

# Проблема кардиобезопасности нестероидных противовоспалительных препаратов

Н.А. ШОСТАК, А.А. КЛИМЕНКО, Н.А. ДЕМИДОВА, А.А. КОНДРАШОВ

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## Аннотация

Рассмотрены современные данные о механизмах развития нежелательных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов на сердечно-сосудистую систему.

*Ключевые слова:* нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, безопасность.

## The problem of cardiac safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

N.A. SHOSTAK, A.A. KLIMENKO, N.A. DEMIDOVA, A.A. KONDRASHOV

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper considers an update on the mechanisms for the development of adverse reactions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the cardiovascular system.

*Keywords:* nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, cardiovascular risk, safety.

АД — артериальное давление

АСК — ацетилсалициловая кислота

ДИ — доверительный интервал

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИМ — инфаркт миокарда

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

ОА — остеоартроз

ОШ — отношение шансов

ПГ — простагландины

РА — ревматоидный артрит

ССС — сердечно-сосудистая система

ЦОГ — циклооксигеназа

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) чрезвычайно широко используются в различных областях медицины и особенно в ревматологии. Основными показаниями к назначению НПВП служат воспалительные процессы различного генеза, боль, лихорадка, профилактика тромбозов. В связи с тем что НПВП не только купируют воспаление, но и влияют на патогенез болевого синдрома, они получили широкое применение в ревматологии. Терапия остеоартроза (ОА), которым страдает каждый 6-й человек на планете, спондилоартроза, ревматоидного артрита (РА), ревматических синдромов на фоне заболеваний внутренних органов, невозможна без назначения НПВП. Ежегодно в странах Западной Европы НПВП назначают 10% жителей и более 25% пожилых людей из-за болей в суставах, несмотря на наличие факторов риска развития нежелательных побочных реакций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС) [1].

Терапевтические и токсические эффекты НПВП связаны с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ), катализирующей процесс синтеза простагландинов, простаглицина и тромбосана. ЦОГ имеет 3 изоформы. ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей и относится к категории «структурных» ферментов, регулирующих физиологические эффекты простагландинов. ЦОГ-2 обнаруживается в костной ткани, юкстагломер-

улярном аппарате почек. Уровень ЦОГ-2 существенно увеличивается на фоне воспаления. Подавление активности ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной активности НПВП, а ЦОГ-1 — развития побочных эффектов. ЦОГ-3 является ферментом нервной системы, участвует в процессах регуляции температуры тела, влияя на синтез простагландинов в гипоталамусе. На основании способности блокирования различных форм ЦОГ базируется современная классификация НПВП (см. таблицу).

Клинически наиболее значимыми побочными эффектами НПВП являются поражение ЖКТ — от рефлюксной болезни до развития язв и перфорации слизистой оболочки желудка и кишечника, гепатотоксичность, нарушение функции почек, сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [2].

**Механизмы развития нежелательных эффектов НПВП на ССС.** Побочные реакции ССС связаны с тем, что подавление ЦОГ вызывает снижение продукции простагландинов (ПГ) с вазодилатирующим эффектом (PGE-2, PGI-2), простаглицина и тромбосана A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>). PGI-2, оказывающий антиагрегационный и противовоспалительный эффекты в эндотелиальных и гладких мышечных клетках сосудов, способствует вазодилатации, подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелию. TxA<sub>2</sub> способствует вазодилатации, синтезу тромбоцитов и пролиферации гладких мышечных клеток сосудов (см. рисунок).

Уменьшение синтеза ПГ в почках приводит к снижению клубочковой фильтрации с последующим увеличением уровня

## Сведения об авторах:

*Шостак Надежда Александровна* — проф., зав. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова

*Демидова Наталья Александровна* — асс. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова

*Кондрашов Артем Александрович* — асс. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова

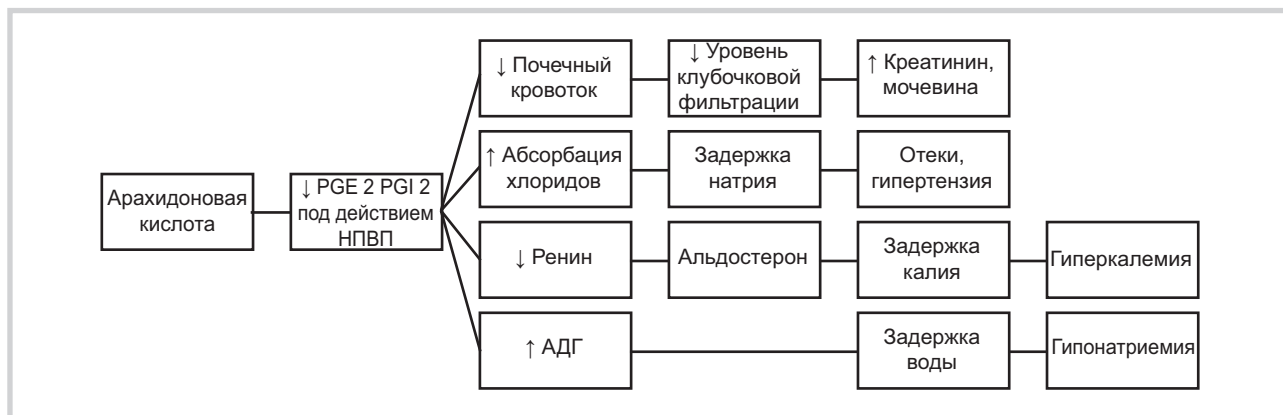
## Контактная информация:

*Клименко Аlesia Александровна* — доц. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова; 123592 Москва, ул. марш. Катукова, 6/2-279; тел.: +7(903)171-2009; e-mail: aaklimenko@yandex.ru

### Классификация НПВП

Группа НПВП	Основные представители
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы АСК
Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Большинство НПВП (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и др.)
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид, этодолак
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб
Ингибиторы ЦОГ-3	Парацетамол

Примечание. АСК — ацетилсалициловая кислота.



### Влияние НПВП на синтез простагландинов [3].

мочевины и креатинина в крови, повышению абсорбции хлоридов с задержкой натрия, развитием отеков и артериальной гипертензии (АГ), снижению уровня ренина и альдостерона с задержкой калия и развитием гиперкалиемии, повышению содержания антидиуретического гормона [3]. Таким образом, за счет активации ренин-ангиотензиновой системы, влияния на натрийурез, факторы вазодилатации и вазоконстрикции, включая эндотелин-1 и цитохром P-450, может повышаться артериальное давление (АД) и формироваться периферические отеки [4]. В связи с тем что почечная регуляция АД преимущественно определяется активностью ЦОГ-2, любые НПВП (как селективные, так и неселективные) способны оказывать прогипертензивное действие [5, 6]. Кроме того, возможно непосредственное токсическое воздействие на почки в результате приема НПВП (лекарственная нефропатия). Согласно данным С. Чап и соавт. [8] для некоторых коксибов риск развития АГ оказался выше по сравнению не только с плацебо, но и с другими НПВП [7]. По данным метаанализа, прием НПВП приводит к повышению АД в среднем на 5,4 мм рт.ст. Повышение АД связано также с тем, что НПВП как селективные, так и неселективные, способны снижать эффективность гипотензивных препаратов (β-адреноблокаторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в меньшей степени антагонистов кальция) [9].

Риск развития ССО и почечных осложнений при применении НПВП находится в сфере особого внимания с момента отзыва рофекоксиба с рынка в 2004 г. в связи с появлением сообщений об увеличении числа ССО у принимавших его пациентов [10]. Согласно данным исследования VIGOR у пациентов с РА, получавших рофекоксиб, высокоселективный в отношении ЦОГ-2 в дозе 50 мг/сут, по сравнению с напроксеном в дозе 1000 мг/сут отмечалась многократно большая частота развития инфаркта миокарда (ИМ) [11]. При приеме рофекоксиба даже в низкой дозе (25 мг/сут) риск развития ИМ увеличивался в 2 раза по сравнению с таковым при использовании плацебо [12].

Причинами протромбогенного действия НПВП может быть подавление синтеза простаглицлина и их недостаточное влияние

на продукцию Тх. При этом может нарушаться равновесие между синтезом Тх, оказывающего протромбогенное действие, и простаглицлином, антитромбогенным эйкозаноидом, что ведет к усиленной активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования [13].

Важно отметить, что воспалительный процесс в целом и артрит в частности ассоциируются с увеличением частоты развития осложнений и летальности, главным образом за счет ССО [14]. Хорошо известна прямая зависимость между состоянием сосудистой стенки и высоким уровнем С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов — α-фактора некроза опухоли, интерлейкинов-1, -6 и др. [15]. Течение ОА осложнено такими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, как сахарный диабет, гиперхолестеринемия, почечная недостаточность, что приводит к увеличению числа случаев ИМ и инсульта [16]. С одной стороны, перечисленные заболевания являются общеизвестными факторами риска непереносимости НПВП, с другой стороны, прием НПВП ухудшает течение АГ, уменьшает эффективность антигипертензивной терапии, может усугубить застойную сердечную недостаточность [17].

Таким образом, механизм развития нежелательных эффектов НПВП (кардиальных, сосудистых и почечных) остается во многом неясным, поскольку основное внимание обычно уделяется оценке совокупного риска развития ССО/почечных осложнений [18, 19]. Дифференцированный подход к оценке этих осложнений крайне необходим, так как не все НПВП оказывают одинаковое влияние на различные системы органов.

**Влияние мелоксикама на риск развития ССЗ.** Настоящая статья посвящена изучению влияния селективного НПВП мелоксикама (мовалис) на развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Мелоксикам, применяемый на российском рынке с 1996 г., характеризуется высокой противовоспалительной и анальгетической активностью, а также отличается высокой безопасностью. Структурно мелоксикам отличается от других ингибиторов ЦОГ-2, например коксибов тем, что связывается с верхней частью канала ЦОГ-2, а не с боковой частью этого фермента, как целекок-

сиб. Препарат не влияет на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения и этим объясняется его большая безопасность в отношении ССЗ.

Мелоксикам хорошо всасывается в ЖКТ, о чем свидетельствует высокая биодоступность (89%) после приема препарата внутрь. Одновременный прием пищи не изменяет всасывание. Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы (99,5%), достигая максимальной концентрации через 5–6 ч после приема одной дозы.

При использовании препарата внутрь (в дозах 7,5 и 15 мг) его концентрация пропорциональна дозам. Препарат принимают один раз в сутки, максимальная доза составляет 15 мг [20]. Устойчивое состояние фармакокинетики достигается в пределах 3–5 дней.

W. Asghar и F. Jamali [21] изучено 2422 публикации, из них отобрано 19 наблюдательных или рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в период до апреля 2014 г. и содержащих сведения о кардиальной или общей летальности (длительность приема препарата более 90 дней) и/или сосудистых/почечных осложнениях (любая длительность приема) на фоне применения мелоксикама. Согласно данным 5 исследований прием мелоксикама и напроксена в течение более 90 дней не ассоциировался с повышением риска развития кардиальных осложнений (диагностированная ишемическая болезнь сердца, остановка сердца, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность), в то время как прием рофекоксиба и диклофенака сопровождался повышением такого риска.

По результатам 7 исследований, содержащих сведения о влиянии приема мелоксикама любой продолжительности на сосудистую систему, выявлено увеличение отношения шансов (ОШ) на фоне приема мелоксикама. К анализируемым сосудистым осложнениям отнесли развитие острого нарушения мозгового кровообращения, субарахноидальное, внутримозговое кровоизлияние, эмболию и тромбоз артерий. Прием других НПВП также приводит к увеличению ОШ с расположением препаратов в следующем порядке: напроксен, диклофенак, ибупрофен, индометацин и целекоксиб [21].

При анализе всех 19 исследований установлено, что прием мелоксикама ассоциируется с незначительным повышением совокупного риска (ОШ 1,14 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,04 до 1,25), в основном за счет сосудистого компонента (ОШ 1,35 при 95% ДИ 1,18 до 1,55) без отсутствия повышения риска развития кардиальных (ОШ 1,13 при 95% ДИ 0,98 до 1,32) или почечных (ОШ 0,99 при 95% ДИ 0,72 до 1,35) осложнений. По сравнению с мелоксикамом прием других НПВП приводит к зависимому от дозы повышению совокупного риска с расположением препаратов по степени риска в следующем порядке: рофекоксиб>индометацин>диклофенак>целекоксиб>напроксен>ибупрофен. На ОШ также влияли тип заболевания, используемый препарат сравнения, а также сочетанный прием АСК [21].

Согласно данным метаанализа, проведенного P. Ungprasert и соавт. [22], применение НПВП как единой группы связано с небольшим статистически незначимым риском развития геморрагического инсульта с объединенным отношением рисков 1,09 (при 95% ДИ от 0,98 до 1,22). Однако для групп пациентов, принимающих диклофенак и мелоксикам, выявлено достоверное увеличение риска (отношение рисков 1,27 при 95% ДИ от 1,02 до 1,59 и 1,27 при 95% ДИ от 1,08 до 1,50 соответственно). Отношение рисков для рофекоксиба составило 1,35 (при 95% ДИ от 0,88 до 2,06).

Декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне приема НПВП является редким, но, безусловно, тяжелым состоянием. ХСН чаще развивается при приеме неселективных НПВП у больных, имеющих данную патологию, а также у пациентов с АГ, патологией почек и сахарным диабетом [23]. Риск повышается при применении высоких доз НПВП [24].

Как отмечено ранее, на показатели АД влияют все НПВП, включая селективные. Причем для некоторых коксибов (рофекоксиб, эторикоксиб) риск развития АГ выше по сравнению не только с плацебо, но и с другими НПВП [7]. Данные о влиянии приема мелоксикама на показатели АД противоречивы. Так, в некоторых исследованиях при краткосрочном приеме мелокси-

кама не отмечено существенного влияния на показатели АД, не зафиксировано побочных реакций, которые могли бы послужить причиной отмены препарата [25, 26]. Однако в исследовании, выполненном у больных с болью в нижней части спины и сопутствующей хронической цереброваскулярной патологией на фоне приема НПВП (диклофенак, мелоксикам, нимесулид) в течение 3 сут, отмечалась дестабилизация АД в последующие 2 нед [27]. Из-за прогипертензивного действия НПВП может возрастать риск развития тяжелых ССО.

Согласно данным С. Varas-Logenzo и соавт. [28], проанализировавших 3829 статей, наиболее часто используемые в клинической практике НПВП, за исключением напроксена, связаны с повышенным риском развития ИМ в высоких дозах или у лиц с диагностированной ишемической болезнью сердца (ИБС). Так, ОШ было самым низким для напроксена (1,06 при 95% ДИ от 0,94 до 1,20), далее следуют целекоксиб (1,12 при 95% ДИ от 1,00 до 1,24), ибупрофен (1,14 при 95% ДИ от 0,98 до 1,31), мелоксикам (1,25 при 95% ДИ от 1,04 до 1,49), рофекоксиб (1,34 при 95% ДИ от 1,22 до 1,48), диклофенак (1,38 при 95% ДИ от 1,26 до 1,52), индометацин (1,40 при 95% ДИ от 1,21 до 1,62), этодолок (1,55 при 95% ДИ от 1,16 до 2,06) и эторикоксиб (1,97 при 95% ДИ от 1,35 до 2,89) [28]. Особенно высок риск развития ССО (в том числе фатальных) у больных ИБС, перенесших ИМ, а также операции на сердце и сосудах (аортокоронарное шунтирование, стентирование). Так, в исследовании G.H. Gislason и соавт. [29] из 58 432 пациентов, которые прошли успешный курс лечения после первого ИМ за период с 1995 по 2002 г., в дальнейшем 9773 пациента перенесли ИМ повторно, а 16 573 умерли. Как показал анализ, прием любых НПВП ассоциировался с повышением риска смерти пациентов: ОШ для целекоксиба составило 2,57 (при 95% ДИ от 2,15 до 3,08); для диклофенака — 2,40 (при 95% ДИ от 2,09 до 2,80), для ибупрофена — 1,50 (при 95% ДИ от 1,36 до 1,67), для других НПВП 1,29 (при 95% ДИ от 1,16 до 1,43).

В современных российских рекомендациях в случае, если у больного имеется очень высокий риск развития ССО (перенесенный ИМ в анамнезе, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака, ИБС, сахарный диабет 2-го типа с поражением органов-мишеней, ХСН более II функционального класса согласно Нью-Йоркской классификации), следует избегать назначения любых НПВП, при умеренном/высоком риске — НПВП с наименьшим риском развития ССО [9].

В исследовании, проведенном у больных ОА и РА, выявлено, что относительный риск развития ИМ при сочетанном приеме АСК и мелоксикама составил всего 0,53 (при 95% ДИ от 0,26 до 1,10); это намного ниже, чем при одновременном приеме АСК с другими, особенно неселективными, НПВП [30].

По данным D. Clark и соавт. [31], тромботические осложнения при длительном лечении мелоксикамом наблюдаются у 0,1% больных, целебрексом — у 0,16% и рофекоксибом — у 0,14%, а цереброваскулярные — у 0,27, 0,39 и 0,48% соответственно.

В работе В.И. Мазурова и соавт. [32] при изучении частоты возникновения приступов стенокардии выявлена тенденция к уменьшению частоты возникновения болей у больных РА с ИБС, принимавших селективные ингибиторы ЦОГ-2. У больных РА с ИБС, получавших моалис, отмечалась тенденция к более редкому возникновению аритмий и уменьшению продолжительности ишемии миокарда по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, принимавших неселективные ингибиторы ЦОГ [32]. Длительность приема и способ применения мелоксикама в группах больных РА и ОА с ИБС не влияли на частоту возникновения ангинозной боли, аритмии, утяжеления функционального класса сердечной недостаточности [33].

Важно отметить, что мелоксикам в отличие от неселективного НПВП (индометацин) существенно не влияет на индуцированную коллагеном или арахидоновой кислотой агрегацию тромбоцитов, таким образом создавая возможные преимущества «частичной» селективности мелоксикама в отношении ЦОГ-2 по сравнению со специфическими ингибиторами ЦОГ-2. Это подтверждают данные исследования, в котором применение мелоксикама по сравнению с целекоксибом приводило к снижению на 30% уровня ТхВ<sub>2</sub> в сыворотке в 1-й и на 50% на 8-й день лечения [34]. У больных РА прием мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут в течение

14 дней существенно не влиял ни на агрегацию тромбоцитов, ни на время кровотечения, ни на уровень Тх [35].

Сопутствующее применение АСК у больных ИБС оказывает ничтожно малое влияние и без того на небольшой повышенный риск приема мелоксикама [21], что, возможно, связано с отсутствием взаимодействия с рецепторами на тромбоцитах [36]. В противоположность некоторым другим НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин), которые могут конкурировать с АСК за связывание с активным центром ЦОГ-1 и нивелировать его антиагрегантный эффект [37, 38].

Кроме того, имеет большое значение при лечении больных ревматическими заболеваниями и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, что прием мелоксикама не приводит к фармакокинетическим взаимодействиям с фуросемидом [39] и варфаринем [40]. В рандомизированном исследовании, включавшем 120 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на электрокардиограмме, показано, что применение мелоксикама в дозе 15 мг/сут парентерально, а затем внутрь в течение 30 дней в сочетании со стандартной антитромботической терапией (АСК и гепарин) приводит к снижению частоты развития тяжелых ССО, чего не наблюдалось у больных, получавших

только АСК и гепарин. По сравнению с группой получавших только АСК и гепарин в группе принимавших мелоксикам зарегистрирована значительно более низкая частота приступов стенокардии (15% против 35%;  $p=0,007$ ), потребности в реваскуляризации миокарда, ИМ и смерти (10% против 26,7%;  $p=0,034$ ). Это может быть связано с уменьшением под действием препарата сосудистого воспаления, хотя следует учитывать субъективность оценки стенокардии из-за возможности анальгетического действия мелоксикама. Еще один важный результат этой работы — отсутствие, несмотря на параллельный с приемом мелоксикама прием АСК и гепарина, тяжелых осложнений терапии, включая кровотечения [41].

Таким образом, накопление знаний о побочных эффектах НПВП со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, почек заставляет более тщательно оценивать риски, связанные с применением препаратов этой группы и использовать индивидуальный подход к назначению того или иного НПВП. Мелоксикам, являющийся высокоэффективным препаратом при лечении хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата и острых болевых синдромов, — один из наиболее безопасных НПВП в отношении риска развития ССО.

## ЛИТЕРАТУРА

- Intercontinental Marketing Services (IMS) Health, Il Mercato Farmaceutico 2001-2002.
- Singh G, Miller JD, Huse DM, Pettitt D, D'Agostino RB, Russell MW. Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(4):714-719.
- Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Gentile G, Reboldi G. Emerging therapeutic strategies on osteoarthritis patients with hypertension. EULAR Sattellite symposium: Optimising the management of osteoarthritis: emerging therapies. *Br Med J.* 2010;27.
- Wolfe F, Zhao S, Pettitt D. Blood pressure destabilization and edema among 8538 users of celecoxib, rofecoxib, and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and nonusers of NSAID receiving ordinary clinical care. *J Rheumatol.* 2004;31(6):1143-1151.
- Harris RC, Breyer MD. Update on Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(2):236-245.
- Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension.* 2004;43(3):525-530. doi:10.1161/01.HYP.0000116221.27079.ea
- Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens.* 2009;27(12):2332-2341. doi:10.1097/HJH.0b013e3283310dc9.
- 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.
- Клинические рекомендации. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике *Современная ревматология.* 2015;(1):4-23.
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821-847.
- Bombardier C, Lane L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ, VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2000;343(21):1520-1528.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in colorectal adenomatous chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1092-1102.
- Schaeferbeke T, Heloïre F, Deray G. How to watch over a patient treated with a NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk? *Presse Med.* 2006;35(99)Suppl 1:41-46.
- Jamali F. Arthritis is associated with cardiovascular disease in the users of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med.* 2007;167(21):2371-2372.
- Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Герасимова Е.В., Мач Э.С., Насонов Е.Л. Роль системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2009;3(прил.):61-70.
- Singh G, Miller JD, Huse DM, Pettitt D, D'Agostino RB, Russell MW. Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30(4):714-719.
- Warksman JC, Brody A, Phillips SD. Nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: are they safe? *Ann Pharmacother.* 2007;41(7):1163-1173.
- Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirlcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med.* 2006;99(3):132-140.
- Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet.* 2004;364(9450):2021-2029.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис, суспензия для приема внутрь. РУ: ЛС-001185. [http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View.aspx?idReg=26226&t=f00ffc17-05a2-4610938c-b2b1236d641b](http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=26226&t=f00ffc17-05a2-4610938c-b2b1236d641b)
- Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology.* 2015;23(1):1-16. doi:10.1007/s10787-014-0225-9.
- 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;47:356-364.  
doi:10.1161/STROKEAHA.115.011678.
23. Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs. *Cardiovasc J Afr*. 2008;19(2):102-107.
  24. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology*. 2003;14(2):240-246.
  25. Цветкова Е.С. Мелоксикам: применение внутримышечной формы в ревматологии. *Терапевтический архив*. 2003;75(8):96-97.
  26. Alvarez-Nemegyei J, Rubio-Solis EN, Herrera-Correa GM. Effect of short-term nonsteroidal antiinflammatory therapy on mean blood pressure. A prospective, randomized clinical trial. *Reumatol Clin*. 2006;2(1):10-14.  
doi:10.1016/S1699-258X(06)73014-5.
  27. Повереннова И.Е., Золотовская И.А. Цереброваскулярные риски и прогнозирование развития осложнений у пациентов с болью в спине на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):53-57.
  28. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Salvo F, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(6):559-570.
  29. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113(25):2906-2013.
  30. McAdam BF, Catella Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX) 2: the human pharmacology of a selective inhibitors of COX 2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(1):272-277.
  31. Clark DW, Layton D, Shakir SA. Do some inhibitors of COX-2 increase of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Drug Saf*. 2004;27(7):427-456.
  32. Мазуров В.И., Якушева В.А., Беляева И.Б. Применение мелоксикама (мовалиса) у больных с ревматическими заболеваниями с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина*. 2004;82(12):54-59.
  33. Беляева И.Б. Эффективность мелоксикама (мовалиса) при ревматических заболеваниях. *Фарматека*. 2008;(5):19-25.
  34. Freestone S, Bello A. Comparison of the effect of celecoxib, meloxicam, and nimesulide on platelet function in healthy subjects. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl III):495.
  35. Knijff-Dutmer EA, Kalsbeek-Batenburg EM, Koerts J, van de Laar MA. Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal antiinflammatory drugs but not by cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(4):458-461.
  36. Van Ryn J, Kink-Eiband M, Kuritsch I, Feifel U, Hanft G, Wallenstein G, Trummlitz G, Pairet M. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(7):777-784.
  37. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1809-1817.
  38. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrignani P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1295-1301.
  40. Mueller FO, Middle MV, Schall R, Terblanché J, Hundt HK, Groenewoud G. An evaluation of the interaction of meloxicam with frusemide in patients with compensated chronic cardiac failure. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44(4):393-398.
  41. Tuerck D, Su CAPF, Heinzel G, Busch U, Bluhmki E, Hoffmann J. Lack of interaction between meloxicam and warfarin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;51(5):421-425.
  42. Altman R, Luciaridi HL, Muntaner J, Del Rio F, Berman SG, Lopez R, Gonzalez C. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation*. 2002;106(2):191-195.

Поступила 28.01.2016