

## Кардиоваскулярная безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при хронических воспалительных ревматических заболеваниях

Б.В. ЗАВОДОВСКИЙ, Л.Е. СИВОРДОВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград, Россия

### Аннотация

Ревматические заболевания (РЗ), такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит, псориазический артрит, спондилоартриты, васкулиты, подагра, связаны с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Основными причинами повышения кардиоваскулярного риска являются воспалительные поражения сердца и сосудов, ускоренное прогрессирование атеросклероза на фоне хронического воспаления, а также побочные эффекты медикаментозной терапии. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко применяются в клинической практике и входят в список наиболее назначаемых лекарственных препаратов, их используют до 30 млн человек ежедневно. Известно, что НПВП обладают негативным влиянием на сердечно-сосудистую систему (ССС). Однако на фоне приема препаратов этой группы также снижается выраженность воспалительного процесса, являющегося независимым фактором риска осложнений со стороны ССС. Поэтому у больных РЗ теоретически возможно снижение выраженности кардиоваскулярных побочных эффектов при применении НПВП. В статье рассматриваются вопросы кардиоваскулярной безопасности НПВП, молекулярные механизмы, лежащие в основе негативного влияния лекарственных средств этой группы на ССС, критически оцениваются опубликованные в научной литературе результаты основных исследований, касающихся кардиоваскулярной безопасности НПВП на фоне хронического воспаления.

*Ключевые слова:* сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярный риск, ревматические заболевания, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориазический артрит, анкилозирующий спондилит, хроническое воспаление, нестероидные противовоспалительные препараты.

## Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic inflammatory rheumatic diseases

B.V. ZAVODOVSKY, L.E. SIVORDOVA

A.B. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russia

Rheumatic diseases (RD), such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, vasculitis, gout are associated with increase in cardiovascular morbidity and mortality. The main causes of increased cardiovascular risk are inflammatory heart and vascular lesions, accelerated progression of atherosclerosis and side effects of drug therapy. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in clinical practice and are on the list of the most prescribed medications. It is known that NSAIDs have a negative effect on the cardiovascular system (CVS). However NSAIDs may decrease the intensity of inflammation, which is an independent risk factor for CVS pathology. Therefore in patients with RD it is theoretically possible to reduce the severity of cardiovascular side effects when using NSAIDs. The article discusses the issues of NSAID's cardiovascular safety, the molecular mechanisms underlying the negative effect of them on CVS, critically evaluated the results of main studies concerning the cardiovascular safety of NSAIDs in chronic inflammatory diseases.

*Keywords:* cardiovascular diseases, cardiovascular risk, rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, chronic inflammation, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

аксСпА – аксиальный спондилоартрит  
АС – анкилозирующий спондилит  
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду  
ДИ – доверительный интервал  
ИМ – инфаркт миокарда  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
ОА – остеоартрит  
ОР – относительный риск

ПсА – псориазический артрит  
РА – ревматоидный артрит  
РЗ – ревматические заболевания  
СКВ – системная красная волчанка  
СпА – спондилоартрит  
СС – сердечно-сосудистый  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ЦОГ – циклооксигеназа

### Хронические воспалительные заболевания и сердечно-сосудистая патология

Сообщество ревматологов давно признало, что хронические системные воспалительные ревматические заболевания (РЗ), такие как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), анкилозирующий спондилит (АС), псориазический артрит (ПсА), васкулиты, подагра, сопровождаются повышенной частотой развития сердечно-

сосудистой патологии и кардиоваскулярной смертности [1, 2]. Вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ) [3, 4] и недостаточности кровообращения у больных РА [5] и СКВ [6–8] превышает общепопуляционную в 2 раза, при АС – в 1,3–2,2 раза [9–11].

Факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при РЗ являются гипертензия, курение, дислипидемия, ожирение и эндотелиальная дисфункция. При РА с повышенной смертностью ассоциируются такие факторы, как женский пол, повышенная СОЭ, стойкий синовит, эро-

зивный артрит, внесуставные осложнения, наличие васкулита, патология легких, серопозитивность по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [12–14].

Основными причинами патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) при РЗ традиционно считаются: воспалительные поражения сердца и сосудов, прогрессирование атеросклероза на фоне хронического воспаления, а также побочные эффекты медикаментозной терапии [15, 16].

В настоящее время хорошо известно, что системное воспаление способствует иницированию и ускоренному развитию атеросклеротических процессов [17–19]. Доказано, что увеличение синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин-6, приводит к системным нарушениям гемодинамики [20]. Высокая активность хронического воспалительного процесса неблагоприятно воздействует на сосудистую стенку, способствует развитию эндотелиальной дисфункции и повреждению миокарда [21–23].

### Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на сердечно-сосудистую систему

Традиционно для контроля за воспалительным процессом применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они являются наиболее доступным классом обезболивающих лекарственных средств и входят в список наиболее часто назначаемых фармацевтических препаратов. Ежедневно в мире их используют около 30 млн человек. Ежегодно на покупку НПВП в мире тратится около 7 млрд долларов, что составляет около 2,5% от всех затрат на рецептурные лекарственные препараты [2, 24–26]. Фармацевтические средства этой группы имеют относительно низкую стоимость и эффективно купируют болевой синдром.

В то же время при применении НПВП выявлен целый ряд нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, печени, почек, системы свертывания крови [27–29]. Впервые негативное влияние НПВП на ССС продемонстрировано в исследовании VIGOR [30], в котором на фоне терапии рофекоксибом отмечалось 4-кратное увеличение числа случаев ИМ по сравнению с напроксеном. Вскоре после этого еще три плацебо-контролируемых исследования выявили 2–3-кратное повышение сердечно-сосудистого (СС) риска на фоне приема вальдекоксиба [31], целекоксиба [32] и рофекоксиба [33]. На основании этих данных с 2004 г. рофекоксиб исключен из медицинской практики, а с 2005 г. в США Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) рекомендовало соблюдать осторожность при использовании НПВП [34].

С тех пор многие авторы в научных работах стали переносить негативный опыт, полученный при применении рофекоксиба, на весь класс высокоселективных НПВП (коксибов), что является, на наш взгляд, не совсем верным, поскольку на тот момент еще не было проведено крупных сравнительных исследований по кардиобезопасности селективных и «традиционных» НПВП. К сожалению, несмотря на то что рофекоксиб уже более 10 лет как изъят с фармацевтического рынка, до сих пор в центральной печати продолжают вы-

ходить крупные метаанализы и систематические обзоры, в которые авторы включают клинические исследования с этим представителем класса коксибов, которые значительно искажают полученные результаты.

Изначально предполагалось, что только коксибы обладают кардиоваскулярными побочными эффектами. Однако уже к 2006 г. стало ясно, что они типичны и для «традиционных» неселективных НПВП. Так, метаанализ 138 рандомизированных исследований пяти препаратов из группы НПВП продемонстрировал отсутствие разницы по частоте СС-событий между коксибами и традиционными НПВП [35].

В крупнейшее на сегодняшний день исследование MEDAL [36], посвященное сравнению безопасности со стороны ССС при длительном приеме Аркоксиа и неселективного НПВП, включены 34 701 пациент с остеоартритом (ОА) и РА, получавшие эторикоксиб (60–90 мг/сут) или диклофенак (150 мг/сут) в течение 18 мес. Авторы показали, что достоверных различий по частоте тромботических событий [относительный риск (ОР) 0,95; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,81–1,11] между коксибами и традиционными НПВП не было.

Результаты последующих метаанализов, включившие данные программ по изучению безопасности применения НПВП, – MEDAL и ADAPT, где оценивались результаты лечения 124 513 пациентов, подтвердили эти данные [37, 38].

В исследовании А. Nigayama и соавт. [39] выявлено, что целекоксиб не отличается от традиционных НПВП по частоте нежелательных кардиоваскулярных эффектов у больных РА и ОА.

Было также показано, что риск развития ИМ у пожилых лиц на фоне приема рофекоксиба или целекоксиба в рекомендуемых дозах сопоставим с таковым на фоне ибупрофена или диклофенака [40].

Дальнейшие исследования продемонстрировали, что факторами риска развития СС-осложнений на фоне приема НПВП являются длительность приема более 12–18 мес и менее 30 дней [19], применение НПВП у пациентов с кардиоваскулярной патологией в анамнезе, высокая доза препарата [41].

Длительное время предполагалось, что только напроксен не оказывает негативного действия на ССС [35]. Однако сейчас имеются данные о том, что данный препарат обладает способностью повышать артериальное давление, может снижать антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты, повышает риск развития недостаточности кровообращения [42, 43]. При приеме препарата в высоких дозах в 2 раза повышается риск недостаточности кровообращения [29].

### Механизмы кардиотоксичности НПВП

Основной гипотезой, объясняющей негативные эффекты НПВП на ССС, является их влияние на синтез простагландинов. Как селективные, так и «традиционные» НПВП снижают синтез в эндотелии сосудов простагландина I<sub>2</sub> – простаглицлина, обладающего антиагрегантными и вазодилатирующими эффектами. Некоторые НПВП (например, напроксен и аспирин) значительно снижают синтез протромбогенного простагландина – тромбоксана. Имеются данные о том, что выраженность негативных эффектов на

Сведения об авторах:

Сивордова Лариса Евгеньевна – к.м.н., в.н.с. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов; e-mail: seeword@mail.ru

Контактная информация:

Заводовский Борис Валерьевич – д.м.н., проф., зав. лаб. методов лечения и профилактики заболеваний суставов; e-mail: pebma@mail.ru

ССС зависит от степени ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Лекарственные препараты, ингибирующие ЦОГ-1 более чем на 95%, например низкие дозы аспирина, могут оказывать кардиопротективное действие. НПВП, ингибирующие ЦОГ-2 более чем на 90% (например, рофекоксиб, пироксикам, индометацин), обладают наибольшей кардиотоксичностью [44, 45].

Тенденцией последних лет стал отказ от объяснения негативных эффектов НПВП на ССС исключительно их влиянием на синтез простагландинов. В настоящее время предлагаются альтернативные гипотезы, объясняющие механизмы кардиотоксичности НПВП. В частности, показано, что на развитие СС-осложнений могут влиять наследственные факторы. Так, идентифицирован полиморфизм в генах ЦОГ-1, С-реактивного белка, белка Клото, с которыми ассоциируются СС-осложнения на фоне приема данного класса препаратов [46]. Есть данные о влиянии некоторых НПВП на ионные каналы клеточных мембран. Предполагается, что целекоксиб открывает калиевые каналы (KCNQ5) и закрывает кальциевые каналы L-типа. В результате целекоксиб, в отличие от рофекоксиба, расширяет кровеносные сосуды, снижает системное артериальное давление, уменьшает нагрузку на миокард, что приводит к снижению риска развития кардиоваскулярных осложнений [47].

Изучение кардиоваскулярных побочных эффектов НПВП без их объединения в одну группу по принципу ЦОГ-1/ЦОГ-2 селективности показало, что профиль безопасности каждого препарата имеет свои особенности. В частности, в группе ингибиторов ЦОГ-2 наиболее кардиотоксичным препаратом является рофекоксиб. После его исключения из метаанализов кардиоваскулярные риски других коксибов (эторикоксиб, целекоксиб) значительно снижаются и не отличаются от «традиционных» НПВП [48].

В группе неселективных НПВП диклофенак, особенно в высоких дозах, обладает по меньшей мере тем же профилем кардиобезопасности, что и ингибиторы ЦОГ-2. Серьезные кардиоваскулярные побочные эффекты выявлены также на фоне приема ибупрофена в дозах выше 2400 мг/сут [49].

### Безопасность применения НПВП на фоне хронических воспалительных заболеваний

Важным вопросом применения НПВП является их кардиоваскулярная безопасность на фоне хронических воспалительных РЗ. Пациенты с данной патологией вынуждены длительно, часто – пожизненно, принимать НПВП. Препараты этой группы, обладая негативным влиянием на ССС, снижают выраженность воспалительного процесса, который сам по себе является независимым фактором риска СС-осложнений [50]. В результате на фоне приема НПВП у больных РЗ теоретически возможно снижение выраженности кардиоваскулярных побочных эффектов. Нами изучены результаты основных исследований, касающихся СС-безопасности НПВП на фоне хронического воспаления.

Впервые данные о кардиопротективном эффекте НПВП при РЗ опубликовали N.J. Goodson и соавт. (2009), которые наблюдали 923 пациента с полиартритом и не выявили повышения риска смерти на фоне приема препаратов этой группы [51].

Впоследствии J. Lindhardsen и соавт. (2014) провели крупномасштабное когортное исследование на основе анализа базы данных Датского общенационального реестра за

1997–2009 гг. [52], в которое включены 17 320 пациентов с РА и 69 280 относительно здоровых лиц (группа контроля). Целью работы было изучение кардиоваскулярной безопасности девяти препаратов из группы НПВП (ибупрофен, диклофенак, этодолак, целекоксиб, пироксикам, рофекоксиб, напроксен, кетопрофен, набуметон). Выявлено, что частота развития нежелательных явлений, связанных с применением НПВП у больных РА, значительно ниже, чем в контрольной группе (ОР 1,22; 95% ДИ 1,09–1,37 против 1,51; 95% ДИ 1,36–1,66;  $p < 0,01$ ). Авторами сделан вывод о том, что СС-риск, ассоциированный с приемом НПВП, у больных РА является умеренным и значительно ниже, чем у лиц без РА.

В одном из последних метаанализов показано, что у пациентов с хроническими воспалительными РЗ (РА, ОА, АС), принимающих коксибы не менее 4 нед, прием эторикоксиба (Аркоксиа, MSD) не приволил к нежелательным последствиям со стороны ССС [53].

Исследование SCOT (The Standard Care versus Celecoxib Outcome Trial) [54] должно было ответить на вопрос о кардиоваскулярной безопасности целекоксиба у больных ОА и РА без патологии ССС. В исследование включено 7297 пациентов из 9 региональных центров Великобритании, Дании и Нидерландов в возрасте старше 60 лет. У 1155 (31,7%) пациентов, принимавших целекоксиб, и 1183 (32,4%) – неселективных НПВП, развились неблагоприятные СС-эффекты, из них у 190 (5,2%) и 213 (5,8%) соответственно – серьезные. Различия в частоте развития побочных эффектов были недостоверными. Исследование показало, что как неселективные НПВП, так и целекоксиб у пациентов с артритом без сопутствующей СС-патологии обладают одинаковой кардиотоксичностью.

В 2005–2016 гг. проведено исследование PRECISION [55], целью которого было изучение кардиоваскулярной безопасности целекоксиба при хроническом воспалении у больных с СС-патологией. В исследование включены 24 081 пациент с хроническим артритом, которые рандомизированы в три группы, принимавшие: целекоксиб ( $209 \pm 37$  мг/сут), напроксен ( $852 \pm 103$  мг/сут) и ибупрофен ( $2045 \pm 246$  мг/сут) в течение  $20,3 \pm 16,0$  мес и в последующем еще  $34,1 \pm 13,4$  мес. За время исследования 68,8% пациентов прекратили лечение и 27,4% прекратили наблюдение. Нежелательные явления со стороны ССС произошли у 188 пациентов в группе больных, принимавших целекоксиб (2,3%), 201 – получающих напроксен (2,5%) и 218 – на фоне терапии ибупрофеном (2,7%). ОР развития кардиоваскулярных осложнений составил: целекоксиб/напроксен – 0,93 (95% ДИ 0,76–1,13); целекоксиб/ибупрофен – 0,85 (95% ДИ 0,70–1,04;  $p < 0,001$ ). Таким образом, данное исследование показало, что при хронических воспалительных РЗ некоторые НПВП обладают хорошим профилем безопасности со стороны ССС даже при наличии сопутствующей кардиоваскулярной патологии.

A. Regel и соавт. [56] провели оценку данных нескольких исследований, изучавших безопасность применения НПВП при аксиальном спондилоартрите (аксСпА). Показано, что пациенты с АС и другими СпА, не получавшие НПВП, имеют значительно больший риск застойной сердечной недостаточности, по сравнению с пациентами, регулярно принимающими НПВП.

В исследовании W.C. Tsai и соавт. [57] проведено сравнение СС-риска у пациентов с АС, регулярно принимающих НПВП и не принимающих препаратов этой группы. У пациентов, регулярно принимающих НПВП (приверженность лечению  $> 80\%$ ), не выявлено статистически значимого роста изучаемых показателей. Более того, это

исследование показало, что увеличение длительности приема НПВП снижает частоту СС-осложнений. У пациентов, принимающих НПВП нерегулярно (приверженность лечению <80%), кардиопротективный эффект значительно ниже и был кратковременным. Авторами выявлено, что на фоне приема ингибиторов ЦОГ-2 в течение 24 мес сердечно-сосудистые события наблюдались в 10 раз реже по сравнению с пациентами, не использующими НПВП (ОР 0,08; 95% ДИ 0,01–0,92;  $p=0,042$ ).

А. Ogdie и соавт. [58] в период с 1994 по 2010 г. провели популяционное продольное когортное исследование методом анализа базы данных медицинских карт с 1994 по 2010 г. с целью количественно оценить риск серьезных неблагоприятных СС-событий, в том числе на фоне приема НПВП. В исследование включено 8706 пациентов с ПсА, 41 752 – с РА, 138 424 – с псориазом без артрита и 81 573 пациента контрольной группы. Показано, что у пациентов, не получавших НПВП, риск развития серьезных СС-осложнений выше, чем у пациентов, применяющих НПВП.

Л.Е. Kristensen и соавт. [59] на основе данных Шведского национального регистра за 1987–2009 гг. провели национальное реестровое когортное исследование безопасности НПВП у пациентов с аксСпА или СпА ( $n=21\ 872$ ). Авторами изучена безопасность использования эторикоксиба, целекоксиба и неселективных НПВП в отношении желудочно-кишечных, реноваскулярных и сердечно-сосудистых побочных явлений по сравнению с пациентами, не принимавшими НПВП. Выявлено, что как ЦОГ-2 селективные, так и неселективные НПВП имели приблизительно одинаковый профиль безопасности со стороны ССС. Более того, пациенты, не получавшие НПВП, имели повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ОР 2,0; 95% ДИ 1,3–3,2).

В то же время в литературе имеются данные о повышении частоты сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема НПВП при РЗ [60].

С. Roubille и соавт. [61] провели метаанализ исследований, в которых изучался сердечно-сосудистый риск НПВП на фоне лечения РА. Показано, что сердечно-сосудистые риски увеличиваются при приеме некоторых НПВП (ОР 1,18; 95% ДИ 1,01–1,38;  $p=0,04$ ), особенно ингибиторов ЦОГ-2 (ОР 1,36; 95% ДИ 1,10–1,67;  $p=0,004$ ) по сравнению с неселективными НПВП (ОР 1,08; 95% ДИ 0,94–1,24;  $p=0,28$ ). Следует отметить, что в данный метаанализ включены исследования, изучавшие рофекоксиб, обладающий максимальной кардиотоксичностью (ОР 1,58; 95% ДИ 1,24–2,00;  $p<0,001$ ) и давно не использующийся в медицинской практике.

I. Essers и соавт. [62] сообщили о повышенном риске развития ишемической болезни сердца у больных с подтержденным рентгенологически аксСпА, принимающих как традиционные НПВП (ОР 1,36; 95% ДИ 1,00–1,85), так и ингибиторы ЦОГ-2 (ОР 3,03; 95% ДИ 1,61–5,69) по сравнению с основной популяцией. Однако это исследование не выявило различий по частоте развития атеросклеротических событий в этих группах.

В другом исследовании у больных аксСпА [63] продемонстрировано повышение сердечно-сосудистого риска на фоне применения низких доз глюкокортикоидов в сочетании с НПВП по сравнению с применением только НПВП ( $p=0,003$ ).

Одним из способов снижения СС-риска является прием местных форм НПВП. Исследование Tzu-Chieh Lin и соавт. [64] на группе тайваньских пациентов, страдающих РА, показало, что местные формы неселективных НПВП (гели, мази, пластыри) связаны с меньшим СС-риском по сравнению с пероральными НПВП. Авторы подчеркивают, что местные формы НПВП могут быть более безопасной альтернативой для лечения заболеваний костно-мышечной системы, в том числе у пациентов с СС-заболеваниями. При этом следует отметить, что эффективность местных форм НПВП значительно ниже, чем пероральных или инъекционных форм.

## Заключение

Таким образом, на основании данных литературы можно предположить, что применение некоторых НПВП при хроническом системном воспалении может оказывать нейтральное или даже благоприятное действие на ССС, снижая риск тромботических осложнений, что является особенно важным у пациентов, постоянно принимающих противовоспалительные средства. В то же время окончательного ответа на вопрос о сердечно-сосудистой безопасности этой группы препаратов при РЗ до сих пор нет. На сегодняшний день можно говорить лишь о том, что риск развития тромботических осложнений при приеме высокоселективных НПВП (коксибов) не выше, чем при приеме неселективных противовоспалительных препаратов. При этом частота развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при терапии коксибами значительно ниже, по сравнению с нелективными «традиционными» НПВП. Поэтому к назначению НПВП у пациентов с РЗ следует подходить персонализированно, учитывая выраженность боли, системного воспаления у пациента, факторы риска развития неблагоприятных эффектов и профиль безопасности каждого конкретного препарата.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Заводовский Б.В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на сердечно-сосудистую систему. *Кардиология*. 2015;55(7):84-88 [Zavodovskiy BV. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the cardiovascular system. *Kardiologiya*. 2015;55(7):84-88 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2015.7.84-88
2. Каратеев А.Е., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком сердечно-сосудистом риске селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 устарело. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):218-223 [Karateev AE, Novikova DS, Nasonov EL. New data on the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the concept of the high class-specific cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is outdated. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):218-223 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-218-223
3. Peters M, Symmons D, Mccarey D, Dijkmans B, Nicola P, Kvien T, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325-331. doi: 10.1136/ard.2009.113696
4. Peters M, van Halm V, Voskuyl A, Smulders Y, Boers M, Lems W, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A Prospective Study. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1571-1579. doi: 10.1002/art.24836
5. Nicola P, Maradit-Kremers H, Roger V, Jacobsen S, Crowson C, Ballman K, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005;52:412-420. doi: 10.1002/art.20855
6. Середавкина Н.В., Смирнов А.В., Дыдыкина И.С., Решетняк Т.М. Глюкокортикоиды в лечении системной красной волчанки: поло-

- жительные и отрицательные стороны. *Клиницист*. 2014;(1):63-70 [Seredavkina NV, Smirnov AV, Dydykina IS, Reshetnyak TM. Glucocorticoids in the treatment of systemic lupus erythematosus: positive and negative sides. *Klinitsist*. 2014;(1):63-70 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2014-1-63-70
7. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2331-2337. PMID: 11665973
  8. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:77-95. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.002
  9. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Лиля А.М., Эрдес Ш.Ф., Каратеев Д.Е., Верткин А.Л., Зырянов С.К., Дубиков А.И., Фролов М.Ю., Обухова О.В. Резолюция Совещания Экспертов по теме: «Вопросы повышения доступности инновационных методов для пациентов со спондилоартритами». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):457-460 [Nasonov EL, Mazurov VI, Lila AM, Erdes ShF, Karateev DE, Vertkin AL, Zyryanov SK, Dubikov AI, Frolov MYu, Obuhova OV. Resolution of the Meeting of Experts on the topic: "Issues of increasing the availability of innovative methods for patients with spondylitis". *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):457-460 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-457-459
  10. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. 2011;63:550-556. doi: 10.1002/acr.20408 PMID: 21452267
  11. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, Kirbach SE, Lacaille D, Cifaldi M, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3294-3304. doi: 10.1002/art.30581
  12. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008;121:S9-S14. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.011
  13. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2010-2019. doi: 10.1002/art.10419
  14. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol*. 1999;26:2562-2571. PMID: 10606363.
  15. Павлова А.Б., Ахвердян Ю.П., Симакова Е.С. и др. Определение адипонектина у работников промышленных предприятий с воспалительными заболеваниями суставов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2013;(1):38-41 [Pavlova AB, Ahverdjan YuR, Simakova ES, et al. Determination of adiponectin in workers of industrial enterprises with inflammatory diseases of joints. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2013;(1):38-41 (In Russ.)].
  16. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, Cohen Tervaert JW, Curran S, Godoyear CS, Hestad KA, Kahaleh B, Riggio M, Shields K, Wasko MC. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2013;12:1004-1015. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.013
  17. Симакова Е.С., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Кравцов В.И., Зборовский А.Б. Прогностическое значение нарушений липидного обмена в патогенезе остеоартроза. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013;2(42):29-32 [Simakova ES, Zavadovskiy BV, Sivordova LE, Poljakova YuV, Kravcov VI, Zborovskiy AB. Prognostic value of violations of lipid metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Vestnik Rossijskoj Voенно-Medicinskoj Akademii*. 2013;2(42):29-32 (In Russ.)].
  18. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473:317-325. doi: 10.1038/nature10146
  19. Stevens R, Douglas K, Saratzis A, Kitagawa G. Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Med*. 2005;7:1-24. doi: 10.1017/S1462399405009154
  20. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:v3-11. doi: 10.1093/rheumatology/kes113
  21. Liao K, Solomon D. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:45-52. doi: 10.3899/jrheum.090188
  22. Mavrogeni S, Spargias K, Markussis V, Kolovou G, Demerouti E, Papadopoulou E, et al. Myocardial inflammation in autoimmune diseases: investigation by cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009;8:390-397. PMID: 20025587.
  23. Sandoo A, Kitagawa G, Carroll D, Veldhuijzen Van Zanten J. The role of inflammation and cardiovascular disease risk on microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R117. doi: 10.1186/ar3847
  24. Драккина О.М., Ашихмин Я.И. Воздействие нестероидных противовоспалительных средств и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 на сердечно-сосудистую систему. *Российские медицинские вестники*. 2007;12(3):62-66 [Drapkina OM, Ashikhmin YaI. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors on cardio-vascular system. *Rossijskie Medicinskie Vesti*. 2007;12(3):62-66 (In Russ.)].
  25. Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.П. Доказательства целесообразности применения эторикоксиба в терапии остеоартроза у пациентов старших возрастных групп. *Ученые геронтологические вестники*. 2016;29(2):286-290 [Sivordova LE, Zavadovskiy BV, Poljakova YuV, Ahverdjan YuR. Evidence of the feasibility of using etorikoksib in the therapy of osteoarthritis in patients of older age groups. *Uspekhi Gerontologii = Advanced Gerontology*. 2016;29(2):286-290 (In Russ.)].
  26. Насонов Е.Л., Насонова В.А., редакторы. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National Guidelance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 p. (In Russ.)].
  27. Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.П., Кузнецова М.И., Зборовская И.А. Сравнительная эффективность и безопасность эторикоксиба и мелоксикама в лечении больных гонартрозом. *Терапевтический архив*. 2016;88:78-81 [Zavadovskiy BV, Sivordova LE, Poljakova YuV, Ahverdjan YuR, Kuznecova MI, Zborovskaja IA. Comparative efficacy and safety of etorikoksib and meloxicam in the treatment of patients with gonarthrosis. *Terapevticheskij Arhiv*. 2016;88:78-81 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh.2016.88.1278-81
  28. Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Лиля А.М., Ребров А.П. и др. Проект Национальных клинических рекомендаций (Основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической Ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов». *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):69-75 [Nasonov EL, Ivashkin VT, Jahno NN, Martynov AI, Arutjunov GP, Karateev AE, Alekseeva LI, Chichasova NV, Evseev MA, Kukushkin ML, Lila AM, Rebrov AP, et al. Project of National Clinical Recommendations (Basic Provisions) of the Association of Rheumatologists of Russia, the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society for the Study of Pain «Rational Use of Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs». *Rossijskij Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(5):69-75 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-69-75
  29. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857
  30. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Argas 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. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520-1528. doi: 10.1056/NEJM.2000.1123.432103
  31. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefft A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1081-1091. doi: 10.1056/NEJMoa050330
  32. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zuber A, Hawk E, Bertagnolli M. 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(11):1071-1080. doi: 10.1056/NEJMoa050405
  33. 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 a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1092-1102. doi: 10.1056/NEJMoa050493
  34. Back M, Yin L, Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *Eur Heart J*. 2012;33:1928-1933. doi: 10.1093/eurheartj/ehr421
  35. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional nonsteroidal

- anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332(7553):1302-1308. doi: 10.1136/bmj.332.7553.1302
36. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, Reicin AS, Bombardier C, Weinblatt ME, van der Heijde D, Erdmann E, Laine L; MEDAL Steering Committee. 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 randomized comparison. *Lancet*. 2006;368(9549):1771-1781. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9
  37. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials*. 2006;1(7):e33. doi: 10.1371/journal.pctr.0010033
  38. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanus A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)69000-9
  39. Hirayama A, Tanahashi N, Daida H, Ishiguro N, Chachin M, Siguoka T. Assessing the Cardiovascular Risk Between Celecoxib and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Circ J*. 2014;78(1):194-205. doi: 10.1253/circj.CJ-12-1573
  40. Rahme E, Watson DJ, Kong SX, Toubouti Y, Le Lorier J. Association between nonnaproxen NSAIDs, COX-2 inhibitors and hospitalization for acute myocardial infarction among the elderly: a retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(5):493-503. doi: 10.1002/pds.1339
  41. Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlott M, Selmer C, Lamberts M, Bjerring Olesen J, Kober L, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2011;123(20):2226-2235. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004671
  42. Sudano I, Flammer AJ, Roas S, Enseleit F, Noll G, Ruschitzka F. Non-steroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(4):304-309. doi: 10.1007/s11906-012-0274-7
  43. White WB, Schnitzer TJ, Fleming R, Duquesroix B, Beekman M. Effects of the cyclooxygenase inhibiting nitric oxide donator naproxen versus naproxen on systemic blood pressure in patients with osteoarthritis. *Am J Cardiol*. 2009;104(6):840-845. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.014
  44. Dallob A, Hawkey CJ, Greenberg HM, Wight N, De Schepper P, Waldman S, Wong P, DeTora L, Gertz B, Agrawal N, Wagner J, Gottesdiener K. Characterization of Etoricoxib, a Novel, Selective COX-2 Inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(6):573-585. doi: 10.1177/0091270003253703
  45. Kirkby NS, Lundberg MH, Harrington LS, Leadbeater PD, Milne GL, Potter CM, Al-Yamani M, Adeyemi O, Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenase-1, not cyclooxygenase-2, is responsible for physiological production of prostacyclin in the cardiovascular system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(43):17597-17602. doi: 10.1073/pnas.1209192109
  46. St Germaine CG, Bogaty P, Boyer L, Hanley J, Engert JC, Brophy JM. Genetic polymorphisms and the cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol*. 2010;105(12):1740-1745. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.352
  47. Shapiro MS. An ion channel hypothesis to explain divergent cardiovascular safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: the answer to a hotly debated puzzle? *Mol Pharmacol*. 2009;76:942-945. doi: 10.1124/mol.109.059683
  48. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42:27-38. doi: 10.1111/jcpt.12484
  49. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Södergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalán C, Pedersen TR, Jacobsen L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitas GD, Smulders YM, Szekanez Z, Sattar N, Symmons DPM, Nurmohamed MT. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;0:1-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775
  50. Horbach SJ, Lopes RD, da C Guaragna JC, Martini F, Mehta RH, Petracco JB, Bodanese LC, Filho AC, Cirenza C, de Paola AA. NAFARM Investigators. Naproxen as prophylaxis against atrial fibrillation after cardiac surgery: the NAFARM randomized trial. *Am J Med*. 2011;124(11):1036-1042. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.07.026
  51. Goodson NJ, Brookhart AM, Symmons DP, Silman AJ, Solomon DH. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: Results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):367-372. doi: 10.1136/ard.2007.076760
  52. Lindhardsen J, Gislason GH, Jacobsen S, Ahlehoff O, Olsen AMS, Madsen OR, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1515-1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203137
  53. De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G, Ariano C, Cioppa C, Giasi A, Valente L, Cantatrione S. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol*. 2014;62(6):437-448. PubMed ID 25029569. <http://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-cardioangiologica/article.php?cod=R05Y9999N00A140053>
  54. MacDonald T, Hawkey C, Ford I, et al. On behalf of SCOT investigators (The Standard Care versus Celecoxib Outcome Trial). *BMJ Open*. 2013;3:e002295. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00447759>
  55. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Luscher TF, et al. for the PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *New Engl J Med*. 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1611593
  56. Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, van der Heijde D, Braun J, Landewé R, van den Bosch F, Falzon L, Ramiro S. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017;3:e000397. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000397
  57. Tsai W-C, Ou T-T, Yen J-H, Wu C-C, Tung Y-C. Long-Term Frequent Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Might Protect Patients with Ankylosing Spondylitis from Cardiovascular Diseases: A Nationwide Case-Control Study. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0126347. doi: 10.1371/journal.pone.0126347
  58. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, et al. Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Psoriatic Arthritis, Psoriasis and Rheumatoid Arthritis: A population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):326-332. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675
  59. Kristensen LE, Jakobsen AK, Askling J, et al. Safety of etoricoxib, celecoxib, and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs in ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis patients: a Swedish National Population-based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1137-1149. doi: 10.1002/acr.22555
  60. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger P, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086.
  61. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope J, Gulliver W, Keeling S, Dutz J, Besette L, Bissonnette R, Haraoui B. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480-489. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
  62. Essers I, Stolwijk C, Boonen A, De Bruin ML, Bazelier MT, de Vries F, van Tubergen A. Ankylosing spondylitis and risk of ischaemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:203-209. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206147
  63. Zhang YP, Gong Y, Zeng QY, Hou ZD, Xiao ZY. A long-term, observational cohort study on the safety of low-dose glucocorticoids in ankylosing spondylitis: adverse events and effects on bone mineral density, blood lipid and glucose levels and body mass index. *BMJ Open*. 2015;5:e006957. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006957
  64. Tzu-Chieh Lin, Pharm B, Solomon DH, Tedeschi SK, Yoshida K, Yea-Huei Kao Yang. Comparative Risk of Cardiovascular Outcomes Between Topical and Oral Nonselective NSAIDs in Taiwanese Patients With Rheumatoid Arthritis. *Am Heart Assoc*. 2017;6:006874. doi: 10.1161/JAHA.117.006874

Поступила 06.06.2018