

УДК 615.276(078)

DOI: 10.22141/2224-0713.5.83.2016.78478



СВИРИДОВА Н.К.
Національна медичинська академія последипломного образования
імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

НАПРОКСЕН: НОВАЯ СТРАТЕГИЯ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (научный обзор)

Резюме. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее широко используемыми лекарственными средствами для лечения боли и воспаления, включая нейродистрофические, посттравматические, демиелинизирующие, онкологические заболевания, а также заболевания опорно-двигательного аппарата. НПВП назначают как для краткосрочного, так и для долгосрочного использования. Длительное их применение нередко приводит к побочным эффектам, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. Терапевтическая стратегия эффективного использования НПВП, разработка и использование новых биомаркеров выявления пациентов, наиболее подверженных риску развития гастротоксичности и сердечно-сосудистых осложнений, повысит эффективность лечения различных патологий. Напроксен натрия имеет необходимый спектр терапевтической активности (способность ингибировать воспалительную реакцию, выраженную анальгезирующую активность) в сочетании с наиболее высоким среди НПВП профилем СС-безопасности. Такое сочетанное воздействие делает его перспективным в существующей альтернативной терапии различных воспалительных процессов и боли.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, сердечно-сосудистый риск, гастротоксичность, боль, снижение риска осложнений, напроксен.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее широко используемыми лекарственными средствами для лечения боли и воспаления, включая нейродистрофические, посттравматические, демиелинизирующие, онкологические заболевания, а также заболевания опорно-двигательного аппарата [1–5]. НПВП назначают как для краткосрочного, так и для долгосрочного использования. Длительное применение веществ класса НПВП может привести к опасным для жизни побочным эффектам, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек [6–10]. Терапевтическая стратегия безопасного использования НПВП,

разработка и использование новых биомаркеров для выявления пациентов, наиболее подверженных риску развития гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых осложнений, повысит эффективность лечения различной патологии.

Адрес для переписки с автором:
Свиридова Наталья Константиновна
Кафедра неврологии и рефлексотерапии НМАПО
ул. Баггоутовская, 1, г. Киев, 04107, Украина
E-mail: nmyrashko@ukr.net

© Свиридова Н.К., 2016
© «Международный неврологический журнал», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

Для оценки уровня риска возможных осложнений принято использовать объем прямых сравнительных данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые доступны, с учетом наиболее значимых для клинического анализа вопросов эффективности и безопасности НПВП. Например, данные по эторикоксибу не были доступны в Северной Америке, поскольку он там не используется, однако широко применяется в других странах [11]. Мелоксикам активно используется в Австралии, где он частично заменил рофекоксиб, но данные по нему незначительны [12]. Индометацин до сих пор широко используется при лечении острой подагры [13]. Диклофенак был детально изучен при проведении анализа сердечно-сосудистого риска, его сравнивали с другими широко используемыми препаратами, в частности ибупрофеном и напроксеном, которые, как и диклофенак, доступны во многих странах без рецепта [14, 15]. Наивысшую оценку сравнительной эффективности и безопасности получили три молекулы НПВП (напроксен, целекоксиб и ибупрофен в низких дозах), так как они в большинстве обзоров имеют наиболее низкие риски СС-осложнений, а также широко применяются во всем мире [16].

Неселективные и селективные НПВП: особенности развития риска гастро- и кардиотоксичности

НПВП классифицируют в соответствии с их механизмом действия на неселективные — ингибируют как циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), так и циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) — и селективные: класс НПВП (целекоксиб и рофекоксиб), для которых мишенью является только ЦОГ-2-изоформа фермента, за что и получили название ЦОГ-2-селективных ингибиторов (коксибы). В группе неселективных НПВП различают вещества с большим сродством к ЦОГ-1 (ибупрофен, напроксен) или к ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам) изоформе фермента. ЦОГ-селективность является одним из определяющих факторов, которые учитываются при выборе НПВП для лечения. Фермент ЦОГ в организме выполняет различные функции: ЦОГ-1 экспрессирована в желудке, почках, слизистой кишечника и других тканях [17]. Она защищает слизистую оболочку желудка. Что касается ЦОГ-2, то она играет важную роль в вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов [17]. Экспрессия обеих изоформ, ЦОГ-1 и ЦОГ-2, может быть подавлена при различных патологических состояниях [18]. Вполне вероятно, что классификация ЦОГ-ферментов на две изоформы упрощена [18], например ЦОГ-2 может быть экспрессирована в головном мозге [19], почках [20]. Иммуногистохимические исследования показали экспрессию ЦОГ-2 в легких, щитовидной железе, селезенке и жировой ткани в нормальных условиях [21], поэтому идея, что экспрессия ЦОГ-2 может быть выражена только в условиях, индуцируемых патологическим процессом, малопродуктивна. Об этом также свидетельствуют и последние данные об экспрессии ЦОГ-2 в различных тканях человека в условиях отсутствия воспалительного процесса [1].

Неселективные НПВП в большей мере связаны с такими побочными эффектами, как язвенная болезнь и желудочно-кишечное кровотечение [22]. ЦОГ-2-селективные НПВП демонстрируют менее выраженное влияние на органы желудочно-кишечного тракта, но в большей мере оказывают негативное влияние на сердечно-сосудистую систему [22–24]. Другой подкласс неселективных НПВП (например, индометацин, мелоксикам, нимесулид) блокирует обе изоформы, но имеет более высокое родство к ЦОГ-2, с чем потенциально могут быть связаны более высокие сердечно-сосудистые риски этих молекул согласно данным исследований [25]. Важно учесть, что независимо от механизма действия длительное воздействие любого класса НПВП показало потенциальные неблагоприятные эффекты с развитием риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями или без них. Риски зависят от фармакологических особенностей препарата, продолжительности терапии и дозировки [26, 27]. Пациенты с ранее установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, такими как ишемическая болезнь сердца, гипертония и инсульт, имеют более выраженный риск развития сердечно-сосудистых осложнений после приема НПВП [26, 27]. Пациентам, которые недавно перенесли оперативные вмешательства в отделениях сердечно-сосудистой хирургии, рекомендуется не принимать НПВП в связи с высоким риском развития кардиоваскулярной патологии [28, 29]. Повышенная селективность по отношению к ЦОГ-2 также увеличивает риск различных сердечно-сосудистых заболеваний [30, 31]. Метаанализы нескольких исследований показали, что коксибы связаны с высоким риском атеротромботических сосудистых событий [1, 31].

Для анализа сведений о риске развития основных сердечно-сосудистых событий на фоне приема НПВП, а также основных фармакологических свойств последних [33] изучено 639 РКИ. Данные сравнения коксибов с плацебо были оценены в 184 исследованиях (88 367 участников, 52 466 человеко-лет) и коксибов с неселективными НПВП — в 113 исследованиях (диклофенак в 33 исследованиях, 61 572 участника, 90 644 человеко-года; ибупрофен в 22 исследованиях, 22 225 участников, 11 668 человеко-лет; напроксен в 48 исследованиях, 48 706 участников, 31 631 человеко-год; другие НПВП этого класса в 14 исследованиях, 6192 участника, 928 человеко-лет). Почти все возможные первичные риски были отмечены в РКИ с участием коксибов или высоких доз неселективных НПВП (диклофенак 150 мг в сутки, ибупрофен 2400 мг в день, напроксен 1000 мг в день), при условии учета индивидуальных данных участников [33]. Риск сосудистой смертности был значительно повышен с приемом коксибов (1,58; 99% ДИ 1,00–2,49; $p = 0,0103$), незначительно увеличивался с ибупрофеном (1,90; 0,56–6,41; $p = 0,17$) и не увеличивался с приемом напроксена (1,08; 0,48–2,47; $p = 0,80$).

Риск смерти от любой причины был значительно увеличен (примерно на 25 %) в группе коксибов (1,22; 1,04–1,44; $p = 0,0139$). При этом не было значительных

эксцессов смерти от любой причины в группе ибупрофена в низких дозах (1,61; 0,90–2,88; $p = 0,11$) или напроксена (1,03; 0,71–1,49; $p = 0,88$) [33].

Выявлены данные о повышенном риске основных сердечно-сосудистых событий в течение первых 6 месяцев для коксибов ($p = 0,06$) и диклофенака ($p = 0,0329$). Для симптоматического поражения верхних отделов ЖКТ была определена следующая закономерность повышения риска осложнений в течение первых 6 месяцев: для коксибов (2,55; 99% ДИ 1,49–4,35), диклофенака (3,93; 2,16–7,13), ибупрофена (5,73; 3,24–10,14) и напроксена (6,31; 3,81–10,44) [33].

В целом массив данных РКИ свидетельствует о том, что лечение с помощью НПВП так или иначе связано с определенными рисками. Выход на мировой фармацевтический рынок высокоселективных ЦОГ-2-ингибиторов (коксибов) послужил поводом для исследования влияния всего класса НПВП на органы сердечно-сосудистой системы и риски сердечно-сосудистых осложнений. Представленный в работе анализ данных общемировой практики использования НПВП с точки зрения их безопасности для сердца пациента и разбор ключевых механизмов влияния НПВП на сердечно-сосудистую систему призваны сделать использование веществ упомянутого класса эффективным и безопасным одновременно.

Как минимизировать кардио- и гастротоксичность НПВП

Способность НПВП вызывать язвения и кровотечения в желудке и двенадцатиперстной кишке хорошо известна, кроме того, они воздействуют еще и на дистальную часть кишечного тракта, что подтвердилось при оценке механизмов гастротоксичности [34–36]. В таких ситуациях методы лечения, направленные на предотвращение НПВП-индуцированной патологии желудочно-кишечного тракта, в основном сосредоточены на гастроуденальной повреждении. Наиболее распространенный подход, используемый в клинике для минимизации гастроуденальной патологии, связан с совместным введением ингибиторов протонной помпы (ИПП) и НПВП.

Также доказано, что ЦОГ-2-селективные препараты нарушают баланс между уровнем тромбксана A2 и простаглицина, что ведет к возникновению атеросклероза, тромбоза и другим сердечно-сосудистым осложнениям. На модели развития атеросклероза доказано, что метаболизм простаглицина (PgI2) оказывает влияние на процесс атерогенеза [47]. Среди НПВП напроксен является одним из самых безопасных для сердечно-сосудистой системы (ССС) из-за его устойчивого подавления агрегации тромбоцитов, синтеза тромбксана и одним из наиболее часто рекомендуемых для длительного лечения остеоартрита.

Доказано, что прием высоких доз ибупрофена связан с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимым с эффектом ЦОГ-2-селективного ингибитора целекоксиба [48]. Было высказано предположение о том, что разница между влиянием рофе-

коксиба и других НПВП того же класса на сердечно-сосудистую заболеваемость обусловлена различными химическими свойствами и прооксидантной активностью рофекоксиба [49], а также способностью снижать антиоксидантную эффективность в результате повышенного перекисного окисления липидов [1, 49]. Неблагоприятное влияние рофекоксиба на развитие сердечно-сосудистых заболеваний в конечном счете привело к прекращению использования этого препарата в ряде стран [50].

Результаты, связанные с ССЗ у пациентов, включенных в реестр по атеротромбозу REACH, показали, что у пациентов с установленным диагнозом стабильного атеротромбоза использование НПВП увеличило число случаев инфаркта миокарда и цереброваскулярных заболеваний [51]. Кроме того, доказано, что применение НПВП с другими антиагрегантами (кроме аспирина) увеличило частоту сердечно-сосудистых осложнений, таких как смерть от сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда и инсульта [51]. Хотя некоторые исследования показывают, что ЦОГ-селективность не является определяющим фактором для инфаркта миокарда [52, 53], все же ЦОГ-2-селективные коксибы достоверно повышают число случаев сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с неселективными НПВП [48, 54, 55]. В одном из отчетов метаанализ показал, что около 75 % исследований, изучающих сердечно-сосудистый риск НПВП, сообщили об увеличении частоты сердечно-сосудистых заболеваний в течение первого месяца использования НПВП [56]. В целом различные РКИ показали, что несколько НПВП повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний как в низких, так и в высоких дозах [56–58].

Зависимость повышения риска осложнений от длительности лечения НПВП

В анализе базы данных, опубликованных в период с 1 января 1985 года по 30 ноября 2010 года, которые включали MEDLINE, EMBASE, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, эпидемиологическое исследование веб-сайтов, библиографии соответствующих исследований [59], оценивали данные использования НПВП в течение 1 дня, 1 недели или менее 1 дня (то есть на следующий день произошло неблагоприятное кардиособытие). Наиболее частым результатом был острый инфаркт миокарда; многие исследования включили также патологию коронарных сосудов сердца, инфаркт миокарда и смерть при болезни сердца; в меньшей степени сообщали о развитии инсульта.

В некоторых работах [59] был представлен анализ сравнения эффектов дозы 5 препаратов, которые были оценены в 10 и более РКИ. Половина исследований, освещающих рофекоксиб, предоставили информацию о связанном с ним риске развития осложнений независимо от дозы. Следует отметить, что повышение риска с увеличением дозы было доказано для всех препаратов, кроме напроксена; это увеличение риска было статистически значимым для рофекоксиба, диклофенака,

ибупрофена, но не для целекоксиба. При более высоких дозах было удвоение риска с рофекоксибом. Важно отметить, что из 3 препаратов, доступных без рецепта, ибупрофен и напроксен не показали развития риска при более низких дозах, в отличие от диклофенака, что было связано со статистически значимым увеличением риска при низких дозах.

Напроксен не был связан с повышенным риском в более высоких дозах, в то время как ибупрофен зависел от дозы [59]. Например, в случае рофекоксиба и целекоксиба авторы отметили повышенные риски при низких дозах обоих (≤ 25 мг и ≤ 200 мг/сутки соответственно). Большинство исследований отметили у ибупрофена повышенный сердечно-сосудистый риск (до 78 %) при использовании дозы более чем 1200 мг/сутки. При рассмотрении риска, связанного с использованием безрецептурных НПВП, важно учитывать три фактора: безопасность при низких дозах, с короткой длительностью лечения, а также в группах населения с низким исходным риском сердечно-сосудистых осложнений. Например, в Великобритании максимальные рекомендуемые суточные дозы следующие: ибупрофен 1200 мг/сутки; напроксен 750 мг/сутки; диклофенак 75 мг/сутки [59, 71]. ЦОГ-2-селективный НПВП рофекоксиб в низких дозах (50 мг/сутки) увеличивал риск развития инфаркта миокарда на 0,5 % у 8000 пациентов с ревматоидным артритом по сравнению с 0,1 % у пациентов, получавших напроксен (1000 мг/сутки), что указывает на выраженный протромбогенный эффект рофекоксиба по сравнению с напроксеном [1, 73].

Данный обзор подтвердил увеличение риска в течение первого месяца лечения для некоторых НПВП при оценке длительности лечения и связанного с ним сердечно-сосудистого риска среди когорты больных с перенесенным инфарктом миокарда [59]. Лечение с помощью НПВП было связано с ранним риском рецидива инфаркта или смерти; риск, связанный с рофекоксибом, был повышен после 7–14 суток лечения, с целекоксибом — после 14–30 суток и ибупрофеном — через 7 суток. Из 7 исследований, сообщающих о рофекоксибе, 5 отметили повышенный сердечно-сосудистый риск в течение 30 суток от начала исследования. При использовании целекоксиба риск был очевиден в течение 30 суток в 4 из 8 исследований. В случае ибупрофена риск был повышен в течение 30 суток в 3 из 4 исследований, а также в случае диклофенака в 3 из 4 исследований. Принимая во внимание все НПВП, в 9 из 12 исследований был установлен повышенный сердечно-сосудистый риск в течение первых 30 суток использования. В 3 из этих исследований было отмечено, что риск был повышен в пределах средней продолжительности — 14 суток [1]. Имел ли напроксен преимущество по сравнению с предположительно низким риском целекоксиба и ибупрофена? Данные показывают статистически значимое преимущество напроксена перед ибупрофеном, а риск напроксена и целекоксиба очень похож. Риск мелоксикама на 10 % выше, чем у напроксена. Риск индометацина имел статистически значимое увеличение на 23 % по сравнению с напроксеном. Нимесулид, со-

гласно данным метаанализов, также был связан с более высоким относительным СС-риском.

Использование НПВП у пациентов с предыдущей историей сердечно-сосудистых заболеваний

Большинство исследований были сосредоточены на результатах риска развития сердечно-сосудистых осложнений от НПВП, которые следует использовать с осторожностью у пациентов с предыдущей историей сердечно-сосудистых заболеваний. Важный вывод заключается в том, что неселективные НПВП не только приводят к развитию артериальной гипертензии у нормотензивных и гипертензивных лиц [59], их использование препятствует проявлению антигипертензивных свойств, например, блокаторов кальциевых каналов. Риск возникновения мерцательной аритмии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний также повышен у пациентов с историей этих патологических состояний [1].

Множество системных воспалительных заболеваний ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий, включая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), анкилозирующий спондилит, подагру, псориазический артрит и васкулит сосудов [3]. Данные свидетельствуют о том, что системный склероз и воспалительный миозит также ассоциируются с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых событий. Аутоиммунные или другие артерииты могут усугубить воспаление и спровоцировать разрыв бляшки и тромбоз [10]. Сердечно-сосудистые события у пациентов с ревматическими заболеваниями не возникают исключительно из-за атеросклероза, так как миокардит и другие неишемические причины сердечной недостаточности также способствуют этому [75]. Взаимодействие местного сосудистого и системного воспаления вследствие ревматических заболеваний с традиционными коронарными факторами риска сердечных заболеваний, а также степень неблагоприятных исходов кардиориска в данной группе пациентов остаются невыясненными. Факторы риска, связанные с повышенной смертностью, включают женский пол, высокую СОЭ, постоянные синовиты, эрозии, внесуставные особенности, включая ревматоидные узелки, васкулит и болезни легких, наличие ревматоидного фактора и/или антицитруллинированного пептида антител [76]. Эта ситуация частично отражает повышенную частоту клапанной болезни сердца, неишемической сердечной недостаточности, миокардита и болезни перикарда РА [74].

Поскольку НПВП и антикоагулянты имеют потенциал усиления кровотечения, важно определить фармакокинетические или фармакодинамические взаимодействия между НПВП и пероральным антикоагулянтом, а также оценить безопасность их совместного введения. Напроксен был выбран в качестве репрезентативного НПВП для данного исследования, поскольку он безопасен и хорошо переносится, доступен без рецепта, имеет предсказуемый фармакокинетический профиль

и известный антитромбоцитарный эффект. Основная цель исследования С. Frost et al. [77] заключалась в оценке фармакокинетики напроксена и аписабана при совместном введении у здоровых испытуемых, чтобы продемонстрировать безопасность и переносимость совместного введения напроксена и аписабана. Пациенты (в возрасте 18–45 лет) проходили скрининг в течение 21 дня. Критерии исключения: женщины (беременные или детородного возраста), использование гормональных контрацептивов в течение 3 месяцев до исследования, желудочно-кишечные заболевания, наличие в анамнезе кровотечения или нарушений коагуляции, воздействие в течение 4 недель лекарственных средств, увеличивающих кровотечение. Дизайн исследования: в 1-й день все испытуемые получали разовую дозу аписабана 10 мг перорально (лечение А). На 4-й день, в соответствии со схемой рандомизации, пациенты были разделены в соотношении 1 : 1 для получения пероральной дозы напроксена до 500 мг (лечение В) или пероральной дозы аписабана 10 мг + напроксена 500 мг (лечение С). Длительность лечения — 14 дней. При оценке полученных результатов и фармакокинетических параметров профили концентрации времени напроксена были сходными в присутствии и в отсутствие аписабана. Совместное введение аписабана не оказывало влияния на фармакокинетику напроксена: 90% доверительное среднее геометрическое соотношение для C_{max} напроксена с аписабаном или без аписабана находилось в интервале эквивалентности (80–125 %). Совместное введение напроксена не оказывало влияния на фармакокинетику аписабана: 90% доверительное среднее геометрическое соотношение для C_{max} аписабана с напроксеном или без напроксена находилось в интервале эквивалентности (125 %). Было установлено, что отсутствовала разница между T_{max} или $T_{1/2}$ аписабана с напроксеном и без него, механизм этого взаимодействия стал результатом лучшей биодоступности аписабана с напроксеном или без [45]. Показатели ингибитора Ха фактора свертывания крови и МНО были одинаковыми при использовании аписабана [78, 79]. Ингибирование активности фактора Ха является предпочтительным методом для оценки фармакодинамики ингибиторов прямого фактора Ха как ответ на МНО, активированное частичное тромбопластиновое время и протромбиновое время и демонстрирует низкую чувствительность и высокую изменчивость. Увеличение ингибитора Ха фактора свертывания крови при аписабане и совместном введении напроксена связано с увеличением концентрации в плазме аписабана [78, 79]. Напроксен не оказывает никакого влияния на МНО или ингибитор Ха фактора свертывания крови, учитывая его антитромбоцитарный эффект [43], наблюдаемый после совместного введения с аписабаном. Эффект снижения риска кровотечения не наблюдался при аписабане в клинических исследованиях при введении его одного [79] или других, более сильных антагонистов тромбоцитов, таких как аспирин или клопидогрель. Был сделан вывод, что 10 мг аписабана отдельно или в комбинации с 500 мг напроксена были безопасными и хорошо

переносились, принимая во внимание, что напроксен является ингибитором агрегации тромбоцитов, поэтому их длительное использование может внести свой вклад в риск снижения кровотечения [77].

Анализ высоких доз напроксена (500 мг два раза в день), который является единственным среди НПВП, полностью подавляющим биосинтез тромбоцитов тромбоксана на протяжении всего 12 часов, показал, что они не увеличивают риск атеротромбоза. Аналогичные результаты появились в РКИ Европейского агентства по лекарственным средствам и лекарственным препаратам, где был сделан вывод, что коксибы должны быть противопоказаны пациентам с ишемической болезнью сердца или инсультом, а также с осторожностью применяться у пациентов с факторами риска развития ишемической болезни сердца. В недавно опубликованном метаанализе рандомизированных исследований показано, что напроксен — самый безопасный выбор, а более высокий уровень риска связан с ибупрофеном, в частности в отношении инсульта. Акцент был сделан на дозу ибупрофена 2400 мг/сутки [80].

Оценка риска ИМ привела к прекращению использования рофекоксиба, так как сообщалось об увеличении на 80 % числа ИМ на рофекоксибе по сравнению с плацебо [82]. Кроме того, ряд когортных исследований показал, что защита от первого или последующего инфаркта миокарда с аспирином может быть снижена в присутствии некоторых НПВП. Влияние аспирина и НПВП на риск развития инфаркта миокарда, с учетом того, что напроксен следует рассматривать как более эффективный с аспирином, чем другие НПВП, впервые было проанализировано с учетом курения, текущего использования противодиабетического лекарственного средства (в качестве маркера диабета), текущего использования антигипертензивных препаратов (в качестве возможного маркера гипертензии), текущего и прошлого использования аспирина и НПВП и категории в анамнезе ИМ. Данные показывают, что использование аспирина и НПВП было связано с повышенным риском развития первого инфаркта миокарда по сравнению с группой контроля [82]. Повышенный риск, связанный с курением и использованием сахароснижающих лекарств и аспирина, имеет ту же величину. Повышенный риск инфаркта миокарда, связанный с НПВП, может возникнуть из-за фармакологического эффекта, такого как ингибирование сосудистого простаглицлина и, как следствие, ускоренное сосудистое заболевание, вторичное по отношению к гипертензии. Кроме того, ибупрофен препятствует антитромбоцитарному эффекту аспирина и, возможно, увеличивает риск инфаркта миокарда у тех, кто принимает аспирин [82–84]. Если ингибирование сосудистого простаглицлина является механизмом, с помощью которого ингибирование ЦОГ-2 повышает риск инфаркта миокарда, можно сделать вывод, что неселективные НПВП связаны с более низким риском и различаются между собой. При взаимодействии между тромбоцитами и эндотелием простаглицлин ограничивает ответ на тромбоксан A2 [82]. Теоретически неселективные НПВП, которые ока-

зывают существенное влияние на тромбоксан, следует отграничить от тромботической тенденции селективных ингибиторов ЦОГ-2, и есть данные в пользу эффективности напроксена [85].

При выборе НПВП, кроме анамнеза заболевания, следует учитывать и другие факторы риска развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных патологий, такие как пол, возраст, популяционные особенности заболеваемости, сопутствующие заболевания и состояния.

Почему мы выбираем напроксен?

Данный обзор содержит информацию [60–62] о сердечно-сосудистом риске при сравнении нескольких НПВП: пироксикама, этодолака, индометацина и мелоксикама. По литературным данным, этодолак был изучен более широко и имел профиль риска, аналогичный рофекоксибу. Индометацин имеет профиль сердечно-сосудистого риска, аналогичный диклофенаку, но ассоциируется с высоким риском развития желудочно-кишечного повреждения, а также побочными эффектами со стороны центральной нервной системы [65, 66]. Мелоксикам похож на ибупрофен и целекоксиб и, вероятно, имеет уровень риска серьезных желудочно-кишечных событий, подобный диклофенаку [67], однако, принимая во внимание его относительную ЦОГ-2-селективность, рекомендовано избегать его назначения пациентам с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. Подобные предположения высказываются и в отношении весьма популярного нимесулида, который также обладает более выраженным сродством к ЦОГ-2 и склонен достаточно серьезно повышать риски сердечно-сосудистых осложнений: относительный риск сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема нимесулида — 1,69 (95% ДИ 1,43–1,99), мелоксикама — 1,24 (95% ДИ 0,99–1,55) [52].

Еще один обзор контролируемых исследований для оценки основных сердечно-сосудистых событий, связанных с использованием различных НПВП в разных дозах, а также в группах с низким и высоким уровнем риска сердечно-сосудистых событий [59], проведен с привлечением 30 РКИ, где проанализировали 184 946 сердечно-сосудистых событий в 21 когортном исследовании (более 2,7 млн пациентов). Из широко используемых препаратов (десять или более исследований) самые высокие риски были отмечены у рофекоксиба, 1,45 (95% ДИ 1,33–1,59), а самые низкие — у ибупрофена в низких дозах, 1,18 (1,11–1,25), и напроксена, 1,09 (1,02–1,16). Риск повышен при использовании низких доз рофекоксиба, 1,37 (1,20–1,57), целекоксиба, 1,26 (1,09–1,47), диклофенака, 1,22 (1,12–1,33), и возрастал в каждом конкретном случае с использованием более высоких доз. При использовании ибупрофена риск отмечался только с более высокими дозами. Только при использовании напроксена риск оставался минимальным как при высоких, так и при низких дозах. Из менее изученных препаратов эторикоксиб, 2,05 (1,45–2,88), этодолак, 1,55 (1,28–1,87) и индометацин, 1,30 (1,19–1,41), имели самые высокие риски. В парных сравнениях эторикоксиб имел более высокий риск, чем ибупрофен, RRR = 1,68

(99% ДИ 1,14–2,49) и напроксен, RRR = 1,75 (1,16–2,64). Напроксен был связан со значительно меньшим риском, чем ибупрофен, RRR = 0,92 (0,87–0,99) [59].

Сегодня доказано, что напроксен показывает наименьший риск сердечно-сосудистых событий среди НПВП. Такое его действие объясняется особенностью влияния на ЦОГ-ассоциированные системы агрегации тромбоцитов (тромбоксан А2) и эндотелийзависимой вазодилатации (простациклин). Оказывая так называемый аспириноподобный эффект, напроксен обратимо связывается с ЦОГ-1 тромбоцитов, снижая при этом образование тромбоксана А2 — вещества с проагрегантной активностью. Снижение уровня тромбоксана А2 в крови обеспечивает уменьшение риска тромбоэмболических осложнений на фоне терапии НПВП. В то же время напроксен в гораздо меньшей степени, чем остальные (особенно ЦОГ-2-селективные НПВП), угнетает образование простациклина — вещества с вазодилатирующим эффектом, что делает его применение более безопасным с точки зрения возможных вазоспастических явлений микроциркуляторного русла. Такое особое влияние напроксена на данные системы дает нам возможность проводить терапию посредством НПВП с минимальными рисками СС-осложнений, а мировой научной общественности — характеризовать напроксен как препарат выбора для пациентов с наличием СС-рисков в анамнезе. Стоит также отметить, что данные о влиянии напроксена на образование тромбоксана и простациклина находят свое клиническое подтверждение: так, ингибирование синтеза тромбоксана А2 было более выраженным (75 %) по сравнению с ингибированием простациклина (50 %) после перорального введения 500 мг напроксена здоровым добровольцам [1, 69].

По мнению Консультативного комитета безопасности лекарственных средств и Консультативного комитета по управлению рисками лекарств (США, 2014), у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, сердечной недостаточностью, гипертонией и другими факторами риска развития ССЗ доказан более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с использованием НПВП [70]. Комитет пришел к выводу о том, что повышенный риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий (тромбоз, инфаркт миокарда и инсульт) связан с НПВП, количество которых должно быть уменьшено за счет возможного использования самой низкой эффективной дозы в течение короткого периода времени [1]. Пациенты, принимающие НПВП в среднем 4 раза в сутки, имеют больше шансов на развитие желудочно-кишечных осложнений, чем люди, не принимающие их, а также больший относительный риск развития сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений во время лечения [59].

Напроксен? Налгезин Форте!

Несмотря на свою популярность за рубежом (напроксен входит в тройку наиболее назначаемых препаратов от боли в США и Великобритании), в нашей стране данный препарат, без преувеличения, находится на начальных этапах своего восхождения. Во многом

это обусловлено дороговизной производства данной весьма современной молекулы и отсутствием четких рекомендаций по ведению пациентов высокого СС-риска с болевым синдромом, куда напроксен, вне всякого сомнения, должен быть включен.

С этой точки зрения внимания заслуживает препарат Налгезин Форте компании КРКА. Его активным компонентом является напроксен в виде натриевой соли, что обеспечивает быстрое и полное всасывание после приема препарата внутрь. Благодаря натриевой соли Налгезин Форте обеспечивает выраженный обезболивающий эффект уже с 15-й минуты после приема. Отдельно стоящим пунктом стоит упомянуть еще одну исключительную для класса НПВП характеристику данного препарата — длительность его действия. Благодаря длительному периоду полувыведения (12–15 часов) всего двумя приемами препарата Налгезин Форте специалист при необходимости имеет возможность контролировать болевой синдром в течение 24 часов.

В Украине Налгезин Форте представлен широко известной европейской фармацевтической компанией КРКА. Отличительной чертой данного производителя является вертикально интегрированная система производства и собственный синтез активной субстанции, что в комбинации дает гарантированное высокое качество производимой продукции и ее эффективность в лечебной практике.

Выводы

Наш анализ данных об оценке использования НПВП в РКИ ясно показал, что прием НПВП ассоциирован с повышением риска различных СС-осложнений, а прием напроксена не был связан с повышенным риском развития основных сосудистых событий.

Большая часть информации, доступной для оценки сосудистых рисков, была получена из исследований с участием четырех коксибов (целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб и лумиракоксиб) и трех схем НПВП в высокой дозе (суточная доза диклофенака 150 мг, ибупрофена 2400 мг и напроксена 1000 мг). В целом коксибы повышают риск основных сердечно-сосудистых событий примерно на треть, как сообщалось ранее в метаанализах. Избыточный риск был в основном связан с увеличением риска основных коронарных событий.

Эти результаты аналогичны тем, которые ранее были известны для коксибов, ибупрофена и напроксена, но в отличие от предыдущего анализа исследователи использовали широкий спектр сосудистых исходов и доз НПВП.

Высокие дозы ибупрофена также значительно повышают риск развития основных коронарных событий, но было меньше соответствующих событий при сравнении коксибов с ибупрофеном, поэтому его безопасность (включая возможную актуальность его взаимодействия с аспирином) требует дальнейшего изучения.

Напроксен 1000 мг/сутки не увеличивает риск основных сердечно-сосудистых событий, в соответствии с РКИ, показавшими, что напроксен способен производить ЦОГ-1-торможение, которое является

достаточно продолжительным и интенсивным, чтобы привести к торможению агрегации тромбоцитов, что способствует ослаблению любых неблагоприятных сосудистых эффектов ингибирования ЦОГ-2. Хотя НПВП увеличивают сосудистые и желудочно-кишечные риски в той или иной степени, показано, что подбор различных режимов назначения НПВП с учетом их эффективности в лечении боли и воспаления возможен и целесообразен.

С клинической точки зрения напроксен и низкие дозы ибупрофена имеют наиболее низкие профили сердечно-сосудистых рисков. Это преимущество должно быть сопоставлено с желудочно-кишечными рисками этих препаратов, особенно для ибупрофена и его антагонизма при совместном назначении с аспирином [36]. Вещества с выраженной избирательностью по отношению к ЦОГ-2 практически во всех работах продемонстрировали склонность к высокому уровню осложнений со стороны ССС. Что касается умеренно селективных ЦОГ-2-блокаторов (мелоксикам, нимесулид) — данные исследований подтверждают, что применение этих препаратов было достоверно связано с повышенным риском СС-осложнений в сравнении с напроксеном.

Таким образом, напроксен натрия имеет весь необходимый спектр терапевтической активности (способность ингибировать воспалительную реакцию, выраженную анальгезирующую активность) в сочетании с наиболее высоким среди НПВП профилем СС-безопасности. Такое сочетанное воздействие делает его идеальной перспективой и альтернативой существующей терапии для лечения воспаления и боли.

Список литературы

1. Ghosh R., Alajbegovic A., Gomes A. *NSAIDs and Cardiovascular Diseases: Role of Reactive Oxygen Species* // *Oxid Med. Cell. Longev.* 2015; 536-962.
2. Crofford L.J. *Use of NSAIDs in treating patients with arthritis* // *Arthritis Research & Therapy.* 2013; 15(supplement 3, article S2); doi: 10.1186/ar4174.
3. Cha Y.I., DuBois R.N. *NSAIDs and cancer prevention: targets downstream of COX-2* // *Annual Review of Medicine.* 2007; 58: 239-252.
4. Cuzick J., Otto F., Baron J.A., et al. *Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement* // *The Lancet Oncology.* 2009; 10(5): 501-507.
5. Liggett J.L., Zhang X., Eling T.E., Baek S.J. *Anti-tumor activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase-independent targets* // *Cancer Letters.* 2014; 346(2): 217-224.
6. Lanza F.L., Chan F.K.L., Quigley E.M.M. *Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications* // *The American Journal of Gastroenterology.* 2009; 104(3): 728-738.
7. Lanás Á., Carrera-Lasfuentes P., Arguedas Y., et al. *Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulant* // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2014; doi: 10.1016
8. Lapi F., Azoulay L., Yin H., Nessim S.J., Suissa S. *Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study* // *British Medical Journal.* 2013; 346(7890).

9. Taubert K.A. *Cardiology patient pages: can patients with cardiovascular disease take nonsteroidal anti-inflammatory drugs?* // *Circulation*. 2008; 117(17): e322-e324.
10. Soyun M., Hwang J.E.G., Cui Z., Gomes A.V. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Increased Risk of Sudden Cardiac Death*. — Hauppauge, NY, USA: Nova Science Publisher, 2013.
11. Anonymous. 2011. *Etoricoxib*. Wikipedia: the free encyclopedia. Available: <http://en.wikipedia.org/wiki/Etoricoxib>. Accessed 6 August 2011.
12. Barozzi N., Tett S.E. *What happened to the prescribing of other COX-2 inhibitors, paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs when rofecoxib was withdrawn in Australia?* // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2007; 16: 1184-1191.
13. Rubin B.R., Burton R., Navarra S., Antigua J., Londoño J. et al. *Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120mg once daily compared with indomethacin 50mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial* // *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 598-606.
14. McGettigan P., Henry D. *Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and non-selective inhibitors of cyclooxygenase-2* // *JAMA*. 2006; 296: 1633-1644.
15. Fosbol E.L., Folke F., Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N. et al. *Cause-specific cardiovascular risk associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals* // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2010; 3: 395-405.
16. McGettigan P., Henry D. *Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies* // *PLoS Med.* 2011 Sep; 8(9): e1001098.
17. DuBois R.N., Abramson S.B., Crofford L., et al. *Cyclooxygenase in biology and disease* // *The FASEB Journal*. 1998; 12(12): 1063-1073.
18. Smith W.L., Garavito R.M., DeWitt D.L. *Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2* // *The Journal of Biological Chemistry*. 1996; 271(52): 33157-33160.
19. Maślińska D., Woźniak R., Kaliszek A., Modulska I. *Expression of cyclooxygenase-2 in astrocytes of human bRAin after global ischemia* // *Folia Neuropathologica*. 1999; 37(2): 75-79.
20. Nantel F., Meadows E., Denis D., Connolly B., Metters K.M., Giard A. *Immunolocalization of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human elderly* // *FEBS Letters*. 1999; 457(3): 475-477.
21. Zidar N., Odar K., Glavac D., Jerse M., Zupanc T., Stajer D. *Cyclooxygenase in normal human tissues — is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform?* // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009; 13(9): 3753-3763.
22. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., et al. *Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial* // *The Journal of the American Medical Association*. 2000; 284(10): 1247-1255.
23. Rodríguez L.A.G., Tolosa L.B. *Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population* // *Gastroenterology*. 2007; 132(2): 498-506.
24. Goldstein J.L., Silverstein F.E., Agrawal N.M., et al. *Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor* // *The American Journal of Gastroenterology*. 2000; 95(7): 1681-1690.
25. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R., et al. *NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland* // *European Heart Journal*. 2006; 27(14): 1657-1663.
26. Amer M., Bead V.R., Bathon J., Blumenthal R.S., Edwards D.N. *Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale* // *Cardiology in Review*. 2010; 18(4): 204-212.
27. Rostom A., Moayyedi P., Hunt R. *Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks* // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009; 29(5): 481-496.
28. Nussmeier N.A., Whelton A.A., Brown M.T., et al. *Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery* // *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352(11): 1081-1091.
29. Antman E.M., Bennett J.S., Daugherty A., Furberg C., Roberts H., Taubert K.A. *Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association* // *Circulation*. 2007; 115(12): 1634-1642.
30. Farkouh M.E., Greenberg B.P. *An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs* // *The American Journal of Cardiology*. 2009; 103(9): 1227-1237.
31. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. *Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors* // *The Journal of the American Medical Association*. 2001; 286(8): 954-959.
32. Bhalra N., Emberson J., Merhi A., et al. *Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials* // *The Lancet*. 2013; 382(9894): 769-779.
33. *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 Aug 31; 382(9894): 769-779.
34. Blackler R., Syer S., Bolla M., Ongini E., Wallace J. *Gastrointestinal-Sparing Effects of Novel NSAIDs in Rats with Compromised Mucosal Defence* // *PLoS One*. 2012; 7(4): e35196.
35. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., Pineo G., Chen D., Portman R.J. *Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement* // *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 594-604.
36. Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E., Pineo G., Chen D., Ramirez L.M. *Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement* // *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2487-2498.
37. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. *Apixaban in patients with atrial fibrillation* // *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 806-817.
38. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. // *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation* // *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 981-992.
39. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. // *AMPLIFY Investigators*. *Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism* // *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 799-808.
40. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. // *AMPLIFY-EXT Investigators*. *Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism* // *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 699-708.
41. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A. et al. // *Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines* // *Chest*. 2012; 141: e278S-e325S.

42. Moote C. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain // *Drugs*. 1992; 44(Suppl. 5): 14-29.
43. Shah A.A., Murray F.E., Fitzgerald D.J. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase-2 selectivity // *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38(Suppl. 1): 19-23.
44. Wang L., Zhang D., Raghavan N. et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies // *Drug Metab. Dispos.* 2010; 38: 448-458.
45. Zhang D., He K., Herbst J.J. et al. Characterization of efflux transporters involved in distribution and disposition of apixaban // *Drug Metab. Dispos.* 2013; 41: 827-835.
46. Tracy T.S., Marra C., WRIGHTON S.A., Gonzalez F.J., Korzekwa K.R. Involvement of multiple cytochrome P450 isoforms in naproxen O-demethylation // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 52: 293-298.
47. Rodgers R.P., Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time // *Semin. Thromb. Hemost.* 1990; 16: 1-20.
48. Bhala N., Emberson J., Merhi A., et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // *The Lancet*. 2013; 382(9894): 769-779.
49. Mason R.P., Walter M.F., McNulty H.P., et al. Rofecoxib increases susceptibility of human LDL and membrane lipids to oxidative damage: a mechanism of cardiotoxicity // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2006; 47(supplement 1): S7-S14.
50. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H., et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial // *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352(11): 1092-1102.
51. Kohli P., Steg P.G., Cannon C.P., et al. NSAID use and association with cardiovascular outcomes in outpatients with stable atherosclerotic disease // *The American Journal of Medicine*. 2014; 127(1): 53-60.
52. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R., et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland // *European Heart Journal*. 2006; 27(14): 1657-1663.
53. Mamdani M., Juurlink D.N., Lee D.S., et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study // *The Lancet*. 2004; 363(9423): 1751-1756.
54. Farkouh M.E., Greenberg B.P. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *The American Journal of Cardiology*. 2009; 103(9): 1227-1237.
55. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors // *The Journal of the American Medical Association*. 2001; 286(8): 954-959.
56. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies // *PLoS Medicine*. 2011; 8(9)
57. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial (ADAPT) *PLoS Clinical Trials*. 2006; 1(7, article e33)
58. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention // *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352(11): 1071-1080.
59. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies // *PLoS Med*. 2011 Sep; 8(9): e1001098.
60. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials // *BMJ*. 2006; 332: 1302-1308.
61. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // *BMJ*. 2011; 342: c7086.
62. García Rodríguez L.A., González-Pérez A., Bueno H., Hwa J. NSAID use selectively increases the risk of non-fatal myocardial infarction: a systematic review of randomised trials and observational studies // *PLoS ONE*. 2011; 6: e16780.
63. Lúcio M., Ferreira H., Lima J.L., Reis S. Interactions between oxicams and membrane bilayers: an explanation for their different COX selectivity // *Med. Chem.* 2006; 2: 447-456.
64. Henry D., Lim L.L., García Rodríguez L.A., Perez Gutthann S., Carson J.L., et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis // *BMJ*. 1996; 312: 1563-1566.
65. Rubin B.R., Burton R., Navarra S., Antigua J., Londoño J., et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial // *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 598-606.
66. Anonymous. 2011. Indomethacin: drug information provided by Lexi-Comp. The Merck Manual for Health Care Professionals. Available: <http://www.merckmanuals.com/professional/lexicomp/indomethacin.html>. Accessed 6 August 2011.
67. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K., Alegre C., Baumelou E. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients // *Br. J. Rheumatol*. 1998; 37: 937-945.
68. Undas A., Brummel-Ziedins K.E., Mann K.G. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions // *Blood*. 2007; 109(6): 2285-2292. doi: 10.1182/blood-2006-01-010645.
69. Vesterqvist O., Green K. Effects of naproxen on the in vivo synthesis of thromboxane and prostacyclin in man // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1989; 37(6): 563-565.
70. US Food and Drug Administration. Thrombotic cardiovascular events associated with NSAID use: regulatory history and results of literature search (RCTs). Proceedings of the Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee; February 2014.
71. Kim I.-Y., Park S.-Y., Kang Y., Thapa D., Choi H.G., Kim J.-A. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 in docetaxel-induced cell death of human colorectal cancer cells with different p53 status // *Archives of Pharmacal Research*. 2011; 34(2): 323-330.
72. Ray W.A., Varas-Lorenzo C., Chung C.P., et al. Cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009; 2(3): 155-163.

73. Bombardier C., Laine L., Reicin A., et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // *The New England Journal of Medicine*. 2000; 343(21): 1520-1528.

74. Mason J., Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions // *Eur. Heart J*. 2015 Feb 21; 36(8): 482-489.

75. Kitas G.D., Gabriel S.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives // *Ann. Rheum. Dis*. 2011; 70: 8-14.

76. Wallberg-Jonsson S., Johansson H., Ohman M.L., Rantaa-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.

77. Frost C., Shenker A., Gandhi M. et al. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban // *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2014 Oct; 78(4): 877-885.

78. Barrett Y.C., Wang J., Song Y., Pursley J., Wastall P., Wright R., La Creta F., Frost C. A randomised assessment of the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety interaction between apixaban and enoxaparin in healthy subjects // *Thromb. Haemost*. 2012; 107: 916-924.

79. Frost C., Wang J., Nepal S., Schuster A., Barrett Y.C., Mosqueda-Garcia R., Reeves R.A., La Creta F. Apixaban, an oral,

direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects // *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2013; 75: 476-487.

80. Shah A.A., Murray F.E., Fitzgerald D.J. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase-2 selectivity // *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(Suppl. 1): 19-23.

81. Jettette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides // *Arthritis Rheum*. 2013; 65: 1-11.

82. Hawkey C., Hawkey G., Everitt S. Increased risk of myocardial infarction as first manifestation of ischaemic heart disease and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2006 Jun; 61(6): 730-737.

83. Kurth T., Glynn R.J., Walker A.M., Chan K.A., Buring J.E., Hennekens C.H., Gaziano J.M. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by non steroidal anti-inflammatory drugs // *Circulation*. 2003; 108: 1191-5.

84. Patel T.N., Goldberg K.C. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction // *Arch. Intern. Med*. 2004; 164: 852-6.

85. Capone M.L., Tacconelli S., Sciulli M.G., Grana M., Ricciotti E., Minuz P., Di Gregorio P., Merciaro G., Patrono C., Patrignani P. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects // *Circulation*. 2004; 109: 1468-71.

Получено 16.08.16 ■

Свиридова Н.К.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

НАПРОКСЕН: НОВА СТРАТЕГІЯ ЗНИЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Резюме. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є найбільш широко застосовуваними лікарськими засобами для лікування болю і запалення, включаючи нейродистрофічні, посттравматичні, демієлінізуючі, онкологічні захворювання, а також захворювання опорно-рухового апарату. НПЗП призначають як для короткострокового, так і для довгострокового використання. Тривале їх застосування нерідко призводить до побічних ефектів, в основному з боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи і нирок. Терапевтична стратегія ефективного використання НПЗП, розробка і використання нових біомаркерів виявлення пацієнтів, найбільш схильних

до ризику розвитку гастротоксичності і серцево-судинних ускладнень, підвищить ефективність лікування різних патологій. Напроксен натрію має необхідний спектр терапевтичної активності (здатність пригнічувати запальну реакцію, виражену анальгезуючу активність) у поєднанні з найбільш високим серед НПЗП профілем СС-безпеки. Такий поєднаний вплив робить його перспективним в існуючій альтернативній терапії різних запальних процесів і болю.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, серцево-судинний ризик, гастротоксичність, біль, зниження ризику ускладнень, напроксен.

Svyrydova N.K.

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

NAPROXEN: A NEW STRATEGY TO REDUCE THE CARDIOVASCULAR RISK OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (Scientific Review)

Summary. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used medications for the treatment of pain and inflammation, including neurodystrophic, post-traumatic, demyelinating, oncology diseases, as well as diseases of the musculoskeletal system. NSAIDs are prescribed for both short-term and long-term use. Their prolonged use often leads to the side effects, mainly gastrointestinal, cardiovascular and renal. The therapeutic strategy for the effective application of NSAIDs, development and use of new biomarkers to identify patients most at risk for gastrototoxicity

and cardiovascular complications will increase the efficiency of the treatment for various pathologies. Naproxen sodium has the desired spectrum of therapeutic activity (ability to inhibit the inflammatory reaction, expressed analgesic activity) in combination with the highest profile of cardiovascular safety among the NSAIDs. This combined action makes it promising in the existing alternative therapy of various inflammations and pain.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, cardiovascular risk, gastrototoxicity, pain, reducing the risk of complications, naproxen.