

Кардиотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов

М.В. Леонова[✉]

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов России»
✉ anti23@mail.ru

Аннотация

Цель – представить научный обзор о неблагоприятном влиянии препаратов класса нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на сердечно-сосудистые исходы (повышение артериального давления – АД, развитие инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий), что объединено понятием «кардиотоксичность».

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и проч.) с 1993 г. Обзор основан на анализе крупных клинических и наблюдательных исследований и метаанализов, что имеет большое значение в доказательности данных.

Результаты. НПВП относятся к широко применяемым лекарственным препаратам в клинической практике. Наряду с хорошо известными желудочно-кишечными побочными эффектами НПВП большую группу неблагоприятных эффектов составляют осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые в 2000-е годы были объединены в «кардиотоксичность». Показано, что кардиотоксичность НПВП может определяться степенью селективности к ферменту циклооксигеназы (ЦОГ)-2 и имеет для многих препаратов дозозависимое и курсовое влияние. По результатам ряда метаанализов и крупных клинических и наблюдательных исследований (регистров) применение НПВП может приводить к повышению уровня АД (более 5 мм рт. ст.) и развитию артериальной гипертензии (от 10 до 29%), а также противодействовать гипотензивному эффекту антигипертензивных препаратов (β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция). По данным крупных метаанализов НПВП повышают риск развития инфаркта миокарда, инсульта, декомпенсации сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, смертности. Эти риски показаны как для селективных ингибиторов ЦОГ-2 – коксибов (рофекоксиб, эторикоксиб), так и традиционных неселективных НПВП (диклофенака, ибупрофена, индометацина). Вместе с тем целекоксиб имеет преимущество в снижении риска кардиоваскулярных исходов перед другими НПВП. Неблагоприятное влияние НПВП на сердечно-сосудистые исходы увеличивается с дозами или кратностью приема и отмечается даже при краткосрочном применении (менее 7 дней), а также увеличивается при высоком сердечно-сосудистом риске.

Заключение. Результаты данного обзора указывают на то, что не существует очевидного безопасного терапевтического окна для НПВП в клинической практике, что обосновывает необходимость ограниченного использования НПВП, особенно у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, целекоксиб, кардиотоксичность, инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Леонова М.В. Кардиотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 107–116. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190191

Review

Cardiotoxicity of non-steroid anti-inflammatory drugs

Marina V. Leonova

Interregional Public Organization “Russian Association of Clinical Pharmacologists”
✉ anti23@mail.ru

Abstract

Aim. To provide a scientific review on an unfavorable effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on cardiovascular outcomes (high blood pressure (BP), myocardial infarction, stroke, heart failure, atrial fibrillation), which can be united by the term of “cardiotoxicity”.

Outcomes and methods. To write this review we searched for publications in Russian and international search engines (PubMed, eLibrary, etc.) since 1993. The review is based on an analysis of large clinical and observational studies and meta-analyses, which is of great importance in the evidence of the data.

Results. NSAIDs are widely used drugs in clinical practice. Along with the well-known gastrointestinal side effects of NSAIDs, a large group of adverse effects are cardiovascular events, which were referred to as “cardiotoxicity” in the 2000s. It was shown that cardiotoxicity of NSAIDs can be determined by the degree of selectivity to the action of cyclooxygenase (COX) -2 and has a dose-dependent and course effect for many drugs. According to a number of meta-analyses and large clinical and observational studies (registers), the use of NSAIDs can lead to an increase in blood pressure (more than 5 mm Hg) and arterial hypertension (from 10 to 29%), and also counteracts the hypotensive effect of antihypertensive drugs (β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists). According to large meta-analyses, NSAIDs increase the risk of myocardial infarction, stroke, decompensated heart failure, atrial fibrillation, and mortality. These risks are shown both for selective COX-2 inhibitors - coxibs (rofecoxib, etoricoxib) and traditional non-selective NSAIDs (diclofenac, ibuprofen, indomethacin). However, celecoxib has an advantage of reducing the risk of cardiovascular outcomes over other NSAIDs. The unfavorable effect of NSAIDs on cardiovascular outcomes increases with doses or frequency of administration and is seen even with short-term use (less than 7 days), and also increases with high cardiovascular risk.

Conclusions. The results of this review shows that in clinical practice there is no obvious safe therapeutic window for NSAIDs, that justifies the need for limited use of NSAIDs, especially in patients with established cardiovascular disease.

Key words: non-steroid anti-inflammatory drugs, celecoxib, cardiotoxicity, myocardial infarction, stroke, cardiac insufficiency.

For citation: Leonova M.V. Cardiotoxicity of non-steroid anti-inflammatory drugs. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 107–116. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190191

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к широко применяемым лекарственным препаратам в клинической практике. Спектр возможных показаний охватывает большое разнообразие заболеваний и синдромов, включая заболевания опорно-двигательного аппарата, органов репродуктивной системы, ЛОР-органов, хирургические вмешательства и травмы, сопровождающиеся болью и воспалением. Так, ежедневно

около 30 млн человек во всем мире применяют НПВП [1]. Причем потребление препаратов класса НПВП постоянно увеличивается, и это не связано с повышенным потреблением ацетилсалициловой кислоты (АСК) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным крупного когортного исследования в США NHANES III (1999–2004, n=13 744) в сравнении с NHANES (1988–1994, n=16 533), общее потребление НПВП за 10 лет возросло с 16,6 до 26,1% ($p<0,001$), в том числе НПВП за исключением

АСК – с 7,6 до 11,6% [2]. Показательными являются данные Роттердамской когорты из 819 пациентов (Нидерланды, 2012): потребление НПВП в общей популяции составило 30%, причем применение коротким курсом 1–7 дней – 77% и в максимальных дозах – около 90% случаев [3]. Согласно данным IMS Health, общий объем продаж НПВП в России в 2009 г. составил 128,8 млн упаковок [4]; лидерами продаж в группе НПВП были диклофенак, ибупрофен и напроксен, по данным маркетинговых исследований «Фармэксперт» 2011 г. [5].

Наряду с хорошо известными желудочно-кишечными побочными эффектами НПВП большую группу неблагоприятных эффектов составляют осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые в 2000-е годы были объединены в собирательное понятие «кардиотоксичность». Кардиотоксичность НПВП включает повышение уровня артериального давления (АД) и развитие артериальной гипертензии (АГ), а также повышение общей частоты кардиальных осложнений, включая инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, фибрилляцию предсердий (ФП) и сердечную недостаточность, их зависимость от дозы и длительности приема препаратов.

За последние годы накоплена большая доказательная база по неблагоприятному влиянию НПВП на сердечно-сосудистую систему, развитие заболеваний или осложнений ССЗ, а также смертности. Большое внимание в систематических метаанализах уделено роли дозировок препаратов и длительности их применения.

Циклооксигеназа и сердечно-сосудистая система

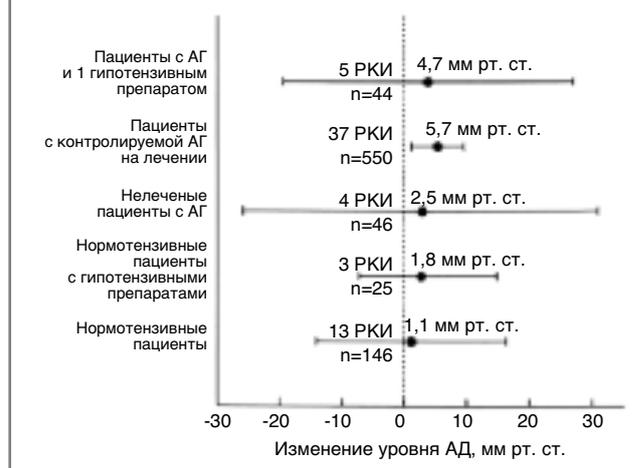
НПВП – гетерогенный класс лекарственных средств, включает АСК и другие неселективные (традиционные НПВП) и селективные (коксибы) ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). АСК является наиболее старым и хорошо изученным НПВП, однако он рассматривается отдельно от других препаратов из-за его преимущественного использования в качестве антиагрегантного препарата в малых дозах для лечения ССЗ.

НПВП ингибируют биосинтез простагландинов (ПГ), воздействуя на фермент ЦОГ, участвующий в метаболизме арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота функционирует как субстрат для двух путей метаболизма: ЦОГ и липоксигеназы. Циклооксигеназный путь преобразует через ЦОГ ПГН₂ в несколько простаноидов, включая известные ПГ – ПГ₂, ПГD₂, ПГE₂, ПГF_{2α} и тромбоксан А₂. Липоксигеназный путь приводит к образованию лейкотриенов и других биологически активных продуктов [6].

В 1991 г. было продемонстрировано существование двух изоформ ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [6]. Изоформа ЦОГ-1 экспрессируется постоянно в большинстве тканей, тогда как ЦОГ-2 индуцируется при воспалении такими факторами, как цитокины, эндотоксины, факторы роста и др. ЦОГ-1 необходим для поддержания нормального физиологического состояния многих органов и тканей, включая защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, контроль почечного кровотока и фильтрации, гомеостаза, сердечно-сосудистые и репродуктивные функции [6]. ЦОГ-2 способствует образованию ПГ, которые вносят вклад в развитие лихорадки, боли, отеков, рубцов. ЦОГ-2 также экспрессиру-

Рис. 1. Метаанализ рандомизированных клинических исследований по влиянию НПВП на уровень АД [9].

Fig. 1. Metaanalysis of randomized controlled trials on NSAIDs influence on BP level [9].



ется в нормальных эндотелиальных сосудистых клетках, которые выделяют простаглицлин; блокирование ЦОГ-2 приводит к ингибированию синтеза простаглицлина [7].

Ферменты ЦОГ играют важную роль в сердечно-сосудистом гомеостазе. Тромбоксан А₂, синтезирующийся в тромбоцитах с помощью ЦОГ-1, вызывает агрегацию тромбоцитов, вазоконстрикцию и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры. С другой стороны, синтез простаглицлина, опосредованный активностью ЦОГ-2 в эндотелиальных клетках сосудов, показывает противоположные эффекты: расслабление гладкой мускулатуры сосудов, мощную вазодилатацию, антиагрегантное действие. Селективное ингибирование ЦОГ-2 может вызывать относительное снижение продукции простаглицлина эндотелием, тогда как образование тромбоксана А₂ в тромбоцитах не изменяется. Этот дисбаланс гомеостаза простаноидов может увеличить риск тромботических осложнений и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Также на экспериментальных моделях было продемонстрировано, что ЦОГ-2 опосредует кардиопротективные эффекты в отношении кондиционированного миокарда и зависит от активности ПГЕ₂ и ПГD₂ [8].

Таким образом, НПВП нарушают баланс в системе простаноидов, предрасполагая к развитию нежелательных сердечно-сосудистых эффектов.

Риск развития АГ

В одном из первых систематических обзоров 50 клинических исследований был проведен анализ влияния НПВП на уровень АД у разных категорий пациентов (n=771) [9]. Так, применение НПВП приводило к повышению уровня АД как у нормотензивных пациентов, так и у пациентов с невысокой степенью АГ. Причем наиболее значимое повышение АД отмечалось у пациентов на фоне неоптимальной гипотензивной терапии (рис. 1).

В ряде крупных эпидемиологических исследований, построенных по дизайну «случай–контроль», изучалось влияние

Таблица 1. Влияние НПВП на риск развития АГ в когортах женщин и мужчин без анамнеза АГ
Table 1. NSAIDs influence on the risk of AH development in men and women cohorts without history of AH

Препараты	ОР развития АГ против отсутствия НПВП		
	женщины, 34–53 года (n=1903)	женщины, 51–77 лет (n=3220)	мужчины, 57–71 год (n=16 031)
НПВП	1,78* (>400 мг/сут)	1,60* (>400 мг/сут)	1,38*
Парацетамол	1,93* (>500 мг/сут)	1,99* (>500 мг/сут)	1,34*
АСК	1,12 (>400 мг/сут)	1,35** (>400 мг/сут)	1,26*

*Здесь и далее в табл. 4–7 – наличие статистической значимости; **p=0,06.
*Here and elsewhere in tables 4–7 – statistical significance; **p=0.06

Таблица 2. Влияние разных препаратов класса НПВП на уровень АД у пациентов с АГ
Table 2. Influence of different NSAIDs medications on BP levels in patients with AH

Метаанализы	Изменение уровня АД
54 РКИ (J. Pore, 1993)	+6,10 мм рт. ст. – для напроксена
	+4,77 мм рт. ст. – для индометацина
	+2,86 мм рт. ст. – для пироксикама
	+2,20 мм рт. ст. – для сулиндака
	+0,61 мм рт. ст. – для АСК
50 РКИ (A. Johnson, 1994)	-0,30 мм рт. ст. – для ибупрофена
	+>5 мм рт. ст. для пироксикама, индометацина, ибупрофена

НПВП на риск развития АГ в когорте пациентов, не имеющих в анамнезе АГ. В исследовании J. Gurwitz и соавт. у 19 тыс. пожилых пациентов развитие АГ (АД > 140/90 мм рт. ст.) и назначение гипотензивной терапии, ассоциированной с приемом НПВП, составило 10% (относительный риск – ОР 1,7) [10]; в исследовании A. Johnson и соавт. у 2805 пожилых пациентов в 29% случаев развитие АГ ассоциировалось с приемом НПВП (ОР 1,4) [11].

В последующих двух крупных проспективных эпидемиологических исследованиях в США изучалась роль разных типов и доз НПВП (включая АСК и парацетамол) в развитии АГ в когорте женщин и мужчин без анамнеза АГ. В когортах женщин в исследованиях Nurses' Health Study I (1976–1999 гг.) и Nurses' Health Study II (1989–1998 гг.) анализ показал, что применение высоких дозировок НПВП и парацетамола достоверно повышало частоту случаев и риск развития АГ, тогда как для АСК такая ассоциация не получила статистической значимости (табл. 1) [12]. В когорте мужчин (2000–2004 гг.) применение НПВП, парацетамола и АСК 6–7 дней в неделю также достоверно повышало риск развития АГ [13].

Аналогичные результаты были получены в другом когортном эпидемиологическом исследовании в Испании (1999–2005 гг.): у 9986 пациентов среднего возраста риск развития АГ на фоне применения НПВП составил 10% (ОР 2,31), в том числе для АСК – ОР 1,45 и других препаратов – ОР 1,69 [14].

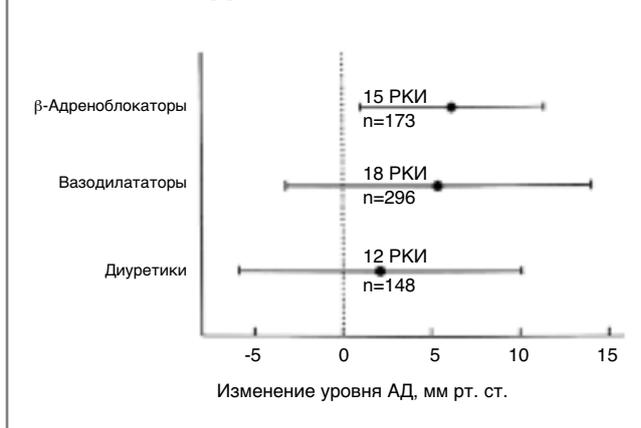
В ряде метаанализов проводилось сравнение разных препаратов класса НПВП по влиянию на уровень АД у пациентов с АГ и взаимодействию с гипотензивной терапией.

В двух ранних метаанализах проводился сравнительный анализ влияния на уровень АД разных неселективных НПВП (табл. 2) [9, 15]. Было показано, что наибольшее повышение АД вызывают индометацин, напроксен, пироксикам, ибупрофен, тогда как АСК имеет наименьшее действие.

В систематическом обзоре A. Johnson и соавт. был проведен анализ взаимодействия НПВП с гипотензивной терапией, который показал, что применение НПВП наиболее значительно повышает уровень АД при сочетании с β -адреноблокаторами и вазодилаторами в сравнении с диуретиками (рис. 2). Но наиболее значимое повышение АД отмечено при сочетании применения НПВП и β -адреноблокаторов (на 6,2 мм рт. ст.) [9].

В крупном когортном исследовании в США, включавшем 1340 пациентов, получавших разные НПВП, и 1340 пациентов, получавших парацетамол (контроль), ибупрофен показал наибольшее влияние на уровень систолического АД – повышение составило 3 мм рт. ст. против напроксена и 5 мм рт. ст. против целекоксиба [16]. При оценке взаимодействия НПВП с гипотензивной терапией наибольшее повышение уровня АД отмечалось с β -адреноблокаторами (+6 мм рт. ст.) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами кальция (+3 мм рт. ст.); с ти-

Рис. 2. Метаанализ рандомизированных клинических исследований по влиянию НПВП на уровень АД на фоне разных классов гипотензивных препаратов [9].
Fig. 2. Metaanalysis of randomized controlled trials on NSAIDs influence on BP level in patients using different classes of antihypertensive medications [9].



азидами и комбинациями препаратов повышение уровня АД не имело статистической значимости.

Проводилась оценка влияния на уровень АД селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) у пациентов без анамнеза АГ.

В крупном метаанализе 19 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 45 451 пациента с ревматическими заболеваниями было показано, что коксибы повышают уровень АД на 3,85/1,06 мм рт. ст. против плацебо и на 2,83/1,34 мм рт. ст. против неселективных НПВП и приводят к увеличению риска развития АГ – ОР 1,61 и 1,25 соответственно, хотя без статистической достоверности [17]. Детальный анализ влияния разных коксибов на риск развития АГ показал следующие результаты: целекоксиб – ОР 0,81 и эторикоксиб – ОР 1,23 ($p > 0,05$), рофекоксиб имел достоверное увеличение риска – ОР 1,50 ($p = 0,05$).

Более убедительные результаты были получены в другом крупном метаанализе 51 РКИ с участием 130 405 пациентов с ревматическими заболеваниями и коморбидностью по сравнению влияния на уровень АД коксибов и неселективных НПВП [18]. Коксибы значительно повышали уровень АД на 3,18/1,34 мм рт. ст. против плацебо и на 0,91/0,4 мм рт. ст. против неселективных НПВП; коксибы достоверно увеличивали риск развития АГ – ОР 1,49 ($p = 0,04$) против плацебо, но недостоверно – против НПВП (ОР 1,12). Сравнение разных коксибов также выявило наиболее неблагоприятный эффект для рофекоксиба, а наименьший риск развития АГ показал целекоксиб в большой популяции пациентов (табл. 3).

Возможные объяснения механизма повышения уровня АД и развития АГ на фоне применения НПВП могут быть связаны с ингибированием ЦОГ, преимущественно ЦОГ-2. Во-первых, снижение образования простаглицина (PGI_2) приводит к увеличению периферического сосудистого сопротивления из-за неконтролируемой вазоконстрикции под влиянием ангиотензина II и катехоламинов, а также к повышению сопротивления почечных сосудов с уменьшением натрийуреза и задержкой натрия и воды. Во-вторых, снижение образования PGE_2 также может уменьшать натрийурез на 30–50%, особенно у пациентов с хроническим заболеванием почек, что часто наблюдается у людей, принимающих ингибиторы ЦОГ длительно. Причем, несмотря на некоторые различия в точках приложения к ЦОГ, эффект влияния на уровень АД и развитие АГ отмечен не только для препаратов класса НПВП, но и парацетамола.

Риск инфаркта миокарда

Накоплена большая доказательная база по оценке влияния НПВП на риск развития ИМ; она включает крупные

Таблица 3. Сравнение эффектов коксибов по влиянию на риск развития АГ [18]
Table 3. Comparison of coxibs' effects on the risk of AH development [18]

Препараты	ОР	
	против плацебо	против неселективных НПВП
Рофекоксиб (n=16 512)	1,87 (p=0,08)	1,53 (p=0,04)
Целекоксиб (n=20 987)	1,24 (p=0,07)	0,89*
Эторикоксиб (n=15 728)	1,1*	1,52 (p=0,01)
Вальдекоксиб (n=2553)	4,13*	0,60*
Лумиракоксиб (n=11 930)	1,12*	–

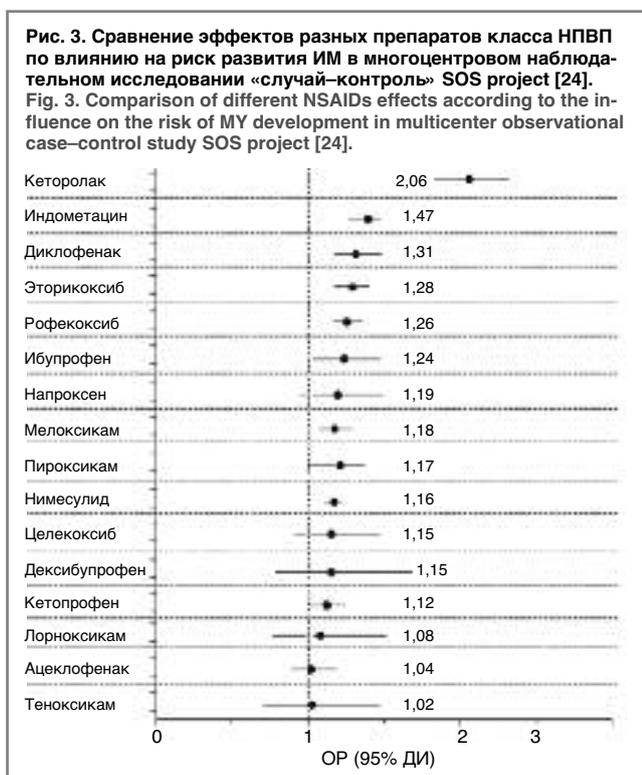
*Нет статистической значимости.
*No statistical significance.

Таблица 4. Сравнение влияния неселективных НПВП на риск развития ИМ
Table 4. Comparison of nonselective NSAIDs influence on the risk of MY development

Метаанализы	ОР					
	все НПВП	диклофенак	ибупрофен	напроксен	индометацин	пироксикам
14 наблюдательных исследований (G. Singh, 2006)	1,19*	1,38*	1,11*	0,99	–	–
23 наблюдательных исследования (P. McGettigan, 2006)	1,10*	1,36*	1,06	0,97	1,30*	1,06
25 наблюдательных исследований (C. Varas-Lorenzo, 2013)	–	1,38*	1,14	1,06	1,40*	–
138 РКИ (P.Kearney, 2006)	1,16*	1,63*	1,51*			

Таблица 5. Сравнение влияния коксибов на риск развития ИМ
Table 5. Comparison of coxibs' influence on the risk of MY development

Метаанализы	ОР		
	целекоксиб	рофекоксиб	эторикоксиб
23 наблюдательных исследования (P.McGettigan, 2006)	1,06	1,35*	–
25 наблюдательных исследований (C.Varas-Lorenzo, 2013)	1,12*	1,34*	1,97*



наблюдательные исследования и многочисленные РКИ. Результаты наблюдательных исследований объединены в крупные метаанализы (табл. 4, 5) [19–21]; все они свиде-

тельствуют о значимом повышении риска развития ИМ на фоне применения как неселективных НПВП, так и коксибов. Сравнительный анализ различных препаратов класса НПВП выявил достоверно более высокий риск ИМ для диклофенака, ибупрофена и индометацина, тогда как напроксен оказался наиболее безопасным (ОР около 1,0). Среди селективных ингибиторов ЦОГ-2 наиболее высокий риск отмечен для рофекоксиба и эторикоксиба, тогда как для целекоксиба риск развития ИМ не всегда достигал статистической значимости. В этих метаанализах была также прослежена дозозависимость НПВП по влиянию на риск ИМ. Так, в метаанализе C.Varas-Lorenzo соавт. было выявлено значимое увеличение риска ИМ для диклофенака и рофекоксиба как в низких, так и высоких дозах препаратов, тогда как ибупрофен и целекоксиб показали достоверно повышенный риск только для высоких доз (ОР 1,20 и 1,24 соответственно); напроксен не увеличивал риск ИМ вне зависимости от дозировок [21]. Такая же зависимость от доз была получена в подгруппе пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском – ССР (наличие в анамнезе ишемической болезни сердца): высокий риск ИМ для диклофенака и рофекоксиба в любых дозах, для ибупрофена и целекоксиба – только для высоких доз [21].

Особое внимание было уделено риску развития ИМ на фоне диклофенака – популярного неселективного НПВП. В ретроспективном когортном исследовании THIN (2000–2005 гг., n=716 395) была прослежена взаимосвязь риска ИМ на фоне применения разных лекарственных форм (немедленного или замедленного высвобождения) и дозировок [22]. Так, ОР ИМ возрастал в диапазоне доз: для дозы 50 мг/сут – 1,12, 75 мг/сут – 1,31, 100 мг/сут – 1,65, 150 мг/сут – 1,80; суммарный риск для дозировок менее 100 мг/сут – 1,41,

для дозировок более 150 мг/сут – 1,71; для форм замедленного высвобождения в дозах менее 100 мг/сут – 1,66, для дозировки 150 мг/сут – 2,09.

В крупном метаанализе Р. Kearney и соавт., объединившем 138 РКИ ($n=145\ 373$), были подтверждены основные результаты наблюдательных исследований по влиянию НПВП и коксибов на риск развития ИМ; риск для коксибов составил 1,89 ($p=0,0003$) [23]. Сравнительный анализ разных препаратов также подтвердил высокий риск развития ИМ для диклофенака (ОР 1,63) и ибупрофена (ОР 1,51); для напроксена не было выявлено увеличения риска ИМ (ОР 0,97).

В одном из последних крупных международных наблюдательных исследований в Евросоюзе (Германия, Италия, Нидерланды, Великобритания) в рамках SOS project, которое включало базы данных 8,5 млн пациентов старше 18 лет, также был подтвержден достоверно увеличенный риск развития ИМ на фоне применения НПВП (ОР 1,08) [24]. Кроме того, в исследовании был проведен анализ риска для наибольшего числа препаратов класса НПВП, которые применялись в клинической практике, – 21 препарат (диапазон ОР 0,93–2,06), – и 10 препаратов имели достоверно увеличенный риск развития ИМ (рис. 3). Ключевые результаты исследования:

- 1) наибольший риск показан для неселективного НПВП кеторолака (ОР 2,06);
- 2) диклофенак показал риск, сопоставимый с рофекоксибом;
- 3) напроксен показал достоверно увеличенный риск (ОР 1,22), что не согласуется с ранее проведенными метаанализами, но объясняется применением высоких доз препарата в рутинной клинической практике;
- 4) риск для целекоксиба оказался сопоставим с большинством других неселективных НПВП;
- 5) эторикоксиб показал более высокий риск, чем другие коксибы;
- 6) прослежены дозозависимое увеличение риска ИМ для целекоксиба, эторикоксиба, напроксена и отсутствие влияния доз – для диклофенака и ибупрофена.

Вероятный механизм, посредством которого НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ-2 увеличивают риск развития ИМ, связан с нарушением баланса вазоактивных простаноидов – простаглицлина и тромбоксана, имеющих значение в патогенезе тромбоза в коронарных артериях и ИМ. Степень ЦОГ-2-зависимого ингибирования простаглицлина может представлять независимый ключевой фактор повышенного тромботического риска при применении НПВП в присутствии недостаточной активности ЦОГ-1 (<95%) для ингибирования функции тромбоцитов. Кроме того, ингибирование ЦОГ-2 сопровождается повышением уровня АД, что создает состояние нестабильности атеросклеротических бляшек и предрасполагает к тромбозу. Дополнительный анализ показал наличие тесной корреляции между степенью селективности НПВП к ЦОГ-2 и риском развития ИМ ($r^2=0,7458$, $p=0,0027$); препараты класса НПВП со степенью ингибирования ЦОГ-2 менее 90% в терапевтических концентрациях показали повышение риска ИМ на 18%, тогда как препараты со степенью ингибирования ЦОГ-2 выше 90% – повышение риска 60% ($p<0,01$) [22].

Риск развития инсульта

Роль НПВП в развитии инсультов не является столь однозначной. Изучение риска развития инсульта на фоне применения НПВП проводилось в двух метаанализах РКИ. В метаанализе S. Trelle и соавт. в 26 РКИ оценивали частоту инсультов для 7 препаратов (3 неселективных НПВП и 4 коксибов) [25]. Все препараты показали увеличенный риск инсульта более чем 30%, кроме целекоксиба (ОР 1,12) и рофекоксиба (ОР 1,07). Сходные результаты отсутствия увеличения риска инсульта на фоне приме-

нения коксибов отмечены в метаанализе 40 РКИ L. Chen и D. Ashcroft, включавшем более 88 тыс. пациентов: не было выявлено достоверного увеличения риска развития инсульта – ОР 1,03 против плацебо и ОР 0,86 против неселективных НПВП [26].

Вместе с тем в крупных наблюдательных исследованиях были выявлены более высокие риски развития инсульта при применении НПВП. Так, в ретроспективном исследовании «случай–контроль» ($n=40\ 000$) для всех типов инсультов риск был увеличен для пользователей НПВП (ОР 1,2) [27]. В проспективном Роттердамском исследовании в когорте 7636 пациентов без анамнеза инсульта за 10-летний период наблюдения (70 063 пациенто-лет) риск развития инсульта для неселективных НПВП составил 1,72 и еще более значимый для коксибов – 2,75 [28]. В ретроспективном наблюдательном исследовании в когорте 384 322 пациентов также увеличенный риск развития инсульта был выявлен для коксибов – ОР 1,6 [29].

Сравнительная оценка риска развития инсульта для наиболее часто применяемых в клинической практике НПВП (напроксен, ибупрофен, диклофенак, целекоксиб, рофекоксиб) была проведена в метаанализе S. Varas-Lorenzo и соавт., основанном на публикациях 6 наблюдательных и когортных исследований [30]. Результаты метаанализа выявили достоверное повышение риска для рофекоксиба (ОР 1,64) и диклофенака (ОР 1,24), а для других препаратов – лишь небольшое увеличение риска в диапазоне 9–19%.

В метаанализе 10 наблюдательных исследований Р. Ungprasert и соавт. при оценке риска геморрагического инсульта увеличение составило 9% для всей группы НПВП, но статистически значимое увеличение риска показано для диклофенака (ОР 1,27) и мелоксикама (ОР 1,27) [31].

Механизмами развития инсультов, ассоциированных с применением НПВП, так же как и для случаев ИМ, считается предрасполагающий к атеротромбозу дисбаланс в системах ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также тенденция к повышению уровня АД и развитию АГ.

Риск сердечной недостаточности

Первое сообщение о связи между применением НПВП, кроме АСК, и развитием сердечной недостаточности опубликовано в когортном наблюдательном исследовании (1986–1992 гг.) у 10 519 пациентов старше 55 лет, принимающих диуретики, и был выявлен увеличенный риск случаев госпитализации в связи с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в 2,2 раза [32]. В последующем наблюдательном исследовании «случай–контроль» в Австралии у 1023 пожилых пациентов эти данные нашли подтверждение: увеличенный риск госпитализаций в связи с ХСН составил 2,1, в том числе 1,6 для пациентов без анамнеза ССЗ и 10,5 при наличии сердечно-сосудистой патологии [33]. Результаты еще одного крупного когортного исследования в Дании (1995–2004 гг., $n=107\ 092$) продемонстрировали увеличенный риск госпитализаций в связи с ХСН для разных НПВП: 1,40 для рофекоксиба, 1,24 – целекоксиба, 1,35 – диклофенака, 1,16 – ибупрофена и 1,18 – напроксена ($p<0,05$ – $0,01$) [34]. Дополнительный анализ риска в первый месяц применения препаратов выявил еще более высокий риск развития ХСН: 2,39 для рофекоксиба, 1,86 – целекоксиба, 1,97 – диклофенака, 1,41 – ибупрофена, но не для напроксена (ОР 1,02).

К настоящему времени Р. Ungprasert и соавт. проведено 2 метаанализа наблюдательных исследований по оценке риска развития ХСН на фоне применения НПВП.

В первом метаанализе оценка проводилась для случаев первичной госпитализации в связи с развитием ХСН: включено 7 исследований с участием 7 543 805 пациентов, не имеющих ХСН; ОР развития ХСН составил 1,17 ($p=0,04$), в том числе для традиционных НПВП ОР 1,35

Особенности применения НПВП	ОР	
	хроническая форма	пароксизмальная форма
Текущий прием	1,44*	1,18
<30 дней	1,04	0,85
>30 дней	1,57*	1,30
>365 дней	1,80*	1,74*
Низкие дозы	1,45*	1,39
Высокие дозы	1,41	0,90

($p=0,0002$), но не для коксибов (ОР 1,03), что связано с малым числом пациентов, получавших коксибы [35].

Второй метаанализ был направлен на оценку риска развития обострения ХСН на фоне применения НПВП: включено 6 исследований с участием 161 472 пациентов с компенсированной ХСН [36]. Риск развития обострения ХСН составил 1,39 для традиционных НПВП ($p<0,0001$), 1,34 – для целекоксиба ($p=0,07$) и 2,04 – для рофекоксиба ($p<0,00001$). Таким образом, в данном метаанализе был выявлен высокий риск развития ХСН для коксибов, особенно для рофекоксиба.

Существует несколько возможных патофизиологических объяснений этого повышенного риска. Наиболее распространенный из них связан с повышением уровня АД и задержкой жидкости на фоне ингибирования фермента ЦОГ. ПГ, образующиеся в эндотелии сосудов, такие как ПГ₂, оказывают сосудорасширяющее действие на периферическую сосудистую сеть, а ингибирование фермента ЦОГ напрямую способствует вазоконстрикции и повышению АД. Кроме того, почечные ПГ, в частности ПГЕ₂ и ПГ₂, которые образуются в корковом слое почек и юкстагломерулярных клетках, играют важную роль в поддержании почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, особенно на фоне диуретиков. Они также оказывают ингибирующее действие на реабсорбцию натрия в канальцах. Установлено, что выброс ренина из почек также зависит от ЦОГ-2. Таким образом, ингибирование фермента ЦОГ-2 неселективными НПВП и коксибами может привести к увеличению объема циркулирующей крови и в результате к клинически выраженной сердечной недостаточности, особенно у тех, у кого имеется желудочковая дисфункция.

Риск фибрилляции предсердий

Продолжающееся изучение разных клинических проявлений кардиотоксичности НПВП была направлено и на аритмии. Так, в метаанализе 114 РКИ с применением коксибов (J. Zhang и соавт.) был выявлен достоверно высокий риск развития АГ, нефротоксичности, периферических отеков и впервые был установлен увеличенный риск развития аритмии (фибрилляции желудочков, внезапная аритмическая смерть) на фоне применения рофекоксиба [37].

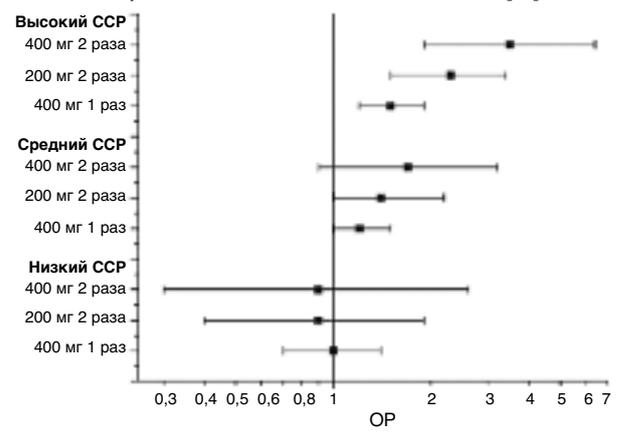
В последующих нескольких наблюдательных исследованиях проводилось целенаправленное изучение роли НПВП в развитии аритмий, в частности риска развития ФП для разных типов НПВП, кроме АСК.

В ретроспективном исследовании «случай–контроль» в Великобритании ($n=6500$) у пациентов, имевших в анамнезе один эпизод ФП, применение неселективных НПВП (диклофенак, ибупрофен, напроксен, пироксикам и др.) показало увеличение риска развития ФП хронического течения (табл. 6) [38]. Причем риск проявлялся после 30 дней применения препаратов и в невысоких дозах. Не было выявлено связи применения НПВП с развитием пароксизмов ФП.

В наблюдательном когортном исследовании в Дании (1999–2008 гг., $n=325\,918$) были проанализированы случаи

Рис. 4. Дозозависимое влияние целекоксиба на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с разным ССР [43].

Fig. 4. Dose-dependent influence of celecoxib on cardiovascular outcomes in patients with different cardiovascular risk [43].



развития первого эпизода фибрилляции или трепетания предсердий на фоне применения НПВП и выявлен достоверно увеличенный риск для неселективных НПВП (ОР=1,33) и коксибов (ОР=1,50); еще более высокий риск был отмечен для начала лечения в первые 60 дней – ОР=1,59 и ОР=1,93, соответственно [39]. Сравнительный анализ по отдельным препаратам НПВП показал достоверно увеличенный риск: 1,56 для диклофенака, 1,46 для напроксена, 1,30 для ибупрофена, 1,37 для этодолака, 1,51 для рофекоксиба, 1,55 для целекоксиба.

В Роттердамском длительном когортном исследовании (1993–2005 гг., $n=8423$) риск развития ФП составил 1,76 для препаратов НПВП, в том числе в течение первых 30 дней от начала приема – 1,84 [40].

Подтверждение увеличенного риска развития ФП, ассоциированного с применением НПВП, было получено в метаанализе G. Liu и соавт., основанном на 5 наблюдательных исследованиях, – ОР составил 1,12 ($p<0,001$) и 1,24 для коксибов, в том числе для вновь начавших прием НПВП – 1,53 [41].

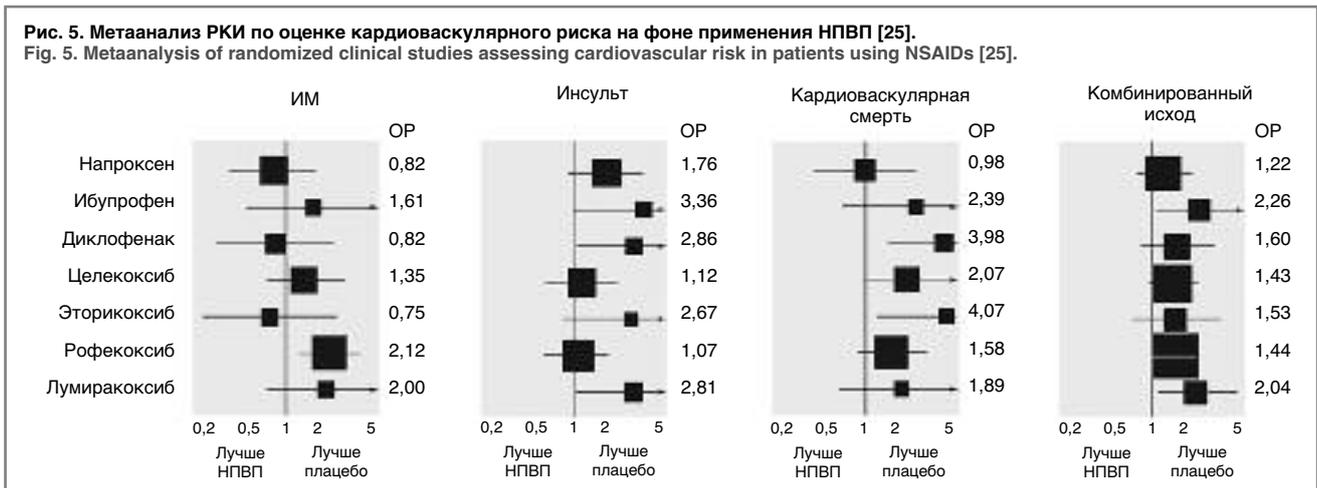
Вероятным объяснением увеличения риска ФП на фоне применения НПВП может быть наличие основного воспалительного состояния, сопровождающегося продуцированием тромбксана А₂ и ПГФ_{2α} и развитием фиброза предсердий, с одной стороны, и побочного действия НПВП – с другой. ПГ могут выступать в качестве важных медиаторов воспаления и модулировать различные физиологические процессы, включая поддержание целостности слизистой оболочки желудка, гемодинамику почек, синтез и высвобождение ренина и реабсорбцию натрия и воды. Под действием НПВП проявляются неблагоприятные почечные эффекты, а также нарушения электролитного баланса (гипонатриемия, гиперкалиемия), развитие периферических отеков и, как было показано в первом метаанализе J. Zhang и соавт., имеется связь между нефротоксическими и аритмическими побочными эффектами коксибов. Таким образом, поддерживается гипотеза о роли электролитных нарушений в развитии ФП на фоне применения НПВП.

Целекоксиб и кардиотоксичность

Результаты оценки влияния целекоксиба на риск развития сердечно-сосудистых исходов в представленных метаанализах были неоднозначны. В этой связи для целекоксиба проведены два специально спланированных метаанализа.

В метаанализе В. Caldwell и соавт. было включено 4 РКИ ($n=4422$), и результаты не показали статистически достоверного повышения риска развития сердечно-сосудистых исходов – комбинированная точка в РКИ (ОР 1,38), сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,01) и инсульта (ОР 1,0), кроме значимого увеличения риска развития ИМ – ОР

Рис. 5. Метаанализ РКИ по оценке кардиоваскулярного риска на фоне применения НПВП [25].
 Fig. 5. Metaanalysis of randomized clinical studies assessing cardiovascular risk in patients using NSAIDs [25].



2,26 в сравнении с плацебо и ОР 1,88 в сравнении с контролем [42].

Во втором более крупном метаанализе 6 РКИ (n=7950, более 16 тыс. пациенто-лет), выполненном группой специалистов по оценке безопасности, был установлен увеличенный риск развития кардиоваскулярных исходов на фоне применения целекоксиба – ОР 1,60, однако риск характеризовался линейной дозозависимостью (p<0,0005): низкий риск для дозы 400 мг 1 раз в день (ОР 1,1), средний риск для дозы 200 мг 2 раза в день (ОР 1,8), высокий риск для дозы 400 мг 2 раза в день (ОР 3,1) [41]. Более детальный анализ был проведен с учетом стратификации пациентов по ССР (p=0,034); рис. 4.

Кроме того, был выполнен еще один метаанализ 41 РКИ с применением целекоксиба для оценки его кардиотоксичности и был подтвержден увеличенный риск кардиоваскулярных исходов (ОР 1,59, p=0,029) и ИМ (ОР 3,07, p=0,006) в сравнении с плацебо; в то же время в сравнении с нейтральным напроксеном различий в ОР ИМ и инсульта не было получено [44].

В последнем крупном метаанализе В. Gunter и соавт., в который были включены 12 РКИ с применением целекоксиба (n=65 341), сравнение проведено против плацебо и других НПВП и коксибов и, несмотря на увеличенный риск кардиоваскулярных исходов в сравнении с плацебо (статистически недостоверный), было выявлено преимущество целекоксиба – достоверное снижение риска кардиоваскулярных исходов (ОР 0,80, p=0,036), ИМ (ОР 0,76, p=0,065) и инсульта (ОР 0,60, p=0,01) против других НПВП [45].

Таким образом, проведенные метаанализы РКИ с применением целекоксиба помогают понять следующее:

- 1) увеличение частоты кардиоваскулярных исходов на фоне лечения целекоксибом в абсолютном выражении невелико;
- 2) связанный с целекоксибом ССР зависит от режимов дозирования и что прием 2 раза в день может быть связан с большим риском, чем дозирование 1 раз в день;
- 3) пациенты, которые имеют более высокий риск развития атеросклеротических исходов, оказываются наиболее уязвимыми к риску, связанному с целекоксибом.

Целекоксиб по-прежнему является препаратом, преимуществ которого перевешивают потенциальные неблагоприятные воздействия на сердечно-сосудистую систему. Эти данные должны помочь в рациональном принятии решений для пациентов, которые получают данный препарат. Кроме того, в апреле 2018 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило новую фиксированную комбинацию целекоксиб + амлодипин (Consensi, Kitov Pharmaceuticals, США) для пациентов с ревматическими заболеваниями (остеоартритом) с целью снижения АД и риска

Таблица 7. Частота развития кардиоваскулярных исходов в зависимости от длительности применения НПВП
 Table 7. Frequency of cardiovascular outcome depending on the duration of NSAIDs use

Длительность применения НПВП, дни	ОР	
	смертность	смерть/повторный ИМ
0–7	1,34*	1,45*
7–14	1,82*	1,68*
14–30	1,58*	1,45*
30–90	1,86*	1,65*
>90	1,56*	1,55*

фатальных и нефатальных случаев ССЗ, прежде всего ИМ и инсульта.

НПВП и кардиоваскулярный риск

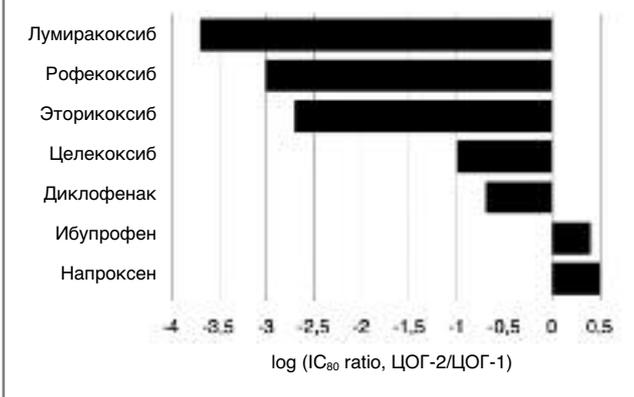
В последнем крупнейшем метаанализе S. Trelle и соавт., включавшем 31 крупное РКИ (n=116 429, более 100 тыс. пациенто-лет), проводилась оценка кардиоваскулярного риска по комбинированным исходам Trialist (кардиоваскулярная смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) и кардиоваскулярная смертность для 7 препаратов – 3 неселективных НПВП (диклофенак, ибупрофен, напроксен) и 4 коксибов (целекоксиб, эторикоксиб, рофекоксиб, лумиракоксиб) [25]. Для оценки клинической значимости ОР был принят пороговый уровень повышения на 30%, который использовался в клиническом исследовании MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term). По результатам оценки кардиоваскулярной смертности и комбинированного исхода все препараты, кроме напроксена, показали повышение ОР более 30% в сравнении с плацебо, наиболее высокие значения риска смерти с увеличением в 2–4 раза имели целекоксиб, ибупрофен, диклофенак, эторикоксиб, а по комбинированному исходу наиболее высокий показатель риска – более 2 раз – имел ибупрофен (рис. 5).

Длительность применения НПВП и риск кардиотоксичности

В немногих исследованиях изучалась частота неблагоприятных кардиоваскулярных исходов в зависимости от длительности применения НПВП.

В первом крупном фармакоэпидемиологическом исследовании, инициированном FDA в США (1997–2004 гг.), у большой популяции пациентов (n=283 136) 40–84 лет изучали связь частоты развития первого ИМ и приема НПВП [46]. За весь период наблюдения были выявлены 1185 случаев ИМ, и ОР для неселективных НПВП и для коксибов составил 1,33 и 2,11 против ОР у не применявших НПВП, а средний период времени до развития ИМ составил 22,0 и 22,5 дня соответственно. Дополнительный

Рис. 6. Сравнение селективности к ЦОГ-2 разных НПВП и коксибов [45].
Fig. 6. Comparison of COG-2 selectivity of different NSAIDs and coxibs [45].



анализ риска показал, что наибольший ОР для коксибов отмечался в первый месяц приема по сравнению с последующим периодом (ОР 3,43 против 1,88).

Еще более значимые результаты данной взаимосвязи были проанализированы в рамках крупного когортного исследования в Дании (1997–2006 гг.) у особо уязвимой популяции пациентов с анамнезом перенесенного ИМ (n=83 677) [47]. В течение периода наблюдения 42% пациентов (средний возраст 68 лет) получали НПВП (ибупрофен, диклофенак, напроксен, целекоксиб, рофекоксиб и др.), зафиксировано 35 257 случаев смерти/повторного ИМ и 29 234 – смертей, и был рассчитан ОР исходов при разной длительности применения НПВП (табл. 7). Результаты оказались весьма настораживающими: показано, что риск смерти и смерти/повторного ИМ не зависел от продолжительности лечения НПВП и был увеличен в течение первой недели применения и последующих 90 дней приема, причем для некоторых НПВП повышенный риск стал очевидным с первой недели (диклофенак) или в первые 2–4 нед (рофекоксиб, целекоксиб, ибупрофен) от начала приема препаратов. Только для напроксена хотя и были получены данные увеличенного риска исходов, но они не достигли статистической значимости.

Сходные результаты подтверждает систематический анализ нескольких популяционных баз Канады и Европы (n=446 763), показавший наибольший риск развития ИМ именно в первые 7 дней приема НПВП (диклофенака, ибупрофена, напроксена) [48].

Эти результаты опровергают мнение о том, что НПВП не являются вредными во время краткосрочного (1 нед) лечения, и указывают на необходимость пересмотра текущих рекомендаций относительно лечения НПВП у пациентов с установленным ССЗ.

Заключение

Считается, что селективность НПВП в отношении фермента ЦОГ-2 определяет профиль кардиотоксичности, возможно, из-за нарушения баланса в активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Было установлено наличие четкой корреляции между риском кардиотоксичности и избирательностью к ЦОГ-2 (рис. 6): нейтральность по кардиотоксичности у напроксена, имеющего минимальную селективность к ЦОГ-2, и, наоборот, высокая кардиотоксичность у рофекоксиба, имеющего высокую селективность к ЦОГ-2 [45]. Вместе с тем отдельные результаты исследований и метаанализов показали, что риск кардиотоксичности также существует для неселективных НПВП.

Еще одним возможным объяснением кардиотоксичности некоторых НПВП, вне связи с их селективностью к ЦОГ-2, могут быть физико-химические различия, опосредующие, например, повышенную чувствительность мем-

бран миокардиоцитов в отношении продуктов оксидативного стресса или токсических продуктов метаболизма арахидоновой кислоты.

По результатам первых крупных метаанализов РКИ и наблюдательных исследований в 2006 г. международными регуляторными органами (FDA, Европейское агентство по лекарственным средствам) были признаны эффекты кардиотоксичности для НПВП и коксибов, а рофекоксиб был запрещен для клинического использования. В последующих крупных наблюдательных и когортных исследованиях также нашли подтверждение предположения о повышении риска развития АГ, ИМ, инсульта, ХСН и ФП для других неселективных НПВП и коксибов.

К настоящему времени продемонстрировало, что даже кратковременное (до 7 дней) лечение большинством НПВП связано с повышенным ССР. Примечательно, что обычно используемые НПВП, такие как диклофенак, который доступен без рецепта, т.е. без каких-либо экспертных рекомендаций по возможным побочным эффектам, связаны с повышенным риском уже в начале лечения, и риски сохраняются в течение курса лечения. Особую тревогу вызывает тот факт, что диклофенак был связан с высоким ССР, почти как селективный ингибитор ЦОГ-2 рофекоксиб, который был изъят с рынка в 2004 г. из-за его неблагоприятного профиля ССР.

В 2014 г. FDA приняли рекомендации относительно использования НПВП:

- включать в инструкции по НПВП предупреждения о потенциальном риске кардиотоксичности;
- обозначать пациентов с ССЗ и пожилых больных в группе риска развития сердечно-сосудистых исходов при использовании НПВП;
- не использовать НПВП у пациентов после реваскуляризации;
- использовать НПВП в наименьших дозах и с короткой продолжительностью;
- не доказано, что АСК ухудшает кардиоваскулярный риск; некоторые НПВП могут снижать его эффективность [49].

Настоящие результаты указывают на то, что не существует очевидного безопасного терапевтического окна для НПВП у пациентов с предшествующим ИМ, и оспаривают текущие рекомендации относительно низких доз и кратковременного применения НПВП как безопасных. Учитывая дополнительные данные РКИ и наблюдательных исследований селективных ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВП, накапливаются данные о том, что мы должны ограничивать использование НПВП до абсолютного минимума, особенно у пациентов с установленным ССЗ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1491–502.
2. Davis JS, Lee HY, Kim J et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open Heart* 2017; 4: e000550.
3. Koffeman AR, Valkhoff VE, Çelik S et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *Br J Gen Pract* 2014; 4: e191–e198.
4. Уварова Ю. Рынок нестероидных противовоспалительных препаратов. *Ремедиум* 2010; 9: 17–20. [Uvarova Iu. Rynok nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Remedium* 2010; 9: 17–20 (in Russian).]
5. Барскова В.Г. Что нам дает изучение статистики продаж нестероидных противовоспалительных препаратов в Российской Федерации? *Современная ревматология*. 2011; 3: 68–72. [Barskova V.G. Chto nam daet izuchenie statistiki prodazh nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v Rossiiskoi Federatsii? *Sovremennaiia revmatologiya*. 2011; 3: 68–72. (in Russian).]

6. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104 (Suppl. 3A): 2S–8S.
7. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MAJ. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 10417–22.
8. Bolli R, Shinmura K, Tang XL et al. Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX-2): COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 506–19.
9. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121 (4): 289–300.
10. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL et al. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA* 1994; 272: 781–6.
11. Johnson AG, Simons LA, Simons J et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 455–9.
12. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. *Hypertension* 2005; 46: 500–7.
13. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med* 2007; 167: 394–9.
14. Beunza JJ, Martínez-González M-Á, Bes-Rastrollo M et al. Aspirin, non-aspirin analgesics and the risk of hypertension in the SUN Cohort. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63 (3): 286–93.
15. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477–84.
16. Aljadhey H, Tu W, Hansen RA et al. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovascular Disorders* 2012; 12: 93.
17. Aw T-J, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490–6.
18. Chan CC, Reid CM, Aw T-J et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 2332–41.
19. Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Therapy* 2006; 8: R153.
20. 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: 1633–44.
21. 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 Saf* 2013; 22 (6): 559–70.
22. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1628–36.
23. Kearney PM, 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: 1302–8.
24. Masclee GMC, Straatman H, Arfè A et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS ONE* 2018; 13 (11): e0204746.
25. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086.
26. Chen LC, Ashcroft DM. Do selective COX-2 inhibitors increase the risk of cerebrovascular events? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31 (6): 565–76.
27. Bak S, Andersen M, Tsiropoulos I et al. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Stroke* 2003; 34 (2): 379–86.
28. Haag MD, Bos MJ, Hofman A et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med* 2008; 168 (11): 1219–24.
29. Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C et al. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (8): 913–24.
30. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20 (12): 1225–36.
31. Ungprasert P, Matteson EL, Thongprayoon C. Nonaspirin Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Stroke* 2016; 47: 356–64.
32. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998; 158 (10): 1108–12.
33. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000; 160 (6): 777–84.
34. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009; 169 (2): 141–9.
35. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Cardiol* 2016; 39 (2): 111–8.
36. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure exacerbation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2015; 26 (9): 685–90.
37. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006; 296 (13): 1619–32.
38. De Caterina R, Ruigomez A, Rodriguez LAG. Long-term Use of Anti-inflammatory Drugs and Risk of Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170 (16): 1450–5.
39. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ* 2011; 343: d3450.
40. Krijthe BP, Heeringa J, Hofman A et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: a population-based follow-up study. *BMJ Open* 2014; 4: e004059.
41. Liu G, Yan YP, Zheng XX et al. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 114 (10): 1523–9.
42. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 2006; 99: 132–40.
43. 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; 117 (16): 2104–13.
44. De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol* 2014; 62 (6): 437–48.
45. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42 (1): 27–38.
46. Hammad TA, Graham DJ, Staffa JA et al. Onset of acute myocardial infarction after use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 315–21.
47. Olsen AMS, Fosbøl EL, Lindhardsen J et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction. A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2011; 123: 2226–35.
48. Bally M, Dendukuri N, Rich B et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017; 357: j1909.
49. US Food and Drug Administration. FDA briefing document on nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular thrombotic risk. Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management, Advisory Committee, February 10–11, 2014.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов России». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Marina V. Leonova – Corr. Memb. of RANS, D. Sci. (Med.), Prof., Interregional Public Organization “Association of Clinical Pharmacologists in Russia”. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019