

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК

Н.А. Шостак, Д.А. Аничков

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РГМУ, Москва

Контакты: Дмитрий Александрович Аничков dmitrii.anichkov@mtu-net.ru

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, побочные эффекты, артериальная гипертензия, кардиоваскулярный риск

После того как поставлен диагноз заболевания и ясна необходимость медикаментозной терапии, перед врачом встает проблема выбора конкретного лекарственного препарата. Терапия заболеваний, сопровождающихся болевыми синдромами, практически всегда основана на применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В этом номере журнала «Клиницист» А.Л. Верткин и соавт. представляют рекомендации по назначению НПВП в клинической практике, обращая внимание читателя на вопросы безопасности терапии [1].

НПВП-гастропатия — достаточно хорошо изученная патология, с четко очерченными факторами риска и сформированными подходами к профилактике и лечению [2–4]. В последнее время повышенное внимание клиницистов привлекает кардиоваскулярная безопасность НПВП, в том числе влияние отдельных представителей этого класса препаратов на артериальное давление (АД) и риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Прогипертензивные эффекты НПВП

До недавнего времени клиницисты располагали данными двух метаанализов, результаты которых были опубликованы в 1993 и 1994 гг. [5, 6]. Было выявлено, что прием НПВП сопровождается повышением среднего АД на 5 мм рт. ст. у больных артериальной гипертензией (АГ) и существенно снижает антигипертензивную эффективность β -адреноблокаторов [6]. Наибольший прогипертензивный эффект был описан для индометацина (повышение среднего АД на 3,59 мм рт. ст.) и напроксена (повышение АД на 3,74 мм рт. ст.) [5]. Позже была показана способность НПВП уменьшать антигипертензивную эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов ангиотензиновых рецепторов [7], в меньшей степени отмечено снижение эффективности терапии антагонистом кальция [8].

Исследования с применением суточного мониторинга АД продемонстрировали, что неселективные НПВП, и в большей степени ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), повышают среднесуточное АД [9, 10]. Кроме того, НПВП отрицательно влияют на су-

точный ритм АД: увеличивается число пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время [11, 12].

На протяжении длительного времени достаточно безопасным в отношении АГ считался ибупрофен. По данным плацебоконтролируемого перекрестного исследования, проведенного у 10 здоровых женщин, ибупрофен в дозе 800 мг не вызывал повышения АД при приеме в течение 8 дней [13]. Однако в конце 2007 г. появилась публикация систематического обзора А. Morrison и соавт. [14], посвященного влиянию неселективных НПВП на АД и частоту АГ. В обзор включены рандомизированные клинические исследования, описанные в англоязычных журналах, в которых длительность применения НПВП составила как минимум 4 нед. Наибольший прогипертензивный эффект наблюдался у ибупрофена: повышение систолического АД на 3,54 мм рт. ст., 95% доверительный интервал (ДИ) — 2,70–4,39; диастолического АД — на 1,16 мм рт. ст., 95% ДИ 0,68–1,64. Сходное влияние на АД продемонстрировал индометацин. В то же время изменение АД на фоне приема диклофенака не отличалось от эффекта плацебо. Применение ибупрофена увеличивает вероятность развития АГ по сравнению с плацебо (отношение рисков — 2,85, 95% ДИ 1,44–5,65) [14]. Очевидно, что ибупрофен следует назначать пациентам с АГ с большой осторожностью.

НПВП и риск сердечно-сосудистых катастроф

Влияние НПВП на АД — лишь один из возможных механизмов повышения кардиоваскулярного риска. По данным многочисленных исследований, НПВП, особенно селективные ингибиторы ЦОГ-2, увеличивают частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и в общей популяции [15, 16]. В связи с этим Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association) в 2007 г. выпустила рекомендации для клиницистов, посвященные кардиоваскулярной безопасности НПВП [17]. Документ представляет собой обновленную и дополненную версию информационного сообщения Американской кардиологической ассоциации [18] и содержит практические советы по

назначению НПВП разным категориям пациентов с учетом кардиоваскулярной безопасности.

Все НПВП в разной степени повышают риск возникновения инфаркта миокарда и других ССЗ, поэтому выбор конкретного препарата имеет большое значение. В соответствии с имеющимися данными наилучшим профилем кардиоваскулярной безопасности обладает напроксен (относительный риск — ОР — 0,92—0,97). Ибупрофен (ОР 1,07—1,51) и диклофенак (ОР 1,40—1,63) относят к промежуточной категории НПВП с точки зрения возможности появления осложнений со стороны ССС. Наиболее селективные в отношении ЦОГ-2 рофекоксиб и валдекоксиб в большей степени, менее селективный целекоксиб — в меньшей — повышают риск развития инфаркта миокарда. Неблагоприятные кардиоваскулярные эффекты рофекоксиба послужили причиной изъятия этого препарата из продажи фирмой-производителем [17].

В том случае, если пациенту с болевым синдромом показана медикаментозная терапия, препаратами первого ряда должны быть парацетамол и аспирин, при необходимости — трамадол. Следующий этап — назначение неселективных НПВП при неэффективности парацетамола или аспирина. Преимущество следует отдавать напроксену. Препараты с частичным ингибированием ЦОГ-2 и селективные ЦОГ-2-ингибиторы должны применяться только в случае непереносимости либо неэффективности неселективных

НПВП или у пациентов с высокой вероятностью возникновения гастроинтестинальных осложнений [17].

Пациенты, недавно перенесшие коронарное шунтирование, инфаркт миокарда или ишемический инсульт, подвержены максимальному риску развития повторных осложнений со стороны ССС при назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2. Использование препаратов этой группы рекомендовано только в случае крайней необходимости, в минимальных дозах и коротким курсом, с тщательным контролем состояния пациента.

Следует учитывать также, что неселективные НПВП (ибупрофен и диклофенак), а также парацетамол снижают эффективность аспирина, применяемого в низких дозах для профилактики ССЗ. В то же время одновременный прием аспирина в низких дозах и селективных ингибиторов ЦОГ-2 существенно повышает возможность появления осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, при выборе НПВП для лечения конкретного пациента требуется взвешенный подход, с обязательной оценкой соотношения пользы и возможного вреда. Необходимо принимать во внимание не только влияние НПВП на слизистую желудочно-кишечного тракта, но и на способность этой группы препаратов повышать риск сердечно-сосудистых катастроф.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Верткин А.Л., Наумов А.В., Шамуилова М.М. и др. Дилемма выбора нестероидных противовоспалительных препаратов в терапевтической практике. Клиницист 2008;(2):46—50.
2. Garcia Rodríguez L.A., Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. Gastroenterology 2007;132(2):498—506.
3. Lanas A. Gastrointestinal injury from NSAID therapy. How to reduce the risk of complications. Postgrad Med 2005;117(6):23—8, 31.
4. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Малярова Л.П. Клинико-инструментальная характеристика желудочно-кишечных кровотечений, обусловленных нестероидными противовоспалительными препаратами. Эксп клин гастроэнтерол 2003;(6):91—4, 155.
5. Pope J.E., Anderson J.J., Felson D. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. Arch Intern Med 1993;153:477—84.
6. Johnson A., Nguyen T., Day R. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? Ann Intern Med 1994;121:289—300.
7. Conlin P.R., Moore T.J., Swartz S.L. et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. Hypertension 2000;36:461—5.
8. Morgan T.O., Anderson A., Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. Am J Hypertens 2000;13:1161—7.
9. Sowers J.R., White W.B., Pitt B. et al.; Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRES-CENT) Investigators. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005;165(2):161—8.
10. Schwartz J.I., Thach C., Lasseter K.C. et al. Effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs on urinary sodium excretion, blood pressure, and other renal function indicators in elderly subjects consuming a controlled sodium diet. J Clin Pharmacol 2007;47(12):1521—31.
11. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Суточный профиль артериального давления у больных метаболическим синдромом и остеопорозом на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Клин мед 2004;82(12):27—30.
12. Reitblat T., Zamir D., Estis L. et al. The different patterns of blood pressure elevation by rofecoxib and nabumetone. J Hum Hypertens 2002;16:431—4.
13. McKenney J.M., Wright J.T. Jr., Goodman R.P. et al. Effect of high-dose ibuprofen on 24-hour blood pressure in healthy women. Drug Intell Clin Pharm. 1987;21:517—21.
14. Morrison A., Ramey D.R., van Adelsberg J., Watson D.J. Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. Curr Med Res Opin 2007;23(10):2395—404.
15. Mukherjee D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart: what is the danger? Congest Heart Fail 2008;14(2):75—82.
16. Patrignani P., Capone M.L., Tacconelli S. NSAIDs and cardiovascular disease. Heart 2008;94(4):395—7.
17. Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A. et al; American Heart Association. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2007;115(12):1634—42.
18. Bennett J.S., Daugherty A., Herrington D. et al. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. Circulation 2005;111(13):1713—6.