1.40–2.55)	<0.0001
Другие НПВП ИМ (n=7449) (12.7%)						
Не принимали		1.00			1.00	
Принимали	348	1.29 (1.16–1.43)	<0.0001	14	1.27 (1.09–1.47)	0.002

Авторы обнаружили, что все НПВС (особенно селективные ингибиторы ЦОГ-2) ассоциировались с увеличенной смертностью, которая возрастала при применении более высоких доз и в данном исследовании не выявили возрастания повторных госпитализаций от ИМ.

Учитывая данные научных исследований о неблагоприятном влиянии НПВП на сердечные события, авторы рекомендаций ACC/AHA 2008 г. Performance Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction указывают, что необходимо избегать применения НПВП у взрослых при ИМ.[27].

Выводы:

Применение НПВП для анальгетической цели при ОКС в современных рекомендациях не рассматривается.

Препаратами выбора анальгетической терапии при ОКС при неэффективности нитратов являются морфина сульфат [13, 16, 30] и фентанил в сочетании с дроперидолом [3].

При документированных случаях гиперчувствительности к морфину допустимо назначение других наркотических анальгетиков [3].

Использование НПВП (кроме аспирина) для купирования костно-мышечных болей при ИМ с подъемом сегмента ST недопустимо из-за возрастания рисков смерти, повторного ИМ, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, разрыва сердца, связанных с приемом НПВП. Эти эффекты дозозависимы и связаны с возрастанием селективности к ЦОГ-2.

У пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, риском ИБС, НС и ИМ

без подъема сегмента ST может рассматриваться назначение НПВП (в минимальных дозах, короткими курсами) по поводу сопутствующих заболеваний костно-мышечной системы. В указанной ситуации НПВП применяются только при неэффективности нефармакологических методов лечения, при этом используется ступенчатая схема назначения лекарственных препаратов [12,15].

С учетом проведенных исследований требуют скорейшего пересмотра существующие стандарты оказания медицинской помощи больным с ИМ [8] и стабильной стенокардией [9] Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Родионова Ю.В. и соавт. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Сборник рекомендаций. Москва. 2008 «Силицея-Полиграф». С. 240-326.
2. Оганов Р.Г., Родионова Ю.В. и соавт. Национальные клинические рекомендации. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ Сборник рекомендаций. Москва. 2008 «Силицея-Полиграф». С. 412-440.
3. Оганов Р.Г., Родионова Ю.В. и соавт. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Сборник рекомендаций. Москва. 2008 «Силицея-Полиграф». С. 60-110.
4. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. т.6. М. Медлит., 2002. 464 с.

5. Приказ МСЗР от 06.09.2005 г. № 548 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда».

6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития от 20.04.2007 г. № 288 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со стабильной стенокардией».

7. ACC/AHA 2000 Guidelines for the Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart Journal* 2000; 21: 1406-1432.

8. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina) The Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the ACP-ASIM acknowledges the scientific validity of this product as a background paper and as a review that captures the levels of evidence in the management of patients with chronic stable angina as of November 17, 2002.

9. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine *J. Am. Coll. Cardiol.*, August. 14, 2007.

10. Bassand J.-P., C. W. Hamm, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology *Eur. Heart J.*, July 1, 2007; 28(13).

11. Antman E. M., Hand M., Armstrong P.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction) *J Am Coll Cardiol* 2004;44:e1-e211.

12. Antman E. M., Hand M., Armstrong P.W., et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College

of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee *Circulation*, January 15, 2008; 117(2).

13. Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Group to Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *Circulation* 2007; 116: 2762-2772.

14. Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N., et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction *Circulation* 2006;113:2906-2913.

15. Gibson C.M., Murphy S.A., McCabe C.H., et al. Association of treatment with non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) on study entry with 30 day adverse outcomes among ST elevation MI (STEMI) patients treated with a fibrinolytic agent An EXTRACT-TIMI 25 analysis *Circulation* 2006;114:697(abstr).

16. Gislason G. H., Rasmussen J. N., Abildstrom S. Z., et al. Increased Mortality and Cardiovascular Morbidity Associated With Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure *Arch Intern Med*, January 26, 2009; 169(2): 141-149.

17. Goodson N. J., Brookhart A. M., Symmons P. M., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients *Ann Rheum Dis*, March 1, 2009; 68(3): 367-372.

18. Graham D. J. COX-2 Inhibitors, Other NSAIDs, and Cardiovascular Risk: The Seduction of Common Sense *JAMA*, October 4, 2006; 296(13): 1653-1656.

19. Hochman J. S., Shah N. R. What Price Pain Relief? *Circulation*, June 27, 2006; 113(25): 2868-2870.

20. Jacobshagen C., Gruber M., Teucher N., et al. Celecoxib modulates hypertrophic signalling and prevents load-induced cardiac dysfunction *Eur J Heart Fail*, April 1, 2008; 10(4): 334-342.

21. Jugdutt B. I. Cyclooxygenase Inhibition and Adverse Remodeling During Healing After Myocardial Infarction *Circulation*, January 23, 2007; 115(3): 288-291.

22. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk

of atherothrombosis?. Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-1308.

23. Krumholz H., Chair M., Writing committee member, Jeffrey L. Anderson, et al. ACC/AHA 2008 Performance Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52:2046-2099.

24. Management of acute myocardial infarction in patient presenting with persistent ST-segment elevation. Task Force on management of ST-Segment Elevation Acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology 2006 *European Heart Journal* 2008. - 29 2909-2945.

25. Meine T.J., Roe M.T., Chen A.Y., et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative *Am Heart J* 2005;149:1043-1049.

26. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2 *JAMA* 2006;296:1633-1644.

27. Ray W. A., Varas-Lorenzo C., Chung C. P., et al. Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients After Hospitalization for Serious Coronary Heart Disease *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, May 1, 2009; 2(3): 155-163.

28. Scott P. A., Kingsley G. H., Scott D. L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials *Eur J Heart Fail*, November 1, 2008; 10(11): 1102-1107.

29. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2006 doi:10.1093/eurheartj/ehl002. .

30. Waksman J. C., Brody A., Phillips S. D. Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Cardiovascular Risk: Are They Safe? *Ann. Pharmacother.*, July 1, 2007; 41(7): 1163-1173.

31. White W. B. Cardiovascular Effects of the Cyclooxygenase Inhibitors Hypertension, March 1, 2007; 49(3): 408-418.

Адрес для переписки: e-mail: bast@mail.primorye.ru