

А.В. Курятя, д.м.н., М.М. Гречаник, И.Л. Караванская, кафедра госпитальной терапии № 1 и профпатологии Днепропетровской медицинской академии

Проблема кардиоваскулярной безопасности применения НПВП

Рост распространенности патологии опорно-двигательного аппарата одновременно с увеличением частоты возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы является актуальной проблемой современной медицины с учетом постарения населения. Наиболее распространенной патологией суставов у людей пожилого и старческого возраста является остеоартроз (ОА). В Украине заболеваемость ОА составляет 500 случаев на 100 тыс. населения. По данным популяционных исследований, распространенность ОА колеблется от 4,2 до 22,6%, достигая 50% у лиц старше 35 лет и приближаясь к 80% у лиц старше 55 лет.

При различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата одним из ведущих клинических синдромов является боль. Частота хронической боли среди взрослого населения, не связанной с онкологической патологией, достигает 15%. Незаменимыми для подавления воспаления, боли и лихорадки до сегодняшнего дня по-прежнему остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Терапевтическая активность НПВП связана с предотвращением развития или снижением интенсивности воспаления благодаря участию в метаболизме арахидонової кислоти, а именно угнетению активности циклооксигеназы (ЦОГ). Этот фермент катализирует превращение арахидонової кислоти в простагландин (ПГ) и тромбоксан. Анальгезирующее действие НПВП опосредовано несколькими механизмами, однако в основном связано с угнетающим влиянием на синтез ПГ — ПГЕ₂, ПГФ₂, ПГІ₂, вызывающих гипералгезию путем повышения чувствительности ноцицепторов к химическим и механическим стимулам.

Новым этапом в изучении механизма действия НПВП стало открытие в 90-х гг. двух изоформ ЦОГ — конститутивной ЦОГ-1 и индуцируемой ЦОГ-2. Они отличаются по ряду параметров, в частности по локализации в тканях и функциональной способности. ЦОГ-1 присутствует в различных количествах практически во всех тканях и регулирует образование ПГ, которые обеспечивают нормальную функциональную активность клеток, а именно синтез простагландина эндотелиальных клетками и клетками слизистой оболочки желудка (цитопротекторный эффект), тромбоксана А₂ тромбоцитами (агрегация тромбоцитов), ПГЕ₂ и простагландина почками и др.

ЦОГ-2 в норме практически не выявляется, но при воспалении ее уровень возрастает в десятки и сотни раз. НПВП в различной степени снижают активность обеих изоформ ЦОГ, но их противовоспалительная активность обусловлена угнетением именно ЦОГ-2. Токсические эффекты НПВП обусловлены угнетением активности ЦОГ-1 и нарушением синтеза ПГ в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почках, эндотелии и тромбоцитах. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают меньшим спектром побочных эффектов и лучшей переносимостью.

По данным ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ), при приеме НПВП проводится оценка прежде всего гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений.

Следует отметить, что в последние годы подход к оценке патологии ЖКТ, возникающей на фоне приема НПВП, коренным образом изменился. Если ранее областью основного внимания было развитие так называемой НПВП-гастропатии, характеризующейся повреждением верхних отделов ЖКТ, то сейчас исследователи в качестве параметра безопасности рассматривают состояние всей пищеварительной трубки.

Энтеропатии могут встречаться у более чем 60% пациентов, длительно применяющих препараты этой группы, причем нередко данная патология проявляется малозаметной кровопотерей, источником

которой могут быть трудно диагностируемые изменения слизистой тощей кишки, приводящие к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии.

В 2010 г. были опубликованы результаты CONDOR (Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis) — исследования, которое, несомненно, является одним из наиболее ярких и ожидаемых научных событий последних лет. Эта масштабная работа, проведенная в 196 центрах 32 стран мира, объективно доказала преимущество НПВП с выраженной селективностью по отношению к ЦОГ-2 над неселективными НПВП и позволила дать четкий ответ на вопрос: какие лекарственные средства безопаснее в плане развития осложнений со стороны ЖКТ — селективные НПВП или традиционные, неселективные препараты в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП)? Причем ответ на этот вопрос был получен именно с точки зрения современного комплексного подхода к оценке состояния пищеварительного тракта.

Первичная конечная точка была разработана, чтобы расширить традиционную оценку гастроинтестинальных осложнений на весь ЖКТ, включая кровотечения или перфорации в нижнем отделе ЖКТ (тонкая/толстая кишка).

Вторичными целями исследования являлось определение безопасности и переносимости целекоксиба в сравнении с комбинацией диклофенак + омепразол у пациентов с ОА и/или ревматоидным артритом (РА).

В ходе этого исследования больные (n=4481) с РА или ОА, имеющие факторы риска развития НПВП-гастропатии (язвенный анамнез или возраст старше 60 лет), но при этом не инфицированные H. pylori, в течение 6 месяцев принимали целекоксиб 400 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг.

Согласно полученным данным комбинация традиционного НПВП и ИПП отчётливо уступала по своей безопасности селективному НПВП. Было доказано, что целекоксиб превосходит комбинацию НПВП + ИПП по безопасности в отношении клинически значимых событий со стороны верхнего и нижнего отделов ЖКТ. Частота достижения первичной конечной точки клинически значимых событий верхнего и нижнего отделов ЖКТ составила 0,9% (20/2238) в группе целекоксиба и 3,6% (81/2246) в группе комбинации диклофенак + омепразол (отношение шансов диклофенак/целекоксиб 4,32; p<0,0001).

Частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании комбинации оказалась достоверно выше: язва желудка/двенадцатиперстной кишки возникла у 20 и 5 больных, железодефицитная анемия — у 77 и 15, а отмена лечения из-за осложнений со стороны ЖКТ (p<0,001) потребовалась 8 и 6% больных соответственно.

Следовательно, концепция безопасности ЦОГ-2 в отношении клинически значимых событий верхнего и нижнего отделов ЖКТ была относительно реализована, но остается дискуссионной проблема кардиоваскулярной безопасности НПВП.

Известно, что такие НПВП, как индометацин, пироксикам и напроксен в средних дозах и ибупрофен в высокой

дозе, обладают способностью снижать эффективность ингибиторов АПФ, диуретиков, бета-адреноблокаторов, празозина. НПВП не оказывают влияния только на эффективность блокаторов кальциевых каналов, однако это сочетание повышает риск язвенных кровотечений.

Негативное действие НПВП на артериальное давление (АД) в основном определяется снижением синтеза ПГЕ₂ и простагландина, играющих важную роль в регуляции почечного кровотока.

По данным P. Minuz и соавт. (1995), 3-дневный прием 1200 мг ибупрофена у больных с выраженной, но контролируемой лекарственной терапией артериальной гипертензией (АГ) приводит к повышению систолического и диастолического АД (САД и ДАД). Повышение АД четко ассоциировалось с подавлением синтеза ПГ, но не сопровождалось увеличением общего сосудистого сопротивления (по данным доплерографического исследования сосудов верхних конечностей).

У нормотензивных пациентов прием НПВП преимущественно не вызывает повышения АД, однако у больных АГ необходимость приема НПВП в течение длительного времени может стать серьезной проблемой.

В связи с этим большой интерес представляет работа W.B. White и соавт., которые оценивали влияние целекоксиба в дозе 400 мг/сут и плацебо на уровень АД (по данным суточного мониторинга АД). Исследуемую группу составили 178 больных, получавших эффективную антигипертензивную терапию (лизиноприл 10-40 мг/сут). Через 4 недели наблюдения достоверная отрицательная динамика АД как в основной, так и в контрольной группе не отмечена — изменение САД в среднем составило 2,6±0,9 и 1,0±1,0, а ДАД — 1,5±0,6 и 0,3±0,6 мм рт. ст. соответственно. При этом соотношение пациентов, у которых при контрольном суточном мониторинге АД регистрировалось его повышение в среднем более 5 мм рт. ст., оказалось одинаковым.

Важные результаты были получены в РКИ CRESCENT (Celecoxib rofecoxib efficacy and safety in comorbidities evaluation trial), в котором оценивалось влияние целекоксиба на АД у больных с высоким кардиоваскулярным риском. В работу включили 411 пациентов с ОА и сахарным диабетом 2 типа, имевших контролируемую АГ. Согласно плану исследования больные в течение 6 недель принимали целекоксиб в дозе 200 мг, рофекоксиб 25 мг или напроксен 1000 мг/сут. Дестабилизация АГ (среднее повышение САД >135 мм рт. ст.) на фоне приема целекоксиба была отмечена у 16% пациентов, в то время как при приеме напроксена — у 19%, рофекоксиба — у 30%. Таким образом, целекоксиб влиял на АД даже в меньшей степени, чем общепризнанный стандарт кардиоваскулярной безопасности напроксен.

При проведении метаанализа действия НПВП выявлено, что в среднем АД повышается на 5 мм рт. ст. (Pope J.E. et al., 1993; Johnson A.G. et al., 1994). Чаще всего повышение АД отмечается на фоне приема индометацина, напроксена, диклофенака, в то время как пироксикам, мелоксикам, аспирин, ибупрофен повышают его в меньшей степени.

Как известно, в норме продукты арахидонової кислоти — ПГ₂ и тромбоксан А₂ —

играют важную роль в регуляции сосудистого гомеостаза. Показано, что особенно значимые негативные сердечно-сосудистые эффекты селективных ингибиторов ЦОГ-2 отмечаются у лиц с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений, например у пациентов пожилого возраста с сопутствующей патологией (АГ, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет), а также с воспалительными ревматическими заболеваниями, прежде всего системной красной волчанкой и РА (Насонов Е.Л., 2003). Полагают, что они могут снижать ЦОГ-2-зависимый синтез ПГ₂ клетками сосудистой эндотелия, но не влияют на ЦОГ-1-зависимый синтез тромбоксана А₂ тромбоцитами, что потенциально может приводить к нарушению баланса ПГ₂/тромбоксан А₂, а следовательно — к активации, агрегации и адгезии тромбоцитов и повышению риска тромбообразования. Закономерно возникает вопрос: все ли НПВП одинаковы в отношении кардиобезопасности? Применительно к рофекоксибу известно, что 30 сентября 2004 г. компания-производитель добровольно отозвала с рынка препарат Vioxx (рофекоксиб). Это было связано с очевидным увеличением частоты кардиоваскулярных осложнений на фоне терапии рофекоксибом (в 5 раз по сравнению с группой напроксена). По данным метаанализа РКИ (n=33 763), в которых целекоксиб в дозе от 200 до 800 мг/сут применялся для лечения боли, обусловленной ревматологической патологией, риск кардиоваскулярных катастроф при использовании этого представителя коксибов не превышал аналогичный показатель для неселективных НПВП. Суммарно сердечно-сосудистые осложнения на фоне приема целекоксиба и неселективных НПВП возникли у 0,96 и 1,12% больных соответственно, из них острая коронарная смерть — у 0,21 и 0,41%, инфаркт миокарда — у 0,57 и 0,34%, а ишемический инсульт — у 0,18 и 0,34%.

На популяционном уровне у лиц, принимающих целекоксиб (так же, как и на фоне приема любых других НПВП, включая напроксен), отмечается более высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, чем у людей, не получавших каких-либо препаратов из этой группы. Однако этот риск несколько ниже в сравнении с таковым для мелоксикама и нимесулида.

Исследование по оценке безопасности 10-дневного применения ингибиторов ЦОГ-2 в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, продемонстрировало их неблагоприятное действие. Было показано, что как длительное, так и кратковременное (после аортокоронарного шунтирования) использование ингибиторов ЦОГ-2 повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

По данным анализа, самый высокий риск возникновения фибрилляции предсердий был связан с применением этори-коксиба, который является более селективным ЦОГ-2 по сравнению с целекоксибом, в то же время риск развития сердечной недостаточности при приеме этори-коксиба выше, чем при использовании целекоксиба.

Анализируя данные вышеприведенных исследований, можно сделать вывод о том, что целекоксиб относительно нейтрален в отношении кардиоваскулярной безопасности по сравнению с другими НПВП и может назначаться пациентам с патологией опорно-двигательного аппарата.

Список литературы находится в редакции. Статья напечатана в сокращении.

Информационная статья опубликована при поддержке компании Pfizer.