

## К вопросу безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистым риском

А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Н.О. Ховасова

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра болезней старения ФДПО. Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

### Аннотация

В обзоре представлены современные сведения о роли нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в развитии сердечно-сосудистых катастроф. Развитие нежелательных сердечно-сосудистых эффектов и повышение кардиоваскулярного риска при приеме НПВП большинство экспертов расценивают с точки зрения антагонистического воздействия на тромбоцитарно-сосудистый гомеостаз метаболитов циклооксигеназы – тромбоксана  $A_2$  и простагландина  $I_2$  (простациклина). Все представленные обзоры, подтверждающие увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП, отмечают класс-специфичность данного нежелательного эффекта, неоднородную для разных представителей группы. Важным клиническим аспектом назначения НПВП пациентам с низким и умеренным кардиоваскулярным риском является анализ клинических особенностей пациента и индивидуального набора факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Такие фармакокинетические характеристики НПВП, как короткий период полувыведения, высокая степень связывания с альбуминами плазмы крови, являются показателем большей безопасности НПВП, однако окончательное решение необходимо принимать на основании накопленных данных клинических исследований и мета-анализов.

*Ключевые слова:* нестероидные противовоспалительные препараты, сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярный риск, лорноксикам, диклофенак натрия, тромбоэластограмма, инфаркт миокарда, инсульт.

*Для цитирования:* Наумов А.В., Ткачева О.Н., Ховасова Н.О. К вопросу безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистым риском. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 108–113.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000039

## Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular risk

A.V. Naumov, O.N. Tkacheva, N.O. Khovasova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of diseases of aging, Russian clinical investigator center of gerontologies, Moscow, Russia

The review presents current information on the role of NSAIDs in the development of cardiovascular disasters. The development of non-desirable cardiovascular effects and an increase in cardiovascular risk with the administration of NSAIDs, most experts assess in terms of the antagonistic effect on the platelet-vascular homeostasis of metabolites of COX-thromboxane  $A_2$  and prostaglandin  $I_2$  (prostacyclin). All the presented reviews confirming an increase in the risk of MI complications in the administration of NSAIDs, indicate the class-specificity of this undesirable effect, not homogeneous for different representatives of the group. Important clinical aspects of prescribing NSAIDs for patients with low and moderate cardiovascular risk are the clinical features of the patient and the individual set of risk factors for CVD. Such pharmacokinetic characteristics of NSAIDs as a short half-life, a high degree of binding to blood plasma albumins are indicative of greater safety of NSAIDs, but the final decision must be made based on the accumulated data of clinical trials and meta-analyses.

*Keywords:* nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cardiovascular diseases, cardiovascular risk, lornoxicam, diclofenac sodium, thromboelastogram, myocardial infarction, stroke.

*For citation:* Naumov A.V., Tkacheva O.N., Khovasova N.O. Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular risk. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (1): 108–113.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000039

АД – артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОА – остеоартриты

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОР – относительный риск

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск

ССС – сердечно-сосудистая система

ФР – факторы риска

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦОГ – циклооксигеназа

Оказание медицинской помощи пациентам с болевыми синдромами представляется самой простой медицинской технологией с точки зрения методологии и наличия рекомендательных пособий и самой сложной – с практической точки зрения.

В последние десятилетия в связи с прогрессивным развитием фармакологических и интервенционных техно-

логий в кардиологии и онкологии рутинная клиническая практика «придала» особое клиническое значение хроническим болевым синдромам, передвинув пациентов с болью в первые места рейтинга по обращаемости за первичной медицинской помощью.

Следует признать и факт детального изучения патогенетических процессов формирования и поддержания боле-

вых ощущений, их взаимосвязь с биологическими изменениями, такими как старение, коморбидные состояния и пр. За последние годы мы отчетливо представили биопсихосоциальную модель хронической боли, которая значительно расширила представление о формировании болевого поведения, формирующееся под влиянием совокупности социальных факторов пациента, его психологического и ментального статуса, определяющих субъективную окраску биологических патологических процессов [1].

С точки зрения биомедицинских изменений понимание патогенеза болевого синдрома давно(!) перешагнуло за пределы биохимических трансформаций и патологического изменения синтеза медиаторов-альгогенов в поврежденной ткани, обозначив их лишь как один из механизмов формирования боли, а именно – ноцицептивный. В то же время формирование нейропатического и психогенного компонента болевого синдрома и формирует клиническую картину болевого поведения пациента [2].

Именно многофакторность болевого поведения, биомедицинские и социальные аспекты конкретного больного, приверженность к рекомендациям врача, а также готовность врача анализировать проблему боли у пациента со всех точек патогенетического континуума и определяют эффективность лечения боли в целом.

Интересно, что, несмотря на столь значительный прогресс в понимании формирования болевого синдрома, внедрение многочисленных мультимодальных методов купирования последних, ядро фармакотерапии по-прежнему занимают препараты из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Одним из новых доказательств преимуществ НПВП в терапии остеоартритов (ОА) стала работа S.R. Smith и соавт., которые сопоставили эффективность НПВП, трамадола и более сильных опиоидных анальгетиков (гидрокодон, оксикодон) при ОА [3]. Мета-анализ 17 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продемонстрировал, что НПВП несколько не уступали опиоидам по обезболивающему действию: среднее снижение интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале 100 мм составило 18, 18 и 19 мм соответственно.

Синтезирование ацетилсалициловой кислоты в середине XIX века положило начало целой серии химических и клинических исследований, благодаря которым мы имеем значительное число средств данной группы в начале XXI века. Но, несмотря на очевидный клинический эффект большинства НПВП, информационный поток результатов разнохарактерных исследований продолжает ставить массу клинических вопросов и сомнений в рутинной практике, каждый раз назначая препарат конкретному пациенту.

В последние годы прослеживается четкая тенденция рассматривать НПВП как достаточно эффективное, но весьма небезопасное симптоматическое обезболивающее средство.

Усиленная работа гастроэнтерологов по изучению вопроса и просвещению практических врачей в области НПВП-гастропатии привела к четкому представлению си-

стемы рисков повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме НПВП и их надежной профилактики и лечению с помощью ингибиторов протонной помпы при использовании НПВП [4].

В то же время заметное увеличение коморбидных больных с наличием сердечно-сосудистого риска (ССР) и хронической болью в суставах (и/или спине), повлекшее за собой увеличение числа назначений НПВП данной группе больных, обозначило сердечно-сосудистый спектр нежелательных эффектов НПВП, столь широко обсуждаемых в настоящее время.

### Как НПВП повышают ССР

Независимо от механизма действия, воздействие любого класса НПВП показало потенциальные неблагоприятные эффекты с развитием риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или без них [5].

Начиная с 1990-х годов механизм действия НПВП рассматривался с точки зрения селективности ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины, простаглицлин и тромбоксан  $A_2$ . Были идентифицированы две основные изоформы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей (хотя и в разном количестве), относится к категории структурных ферментов, регулирующих физиологические эффекты простагландинов. В то же время ЦОГ-2 в норме практически во всех тканях не обнаруживается, однако ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления. Ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а ЦОГ-1 – развития нежелательных реакций. Поэтому эффективность и токсичность стандартных НПВП связывают с их низкой селективностью, т. е. способностью в одинаковой степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ [6].

ЦОГ-2 в определенных концентрациях обнаруживается в головном мозге, костях, органах половой системы и почках [7]. Синтез последнего сильно активируется в условиях воспаления. ЦОГ-2 принимает участие в синтезе альгогенов [провоспалительные простагландины (P<sub>g</sub>), которые модулируют действие медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина)], обеспечивает активацию ноцицепторов в очаге воспаления, участвует в управлении регуляторного теплового центра [8]. Высокая концентрация и активность ЦОГ-2 выявлена и в раковых клетках, в которых тормозит естественные процессы апоптоза [9].

Развитие нежелательных сердечно-сосудистых эффектов и повышение кардиоваскулярного риска при приеме НПВП большинство экспертов расценивают с точки зрения антагонистического воздействия на тромбоцитарно-сосудистый гомеостаз метаболитов ЦОГ – тромбоксана  $A_2$  и простагландина  $I_2$  (простаглицлина). НПВП с большей аффинностью к ЦОГ-2 уменьшают образование простаглицлина без влияния на синтез тромбоксана  $A_2$ , в связи с чем происходит усиление эффектов тромбоксана  $A_2$ . Этот факт, в свою очередь, облегчает взаимодействие тромбоцитов с нейтрофилами в сосудистой стенке и провоцирует развитие тромбозов, что и означает повышение ССР [10].

#### Сведения об авторах:

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., проф., зав. каф. болезней старения ФДПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; директор Российского геронтологического научно-клинического центра

Ховасова Наталья Олеговна – к.м.н., доцент каф. болезней старения ФДПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; н.с. лаб. заболеваний костно-мышечной системы Российского геронтологического научно-клинического центра

#### Контактная информация:

Наумов Антон Вячеславович – д.м.н., зав. лаб. заболеваний костно-мышечной системы Российского геронтологического научно-клинического центра; e-mail: nanton78@gmail.com; тел.: 8(926)890-40-20

Другим фактором, повышающим ССР при приеме НПВП, является нарушение синтеза ЦОГ в тканях, в особенности в почках. Блокада ЦОГ в почках с последующим снижением уровня простагландинов приводит к снижению скорости ренального кровотока и фильтрационной способности. Это обстоятельство вызывает задержку жидкости и повышение объема циркулирующей крови, что приводит к повышению артериального давления (АД) и увеличению ССР [11].

Системное подавление синтеза ЦОГ-2 при приеме НПВП, в том числе и в сосудистой стенке, снижает процессы вазодилатации, что также влияет на степень эндотелиальной дисфункции и уровень АД [12].

Таким образом, развитие нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) при приеме НПВП является многофакторным обстоятельством, а в патогенетическое развитие ССР вовлечено несколько систем и органов. Это означает, что не существует единого реального решения проблемы нежелательных эффектов НПВП на ССС, как в случае НПВП-гастропатии. А снижение данного риска представляется персонифицированным решением врача в конкретной клинической ситуации.

#### **Результаты клинических исследований по риску развития нежелательных эффектов со стороны ССС при приеме НПВП**

В специализированной, русскоязычной литературе за последние 15 лет представлено множество обзоров РКИ и мета-анализов, свидетельствующих о повышении риска сердечно-сосудистых событий при приеме НПВП.

В электронной библиотеке E-library.ru по соответствующим запросам на русском языке (НПВП и ССР; НПВП и тромботические осложнения; НПВП и сердечно-сосудистые нежелательные эффекты) за период с 2004 по 2018 г. найдено более 70 публикаций.

Все представленные обзоры, подтверждающие увеличение риска ССО при приеме НПВП, отмечают класс-специфичность данного нежелательного эффекта, неоднородную для разных представителей группы.

Новые данные о безопасности НПВП представлены на конгрессе European League Against Rheumatism (EULAR) в 2018 г.

Исследователи включили в анализ 7743 пациента с ОА и 23 229 больных, не имеющих заболевания, сопоставимых по возрасту и полу [13]. Анализ показал, что НПВП вносили более 67% риска в развитие ССЗ у пациентов с ОА. В частности, риск сердечной недостаточности (СН) увеличился на 44,8% при использовании НПВП, риск ишемической болезни сердца (ИБС) – на 94,5%, риск инсульта – на 93,3%.

В другой работе, оценивающей риск ишемического инсульта мозга, также продемонстрировано увеличение последнего при приеме НПВП, однако отмечены разные показатели риска для разных препаратов [14]. Так, для диклофенака натрия риск [относительный риск (ОР), 95% доверительный интервал (ДИ)] составил 1,14 (1,04–1,25), для декскетопрофена – 1,42 (1,25–1,60), для напроксена – 1,18 (1,02–1,37).

Стоит отметить, что схожая тенденция – разная степень повышения риска ССО при приеме разных НПВП, определена в большинстве РКИ и мета-анализов [15]. Это позволяет варьировать выбор конкретного НПВП для больного с учетом персональных рисков пациента и риска возникновения нежелательных эффектов для определенного препарата.

Таким образом, совокупность накопленных фактов в РКИ и мета-анализах подтверждает класс-специфичные нежелательные эффекты со стороны ССС при приеме НПВП, однако величина риска разная для отдельных представителей группы.

#### **Клинические возможности назначения НПВП пациентам с высоким кардиоваскулярным риском**

В последние годы актуальность риска развития ССО при приеме НПВП нашла отражение в появлении клинических рекомендаций, регулирующих выбор НПВП в зависимости от индивидуальных рисков пациента.

Рекомендации экспертов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» и экспертов ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России сформулировали основные положения по учету риска нежелательных эффектов НПВП и выбору конкретного препарата, исходя из персонального риска пациента [16, 17].

Представленные рекомендации ограничивают назначение НПВП пациентам с высоким ССР, причем в рекомендациях «Коморбидная патология в клинической практике» ограничения коснулись всех форм ИБС.

Несмотря на разницу нюансов отечественных и зарубежных рекомендаций, главным остается персонифицированная оценка риска нежелательных эффектов НПВП и принятие решения о назначении и выборе конкретного препарата на основании представленных алгоритмов, с учетом соотношения риска нежелательных эффектов со стороны ЖКТ и ССС.

Интересно, что различные профессиональные сообщества по-разному интерпретируют (здесь речь идет только об ограничениях со стороны ССС) противопоказания для использования НПВП. В меморандуме экспертов FDA (США) абсолютным противопоказанием для назначения любых НПВП являются перенесенные операции на ССС [18]. В Англии четко сформулированы противопоказания для диклофенака натрия: ИБС, цереброваскулярные болезни, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–IV функционального класса по NYHA [19].

Тем не менее именно оценка индивидуальных рисков для конкретного пациента при назначении конкретного препарата является оптимальным клиническим решением в выборе НПВП.

Большинство источников литературы выделяют напроксен и ибупрофен (в дозе 1200 мг и менее в сутки) как наиболее безопасные НПВП с точки зрения ССО [16].

Однако, учитывая совокупность индивидуальной чувствительности к НПВП (обусловленной полиморфизмом цитохромной системы P450 в печени) и набора индивидуальных рисков пациента, в практической медицине необходимо иметь инструменты для персонифицированной оценки риска нежелательных сердечно-сосудистых эффектов нестероидных препаратов. Наиболее целесообразным является изучение ответной реакции тромбоцитарного гемостаза на прием НПВП.

Для изучения функциональной активности тромбоцитов используют морфохарактеристику тромбоцитов [количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов (MPV), ширину распределения тромбоцитов, количественно характеризующую гетерогенность популяции клеток по размерам, т.е. степень анизоцитоза (PDW), средний тромбоцитарный компонент (MPC), коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR), тромбоцитокрит (PCT, platelet crit)]. Отмечается связь размера тромбоцитов с их функциональной активностью; определение времени кровотечения; определение адгезивности тромбоцитов методом определения ре-

тенции на стеклянных шариках (метод Salzman, 1963); трансмиссивная электронная микроскопия; ретракция кровяного сгустка; анализаторы, моделирующие тромбоцитарный гемостаз или имитацию движущейся крови под воздействием силы напряжения; световая трансмиссивная агрегометрия; импедансные технологии; люминесцентная агрегометрия; проточная цитометрия; определение экспрессии Р-селектина, иммуноферментный анализ маркеров активации тромбоцитов; тромбоэластограмма [21]. Стоит признать, что каждый из методов имеет ряд преимуществ и существенных недостатков, использование лишь одного из методов не позволяет полноценно охарактеризовать тромбоцитарный гемостаз.

С другой стороны, использование данных лабораторных методов для прогноза риска нежелательных эффектов НПВП не является общепринятой процедурой, а с точки зрения фармакоэкономических моделей – не целесообразно. К тому же в настоящее время не проводилось серьезных исследований по оценке специфичности и чувствительности данных методов в оценке риска нежелательных эффектов НПВП.

В нашей клинике доступно тромбоэластографическое исследование гемостаза на аппарате ТЕС®5000.

По данным ряда исследователей, показатели агрегации, определенные с помощью тромбоэластографа, коррелируют с данными оптической агрегометрии [21]. Однако по другим данным, тромбоэластография для идентификации функциональных нарушений тромбоцитов менее чувствительна и информативна по сравнению с агрегометрией и проточной цитометрией [22]. Данные об информативности использования тромбоэластографии в мониторинге терапии антиагрегантами противоречивы. По данным одних авторов, метод позволяет контролировать лечение, по данным других – тромбоэластография не выявляет клинически значимого отличия в функции тромбоцитов после приема лекарств [23, 24].

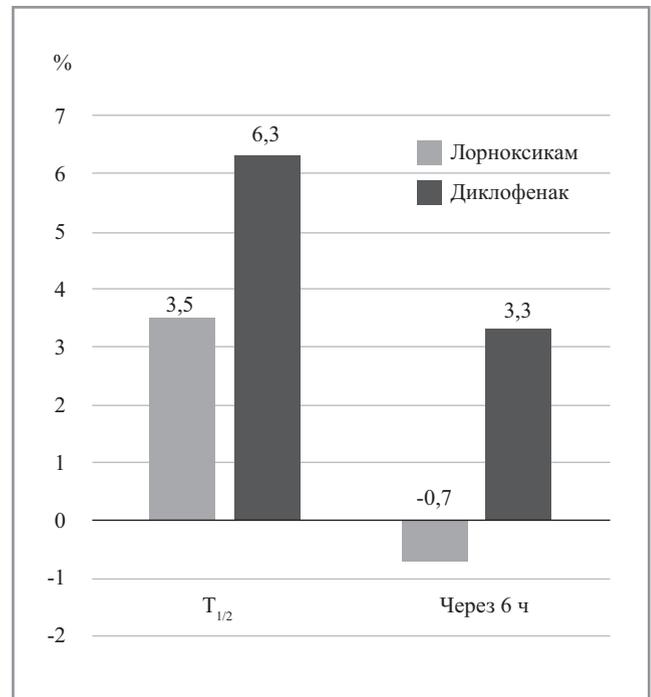
С целью пилотной оценки возможностей тромбоэластограммы для прогнозирования нежелательных эффектов НПВП, мы провели оценку агрегационной активности тромбоцитов у 5 здоровых добровольцев. Отобрано 3 женщины (средний возраст 23,4 года) и 2 мужчин (средний возраст 22,6 года), без сопутствующих заболеваний и болевого синдрома, ранее НПВП не принимали. В первой части исследования добровольцам предложен однократный прием диклофенака натрия в дозе 75 мг; во второй части исследования (временная дельта исследования – 30 дней) – однократный прием лорноксикама в дозе 8 мг. Тромбоэластографическое исследование проводилось до приема препарата, через 3 ч и через 6 ч (см. таблицу).

#### Некоторые показатели тромбоэластограммы до и после назначения НПВП

Показатель		Старт	Через 3 ч	Через 6 ч
Агрегация тромбоцитов	Диклофенак	70,1	74,52	72,4
	Лорноксикам	61,58	63,76	61,16
Активированное время свертывания крови	Диклофенак	3,08	3,88	4,04
	Лорноксикам	4,7	2,6	3,7

Как видно из представленных данных, после приема диклофенака натрия отмечалось увеличение агрегационной способности тромбоцитов с последующим снижением в процессе элиминации препарата. После приема лорноксикама обнаружена схожая тенденция, однако после элиминации препарата показатель агрегации тромбоцитов вернулся к стартовому значению. Лорноксикам уменьшил активированное время свертывания, в то время как диклофенак увеличил показатель на 31%.

К тому же размеры агрегации тромбоцитов также отличались в зависимости от принятого препарата (см. рисунок).



Изменение размера агрегации тромбоцитов после однократного приема НПВП.

Результаты пилотного наблюдения продемонстрировали изменение показателей тромбоэластограммы в процессе аппликации и элиминации НПВП. Отмечено возрастание агрегации тромбоцитов после достижения достаточной концентрации НПВП в сыворотке крови, со снижением к концу элиминации. Причем у лорноксикама выявлено меньшее увеличение агрегационной способности тромбоцитов, чем у диклофенака.

Определенно данное наблюдение не позволяет заявить о большей безопасности лорноксикама в отношении тромбоцитарных осложнений, однако для конкретных исследуемых лорноксикам оказывал меньшее активирующее действие на агрегацию тромбоцитов в сравнении с диклофенаком натрия. Естественно, что изучение данного вопроса требует проведения спланированных полномасштабных исследований.

Другим важным клиническим аспектом назначения НПВП пациентам с низким и умеренным кардиоваскулярным риском является анализ клинических особенностей пациента и индивидуального набора факторов риска ССЗ.

В одном анализе показано, что частота нефатального инфаркта миокарда при приеме НПВП связана с исходным набором факторов риска (ФР) у больных [25]. Так, при наличии артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии, курении – риск инфаркта миокарда при приеме НПВП оказывался значительно выше, чем у пациентов без ФР.

Интересно, что авторы проанализировали зависимость частоты нефатального острого инфаркта миокарда (ОИМ) от уровня ССР и длительности приема НПВП. Оказалось, что при приеме НПВП менее 31 дня среди пациентов со слабым и умеренным ССР – частота ОИМ не отличалась от таковой в группах сравнения. Данные факты уже позволяют планировать персонализированный подход к выбору НПВП у больных с ССР.

#### **Анализ факторов для принятия решения о назначении НПВП пациентам с низким и умеренным ССР**

С практической точки зрения важным является то, что препараты, относящиеся к одной и той же группе и даже близкие по химической структуре, несколько различаются как по силе эффекта, так и по частоте развития и характеру нежелательных реакций. Поэтому подробный анализ механизма действия и безопасности является частью клинического решения о возможности назначения препаратов данной группы.

НПВП группы оксикамов традиционно известны как высокоэффективный класс препаратов, применяющихся для терапии острой и хронической боли, воспаления. Но, несмотря на их схожие химические структуры, они имеют различные биологические эффекты: так, мелоксикам относится к группе преимущественно селективных ингибиторов ЦОГ-2, а фармакокинетические и фармакодинамические характеристики неселективного лорноксикама выгодно отличают его от других НПВП той же группы [26]. В частности, это короткий период полувыведения, позволяющий восстанавливать необходимый защитный уровень простагландинов ЖКТ, высокая степень сродства к альбумину сыворотки, низкий объем распределения. Данные факты позволяют предположить, что лорноксикам обладает значительно более благоприятным профилем токсичности по сравнению с другими НПВП группы оксикамов.

Лорноксикам – неселективный НПВП, со сбалансированной ингибицией обоих изоферментов ЦОГ. Лорноксикам представляется НПВП с выраженной анальгетической активностью. Анальгетический потенциал препарата не связан с опиатоподобным действием на центральную нервную систему и не вызывает зависимость [27].

Эти свойства связаны с механизмом действия: кроме ингибирования синтеза простагландинов за счет угнетения ЦОГ, лорноксикам тормозит высвобождение свободных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов, что усиливает его противовоспалительную и анальгезирующую активность [28]. Существуют убедительные доказательства того, что лорноксикам ингибирует цитокининдуцибельную синтезу оксида азота, при этом уровень ингибирования является дозозависимым. В то же время пироксикам, диклофенак, ибупрофен, кеторолак и напроксен в значительно меньшей степени влияют на образование NO-соединений. Кроме того, на стимулированных моноцитарных клетках лорноксикам демонстрирует сильное угнетение образования интерлейкина (ИЛ)-6 и умеренное – фактора некроза опухоли- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и -8, что обуславливает более сильную анальгезию при его применении в сравнении с некоторыми другими НПВП [29]. Лорноксикам также активно стимулирует выработку эндогенного динорфина и эндорфина, что является дополнительным физиологическим механизмом купирования болевых синдромов любой интенсивности и локализации [30].

В то же время в отличие от некоторых НПВП лорноксикам не угнетает активность 5-липоксигеназы и, таким образом, не подавляет синтез лейкотриенов, шунтируя метаболизм арахидоновой кислоты на 5-липоксигеназный

путь [31]. Исследования *in vitro* демонстрируют лучший показатель сбалансированной ингибиции изоферментов ЦОГ у лорноксикама, что, безусловно, отображается на приемлемом профиле безопасности препарата [32].

Сбалансированность блокады изоферментов ЦОГ не будет создавать предпосылок для развития тромбоэмболических осложнений НПВП, связанных с дисбалансом тромбосана и простаглицлина в силу разной степени ингибиции изоферментов ЦОГ.

Кроме того, важным аспектом принятия решений о назначении НПВП пациентам с ССР является оценка их переносимости в мета-анализах.

В ретроспективном исследовании А. Arfè и соавт. проанализирована взаимосвязь приема НПВП с повышением риска госпитализации по поводу СН на основании данных пациентов, которые принимали НПВП с 2000 по 2010 г. в Нидерландах, Германии, Великобритании и Италии [27]. Всего отобрано 92 163 случая госпитализации по поводу СН. Соответствующий по полу и возрасту контроль составили 8 246 403 лица без СН. Назначение НПВП ассоциировалось с 19% увеличением риска госпитализации по поводу СН: ОР составил 1,19 (95% ДИ 1,17–1,22). Из 27 НПВП риск госпитализации повышался при приеме 7 традиционных (неселективных) НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид и пироксикам) и 2 ЦОГ-2-селективных ингибиторов (эторикоксиб и рофекоксиб). Наибольший риск установлен для кеторолака (ОР 1,83; 95% ДИ 1,66–2,02), эторикоксиба (ОР 1,51; 95% ДИ 1,41–1,62) и индометацина (ОР 1,51; 95% ДИ 1,33–1,71). Важно отметить, что риск госпитализации по поводу СН при использовании в высоких дозах удваивался для некоторых НПВП (диклофенак, эторикоксиб, индометацин, пироксикам и рофекоксиб). Интересно отметить, что в данной работе проведен анализ риска СН при приеме лорноксикама, кардиоваскулярная безопасность которого относительно редко оценивается в крупных эпидемиологических исследованиях; по результатам данного анализа риск госпитализаций по поводу СН при использовании лорноксикама не увеличивался (ОР 1,06; 95% ДИ 0,80–1,41).

Продолжая использовать лорноксикам в качестве примера НПВП, стоит привести данные мета-анализа L. Parada и А.Б. Данилова (2016), где продемонстрирована относительная безопасность лорноксикама [32]. Кардиоваскулярные нежелательные эффекты лорноксикама отмечены в 0,5% случаев (общее число анализируемых клинических случаев – 11 282, из 60 клинических исследований), в виде повышения АД и нарушения ритма сердца. Данных о тромбоэмболических осложнениях не обнаружено.

## **Заключение**

Таким образом, у больных с крайне высоким и высоким ССР не стоит назначать НПВП, поскольку риск сердечно-сосудистых катастроф превышает пользу от назначения данных препаратов. У пациентов с низким или умеренным риском необходимо индивидуализировать соотношение «польза–риск» при назначении НПВП. Индивидуализация (персонафикация) риска должна включать оценку индивидуальных факторов риска у больного, а также механизм действия конкретного НПВП, учитывая вероятность развития нежелательных явлений со стороны ССС.

В настоящее время невозможно определить простой клинический инструмент, позволяющий прогнозировать риск тромбоэмболических катастроф у конкретного пациента, связанный с определенным препаратом. Поэтому наиболее ценна информация из клинических исследований и мета-анализов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Голубев В.Л., Данилов А.Б., Вейн А.М. Психосоциальные факторы, гендер и боль. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(11):70-3 [Golubev VL, Danilov AB, Vane AM. Psychosocial factors, gender and pain. *J Neurology and Psychiatry named after SS Korsakov*. 2004;104(11):70-3 (In Russ.)].
- Nijs J, Malfliet A, Ickmans K. Treatment of central sensitization in patients with «unexplained» chronic pain: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(12):1671-83.
- Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135
- Gargallo CJ, Sostres C, Lanas A. Prevention and Treatment of NSAID Gastropathy. *A. Curr Treat Options Gastro*. 2014;12:398. doi:10.1007/s11938-014-0029-4
- Amer M, Bead VR, Bathon J, Blumenthal RS, Edwards DN. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiology in Review*. 2010;18(4):204-12. doi: 10.1097/crd.0b013e3181ce1521
- Насонов Е.Л., Лабезник Л.Б., Беленков Ю.Н. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006 [Nasonov EL, Labeznik LB, Belenkov YuN. Use of nonsteroid anti-inflammatory medicines. Clinical recommendations. M.: Diamond, 2006 (In Russ.)].
- Каратеев А.Е. Возможность использования НПВП у больных с ЖКТ и кардиоваскулярными факторами риска. *PMЖ*. 2009;17(7):495-503 [Karateev AE. A possibility of use of NPVP at patients with a GIT and cardiovascular risk factors. *RMZh*. 2009;17(7):495-503 (In Russ.)].
- Warner TD, Mitchel JA. Cyclooxygenase; new isoforms, new inhibitors, and new lessons from clinic. *FASEB J*. 2004;18:790-804. doi:10.1096/fj.03-0645rev
- Solomon SD, et al. for the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005;352:1071-80. doi: 10.1097/01.aog.0000166692.14982.d1
- Elliot M. Antman AH. A Scientific Statements Use of Nosteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Circulation*. 2007;115:1634-42.
- Lanas A, Tornero J, Zamorano JL. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1453-8. doi: 10.1136/ard.2009.123166
- Maillard M, Burnier M. Comparative cardiovascular safety of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5:83-94. doi: 10.1517/14740338.5.1.83
- Atiquzzaman M, Kopec J, Karim ME, Wong H, Anis A. The role of nsais in the association between osteoarthritis and cardiovascular diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl):A144. [European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2018: Abstract OP0190].
- Gomez-Lumbreras A, Vives R, Giner-Soriano M, Pera H, Fradera M, Marsal JR, Morros R. Analgesic drugs and risk of ischaemic stroke in patients with osteoarthritis: a real world data case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl):A1722. [European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2018: Abstract AB1253].
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011(Jan 11);342:7086. doi: 10.1136/bmj.c7086
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical recommendations "Rational use of nonsteroid anti-inflammatory medicines (NPVP) in clinical practice". *Modern rheumatology*. 2015;(1):4-23 (In Russ.)].
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5-56 [Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical recommendations. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2017;16(6):5-56 (In Russ.)]. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
- Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring, MD. FDA Briefing Information for the February 10-11, 2014 Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee.
- Drug Safety Update. 2013 June;6(11):A2.
- Harrison P, Mumford A. Screening tests of platelet function: update on their appropriate uses for diagnostic testing. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:150-7. doi:10.1055/s-0029-1220323
- Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1705-9. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.090
- Bowbrick VA, Mikhailidis DP, Stansby G. Value of thromboelastography in the assessment of platelet function. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003;9:137-42. doi:10.1177/107602960300900208
- Craft RM, Chavez JJ, Bresce SJ, et al. A novel modification of the Thrombelastograph assay, isolating platelet function, correlates with optical platelet aggregation. *J Lab Clin Med*. 2004;143:301-9. doi:10.1016/j.lab.2004.01.011
- Bailey LA, Sistino JJ, Uber WE. Is platelet function as measured by Thrombelastograph monitoring in whole blood affected by platelet inhibitors? *J Extra Corpor Technol*. 2005;37:43-7.
- de Abajo FJ, Gil MJ, Poza PG, Bryant V, Oliva B, Timoner J, García-Rodríguez LA. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014. doi: 10.1002/pds
- Lúcio SM, Ferreira H, Lima J, Reis S. Interactions between Oxicams and Membrane Bilayers: an Explanation for Their Different COX. *Medicinal Chemistry*. 2006;2:447-56. doi:2174/157340606778250199
- 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; p. 354-4857. doi:10.1136/bmj.i4857
- Berg J, Fellier H, Christoph T, Grarup J, Stimmeder D. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. *Inflamm Res*. 1999;48(7):369-79. doi:10.1007/s000110050474
- Bjoridal JM, Klovning A, Ljunggren AE, et al. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007;11:125-38. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013
- Kullich W, Klein G. Influence of the nonsteroidal antiinflammatory drug lornoxicami. v. on the secretion of the endogenous opiate peptides dynorphin and  $\beta$ -endorphin. *Aktuel Rheumatol*. 1992;17(4):128-32. doi:10.1055/s-2008-1047362
- Radhofer-Welte S, Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile. *Drugs Today (Barc)*. 2000;36(1):55-76. doi:10.1358/dot.2000.36.1.566627
- Parada L, Marstein JP, Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain. *Pain Manag*. 2016 Oct;6(5):445-54. doi:10.2217/pmt.16.7

Поступила 19.09.2018