

Возможности алендроната в лечении остеопороза

Е.В.Бирюкова

Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Остеопороз (ОП) относится к наиболее серьезным проблемам в современном обществе, что обусловлено медико-социальными и экономическими последствиями остеопоротических переломов, которые при своевременных вмешательствах можно предотвратить [2, 9, 10]. Важная особенность этого заболевания заключается в том, что страдают от него преимущественно лица пожилого возраста. Между тем в ближайшей перспективе проблема ОП станет еще более глобальной, так как в мире наблюдается увеличение продолжительности жизни и всеобщее старение населения, а к 2020-му году прогнозируется удвоение числа жителей старше 50 лет [19].

С учетом этиологии и особенностей патогенеза различают первичный и вторичный ОП. Среди всех форм ОП преобладающей является первичный; это самостоятельное заболевание, которое развивается в любом возрасте, но чаще встречается у женщин в постменопаузе. В общей структуре ОП на долю вторичных форм приходится от 15 до 20%; в большинстве случаев это проявление других заболеваний или следствие приема лекарственных средств, отрицательно воздействующих на костную ткань [3, 22, 25]. Следует иметь в виду, что потенциальный риск переломов при вторичном ОП сопоставим с риском при первичной форме. Причины вторичного ОП многочисленны [7, 9, 10]. Среди вторичного ОП наиболее распространен стероидный и ОП при ревматологических заболеваниях [2, 8, 30].

Постменопаузальный ОП

Нарушение баланса между процессами костного ремоделирования, превалирование костной резорбции над процессом формирования новой кости является ведущим патогенетическим механизмом ОП [4, 8]. В патогенезе постменопаузального ОП пусковым фактором является дефицит эстрогенов, вызывающий ускорение потери костной массы [10, 16]. Хотя возрастная потеря костной массы, составляющая в среднем 1% от уровня пика костной ткани, начинается уже в репродуктивном периоде, наибольшей выраженности процесс достигает, как правило, спустя 5–10 лет после наступления менопаузы. При этом костные потери могут достигать ежегодно до 5% [3, 24]. В результате масса кости снижается примерно на 25–30% и резко повышается риск атравматических переломов под влиянием даже минимальных нагрузок. Между тем все женщины в менопаузе имеют недостаточность эстрогенов, но ОП развивается только у каждой 3-й из них. Это свидетельствует о влиянии различных, в том числе генетических, факторов на возникновение и развитие заболевания. К факторам риска развития постменопаузального ОП относятся пожилой возраст, низкая масса тела, злоупотребление алкоголем, кофеином, курение, семейный анамнез заболевания, указания на предшествующие малотравматические переломы, низкий индекс массы тела (менее 20 кг/м²), ранняя менопауза (до 45 лет), аменорея (более года) в репродуктивном возрасте, овариэктомия в молодом возрасте, иммобилизация.

В любом возрасте, в том числе в постменопаузе, на фоне возрастного дефицита эстрогенов наиболее выраженные изменения происходят в трабекулярной

(губчатой) кости, в основном представленной в телах позвонков, плоских костях, костях предплечья и пяточных костях. Так, например, масса трабекулярной кости позвонков снижается в год на 5%, а кортикального слоя – на 1,5%. Переломы тел позвонков, возникающие, как правило, раньше остеопоротических переломов любой другой локализации, являются наиболее частым осложнением заболевания, составляя около 1/2 всех переломов [10, 19]. ОП – это основная причина переломов шейки бедра, часто встречающихся у женщин старше 65 лет [9].

Стероидный ОП

К наиболее тяжелым формам вторичного ОП относится стероидный [4, 7, 8]. Длительный избыток глюкокортикоидов любой природы (эндо- или экзогенный) способен приводить к развитию ОП и его осложнений [2, 29, 30]. Хотя эндогенный гиперкортицизм (болезнь или синдром Иценко–Кушинга) достаточно редкая патология, остеопоротическое поражение костей скелета встречается более чем у 1/2 больных при болезни Иценко–Кушинга и других формах эндогенного гиперкортицизма.

Ятрогенный ОП

Более частую проблему представляет ОП как опасное следствие лечения фармакологическими дозами глюкокортикоидов (ятрогенный гиперкортицизм). Несмотря на неоспоримую пользу, эти препараты несут потенциальный риск, особенно при нерациональном назначении [28, 29]. О колоссальном значении обсуждаемой проблемы говорит тот факт, что остеопоротические переломы наблюдаются у 30–50% пациентов, получающих терапию синтетическими глюкокортикоидами. Следует учитывать, что при этой форме ОП прочность костной ткани начинает снижаться уже на ранних этапах фармакотерапии [2, 7, 8]. Принято считать, что потеря костной массы, вызванная синтетическими глюкокортикоидами, нарастает по мере возрастания суточной и кумулятивной доз, а также длительности применения препаратов. Так, при увеличении дозы препарата на каждые 10 мг относительный риск переломов возрастает на 62% [29]. Однако до сих пор остается неясным, существует ли относительно безопасная доза глюкокортикоидов. Более того, даже прием минимальных (2,5 мг) доз преднизолона не исключает отрицательного воздействия на кость и может способствовать снижению минеральной плотности кости (МПК). Наиболее высокий риск существует у больных, принимающих глюкокортикоиды в дозе 7,5 мг/сут и более в эквиваленте к преднизолону [2, 7, 8].

Глюкокортикоиды оказывают разные эффекты на костную ткань и минеральный обмен (рис. 1). Глюкокортикоидный ОП возникает в результате воздействия на кость избыточного количества глюкокортикоидов, которые усиливают апоптоз остеобластов, подавляют их активность; замедляется созревание клеток – предшественников остеобластов, и угнетается остеобластогенез. Кроме того, глюкокортикоиды повышают чувствительность остеобластов к воздействию паратиреоидных гормонов (ПТГ). Возрастает подавляющее дей-

Рис. 1. Схема патогенеза стероидного ОП (цит. по E.Canalis).



ствие ПТГ на зрелые остеобласты, что приводит к подавлению костеобразования. Наряду с этим подавляется синтез остеобластами коллагена I типа, уменьшается количество костного матрикса, что особенно выражено при эндогенных формах гиперкортицизма [7, 8].

Значительный прогресс в понимании механизмов развития ОП, в том числе и глюкокортикоидного, достигнут благодаря открытию системы регуляторных белков (остеопротегерин, RANK, RANKL) и их ключевой роли в формировании, дифференцировке и активности остеокластов. В отношении глюкокортикоидов известно, что они подавляют продукцию остеопротегерина, противодействующего процессу дифференциации и активизации остеокластов, способствующего формированию кости, и усиливают выработку RANKL, что приводит к стимуляции созревания и повышению резорбтивной активности остеокластов [3, 22].

Глюкокортикоиды подавляют образование активной формы витамина D в почках [22]. Угнетая абсорбцию кальция в кишечнике и увеличивая его почечную экскрецию, избыток глюкокортикоидов приводит к отрицательному кальциевому балансу. В ответ на снижение внеклеточной концентрации кальция наблюдается быстрое выделение ПТГ. Его влияние на почечную регуляцию баланса кальция сказывается практически немедленно. Повышение уровня ПТГ увеличивает костную резорбцию, активируя остеокласты. Развитие вторичного гиперпаратиреоза при гиперкортицизме вызывает повышение скорости резорбции костной ткани [29, 31]. Следовательно, на фоне гиперкортицизма потеря костной массы является результатом как подавления костеобразования, так и увеличения костной резорбции. Определенный вклад в подавление костеобразования при гиперкортицизме вносит снижение продукции тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин [3].

Следует отметить, что глюкокортикоиды вызывают катаболические изменения в мышечной ткани, снижение мышечной массы; миопатия преимущественно поражает проксимальные мышцы нижних конечностей и плечевого пояса, повышает риск падений и переломов.

Возможности терапии

В наши дни существует эффективное лечение ОП, сочетающее нефармакологические подходы с современными антиостеопоротическими препаратами. Фармакотерапия способствует как увеличению МПК, так и снижению частоты переломов [3, 10, 24]. Одними из наиболее известных и широко применяемых в терапии ОП являются бисфосфонаты (БФ), история использования которых в медицине уже насчитывает не один десяток лет. Целесообразность назначения БФ не подлежит сомнению, поскольку основной фармакологический эффект этих препаратов заключается в ингибировании костной резорбции [1, 17, 23]. БФ рассматриваются как средство 1-й линии в лечении постменопаузального, стероидного ОП, а также ОП у мужчин [2, 4, 20, 31]. Наибольший опыт применения этих препаратов накоплен при постменопаузальном ОП.

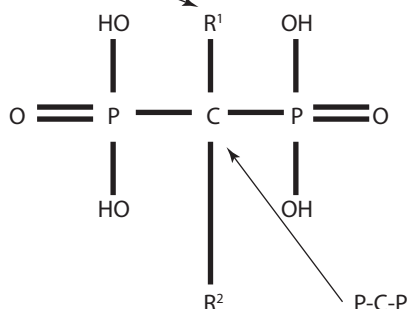
Эти лекарственные средства представляют собой стабильные аналоги природных неорганических фосфатов, устойчивые в отличие от пирофосфата к ферментам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Характеризуя химическую структуру БФ, следует отметить замену атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода (P-C-P) и наличие в боковых цепях двух радикалов: R¹-ОН – группа, увеличивающая физико-химическое связывание БФ с гидроксиапатитом, и R² – определяющая воздействие лекарственных средств на костные клетки [3, 17, 21]; рис. 2.

Селективное влияние БФ на костную ткань обусловлено высоким сродством препаратов к кристаллам костного гидроксиапатита, следствием чего является их высокая способность откладываться в зонах образования новой кости, где интенсивно протекают процессы ремоделирования [23]. Известно, что БФ сохраняются в местах нового костеобразования до тех пор, пока не произойдет замена старой кости на новую [21].

Антиостеопоротический эффект БФ реализуется за счет снижения костного ремоделирования с более выраженным угнетением костной резорбции, нежели костеобразования, а также снижения частоты активации

Рис. 2. Химическая структура БФ.

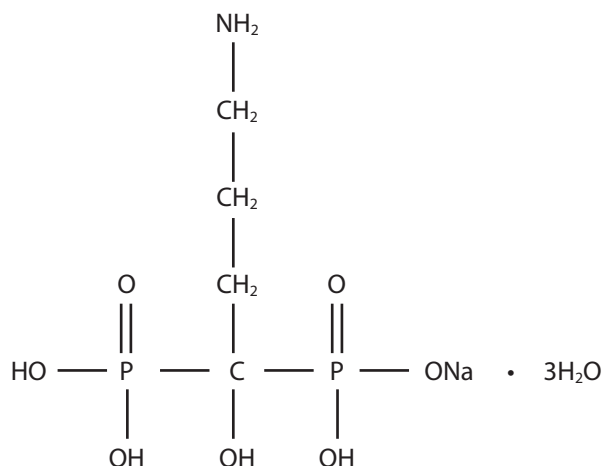
R¹ – группа, определяющая сродство БС к гидроксиапатиту



R² – боковая цепь, определяющая потенциал БФ

P-C-P-фрагмент необходим для:

- связывания гидроксиапатита
- биологической активности

Рис. 3. Химическая структура алендроната.

ремоделирования [17, 23]. Принципиально, что БФ уменьшают или предупреждают отрицательное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции. Детальное изучение эффектов этих лекарств показало, что, проникая в костную ткань, БФ концентрируются в лакунах резорбции вокруг остеокластов [3, 28].

В ряду БФ азотсодержащие препараты являются более сильными ингибиторами остеокластической активности и остеолизиса по сравнению с препаратами, не содержащими в своей структуре азота [11, 21]. Напомним, что БФ I поколения (этидронат, клодронат и тилудронат) не содержат в своей структуре атомов азота и метаболизируются внутриклеточно (в остеокластах) до цитотоксичных аналогов аденозинтрифосфата. Азотсодержащие БФ блокируют синтез фarnезилдифосфатсинтазы, и, как следствие, снижается образование мевалоната – вещества, необходимого для поддержания жизнедеятельности остеокластов [11, 28]. Кроме того, структурные отличия в азотсодержащей цепочке БФ влияют на их эффективность в отношении ингибирования костной резорбции (см. рис. 2).

Присутствие атома азота в боковой цепи объясняет особый механизм действия азотсодержащих БФ, связанный со способностью ингибировать процесс модификации белков в остеокластах, что ведет к апоптозу зрелых клеток и подтверждается появлением специфических изменений в клетке и структуре ядра [3, 17, 21]. Одновременно отмечается потеря клетками – предше-

ственными остеокластов способности дифференцировки и созревания, что приводит к уменьшению числа остеокластов. Кроме того, данные *in vitro* свидетельствуют, что под влиянием БФ остеобласты снижают секрецию остеокластстимулирующего фактора [23, 28].

Алендронат

В качестве фармакологического средства лечения ОП во всем мире широко используется Фороза (натрия алендроната тригидрат); рис. 3. Фороза относится к азотсодержащим БФ и используется в терапии ОП перорально по 70 мг 1 раз в неделю. В клинических исследованиях (КИ) подтверждена эффективность алендроната при применении не менее чем за 30 мин до 1-го приема пищи или напитков. Биодоступность алендроната незначительна при его приеме одновременно с пищей или в течение 2 ч после еды. Алендронат, как и другие БФ, не метаболизируется в организме и в неизменном виде экскретируется с мочой [5, 17].

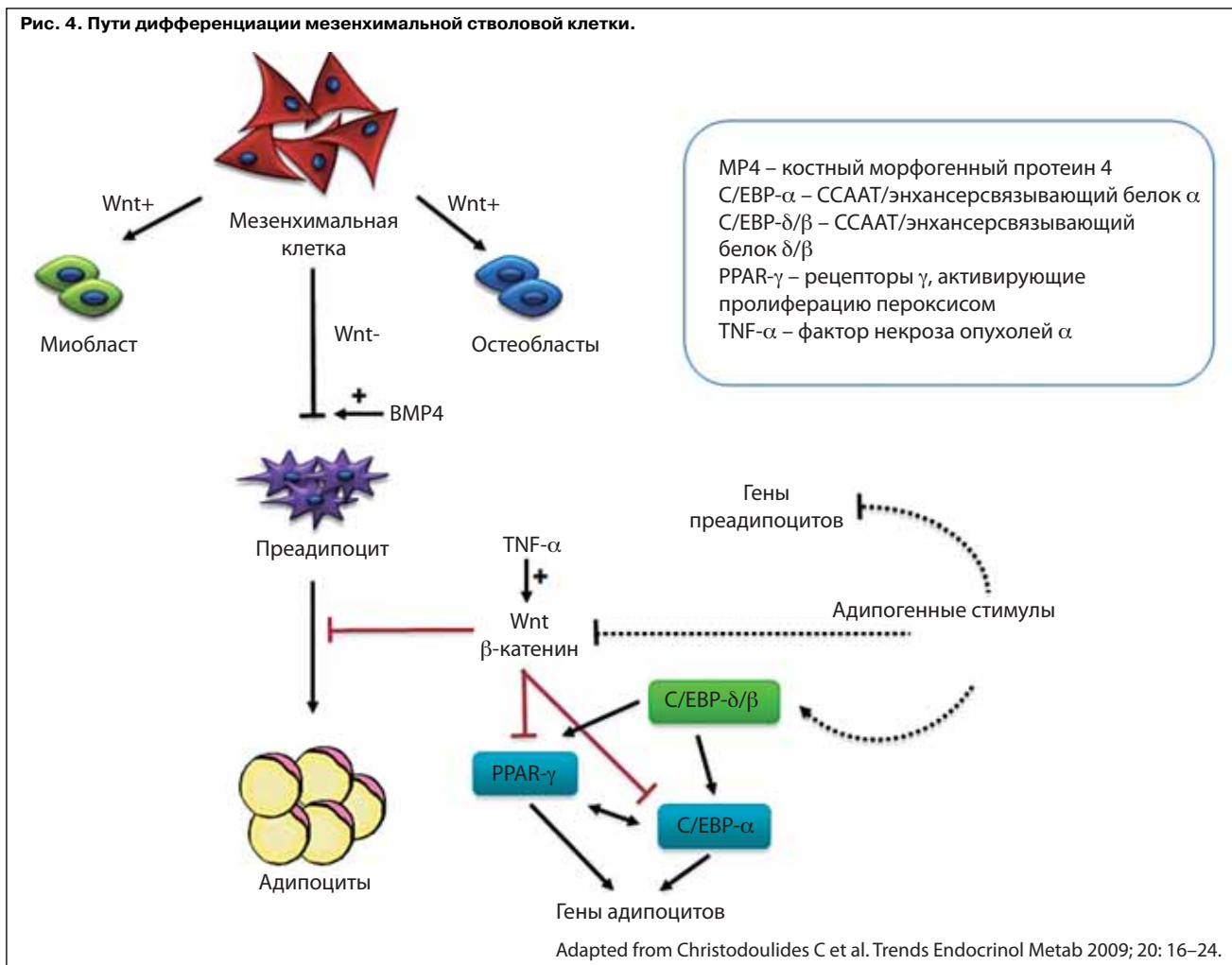
Клиническая эффективность алендроната была подтверждена результатами многоцентровых КИ по изучению влияния препарата на МПК, качество кости, риск развития новых переломов и переносимость препарата. Важным результатом применения алендроната явилось достоверное увеличение МПК в разных отделах скелета, равно как и снижение частоты позвоночных переломов, переломов шейки бедра и переломов предплечья [4, 6, 14, 19, 25]. В КИ отмечена способность алендроната достоверно снижать уровень маркеров костной резорбции и повышать уровень маркеров костеобразования [15, 20].

Клинический опыт свидетельствует, что алендронат высокоэффективен у мужчин и женщин для профилактики и лечения глюкокортикоидного ОП в отношении увеличения МПК, равно как и снижения риска переломов [31]. В рандомизированное плацебо-контролируемое КИ J.Adachi и соавт. были включены мужчины и женщины, получавшие глюкокортикоиды [4]. Среди пациентов 66% принимали глюкокортикоиды более 4 мес, практически каждому 3-му (34%) эти лекарственные средства были назначены впервые. За годичный период наблюдения в группе алендроната возникло меньше новых переломов позвонков против группы плацебо, также отмечено повышение МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра. В последующем была показана эффективность применения алендроната в течение 2-го года наблюдения, о чем свидетельствовало значительное уменьшение числа новых позвоночных переломов в группе алендроната (0,7%) по сравнению с группой плацебо (6,8%; $p=0,026$).

Многолетний опыт лечения алендронатом в сочетании с высокой эффективностью в отношении предупреждения разных переломов, удобная форма применения делают препарат одним из часто назначаемых БФ для терапии различных форм ОП [6, 15, 17, 27]. Важно, что в КИ продемонстрирована эффективность препарата в отношении замедления снижения линейного роста у женщин с постменопаузальным ОП, уменьшения числа деформаций тел позвонков и их прогрессирования [20, 26].

Интерес к алендронату еще более возрос после появления результатов недавних исследований, в которых изучались дополнительные анаболические свойства этого лекарственного средства. Напомним, что остеобласты и адипоциты имеют общую клетку-предшественник – мезенхимальную стволовую клетку (рис. 4). Активация PPAR- γ_2 -рецепторов способствует дифференциации клеток-предшественников по пути образования адипоцитов, а не остеобластов. Примечательно, что алендронат может замедлить адипогенез и, соответственно, увеличить остеобластогенез путем подавления адипоцитогенного транскрипционного факто-

Рис. 4. Пути дифференциации мезенхимальной стволовой клетки.



ра (PPAR- γ_2) в мезенхимальных стволовых клетках [12, 13]. Безусловно, требуются дальнейшие исследования в этом интересном направлении.

Терапия ОП, являющегося тяжелым хроническим заболеванием, должна проводиться в течение длительного времени (около 3–5 лет), а в случае тяжелого ОП с переломами не менее 5 лет [6, 22]. С этих позиций удовлетворенность лечением пациента с учетом продолжительной терапии недуга должна приниматься во внимание при выборе лекарственного средства. Ежедневный прием 70 мг алендроната удобен для пациента, хорошо переносится и сейчас является стандартом схемы применения у больных ОП [11, 18].

К числу побочных эффектов БФ относятся нарушения со стороны ЖКТ (6–30% случаев): тошнота, рвота, диспепсические явления, абдоминальные боли, изъязвления слизистой оболочки пищевода и желудка [11, 17]. Для снижения риска раздражающего действия на слизистую оболочку пищевода существуют простые рекомендации, которые легко соблюдать большинству пациентов с ОП:

- не следует разжевывать или рассасывать таблетку;
- не следует принимать лекарство по крайней мере на протяжении 30 мин после приема БФ.

Риск побочных явлений со стороны ЖКТ повышается при одновременном назначении вместе с нестероидными противовоспалительными препаратами. Следует воздержаться от назначения препарата в период беременности и лактации. При одновременном приеме пищи и напитков (включая минеральную воду), препаратов кальция, антацидов некоторых других препаратов для перорального приема может снижаться всасывание алендроната, отсюда между приемом препарата Фороза и любых других пероральных препаратов

или пищи пациенты должны соблюдать по крайней мере 30-минутный интервал. Соблюдение рекомендаций по приему препарата значительно снижает риск возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Следует учитывать, что длительная терапия БФ эффективна при дополнительном приеме препаратов кальция (1–1,5 г/сут) и витамина D [11, 23].

Подводя итоги, следует отметить, что алендронат (Фороза) является эффективным средством терапии ОП. Длительное применение этого БФ в комплексной терапии различных форм ОП соответствует решению главной цели лечения серьезного заболевания – снижению риска остеопоротических переломов разных локализаций.

Список использованной литературы

1. Зоткин Е.Г. Обзор основных клинических исследований алендроната. *Соврем. ревматология*. 2010; 1: 70–4.
2. Коришнов Н.И., Еришова О.Б., Белова К.Ю. Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика и лечение. *РМЖ*. 2007; 6: 546–9.
3. Ригзз Б.Л., Мелтон Л.Д. Остеопороз. *Этиология, диагностика, лечение*. М.: БИНОМ, 2000.
4. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202–11.
5. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27 (5): 687–94.
6. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350 (12): 1189–99.
7. Boward B, Audran M, Legrand E, Chappard D. Ultrastructural characteristics of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 1089–92.
8. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis Int* 2007; 18: 1319–28.

9. Cauley JA, Thompson DE et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11: 556–61.
10. Davidson MR. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment. *J Midwifery Womens Health* 2003; 48: 39–52.
11. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (9): 1032–45.
12. Duque G, Rivas D. Alendronate has an anabolic effect on bone through the differentiation of mesenchymal stem cells. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (10): 1603–11.
13. Fue L, Tang T, Miao Y. Stimulation of osteogenic differentiation and inhibition of adipogenic differentiation in bone marrow stromal cells by alendronate via ERK and JNK activation. *Bone* 2008; 43 (1): 40–7.
14. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2002; 77 (10): 1044–52.
15. Gur A, Cevik R, Nas K. Comparison of zinc excretion and biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate and calcitonin on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2005; 38 (1): 66–72.
16. Heaney RP. Advances in therapy for osteoporosis. *Clin Med Res* 2003; 1 (2): 93–9.
17. Hughes DE, Wright KR, Uy HL et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1478–87.
18. Lanza F, Sabba B, Schwartz H et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (1): 58–64.
19. Lawrence VA, Hilsenbeck SG et al. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2053–7.
20. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333 (22): 1437–43.
21. Masbiba T, Turner CH, Hirano T et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001; 28 (5): 524–31.
22. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (5): 662–72.
23. Nancollas GH, Tang R, Gulde S et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006; 38 (5): 617–27.
24. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis: underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust* 2004; 180 (5): 18–22.
25. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract* 2006; 12 (4): 436–45.
26. Pols HA, Felsenberg D, Hanley D et al. A multinational randomized trial of the effects of alendronate on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: result of the FOST study. *Osteoporos Int* 1999; 9 (5): 461–8.
27. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Mineral Research* 2002; 17 (11): 1988–96.
28. Rogers MJ. New insights into molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2643–58.
29. Van Staa T, Leufkens H, Abenbaim L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993–1000.
30. Van Staa T, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777–87.
31. Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 370–5.

Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов?

С.И.Пиманов, Е.А.Дикарева, Е.В.Макаренко

УО Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Введение. Актуальность безопасного применения НПВП сохраняется

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются широко востребованными в клинической практике, несмотря на возникающие при их применении неблагоприятные побочные эффекты, регистрируемые почти в 5% случаев [1]. Наиболее часто это неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку желудка (СОЖ) и кишечника.

Гастроинтестинальный риск побочных эффектов НПВП тщательно изучается и обсуждается в международных согласительных документах. За последние годы было выработано несколько международных рекомендаций по профилактике НПВП-индуцированных желудочно-кишечных осложнений [2, 3], однако проблема сохраняет свою остроту. По результатам одного из последних проспективных популяционных исследований в Исландии ежегодная частота острых верхних желудочно-кишечных кровотечений составляет 87/100 тыс. в год, причем 37,3% пациентов принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в кардиологических дозах или НПВП, что во много раз превышало частоту приема этих препаратов в группе сравнения без кровотечений [4]. По нашим данным, среди населения областного центра каждое 4-е язвенное кровотечение ассоциировано с приемом АСК или НПВП [5].

Общепринятый путь – защита ингибиторами протонной помпы

Самый простой и надежный вариант избежать гастропатии, язвенных кровотечений и перфораций при использовании АСК или НПВП – назначить ингибитор протонной помпы (ИПП), исходя из старого правила Карла Шварца: «Нет кислоты – нет язвы».

В настоящее время разработаны международные согласительные документы с алгоритмом выбора НПВП и ИПП, исходя из наличия или отсутствия желудочно-кишечного риска (ЖКР) и сердечно-сосудистого риска (ССР), т.е. вероятности возникновения фатального исхода или опасного для жизни заболевания, которое может привести к смерти (инфаркт, инсульт, язвенное кровотечение или перфорация). Учет ССР необходим, так как почти все НПВП (кроме напроксена) повышают этот риск. В первую очередь это касается селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2, что нередко требует дополнительного назначения АСК даже при исходном отсутствии таких показаний. Описанная ситуация, в свою очередь, вынуждает к обязательному приему ИПП.

Высокий ССР предполагает наличие любого из следующих условий: 1) ишемическая болезнь сердца; 2) любые сердечно-сосудистые заболевания, требующие профилактического приема АСК; 3) 10-летний ССР больше 10–20%. ССР рассчитывается по хорошо