НЕСТЕРОИДНЫЕ противовоспалительные препараты и риск развития сердечной недостаточности

Нестероидные противовоспалительные препараты широко назначаются для лечения острой и хронической боли. Однако их прием часто ассоциирован с повышенным риском развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Поэтому безопасность данных препаратов наряду с их эффективностью является ключевым вопросом при рассмотрении целесообразности назначения лечения, особенно пациентам с высоким риском развития токсических реакций.
Вашему вниманию представлен обзор статьи Andrea Arfè et al. «Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study», опубликованной в *British Medical Journal* (2016;354:i4857), в которой авторы привели результаты исследования относительно связи между использованием нестероидных противовоспалительных препаратов и повышенным риском развития сердечной недостаточности.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – группа лекарственных средств с анальгетическими и противовоспалительными свойствами, которые ингибируют два изоэнзима: циклооксигеназу 1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназу 2 (ЦОГ-2). Со временем было установлено, что вследствие приема ингибиторов ЦОГ-1 проявлялись побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Поэтому в 1990-х гг. на фармацевтическом рынке появились препараты, избирательно ингибирующие ЦОГ-2 (FitzGerald, 2001). Однако в 2000-2003 гг. начали поступать сообщения о побочных реакциях данных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему. Результаты проведенных контролируемых плацебо клинических исследований доказали повышенный риск развития атеротромботических осложнений, связанных с приемом селективных ингибиторов ЦОГ-2. Тем не менее по данным метаанализа рандомизированных и обсервационных исследований, было установлено наличие подобных нежелательных эффектов от использования некоторых традиционных НПВП (Kearney, 2006; García Rodríguez, 2008; McGettigan, 2011; Trelle, 2011; Bhala, 2013; Fabule, 2014). В частности, применение НПВП было ассоциировано с повышенным риском развития сердечной недостаточности (СН) (Bhala, 2013; Scott, 2008; García Rodríguez, 2003). Так, в метаанализе более чем 600 рандомизированных исследований было показано, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 и традиционные НПВП (диклофенак, ибупрофен и напроксен) в высоких дозах в 1,9-2,5 раза повышали частоту госпитализации вследствие СН по сравнению с плацебо (Bhala, 2013). В связи с этим в современных руководствах рекомендовано ограничивать использование НПВП у пациентов с риском возникновения СН и полностью исключить их назначение пациентам с диагностированной СН (McMurray, 2012).

Следует отметить, что до сих пор недостаточно информации о взаимосвязи применения конкретных НПВП (как традиционных, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2) и риске развития СН, а также о зависимости между дозой и побочным эффектом (СН) данных препаратов. Таким образом, СН была включена как отдельный критерий оценки безопасности применения НПВП.

Материалы и методы исследования

Для исследования было использовано пять электронных баз данных из четырех стран: Нидерландов (PHARMO), Италии (OSSIFF, SISR), Германии (GePaRD), Великобритании (THIN). Суммарное количество пациентов составило более 37 млн человек в период с 1999 по 2010 г.

В когорты были включены все пациенты, получавшие за указанный период хотя бы один НПВП. Причинами исключения из исследования, были такие факторы как: пациент не наблюдался у врачей, как минимум, в течение года до включения в когорту; принимал один или более НПВП в течение года, предшествовавшего включению в когорту; имел злокачественные новообразования, за исключением немеланомных новообразований кожи; был госпитализирован по причине СН в течение года, предшествовавшего включению в когорту.

Период наблюдения за каждым участником начинался от его включения в когорты и до случая возникновения

НПВС	Q	P	I^2 (%)	N	Отношение шансов (95% ДИ)
Кеторолак	1,89	0,17	46,97	2	1,85 (1,62-2,12)
Эторикоксиб	21,84	0,000	81,69	5	1,67 (1,38-2,00)
Индометацин	6,42	0,17	37,68	5	1,55 (1,31-1,83)
Набуметон	0,01	0,93	0,00	2	1,48 (1,07-2,06)
Рофекоксиб	6,31	0,10	52,49	4	1,48 (1,25 -1,49)
Пироксикам	5,83	0,21	31,38	5	1,28 (1,16-1,42)
Диклофенак	43,14	0,000	90,73	5	1,21 (1,07-1,37)
Ибупрофен	33,05	0,000	87,90	5	1,24 (1,07-1,43)
Нимесулид	0,34	0,56	0,00	2	1,19 (1,14-1,23)
Напроксен	13,90	0,008	71,22	5	1,18 (1,00-1,40)
Мелоксикам	6,92	0,14	42,22	5	1,04 (0,93-1,16)
Кетопрофен	0,20	0,65	0,00	2	1,04 (0,96-1,12)
Диклофенак (комбинации)	11,96	0,02	66,57	5	1,02 (0,85-1,22)
Ацеклофенак	3,95	0,05	74,66	2	0,97 (0,73-1,28)
Целекоксиб	4,69	0,32	14,62	5	0,96 (0,90-1,02)
Текущее использование любого НПВС	83,57	<0,001	95,21	5	1,24 (1,12 -1,36)

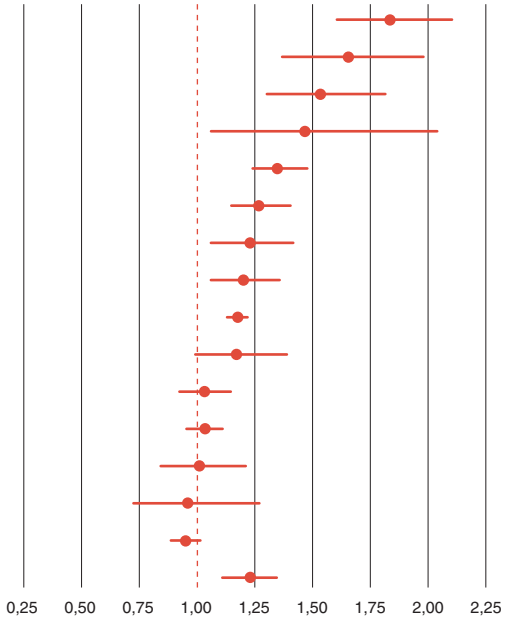

Рис. 1. Обобщенные данные между длительным использованием НПВС и риском развития острой СН

Примечания: Адаптировано согласно Andrea Arfè et al., 2016. Показатели (95% ДИ) были получены путем суммирования коэффициентов базы данных конкретных шансов с использованием случайных эффектов метааналитического подхода. Неоднородность между коэффициентами конкретных шансов базы данных оценивали с помощью критерия Кохрена (Q) (и соответствующее значение P), индекса Хиггинса (I^2). N – количество обобщенных баз данных.

СН (зафиксированной как основной диагноз), злокачественного новообразования (за исключением немеланомных новообразований кожи); исключения из базы данных (смерть, эмиграция и т.п.) или окончания исследования.

Исследование случай-контроль

В опытную группу (случаи) были включены пациенты, у которых в течение периода наблюдения была диагностирована СН, как врачами общей практики, так и при госпитализации.

В контрольную группу (группа сравнения) случайным способом было отобрано 100 лиц, которые находились под наблюдением.

Участники контрольной группы были схожими по полу, возрасту (± один год) и дате включения в когорту (± 28 дней) с пациентами опытной группы.

Применение НПВП

Среди всей когорты было идентифицировано 27 НПВП (23 традиционных и 4 высокоселективных ингибитора ЦОГ-2). Для каждого участника авторы вычислили период приема отдельного НПВС и его суточную дозу. Также были определены три категории приема: текущий прием – препарат принимался на момент возникновения случая СН или не более чем за 14 дней до него; недавний прием – за 15-183 дня до появления случая СН; прием препарата в прошлом – лекарственное средство принималось ранее.

Дневная доза НПВП была выражена в эквивалентах суточной дозы (ЭСД), в зависимости от которой дозировки препарата были разделены на следующие категории: низкая дневная доза (≤ 0,8 ЭСД), средняя (0,9-1,2), высокая (1,3-1,9) и очень высокая (≥ 2 ЭСД).

Статистический анализ

Вначале данные из отдельных баз были собраны воедино с целью последующего совокупного анализа с применением многофакторной регрессионной модели. Так как в литературе упоминалось об относительной безопасности целекоксиба по сравнению с другими НПВП (García Rodríguez, 2003, Huerta, 2006; Bernatsky, 2005; Mamdani, 2004; Mangoni, 2010; McGettigan, 2008; Howes, 2007), в качестве вторичного анализа проводилась оценка отношения шансов (ОШ) развития СН при текущем применении различных НПВП по сравнению с целекоксибом. Поскольку используемые базы данных отличались некоторыми характеристиками популяций, авторы также провели метаанализ.

Результаты исследования

Приблизительно10 млн пациентов, впервые использовавших НПВП, 7 680 181 соответствовали критериям включения в исследование и составили его выборку. Так, участниками стали 24 555 063 человеко-лет наблюдения и среди них было выявлено 9 2163 больных СН, нуждавшихся в госпитализации (37,5 инцидентов на 10 тыс. человеко-лет). Случаи развития СН были сопоставлены с 8 246 403 контрольными случаями.

Средний возраст участников составлял 77 (±11) и 76 (±10) лет среди пациентов с СН и контрольными случаями соответственно. Около 45% были лица мужского пола. По сравнению с контрольными случаями у пациентов с СН было выявлено большее количество сопутствующих заболеваний (преимущественно сердечно-сосудистые, среди которых острый инфаркт миокарда, другие ишемические поражения сердца, фибрилляция предсердий и мерцательная аритмия, заболевания клапанного аппарата сердца и эндокардит),

они чаще получали сопутствующее лечение (антикоагулянты, сердечные гликозиды, нитраты, ингибиторы цитохрома P450 2C9). У 9,1% из числа пациентов с СН и 2,5% из числа контрольных случаев в анамнезе была выявлена СН, как амбулаторный диагноз или как сопутствующая патология при госпитализации в течение года, предшествующего приему НПВП.

Применение НПВП и риск развития сердечной недостаточности

В 16 081 (17,4%) случае развития СН и в 1 193 537 (14,4%) контрольных случаях НПВП применялись в момент возникновения заболевания. Наиболее часто использовались традиционные средства: диклофенак, нимесулид и ибупрофен, а среди селективных ингибиторов ЦОГ-2 – целекоксиб, рофекоксиб и эторикоксиб.

Согласно данным совокупного анализа, у пациентов, принимающих на момент исследования любые НПВП, был выявлен риск развития СН на 20% выше, чем у тех, кто принимал такие препараты ранее (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,17-1,22). Однако доказательств, указывающих на то, что недавний приём любых НПВП был связан с риском развития СН по сравнению с использованием этих препаратов в прошлом (ОШ 1,00; 95% ДИ 0,99-1,02), выявлено не было.

Тем не менее, был обнаружен статистически значимо более высокий риск развития СН, связанный с текущим приёмом девяти отдельных НПВП (кеторолак, эторикоксиб, индометацин, рофекоксиб, пироксикам, диклофенак, ибупрофен, нимесулид и напроксен) по сравнению с прошлым приёмом любых НПВП (рис. 1). Другие, реже используемые НПВП (сулиндак, ацеметацин и дексибупрофен), также ассоциировались с повышенным риском развития СН, хотя их 95% ДИ включали и нулевые значения.

При сравнительной оценке применения целекоксиба с другими НПВП не было выявлено значимого уменьшения риска развития СН. Отношения шансов варьировали от 0,83 (95% ДИ 0,57-1,2) для оксапрозина и до 1,84 для кеторолака (95% ДИ 1,67-2,04).

Применение девяти НПВП статистически достоверно ассоциировалось с риском развития СН, который проявлялся не зависимо от наличия в анамнезе диагноза СН и пола пациентов.

Согласно результатам метаанализа, у пациентов, принимающих любые НПВП, риск развития СН был на 24% выше, нежели у пациентов, принимавших эти препараты в прошлом (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,12-1,36). Кроме того, во время исследования авторы также выявили более высокий риск развития СН при использовании набуметона.

Дозозависимость

Прием очень высоких доз диклофенака, эторикоксиба, индометацина, пироксикама и рофекоксиба приводил к повышению риска развития СН более чем в два раза по сравнению с приемом в анамнезе (рис. 2). Применение высоких доз ибупрофена также сравнительно повышало риск развития СН, несмотря на широкий ДИ. Не было выявлено доказательств того, что целекоксиб, используемый в обычной дозировке,

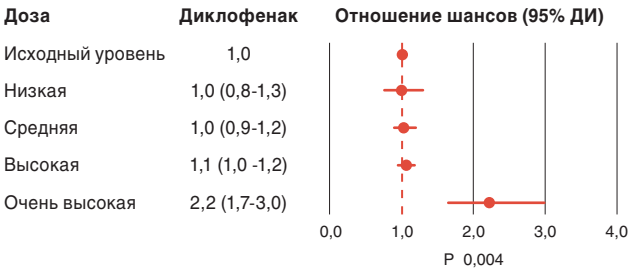

Рис. 2. Взаимосвязь между дозами диклофенака и риском развития СН, по сравнению с предыдущим использованием НПВС

Примечания: Адаптировано согласно Andrea Arfè et al., 2016. ОШ и 95% ДИ были установлены путем условной логистической регрессии после коррекции имеющихся ковариат.

повышает риск развития СН и уровень госпитализации по сравнению с прошлым применением любых НПВП. Однако авторы не исключают повышение риска для очень высоких доз целекоксиба, поскольку у этой категории приема очень широкий ДИ.

Обсуждение

Таким образом, по результатам данного исследования было установлено, что риск развития СН повышен как при приеме селективных ингибиторов ЦОГ-2, так и традиционных НПВП. При этом связь между применением препаратов, их доз и риском развития СН имеет различные факторы.

Прием НПВП подавляет синтез простагландинов, что увеличивает общее периферическое сопротивление и угнетает почечный кровоток, клубочковую фильтрацию и экскрецию натрия (Patrono, 2014; Bleumink, 2003). В совокупности эти механизмы могут стать причиной клинических проявлений СН, особенно у предрасположенных к этому пациентов (Huerta, 2006). Поскольку способность НПВП угнетать синтез простагландинов повышается с увеличением дозировки (García Rodríguez, 2003, Bäck, 2012), потенциально риск развития СН тоже может возрастать.

Также, в данном исследовании была выявлена связь между повышенным риском госпитализации по причине СН и приемом нескольких традиционных НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид, пироксикам и, возможно, набуметон) и двух селективных ингибиторов ЦОГ-2 (эторикоксиб и рофекоксиб). Было показано, что повышенный риск развития СН возникал и у пациентов, которые не имели в анамнезе данного сопутствующего диагноза, то есть такие пациенты, теоретически, не были склонны к развитию сердечной декомпенсации. К тому же было выявлено, что с увеличением дозы большинства НПВП повышается и риск развития СН. Авторы предположили, что индометацин и эторикоксиб увеличивали риск госпитализации пациентов из-за СН даже при приеме средних дозировок.

В ходе исследования не было обнаружено существенной разницы в величине вероятности, с которой отдельные НПВП повышали риск развития СН, между группам пациентов с СН и без СН в анамнезе, а также связи этой величины с полом пациентов. Однако, вполне вероятно, что дизайн данного исследования не позволял идентифицировать разницу между указанными группами.

Сравнение с другими исследованиями

В целом результаты исследования согласуются с результатами предыдущих испытаний. Так, метаанализ Bhala et al. (2013) рандомизированных исследований показал, что риск госпитализаций по причине СН практически удваивается при приеме НПВП по сравнению с плацебо. В другом метаанализе шести исследований не было выявлено разницы в повышении риска развития СН при приеме традиционных НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2 (Scott et al., 2008).

Данные из нескольких опубликованных обсервационных исследований демонстрируют повышенный риск развития СН, связанный с приемом напроксена, ибупрофена, кетопрофена, пироксикама, индометацина и рофекоксиба, но не целекоксиба (García Rodríguez et al., 2003; Huerta et al., 2006; Bernatsky et al., 2005, Mamdani et al., 2004; Mangoni et al., 2010; McGettigan Pet al., 2008). Результаты этих исследований подтверждают, что лечение артрита низкими и средними дозами целекоксиба относительно безопасно для сердечно-сосудистой системы по сравнению с другими селективными ингибиторами ЦОГ-2 (Howes, 2007).

На основании выявленной информации, авторы предположили, что риск развития СН повышается при применении как традиционных НПВП, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Однако величина данного риска колеблется между отдельными препаратами и зависит от дозы (Patrono et al., 2014). Влияние каждого отельного НПВП зависит от комплексного взаимодействия, его фармакологических свойств, в том числе его способности угнетать тромбообразование, повышать кровяное давление, а также от его уникальных свойств присущих каждому отельному соединению (Howes, 2007).

Выводы

Таким образом, результаты данного исследования еще раз подтверждают, что применение традиционных НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2 может быть ассоциировано с повышенным риском госпитализации по причине СН. Величина данного риска колеблется между отдельными препаратами и зависит от дозы. К сожалению, по результатам этого исследования невозможно определить величину риска для отдельных НПВП, по причине небольшого количества зарегистрированных случаев проявления побочных реакций. Поскольку любой потенциальный риск может иметь серьезное влияние на качество здравоохранения в целом, авторы исследование надеются, что представленные ими результаты будут интересны клиницистам и регуляторным органам.

Подготовила ***Лариса Калашник***

Использование нестероидных противовоспалительных препаратов при кардиоваскулярных заболеваниях

Увеличение населения старших возрастных групп отражается на распространенности и структуре заболеваний, характерных для данной когорты. Так, особое значение приобретает выявление коморбидных заболеваний, поскольку повышенная истощаемость и быстрый исход компенсаторных механизмов организма при старении могут вызывать функциональную недостаточность не только той системы, которая поражена, но и других, изменяя клиническую картину заболевания. По данным ВОЗ, неизменно на первом месте среди причин смертности остаются сердечно-сосудистые заболевания.

Физиологические изменения организма при старении предрасполагают к развитию хронической сердечной недостаточности. С возрастом снижается количество кардиомиоцитов и изменяются качества соединительной ткани сердечной мышцы (в том числе накопления амилоида), независимо от исходного уровня артериального давления (АД) происходит повышение жесткости миокарда и возникновение его умеренной физиологической гипертрофии с формированием диастолической дисфункции желудочков. А структурные изменения клапанов (фиброз и кальцификация) и нарушения возбудимости и проводимости, возникающие при уменьшении количества функционирующих клеток в синусовом узле и проводящей системе сердца, могут вызывать снижение систолической функции миокарда.

В то же время одной из лидирующих возрастзависимой причиной функциональной недостаточности и потери трудоспособности у взрослых является остеоартроз (ОА).

По мнению ряда исследователей, связь ОА с заболеваниями сердечно-сосудистой системы может быть обусловлена как общими патогенетическими механизмами, так и другими внешними факторами риска. В патогенезе атеросклероза и ОА немалую роль играет неспецифическое воспаление. Атеросклероз относят к воспалительным заболеваниям, при которых воспаление связано с дислипидемией и хронической иммунной дисрегуляцией. Предполагаемыми маркерами атеросклероза являются С-реактивный протеин (СРП), фибриноген, тканевой активатор плазминогена, фосфолипаза А2, цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли α) и внутриклеточные сигнальные полипептиды.

В ведущих международных рекомендациях по лечению ОА нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) указаны как препараты выбора для купирования суставного болевого синдрома. Тот факт, что у больного старшей возрастной группы с ОА, как правило, одновременно проявляются несколько соматических заболеваний, (в первую очередь сердечная недостаточность), приводит к необходимости жесткой оценки предполагаемой пользы и возможного риска от назначаемой противовоспалительной терапии. К тому же, статистически значимо более высокий риск развития СН, связанный с текущим приёмом девяти отдельных НПВП (кеторолак, эторикоксиб, индометацин, рофекоксиб, пироксикам, диклофенак, ибупрофен, нимесулид и напроксен). Прием НПВП может вызывать дестабилизацию АГ и прогрессирование сердечной недостаточности. В ходе клинических испытаний и с помощью метаанализа Bhala et al. установлено, что прием НПВП пациентами с заболеваниями сердца в анамнезе увеличивает в 10 раз вероятность госпитализации в связи с сердечной недостаточностью, по сравнению с пациентами, не принимающими НПВП (OR=1,6). Также есть данные, что НПВП способны снижать эффективность препаратов, использующихся в стандартной терапии сердечно-сосудистых заболеваний (блокаторов β-адренорецепторов, диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в меньшей степени – антагонистов кальция).

Назначая высокие дозы НПВС (диклофенака, эторикоксиба, индометацина, пироксикама и рофекоксиба) необходимо помнить о прямой дозозависимости препаратов с развитием сердечно-сосудистых осложнений. Чем выше доза препарата, тем выше риск развития СН. По результатам исследований García Rodríguez et al. (2003), было установлено, что риск развития СН повышается при применении как традиционных НПВП, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2. Однако следует отметить, что при применении низких и средних доз диклофенака и кетопрофена риск по сравнению с другими НПВП не увеличивался, а в условиях назначения высоких доз – повышался незначительно (Andrea Arfè et al., 2016).

В ходе ряда рандомизированных контролируемых исследований переносимость и эффективность диклофенака успешно выдерживала сравнение с селективными НПВП и является «золотым стандартом» в лечении болевых синдромов различного генеза.

По данным ряда масштабных исследований (Altman et al., 1988; Чичасова и соавт., 2001; Осипова и соавт., 2006) отличные результаты продемонстрировал также и кетопрофен: не увеличивал риск госпитализации по поводу СН у лиц с этим патологическим состоянием в анамнезе, а у пациентов без СН приводил к незначительному увеличению риска.