



Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: проблемы и решения

И.Г. Пахомова¹, Г.Ю. Кнорринг²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ современных представлений о возможностях применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при коморбидной сердечно-сосудистой патологии.

Основные положения. Нежелательные побочные класс-опосредованные явления НПВП осложняют применение препаратов этой группы при сердечно-сосудистой патологии. Умеренная селективность нимесулида объясняет обнаруживаемые в клинических исследованиях невысокие риски дестабилизации артериального давления, возникновения сосудистых катастроф (острого инфаркта миокарда, инсульта), иных тромботических осложнений.

Заключение. Перечисленные свойства позволяют рекомендовать применение нимесулида при коморбидной сердечно-сосудистой патологии, особенно в ситуациях, когда использование других НПВП ограничено из-за риска побочных эффектов и противопоказаний.
Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, циклооксигеназа, коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, нимесулид, Найз.

Вклад авторов: Пахомова И.Г. — разработка концепции статьи, обработка источников литературы, подготовка рукописи; Кнорринг Г.Ю. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: проблемы и решения. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 28–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-28-33



Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Cardiovascular Diseases: Problems and Solutions

I.G. Pakhomova¹, G.Yu. Knorring²

¹ V.A. Almazov National Medical Research Center; 2 Akkuratova Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse the contemporary idea of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in cardiovascular comorbidities.

Key Points. Adverse class-mediated side effects of NSAIDs complicate the use of these drugs in cardiovascular pathologies. Moderate Nimesulide selectivity is a cause of low risks of blood pressure destabilization, vascular catastrophes (acute myocardial infarction, stroke), other thrombotic complications recorded in clinical trials.

Conclusion. These characteristics allow recommending Nimesulide in cardiovascular comorbidities, especially in situations where the use of other NSAIDs is limited due to side effects and contraindications.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, comorbidity, cardiovascular diseases, Nimesulide, Nise.

Contributions: Pakhomova, I.G. — article concept, review of references, manuscript preparation; Knorring, G.Yu. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Pakhomova I.G., Knorring G.Yu. Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Cardiovascular Diseases: Problems and Solutions. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 28–33. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-28-33

Пахомова Инна Григорьевна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, доцент кафедры пропедевтики и сестринского дела ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7798-9476. <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>. E-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Кнорринг Герман Юрьевич (автор для переписки) — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1674-4747. <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>. E-mail: knorring@mail.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают универсальным и уникальным для данного класса препаратов сочетанием анальгетического и противовоспалительного эффектов, что и объясняет лидирующее место НПВП в современной медицине. Анализ зарубежного и российского фармацевтических рынков показывает, что в последнее десятилетие представители этой группы препаратов занимают ключевые места по объему продаж¹. Это обусловлено приверженностью к ним врачей многих специальностей и, безусловно, доступностью в связи с безрецептурным отпуском во многих странах, включая Россию.

Важно, что неуклонное старение населения и рост распространенности коморбидности приводит к увеличению потребления НПВП [1]. Более того, решения руководства нашей страны об увеличении ожидаемой продолжительности жизни требуют повышения эффективности здравоохранения, в т. ч. системы лекарственного обеспечения [2].

На современном российском фармацевтическом рынке присутствует около 20 международных непатентованных наименований НПВП, не считая дженерических препаратов. Роль НПВП в практике врача любой специальности трудно переоценить, однако именно это и создает основную сложность при персонифицированном выборе адекватного терапевтического подхода. Принимая решение о назначении НПВП, врач любой специальности сталкивается с серьезной проблемой соотношения пользы и риска, особенно сложной для молодого врача [3]².

МЕХАНИЗМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ТОКСИЧНОСТИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Несмотря на гетерогенность класса НПВП, общим механизмом признается воздействие на фермент циклооксигеназу (ЦОГ). В 2021 г. исполнилось 30 лет с момента открытия двух изоформ ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [4]. ЦОГ-1 (конститутивная) синтезируется постоянно в большинстве тканей, тогда как ЦОГ-2 (индуцибельная) экспрессируется при развитии воспаления под действием цитокинов, факторов роста, медиаторов воспаления, эндотоксинов и т. д. [4, 5].

Обе формы ЦОГ задействованы в метаболизме простагландинов (ПГ), играющих ключевую роль при воспалении (лихорадка, боль, отек, поствоспалительная пролиферация тканей). ЦОГ-2 экспрессируется в норме эндотелиальными сосудистыми клетками, которые синтезируют простаглицлин; соответственно, ингибирование ЦОГ-2 приводит к блокированию простаглицлина, что имеет большее значение для ЦОГ-2-селективных НПВП [5].

Возникающий дисбаланс простаглицлинов потенциально увеличивает риск тромботических осложнений и сердечно-сосудистых катастроф [6]. Частота подобных осложнений у пациентов, использующих НПВП, составляет 0,5–1,0 на 100 больных в год, что примерно в 4 раза больше, чем в общей популяции [7, 8]. Значимым фактором риска развития и прогрессирования как гастроэнтерологической, так и сердечно-сосудистой патологии считается бесконтрольный прием НПВП.

Еще одним значимым механизмом дестабилизации сердечно-сосудистой системы признается влияние на уровень АД,

свойственное всем представителям НПВП [9]. Повышение АД опосредовано задержкой жидкости на фоне ингибирования ЦОГ в тканях почек и снижением натрийуреза и задержкой натрия и воды (до 30–50%), особенно при хронических заболеваниях почек, нередких при длительном приеме НПВП. Образующиеся в эндотелии сосудов ПГ₂ оказывают сосудорасширяющее действие на периферические сосуды, а ингибирование его способствует вазоконстрикции и повышению АД из-за неконтролируемой вазоконстрикции под влиянием ангиотензина II и катехоламинов, повышению чувствительности рецепторов к действию вазоконстрикторных медиаторов, а также к росту сопротивления почечных сосудов.

ПГ коркового слоя почек и юкстагломерулярных клеток, в частности ПГ₂ и ПГ₁₂, играют важную роль в поддержании почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, особенно на фоне приема диуретиков.

Ингибирование ЦОГ под воздействием НПВП может вызывать увеличение объема циркулирующей крови и клинически выраженную сердечную недостаточность (СН), особенно при желудочковой дисфункции [9]. Клинически дестабилизация АГ приводит и к снижению эффективности применяемых гипотензивных средств, в большей степени — влияющих на ренин-альдостерон-ангиотензиновую систему³.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Планомерная оценка влияния приема НПВП на течение АГ началась более 25 лет назад. Например, в ряде исследований выявлено, что у пожилых пациентов развитие АГ, потребовавшей назначения гипотензивной терапии, ассоциировано с приемом НПВП в среднем от 10% (ОР = 1,7) [10] до 29% случаев (ОР = 1,4) [11]. Более поздний и масштабный метаанализ (51 рандомизированное клиническое исследование (РКИ), n = 130 451) показал, что НПВП приводят к существенному увеличению риска развития или ухудшения течения АГ по сравнению с плацебо (ОШ = 1,49; 95%-ный ДИ: 1,18–1,88; p = 0,04) при отсутствии существенных различий между неселективными и ЦОГ-2-селективными НПВП (p = 0,23) [12]. Изучение воздействия НПВП на АД проведено на основании метаанализа 50 РКИ (n = 771) [13]. Обнаружено, что использование НПВП приводило к повышению АД как у нормотензивных пациентов, так и у больных с верифицированной АГ, при этом наиболее значимое повышение АД отмечалось при его недостаточном контроле (*рис.*).

При этом отмечено меньшее влияние на АД при приеме умеренно селективного ингибитора ЦОГ-2 нимесулида. Российские исследования не выявили нарушений гемодинамики и дестабилизации АГ на фоне применения нимесулида. Так, в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой проведен ретроспективный анализ побочных эффектов у 322 пациентов с различными ревматическими заболеваниями и сердечно-сосудистой коморбидностью (ИБС, АГ), принимавших нимесулид более 1 года до поступления в клинику и продолживших его принимать в течение всей госпитализации. Выявлено, что даже столь продолжительный прием нимесулида не ассоциирован с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и дестабилизации АД [14].

¹ Данные агентства IQVIA. URL: <https://www.iqvia.com/our-customers/pharmaceutical-manufacturers> (дата обращения — 20.12.2021).

² Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(прил.1): 1–29.

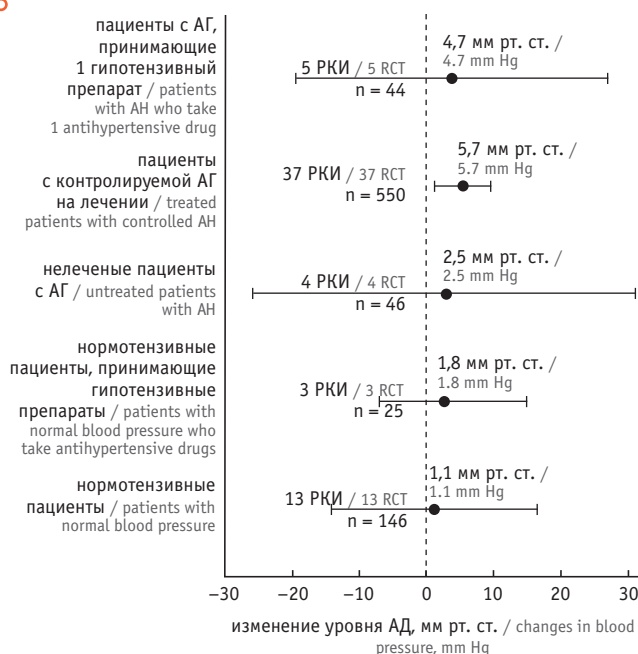
³ Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. Рус. мед. журн. 2019; 4: 2–6.

Рис. Результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований влияния нестероидных противовоспалительных препаратов на динамику артериального давления (по данным [13]).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, РКП — рандомизированные клинические исследования

Fig. Meta-analysis of randomized controlled trials on NSAIDs influence on BP dynamics (from [13]).

Note. AH — arterial hypertension; BP — blood pressure; RCT — randomized clinical trials



В исследовании И.Б. Беляевой и В.И. Мазурова изучена безопасность применения Найза («Др. Редди'с Лабораторис», Индия) при длительной терапии хронической боли [15]. В исследовании сравнивали гемодинамические показатели у больных остеоартрозом (n = 40) на фоне использования в течение месяца Найза или диклофенака. При этом 23 пациента имели сопутствующую АГ.

У больных, получавших диклофенак, отмечено более значимое увеличение систолического и диастолического АД, как среднесуточного, так и среднедневного (p < 0,05), что сопровождалось ухудшением самочувствия. Одному больному без верифицированной АГ потребовалось назначение гипотензивной терапии. У пациентов с остеоартрозом и АГ, получавших Найз, статистически значимого увеличения АД не было.

У получавших диклофенак значимо увеличилось среднесуточное АД (p < 0,05), при этом индекс площади систолического АД за сутки вырос более чем в 2 раза (p < 0,05), а диастолического АД — почти в 3 раза (p < 0,05), что документировало стабильность повышения АД в течение суток.

Указанные изменения АД сопровождалось ухудшением самочувствия, появлением одышки, отеков нижних конечностей. Пациентам требовалась коррекция гипотензивной терапии (увеличение дозы эналаприла или применение комбинированной терапии).

При изучении параметров системной гемодинамики в подгруппах больных, получавших Найз, существенные изменения не выявлены. У пациентов, получавших диклофенак, отмечено значимое (p < 0,05) увеличение общего

периферического сопротивления, снижение параметров, отражающих общую производительность сердца: сердечного и ударного индексов, а также существенное увеличение объемов внеклеточной жидкости. При этом более значимая отрицательная динамика показателей системной гемодинамики была в подгруппе пациентов с АГ.

При сравнительном анализе влияния Найза и диклофенака на функцию эндотелия у пациентов с остеоартрозом и АГ установлено, что прием Найза не влиял на показатели эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой (проба с нитроглицерином) вазодилатации, тогда как прием диклофенака способствовал изменению этих показателей и количества десквамированных эндотелиоцитов. При этом полученные данные были статистически значимыми (p < 0,05). Следовательно, неселективный ингибитор ЦОГ-2 диклофенак существенно ухудшает функцию эндотелия и способствует дестабилизации АД в большей степени — у пациентов с АГ [16].

Р.М. Балабанова и М.В. Подряднова изучали коморбидность у 220 пациентов с подтвержденным анкилозирующим спондилитом (по Нью-Йоркским критериям), длительно получавших нимесулид (Найзу) в дозе 200 мг/сут или диклофенак в дозе 100 мг/сут, при этом отмечено, что терапия нимесулидом не приводила к повышению АД даже у больных, имевших в анамнезе АГ [17].

В открытом исследовании Н.В. Чичасовой и соавт. включались больные ревматическими заболеваниями со стажем АГ не менее 5 лет, получавшие антигипертензивную терапию в течение не менее 6 месяцев, без признаков СН. Всем больным после трехдневного перерыва в приеме НПВП назначали случайным образом либо диклофенак в дозе 100–150 мг/сут, либо нимесулид в дозе 200–400 мг/сут на 20 дней. По истечении стартового периода в течение 1-й недели АД повышалось у пациентов обеих групп, однако систолическое и диастолическое АД в группе диклофенака увеличилось статистически значимо сильнее (p < 0,001), а в группе нимесулида практически не отличались от исходного.

У 16 из 20 больных, принимавших диклофенак, отмечено отрицательное влияние препарата на течение АГ: повышение АД, головная боль, кардиалгии, развитие гипертонического криза (n = 2), потребовавшее отмены диклофенака, рост потребности в антигипертензивных препаратах (n = 6).

У получавших нимесулид не выявлены случаи значимого изменения АД и роста потребности в антигипертензивной терапии, все 20 больных закончили 3-недельное лечение. Диклофенак был отменен у 8 пациентов в связи с изменением течения АГ, головной болью, желудочно-кишечными осложнениями. Увеличение среднесуточного систолического АД у больных, закончивших лечение диклофенаком, было статистически значимым и составило 15,74 ± 11,0 мм рт. ст. (p < 0,05), тогда как к концу лечения нимесулидом данный показатель равнялся 1,71 ± 5,22 мм рт. ст. (p > 0,05) [18].

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ (ИНФАРКТ МИОКАРДА, ИНСУЛЬТЫ)

В настоящее время как отечественные, так и зарубежные авторы признают, что все НПВП, независимо от механизма их действия, могут негативно влиять на сердечно-сосудистую систему, тромбоэмболические осложнения вызывают и селективные, и неселективные НПВП [19]. В исследовании MEDAL частота тромботических сердечно-сосудистых событий была сходной в группах диклофенака и эторикоксиба (OR = 0,95; 95%-ный ДИ: 0,81–1,11) [20].

По данным масштабного исследования риска острого инфаркта миокарда (ОИМ) у пациентов, получавших более 30 различных НПВП (включены 100 баз данных европейских стран: 79 553 пациента, получавших НПВП, и 7 448 603 не получавших), наиболее высокий риск ИМ отмечен при использовании кеторолака, индометацина, эторикоксиба, а наименьший — при применении цефекоксиба и нимесулида [8]. Особенно высоким оказался риск осложнений у больных, ранее перенесших ИМ и/или операции на сердце и сосудах: он составлял для цефекоксиба, диклофенака и ибупрофена 2,57, 2,40 и 1,50 соответственно [21].

В крупном метаанализе Р. Kearney и соавт. (138 РКИ; $n = 145\,373$) оценено влияние НПВП и коксибов, в частности, на риск ИМ: общий риск для коксибов составил 1,89 ($p = 0,0003$), для диклофенака — 1,63, для ибупрофена — 1,51 [22].

Вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и осложнений в виде кровотечений не коррелирует с ЦОГ-селективностью и продолжительностью приема НПВП [23]. Эти результаты подтверждает крупнейший метаанализ 2013 г. (280 РКИ и 474 сравнительные работы). У больных, принимавших селективные НПВП, сердечно-сосудистые катастрофы возникали с такой же частотой, как и у пациентов, принимавших неселективные НПВП. Увеличение сердечно-сосудистого риска не зависело от исходного статуса пациента (имевшего/не имевшего сердечно-сосудистые риски) [24].

В исследовании А. Helin-Salmivaara и соавт. риск развития сердечно-сосудистых нарушений был чуть выше при применении индометацина, ибупрофена, диклофенака, напроксена, эторикоксиба, чуть ниже — при приеме кетопрофена, цефекоксиба, нимесулида [25]. Схожие результаты представлены в публикации А. Arfè и соавт.: наименьший риск сердечно-сосудистых осложнений наблюдался при приеме кетопрофена, цефекоксиба, нимесулида, а наибольший — при использовании кеторолака, индометацина, диклофенака, эторикоксиба [26].

Доказано, что нимесулид не повышает частоту тромбозов в отличие от других селективных ингибиторов ЦОГ-2 [7]. Умеренная селективность нимесулида в меньшей степени затрагивает ЦОГ-2-зависимое подавление синтеза простаглицина. Особенно важным учет протромбогенных эффектов НПВП становятся для пациентов, всю жизнь принимающих ацетилсалициловую кислоту (АСК): необходимо сбалансировать потенциальные риски побочных эффектов НПВП с эффектами пожизненно принимаемых низких доз АСК [27].

У женщин в менопаузе, принимающих АСК, использование селективных НПВП ассоциировано с более высоким риском сердечно-сосудистых катастроф, чем при приеме неселективных НПВП [28]. АСК способствует уменьшению вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема средств заместительной гормональной терапии, но избирательное ингибирование ЦОГ-2 селективными НПВП увеличивает число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Эти данные получены в ходе исследования с участием 160 801 женщины в постменопаузе (средний срок наблюдения — 11,2 года) и стали ключевыми в проекте «Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов» в США [29].

Риски ОИМ при приеме отдельных НПВП оценены и в исследовании С. Varas-Lorenzo и соавт.: метаанализ 25 популяционных исследований, 18 независимых популяций и около 100 000 случаев фатального и нефатального ИМ. Наименьшим риском сопровождалось применение напроксена, а ОШ составило для мелоксикама 1,25, для диклофенака — 1,37, для эторикоксиба — 1,9 [30].

Безусловно, необходимо помнить, что сочетанное применение НПВП и АСК значимо увеличивает и риски со стороны верхних отделов ЖКТ, что требует учета коморбидности, применения селективных НПВП и ингибиторов протонной помпы [31]. В крупных наблюдательных исследованиях рисков церебральных катастроф выявлены более высокие риски инсульта при применении НПВП. Механизмами развития инсультов, ассоциированных с применением НПВП, так же как и ИМ, признаются предрасполагающий к атеротромбозу дисбаланс в системах ЦОГ-1/2, простаглицина и тенденция к повышению АД и развитию АГ.

В ретроспективном исследовании ($n = 40\,000$) для инсультов всех типов риск оказался увеличен при приеме НПВП ($OR = 1,2$) [32]. В известном Роттердамском исследовании при наблюдении за 7636 пациентами за 10 лет (70 063 пациенто-лет) определен риск инсульта для неселективных НПВП 1,72, а для коксибов — 2,75 [33].

В ретроспективном наблюдательном исследовании в когорте 384 322 пациентов также выявлен высокий риск инсульта для коксибов — $OR = 1,6$ [34]. Метаанализ 6 наблюдательных и когортных исследований по сравнительной оценке риска инсульта показал значимое повышение его для рофекоксиба ($OR = 1,64$) и диклофенака ($OR = 1,24$), а для других препаратов — лишь небольшое увеличение риска в диапазоне 9–19% [35].

В другом метаанализе риск геморрагического инсульта для всей группы НПВП увеличивался на 9% (статистически незначимо), но для диклофенака ($OR = 1,27$) и мелоксикама ($OR = 1,27$) это повышение оказалось статистически значимым [36].

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Патогенез неблагоприятных эффектов НПВП при развитии или прогрессировании СН связан с описанными ранее действиями на натрийурез, АД, состояние сосудистой стенки и ткань почек. Эти эффекты свойственны как селективным, так и неселективным НПВП.

Самые ранние сообщения о взаимосвязи приема НПВП и развития СН основаны на крупном когортном наблюдательном исследовании (1986–1992) 10 519 пациентов старше 55 лет, у которых был отмечен значимо увеличенный риск госпитализации в связи с ХСН — более чем в 2,2 раза [37]. Далее эти данные подтвердились: у 1023 пожилых пациентов риск госпитализаций в связи с ХСН на фоне приема НПВП достигал 2,1, однако был равен всего 1,6 у больных без анамнеза сосудистой патологии и 10,5 при наличии сердечно-сосудистых заболеваний [38].

Данные когортного исследования (1995–2004, $n = 107\,092$) свидетельствуют об увеличенном риске госпитализаций в связи с ХСН для разных НПВП: 1,16 для ибупрофена и 1,18 для напроксена, 1,24 для цефекоксиба, 1,35 для диклофенака, 1,40 для рофекоксиба ($p < 0,05-0,01$) [39]. Дополнительный анализ позволил уточнить, что в первый месяц применения НПВП риск развития ХСН еще более высок: 2,39 для рофекоксиба, 1,97 для диклофенака, 1,86 для цефекоксиба, 1,41 для ибупрофена, но не для напроксена ($OR = 1,02$) [39].

В настоящее время опубликованы два крупных метаанализа связи приема НПВП и риска СН: в первом из них проанализированы 7 исследований с участием 7 543 805 пациентов, случаи первичной госпитализации в связи с развитием ХСН; OR развития ХСН составил 1,17 ($p = 0,04$), в том числе для неселективных НПВП $OR = 1,35$ ($p = 0,0002$) [40]. Во втором метаанализе изучены риски обострения имеющейся

ХСН на фоне применения НПВП: включены 6 исследований с участием 161 472 пациентов с компенсированной ХСН [41]. Риск обострения ХСН составил 1,39 для традиционных НПВП ($p < 0,0001$), 1,34 для целекоксиба ($p = 0,07$) и 2,04 для рофекоксиба ($p < 0,00001$).

Еще один анализ влияния приема НПВП на развитие или прогрессирование СН у 92 163 больных в 4 европейских странах выявил, что риск СН при использовании нимесулида оказался ниже ($OR = 1,18$), чем у индометацина ($OR = 1,51$) и этиорикоксиба ($OR = 1,51$) [26].

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время ученые пришли к заключению, что профиль безопасности современных НПВП лучше при сбалансированном ингибировании ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Например, нимесулид в терапевтических дозах ингибирует около 88% активности ЦОГ-2 и 45% активности ЦОГ-1, при этом длительность воздействия на ЦОГ-2 значительно превышает период воздействия на ЦОГ-1, что также может объяснять низкую частоту развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ и кардиоваскулярную безопасность.

К достоинствам нимесулида можно отнести и короткий период полувыведения: у короткоживущих НПВП безопасность выше, так как они быстро всасываются и элиминируются, не накапливаясь в организме, особенно при наличии хронических нарушений функции почек и/или печени. Период его полувыведения составляет 1,8–4,7 ч, т. е. срок воздействия на ЦОГ-1 достаточно короток, и молекулы ЦОГ-1 получают возможность быстрого ресинтеза. А в очаге воспаления воздействие на ЦОГ-2 продолжается до 8–12 ч, обеспечивая мощные противовоспалительный и анальгезирующий эффекты [42].

Благодаря своим биохимическим свойствам нимесулид быстро попадает в очаг воспаления: через 30 мин после перорального приема его концентрация в плазме и синовиальной жидкости достигает 80% от максимальной, а полный терапевтический эффект отмечается через 1–3 ч. Безусловно важным признается и широкий спектр дополнительных эффектов, не опосредованных ингибированием ЦОГ [43].

Все эти преимущества нимесулида подкрепляются и благоприятным профилем безопасности в отношении ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, что подтверждено крупными рандомизированными исследованиями и метаанализами и данными локальных российских исследований [14–16]⁴. Эффективность и безопасность нимесулида послужили основанием приверженности отечественных ученых и врачей разных специальностей к использованию нимесулида в своей практике [44, 45].

К аргументам в пользу нимесулида относятся и невысокие риски межлекарственных взаимодействий, что обусловлено особенностями строения молекулы, не требующей участия в метаболизме ни гликопротеина Р, ни цитохрома CYP2C9, являющегося основным цитохромом метаболизма большинства НПВП [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Крупными международными рандомизированными исследованиями и метаанализами, а также данными локальных российских исследований подтверждены высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности нимесулида, что позволяет использовать его при терапии коморбидных пациентов с сердечно-сосудистой патологией, факторами риска и противопоказаниями для применения других НПВП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мартынов А.И., Наумов А.В., Вёрткин А.Л. и др. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. Лечащий врач. 2015; 4: 39–46. [Martynov A.I., Naumov A.V., Vertkin A.L. et al. Observation of the patients with osteoarthritis with comorbidity in general medical practice: expert opinions based on evidentiary medicine. *Lechaschi Vrach*. 2015; 4: 39–46. (in Russian)]
2. Улумбекова Г.Э., Калашникова А.В. Подходы к формированию концепции национальной лекарственной политики. Часть 1. Анализ рынка лекарственных препаратов в РФ. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2018; 4(14): 53–75. [Ulumbekova G.E., Kalashnikova A.V. Approaches to the formation of the concept of national pharmaceutical policy. Part I. Analysis of the pharmaceutical market in the Russian Federation. *Healthcare Management: News. Views. Education. Bulletin of VSHOUZ*. 2018; 4(14): 53–75. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2411-8621-2018-14003
3. Вёрткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность в клинической практике. Часть 2. Архив внутренней медицины. 2011; 2: 20–4. [Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidities in clinical experience. Part 2. *Archive of Internal Medicine*. 2011; 2: 20–4. (in Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2011-0-2-20-24
4. Topper J.N., Cai J., Falb D. et al. 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(19): 10417–22. DOI: 10.1073/pnas.93.19.10417
5. Zingler G., Hermann B., Fischer T. et al. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risk. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol*. 2016; 9(11): 1–14. DOI: 10.1080/17512433.2016.1230495
6. Вёрткин А.Л., Прохорович Е.А., Горюлева Е.А. и др. Эффективность и безопасность применения Кеторола для купирования болевого синдрома на догоспитальном этапе. Неотложная терапия. 2004; 1–2(16–17): 12–17. [Vertkin A.L., Prokhorovich E.A., Goruleva E.A. et al.

- The efficacy and safety of Ketorol for pain relief in prehospital settings. *Rescue Therapy*. 2004; 1–2(16–17): 12–17. (in Russian)]
7. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L. et al. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther. Adv. Drug Saf*. 2017; 8(6): 173–82. DOI: 10.1177/2042098617690485
8. Masclee G.M.C., 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0204746
9. Леонова М.В. Кардиотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2019; 21(10): 107–16. [Leonova M.V. Cardiotoxicity of non-steroid anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2019; 21(10): 107–16. (in Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190191
10. Gurwitz J.H., Avorn J., Bohn R.L. et al. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA*. 1994; 272(10): 781–6.
11. Johnson A.G., Simons L.A., 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(5): 455–9. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb04169.x
12. Sharrar R.G., Dieck G.S. Monitoring product safety in the postmarketing environment. *Ther. Adv. Drug Saf*. 2013; 4(5): 211–29. DOI: 10.1177/2042098613490780
13. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann. Intern. Med*. 1994; 121(4): 289–300. DOI: 10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00011
14. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А. и др. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике. *Рус. мед. журн*. 2009; 17(21): 1466–71. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratygina E.A. et al. Evaluation of the frequency of side effects in long-term use of nimesulide in real clinica practice. *RMJ*. 2009; 17(21): 1466–71. (in Russian)]
15. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Эффективность и безопасность нимесулида в лечении анкилозирующего спондилита. *Эффективная фармако-*

⁴ Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года...

- терапия. 2016; 17: 12–16. [Belyayeva I.B., Mazurov V.I. The efficacy and safety of nimesulide in the treatment of ankylosing spondylitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2016; 17: 12–16. (in Russian)]
16. Мазуров В.И., Побегай О.В., Мартынов И.В. Сравнительная оценка влияния нимесулида (Найза) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15(4): 485–91. [Mazurov V.I., Pobegai O.V., Martynov I.V. Comparative evaluation of the effects of nimesulide (Nise) and diclofenac on hemodynamic parameters in patients with osteoarthritis and hypertension. *Arterial Hypertension*. 2009; 15(4): 485–91. (in Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-4-485-491
 17. Балабанова Р.М., Подряднова М.В. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата при анкилозирующем спондилите. *Современная ревматология*. 2014; 8(4): 86–9. [Balabanova R.M., Podryadnova M.V. Choice of a nonsteroidal anti-inflammatory drug in ankylosing spondylitis. *Modern Rheumatology Journal*. 2014; 8(4): 86–89. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-4-86-89
 18. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л., Имамединова Г.Р. Нимесулид в лечении хронических заболеваний суставов. *Лечащий врач*. 2008; 4: 75–8. [Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Nasonov E.L. Nimesulide in the treatment of chronic diseases of the joints. *Lechashchii Vrach*. 2008; (4): 75–8. (in Russian)]
 19. Avery A.J., Anderson C., Bond C.M. et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions in the UK “Yellow Card Scheme”: literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol. Assess.* 2011; 15(20): 1–234, iii–iv. DOI: 10.3310/hta15200
 20. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A., et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006; 368(9549): 1771–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
 21. 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 anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006; 113(25): 2906–13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616219
 22. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J. et al. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006; 332(7553): 1302–8. DOI: 10.1136/bmj.332.7553.1302
 23. Ross S.J., Elgendy I.Y., Bavy A.A. Cardiovascular safety and bleeding risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory medications in patients with cardiovascular disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017; 19(1): 8. DOI: 10.1007/s11886-017-0814-5
 24. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N., Emberson J. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382(9894): 769–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
 25. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur. Heart J.* 2006; 27(14): 1657–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl053
 26. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016; 354: i4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857
 27. Scarpignato C., Lanas A., Blandizzi C. et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.* 2015; 13: 55.
 28. Scarabin P.Y., Oger E., Plu-Bureau G.; EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003; 362(9382): 428–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14066-4
 29. Bavy A.A., Fridtjof T., Allison M. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular outcomes in women: results from the Women's Health Initiative. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2014; 7(4): 603–10. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000800
 30. 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. DOI: 10.1002/pds.3437
 31. Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов. Как минимизировать риски НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта? *Доктор.Ру*. 2020; 19(7): 68–75. [Pakhomova I.G., Knorring G.Yu. Details of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in comorbid patients. ways to minimise the risks of NSAID-induced GI complications. *Doctor.Ru*. 2020; 19(7): 68–75. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-68-75
 32. 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.
 33. Haag M.D., Bos M.J., Hofman A. et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168(11): 1219–24. DOI: 10.1001/archinte.168.11.1219
 34. Abraham N.S., El-Serag H.B., 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. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03292.x
 35. 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. DOI: 10.1002/pds.2227
 36. Ungprasert P., Matteson E.L., Thongprayoon C. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Stroke*. 2016; 47(2): 356–64. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011678
 37. Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M. et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158(10): 1108–12. DOI: 10.1001/archinte.158.10.1108
 38. 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. DOI: 10.1001/archinte.160.6.777
 39. 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.* 2009; 169(2): 141–9. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.525
 40. 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): 111–18. DOI: 10.1002/clc.22502
 41. Ungprasert P., Srivali N., Kittanamongkolchai W. 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. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.09.012
 42. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? *Eur. J. Pharmacology*. 2019; 848: 105–11. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044
 43. Кнорринг Г.Ю., Пахомова И.Г. Современные представления о механизмах действия нимесулида. *Доктор.Ру*. 2020; 19(4): 18–22. [Knorring G.Yu., Pakhomova I.G. Mechanisms of action of nimesulide: current understanding. *Doctor.Ru*. 2020; 19(4): 18–22. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-18-22
 44. Насонова В.А., Каратеев А.Е. Применение нимесулида в ревматологии. Трудный пациент. 2010; 8(6–7): 51–7. [Nasonova V.A., Karateev A.E. Use of nimesulide in rheumatology. *Difficult Patient*. 2010; 8(6–7): 51–7. (in Russian)]
 45. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: акцент на нимесулиде. Эффективная фармакотерапия. 2021. 17(7): 40–6. [Belyayeva I.B., Mazurov V.I. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in comorbid patients with rheumatic diseases: emphasis on nimesulide. *Effective Pharmacotherapy*. 2021. 17(7): 40–6. (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-7-40-46
 46. Lazarou J., Pomeranz B., Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279(15): 1200–5. DOI: 10.1001/jama.279.15.1200

Поступила / Received: 09.11.2021

Принята к публикации / Accepted: 19.11.2021