

# Безопасность использования НПВП среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

■ **Свиридова Н.К.**

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и рефлексотерапии НМАПО имени П.Л. Шупика

## Резюме

Сегодня в медицинской практике неуклонно растёт количество пациентов, которые в течение длительного времени при развитии острого или хронического болевого синдрома вынуждены использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В настоящее время актуальной является проблема относительной сердечно-сосудистой безопасности применения НПВП, что вызывает серьёзную обеспокоенность в лечении пациентов с выраженной сосудистой коморбидностью. Безопасное использование НПВП, особенно среди пациентов пожилого возраста, которые могут подвергаться высокому риску ССЗ или неблагоприятным желудочно-кишечным (ЖК) осложнениям, является постоянной проблемой для врача. Хотя результаты PRECISION дают общее представление об общей безопасности этих НПВП, выводы об относительной безопасности целекоксиба, напроксена и ибупрофена сложны и представляют собой сохраняющиеся пробелы в знаниях. В популяции с низким уровнем риска, в которой большинство пациентов получали лечение с целью снижения риска, данные свидетельствуют о том, что краткосрочные КР, связанные со всеми тремя препаратами, действительно низки и схожи. Остаётся открытым вопрос относительно влияния продолжительности лечения и дозы применения НПВП на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Мета-анализ не выявил повышенного риска НПВП при использовании в течение менее 30 дней или менее чем в полных дозах. Рекомендовано оценивать использование НПВП у пациентов на основе индивидуальных факторов риска для оптимизации баланса между противовоспалительным и потенциальным нежелательным явлением.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, сосудистая коморбидность, лечение боли, высокий риск осложнений, неблагоприятные желудочно-кишечные осложнения, сердечно-сосудистая безопасность

Сегодня в медицинской практике неуклонно растёт количество пациентов, которые в течение длительного времени при развитии острого или хронического болевого синдрома вынуждены использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В настоящее время актуальной является проблема относительной сердечно-сосудистой безопасности применения НПВП, что вызывает серьёзную обеспокоенность в лечении пациентов с выраженной сосудистой коморбидностью. Безопасное использование НПВП, особенно среди пациентов пожилого возраста, которые могут подвергаться высокому риску ССЗ или неблагоприятным желудочно-кишечным (ЖК) осложнениям, является постоянной проблемой для врача. Значительный рост острых и хронических ССЗ значительно изменил актуальность информации использования НПВП особенно у пациентов с повышенным риском инфаркта миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), инсультом [1, 2, 3]. Однако первичные механизмы увеличения риска ССЗ с НПВП остаются спорными. Одним из приоритетных направлений в лечении таких пациентов является предоставление экспертных консультаций о балансировании кардиорисков с доказанными терапевтическими преимуществами этих лекарств, особенно когда для эффективного лечения хронической боли требуются более высокие дозы и длительное лечение.

Механизма действия НПВП связан с обеспечением обезболивающего и противовоспалительного действия при блокаде циклооксигеназы (ЦОГ), которая существует в 2 изоформах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2, участвующих в активации эйкозаноидов, которые выполняют несколько функций при нормальном гомеостазе или развитии заболевания. В механизмах действия активизируется простагландин (АА) из клеточной мембраны с помощью липазы, прежде всего фосфолипазы А<sub>2</sub>, и последующим превращением простагландина (PG) в PGH<sub>2</sub>-синтазу. Также описана роль метаболитов АА, вырабатываемых ЦОГ в гомеостазе и влиянии на сосудистый тонус и тромбоз. PGH<sub>2</sub> метаболизируется тканеспецифическими изомеразам, такими как тромбоксансинтаза в тромбоцитах, в тромбоксан (TX) А<sub>2</sub> [4, 5]. TXA<sub>2</sub> индуцирует агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию (протромботические эффекты), а PGI<sub>2</sub> индуцирует вазодилатацию с об-

разованием оксида азота и ингибирует агрегацию тромбоцитов (антитромботические эффекты) [3, 4, 6].

НПВП классифицируются на основе их относительной селективности в отношении ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Неселективные НПВП ингибируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Эти агенты включают диклофенак, напроксен, ибупрофен, индометацин и аспирин. Коксиб – это НПВП, которые специфичны для ЦОГ-2 и включают рофекоксиб и целекоксиб. НПВП обратимо ингибируют фермент ЦОГ и имеют более длительный период полувыведения по сравнению с аспирином, который предотвращает образование агрегации тромбоцитов ТХА2 и ТХА2 для жизни тромбоцитов. Ингибирование ЦОГ-1 служит основой для кардиопротективного действия аспирина и других НПВП.

Почему актуальна проблема использования аспирина? Доказано, что среди пациентов, перенесших инсульт, прием аспирина является основным источником снижения смертности и снижения риска развития повторного инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) [7, 8, 19, 20]. Предотвращение будущих сосудистых событий имеет решающее значение для снижения заболеваемости/смертности пациентов с инсультом, поскольку риск является самым высоким в течение 1 года после развития инсульта [14, 15, 22]. Антигипертензивная, антитромботическая, антикоагулянтная, антидиабетическая и липидснижающая терапия составляют основу современных вторичных профилактических стратегий для инсультов и других типов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [13, 20, 21]. Комбинированная терапия с использованием статинов, аспирина и антигипертензивных средств была связана с сокращением инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и риска смертности по сравнению с монотерапией [16, 17, 22] и 80% снижением общего риска сердечно-сосудистых событий, когда аспирин, бета-блокаторы, липидснижающие препараты и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента были использованы одновременно [25]. Следовательно, большинство исследований рекомендуют, чтобы вторичные профилактические вмешательства для инсульта (включающие антигипертензивную, статинотерапию и антитромботическую терапию) должны быть начаты незамедлительно после инсульта для достижения целей снижения риска сосудистых событий [23].

ЦОГ-2-специфические ингибиторы были разработаны для их противовоспалительных свойств при минимизации неблагоприятных эффектов, связанных с ЖКТ при ингибировании ЦОГ-1 [24]. Тем не менее, эти лекарственные средства имеют потенциальный недостаток в увеличении риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний на основании отсутствия ингибирования ЦОГ-1 и связанной с ним антиагрегантной активности и ингибирования продуцирования эндогенной антитромботической молекулы PGI<sub>2</sub>. Хотя характеристики избирательности ЦОГ отдельных НПВП определены, трудно понять, как профиль избирательности ЦОГ среди НПВП может быть перенесен на риск побочных эффектов для конкретных пациентов в клинической практике [7].

Большинство механизмов развития кардиального риска (КР) связаны с неблагоприятными эффектами ингибирования ЦОГ. На основании исследования 8852 случаев, связанных с нефатальным развитием ИМ, сообщалось о 35% риске ИМ у пациентов, получавших НПВП, что было более выраженным в течение первого месяца лечения. В этом исследовании увеличение суточной дозы НПВП, а не селективность ЦОГ-2, как оказалось, определяло степень ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 *in vivo* и являлось основным предиктором повышенного риска ИМ [8, 9]. Недавние наблюдения показывают, что НПВП являются мощными индукторами генерации активных кислорода (ROS) в клетках сердечной мышцы и индуцируют кардиотоксичность с помощью ROS-зависимого механизма, включающего дисфункцию митохондрий и протеасом [9, 11, 19]. Связь длительного применения НПВП с развитием сердечно-сосудистых заболеваний может объясняться частично и этим механизмом.

В 2017 году вышло наибольшее число публикаций, в которых анализировалась доказательная база крупномасштабных проспективных рандомизированных исследований и получена оценка комплексной безопасности целекоксиба, ибупрофена и напроксена (PRECISION) [10]. В метаанализе оценки данных принимало участие около 500 000 пациентов для выявления и устранения существующих пробелов относительно сравнительной сердечно-сосудистой безопасности применения НПВП и оказания помощи клиницистам в принятии решений при выборе тактики лечения. Достоверно доказано, что при использовании НПВП следует выбирать минимальные и минимально эффективные дозы этой группы препаратов, учитывая, что риск осложнений зависит от продолжительности лечения и дозы препарата. Многоцентровое крупномасштабное исследование PRECISION [10] проведено с целью оценки влияния целекоксиба, ибупрофена или напроксена на развитие кардиориска у пациентов с артритом при повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний. Рандомизация была стратифицирована в соответствии с диагнозом артрита (остеоартрит или ревматоидный артрит), использование аспирина и регион проживания пациента. При рандомизации пациенты получали целекоксиб 100 мг, ибупрофен 600 мг либо напроксен 375 мг. Впоследствии у пациентов с ревматоидным артритом максимальная доза увеличивалась (целекоксиб, 200 мг, ибупрофен 800 мг, или напроксен 500 мг). Для пациентов с остеоартритом допускалось увеличение дозы ибупрофена и напроксена, но повышение целекоксиба было ограничено на основе регуляторных ограничений для каждой страны (например, FDA или Европейским обществом по лекарственным средствам). Повышенный КР был определен как наличие риска или высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, сахарный диабет считался «эквивалентом КР». Первичный результат включал нефатальный ИМ или нефатальный инсульт. Вторичные результаты включали в себя первое появление серьезного неблагоприятного события со стороны ССС (включая смерть от геморрагического инсуль-

та), нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализацию при развитии нестабильной стенокардии или транзиторной ишемической атаки или реваскуляризации. Сохранение боли при артрите (с использованием визуальной аналоговой шкалы) и клинически значимые ЖКТ события (определяемые как язва желудка или двенадцатиперстной кишки, кровоизлияние, обструкция желудка или острое кровоизлияние ЖКТ неизвестного происхождения) оценивались как вторичные конечные точки. В исследовании принимали участие 24 222 пациента, которые были рандомизированы в период 2006–2014 гг. Средняя продолжительность лечения и последующего наблюдения составляли приблизительно 20–34 месяца у всех пациентов.

Первичный вывод заключался в том, что целекоксиб был не ниже исходного первичного КР для дозирования как напроксена, так и ибупрофена (целекоксиб против напроксена, отношение рисков [HR]: 0,93, 95% ДИ: 0,76–1,13, целекоксиб против ибупрофена, HR: 0,85, 95% ДИ: 0,70–1,04,  $P < 0,001$ ) и анализ, представляющий КР, происходящие во время или в течение 30 дней после прекращения лечения (целекоксиб против напроксена, HR: 0,90, 95% ДИ: 0,71–1,15, целекоксиб против ибупрофена, HR: 0,81, 95% ДИ: 0,65–1,02,  $P < 0,001$ ). Общая частота событий была низкой: 2,3% в группе целекоксиба, 2,5% в группе напроксена и 2,7% в группе ибупрофена. Вторичный исход крупных неблагоприятных событий, связанных с КР, также не показал существенной разницы между целекоксибом и напроксеном (HR: 0,97, 95% ДИ: 0,83–1,12,  $P = 0,64$ ) и целекоксибом и ибупрофеном (HR: 0,87, 95% ДИ: 0,75–1,01,  $P = 0,06$ ).

«Серьезные» ЖКТ-события были значительно ниже в группе целекоксиба, чем напроксена (HR: 0,71, 95% ДИ: 0,54–0,93,  $P = 0,01$ ) или ибупрофена (HR: 0,65, 95% ДИ: 0,50–0,85,  $P = 0,002$ ). Не наблюдалось никаких различий в «клинически значимых» ЖКТ-событиях. Вторичный анализ эффективности снижения боли показал недовольное, но более выраженное снижение боли для напроксена по сравнению с целекоксибом или ибупрофеном. Изменение показателя боли в исходном состоянии составило  $-9,3 \pm 0,26$  мм для целекоксиба,  $-9,5 \pm 0,26$  для ибупрофена и  $-10,2 \pm 0,26$  для напроксена ( $P < 0,001$  для напроксена против целекоксиба и  $P = 0,01$  для напроксена против ибупрофена). Дозирование препаратов – одна из важных проблем, которая вызывает вопросы о том, что оценивать в этом исследовании. Хотя средние уровни дозировки для напроксена и ибупрофена были близки к верхней границе диапазона, указанного в протоколе, дозировка целекоксиба была ближе к нижней границе диапазона. Это было обусловлено, по крайней мере частично, тем фактом, что около 90% пациентов имели остеоартрит и протокол с ограничением дозы эскалации у пациентов с остеоартритом. Действительно, относительно низкая доза целекоксиба может приводить к более слабой эффективности, зафиксированной данными по снижению боли, а также ответственна за снижение частоты нежелательных явлений.

Кроме того, тот факт, что назначенные напроксен и ибупрофен пациенты получали в высоких до-

зах указанного протокола (852 мг для напроксена и 2045 мг для ибупрофена), возможно, приводили к более высоким показателям побочных эффектов. Также важно отметить, что клинические испытания и метаанализы продолжают предполагать, что напроксен не имеет значительного увеличения сердечно-сосудистого риска по сравнению с отсутствием лечения [1, 10].

В 2017 г. было проведено рандомизированное клиническое исследование Solomon D.H. et al. [18] для определения относительной сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и почечной безопасности целекоксиба по сравнению с ибупрофеном и напроксеном у пациентов с хронической болью при остеоартрите (ОА) и ревматоидном артрите (РА). Оценивали пациентов с умеренным или высоким сердечно-сосудистым риском при использовании целекоксиба 100–200 мг, ибупрофена 600–800 мг или напроксена 375–500 мг. Основные результаты оценивали при первом появлении серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE – major adverse cardiovascular events), желудочно-кишечных расстройств и нарушений со стороны почек и смертности. У пациентов подгруппы с ОА значительно снизился риск MACE, сравнивая целекоксиб с ибупрофеном (HR 0,84, 95% ДИ 0,72–0,99), но нет существенной разницы при сравнении. В подгруппе пациентов с РА сравнение целекоксиба с ибупрофеном и целекоксиба с напроксеном для событий MACE выявлено HR 1,06 (95% ДИ 0,69–1,63) и 1,22 (95% ДИ 0,78–1,92) соответственно. HR для желудочно-кишечных событий в группе с ОА, сравнивающих целекоксиб с ибупрофеном, составлял 0,68 (95% ДИ 0,51–0,91) и с напроксеном 0,73 (95% ДИ 0,55–0,98). Таким образом, целекоксиб в представленных дозировках вызывал аналогичный или низкий сердечно-сосудистый риск, желудочно-кишечный риск и риск осложнений со стороны почек по сравнению с ибупрофеном и напроксеном у пациентов с ОА и РА.

## Вывод

Хотя результаты PRECISION дают общее представление об общей безопасности этих НПВП, выводы об относительной безопасности целекоксиба, напроксена и ибупрофена сложны и представляют собой сохраняющиеся пробелы в знаниях. В популяции с низким уровнем риска, в которой большинство пациентов получали лечение с целью снижения риска, данные свидетельствуют о том, что краткосрочные КР, связанные со всеми тремя препаратами, действительно низки и схожи.

Однако низкие и аналогичные показатели побочных эффектов для ибупрофена и напроксена в PRECISION противоречат одному «безопасному» неселективному НПВС для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Остается открытым вопрос относительно влияния продолжительности лечения и дозы применения НПВП на риск сердечно-сосудистых заболеваний. Мета-анализ не выявил повышенного риска НПВП при использовании в течение менее 30 дней или менее чем в полных дозах.

Рекомендовано оценивать использование НПВП у пациентов на основе индивидуальных факторов риска для оптимизации баланса между противовоспалительным и потенциальным нежелательным явлением. Совокупность доказательств будет способствовать предотвращению использования НПВП, если это возможно, у пациентов с ССЗ или с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. При использовании следует выбирать кратчайшую и минимальную эффективные дозы, учитывая доказательства того, что риск зависит от продолжительности лечения и дозы препарата.

### Список літератури

- Pepine C. J., Gurbel P. A. (2017) Cardiovascular safety of NSAIDs: Additional insights after PRECISION and point of view. *Clinical Cardiology*, no 1.
- Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. (2017) Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*, no 357, pp. 190–199.
- Kirkby NS, Lundberg MH, Harrington LS, et al. (2012) Cyclooxygenase-1, not cyclooxygenase-2, is responsible for physiological production of prostacyclin in the cardiovascular system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, no 109, pp.17597–17602.
- Yu Y., Ricciotti E., Scalia R., et al. (2012) Vascular COX-2 modulates blood pressure and thrombosis in mice. *Sci Transl Med*, no 4, pp. 132–154.
- Majed BH, Khalil RA. (2012) Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. *Pharmacol*, no 64, pp. 540–582.
- Zarraga IG, Schwarz ER (2007) Coxibs and heart disease: what we have learned and what else we need to know. *J Am Coll Cardiol*, no 49, pp.1–14.
- Wallace JL. (2008) Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol*, no 88, pp.1547–1565.
- García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P (2008) Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol*, no 52, pp. 1628–1636.
- Ghosh R, Alajbegovic A, Gomes AV. (2015) NSAIDs and cardiovascular diseases: role of reactive oxygen species. *Oxid Med Cell Longev*, no 536962.
- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. (2016) PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*, no 375, pp. 2519–2529.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. (2014) Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, no 64, pp. 2713–2714
- Chenggui Zhang, Guodong Wang, Xiaoyang Liu. (2017) Safety of continuing aspirin therapy during spinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, no 96(46), pp. 8603.
- Hall R, Mazer CD. (2011) Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg*, no 112, pp. 292–318.
- Macchi L, Sorel N, Christiaens L. (2006) Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance. *Curr Pharm Des*, no 12, pp. 251–8.
- Park HJ, Kwon KY, Woo JH. (2014) Comparison of blood loss according to use of aspirin in lumbar fusion patients. *Eur Spine J*, no 23, pp.1777–82
- Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, et al. (2010) To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth*, no 104, pp. 305–12
- Park JH, Ahn Y, Choi BS, et al. (2013) Antithrombotic effects of aspirin on 1- or 2-level lumbar spinal fusion surgery: a comparison between 2 groups discontinuing aspirin use before and after 7 days prior to surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*, no 38, pp. 1561–5.
- Solomon D.H., Husni M.E., Wolski K.E., Wisniewski L.M. (2017) Differences in Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*, pp. 404–20
- Bronnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P. (2001) Long-term survival and cause of death after stroke. *Stroke*, no 32, pp. 2131–6.
- Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Makuch RW, Sarrel PM, Roberts RS, et al. (2000) The Stroke Prognosis Instrument II (SPI-II): a clinical prediction instrument for patients with transient ischemic and non-disabling ischemic stroke. *Stroke*, no 31, pp. 456–62.
- Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, et al. (2005) Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*, no 36, pp. 720–3.
- Lafeber M, Spiering W, van der Graaf Y, Nathoe H, Bots ML, Grobbee DE, et al. (2013) The combined use of aspirin, a statin, and blood pressure-lowering agents (polypill components) and the risk of vascular morbidity and mortality in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, no 166, pp. 282–9.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. (2014) Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association // American Stroke Association. *Stroke*, no 45(7), pp. 2160–236.

24. Svyrydova N.K., Sereda V.H., Popov O.V., Pavliuk N.P., Usovych K.M., Svystun V.Iu. (2015) Deheneratyvno-dystrofichni zakhvoriuvannia khrehta: osoblyvosti diahnostryky ta likuvannia. [Degenerative-dystrophic diseases of the spine features diagnostics and treatment]. Skhidno-yeuropeiskyi nevrolohichnyi zhurnal. no 2, pp. 14–26  
[https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs\\_md\\_cita-d&p=&u=%2Fcitations%3Fview\\_op%3Dview\\_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation\\_for\\_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AYsMSGLbcyi4C%26tzom%3D-120](https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_cita-d&p=&u=%2Fcitations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AYsMSGLbcyi4C%26tzom%3D-120) [in Ukrainian]
25. Murashko N.K., Kustkova H.S. (2010). Diahnostychnе znachennia tsyrkadnykh rytmiv pry hipertenzynii entsefalopatii u khvorykh z kryzovymy stanamy hipertoničnoi khvoroby. [Diagnostic value of circadian rhythms in hypertensive encephalopathy in patients with crisis conditions of hypertensive disease] Medychni perspektyvy, no 15.4.  
[https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs\\_md\\_cita-d&p=&u=%2Fcitations%3Fview\\_op%3Dview\\_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation\\_for\\_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AeflP2zaiRacC%26tzom%3D-120](https://scholar.google.com.ua/citations?user=M0m9l3gAAAAJ&hl=uk#d=gs_md_cita-d&p=&u=%2Fcitations%3Fview_op%3Dview_citation%26hl%3Duk%26user%3DM0m9l3gAAAAJ%26citation_for_view%3DM0m9l3gAAAAJ%3AeflP2zaiRacC%26tzom%3D-120)

## Безпека використання НПЗП серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

**Свиридова Н.К.**

д.мед.н., професор, завідувач кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

### Резюме

Сьогодні в медичній практиці зростає кількість пацієнтів, які протягом тривалого часу при розвитку гострого або хронічного больового синдрому змушені використовувати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). В даний час актуальною є проблема відносної серцево-судинної безпеки застосування НПЗП, що викликає серйозну проблему в лікуванні пацієнтів з вираженою судинною коморбідністю. Безпечне використання НПЗП, особливо серед пацієнтів похилого віку, які можуть піддаватися високому ризику ССЗ або несприятливим шлунково-кишковим (ЖК) ускладненням, є постійною проблемою для лікаря. Результати PRECISION дають загальне уявлення про загальну безпеку цих НПЗП, а висновки про відносну безпеку целекоксибу, напроксену та ібупрофену складні і мають прогалини в знаннях. У популяції з низьким рівнем ризику, в якій більшість пацієнтів отримували лікування з метою зниження ризику ускладнень, отримані дані свідчать про те, що короткострокові серцево-судинні ризики, пов'язані з усіма трьома

препаратами, дійсно низькі і схожі. Залишається відкритим питання щодо впливу тривалості лікування і дози застосування НПЗП на ризик серцево-судинних захворювань. Мета-аналіз не виявив підвищений ризик НПЗП при використанні протягом менше 30 днів або менше ніж в повних дозах. Рекомендовано оцінювати використання НПЗП у пацієнтів на основі індивідуальних чинників ризику для оптимізації балансу між протизапальною і потенційним небажаним явищем.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні препарати, судинна коморбідність, лікування болю, високий ризик ускладнень, несприятливі шлунково-кишкові ускладнення, серцево-судинна безпека

## Safety of NSAID use among patients with cardiovascular diseases

**Svyrydova N.**

Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

### Summary

Today, in medical practice, the number of patients who for a long time with the development of acute or chronic pain syndrome are forced to use non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is steadily growing. At present, the problem of the relative cardiovascular safety of NSAID use is topical, which causes serious concern in the treatment of patients with severe vascular comorbidity. The safe use of NSAIDs, especially among elderly patients who may be at high risk for CVD or adverse gastrointestinal (GI) complications, is a constant problem for the doctor. Although the results of PRECISION provide an overview of the overall safety of these NSAIDs, the conclusions about the relative safety of celecoxib, naproxen and ibuprofen are complex and represent remaining gaps in knowledge. In a low-risk population in which the majority of patients received treatment for risk reduction, the data indicate that short-term CRs associated with all three drugs are really low and similar. There remains an open question about the effect of the duration of treatment and the dose of NSAIDs on the risk of cardiovascular disease. The meta-analysis did not reveal an increased risk of NSAIDs when used for less than 30 days or less than in full doses. It is recommended to evaluate the use of NSAIDs in patients based on individual risk factors to optimize the balance between anti-inflammatory and potential adverse events.

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, vascular comorbidity, pain treatment, high risk of complications, adverse gastrointestinal complications, cardiovascular safety