

Сердечно-сосудистый риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов после госпитализации по поводу тяжелой ишемической болезни сердца

Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для сердечно-сосудистой системы до сих пор является спорным вопросом. По результатам рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний выявлен повышенный риск сердечно-сосудистой патологии при использовании нескольких новейших НПВП из группы селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (коксибов) [1–4]. Однако в отношении традиционных НПВП нет единого мнения об их профиле сердечно-сосудистой безопасности [5]. Мета-анализ обзорных исследований [6, 7] показал, что риск сердечно-сосудистой патологии варьирует в зависимости от конкретного препарата: риск выше у диклофенака, чем у напроксена; а по данным мета-анализа клинических исследований [5] и диклофенак, и ибупрофен имеют показатели риска большие, нежели у напроксена.

Эта проблема тем более актуальна для пациентов с имеющейся тяжелой ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых исходный риск сердечно-сосудистых осложнений уже повышен. За исключением двух коротких исследований парекоксиба/вальдекоксиба [3], все плацебо-контролируемые клинические испытания включали лишь небольшое количество пациентов с недавним анамнезом сердечно-сосудистой патологии. Однако относительная безопасность для сердечно-сосудистой системы и традиционных НПВП и коксибов у пациентов группы высокого риска до сих пор неясна, при этом у существенной части этих пациентов встречаются соответствующие поражения опорно-двигательного аппарата, требующие назначения НПВП. Таким образом, в большом многоцентровом ретроспективном когортном исследовании мы оценивали сердечно-сосудистую безопасность НПВП у больных, госпитализированных по поводу тяжелой ИБС.

ЧТО ИЗВЕСТНО

- На сегодняшний день недостаточно данных о сердечно-сосудистой безопасности отдельных НПВП и коксибов у больных с тяжелой ишемической болезнью сердца.

ЧТО ДАЛО ИССЛЕДОВАНИЕ

- Мы обследовали большую группу больных, госпитализированных по поводу ишемической болезни сердца, в дальнейшем учитывая частоту серьезных коронарных и сердечно-сосудистых осложнений.
- В исследовании учитывали 5 НПВП: напроксен, ибупрофен, диклофенак, целекоксиб и рофекоксиб.
- У больных, госпитализированных по поводу тяжелой ишемической болезни сердца, напроксен имел лучший показатель сердечно-сосудистой безопасности, чем диклофенак, ибупрофен, а также целекоксиб и рофекоксиб в высоких дозах.

Материалы и методы исследования

Когорта и последующее наблюдение

Исследование проводилось с 01.01.1999 по 31.12.2004 с помощью трех больших автоматизированных баз данных: расширенная федеральная программа медицинской помощи штата Теннесси (США) [8, 9], Саскачеванская медицинская база данных в Канаде [10] и База данных семейных врачей Великобритании (БДСВ) [11, 12].

Когорта включала граждан возрастом от 40 до 89 лет, госпитализированных по поводу тяжелой ИБС: острый инфаркт миокарда (ОИМ), реваскуляризация коронарных артерий, нестабильная стенокардия.

Влияние использованных препаратов

Лечение, применявшееся до госпитального этапа, выясняли по записям аптек (Теннесси и Саскачеван) либо терапевтов (БДСВ), которые учитывали дату, наименование препарата, количество, дозу и длительность курса (кроме Саскачевана).

Каждый человеко-день в период последующего наблюдения классифицировали согласно приему конкретного НПВП. Продолжающееся применение определяли как период между датой назначения и окончания курса лечения; недифференцированное применение (отдельная категория, введенная с целью уменьшить излишнее дробление на группы) – с момента окончания курса лечения в течение последующих 90 дней; прошлое использование – использование препарата в оставшиеся 365 дней после окончания продолжающегося применения. Продолжающееся применение комбинации нескольких НПВП составило отдельную категорию. Длительность определялась как сумма дней курса лечения, назначенного за период в 365 дней до определяющей госпитализации, вплоть до начала периода последующего наблю-

Таблица 1. Когортная классификация (по центрам)

Показатель	Все центры	Теннесси	Саскачеван	Великобритания
Количество пациентов	48 566	23 332	12 187	13 047
Средний возраст, годы	64,6	61,2	68,2	67,5
Мужчины, %	57,8	50,6	63,0	65,9
Острый инфаркт миокарда, %	40,0	30,2	39,2	58,1
Коронарная реваскуляризация, %	40,3	53,3	31,3	25,4
Нестабильная стенокардия, %	19,7	16,5	29,5	16,5

дення. Новое использование определялось как курс, начавшийся в период последующего наблюдения, при этом не было никаких предыдущих назначений (в течение 365 дней до определяющей госпитализации, включая день t_0).

Заданные анализы были проведены с данными по следующим НПВП (точка разделения низкой/средней дозы): напроксен (<1000 мг), ибупрофен (≤1600 мг), диклофенак (<150 мг), целекоксиб (≤200 мг) и рофекоксиб (≤25 мг). Эти препараты наиболее

Таблица 2. Исходная характеристика согласно использованию нестероидных противовоспалительных препаратов на момент начала периода последующего наблюдения, в зависимости от возраста и центра исследования¹

Показатель	Исходное использование нестероидных противовоспалительных препаратов					
	Нелеченные	Напроксен	Ибупрофен	Диклофенак	Целекоксиб	Рофекоксиб
Количество пациентов	29313	1188	1228	804	1288	1050
Календарный год начала исследования когорты, среднее	2002	2001	2001	2002	2002	2002
Центр исследования						
Теннеси, %	37,9	87,3	75,7	19,5	70,0	72,7
Саскачеван, %	30,5	6,1	3,6	25,9	21,8	18,4
Великобритания, %	31,6	6,6	20,7	54,6	8,2	9,0
Средний возраст, годы	65,5	60,2	61,0	65,5	66,8	64,7
Мужчины, %	61,5	53,4	51,3	61,3	44,8	47,6
Дни определяющей госпитализации, среднее	6,3	6,2	5,8	6,0	5,6	5,4
Причина определяющей госпитализации						
ОИМ, %	42,9	38,5	38,0	36,8	34,0	38,6
Только коронарная реваскуляризация, %	37,5	40,2	35,7	40,7	43,8	37,1
Только нестабильная стенокардия, %	19,6	21,2	26,3	22,4	22,2	24,3
Тип коронарной реваскуляризации						
АКШ, %	19,4	19,8	19,8	21,6	18,5	14,5
Ангиопластика/стент, %	32,5	34,6	31,0	30,9	38,0	35,7
Другое, %	48,1	45,6	49,3	47,4	43,5	49,8
Индикаторы сопутствующей патологии на начало периода последующего наблюдения						
Шкала риска сердечно-сосудистой патологии, средний балл	9,5	8,9	10,0	9,0	9,9	9,7
Препараты²						
Петлевые диуретики, %	32,7	32,3	33,4	34,0	34,8	36,1
Прочие диуретики, %	24,3	25,6	31,4	28,4	31,6	33,2
Инсулин, %	10,2	10,1	13,0	11,1	10,3	10,8
Небольшие дозы аспирина, %	53,7	56,6	66,2	60,2	59,7	58,4
Прочие антиагреганты, %	33,0	31,4	33,5	32,0	43,7	42,1
Антикоагулянты, %	13,5	5,6	8,5	8,8	11,3	10,1
Нитраты, %	70,4	72,9	75,7	73,0	69,3	74,0
Ингибиторы АПФ/БАР, %	64,2	55,2	63,0	65,2	70,6	67,9
Блокаторы β-адренорецепторов, %	69,3	73,6	70,1	69,7	66,8	67,0
Статины, %	65,0	59,6	65,8	64,6	69,0	69,9
Диагнозы²						
Сердечная недостаточность, %	21,9	19,1	18,6	20,3	21,5	23,1
Сахарный диабет, %	28,7	34,3	32,3	29,4	30,6	31,9
Цереброваскулярная патология, %	11,4	10,2	9,4	9,6	12,1	10,7
Ревматоидный артрит, %	1,3	4,9	5,2	6,6	7,7	5,3
Подagra, %	4,1	8,7	5,5	8,6	7,1	6,5

Примечания: ОИМ – острый инфаркт миокарда, АКШ – арто-коронарное шунтирование, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БАР – блокатор ангиотензиновых рецепторов.¹ Исходное использование НПВП определяется как продолжающийся прием в первые 30 дней периода последующего наблюдения; нелеченные – неиспользование НПВП в последние 365 дней. Не показаны данные для 416 пациентов, принимавших индометацин, 233 пациентов, принимавших вальдекоксиб, 1522 пациентов, принимавших другие препараты или сочетания препаратов, и 11 524 пациентов, принимавших НПВП в анамнезе, но не использовавших НПВП в первые 30 дней периода последующего наблюдения.² В любое время в течение года до определяющей госпитализации, включая день t_0 .

Таблиця 3. Частота тяжкої ішемічної хвороби серця (інфаркт міокарда або смерть) і серйозної серцево-судинної патології (інфаркт міокарда або інсульт)/летальний исход по будь-якій причині в залежності від продовжуваного використання нестероїдних протизапальних препаратів

	Чоловеко-лет	Кількість випадків	Контроль – нелечені			Контроль – напроксен		
			КЗ	95% ДІ	p	КЗ	95% ДІ	p
Тяжка ішемічна хвороба серця¹								
Нелечені	69966	2231	1	Контроль				
В анамнезі	15604	489	0,95	0,86–1,05	0,3242			
Напроксен	1908	49	0,88	0,66–1,17	0,3940	1	Контроль	
Ібупрофен	1613	60	1,18	0,92–1,53	0,1978	1,34	0,92–1,96	0,1280
Диклофенак	1311	47	1,27	0,95–1,70	0,1037	1,44	0,96–2,15	0,0761
Целекоксиб	3140	108	1,03	0,85–1,25	0,7795	1,16	0,83–1,63	0,3798
Рофекоксиб	2482	94	1,19	0,97–1,47	0,0948	1,35	0,96–1,91	0,0886
Серйозна серцево-судинна патологія/смерть²								
Нелечені	69297	4061	1	Контроль				
В анамнезі	15424	887	0,96	0,89–1,03	0,2423			
Напроксен	3404	163	0,91	0,78–1,06	0,2346	1	Контроль	
Ібупрофен	3322	214	1,14	0,99–1,30	0,0726	1,25	1,02–1,53	0,0322
Диклофенак	2436	170	1,38	1,18–1,61	<0,0001	1,52	1,22–1,89	0,0002
Целекоксиб	4245	274	0,99	0,87–1,12	0,8341	1,09	0,89–1,32	0,4047
Рофекоксиб	3641	238	1,07	0,94–1,22	0,2996	1,18	0,97–1,44	0,1046

Примечания: ¹Данные не представлены для препаратов, название которых установить не удалось (410 конечных точек/11 447 человеко-лет), для индометацина (23/500, скорректированный коэффициент заболеваемости (КЗ), 1,38 [0,91–2,08]), вальдекоксиба (20/692, скорректированный КЗ, 0,98 [0,63–1,52]), других лекарств при монотерапии (57/1954) или сопутствующем лечении комбинацией препаратов (12/545). ²Анализ этой конечной точки расширяет определение продолжительного лечения, включая использование препаратов, чьи названия установить не удалось (до 90 дней после окончания периода назначенного лечения), которое снижает возможность ошибки, если пациент при ухудшении состояния прекратит прием НПВП. Данные не приведены для индометацина (75 конечных точек/1155 человеко-лет), вальдекоксиба (42/861), других лекарств при монотерапии (165/2986) или сопутствующем лечении комбинацией препаратов (199/3353).

часто назначались в изучаемой популяции пациентов. В некоторых анализах присутствовали данные по индометацину, вальдекоксибу и другим НПВП, отнесенных в отдельную группу. Назначенный аспирин не относился к НПВП, так как в основном назначался в низких дозах в качестве кардиопротектора.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой исследования была тяжелая ИБС, определяемая как случай острого инфаркта миокарда (ОИМ) или негоспитальной смерти по причине ИБС. ОИМ был критерием включения в когорту за исключением фатальных случаев из-за несоответствия по длительности стационарного пребывания. Смерть по причине ИБС регистрировалась как внезапная коронарная смерть или фатальный инфаркт миокарда (ИМ) у негоспитализированных пациентов и определялась с помощью описанных процедур [12, 25–27].

Вторичная конечная точка представляла собой комбинацию случаев серьезной сердечно-сосудистой патологии (нефатальный ИМ или инсульт) и смерть по любой причине. Инсульт регистрировался в Теннесси и Саскачеване по результатам госпитализации с первичным диагнозом геморрагического или ишемического инсульта; эта процедура показала 86% прогностичности положительного результата [28, 29]. В БДСВ инсульты выделяли с помощью неавтоматизированного пересмотра записей, который в выборке из 119 случаев показал прогностичность положительного результата 76% – для ишемического инсульта и 100% – для геморрагического инсульта [30]. Анализ по этой конечной точке расширил определение продолжительного применения на недифферен-

цированное применение, учет которого снижает возможную системную ошибку из-за прекращения пациентом приема НПВП в результате ухудшения его состояния.

Результаты и их обсуждение

Когорта включала 48 566 пациентов, средний возраст – 65 лет, 58% из них – мужчины (табл. 1). Определяющая госпитализация произошла у 40% больных по причине ОИМ, еще 40% больных были направлены на реваскуляризацию коронарных артерий, оставшиеся 20% имели только нестабильную стенокардию. Около половины пациентов были из Теннесси, средний их возраст был ниже, больше была доля женщин и больные направлялись на реваскуляризацию чаще, чем в других центрах.

После распределения пациентов по категориям в зависимости от исходного приема НПВП (табл. 2) в группах напроксена и ибупрофена больных были в среднем на 5 лет младше, чем в группах других НПВП и в группе, не принимавшей препаратов. Неоднородными были результаты по половой принадлежности в группах: 61% мужчин в группе диклофенака и 45% – целекоксиба. После корректировки по возрасту и центру исследования разница исходного сердечно-сосудистого риска между группами была минимальной. У нелеченных среднее значение сердечно-сосудистого риска составило 9,5 (среднее в популяции) с колебаниями от 9 до 10 в зависимости от НПВП. Доля пациентов из разных центров исследования изменялась в зависимости от применявшегося НПВП: 87% больных в группе напроксена, 70% и более в группах ибупрофена, целекоксиба и рофекоксиба были из Теннесси, тогда как 53% больных в группе диклофенака были из Великобритании.

Таблиця 4. Частота тяжелой ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда или смерть) и серьезной сердечно-сосудистой патологии (инфаркт миокарда или инсульт)/летальный исход по любой причине в зависимости от дозы нестероидных противовоспалительных препаратов

	Человеко-лет	Случаев	Контроль – нелеченные			Контроль – напроксен, ≥ 1000 мг		
			КЗ	95% ДИ	p	КЗ	95% ДИ	p
Тяжелая ишемическая болезнь сердца								
Напроксен, <1000 мг	434	16	1,22	0,74–1,99	0,4325			
Напроксен, ≥ 1000 мг	1474	33	0,78	0,55–1,10	0,1601	1	Контроль	
Ибупрофен, ≤ 1600 мг	706	23	0,99	0,66–1,50	0,9723	1,27	0,75–2,17	0,3771
Ибупрофен, >1600 мг	907	37	1,35	0,97–1,87	0,0742	1,73	1,08–2,76	0,0227
Диклофенак, <150 мг	571	27	1,65	1,13–2,42	0,0094	2,12	1,27–3,53	0,0040
Диклофенак, ≥ 150 мг	741	20	0,97	0,62–1,50	0,8861	1,24	0,71–2,17	0,4481
Целекоксиб, ≤ 200 мг	2194	70	0,94	0,74–1,19	0,5913	1,20	0,79–1,82	0,3896
Целекоксиб, >200 мг	946	38	1,26	0,91–1,73	0,1639	1,61	1,01–2,57	0,0457
Рофекоксиб, ≤ 25 мг	2210	79	1,12	0,90–1,41	0,3111	1,44	0,96–2,16	0,0797
Рофекоксиб, >25 мг	272	15	1,79	1,07–2,97	0,0253	2,29	1,24–4,22	0,0079
Серьезная сердечно-сосудистая патология/смерть¹								
Напроксен, <1000 мг	821	49	1,06	0,80–1,40	0,6709			
Напроксен, ≥ 1000 мг	2582	114	0,85	0,71–1,03	0,1000	1	Контроль	
Ибупрофен, ≤ 1600 мг	1531	102	1,13	0,92–1,37	0,2384	1,32	1,01–1,72	0,0441
Ибупрофен, >1600 мг	1792	112	1,14	0,95–1,38	0,1669	1,34	1,03–1,74	0,0286
Диклофенак, <150 мг	1084	81	1,43	1,14–1,78	0,0016	1,67	1,25–2,23	0,0005
Диклофенак, ≥ 150 мг	1352	89	1,34	1,09–1,65	0,0065	1,57	1,19–2,07	0,0016
Целекоксиб, ≤ 200 мг	2985	194	0,97	0,84–1,12	0,6517	1,13	0,90–1,43	0,2964
Целекоксиб, >200 мг	1261	80	1,04	0,83–1,30	0,7402	1,22	0,91–1,62	0,1826
Рофекоксиб, ≤ 25 мг	3232	211	1,06	0,92–1,22	0,4233	1,24	0,99–1,56	0,0667
Рофекоксиб, >25 мг	410	27	1,19	0,82–1,74	0,3639	1,40	0,92–2,12	0,1201

Примечание: ¹Анализ этой конечной точки расширяет определение продолжающегося лечения, включая использование препаратов, чьи названия установить не удалось (до 90 дней после окончания периода назначенного лечения), которое снижает возможность ошибки, если пациент при ухудшении состояния прекратит прием НПВП.

Отобрано 111 162 человеко-лет периода последующего наблюдения по конечной точке тяжелой ИБС и 3600 клинических случаев (2484 – ОИМ и 1116 – случаев внезапной коронарной смерти) с частотой 3,2 на 100 человеко-лет. Частота ИБС по трем центрам: Теннеси – 3,6 на 100, Саскачеван – 2,7 на 100, Великобритания – 3,1 на 100. При расширении композитной конечной точки на ИМ, инсульт или смерть по любым причинам отобрано 111 103 человеко-лет последующего наблюдения и 6488 клинических случаев (3525 случаев ИМ или внезапной коронарной смерти, 1002 – инсультов, 693 – смерти по другим причинам, связанным с сердечно-сосудистой системой, 1268 – смерти, не связанной с сердечно-сосудистой системой), то есть 5,9 случая на 100 человеко-лет. Заболеваемость составила 6,4 на 100 – в Теннеси, 4,9 на 100 – в Саскачеване, 5,9 на 100 – в БДСВ. Пациенты, продолжающие применение напроксена (табл. 3), имели самый низкий показатель стандартизованного коэффициента как для тяжелой ИБС, так и в случае серьезной сердечно-сосудистой патологии/смерти по любым причинам. В отношении нелеченных пациентов показатели коэффициента заболеваемости – КЗ (95% доверительный интервал – ДИ) составили соответственно 0,88 (0,66–1,17) и 0,91 (0,78–1,06). При сравнении с группой продолжающегося приема напроксена в группе продолжающегося приема диклофенака был повышен риск тяжелой ИБС (1,44 [0,96–2,15], $p=0,076$) и серьезной сердечно-сосудистой патологии/смерти

(1,52 [1,22–1,89], $p=0,0002$), а в группе ибупрофена – повышен риск последней конечной точки (1,25 [1,02–1,53], $p=0,032$).

Напроксен чаще всего (у 77% пациентов группы продолжающегося приема) назначали в дозе ≥ 1000 мг (табл. 4). По сравнению с нелеченными больными, у них не отмечался повышенный риск ни тяжелой ИБС (КЗ=0,78 [0,55–1,10]), ни серьезной сердечно-сосудистой патологии/смерти (КЗ=0,85 [0,71–1,03]). В случае продолжающегося приема высоких доз целекоксиба (>200 мг) и рофекоксиба (>25 мг) повышался риск тяжелой ИБС (КЗ=1,61 [1,01–2,57] и 2,29 [1,24–4,22] соответственно). В группе диклофенака риск серьезной сердечно-сосудистой патологии/смерти был увеличен в случае и низких, и средних дозировок (контроль – высокие дозы напроксена).

Мы оценивали частоту тяжелой ИБС в зависимости от длительности терапии НПВП (рисунок). В группе продолжающегося приема напроксена скорректированный показатель частоты не зависел достоверно от длительности терапии. Однако скорректированные показатели частоты для других исследуемых препаратов были повышены при длительности более 90 дней. КЗ (контроль – нелеченные любым из НПВП) в группе ибупрофена составил 1,67 (1,09–2,57), диклофенака – 1,86 (1,18–2,92), целекоксиба – 1,37 (0,96–1,94), рофекоксиба – 1,46 (1,03–2,07). И наоборот, не было достоверного повышения риска при более длительном применении исследуемого препарата.

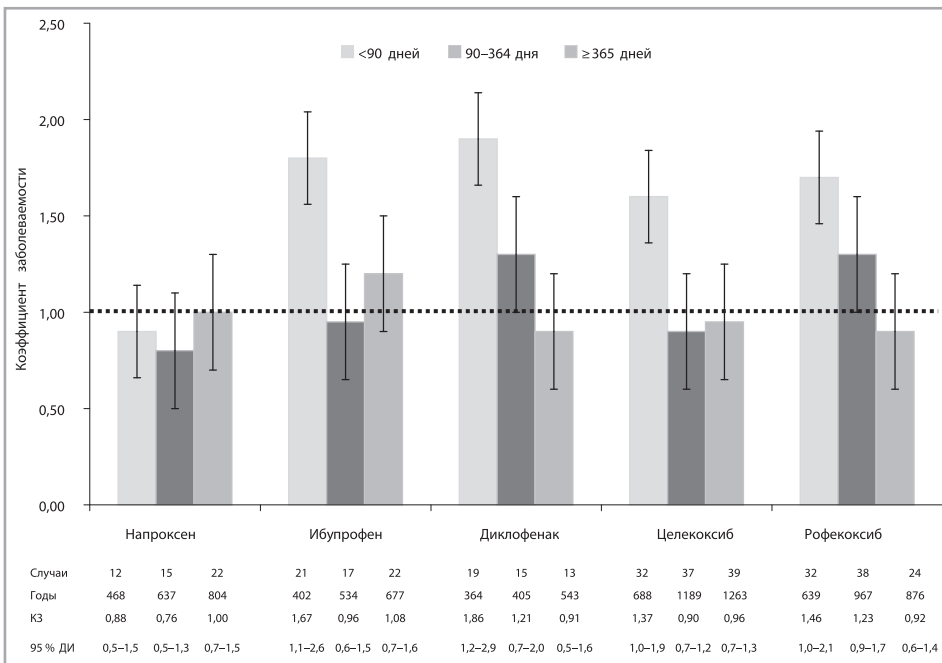


Рисунок. Распространенность ишемической болезни сердца в зависимости от общей длительности продолжающегося приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Референсная категория – нелеченные пациенты (не принимавшие нестероидные противовоспалительные препараты)

Включение больных, принимавших НПВП до начала периода последующего наблюдения (предварительное применение), может привести к недооценке риска, так как период повышенного риска может оказаться вне периода наблюдения [34]. Мы провели анализ группы нового применения препаратов, исключив предварительное применение НПВП (табл. 2). При сравнении нового применения напроксена с показателями нелеченных пациентов

парата. С момента введения в практику коксибов тенденции изменились. Однако даже с учетом селективности к циклооксигеназе 2 результаты исследования механизма действия [36] и клинических исходов [5–7] отличались от результатов однородной по классу препарата группы. Как вид препарата, так и его дозировка, видимо, очень важны в определении сердечно-сосудистой безопасности.

Таблица 5. Относительный риск тяжелой ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда или летальный исход в результате ишемической болезни сердца) в зависимости от использования нестероидных противовоспалительных препаратов по когортному признаку

	Коэффициент заболеваемости 95% ДИ (случаев/лет последующего наблюдения)									
	Напроксен		Ибупрофен		Диклофенак		Целекоксиб		Рофекоксиб	
Основные критерии сердечно-сосудистой патологии										
Острый инфаркт миокарда	0,98	0,65–1,48	1,23	0,86–1,75	1,26	0,86–1,84	0,97	0,72–1,31	1,11	0,81–1,53
(1954/43304)	(24/554)		(31/530)		(27/558)		(45/938)		(40/749)	
Ангиопластика/стентирование	0,99	0,66–1,48	1,28	0,85–1,93	1,00	0,52–1,93	1,15	0,85–1,56	1,49	1,08–2,05
(1123/37769)	(25/857)	(24/632)	(9/378)	(45/1269)	(40/974)					
Верхний тертиль шкалы риска сердечно-сосудистой патологии	0,82	0,53–1,27	1,17	0,82–1,67	1,41	0,98–2,04	1,05	0,81–1,35	1,12	0,84–1,49
(2067/35123)	(21/467)		(32/486)		(29/393)		(65/1088)		(50/812)	
Центр исследования										
Теннесси	0,86	0,63–1,16	1,25	0,94–1,67	1,36	0,83–2,23	1,03	0,81–1,30	1,39	1,10–1,76
(1905/52714)	(43/1655)		(49/1228)		(16/343)		(75/2140)		(75/1702)	
Саскачеван	0,34	0,05–2,44	1,54	0,49–4,80	0,95	0,49–1,83	1,04	0,69–1,59	1,03	0,64–1,67
(798/29838)	(1/135)		(3/68)		(9/357)		(23/732)		(17/523)	
Великобритания	1,61	0,67–3,90	0,77	0,38–1,54	1,45	0,95–2,22	1,15	0,61–2,15	0,23	0,06–0,92
(897/28610)	(5/119)		(8/317)		(22/611)		(10/269)		(2/257)	

Примечание: Референсная категория – пациенты, не использовавшие нестероидные противовоспалительные препараты.

Определение наиболее безопасного для сердечно-сосудистой системы НПВП особенно важен для больных с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией, в этом случае нельзя экстраполировать данные, полученные для групп с невысоким риском. Во-первых, у этих пациентов исходно повышен абсолютный показатель риска, при этом небольшая разница в относительном риске может оказаться значимой. Во-вторых, около 90% таких пациентов принимают низкие дозы аспирина [37, 38], который может каким-либо образом взаимодействовать с НПВП. В-третьих, недавние эпизоды острых патологий (например, ИМ) или примененного лечения (например, чрескожные вмешательства) могут изменять профиль сердечно-сосудистой безопасности НПВП.

По этой причине мы изучали профиль безопасности конкретных НПВП у 50 000 пациентов с недавней госпитализацией по поводу тяжелой ИБС. Самые лучшие показатели сердечно-сосудистой безопасности выявлены у напроксена. По сравнению с нелечеными пациентами группы продолжающегося применения напроксена имели КЗ=0,88 (0,66–1,17) в отношении тяжелой ИБС и 0,91 (0,78–1,06) по композитной конечной точке – ИМ, инсульт, смерть по любой причине. Риск не повышался при назначении повышенных доз напроксена (≥ 1000 мг в день), при использовании коротких курсов, после исключения предварительного применения или среди пациентов из верхней тертили по исходному сердечно-сосудистому риску.

И наоборот, риск повышался в случае применения других НПВП. По сравнению с приемом напроксена, в группе диклофенака риск по композитной конечной точке (ИМ, инсульт, смерть по любым причинам) повышался на 50%. Диклофенак широко используется за пределами США. Он являлся референсным препаратом в нескольких исследованиях клинических исходов при лечении коксибами [39, 40]. Повышенный риск определялся как при низких, так и при средних дозировках (< 150 мг в день). В группе ибупрофена риск по этой конечной точке повышался на 25%. Высокие дозы целекоксиба (> 200 мг в день) и рофекоксиба (> 25 мг в день) также сопровождалась повышением риска тяжелой ИБС по сравнению с применением высоких доз напроксена.

У пациентов, употребляющих диклофенак, ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб общим курсом до 90 дней, повышена частота тяжелой ИБС. Это контрастирует с широко распространяемыми данными *post hoc* анализа результатов исследования APPROVe, предполагающими, что безопасными являются курсы лечения до 18 месяцев [1]. Однако в обзорных исследованиях рофекоксиба риск повышался уже через месяц его применения, а в исследовании VICTOR – через 7,4 мес. Это подтверждает гипотезу, что хотя бы один из механизмов повышенного сердечно-сосудистого риска является острым.

Эти результаты в основном не противоречат данным предыдущих исследований, в которых выборка не была ограничена пациентами с тяжелой ИБС. Плацебо-контролируемые клинические испытания выявили повышенный риск серьезной сердечно-сосудистой патологии при использовании рофекоксиба [1, 7] и целекоксиба в суточной дозе 400 мг и выше [2, 41]. Мета-анализ клинических испытаний [5] и обзорных исследований [6, 7] предполагает, что при использовании напроксена сердечно-сосудистый риск не повышается, тогда как по данным обзорных исследований применение диклофенака связано с повышением риска. Ибупрофен ассоциирован с тенденцией к повышению риска в мета-анализе при дозах > 1800 мг в день [5–7] и с повышением риска летального исхода у недавно госпитализированных пациентов, принимающих низкие дозы

аспирина [42]. В перекрестном анализе пациентов, выписанных после ИМ, Gislason и соавторы отмечают повышенный риск повторного ИМ или смерти при приеме диклофенака, рофекоксиба, целекоксиба, ибупрофена в дозах > 1200 мг в день [43].

Основной ограничивающий фактор нынешнего исследования – начало периода последующего наблюдения через 45 дней после определяющей госпитализации по поводу ИБС. Это было сделано потому, что по базам данных лечение определяется, исходя из амбулаторных назначений, но информации о лечении на стационарном этапе недостаточно. Поэтому лечение в стационаре может оставаться неизвестным, пока пациент не получит назначение уже после выписки (до 34 дней в зависимости от центра исследования). Однако наши данные не могут быть распространены на пациентов в ранний период после выписки, когда применение НПВП связано с наибольшими показателями риска [3].

Другой ограничивающий фактор исследования – неполная информация о некоторых переменных. Хотя на основе базы данных определялся внушительный набор факторов риска, некоторые важные переменные (например, фракция выброса левого желудочка) были недоступны или доступны косвенно (например, только в случае диагноза и лечения сердечной недостаточности). Прием НПВП мог остаться неучтенным в случае, если пациент самостоятельно приобретал препараты без рецепта лечащего врача. Это могло повлиять на группу нелеченных пациентов, в которую и могли попасть те, кто самостоятельно приобрел препараты, оставшиеся, таким образом, неучтенными. Подобным образом может искажаться классификация пациентов, принимающих низкие дозы аспирина, что чаще встречается в центрах Северной Америки. Однако эффект ошибки может быть нивелирован предварительным допущением, что около 90% когорты будут применять низкие дозы аспирина [37, 38]. Таким образом, сравнение с напроксеном приобретает особое значение, так как именно при сравнении между конкретными НПВП подобные ошибки классификации будут нивелироваться.

Несмотря на то, что были использованы три большие базы данных из трех стран, в некоторых отношениях выборка исследования была все же ограничена. Было недостаточно данных для надежного анализа реже используемых НПВП и снижена мощность анализа в подгруппах. Отмечены существенные различия между центрами по профилю применения отдельных НПВП. Напроксен и ибупрофен применяли преимущественно в США у пациентов с низким доходом, а диклофенак – в Канаде и Великобритании. Хотя статистически значимой гетерогенности данных не было (за исключением рофекоксиба), требуются дополнительные исследования на основе популяций, более представительных для США.

Наше исследование представляет информацию о сердечно-сосудистой безопасности отдельных НПВП у пациентов, недавно госпитализированных по поводу тяжелой ИБС. По нашим данным, в этой популяции напроксен показал наилучший профиль сердечно-сосудистой безопасности по сравнению с диклофенаком, ибупрофеном, рофекоксибом в дозе > 25 мг в день и целекоксибом > 200 мг в день.

Ray W.A., Varas-Lorenzo C., Chung C.P., Castellsague J., Murray K.T., Stein C.M., Daugherty J.R., Arbogast P.G., Garcia-Rodriguez L.A. Сердечно-сосудистый риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов после госпитализации по поводу тяжелой ишемической болезни сердца // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2009. – Vol. 2. – P. 155–163