



## Кардіоваскулярні та гастроінтестинальні ризики фармакотерапії НПЗП: протиріччя зберігаються

Вознюк Л. А., Яковлева О. О.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

**Резюме.** *Спостерігається недооцінка більшістю пацієнтів актуальності ризику розвитку ІМ і летального наслідку від серцево-судинних причин на тлі використання НПЗП. Результати аналізу повинні вплинути на ступінь інформованості хворих при прийнятті індивідуального рішення на користь використання НПЗП, особливо при хронічному больовому синдромі.*

**Ключові слова:** *НПЗП, кардіоваскулярний та гастроінтестинальний ризики.*

### Актуальність

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – лікарські засоби, які використовуються найчастіше. Спектр показань для призначення препаратів цієї групи включає гострі та хронічні поліетіологічні запальні процеси, больові синдроми, які зустрічаються в практиці лікарів різних спеціальностей, втручання, що спрямовані на попередження ризику тромбоутворення, поліпозу і пухлин товстого кишківника. Ці показання зумовлені унікальними властивостями НПЗП – протизапальними, знеболюючими, жарознижуючими та антиагрегантними [1, 2].

Понад 30 млн жителів Землі щоденно використовують НПЗП [12, 15]. У Великобританії у 2002 р. було виписано понад 18 млн рецептів на неселективні НПЗП [17, 20]. У країнах Східної Європи 10 % загальної популяції і до 25 % популяції людей похилого віку використовують НПЗП для купірування артритичних болів [14]. У США 17 млн жителів використовують НПЗП щоденно [16, 3]. Оскільки препарати так широко використовуються, це призвело до інтенсивного вивчення фармакодинамічних, фармакокінетичних ефектів даних лікарських засобів, рестрації побічних реакцій, факторів ризику їх розвитку та заходів профілактики.

### Історичний нарис НПЗП

Історія використання лікарських засобів, що мають властивості НПЗП, дуже давня. Гіппократ ще за 400 років до нашої ери використовував препарати з кори верби для

зменшення болю під час пологів і зниження температури тіла. У 1763 р. Е. Стон провів перше успішне клінічне випробування з лікування запалення за допомогою кори верби у 50 хворих з лихоманкою. У 1860 р. Ф. Хоффман хімічним шляхом синтезував ацетилсаліцилову кислоту, а в 1899 р. компанія «Байер» випустила ацетилсаліцилову кислоту під комерційною назвою «аспірин». Саме з цього моменту почалась ера використання НПЗП для лікування захворювань, що супроводжуються больовими синдромами і запаленням.

У 1971 р. група дослідників з Великої Британії на чолі з J. Vane відкрила основний механізм дії НПЗП, пов'язаний з інгібуванням активності циклооксигенази (ЦОГ) – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти – попередника простагландинів (ПГ). J. Vane припустив, що саме антипростагландинова активність НПЗП лежить в основі їх протизапальної, жарознижуючої та анальгезуючої дії [2, 7]. Існує дві основні ізоформи (ізоферменти) ЦОГ: конституційна, або фізіологічна (ЦОГ-1), яка контролює утворення гомеостатичних ПГ та володіє цитопротекторним ефектом по відношенню до слизової оболонки шлунка і регулює нирковий кровообіг, а також до тромбоксану А<sub>2</sub>, який впливає на агрегацію тромбоцитів; і патологічна, або індукована (ЦОГ-2), утворюється лише у вогнищах запалення та відповідає за синтез прозапальних ПГ. Синтез цих ізоферментів кодується різними генами, вони відрізняються між собою за молекулярною структурою і мають різну біологічну активність, яка частково перехресується.

## Сучасний стан застосування НПЗП

За останні роки було відкрито ще одну ізоформу – ЦОГ-3, яка локалізується переважно в клітинах кори головного мозку і блокується парацетамолом, метамізолом і фенацетином. Відкриття ізоформ ЦОГ дозволило виділити не лише хімічні, але й «патофізіологічні» класи НПЗП і ненаркотичних анальгетиків.

У 1994 р. J. Vane запропонував гіпотезу, згідно з якою протизапальна, анальгезуюча і жарознижуюча дія НПЗП пов'язана з їх здатністю інгібувати ЦОГ-2, тоді як найчастіші побічні реакції (порушення кровотоку в нирках, ураження травного тракту за типом НПЗП-індукованої гастропатії, гальмування агрегації тромбоцитів і геморагії) пов'язані з пригніченням активності ЦОГ-1 [18]. Ця гіпотеза стала теоретичним підґрунтям для розробки нових НПЗП і відбору серед існуючих препаратів таких, що мають найбільшу вибірковість по відношенню до ЦОГ-2, лікування якими було б високоефективним і максимально безпечним.

Селективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби) створювались для заміни неселективних НПЗП з метою досягнення тієї ж ефективності з меншою частотою побічних шлунково-кишкових явищ. Інгібітори ЦОГ впливають на утворення важливих регуляторів гемостазу – тромбоксану і простацикліну. Тромбоксан утворюється переважно в тромбоцитах, викликаючи активацію тромбоцитів, вазоконстрикцію і проліферацію гладком'язових клітин. У тромбоцитах утворюється лише ЦОГ-1, тому препарати, які інгібують ЦОГ-1, здатні вплинути на синтез у них тромбоксану. Простациклін виробляється клітинами ендотелію судин і не лише є інгібітором активації тромбоцитів, але й має вазодилатуючий ефект. Клітини ендотелію судин можуть експресувати обидві ізоформи ЦОГ. Активування цих клітин запальними стимулами і напругою зсуву потоку крові приводить до експресії ЦОГ-2. У клітинах ендотелію індукується синтез ЦОГ-2, що, у свою чергу, визначає рівень синтезу простацикліну в організмі [3].

Інгібітори ЦОГ-2 (коксиби) не впливають на агрегацію тромбоцитів, одночасно пригнічуючи утворення простацикліну [3]. Існує ймовірність, що зміна співвідношення тромбоксан/простациклін може сприяти виникненню тромбозів. У здорових осіб збільшення ризику тромбоутворення невелике, позаяк ендотелій судин виділяє інші захисні речовини, зокрема, оксид азоту. Однак воно стає реальним за наявності різних супутніх захворювань, при яких вірогідність виникнення тромбозів також підвищена. У зв'язку з цим Британський комітет з питань безпеки ліків рекомендував при першій можливості перевести на альтернативне (не-ЦОГ-2-селективне) лікування хворих з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярною хворобою, які лікуються будь-яким з інгібіторів ЦОГ-2. Такі ж рекомендації, що стосуються використання селективних інгібіторів ЦОГ-2, випустило FDA [5, 6], зазначивши, що, згідно з даними контрольованих клінічних досліджень, використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 може бути пов'язане з підвищеним ризиком небезпечних серцево-судинних подій.

АСК у кардіопротективних дозах в основному необоротно інгібує ЦОГ-1, викликаючи її ацетилювання, при-

чому інактивований фермент не може бути відновлений у тромбоцитах, які не мають ядра. Це основа кардіопротективної клінічної дії низьких доз АСК.

Велика кількість пацієнтів, які приймають АСК в кардіопротективній дозі, страждають від хронічного болю, у зв'язку з чим приймають як традиційні НПЗП, так і селективні інгібітори ЦОГ-2. Опитування пацієнтів, які приймають селективні інгібітори ЦОГ-2, показало, що понад 50 % з них приймають АСК [19].

Дослідження VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Research) включало 8076 пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) і тривало 9 місяців. Його мета – клінічна оцінка шлунково-кишкових подій (гастроудоденальні перфорації або пошкодження, які включають кровотечі і симптоматичні гастроудоденальні виразки). Пацієнтів було поділено на дві рівноцінні групи, що отримували рофекоксиб (вайокс) у дозі 50 мг на день і напроксен 500 мг на день. Частота підтверджених шлунково-кишкових подій 2,1 на 100 пацієнто-років була отримана в групі рофекоксибу порівняно з частотою 4,5 в групі напроксену ( $P < 0,001$ ). Результати дослідження опубліковані у 2000 р. Кількість пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) була значно менша серед тих, хто отримував напроксен, порівняно з групою, яка отримувала рофекоксиб, – 0,1 % проти 0,4 %. Рівень загальної смертності і смертності від кардіоваскулярних причин був схожим в обох групах. Висновки, зроблені при його оцінці, передбачали наявність у рофекоксибу атерогенного ефекту і кардіопротективного ефекту у напроксену, який порівнювали з ефектом аспірину.

У дослідження APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) оцінювали профілактичні ефекти целекоксибу по відношенню до колоректальних аденом і включало 2035 пацієнтів. Воно було припинено Національним інститутом здоров'я (NIH) в середньому через 2,8–3,1 року. Причиною припинення стало збільшення випадків кардіоваскулярних подій (серцево-судинні смерті, інфаркти міокарда й інсульти) в групах, які отримували целекоксиб у дозі 200 і 400 мг на день, до 2,3 % і 3,4 % відносно групи плацебо, де серцево-судинні події виявлені у 1 % (95 % довірчі інтервали 0,9–5,5 і 1,4–7,8 відповідно).

Наступне плацебо-контрольоване дослідження PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenoma Polyps) включало 1561 пацієнта, які отримували 400 мг целекоксибу на день, порівняно з групою плацебо. Дослідження з профілактики поліпозу кишківника тривало 33 місяці. У ньому не було отримано даних про збільшення кількості серцево-судинних подій в групі целекоксибу відносно групи плацебо за схожий період часу [9].

Майже одночасно в друку з'являються дані за результатами дослідження CLASS (*Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study*), яке було схоже з дослідженням VIGOR за кількістю пацієнтів. 8059 хворих, які страждали остеоартрозом (ОА) і РА, отримували целекоксиб у дозі 400 мг двічі на день, або ібупрофен у дозі 800 мг тричі, або диклофенак у дозі 75 мг двічі на день. Для профілактики серцево-судинних подій використовується аспірин у дозі 325 мг на день. Мета дослідження CLASS була аналогічною дослідженню VIGOR. Тривалість лікування у 57 % хво-

рих склала 6 місяців. За шлунково-кишковою безпекою цецекоксиб достовірно перевищував неселективні НПЗП [0,44 % відносно 1,27 % у ібупрофену ( $P = 0,04$ ) і 1,40 % проти 2,91 % у диклофенаку ( $P = 0,02$ )]. Не отримано відмінностей за частотою серцево-судинних подій у хворих, які приймали цецекоксиб і неселективні НПЗП незалежно від прийому аспірину, – 0,9 % в групі цецебрексу і 1 % в групі НПЗП. Серед пацієнтів, які не отримували терапії ацетилсаліциловою кислотою, частота серцево-судинних епізодів також була співставна – 0,5 % у групі цецекоксибу і 0,4 % у групі НПЗП [10].

Плацебо-контрольоване дослідження цецекоксибу ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial) включало 2400 добровольців, середній вік яких склав 70 років. Обстежувані отримували терапію напроксеном 220 мг на день або цецекоксибом 200 мг на день. У цьому дослідженні значне збільшення ризику кардіоваскулярних подій відзначено в групі напроксену відносно групи плацебо; в групі цецекоксибу достовірних відмінностей від групи плацебо за цим показником не виявлено.

Наразі цецекоксиб (цецебрекс) належить до препаратів, ефекти якого вивчені у великій кількості досліджень. Розгляд їх результатів не дозволяв до 2005 р. дати однозначну відповідь щодо кардіоваскулярної небезпеки цецекоксибу та інших специфічних інгібіторів ЦОГ-2.

Аналіз досліджень з кардіоваскулярної безпеки рофекоксибу привів до того, що у 2004 р. препарат було відкликано з фармацевтичних ринків. Після отримання результатів дослідження GABS-1 і GABS-2 було внесено суттєві зміни в інструкції з використання вальдекоксибу (бекстра), в яких наводиться інформація про кардіоваскулярний ризик. Однак цей препарат було також відкликано з фармацевтичного ринку: виявилось, що при прийомі вальдекоксибу ризик фатальних шкірних ускладнень (синдром Стівенса – Джонсона) значно перевищує аналогічний ризик при прийомі традиційних НПЗП та інших коксибів [5].

Напроксен та інші НПЗП часто використовувались у групах порівняння в дослідженнях ефективності та безпечності коксибів. Після дослідження CLASS з'явилися роботи про аспіриноподібний кардіопротективний ефект напроксену. Однак результати дослідження ADAPT не лише не підтверджують цих даних, але й демонструють велику кількість кардіоваскулярних ускладнень при прийомі напроксену протягом 3 років відносно групи плацебо, що дивно для препарату, який блокує ЦОГ-1 і ЦОГ-2. В оглядовій статті W. W. Volten звучить думка, що «у найбільшій кількості так званих випробуваних і добре вивчених НПЗП може очікуватися збільшення тромбогенного ризику». Автори численних досліджень намагаються пояснити цей феномен особливостями фармакокінетичних властивостей, молекулярними відмінностями, неферментними механізмами, які лежать в основі атерогенної дії НПЗП, співвідношенням ступеня блокади ЦОГ-2/ЦОГ-1. Існує точка зору про збереження ризику первинного ІМ не лише під час прийому препаратів, але й через кілька тижнів після їх відміни, що пов'язують із судинним ребаунд-ефектом [23].

Доказова база використання інгібіторів ЦОГ-2 і, зокрема, цецекоксибу (цецебрексу), постійно розширюється. На конференції Американського коледжу ревматології (ACR) у 2005 р. було представлено результати метааналізу 41 рандомізованого клінічного дослідження, яке об'єднало 44 300 пацієнтів, що отримували цецекоксиб (цецебрекс) у капсулах, порівняно з НПЗП або плацебо. Не отримано достовірних відмінностей щодо кількості інсультів у пацієнтів, які отримували цецекоксиб, відносно плацебо, і виявлено значно більше таких пацієнтів серед тих, хто отримував НПЗП, порівняно з цецекоксибом. Серцевих подій було більше в групі, яка отримувала цецекоксиб, відносно НПЗП, однак статистично ці дані були недостатньо врівняними. При метааналізі серцево-судинних подій на фоні прийому цецебрексу FDA в лютому 2005 р. було зроблено висновок, що високий ризик кардіоваскулярних ускладнень може бути притаманний всім НПЗП. FDA вимагала від усіх виробників НПЗП переглянути рекомендації щодо їх використання і включити в інструкції з використання дані відносно наявності шлунково-кишкових і шкірних ускладнень і потенційний серцевий ризик [23, 11].

Дві провідні організації світу з питань контролю за лікарськими препаратами для людей – FDA і EMEA – в першій половині 2005 р. прийняли рекомендації з використання інгібіторів ЦОГ-2. У рекомендаціях EMEA вказується, що використання інгібіторів ЦОГ-2 протипоказано пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю (NYHA II–IV), верифікованою ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями; вказується на необхідність прийому препаратів максимально короткий період [21].

Перед призначенням НПЗП чи інгібіторів ЦОГ-2 необхідно оцінити ризик шлунково-кишкових і кардіоваскулярних ускладнень. Ризик шлунково-кишкових ускладнень збільшується у пацієнтів похилого і старечого віку, з виразковим анамнезом, загальними важкими захворюваннями, які отримують глюкокортикостероїдну й антикоагулянтну терапію.

Ризик серцево-судинних ускладнень збільшується за наявності ІМ в анамнезі, стенокардії, цереброваскулярних хвороб, транзиторних ішемічних атак, аортокоронарного шунтування.

## Комбінації антиагрегантів і антикоагулянтів з НПЗП

Ризик ускладнень, пов'язаний з використанням комбінації антиагрегантів і антикоагулянтів, добре відомий. Згідно з рекомендаціями ACCF/ACG/АНА, комбінація АСК з антикоагулянтами (включаючи нефракціонований гепарин, низькомолекулярний гепарин і варфарин) пов'язана зі значним підвищенням ризику кровотеч, більшою мірою шлунково-кишкових. Цю комбінацію слід використовувати при тромбозах судин, аритміях і захворюваннях клапанного апарату; при цьому пацієнти повинні отримувати супутню терапію інгібіторами протонної помпи (ІПП). При додаванні варфарину до АСК і клопідогрелю необхідно контролювати міжнародне нормалізоване відношення (МНО) в рамках від 2,0 до 2,5 [11, 21].

Антиагрегантна терапія широко використовується в лікуванні хворих ішемічною хворобою серця (ІХС), у тому числі й при гострому коронарному синдромі (ГКС) [8]. Метааналіз чотирьох рандомізованих досліджень, в яких порівнювалось лікування ГКС за допомогою комбінації нефракціонованого гепарину і АСК, проти однієї АСК, виявив збільшення частоти великих кровотеч на 50 % в групі комбінованої терапії порівняно з групою хворих, які приймали лише АСК [13, 22]. Низькомолекулярний гепарин у комбінації з АСК при лікуванні ГКС також призводив до збільшення частоти великих кровотеч, як продемонстровано в FRISC-1 (*Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease-1*) і CREATE (*Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation*). У порівняльному метааналізі за участі більше 25 тисяч хворих з ГКС лікування з використанням комбінації варфарину з АСК виявилось з більшою перевагою, ніж монотерапія АСК, однак це підвищує ризик великих кровотеч у два рази [4]. Наявність венозних тромбозів передбачає тривалий прийом антикоагулянтів, що може, у свою чергу, призводити до підвищеного ризику ШК-кровотеч. У зв'язку з цим пацієнти при тромбозах судин, аритміях і захворюваннях клапанного апарату повинні отримувати супутню терапію ІПП.

Результати останнього найбільшого всебічного метааналізу з оцінки ефективності і ризиків використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), в тому числі коксибів, дозволили оцінити клінічну доцільність використання тих чи інших НПЗП з позицій доказової медицини. Дані дослідження опубліковані в "Lancet" 30 травня 2013 [9].

Під керівництвом Відділу епідеміологічних досліджень і Служби клінічних досліджень при Оксфордському університеті (*Clinical Trial Service and Epidemiology Studies Unit at the University of Oxford*, Великобританія), ученими з різних країн світу проведено глобальний метааналіз, який включав дані 280 клінічних досліджень з вивчення властивостей НПЗП порівняно з плацебо і 474 досліджень – порівняно з іншими НПЗП. Загальна кількість учасників метааналізу склала 353 809 людей, загальна кількість людино-років – 233 798. Результати аналізу націлені на вивчення клінічної ефективності НПЗП в лікуванні пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів, а також ризиків їх використання, зокрема кардіоваскулярного ризику і НПЗП-асоційованих гастропатій.

Отримані дані свідчать про співставний кардіоваскулярний ризик використання диклофенаку, ібупрофену і коксибів у високих дозах, в той час як високодозовий режим використання напроксену асоціюється зі значно меншим кардіоваскулярним ризиком порівняно з іншими НПЗП. На думку вчених, незважаючи на властивості НПЗП підвищувати кардіоваскулярний ризик, ступінь ризику може бути прораховано і враховано в процесі прийняття рішення про вибір тактики спостереження пацієнта.

FDA (*the US Food and Drug Administration*) уже зараз вимагає наявності на упаковках НПЗП попередження про кардіоваскулярний ризик даної групи препаратів, тоді як згідно з рішенням Комітету з питань лікарських препаратів для використання у людини (Committee for

Medicinal Products for Human Use – CHMP), Європейського агентства з лікарських препаратів (European Medicines Agency – EMA), лише в інструкціях з використання інгібіторів ЦОГ-2 повинні бути відображені протипоказання до використання у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) або інсультом в анамнезі, а також обережність використання у осіб з факторами ризику розвитку ІХС.

Слід відзначити безпрецедентний за масштабами і дизайном проведення характер даного метааналізу, результати якого покликані надати суттєву допомогу постачальникам медичних послуг у розробці стандартизації лікування. Первинними кінцевими точками метааналізу визначено крупні судинні події – нефатальний інфаркт міокарда (ІМ), нефатальний мозковий інсульт або смерть від судинних причин; крупні коронарні події – нефатальний ІМ і смерть від коронарних причин, мозковий інсульт, загальна смертність, серцева недостатність; а також ускладнення з локалізацією у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту – перфорація, обструкція або кровотеча.

Виявлено, що частота розвитку крупних судинних подій на третину вища серед хворих, які приймали коксиби або диклофенак, в основному за рахунок крупних коронарних подій. Порівняно з плацебо із 1000 пацієнтів, при лікуванні яких використовували коксиби чи диклофенак, крупні судинні події реєстрували на 3 випадки частіше, один з яких був фатальним. Ібупрофен асоціювався зі значно підвищеним ризиком розвитку крупних коронарних подій, але не з ризиком розвитку крупних судинних подій. Не виявлено додаткового ризику ні крупних судинних, ні крупних коронарних подій при використанні напроксену у високих добових дозах.

Не отримано даних про який-небудь підвищений ризик розвитку мозкового інсульту при використанні вказаних НПЗП, в ході дослідження зареєстровано лише незначну кількість випадків розвитку мозкового інсульту.

Відсутність ризику розвитку інсульту при використанні препаратів, відомих своїми побічними гіпертензивними властивостями, є вкрай цінним у клінічній практиці.

Відмічено значне підвищення частоти судинної смертності серед пацієнтів, які приймали коксиби і диклофенак, незначне підвищення – серед тих, хто приймав ібупрофен, і відсутність підвищення серед хворих, які приймали напроксен.

Для всіх НПЗП було характерне подвоєння ризику серцевої недостатності, що співпадає з ЦОГ-2-залежним характером ризику, який не залежить від варіабельності тромбоцитарного інгібування. Як і очікувалось, ризик розвитку ускладнень у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту на тлі використання НПЗП був у 2–4 рази вищий, хоча при використанні коксибів цей ризик був найменшим.

## Висновки

З точки зору клінічних та епідеміологічних аспектів метааналізу стосовно кардіоваскулярного ризику найкраще співвідношення користь/ризик виявлено при терапевтичному використанні препарату напроксен. Інші НПЗП, включно з коксибами, мають співставний помірно підвищений кардіоваскулярний ризик.

Згідно з висновками метааналізу, наразі клініцисти не повинні обмежуватися оцінкою лише кардіоваскулярного ризику НПЗП при виборі тактики лікування конкретного пацієнта. Слід також враховувати некардіоваскулярні ризики даної групи препаратів – передусім, ризик розвитку гострої шлунково-кишкової кровотечі. Крім того, значущим аспектом оцінки ефективності лікування є покращення якості життя пацієнтів – зниження інтенсивності запального процесу і вираженість больового синдрому.

Спостерігається недооцінка актуальності більшої частини пацієнтів ризику розвитку ІМ і летального наслідку від серцево-судинних причин на тлі використання НПЗП. Результати аналізу повинні вплинути на ступінь інформованості хворих при прийнятті індивідуального рішення на користь використання НПЗП, особливо при хронічному больовому синдромі.

## Література

1. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических заболеваний. – М.: М-СИТИ, 1996.
2. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / Под ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. – М., 2003.
3. Everts B., Wahrnborg P., Hedner T. // Clin. Rheumatol. – 2000. – V. 19. – P. 331–334.
4. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G. G., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients // Eur Heart J. – 2006. – 27 : 519–526.
5. Bianchi M., Broggin M. A randomised, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee // Drugs. – 2003. – 63 Suppl 1 : 37–46.
6. Bing B. J. Cyclooxygenase 2 inhibitors: Is there an association with coronary or renal events // Curr. Atherosclerosis. Report. – 2003. – 5 : 114–117.
7. Boers M. NSAIDs and selective COX 2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection // Lancet 2001. – 357 : 1222–1223.
8. Bhatt et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use // JACC. – Bhatt et al. 1503, October 28, 2008. – Vol. 52, N 18 : 1502–1517.
9. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration (2013) Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // Lancet, May 30 [Epub ahead of print].
10. Deeks J. J., Smith L. A., Bradley M. D. Efficacy, tolerability and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systemic review of randomized controlled trials // BMJ. – 2002 (Sep 21). – 325(7365) : 619.
11. Hernandez-Diaz S., Garcia Rodriguez L. A. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications // BMC Med. – 2006. – 4 : 22.
12. Lawrence R. C., Helmick C. G., Arnett F. C. et al. // Arthritis Rheum. – 1998. – V. 41. – P. 778–779.
13. Lanasa A., Serrano P., Bajador E., Fuentes J., Sainz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2003. – 15 : 173–178.
14. Moore R. A. // Rheumatology. – 2002. – V. 41 (Suppl.1). – P. 7–15.
15. Singh G. // Amer. J. Ther. – 2000. – N 7. – P. 115–121.
16. Simon L. S., Lipman A. G., Jacox A. K. et al. Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis and Juvenile Chronic Arthritis // Clinical Guideline No2: American Pain Society. – Glenview, IL. – 2002.
17. Taylor Nelson Sofres' Healthcare. – Script count., 2002.
18. Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // Nature (New Biol.). – 1971. – 231 : 232–5.
19. Vane J. Towards a better aspirin // Nature. – 1994. – 367 : 215–216.
20. Florida Atlantic University. Most comprehensive analyses of NSAIDs and coxibs // Science Daily. – (2013) (May 31). – www.sciencedaily.com/releases/2013/05/130529190948.htm
21. Jeffrey S. NSAID CV-event risk high overall, but predictable in individuals, says analysis // HeartWire. – 2013 (May 30). – www.theheart.org/article/1545183.do
22. Taha A. S., Angerson W. J., Knill-Jones R. P., Blatchford O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and antithrombotic drugs – a 6-year analysis and comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Aliment Pharmacol Ther. – 2005. – 22 : 285–289.
23. Yusuf S., Mehta S. R., Xie C. et al. Effects of reviparin, a low-molecularweight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation // JAMA. – 2005. – 293 : 427–435.

### Кардиоваскулярные и гастроинтестинальные риски фармакотерапии НПВС: противоречия сохраняются

Вознюк Л. А., Яковлева О. А.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

**Резюме.** Наблюдается недооценка актуальности большинством пациентов риска развития ИМ и летального исхода от сердечно-сосудистых причин на фоне использования НПВС. Результаты анализа должны повлиять на степень информированности больных при принятии индивидуального решения в пользу использования НПВС, в особенности при хроническом болевом синдроме.

**Ключевые слова:** НПВС, кардиоваскулярный и гастроинтестинальный риски.

### Cardiovascular and gastrointestinal risks of NSAID pharmacotherapy: contradictions persist

Vozniuk L. A., Yakovleva O. A.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsia

**Summary.** There is an underestimation by the majority of patients of the relevance of myocardial infarction and cardiovascular death risk in the background of NSAID pharmacotherapy. The results of the analysis should influence the awareness of patients when making individual decisions in favor of NSAIDs, particularly in case of chronic pain syndrome.

**Key words:** NSAIDs, cardiovascular and gastrointestinal risks.